

HANDBUCH DER INNEREN MEDIZIN

BEGRÜNDET VON
L. MOHR† UND R. STAEHELIN

DRITTE AUFLAGE

HERAUSGEGEBEN VON
G. v. BERGMANN UND R. STAEHELIN
BERLIN BASEL

UNTER MITWIRKUNG VON
V. SALLE
BERLIN

ZWEITER BAND
BLUTKRANKHEITEN

BERLIN
SPRINGER-VERLAG
1942

BLUTKRANKHEITEN

BEARBEITET VON

PROFESSOR DR. LUDWIG HEILMEYER

OBERARZT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTS-KLINIK JENA

MIT 320 ZUM TEIL FARBIGEN
ABBILDUNGEN



BERLIN
SPRINGER-VERLAG
1942

ISBN-13: 978-3-642-88861-8 e-ISBN-13: 978-3-642-90716-6
DOI: 10.1007/978-3-642-90716-6

**ALLE RECHTE, INSBESONDERE DAS DER ÜBERSETZUNG
IN FREMDE SPRACHEN, VORBEHALTEN.
COPYRIGHT 1942 BY SPRINGER-VERLAG OHG. IN BERLIN.**

Softcover reprint of the hardcover 3rd edition 1942

MEINEM LEHRER

WOLFGANG HEINRICH VEIL

IN DANKBARKEIT

Vorwort.

Die außerordentlichen Fortschritte, welche auf dem Gebiete der Physiologie und Pathologie des Blutes erzielt wurden, zwangen zu einer intensiveren Bearbeitung des Stoffes als in der letzten Auflage. So ist aus dem Kapitel Blutkrankheiten ein eigener Band geworden.

Wie jede zusammenfassende Bearbeitung floß auch diese aus eigener Erfahrung und aus dem Überblick über die Literatur, wobei der ersten Quelle das Primat gehört. Sie liefert erst den Maßstab für die Bewertung der zweiten. Allen klinischen Darstellungen wurde die Erfahrung an dem großen Material von Blutkrankheiten, das die *Medizinische Universitätsklinik* in Jena in den letzten 15 Jahren geliefert hat, zugrunde gelegt. Manche alte Fabel, die sich fortvererbt hat, mußte auf Grund dieser Betrachtung fallen und vieles Neue ist hinzugekommen. Neben dieser Erfassung des klinischen Bildes als lebendige Quelle ist auch die theoretische Betrachtung der Blutkrankheiten heute in eine andere Blickrichtung gerückt. An Stelle der rein morphologischen Darstellung ist der *funktionellen Pathologie*, welche auf dem Gebiete der Blutkrankheiten, vor allem Fragen des Stoffwechsels, der Zellerneuerung und des Zellverbrauches umfaßt, ein breiter Raum eingeräumt. Auf dieser Basis baut sich die moderne Therapie der Blutkrankheiten mit ihren großen Fortschritten in erster Linie auf. Trotzdem durfte die *Morphologie* nicht zu kurz kommen. Sie hat durch die Erweiterung der hämatologischen Untersuchung auf Knochenmarks-, Lymphknoten- und Milzpunkate sogar eine weitaus größere Ausdehnung gefunden als früher. Ihre Ergebnisse wurden berücksichtigt und durch zahlreiche Abbildungen belegt. Ich möchte Fr. LOTTE MÜLLER, welche die Mehrzahl der farbigen Abbildungen teils direkt nach dem Mikroskop, teils nach farbigen Mikrophotogrammen angefertigt hat, für ihre mühevollen Arbeit herzlichst danken. Die Bilder sind größtenteils auf einen einheitlichen Maßstab gebracht. Im Literaturverzeichnis sind nur die neueren Arbeiten berücksichtigt, von den älteren nur diejenigen, welche für die Entwicklung grundlegend waren.

Danken muß ich hier auch Fr. ETTI ELSTER für ihre aufopfernde Tätigkeit beim Lesen der Korrekturen und beim Ergänzen des Literaturnachweises. Nicht weniger gilt mein Dank meiner wissenschaftlichen Mitarbeiterin Fr. VON MUTIUS für viele Spezialuntersuchungen sowie für die Anfertigung vieler farbiger Mikrophotogramme.

Undenkbar wäre die ganze Darstellung ohne Mitwirkung vieler ärztlicher und wissenschaftlicher Kräfte der *Medizinischen Universitätsklinik* in Jena, die ihr Leiter, Prof. Dr. W. H. VEIL, in verständnisvoller und stets fördernder Weise zur Verfügung gestellt hat. So mag der vorliegende Band nicht nur für die Arbeit des Verfassers, sondern gleichzeitig auch für die seines Wirkungskreises Zeugnis ablegen.

Meinem klinischen Lehrer endlich, dessen rege geistige Anteilnahme — und sei es oft im Widerspruch, und gerade dadurch — der ganzen Arbeit viel Antrieb und tiefgründigere Gestaltung verliehen hat, sei das Widmungsblatt als Zeichen des Dankes gesetzt.

Jena, August 1942.

LUDWIG HEILMEYER.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Einleitung	I
Die Erkrankungen des erythrocytären Systems.	
A. Morphologie und Physiologie des erythrocytären Systems	3
I. Die Erythrocytenmorphologie. Untersuchungsmethoden. — Das Plasmamilie u	3
1. Die Erythrocytenzahl	3
2. Der Hämoglobingehalt	4
3. Der Hämoglobingehalt des Einzelerthrocyten; der Färbeindex	6
4. Das ungefärbte Blutpräparat (Nativpräparat)	7
5. Der gefärbte Blutausschlag	7
6. Durchmesserbestimmung	12
7. Das Erythrocytenvolumen	14
8. Die Erythrocytendicke	15
9. Die Erythrocytenresistenz	16
10. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit	17
11. Das Guttadiaphot	20
12. Das Plasmamilie u	21
II. Die Erythropoese	25
1. Embryonale Blutbildung	25
2. Postembryonale Blutbildung	27
3. Extramedulläre Blutbildung	28
4. Die Beurteilung der Regenerationsgröße aus dem peripheren Blut.	29
5. Die fluorescierenden Erythrocyten	34
6. Die Sternalpunktion in ihrer Bedeutung für die Beurteilung der Blutregeneration und als diagnostische Methode	35
7. Erythropoetische Reize und Blutbildungsfaktoren	38
III. Der Hämoglobinstoffwechsel und seine Beziehungen zur Blutbildung und Blutzerstörung	48
1. Das Hämoglobin	48
2. Der chemische Aufbau der Farbstoffgruppe (prothetische Gruppe)	49
3. Der Hämoglobin-Auf- und Abbau im Organismus	51
4. Weitere Abbauprodukte des Hämoglobins.	62
5. Der Eisenstoffwechsel und seine Beziehungen zur Blutbildung	74
IV. Blutgruppen und Blutübertragung	78
Die Bluttransfusion	86
B. Spezielle Krankheitsbilder des erythrocytären Systems	94
I. Anämien	94
1. Die akute Blutungsanämie	97
2. Die Hypochromanämien (Eisenmangelanämien)	103
<i>Die einzelnen Formen der Eisenmangelanämien</i>	107
a) Die chronische Blutungsanämie	108
b) Alimentäre Eisenmangelanämien	111
c) Die Chlorose (Bleichsucht)	115
d) Die essentielle hypochrome Anämie (SCHULTEN). Achylische Chloranämie (KAZNELSON)	125
e) Die essentielle hypochrome Schwangerschaftsanämie	135
f) Sekundäre Eisenmangelanämien infolge Störung der Resorption durch Erkrankungen der Verdauungsorgane	136
g) Die hypochrome Infekt- und Tumoranämie	138
h) Hypochrome Anämien ohne Eisenmangel	140
<i>Die Eisentherapie und verwandte antianämische Mittel</i>	141
<i>Schlußzusammenfassung der Eisenmangelanämien</i>	150

	Seite
3. Die Hyperchromanämien (megalocytäre Anämien)	152
a) Die kryptogenetische perniziöse Anämie (Morbus Biermer-Addison)	153
Geschichtliches und Definition	153
Vorkommen und Häufigkeit	154
Das klinische Bild	155
Die Erscheinungen am Nervensystem (die funikuläre Spinalerkrankung)	162
Die Störungen im Blutsystem	167
Verschiedenheiten des klinischen Bildes. — Frühfälle und Blutkrisen. — Verlauf unbehandelter Fälle	176
Die Wirkung des Leberprinzips auf das Blutsystem.	178
Die Pathogenese	184
Konstitution und Vererbung	192
Kombination mit anderen Erkrankungen	194
Die Behandlung	196
Pathologische Anatomie	204
b) Symptomatische perniziöse Anämien.	205
Die Bothriocephalusperniciosa	205
Die Schwangerschaftsperniciosa	209
Symptomatische perniziöse Anämie bei primären Magen-Darmerkrankungen	210
Symptomatische perniziöse (?) Anämien bei Leber- und Pankreaserkrankungen	212
c) Perniciosaähnliche Anämien bei Sprue, Zöliakie, Pellagra und Vitamin B-Mangelerkrankungen. (Para-Biermer-Anämien, megalocytäre Mangelanämien)	213
d) Die toxisch-hämolytischen Hyperchromanämien	216
Anhang: Die Bleianämie	219
Rückblick.	221
4. Regeneratorische hämolytische Anämien mit besonderen Erythrocytenformen. (Vererbare Formveränderungen der Erythrocyten) (Konstitutionelle hämolytische Anämien)	222
a) Elliptocytose und Elliptocytenanämie (Ovalocystenanämie)	223
b) Der konstitutionelle hämolytische Ikterus. (Konstitutionelle hämolytische Anämie — Kugelzellenanämie und verwandte Formen)	229
c) Die Sichelzellenanämie (Drepanocytenanämie)	260
d) Die Erythroblastenanämie (COOLEYSche Anämie, Mediterrananämie, chronische familiäre Erythrämie)	264
5. Die Erythroblastosen des Erwachsenenalters	271
a) Die Anaemia leuco-erythroblastica mit Myelosklerosis (Typ VAUGHAN)	271
b) Die akute Erythrämie (Myelosis erythraemica, Malattia DI GUGLIELMO)	273
c) Die chronische reine Erythroblastose des Erwachsenen (Typ HEILMEYER-SCHÖNER)	276
d) Die Erythroleukämien	279
6. Endokrine Anämien	279
7. Avitaminotische Anämien	282
8. Die Anämien des Kindesalters	283
a) Die Neugeborenenanämie (Anaemia neonatorum seu congenita, Neugeborenenerythroblastose)	283
b) Die Frühgeburtenanämie	286
c) Die Anaemia pseudoleucaemica infantum (JAKSCH-HAYEM-LUZET)	287
d) Die alimentären Anämien des Kindesalters	289
e) Konstitutionelle infantile perniciosaähnliche Anämie (FANCONI).	289
II. Die Hämoglobinurien	289
III. Die Polyglobulie und Polycythämie. (Erythrocytose und Erythrämie)	298
1. Die Pseudopolyglobulie (Eindickungspolycythämie)	300
2. Symptomatische echte Polyglobulien (Erythrocytosen)	300
a) Polyglobulien bei äußerem Sauerstoffmangel	301
b) Polyglobulien bei innerem Sauerstoffmangel	301
c) Polyglobulien durch Einwirkung von Blutgiften oder blutwirksamen Stoffen	302
d) Splenogene Polyglobulien	302
e) Zentrogene und innersekretorische Polyglobulien	303
f) Gastrogene Polyglobulie	304
g) Polyglobulie als Symptom echter Blutkrankheiten	304

3. Die primäre idiopathische Polycythaemia rubra vera (Morbus VAQUEZ-OSLER oder Erythraemie)	305
--	-----

Die Erkrankungen des leukocytären und retikuloendothelialen Systems.

A. Die weißen Blutkörperchen und die Retikulumzellen. Morphologie und Physiologie	323
I. Herkunft und Einteilung der Leukocyten	323
II. Morphologie und Physiologie der Leukocyten	323
a) Morphologie der Neutrophilen und ihrer Vorstufen	328
b) Pathologische Formen der Neutrophilen.	330
c) Die Funktionen der neutrophilen Granulocyten	332
d) Die eosinophilen Leukocyten	335
e) Die basophilen Granulocyten (Mastzellen)	336
f) Die Lymphocyten	337
g) Die Monocyten	339
III. Die Retikuloendothelzellen der blutbildenden Gewebe	343
a) Die Retikulumzellen des Knochenmarks	344
b) Die Retikuloendothelzellen der Lymphdrüsen	349
c) Die Retikuloendothelzellen der Milz	350
Anhang: Die wichtigsten Färbeverfahren der klinisch-hämatologischen Diagnostik	351
IV. Zahl und Verteilung der weißen Blutkörperchen im peripheren Blut und in den blutbildenden Organen	352
a) Zählung der Leukocyten	352
b) Differenzierung der einzelnen Leukocytenarten	252
c) Die Leukocytenformel des peripheren Blutes	353
d) Die Leukocytenverteilung im Sternalpunktat (Myelogramm)	358
e) Leukocytenverteilung im Milzpunktat (Splenogramm)	360
Anhang: Technik der Milz- und Lymphdrüsenpunktion	360
V. Die Leukocytenregulation	361
VI. Die physiologischen Leukocytenschwankungen	369
B. Die Pathologie des leukocytären Systems	371
I. Die pathologischen reaktiven Leukocytenverschiebungen im Blut	371
1. Die Leukocytenverschiebungen beim akuten Infekt. (V. SCHILLINGS biologische Leukocytenkurve)	371
2. Die einzelnen typischen Reaktionsbilder der Leukocyten	374
II. Konstitutionelle morphologische Leukocyten-Anomalien	379
1. Die PELGER-HÜTERSche familiäre Kernanomalie. (PELGERsche Varietät, pseudo-regeneratives weißes Blutbild).	379
2. Die ALDERSche konstitutionelle Granulationsanomalie der Leukocyten.	381
III. Die infektiöse Mononukleose, i. M., Morbus PFEIFFER. (PFEIFFERsches Drüsenfieber. Lymphämisches Drüsenfieber. Monocytenangina, Lymphoidzellangina)	382
IV. Die Leukämien (Leukosen)	393
1. Allgemeines	393
2. Das Wesen der Leukämien	397
3. Ätiologie der Leukämien	401
a) Erbllichkeit	401
b) Exogene Einflüsse	403
4. Die klinischen Bilder	405
a) Die chronische leukämische Myelose. (Chronische myeloische Leukämie) Myelosen mit Vorherrschen besonderer Zellformen	405
Die aleukämische Myelose	419
b) Die chronische leukämische Lymphadenose (chronische lymphatische Leukämie)	420
c) Die Therapie der chronischen Leukämien	428
d) Die akuten Leukämien	432
e) Tumorbildende Leukämieformen.	443
f) Die Therapie der akuten Leukämien	450
C. Die Pathologie des Retikulo-endothelialen Systems.	450
I. Die symptomatischen reaktiven Erscheinungen am Retikulumzellsystem.	451
a) Reaktionen auf blutbildende Reize	451
b) Immunreaktionen des RES.	452

	Seite
c) Die humoralen Reaktionen des RES.	455
d) Die Retikulumreaktionen bei malignen Tumoren, besonders bei Knochenmarkmetastasen	456
II. Die granulomatösen Retikulumwucherungen	457
1. Die Lymphogranulomatose (Morbus STERNBERG, malignes Granulom, HODGKINSsche Krankheit im engeren Sinne)	458
a) Das klinische Bild	459
b) Die verschiedenen klinischen Verlaufsarten der Lymphogranulomatose	475
c) Pathologische Anatomie, Histologie und Histogenese	479
d) Wesen und Ätiologie der Lymphogranulomatose	481
e) Diagnose und Differentialdiagnose	484
f) Therapie	484
2. Das Lymphogranuloma benignum (SCHAUMANN)-BOECKSche Krankheit. (Lupus pernio — BOECKSches Sarkoid — miliäres Lupoid — Ostitis multiplex cystoides JÜNGLING — Uveoparotitis)	486
III. Die Speicherkrankheiten (histiopathische Retotheliosen).	493
IV. Die leukotischen Retotheliosen (leukämische und aleukämische Retikuloendotheliosen — Monocytenleukämie — Plasmazellenleukämie)	493
a) Die Monocytenleukämie	495
b) Die Plasmazellenleukämie	499
c) Aleukämische Retotheliosen	500
d) Polyblastische Retotheliosen	504
V. Die Tumorbildungen des RES.	505
a) Das Retothelsarkom	506
b) Das Myelom (KAHLERSche Krankheit)	509
c) Extramedulläre Plasmocytome	518
D. Schlußbetrachtung der leukotischen und tumorartigen Erkrankungen des leukocytären und retikuloendothelialen Systems (Hämoblastosen). — Kombinierte Erkrankungen	519

Die hämorrhagischen Diathesen.

A. Physiologie der Blutgerinnung und Blutstillung	521
I. Die Blutgerinnung	521
a) Die Theorie der Gerinnung	523
b) Die Gerinnungszeit und ihre künstliche Beeinflussung	525
c) Die Pathologie der Gerinnungszeit	527
II. Die Blutplättchen (Thrombocyten und die Knochenmarksriesenzellen (Megakaryocyten)	527
III. Der Blutstillungsvorgang	538
IV. Untersuchungsmethoden zur speziellen Diagnostik der hämorrhagischen Diathesen	539
B. Pathologie der Blutgerinnung und Blutstillung	544
I. Hämorrhagische Diathesen mit Gerinnungsstörung des Blutes	544
1. Die echte Hämophilie (Bluterkrankheit)	544
2. Die hereditären und erworbenen Fibrinogenopenien und Afibrinogenämien	552
3. Die Gerinnungsstörung beim Ikterus, bei schweren Lebererkrankungen und bei Neugeborenen (Vitamin-K-Mangelhämorrhagien)	553
II. Hämorrhagische Diathesen mit Plättchenmangel (Thrombopenische Purpuraformen)	555
1. Die essentielle Thrombopenie (Morbus maculosus Werlhofii).	556
2. Symptomatische Thrombopenien	569
a) Die allergischen Arzneimittel- und Nahrungsmittelthrombopenien.	569
b) Thrombopenien bei Knochenmarkserkrankungen	570
c) Symptomatische Thrombopenien beim Infekt.	571
d) Splenopathische Thrombopenien	571
3. Die erblichen Thrombopathien (Pseudohämophilien)	572
a) Die hämorrhagische Thrombasthenie (GLANZMANN)	573
b) Die konstitutionelle Thrombopathie (WILLEBRAND und JÜRGENS)	574
III. Die rein vasculär bedingten Blutungsübel	575
1. Der Skorbut der Erwachsenen (SCHARBOCK, C-Avitaminose).	576
2. Die C-Avitaminose der Kinder (MÖLLER-BARLOWSche Krankheit)	582
3. Die SCHÖNLEIN-HENOCHSche Purpura. [Capillartoxikose (FRANK), anaphylaktoide Purpura (GLANZMANN), essentielle athrombopenische Purpura, Pelliosis (Purpura) rheumatica]	583

	Seite
4. Die Purpura fulminans (HENOCH)	587
5. Symptomatische, vasculäre Purpuraformen	588
6. Die OSLERSche Krankheit (hereditäre hämorrhagische Teleangiectasie seu Angiomatose)	589

Die aplastischen und hypoplastischen Myelopathien (Knochenmarksaplasien).

Einleitung	591
I. Die aplastische Anämie (Panmyelophthise, Panmyelopathie, Aleucia haemorrhagica)	593
II. Die osteosklerotischen Anämien	612
1. Die infantile Form: Typ ALBERS-SCHÖNBERG (eigentliche Marmorknochenkrankheit)	612
2. Die osteosklerotische Anämie der Erwachsenen (Typ HEUCK-ASSMANN (sekundäre Osteosklerosen bei Blutkrankheiten)	614
III. Die splenopathische Markhemmung. Die Anaemia splenica oder der Morbus Banti (Pseudobanti)	617
Primäre splenopathische Markhemmung	619
IV. Kombinierte hämolytische und depressorische Hypersplenie	626
V. Die Agranulocytose (Maligne Neutropenie, SCHULTZsche Agranulocytose)	627

Blutparasiten.

I. Bilharziose (Schistomiasis)	642
Bilharziosis haematobia (Blasen- und Urogenitalbilharziose)	644
Bilharziosis mansoni (Darmbilharziose)	645
Bilharziosis japonica (Katayanakrankheit)	645
II. Filariasis	647
a) Filaria bancrofti (Wucheria bancrofti)	647
b) Andere Filariaarten	650

Anhang.

Zusammenfassende Übersicht über Diagnostik und Klinik der Milzkrankungen.

1. Allgemeine Diagnostik der Milz	651
2. Die Splenomegalien	654
3. Milzinfarkt und Milzabsceß	656
4. Lageveränderungen und Mißbildungen der Milz.	657
Literatur	658
Namenverzeichnis	711
Sachverzeichnis	740

Einleitung.

Noch immer ist es die Lehre von den „Sedes morborum“, die seit MORGAGNI das Denken der Gegenwartsmedizin beherrscht und deshalb auch das geltende Einteilungsprinzip für unsere medizinischen Lehr- und Handbücher bildet. Aber die Entwicklung unserer Wissenschaft ist in vielen Punkten darüber hinausgewachsen, so daß sich manche Schwierigkeit bietet, Organerkrankungen in diesem Rahmen zu schildern, weil wir mehr als früher sehen, daß diese Erkrankungen nur Organreaktionen als Ausdruck eines viel umfangreicheren Geschehens sind. Das Blut nimmt bei solcher Betrachtungsweise eine besonders bevorzugte Stelle ein. Ist es doch überhaupt kein Organ im engeren Sinne, sondern zunächst einmal eine Flüssigkeit, welche alle Zellen des Körpers umspült und deshalb ähnlich wie das Nervensystem ein allumfassendes Verbindungsglied darstellt. Als solches ist es der Träger aller humoralen Korrelationen. Aus dieser Betrachtung ergibt sich, daß das Blut an allen Erkrankungen des Gesamtorganismus oder seiner Teile Anteil nimmt. In der Tat hat der immer mehr verfeinerte Ausbau der analytischen Methoden uns in den Stand gesetzt, bei fast allen Erkrankungen Veränderungen des Blutes nachzuweisen. Man könnte von einer Auferstehung der Humoralpathologie, freilich in einem etwas anderen als dem ursprünglichen Sinne, sprechen. Eine solche Darstellung der Blutveränderungen übersteigt den hier festgelegten Rahmen. Was wir hier schildern wollen, sind im wesentlichen die pathologischen cellulären Veränderungen des Blutes oder Krankheitserscheinungen, für die wir primäre Blutveränderungen verantwortlich machen müssen. Aber auch diese können nur im engsten Zusammenhang mit der Pathologie der blutbildenden und blutzerstörenden Organe, also vor allem von Knochenmark, Milz und Lymphdrüsen, besprochen werden. Was wir an cellulären Bestandteilen im Blut vorfinden, ist selbst nichts Einheitliches. Die Blutzellen sind vielmehr genetisch, morphologisch und funktionell so verschiedenartige Gebilde mit verschiedener funktionspathologischer Bedeutung, daß es gerechtfertigt erscheint, jede Zellart mit ihrem Muttergewebe als gesondertes Organsystem aufzufassen, das jeweils eigene Gesetze des pathologischen Ablaufs erkennen läßt. Aus diesem Grunde lassen sich die Bluterkrankungen je nach dem vorwiegenden Befallensein als Erkrankungen des *erythrocytären*, *leukocytären* und *thrombocytären* Systems darstellen, ohne daß eine zusammenfassende Betrachtung, da wo sie uns klinisch, wie etwa in der *Panmyelopathie*, entgegentritt, zu kurz kommen soll.

Die besondere Stellung, die das Blut im Rahmen pathologischen Geschehens einnimmt, wirft immer wieder die Frage nach der Definition einer Bluterkrankung auf. Die Schwierigkeit der Entscheidung, ob selbständiges Krankheitsbild oder nur sekundäre Reaktion zieht wie ein roter Faden durch die gesamte Blutpathologie. Sie gibt immer wieder zu heftigen Diskussionen bei dieser oder jener Bluterkrankung Anlaß. Der Streit ist häufig unfruchtbar, weil die Entscheidung nicht aus dem Einzelfall heraus zu klären ist, sondern von der Stellungnahme des einzelnen Betrachters den gesamtpathologischen Problemen gegenüber abhängt. Das ganze Problem wird wesentlich einfacher, wenn wir jede Bluterkrankung als Reaktion eines Blutsystems auffassen, die immer in derselben gesetzmäßigen Weise abläuft, gleichgültig, ob sie uns als „primäre Erkrankung“

oder als sekundäre Erscheinung entgegentritt. Ich erinnere in diesem Zusammenhang nur an den hämolytischen Ikterus, an die perniziöse Anämie, an die Eisenmangelanämie, an Aplasien und Leukosen und viele andere Krankheitszustände, die uns teils als selbständige Krankheitsbilder, teils als sekundäre Formen vor Augen treten. Man hat immer wieder gesagt, daß es primäre Bluterkrankungen überhaupt nicht gäbe, sondern daß sie immer eine Ursache haben müßten, die nur das Blut am hauptsächlichsten, d. h. für uns am deutlichsten sichtbar, befällt, während die sekundären Veränderungen für unseren ärztlichen Eindruck nur als Begleitvorgang im Rahmen der sich abspielenden klinischen Erscheinungen imponieren. Aber auch diese Festlegung ist unsicher und stark von äußerlichen Gesichtspunkten diktiert. Denn nicht immer ist das, was uns als besonders eindrucksvolles Symptom erscheint, deshalb auch von besonderer primärer Bedeutung im Gesamtgeschehen. Bei dieser Schwierigkeit der Lage ist es deshalb am zweckmäßigsten, den der Krankheitserscheinung zugrunde liegenden gesetzmäßigen Reaktionsablauf oder den *pathogenetischen Mechanismus*, soweit ein solcher bekannt ist, in den Vordergrund der Betrachtung zu stellen. Dieses Vorgehen empfiehlt sich auch deshalb, weil unser therapeutisches Handeln gerade von diesen Gesichtspunkten heute weitgehend diktiert wird. Da der pathogenetische Mechanismus einer perniziösen Anämie oder eines hämolytischen Ikterus ebenso wie der Reaktionsablauf einer Leukose oder Aplasie stets derselbe ist, gleichgültig ob er als primärer oder sekundärer Vorgang auftritt, so behandeln wir ihn auch mit denselben Mitteln. Natürlich ist daneben auch die Kenntnis der auslösenden Ursache enorm wichtig. Aber es ist unmöglich, die Erkrankung des Blutes nach ätiologischen Gesichtspunkten darzustellen, weil wir wissen, daß ein und dieselbe Ursache zu sehr verschiedenen Reaktionsabläufen führen kann, während umgekehrt ein und dieselbe Bluterkrankung oft durch die verschiedensten Ursachen hervorgerufen wird. So muß die Aufspürung der Ursachen neben die Feststellung des pathogenetischen Zusammenhangs treten und aus diesem Grunde werden wir in der folgenden Darstellung bemüht sein, außer den „primären“ auch die „sekundären“ Krankheitsbilder mit bekannter Ursache zu schildern, die mit den „primären“ denselben pathogenetischen Mechanismus gemein haben. So wird der Mechanismus der Krankheitsentstehung zum Leitmotiv der Einteilung und der Darstellung der Krankheiten des Blutes.

Die Erkrankungen des erythrocytären Systems.

Unter erythrocytärem System verstehen wir die roten Blutkörperchen des peripheren Blutes und die Zellen des Muttergewebes, welche die Aufgabe haben, den laufenden Ersatz für die ständig zugrunde gehenden Erythrocyten zu liefern. Im weiteren Sinne gehören dazu auch noch diejenigen Organe oder Organzellen, die mit der physiologischen Blutzerstörung zu tun haben, also im wesentlichen die Zellen des Retikulo-Endothelialen-Systems.

Die Voraussetzung für eine tiefer gehende Betrachtung der Pathologie des erythrocytären Systems ist nicht nur eine genaue Kenntnis des Morphologischen, wie es sich im peripheren Blute oder im Knochenmark darbietet, sondern auch ein Verständnis derjenigen Vorgänge und treibenden Kräfte, welche der Blutbildung und Blutzerstörung zugrunde liegen. Denn gerade die Pathologie des erythrocytären Systems ist im besonderen Maße von den Störungen des Erythrocytenaufbau und -abbau beherrscht. Aus diesem Grunde ist eine eingehende Erörterung des Hämoglobin- und Eisenstoffwechsels auch von der chemischen Seite her notwendig, sowie eine Darstellung derjenigen Reize und Regulationen, welche den Erythrocytenaufbau und -abbau maßgebend beeinflussen. Wegen seiner praktischen Bedeutung soll an den Schluß dieser Betrachtung noch ein Kapitel über Blutgruppen und Bluttransfusion angefügt werden.

A. Morphologie und Physiologie des erythrocytären Systems.

I. Die Erythrocytenmorphologie.

Untersuchungsmethoden. — Das Plasmamillieu.

1. Die Erythrocytenzahl.

Die Voraussetzung für eine einwandfreie Zählung der roten Blutkörperchen ist eine *richtige Technik der Blutentnahme*. Vor dem Einstich, der mit einer Nadel, Impflanzette oder am besten mit der FRANKESchen Nadel vorgenommen wird, ist für eine gründliche aktive Hyperämie zu sorgen. Dies wird bei Einstich in die Fingerbeere durch ein warmes Handbad, am Ohrfläppchen durch kräftiges Abreiben mit einem äthergetränkten Tupfer erreicht. Der Einstich muß so kräftig gemacht werden, daß das Blut spontan hervorquillt, jedes Stauen und Drücken ist streng zu vermeiden, da es die Blutzusammensetzung verändert. Die Zählung erfolgt nach Aufziehen in die üblichen Mischpipetten in der Zählkammer (Herstellernamen: Zeiß, Leitz u. a. Netzeinteilung nach THOMA-ZEISS, BÜRCKER, SCHILLING u. a.). Als Verdünnungsflüssigkeit zur Zählung der Roten dient HAYEMSche Lösung: Hydrarg. bichlor. 0,5, Natr. sulf. 5,0 Natr. chlor. 1,0 Aqua dest. ad 200,0. Wichtige Fehlerquellen: Schlechtes Mischen, vorzeitige Gerinnung, schlechter Sitz des Deckglases der Zählkammer (NEWTONSche Ringe!), falsches Mitzählen der randständigen Zellen (nur diejenigen auf dem rechten und oberen Rand mitzählen), ungleichmäßige Verteilung in der Zählkammer, Unsauberkeit von Kammer und Pipetten und nicht zuletzt ungenaue Kalibrierung der Pipetten und Fehler der Zählkammer. Meine Nachprüfungen haben in dieser Hinsicht leider häufig Fehler bis zu 15% ergeben. Einwandfreie Geräte liefern die großen Firmen, wenn sie auch etwas teurer sind. Absolut exakte Werte liefert die Kölbenmethode von BÜRCKER (Firma Zeiß, Jena), die im Zweifelsfall zur Kontrolle herangezogen werden soll. Ausführliche Schilderung der Technik siehe in den methodischen Werken von BÜRCKER, NÄGELI, SCHILLING, SAHLI, DOMARUS u. a. Kritik und Fehlerdiskussion bei ENGHOFF.

Die Normalzahl der Erythrocyten wird im allgemeinen beim Manne mit 5 Millionen, bei der Frau mit 4,5 Millionen angegeben, was auch mit neuesten Untersuchungen gut übereinstimmt (OSGOOD, HEILMEYER und HAUSOLD u. a.).

Die Zahl der Erythrocyten geht unter physiologischen Verhältnissen dem Hämoglobingehalt fast genau parallel. Beide Größen zeigen im Laufe des Lebens erhebliche Schwankungen (s. unten). Ihre Kenntnis ist zur Wertung pathologischer Abweichungen wichtig. Im allgemeinen nimmt man im Erwachsenenalter eine Schwankung von $\pm 10\%$ um den Mittelwert als physiologisch an. Bei kurzzeitigen Änderungen ist an Wasserverschiebungen zu denken. Auch bringen alle vasomotorischen Vorgänge, wie sie durch Muskelarbeit, Schwitzprozeduren, Schmerz und Temperatureinwirkungen ausgelöst werden, Veränderungen der Erythrocytenzahl mit sich (GRAWITZ). Man erhält deshalb die konstantesten Werte morgens nüchtern nach Bettruhe, der besten Zeit für alle Blutuntersuchungen. Auch ändern sich die Werte der nach Einstich heraustretenden Blutstropfen von Minute zu Minute. Deshalb immer nach derselben Zeit untersuchen.

2. Der Hämoglobingehalt.

Der Hauptbestandteil der Erythrocyten ist das sauerstoffübertragende Hämoglobin.

Seine Bestimmung ist zur Diagnose der Blutkrankheiten mindestens ebenso wichtig wie die der Erythrocytenzahl und auch für den praktischen Arzt heute unerlässlich. Auch der geübteste Hämatologe vermag aus dem Aussehen des Kranken nicht seinen Hämoglobingehalt zu schätzen. Dicke und Eigenfarbe der Haut, vor allem ihre vasomotorisch bedingte Blutfüllung und Schwankungen der Gesamtblutmenge können das Aussehen der Haut und Schleimhäute unkontrollierbar verändern.

Leider lag die praktische *Methodik* der Hämoglobinbestimmung bis vor wenigen Jahren noch sehr im Argen. Die verschiedenen im Handel befindlichen Hämometer zeigten nach den Untersuchungen von SCHULTEN Abweichungen bis zu 40% untereinander. Fast jede Firma lieferte Apparate mit eigenem Maßsystem. Es bedeutete deshalb einen wesentlichen Fortschritt, als die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin eine Kommission zur Durchführung einer einheitlichen Standardisierung und laufenden Überprüfung aller in den Handel gehenden Apparate ernannte. Die wissenschaftlichen Grundlagen hierzu wurden im Auftrag dieser Kommission von HEILMEYER und SUNDERMANN durchgeführt. Diese stellten die von HÜFNER und seiner Schule erhobene, aber nicht unwidersprochen gebliebene (BOHR) Tatsache der absoluten Konstanz des Hämoglobinemoleküls in bezug auf sein Gasbindungsvermögen, seinen Eisengehalt und sein Lichtabsorptionsvermögen erneut an reinsten, elektrodialytisch gewonnenen Hämoglobinlösungen fest, wenn sich auch gewisse, wahrscheinlich instrumentell bedingte Abweichungen der Lichtabsorptionskonstanten gegenüber den älteren Angaben HÜFNERS ergaben. Nach diesen neuesten Feststellungen bindet 1 g Hb 1,334 ccm O₂, der Eisengehalt beträgt 0,334%, die Sauerstoffbindung pro 1 g Hb-Eisen wurde zu 400,0 ccm gefunden, was dem theoretisch zu erwartenden Wert von 401,4 nahezu genau entspricht. Auch die neuen, von HEILMEYER und SUNDERMANN gefundenen Lichtabsorptionskonstanten wurden inzwischen in einer sehr gründlichen Arbeit von WEISE, der ebenfalls eine gute Übereinstimmung der optischen, gasanalytischen und ferrometrischen Hb-Bestimmungsmethoden feststellte, bestätigt. Damit dürfen die wissenschaftlichen Grundlagen der Hb-Bestimmungsmethoden heute als absolut gesichert gelten. Auf diesen Grundlagen wird heute die Eichung und Überprüfung der in den Handel gehenden Hämometer in Deutschland durch die von der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (G. I. M.) errichteten *Hämometerprüfungsstelle*, die meiner Leitung untersteht, durchgeführt. Die Deutsche Eichung zeigt noch gewisse Abweichungen gegenüber den anglo-amerikanischen Standards, die sich vorwiegend auf gasanalytische Untersuchungen gründen, die nicht frei von Fehlern sind [inaktives Hb (AMMUNDSEN)], doch ist zu hoffen, daß auch diese Schwierigkeiten überwunden werden, wie es zur Zeit die Zusammenarbeit mit Dänemark (Dr. SÖRENSEN, Kopenhagen) zeigt. Leider ist mit diesen Arbeiten noch nicht eine weitere Fehlerquelle beseitigt, welche das salzsäuerere Hämatin betrifft, das bei den meisten praktischen Hämometern zur Bestimmung benützt wird. Dieser Fehler wurde erst in jüngster Zeit von HEILMEYER und seinen Mitarbeitern sowie unabhängig davon von BARKAN und Mitarbeitern entdeckt. Es handelt

sich darum, daß die Farbe des salzsauerem Hämätins sehr stark von Begleitfaktoren, besonders von den Eiweißkörpern des Blutserums, abhängig ist. Dadurch entstehen Fehler bei der Hämoglobinbestimmung, welche auch durch die genaueste Apparatur nicht vermieden werden können, da ihre Ursache im Blute selbst gelegen ist. HEILMEYER und MUTIUS fanden den dadurch bedingten mittleren quadratischen Fehler $\sigma = 3,9\%$, d. h. $\frac{2}{3}$ aller Werte liegen innerhalb $\pm 3,9\%$, $\frac{1}{3}$ innerhalb $\pm 7,8\%$. In seltenen Fällen kommen Abweichungen bis 11% vor. Man sieht, daß für exakte Untersuchungen die Hämätinmethode ausscheiden muß, eine bittere Feststellung, da wir einen Ersatz in der Praxis heute noch nicht haben. Für wissenschaftliche Zwecke kommt nur das Hämoglobinometer von BÜRKER, ferner das stufenphotometrische Verfahren nach HEILMEYER in Frage. Letzteres Verfahren ist den gasanalytischen Methoden überlegen, da diese nicht selten unkontrollierbare Fehlerquellen durch Anwesenheit von inaktivem Hämoglobin (E. AMMUNDSEN, W. WEISE) besitzen. Auch das auf den Vergleich mit reduziertem Hb sich gründende Verfahren von BÜRKER ist nicht unangefochten geblieben (HEUBNER); vielleicht läßt sich die Ferricyankalimethode HAVEMANNs für die Praxis mit genügender Genauigkeit ausarbeiten.

Standardisierung der Hämometer. Nach dem Kommissionsbeschluß der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin werden die in den Handel gehenden Hämometer nach einem einheitlichen Maßsystem auf der-Basis 16 g Hb in 100 ccm Blut = 100% eingestellt. Diese Instrumente tragen als Kennzeichen die Marke G.I.M. Der Wert von 16 g = 100% entspricht dem Mittelwert gesunder Männer in Mitteldeutschland. Die Einstellung ist etwas höher als sie früher bei manchen Skalen üblich war, bei denen 100% einen normalen Höchstwert bedeutete, was bei der Bewertung der neuen Hämoglobinzahlen zu beachten ist.

Die einzelnen Hämometer. Die Mehrzahl der in der Praxis befindlichen Hämometer beruhen auf dem Prinzip von SAHLI. Eine abgemessene Menge Blut, gewöhnlich 0,02 ccm, werden mit $\frac{1}{10}$ nHCl versetzt, wodurch das Hb in das salzsauere Hämatin umgewandelt wird. Diese Lösung wird dann mit Wasser soweit verdünnt, bis die Farbe mit der Farbe eines Vergleichsstandards übereinstimmt. Der Stand des Meniscus an der Skala des Verdünnungsröhrchens zeigt dann den gesuchten Hb-Wert an. Im Originalapparat von SAHLI ist der Vergleichsstandard eine Lösung von salzsauerem Hämatin selbst. Ihr Nachteil liegt in der schlechten Haltbarkeit der Hämatin-Standardlösung. In Deutschland werden von verschiedenen Firmen (Bergmann und Altmann, Berlin; Hellige, Freiburg u. a.) SAHLI-Apparate mit festem Glasstandard in den Handel gebracht; sie haben den Vorteil absoluter Haltbarkeit. Bei allen Apparaten, die mit salzsauerem Hämatin arbeiten, ist die genaue Beachtung des Zeitpunkts der Ablesung sehr wichtig. Der Zeitpunkt, auf den der Apparat geeicht ist, ist jeweils in der Gebrauchsanweisung angegeben. Er beträgt für die einfachen SAHLI-Hämometer meist 3 Minuten.

Eine genauere Ablesung als die einfachen SAHLI-Hämometer gestatten die Keilhämoglobinometer, in der Ausführung von AUTENRIETH-KOENIGSBERGER und von Zeiß-Ikon. Bei dem AUTENRIETH-Apparat (Firma Hellige, Freiburg) wird der mit Salzsäure umgewandelte Blutfarbstoff mit einer farbgleichen Standardlösung, die in einen Glaskeil eingefüllt ist, oder direkt mit einem braungefärbten Glaskeil, verglichen. Bei dem Hämometer von Zeiß-Ikon dient als Vergleichsstandard ein brauner Gelatinekeil, dessen Absorptionsspektrum fast genau mit dem des salzsauerem Hämätins übereinstimmt, so daß auch bei künstlichem Licht fehlerlos abgelesen werden kann, was bei den einfachen Glasstabhämometern nicht möglich ist. Da alle bisher aufgeführten Apparate den oben genannten Hämatinfehler aufweisen, stellt die Firma Zeiß-Ikon neuerdings ein Präzisionshämometer her, bei welchem nicht die Farbe des salzsauerem Hämätins, sondern einfach die des Oxy-Hb zur Messung benutzt wird. Durch Vorschaltung eines Grünfilters wird dabei eine vorzügliche Farbübereinstimmung erzielt. Die sämtlichen angeführten Apparate stehen unter Kontrolle der Hämometerprüfstelle und sind nach den Vorschriften der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin standardisiert.

Sehr exakte Werte liefert bei richtigem Arbeiten auch das BÜRKERSche Hämoglobinometer. Es stellt ein Kolorimeter nach dem Eintauchprinzip von DUBOSQ dar, wobei als Vergleichsflüssigkeit eine unter Luftabschluß gehaltene Lösung von reduziertem Hämoglobin dient, welche absolut haltbar ist. Die zu untersuchende Blutprobe wird durch Zusatz von einigen Körnchen Natriumhydrosulfid reduziert. Der Apparat wird von dem Erfinder selbst geeicht und ergibt Werte, die mit den Eichvorschriften der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin genau übereinstimmen. Das Instrument ist sehr teuer. Ein vereinfachtes billigeres Hämoglobinometer, das nach demselben Prinzip arbeitet und ebenfalls von BÜRKER angegeben ist, stellt neuerdings die Firma Leitz, Wetzlar, her. Über die Kritik HEUBNERS, siehe oben.

Normalwerte des Hämoglobins. Der gesunde Mann besitzt im Durchschnitt 16 g Hämoglobin in 100 ccm Blut. Darin stimmen alle neueren mit exakter Methodik ausgeführten Bestimmungen überein (BÜRKER, BROWN und BRIGS, BÜRKER und HORNEFFER, HEILMEYER und HAUSOLD u. a.). Da der Wert von

16 g im Durchschnitt genau 5 Millionen Erythrocyten entspricht, wurde diese Hämoglobinkonzentration in der neuen Standardisierung gleich 100% oder besser 100 Hämometereinheiten gesetzt. Damit hat das früher sehr schwankende relative Maßsystem ein festes Bezugssystem erhalten (s. oben). Da 16 g = 100 H.E. einen Mittelwert darstellen, liegen die Normalwerte für Männer zwischen 90 und 110. Selbst Werte bis 115 kommen vor und dürfen nicht ohne weiteres als pathologisch angesehen werden. Der durchschnittliche Hämoglobingehalt der Frau beträgt entsprechend der um etwa 10% verminderten Erythrocytenzahl

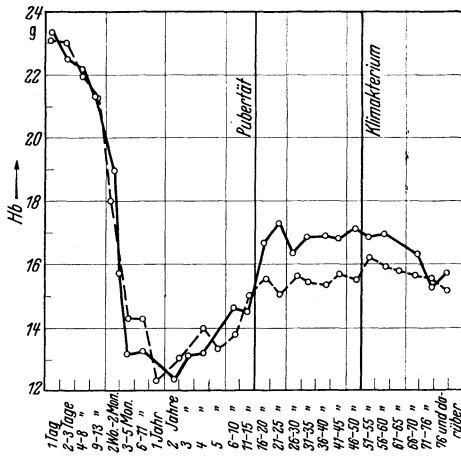


Abb. 1. Der mittlere Hb-Gehalt des Blutes gesunder Männer und Frauen in Abhängigkeit von Geschlecht und Lebensalter nach CH. S. WILLIAMSON. — — — Frauen, ——— Männer, untersucht an 464 ♂ und 455 ♀ Personen.

throcytengehalt des weiblichen Blutes deutlich erhöhen und den Geschlechtsunterschied in bezug auf das Hb auslöschen.

Ebenso wie der Erythrocytengehalt zeigt auch der Hb-Gehalt im Laufe des Lebens bei beiden Geschlechtern erhebliche Schwankungen, deren Kenntnis für die Wertung der Ergebnisse wichtig ist (s. Abb. 1). Die Annäherung der Hb-Werte bei beiden Geschlechtern im höheren Alter wurde neuerdings auch von BÜRKER festgestellt. Die Werte der Männer werden im Alter etwas niedriger (J. MILLER). Über die Werte Jugendlicher s. bei WEDEMEYER.

3. Der Hämoglobingehalt des Einzelerythrocyten; der Färbeindex.

Durch Division der g-%-Zahl Hb durch die Erythrocytenzahl ergibt sich der absolute Hb-Gehalt des Einzelerythrocyten. Dieser Wert, für den BÜRKER die Bezeichnung Hb_E eingeführt hat, ist bei Gesunden weitgehend konstant und beträgt nach den Untersuchungen von BÜRKER und neuerdings von HEILMEYER und HAUSOLD im Mittel für beide Geschlechter rund 32×10^{-12} g bei einer maximalen Schwankungsbreite von $28-36 \times 10^{-12}$ g. Ein einfacheres Maß für den Hämoglobingehalt des Einzelerythrocyten stellt der *Färbeindex* dar. Man erhält ihn durch Division der H.E. — (oder Hämoglobinprozente) durch die 20fache Erythrocytenzahl in Millionen. Nach der neuen Hämometerstandardisierung erhält man bei Gesunden einen *mittleren* Färbeindex von 1,0 mit einer Schwankungsbreite von 0,9—1,1. Nach OSOOD sind Werte bis 1,15 noch physiologisch, was auch mit unseren Erfahrungen übereinstimmt, während bei den früheren Hämometerskalen vielfach ein Färbeindex von 1,0 die obere Grenze darstellte. Bei der großen Bedeutung, die dem Färbeindex in der Pathologie

zukommt, sollte man nur deutliche Abweichungen außerhalb der physiologischen Schwankungsbreite werten und nur dann, wenn mehrfache Kontrollen mit einwandfreien Apparaturen (geeichte Hämometer!) immer denselben Ausschlag zeigen. Auch ist zu beachten, daß bei kleinen Hämoglobin- und Erythrocytenzahlen durch verhältnismäßig geringe Fehler bereits große Ausschläge im Färbeindex hervorgerufen werden können.

Die Bedeutung des Färbeindex in der Pathologie liegt darin, daß er uns drei scharf umrissene Typen der Erythrocytenbildung anzeigt:

1. Normochrome Blutbildung mit einem Färbeindex von 1,0; die Erythrocyten besitzen einen normalen Hämoglobingehalt.

2. Hypochrome Blutbildung mit einem Färbeindex unter 0,9; der Einzelerythrocyt besitzt einen verminderten Hb-Gehalt.

3. Hyperchrome Blutbildung mit einem Färbeindex über 1,1 (1,15); der Einzelerythrocyt ist abnorm hämoglobinreich. Weiteres siehe im Kapitel Anämien.

4. Das ungefärbte Blutpräparat (Nativpräparat).

Diese einfachste Betrachtung des Blutes ist vielfach auf Kosten des gefärbten Präparates vernachlässigt worden. Dabei sind gerade neueste Entdeckungen, wie die Sichelzellenanämie und die Hilusformen der Retikuloocyten (GRIPWALL), durch die Betrachtung des Nativpräparates möglich geworden. Man stellt es her, indem man einen Blutstropfen mit einem sorgfältig gereinigten Deckgläschen auffängt und dieses, Schicht nach unten, auf einen sauberen Objektträger legt. Man kann sehr schön die Form der Erythrocyten, ihren Hb-Gehalt und ihre Aggregationstendenz, ferner Zahl und Art der Leukocyten sowie die Entstehung der Fibrinfäden erkennen. Will man den Blutstropfen längere Zeit beobachten, so rahmt man das Deckgläschen mit Paraffin ein, um die Verdunstung zu verhindern.

5. Der gefärbte Blutausstrich.

Ein Blutstropfen wird auf das eine Ende eines sauberen und mit Alkohol-Äther entfetteten Objektträgers gebracht und mit einem geschliffenen Deckglas oder mit der geschliffenen Kante eines besonders dafür hergestellten Glaswürfels in dünner Schicht ausgestrichen. Zur Betrachtung der Erythrocyten muß der Ausstrich so beschaffen sein, daß die einzelnen Zellen einzeln liegen. Man wähle deshalb den Blutstropfen möglichst klein. Gute Objektträgerausstriche sind den Deckgläschenausstrichen, welche durch Verteilung des Blutstropfens zwischen 2 Deckgläschen hergestellt werden, vorzuziehen. Zum Studium der Erythrocyten ist die wichtigste hämatologische Färbemethode, die panoptische Färbung nach PAPPENHEIM, die beste. Sie beruht auf der Kombination der JENNER-MAY-GRÜNWARD-Färbung mit der GIEMSA-Färbung und wird folgendermaßen ausgeführt: Man legt das lufttrockene Präparat, Schicht nach oben, auf ein Färbegestell und gießt die fertige Eosin-Methylenblaulösung (Firma Grübler, Leipzig) auf. Nach 3—5 Minuten fügt man etwas neutrales Wasser zu und spült schließlich damit die Farbe ab. Darauf wird die GIEMSA-Färbung unmittelbar angeschlossen. Die Original-GIEMSA-Lösung (GRÜBLER) wird mit neutralem destilliertem Wasser in der Weise verdünnt, daß auf 10 ccm Wasser 15 Tropfen GIEMSA-Lösung kommen. Färbedauer 10—15 Minuten. Abspülen mit neutralem Wasser, trocknen zwischen Filtrierpapieren. Die Fixation des Präparates erfolgt durch den in der MAY-GRÜNWARD-Lösung bereits enthaltenen Methylalkohol. Mikroskopische Betrachtung mit Ölimmersion.

Erythrocytenmorphologie im gefärbten Präparat (s. *Bluttafel* Abb. 2). Die normalen Erythrocyten stellen sich im gefärbten Ausstrich als annähernd gleich

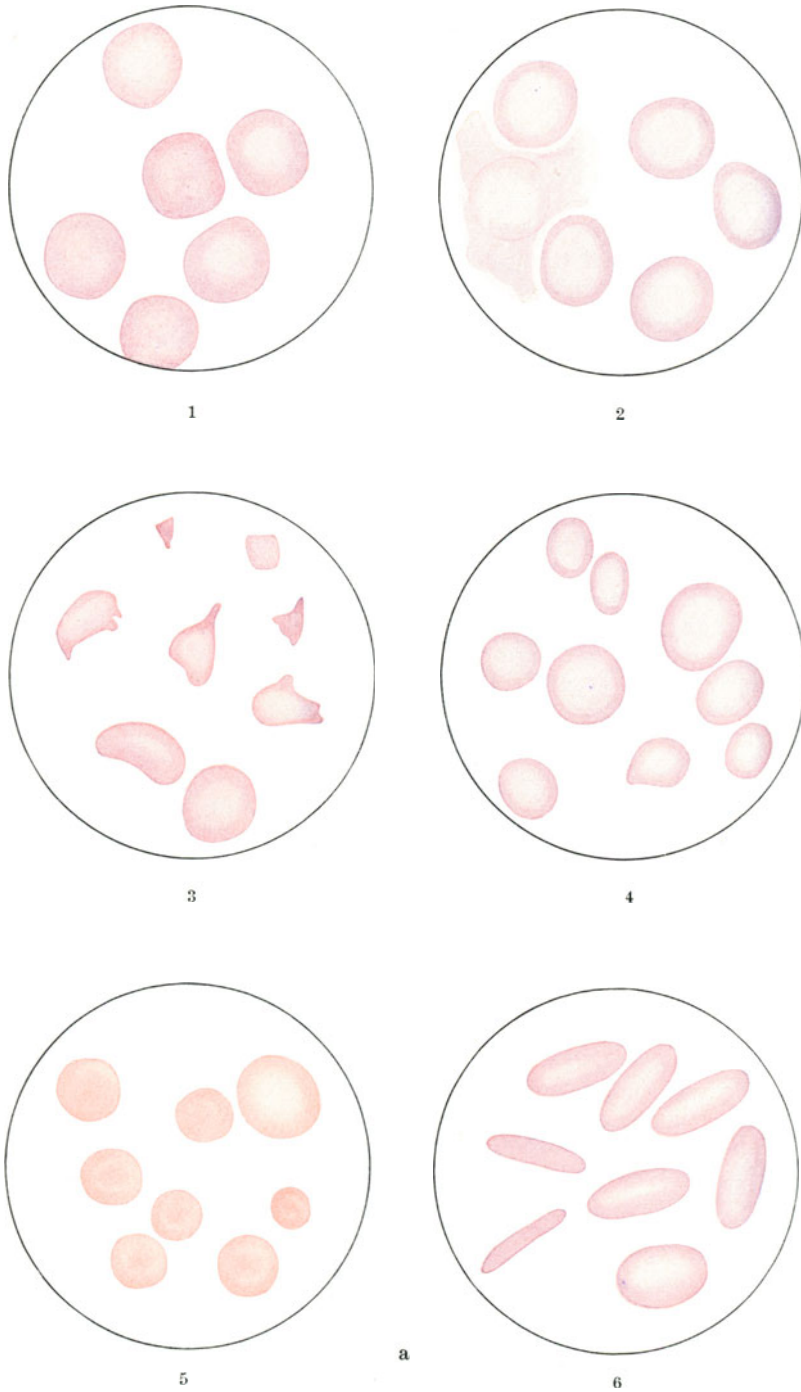
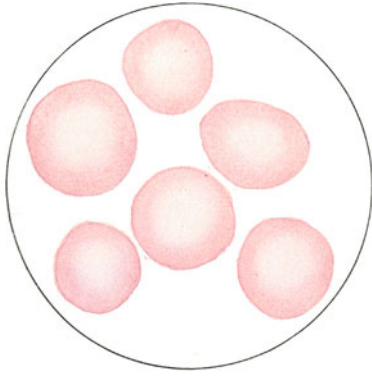
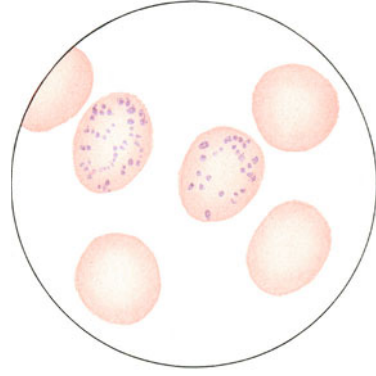


Abb. 2a und b. Erythrocytentafel. Normale und pathologische Erythrocyten im gefärbten Blutausschlag (Maßstab $1 \mu = 1,5 \text{ mm}$).

1 Normale Erythrocyten (Durchmesser $7-8 \mu$). 2 Hypochrome Erythrocyten (Eisenmangelanämien). 3 Poikilocyten. 4 Mikrocytäre hypochrome Erythrocyten (Eisenmangelanämien) (Durchmesser $4-7 \mu$). 5 Mikrosphärocyten (hämolytischer Ikterus) (Durchmesser $3-7 \mu$). 6 Elliptocyten (konstitutionelle Elliptocytose).



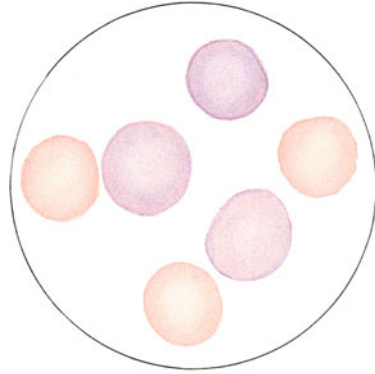
7



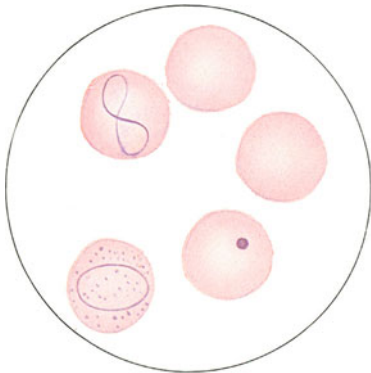
8



9

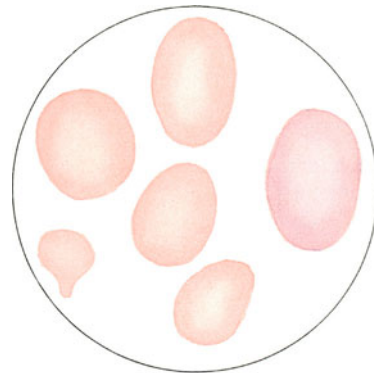


10



11

b



12

7 Makrocyten bei Lebererkrankungen (Durchmesser 8—10 μ). 8 Basophil punktierte Erythrocyten (Bleivergiftung) (Durchmesser 7—8 μ). 9 Sichelzellen bei konstitutioneller Sichelzellenanämie mit 1 Normoblasten. 10 Polychromatische Erythrocyten (Durchmesser 8 μ). 11 Erythrocyten mit Kernresten in Form von JOLLY-Körpern (rechts unten) und CABOTSchen Ringen und Chromatinstäubchen (links unten). 12 Megalocyten der perniziösen Anämie, meist leicht elliptisch (Durchmesser 8—11 μ).

große runde, rotgefärbte Scheiben von 7—8 μ Durchmesser dar. In der Mitte der Scheiben ist die Färbung häufig etwas dünner, ohne daß sie ganz fehlt. Wichtig für die Beurteilung pathologischer Erscheinungen ist die Kenntnis von künstlichen Veränderungen, die durch technische Fehler erzeugt werden. Durch Änderungen des Wassergehalts während der Herstellung des Präparats entstehen Verquellungen oder Zusammenziehungen besonders in Form der bekannten Stechapfelformen. Auch Abschnürungen und Ausziehungen können auf Grund von technischen Fehlern entstehen. Hierher gehören auch die sog. Pseudospirochäten, die allerdings hauptsächlich im Nativpräparat auftreten und schon öfter als Parasiten angesprochen worden sind (DETERMANN, SCHILLING, ZELLER, NEERGARD u. a.). Die pathologischen Abweichungen der Erythrocyten im gefärbten Ausstrich beziehen sich auf Veränderungen der *Größe, der Form und des färberischen Verhaltens*.

Größenveränderungen, Anisocytose. Bei pathologischen Zuständen des erythrocytären Systems erweist sich die Gleichmäßigkeit der Zellgröße wesentlich gestört. Neben normal großen Zellen sehen wir größere und kleinere (Anisocytose) auftreten. Die kleineren Zellen nennt man *Mikrocyten*. Ganz besonders kleine, die man manchmal bei schweren hämolytischen Anämien beobachten kann, entstehen sicher durch sekundäre Abschnürung aus größeren Zellen (*Schizocyten*). Die abnorm großen Zellen nennt man Makrocyten oder Megalocyten. NÄGELI hat einen scharfen begrifflichen Unterschied zwischen diesen beiden Bezeichnungen gemacht, indem er unter *Makrocyten* abnorm jugendliche, polychromatisch sich färbende Zellen, wie sie sich bei den verschiedensten regenerativen Anämien finden, versteht, während er als *Megalocyten* die abnorm großen Erythrocyten der perniziösen Anämie oder der embryonalen Blutbildung bezeichnet. Da aber bei verschiedenen, sicher nicht perniziösen Anämien abnorm große, aber reife und nicht polychromatische Zellen vorkommen, erscheint mir die NÄGELISCHE Definition zu eng. Ich möchte deshalb ganz allgemein als Makrocyten die abnorm großen aber Hb-armen oder polychromatischen, als Megalocyten die abnorm Hb-reichen großen Erythrocyten bezeichnen. Die Beachtung der Zellgrößen hat durch die quantitative Messung des Zelldurchmessers eine wichtige Ausgestaltung erfahren, welche im nächsten Abschnitt ausführlich besprochen werden soll.

Formveränderungen. Neben den Größenveränderungen sind es Abweichungen der Erythrocytenform, die wir bei Erkrankungen des erythrocytären Systems beachten müssen.

Sie sind diagnostisch nicht weniger bedeutsam. So sehen wir bei perniziöser Anämie elliptische Megalocytenformen, wodurch sich die eigentlichen Perniciosamegalocyten zum Teil von anderen Megalocyten unterscheiden. Ferner ist die Ovalocytose oder besser Elliptocytose (LAMBRECHT) eine konstitutionell vererbte Eigenschaft, die mit einer besonderen Neigung zu hämolytischer Anämie vergesellschaftet ist (s. Abschnitt Ovalocytanämie). Der Grad der Elliptocytose wurde von GÜNTHER durch Ausmessung des größten (a) und kleinsten (b) Durchmessers nach der Formel $e = \sqrt{1 - (a : b)^2}$ = numerische Exzentrizität angegeben. Für gewöhnlich genügt die Angabe nach den 4 Gruppen GÜNTHERS:

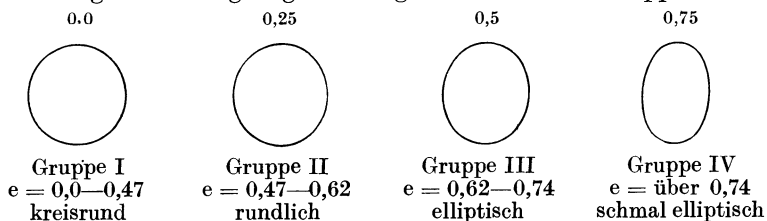
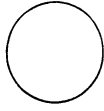
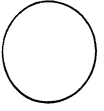
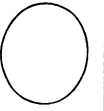
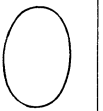


Abb. 3. Erythrocyten mit verschiedenen Graden der numerischen Exzentrizität nach GÜNTHER.

Tabelle 1. Normalwerte der 4 Gruppen GÜNTHERS (nach LAMBRECHT).

Exzentritätsgrade der Erythrocyten	Gruppe I kreisrund	Gruppe II rundlich	Gruppe III elliptisch	Gruppe IV schmal- elliptisch	Gruppe III + IV
					
	%	%	%	%	%
Normalwerte nach:					
GÜNTHER	74,4	14,9	8,2	2,5	10,7
PENATI	51,7	38,1	10,0	0,2	10,2
LAMBRECHT	72,97	17,45	8,49	1,09	9,58

Faßt man Gruppe I und II als rund, Gruppe III und IV als elliptisch zusammen, so finden sich im normalen Blut nach übereinstimmenden Untersuchungen von GÜNTHER, PENATI und LAMBRECHT etwa rund 10% Elliptocyten. Eine konstitutionelle Elliptocytose wird nach LAMBRECHT erst von 25% Elliptocyten an angenommen.

Eine weitere pathologische Formbildung ist die *Sichelzellenbildung* (*Drepanocytose*), welche eingehend bei der Sichelzellenanämie besprochen wird. Die häufigste Formveränderung, die sich bei allen schweren Anämien findet, ist die *Poikilocytose*. Die Erythrocyten sind dabei völlig mißgestaltet, zeigen Birnen-, Keulen- oder Halbmondformen. Offenbar handelt es sich dabei um abnorm verletzte, weniger formfeste Zellen, deren Erscheinen stets als Ausdruck einer schweren Knochenmarksschädigung aufzufassen ist. Die Annahme, daß ihr Vorkommen für perniziöse Anämie beweisend sei, ist heute nicht mehr haltbar, seitdem man die Poikilocytose auch bei vielen anderen schweren Anämien beobachtet hat (Chlorose, chronische Blutungsanämien, Nephritisanämien u. a.). Immer aber dürfte die Poikilocytose ein Zeichen für eine besonders schwere Knochenmarksschädigung sein.

Eine besondere pathologische Erythrocytenart stellen auch die *Pessarformen* dar. Es sind Zellen, welche im gefärbten Ausstrich nur am Rande gefärbt sind und in der Mitte eine große weiße Delle aufweisen (auch als *Ringformen* oder *Anulocyten* bezeichnet). Die Ansicht von NÄGELI, daß es sich dabei um eine Plasmaquellung handele, kann ich nicht teilen. Gleichzeitige Dickenmessungen haben mir gezeigt, daß Pessarformen immer dann auftreten, wenn es sich um abnorm dünne wenig Hb-gefüllte Zellen handelt. Sie sind also der Ausdruck einer hochgradigen Hypochromie. Vereinzelt kommen auch Pessarformen als Kunstprodukte im normalen Blut vor.

Veränderungen des färberischen Verhaltens. Sie umfassen die Erscheinungen der *Anisochromie*, worunter man die verschieden starke Färbbarkeit entsprechend ihrer Hämoglobinfüllung versteht (NÄGELI), ferner die Erscheinungen der *Polychromasie*, womit man die stärkere Färbbarkeit mit basischen Farbstoffen (Methylenblau) bezeichnet. Eine besondere Form der Polychromasie ist die *basophile Punktierung* oder *Tüpfelung*. Die basophil sich färbende Substanz ist hier nicht gleichmäßig über die ganze Zelle verbreitet, sondern tritt in Form von zahlreichen größeren und kleineren Tüpfeln auf. Polychromasie und basophile Punktierung werden heute fast allgemein als Regenerationszeichen gedeutet; die basophil sich färbende Substanz steht in engster Beziehung zur vitalfärbbaren Substantia retikulo-filamentosa. Näheres siehe dort. Streng zu trennen von der basophilen Punktierung sind die verschiedenen Formen der Kernreste: die *Kernbröckel*, das sind größere Zerfallsprodukte oder Abschnürungen des Kerns,

HOWELL-JOLLY-Körper, das sind Reste des Chromatins, die sich mit Giemsa leuchtend rot färben. Sie kommen zusammen mit kernhaltigen und anderen Regenerationszeichen bei überstürzter Neubildung vor. Gesetzmäßig ist ihr Auftreten nach Entfernung oder Atrophie der Milz (ROTH, MORRIS, HIRSCHFELD, V. SCHILLING u. a.). Als Kernreste sind ferner noch die *Chromatinstäubchen*, die viel feiner als die JOLLY-Körper sind, und die *CABOTSchen Ringkörper*, die allgemein als Kernwandreste aufgefaßt werden, aber nicht immer sind (*Tsamboulas*), zu deuten.

Als besondere pathologische färberische Erscheinungen sind noch die *Erythrokonten* SCHILLINGS zu erwähnen, die vor allem bei perniziöser Anämie in Form azurophiler Stäbchen bei verstärkter GIEMSA-Färbung zu sehen sind. Sie finden sich jedoch auch bei Leukämien, hämolytischem Ikterus, Malaria und schweren sekundären Anämien, so daß ihnen keine besondere differentialdiagnostische Bedeutung zukommt (MOISE, SCHRÖDER, KLAN u. a.).

Eine andere pathologische Erscheinung der Erythrocyten ist die sog. *Innenkörper-* oder *HEINZ-Körperbildung* bei schweren Blutgiftanämien, besonders nach Phenylhydrazin, Nitrobenzol, Pyridin, Anilin, und Antifebrin (HEINZ, V. SCHILLING, ZADEK und BURG u. a.). Sie finden sich also vor allem bei Vergiftungen mit Stoffen, welche das Hb-Molekül oxydativ angreifen und irreversibel verändern, also nicht nur Methaemoglobin bilden, wie man früher glaubte (vgl. HEUBNER). Der Innenkörper erscheint am deutlichsten bei Färbung mit Nilblausulfat (in $\frac{1}{2}$ %iger Lösung auf Objektträger ausgestrichen, darauf ein feuchter Blutausschlag gelegt, in feuchter Kammer 7 Minuten stehen lassen). Die Innenkörper stellen sich dabei als tiefblaue, meist etwas exzentrisch gelegene Kugeln dar (s. Abb. 95, S. 217). Es bestehen auch Beziehungen zur Milzfunktion; ihr Auftreten ist bei schweren hämolytischen Anämien nach Milzexstirpation beobachtet worden (ZADEK). Über kernhaltige und vitalgranulierte Erythrocyten s. das Kapitel über regenerationsfähige Vorgänge S. 30 ff.

6. Durchmesserbestimmung.

Eine wesentliche Verfeinerung und diagnostische Vervollkommnung hat die Erythrocytenmorphologie durch die Anwendung quantitativer Meßmethoden zur Bestimmung des Kreisdurchmessers erfahren. Daran kann auch die Kritik FREERKSENS nichts ändern. Wenn solche Messungen auch schon früher, vor allem durch GÜNTHER, sowie durch NAEGELI und seine Schule vielfach durchgeführt worden sind, so war es doch erst die Aufstellung von statistischen Verteilungskurven nach dem Vorschlag von PRICE-JONES, welche dem Meßverfahren eine allgemeine Anwendung in der Diagnostik der Blutkrankheiten gegeben hat. Das geht am deutlichsten aus der großen Anzahl von Veröffentlichungen hervor, die seit der ersten Arbeit von PRICE-JONES erschienen sind. Von den vielen Methoden, die zur Messung des Erythrocytendurchmessers vorgeschlagen worden sind, wie direkte Ausmessung im gefärbten Blutausschlag (WIECHMANN und SCHÜRMEYER, HORNEFFER, HADEN u. a.) oder im feuchten Präparat (GRAM, v. BOROS) mit Hilfe eines Okularmikrometers, Messung des Projektionsbildes (PRICE-JONES, HAHNEMANN, HYNES und MARTIN, MOGENSEN, MUSTAFA), Ausmessung mikrophotographischer Aufnahmen (SCHLUMM) — ist die einfachste und klinisch meist angewandte die Ausmessung von 100—200 Erythrocyten im gefärbten Blutausschlag mit Hilfe eines Okularmikrometers, welches mit einem Objektmikrometer geeicht wird. Da nach den Untersuchungen von PONA, LEFEL, PONDER und MILLER, MOGENSEN u. a. kein wesentlicher Unterschied zwischen der Messung nativer oder gefärbter Erythrocyten besteht, kann letztere Methode unbedenklich angewandt werden. v. BOROS hält allerdings auf Grund

seiner ausgedehnten Erfahrung die Supravitalmethode für exakter und fehlerfreier.

Normalwerte. Die Durchmesserwerte sind leider stark von der angewandten Methode und in geringerem Grade auch vom Beobachter abhängig. Doch stimmen die von neueren Untersuchern ermittelten Normalzahlen besser überein. Diese Werte liegen sämtlich zwischen $7,1$ und $7,9 \mu$ (PRICE-JONES, BOMMEL VAN VLOTEN, DE CASTRO, ALDER, HAHNEMANN, NAGAI, BRUGSCH, HEILMEYER, SCHULTEN und MALAMOS, MOGENSEN u. a.). Bei Nativmessungen werden meist etwas höhere Werte $7,4$ — $7,8 \mu$ als bei Messung des Trockenpräparates ($7,2$ — $7,4 \mu$) gefunden (v. BOROS). Die erhaltenen Durchmesserwerte von 100 Erythrocyten

werden in Klassen eingeteilt und in einer statistischen Verteilungskurve dargestellt (PRICE-JONES-Kurve), (s. Abb. 4). Der Vorteil dieses Verfahrens besteht darin, daß man dabei nicht nur Mittelwerte, sondern auch die Häufigkeit der großen und kleinen Zellen erfährt. Zellen über 9μ sind Makrocyten oder Megalocyten, solche unter 6μ sind Mikrocyten. Die Breite der Kurvenbasis ist

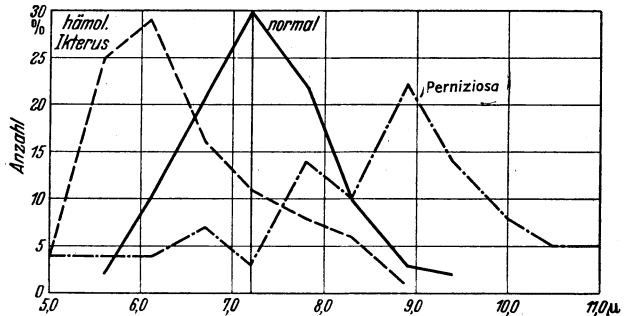


Abb. 4. PRICE-JONES-Kurven eines hämolytischen Ikterus (mikrocytäre Anämie), eines Gesunden und einer perniziösen Anämie (megalocytäre Anämie).

zugleich ein Maß für den Grad der Anisocytose. Der Kurvengipfel bezeichnet den Prozentgehalt der am häufigsten vorhandenen Zellgrößen. Bei vorhandener Makro- oder Megalocytose ist die Kurve nach rechts verschoben, bei Mikrocytose nach links (Abb. 4). Eingehende und kritische Monographie über die Durchmesserbestimmung und ihre Ergebnisse mit Literatur bis 1938 stammt von MOGENSEN.

Neben der direkten Ausmessung der Zellen hat in jüngster Zeit ein anderes Verfahren zur Messung der Erythrocytengröße Anwendung gefunden, das zuerst von dem südafrikanischen Arzt PIJPER zu diesem Zweck ausgearbeitet worden ist. Es beruht auf der Beobachtung der Beugungsringe, welche auftreten, wenn man einen dünnen am besten ungefärbten Blutausschlag gegen eine punktförmige Lichtquelle betrachtet. Durch eine einfache optische Anordnung lassen sich die Beugungsringe auf einer Mattscheibe sichtbar machen. Dieser PIJPERsche Apparat wurde in den angelsächsischen Ländern von EWE, PONDER, FALISI, CENNONS u. a. weiter entwickelt. In Deutschland wird ein derartiges Instrument von der Firma Zeiß hergestellt (Zeißscher Blutprüfer beschrieben von AUB), ein anderes derartiges Gerät wurde nach den Angaben von H. E. BOCK von der Firma Krüß in Hamburg gebaut (Bocksches Erythrocytometer). Dieses Verfahren wird vielfach auch als Halometrie bezeichnet. Da die Größe der Beugungsringe, welche bei Verwendung weißen Lichts in den verschiedenen Regenbogenfarben erscheinen, im wesentlichen von der Größe des mittleren Erythrocytendurchmessers abhängig ist, läßt sich aus der Messung des Radius der Beugungsringe oder aus dem Vergleich mit den Beugungsringen eines normalen Blutausschlags, welche gleichzeitig mit den zu prüfenden auf die Mattscheibe geworfen werden, der ungefähre mittlere Durchmesser schätzen. Aus der Schärfe und Breite der Beugungsringe läßt sich außerdem der Grad einer bestehenden Anisocytose und Poikilocytose erkennen. Der Radius der Beugungsringe ist umgekehrt proportional zur Erythrocytengröße. Mikrocytose liefert größere, Makrocytose kleinere Beugungsringe als normal. Anisocytose und Poikilocytose machen sie

verwaschen. Wegen seiner relativen Einfachheit hat das Verfahren rasch Eingang in die Klinik gefunden. Wenn es auch nicht an Stimmen fehlt, welche die Halometrie besonders bei pathologischem Blut als unzuverlässig bezeichnen (JÖRGENSEN und WARBURG, HARNAPP und MÖBIUS), so haben doch viele Untersucher eine relativ gute Übereinstimmung mit der direkten Ausmessung festgestellt (KELLER, LEPEL, BERNSTEIN, KIRK). Nach LEPEL ist die Skala im BOCKSchen Apparat unrichtig; durch Multiplikation der abgelesenen Werte mit dem Faktor 1,083 werden nach seiner Meinung die richtigen Werte erhalten. HADEN findet mit dem BOCKSchen Apparat zu kleine Werte bei großen, zu große bei kleinen Erythrocyten. Der Wert des halometrischen Verfahrens liegt zweifellos in der Möglichkeit einer mühelosen raschen Orientierung über die mittlere Zellgröße. Andererseits sagt sie natürlich weniger aus als eine PRICE-JONES-Kurve. Auch sind die erhaltenen Werte weniger zuverlässig. Eine Fehlerquelle liegt auch in der Art des Ausstrichs (Unregelmäßigkeiten der Blutkörperchenverteilung), so daß diese Methode in zweifelhaften Fällen und bei geringen Veränderungen, also besonders in den so wichtigen Anfangsfällen nicht herangezogen werden soll. Auf jeden Fall bedarf die Halometrie vielleicht mehr als manche andere Methode besonderer Übung und Vertrautheit mit allen Fehlermöglichkeiten.

7. Das Erythrocytenvolumen.

Die Bestimmung des Gesamterythrocytenvolumens gibt uns das Verhältnis von Plasma bzw. Serum und Körperchenvolumen wieder, das für viele Blutuntersuchungen von Wichtigkeit ist. Zu seiner Bestimmung sind zahlreiche direkte und indirekte Verfahren angegeben worden. Eine eingehende kritische Untersuchung über die Brauchbarkeit der verschiedenen Methoden habe ich im Handbuch der allgemeinen Hämatologie niedergelegt, auf die hier verwiesen sei. Diese Untersuchungen haben ergeben, daß das direkte Sedimentierverfahren (Hämatokritmethode) das einfachste und beste Verfahren zur Erythrocytenvolumenbestimmung darstellt. Bei Einhaltung bestimmter Bedingungen (Anwendung capillarer Hämatokritröhren, Zentrifugieren bei 3000 Touren 60 Minuten lang) ist der Einwand, daß Plasma zwischen den Erythrocytenscheiben zurückbleibt ebenso unrichtig wie die Behauptung, daß beim Zentrifugieren Flüssigkeit aus den Erythrocyten ausgepreßt werde. Alle indirekten Methoden sind komplizierter und erfordern ein höheres Maß von Exaktheit und methodischer Geschicklichkeit als die direkten Methoden. Wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind, so ergeben die indirekten Methoden Werte, welche mit den direkten Methoden übereinstimmen. Von allen indirekten Methoden ist die refraktometrische Methode von ALDER-NAEGELI am einfachsten und deshalb für den klinischen Gebrauch am geeignetsten. Als Methode der Wahl für den klinischen Gebrauch empfehle ich die Hämatokritmethode von VAN ALLEN (in Deutschland zu beziehen durch Firma Röher, Jena). Der Hämatokrit ist ähnlich einer Erythrocytenpipette gebaut. Das untere stumpfe Ende wird mit einer Verschußkappe nach dem Aufziehen des Blutes bis Teilstrich 100 und nachfolgendem Ansaugen der Verdünnungsflüssigkeit (1,3% Natriumoxalat) verschlossen. Nach halbstündigem Zentrifugieren mit 3000 Touren kann an der Höhe der Blutkörperchensäule der Volumenprozentgehalt direkt abgelesen werden. Der Vorteil des Verfahrens liegt in der Anwendung eines kleinen Bluttröpfens bei beliebiger Verdünnung mit isotonischer Lösung, ferner vor allem auch darin, daß mit *einem* Instrument das Blut entnommen, gemischt und sedimentiert werden kann. Eine wichtige Bedeutung hat die Bestimmung des Gesamtvolumens für die Erythrocytenmorphologie durch die dadurch möglich gewordene Berechnung des *Einzelerythrocytenvolumens* gewonnen. Man erhält dieses durch Division des prozentualen Gesamtvolumens mal 10 durch die Erythrocytenzahl in Millionen.

Dabei ergibt sich das Einzelerythrocytenvolumen in μ^3 . Natürlich ist sehr exaktes Arbeiten notwendig. Ich ziehe jeweils zwei Hämatokritpipetten und zwei Erythrocytenpipetten wechselweise auf und lege die Mittelwerte der Berechnung zugrunde. *Normalwerte.* Das Gesamterythrocytenvolumen beträgt für Männer 40—48%, für Frauen 36—42%; das Gesamtvolumen geht der Zahl der Erythrocyten weitgehend parallel. Abweichungen davon sind durch eine Veränderung des Einzelvolumens verursacht. Dieses beträgt beim Gesunden in guter Übereinstimmung aller neueren Untersuchungen 80—90 μ^3 , im Mittel etwa 85 μ^3 (NAEGELI, ALDER, HEILMEYER, WINTROBE, OSGOOD, v. BOROS, PROBST u. a.).

An Stelle der absoluten Größenangabe des Einzelerythrocytenvolumens wird vor allem in der amerikanischen Literatur vielfach der *Volumenindex* gebraucht (ausführliche Literaturübersicht über die verschiedenen Indices bei OSGOOD, HASKINS und TROTMANN). Er wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Volumenindex} = \frac{\text{Erygesamt volumen in \% der Norm}}{\text{Erythrocytenzahl in \% der Norm}}$$

Er gibt also das Einzelvolumen der Zelle im Vergleich zur Norm an, welche gleich 1,0 gesetzt wird. Die normale Schwankungsbreite liegt zwischen 0,85 und 1,15. Mikrocyten zeigen im allgemeinen einen herabgesetzten, Megalocyten einen erhöhten Volumenindex.

Aus dem Volumindex und Färbeindex wird der sog. Sättigungsindex errechnet. Er ist gleich dem Verhältnis

$$\frac{\text{Volumindex}}{\text{Färbeindex}}$$

und gibt an, wieviel Hämoglobin in der Raumeinheit des Erythrocyten enthalten ist. Das bedeutet also grundsätzlich etwas anderes als der Färbeindex. Seine diagnostische Bedeutung ist allerdings nicht sehr groß, da nach übereinstimmenden Untersuchungen eine Erhöhung des Sättigungsindex niemals vorkommt, auch nicht unter pathologischen Verhältnissen. Der Erythrocyt ist also schon physiologischerweise maximal mit Hb gesättigt. Dagegen kommen Erniedrigungen des Sättigungsindex nicht allzu selten vor. Es liegt dann nach WINTROBE eine echte Hypochromie im strengsten Sinne vor. Wir möchten jedoch schon der Einfachheit halber die Ausdrücke „hypo- und hyper“ im alten Sinn eines erhöhten oder erniedrigten Färbeindex ohne Rücksicht auf das Erythrocytenvolumen gebrauchen.

8. Die Erythrocytendicke.

Aus der Kenntnis des Einzelerythrocytenvolumens und des Kreisdurchmessers läßt sich Einblick in die dritte Dimension der Erythrocyten gewinnen. Faßt man das rote Blutkörperchen als Zylinderscheibchen auf, so läßt sich aus dem bekannten Volumen durch Division mit der Kreisfläche die Dicke des Scheibchens berechnen. Da die wirkliche Dicke des Erythrocyten infolge der bikonkaven Scheibenform natürlich an verschiedenen Stellen eine verschiedene ist, so ergibt das genannte Verfahren nur eine fiktive Größe, welche aber ein sehr brauchbares Maß für die dritte Dimension des Erythrocyten darstellt. Ein Nomogramm, welches die umständliche Berechnung erspart, findet sich in der zusammenfassenden Arbeit von v. BOROS¹. Die Normalwerte wurden von mir in Übereinstimmung mit v. BOROS zwischen 2,0 und 2,2 μ gefunden. Neuerdings wurde von W. KINDER auf meine Anregungen hin eine direkte Messung der wahren Erythrocytendicke mit Hilfe des LINNIKschen Mikrointerferometers im wissenschaftlichen Laboratorium der Firma Zeiß, Jena durchgeführt. Die Messungen haben eine ausgezeichnete Übereinstimmung mit dem oben beschriebenen

¹ BOROS, J. v.: die Behandlung der Anämien. Erg. inn. Med. 42, 635 (1932).

indirekten Meßverfahren ergeben. Unter pathologischen Verhältnissen zeigt die Erythrocytendicke erhebliche Abweichungen von der Norm, die zum Teil pathognomonisch und deshalb diagnostisch sehr wichtig sind. So ist der hämolytische Ikterus durch abnorm dicke, die Eisenmangelanämie durch abnorm dünne Blutzellen gekennzeichnet. Eine Übersicht gibt Abb. 5.

Ist der Kreisdurchmesser und die ideale Dicke bekannt, so ergeben diese beiden Werte eine gute Vorstellung über die Formgestaltung der roten Blutkörperchen. Als zahlenmäßigen Ausdruck für den Grad der Kugelförmigkeit habe ich den *sphärischen Index*, das ist das Verhältnis des Dickendurchmessers zum Kreisdurchmesser angegeben, welcher normalerweise bei 0,30 liegt und beim Gesunden zwischen 0,25 und 0,34 schwankt. Die Erythrocytendicke ist ebensowenig wie der Kreisdurchmesser eine starre Größe, sondern ist durch chemische und physikochemische Vorgänge beeinflussbar. So nimmt das rote Blutkörperchen unter dem Einfluß verschiedenster hämolysierender Substanzen, wie Saponin, Lysolezithin eine vermehrte Kugelförmigkeit an, ein Vorgang, der nach den Untersuchungen von BERGENHEM und FÄHRAEUS auch intravital eine große Bedeutung haben kann, wobei auch die Funktion der Milz mit hinein spielt. Näheres darüber siehe in dem Abschnitt über Erythrocytensedimentierung (S. 19) und Pathogenese des hämolytischen Ikterus (S. 246).

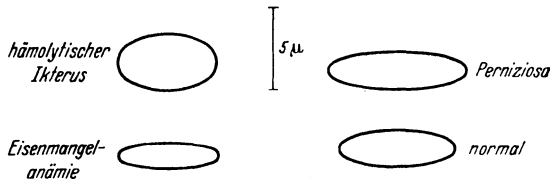


Abb. 5. Schematische Darstellung der Erythrocytendicke bei den wichtigsten Anämieformen und beim Gesunden. (Nach HEILMEYER und PLÖTNER.)

9. Die Erythrocytenresistenz.

Man versteht darunter ganz allgemein die Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen gegenüber hämolytischen Einflüssen. Am meisten studiert ist die osmotische Resistenz. Die Erythrocyten unterliegen den bekannten osmotischen Erscheinungen, denn sie besitzen wie die meisten Zellen eine semipermeable Membran, welche für Wasser ganz durchlässig, für Salze dagegen nur vermindert durchlässig ist. In hypertonischen Lösungen tritt deshalb eine Schrumpfung, in hypotonischen Lösungen dagegen eine Quellung ein, die bis zum Platzen der Membran mit nachfolgendem Austritt des Hämoglobins (= Hämolyse) gehen kann. Daß in Wirklichkeit die Dinge viel komplizierter liegen, zeigt die Tatsache einer Reversibilität des Vorgangs bis zu einem bestimmten Grad, was von BRINKMAN und SZENT-GYÖRGYI sowie von BOGENDÖRFER und neuerdings von STARLINGER sicher beobachtet ist. So können Erythrocytenstromata besonders von Anämien im Stadium starker Regeneration sogar bis zu 30—40% des abgegebenen Hämoglobins wieder aufnehmen. Der Grad der osmotischen Resistenz wird durch die Salzkonzentration derjenigen hypotonischen Lösung angegeben, bei welcher eben die Hämolyse beginnt (obere Resistenzgrenze = Minimumresistenz). Diejenige Salzkonzentration, bei welcher alle Erythrocyten aufgelöst sind, bezeichnet die untere Resistenzgrenze = Maximumresistenz. Praktisch geht man so vor, daß man sich eine Reihe von Reagensgläsern mit steigenden Kochsalzkonzentrationen, angefangen von 0,26 und endigend bei 0,70% NaCl herstellt, in die man jeweils 1—2 Blutstropfen hineinfallen läßt. Nach einigen Stunden haben sich die Blutkörperchen in den Gläsern abgesetzt und man kann jetzt bequem an der ersten auftretenden Rotfärbung der überstehenden Schicht den Hämolysebeginn (Minimumresistenz) und an dem Verschwinden des Bodensatzes den Eintritt der totalen Hämolyse (Maximumresistenz) feststellen. Normalerweise liegt der Hämolysebeginn bei 0,42%

bis 0,46% NaCl, der Eintritt der Totalhämolyse bei 0,30—0,34%; den Bereich zwischen diesen beiden Punkten nennt man die Resistenzbreite. Für wissenschaftliche Untersuchungen empfiehlt es sich, an Stelle einfacher Kochsalzlösungen äquilibrierte Salzlösungen zu verwenden (HAMBURGER, SIMMEL). Auch ist es für manche Zwecke besser, gewaschene Blutkörperchen zu verwenden. An Stelle von Kochsalzlösungen werden nach dem Vorschlag von HAMBURGER auch vielfach Natriumsulfatlösungen verwendet. Der Hämolysebeginn liegt dann bei 0,7% Na_2SO_4 , die vollständige Hämolyse bei 1,8%. Durch Photometrie der überstehenden Rotfärbung oder durch Zählung der nicht aufgelösten Erythrocyten kann die Methode auch quantitativ gestaltet werden. Als Ergebnis erhält man dann sog. Resistenzkurven (Abb. 6). Sie sind der Ausdruck der Zusammensetzung des Blutes aus verschieden resistenten Erythrocyten. Im allgemeinen sind die jugendlichen, frisch aus dem Knochenmark entlassenen Zellen resistenter als diejenigen, die schon länger zirkulieren, so daß in der Resistenzkurve auch eine gewisse Altersschichtung erkennbar wird. Deshalb nimmt nach akuten Blutverlusten die Resistenz durch Vermehrung jugendlicher Zellen zu, ebenso nach Milzexstirpation (SNAPPER, SIMMEL u. a.). Unter pathologischen

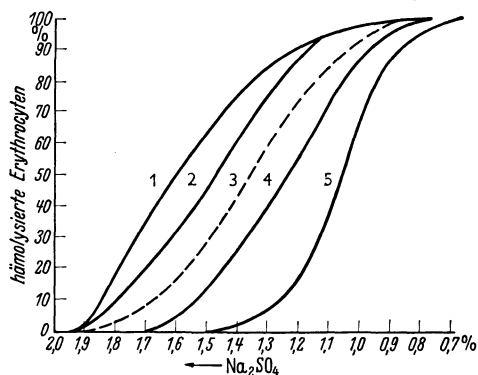


Abb. 6. Resistenzkurven für menschliche Erythrocyten in Na_2SO_4 -Lösungen. 1 Polycythämie, 2—4 normale Schwankungsbreite, 3 normaler Mittelwert, 5 nach Milzexstirpation.

Verhältnissen sieht man eine Steigerung der Resistenz beim hepatischen Ikterus, ebenso bei experimentellen Blutgiftanämien (MORAWITZ und PRATT, ITAMI und PRATT u. a.), eine Erscheinung, für die MORAWITZ die Bezeichnung „Pachydermie“ geprägt hat. Von besonderer differentialdiagnostischer Bedeutung ist die Resistenzverminderung beim hämolytischen Ikterus (s. dort). Nach TOYAMA hat die Milz und das ganze RES einen Einfluß auf die osmotische Erythrocytenresistenz, die auch vegetativ-nervös gesteuert ist.

Außer der osmotischen Resistenz wurde die Widerstandsfähigkeit der Erythrocyten gegen viele andere hämolytische Einflüsse untersucht, so gegen Hitze, gegen Lipoide, mechanische Kompression, Hämolytine und hämolytische Gifte wie Saponin, neuerdings auch gegen Lysolezithin (GRIPWALL). Das Erythrocytenverhalten ist im einzelnen Falle gegen die verschiedenen Einflüsse nicht gleichmäßig verändert; so sieht man bei perniziöser Anämie eine Steigerung der osmotischen Resistenz (NAEGELI u. a.), gegen Saponine dagegen eine herabgesetzte Resistenz (ERLSBACHER und KINDERMANN u. a.).

10. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit.

Es ist hier nicht der Ort ausführlich über diese Erscheinung, welche für die gesamte Pathologie und Klinik größte Bedeutung gewonnen hat und über die gegenwärtig bereits eine Literatur von über 2000 Veröffentlichungen vorliegt, eingehender zu berichten. Es muß hier auf die zusammenfassenden Monographien, in erster Linie auf das Standardwerk von FÄHRÆUS selbst, sowie auf die jüngsten Darstellungen von LEFFKOWITZ 1937 und REICHEL 1936 hingewiesen werden. Ich möchte hier nur das wichtigste über Methodik und ihre Bedeutung, besonders im Rahmen der Erkrankungen des Blutes erwähnen.

In der Beobachtung der Blutkörperchensenkung feiert bekanntlich die Jahrtausende alte Erfahrung über krankhafte Veränderungen am Aderlaßblut eine

Auferstehung im neuen Gewande. Die Erkenntnis dieser Zusammenhänge und ihrer Bedeutung verdanken wir in erster Linie ROBERT FÄHRAEUS, dessen Werk „The suspension-stability of the blood“ (1921) auch heute noch grundlegend ist. Ein leider wenig beachteter Vorgänger ist der Deutsche HERMANN NASSE, in dessen Werk „Das Blut in mehrfacher Beziehung physiologisch und pathologisch untersucht“ (1836) bereits ganz wesentliche Erkenntnisse niedergelegt sind. Sie blieben unbeachtet und erst FÄHRAEUS hat seine Verdienste in dieser Frage gebührend gewürdigt.

Der Senkungsvorgang. Die Blutkörperchen sind im Plasma suspendiert und werden durch die Bewegung des Blutstroms in Schwebelage gehalten. Im stillstehenden, ungerinnbar gemachten Blut tritt früher oder später eine Sedimentierung der Erythrocyten ein. Sie wird im nativen Blut des Gesunden beim Stehen im Glase nicht sichtbar, da vor dem Eintreten des Sedimentierungsvorgangs das Blut gerinnt und dadurch die Sedimentierung verhindert wird. Ist die Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen aber beschleunigt, so tritt die Scheidung von Körperchen und Plasma schon vor Einsetzen der Gerinnung auf. Die überstehende Plasmaschicht gerinnt nun ohne Blutkörperchen und bildet eine weiße Kappe auf der Erythrocytenschicht. Sie besteht im wesentlichen aus Fibrin und aus dem darin eingeschlossenen, später aber durch Zusammenziehung des Fibrins austretenden, Blutserum. Diese weiße Kappe oder Speckhaut stellt das Phlegma der griechischen Krasenlehre und die *crusta phlogistica* der mittelalterlichen Medizin dar. Schon aus der letzteren Namengebung ist die Beziehung zu ihrem Auftreten bei fieberhaften, entzündlichen Erkrankungen deutlich.

Im modernen Zeitalter des Maßes und der Zahl wurde auch der Vorgang der Blutkörperchensenkung im ungerinnbar gemachten Blut messend verfolgt, wozu zwei Möglichkeiten zur Verfügung stehen: Entweder wird die Wegstrecke bestimmt, die in einer bestimmten Zeit durchlaufen wird (Methode nach WESTERGREN) oder es wird die Zeit für eine bestimmte Wegstrecke gemessen (Methode nach LINZENMEIER).

Nach WESTERGREN werden mit einer 2 ccm-Spritze, in die man vorher 0,4 ccm einer 3,8%igen Natriumcitratlösung aufgezogen hat, aus der Vene 1,6 ccm Blut aufgezogen. Der Spritzeninhalt wird dann in ein Reagensglas ausgespritzt, gut umgeschüttelt und in eine 30 cm lange und 3 mm starke Glaspipette bis zur Marke 200 mm (Nullpunkt) aufgezogen, und diese in einem geeigneten Gestell senkrecht aufgestellt. Der Stand der Erythrocyten-Plasmagrenze wird dann nach 1 Stunde, 2 und 24 Stunden, in Millimetern vom Nullpunkt ab gerechnet, notiert. Normalwerte in der ersten Stunde 1—8 mm für Männer, 2—12 mm für Frauen; der 2-Stundenwert liegt gewöhnlich etwas höher als der doppelte 1-Stundenwert; der 24-Stundenwert ist hauptsächlich von Erythrocytenzahl und -volumen abhängig. Er liegt beim Gesunden zwischen 60 und 100 mm.

Bei der Methode von LINZENMEIER wird das Blut zusammen mit Natriumcitrat in ein Capillarröhrchen von 50 mm Höhe aufgezogen und dann die Zeit bestimmt, die notwendig ist, bis die Blutkörperchen-Plasmagrenze eine bestimmte Marke, 18 mm unter dem Ausgangsniveau, erreicht hat. Dies ist bei gesunden Männern nach 350—1500 Minuten, bei Frauen nach 300—600 Minuten der Fall. Die LINZENMEIERSche Methode wird heute nur mehr selten angewandt.

Der Vorgang der Blutkörperchensenkung beruht, wie schon HERMANN NASSE richtig erkannt hat, auf einer vorausgehenden Zusammenballung der Erythrocyten, so daß alle Erklärungen, die sich auf der Senkung einzelner Erythrocyten aufbauen, von vornherein hinfällig sind. Die eintretende Zusammenballung erfolgt in Form der Geldrollenbildung. Diese „Aggregation“ ist also morphologisch scharf von der durch Agglutinine bedingten „Agglutination“ zu unterscheiden (s. Abb. 30, S. 80). Ein weiterer physikochemischer Unterschied liegt darin, daß

die Aggregation beim Einbringen der Blutkörperchen in physiologische Kochsalzlösung reversibel ist, während die Agglutination auf einer irreversiblen Veränderung der Erythrocyten beruht. Die Ursache für die gesteigerte Aggregationsbereitschaft kranken Blutes ist in erster Linie durch die veränderte Zusammensetzung der Plasmaeiweißkörper hervorgerufen. Schon NASSE hat die erhöhte Senkungsgeschwindigkeit des Blutes mit einem erhöhten Fibringehalt in Zusammenhang gebracht. Tatsächlich konnte FÄHRAEUS in experimentellen Untersuchungen nachweisen, daß es vor allem das Fibrinogen ist, welches die Aggregation und damit die Senkungsgeschwindigkeit erhöht, während Globulin zwar auch in diesem Sinne, wenn auch weniger stark, wirksam ist, Albumin dagegen so gut wie gar keinen Einfluß hat. Diese grundlegenden Feststellungen von FÄHRAEUS wurden von allen Nachuntersuchern bestätigt (WESTERGREN, THEORELL und WIDSTRÖM, BENDIEN und SNAPPER u. a.). Neben dem Einfluß der grobdispersen Plasma-Eiweißkörper auf die Blutkörperchensenkung kommt allen anderen Faktoren, die damit in Zusammenhang gebracht worden sind, wie Zahl, Größe und Gestalt der Erythrocyten sowie ihr spezifisches Gewicht, Viskosität des Plasmas, Wasser- und Gasgehalt des Blutes nur eine untergeordnete Bedeutung zu. Auch die viel diskutierte Frage über die Bedeutung der Lipide für die Blutkörperchensenkung ist nach neuesten Untersuchungen von OHLSON und RUNDQVIST eher negativ zu entscheiden. Entfernt man die Lipide aus dem Plasma ohne das Eiweiß zu denaturieren, so läßt sich keine Veränderung der Senkungsgeschwindigkeit nachweisen. Von Bedeutung ist auch die Temperatur. Im allgemeinen nimmt die Senkungsgeschwindigkeit mit fallender Temperatur ab (WESTERGREN, BECKMANN u. a.). Beim Scharlach und bei manchen Tuberkulosen dagegen fand DECKER eine erhöhte „letzte Senkungsreaktion“, was er diagnostisch für wichtig hält.

Ist also die Frage nach den die Senkung beeinflussenden Blutfaktoren heute in großen Zügen geklärt, so ist das Problem, auf welchem Wege die genannten Eiweißkörper die erhöhte Aggregationsbereitschaft der Erythrocyten herbeiführen, weitgehend ungeklärt. Die ältere Theorie von HÖBER, nach der die Globuline durch Adsorption an die Erythrocytenoberfläche deren negative elektrische Ladung vermindern sollen, ist heute von vielen Autoren verlassen (BENDIEN, NEUBERG und SNAPPER, WHITE und MONAGHAN u. a.). Statt dessen wird eine Beeinflussung der Klebrigkeit (WÖHLISCH und BOHNEN, neuerdings AMBRAMSON), Änderung der Oberflächenspannung (ROTHER) und neuerdings vor allem des Grades der Blutkörperchenoberflächenhydrierung verantwortlich gemacht (WHITE und MONAGHAN, FÄHRAEUS)! Diese Vielheit der Theorien zeigt, wie weit wir noch von einer wirklichen Kenntnis der Zusammenhänge entfernt sind.

Neben dem Vorgang der Aggregation hat in jüngster Zeit auch der umgekehrte Vorgang der Desaggregation, der unter besonderen Umständen auch in vivo eine Rolle spielen kann, Interesse erregt. Schon 1921 hat FÄHRAEUS gezeigt, daß Blut, das bei Körpertemperatur aufbewahrt wurde, eine stark verlangsamte Senkungsreaktion zeigt. Diese Veränderung des Blutes bleibt aus, wenn das Blut während der Aufbewahrung in Bewegung gehalten wird. 1936 konnten BERGENHEM und FÄHRAEUS nachweisen, daß dieser sog. Wärmestabilisierungseffekt im stillstehenden Blut durch die enzymatische Spaltung von Lipoiden (Lecithin und Cephalin), wobei Lysolecithin und Lysocephalin frei wird, erzeugt wird. Dieser Vorgang scheint auch in vivo im Reservoirblut der Milz einzutreten. Er geht auch mit einer Formveränderung der Erythrocyten und mit einer Änderung ihrer Resistenz einher und ist als Vorstufe zur Hämolyse aufzufassen. Für die Pathogenese des hämolytischen Ikterus scheint ihm eine gewisse Bedeutung zuzukommen. Näheres siehe dort.

Die klinische Bedeutung der Blutkörperchensenkung. Die enge Beziehung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit zum Plasmaeiweißspektrum, insbesondere zu den für alle Abwehrvorgänge hochwertigen Globulinen, läßt sie als Ausdruck einer biologischen Reaktion im Abwehrkampf werten. Damit stimmt überein, daß die Senkung um so mehr beschleunigt ist, je heftiger ein Abwehrprozeß abläuft, während häufig final mit dem Erlöschen aller Reaktionen auch die anfänglich beschleunigte Senkungsgeschwindigkeit stark abnimmt.

Die physiologischen Tagesschwankungen sind gering, so daß die Senkung jederzeit, auch nach dem Essen, geprüft werden kann. Schwangerschaft bewirkt

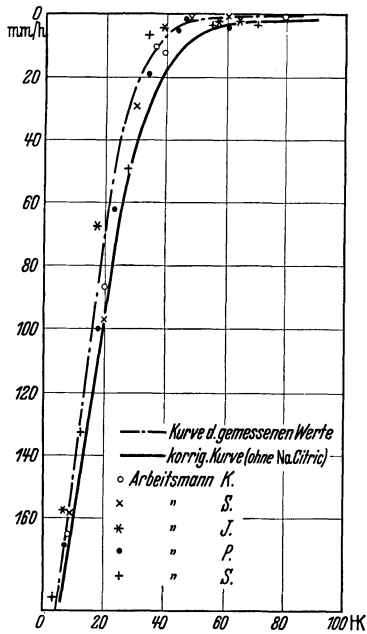


Abb. 7. Kurve der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (nach 24 Stunden) in Abhängigkeit vom Hämatokritwert (HK = % Gesamterthrocytenvolumen). (Nach HEILMEYER und RÜHL.)

vom 3. Monat an eine allmählich zunehmende Senkungsgeschwindigkeit, die ihren Höchststand kurz nach der Geburt mit etwa 40—60 mm erreicht. Die Menstruation hat keinen konstanten Einfluß, doch ist in manchen Fällen ein Zusammenhang nachweisbar. Unter pathologischen Verhältnissen ist die Senkung bei allen Infektionskrankheiten, am stärksten bei der rheumatischen Infektion, beschleunigt. Doch ist dabei zu beachten, daß die Senkungsreaktion beim akuten Infekt viel später als die Temperatursteigerung einsetzt, dafür aber auch erst sehr viel später in der Rekonvaleszenz zur Norm zurückkehrt. Außer bei Infekten findet sich eine Senkungsbeschleunigung bei malignen Tumoren, bei Gewebszerfall, bei allergischen Vorgängen (WALTHER) und nach chirurgischen Eingriffen und bei den meisten Blutkrankheiten. Die Verminderung der Erythrocyten wirkt an sich schon etwas senkungsbeschleunigend, während jede Polycythämie umgekehrt mit einer enormen Senkungsverlangsamung einhergeht (s. Abb. 7). Auch nicht entzündliche Leberaffektionen bewirken durch Verminderung der Eiweißkörperbildung eine Verlangsamung der Senkung. Die Senkungsreaktion ist eine zwar unspezifische, aber in der Hand des erfahrenen Arztes außerordentlich wichtige bio-

logische Reaktion, die den ärztlichen Blick weitert und die neben Fiebmessung und Harnuntersuchung und Pulsbeurteilung zu jeder eingehenderen Krankenuntersuchung gehört. Oft ist sie das einzige Zeichen, das auf eine bestehende organische Erkrankung aufmerksam macht.

11. Das Guttadiaphot.

Ein für die Praxis gedachtes Verfahren zur schnellen Erkennung kranken Blutes, das gleichzeitig Veränderungen der corpusculären Zusammensetzung sowie der Plasma-Kolloidstruktur anzeigt, ist das Guttadiaphot von MEYER, BIERAST und V. SCHILLING. Man tropft einen Tropfen Blut auf verschiedenfarbige Papierstreifen und betrachtet das in dem saugenden Papier entstehende Tropfenbild im durchfallenden Licht. Wenn auch die Faktoren, die zu den verschiedenen Gestaltungen des Tropfenbildes führen, noch vielfach unbekannt sind, so stellt es doch eine für die Praxis geeignete einfache Form einer Blutkontrolle dar, welche ähnlich wie die Senkungsreaktion unspezifische Veränderungen aufzeigt. Die Methode ist sehr empfindlich und manchmal positiv, wo

andere Verfahren erst Andeutungen geben. Wenn ein positiver Guttadiaphotbefund im Sinne SCHILLINGS als Hinweis auf die Notwendigkeit zu weiteren Blutuntersuchungen aufgefaßt wird, so ist das Verfahren für die Praxis zu empfehlen. Bezüglich der Deutung der Befunde und aller Einzelheiten der Methodik sei auf SCHILLINGS Monographie „Das Blutbild und seine klinische Verwertung“, sowie auf die Monographie von MEYER, BIERAST und SCHILLING „Das Guttadiaphot“ verwiesen.

12. Das Plasmamilieu.

Sämtliche Zellen des Blutes sind in einer Milieuflüssigkeit aufgeschwemmt, deren Zusammensetzung mit erstaunlicher Präzision vom gesunden Organismus konstant gehalten wird. Man wurde auf diese Konstanz zuerst bei Bestimmung des osmotischen Drucks aufmerksam (KORANYI), die stets bei Gesunden eine Gefrierpunktserniedrigung von 0,56—0,58° ergab und nur bei schwersten Erkrankungen, besonders der Nieren, geringfügige Abweichungen zeigte. Der Hauptregulator dieser *Isotonie* ist die Niere, daneben spielen Magen und Darm sowie andere Drüsen, ferner Capillarfunktionen, welche den Austausch der Stoffe zwischen Blut und Gewebe regulieren, eine wichtige Rolle. Fast noch feiner als die *Isotonie* zeigt sich die Konzentration der H-Ionen als überaus fein auf ein p_H von 7,33 einreguliert (*Isohydrie*). Letztere ist aber nur ein Sonderfall des Gesetzes der *Isoionie*, d. h. der Konstanz aller mineralischen Bestandteile des Blutes. Aber über diese 3 Größen hinaus erwiesen sich auch alle anderen Plasmabestandteile weitgehend dem Gesetz dieser Konstanz unterworfen, so daß man unter normalen Bedingungen ganz allgemein von einer *Isostruktur* der Blutflüssigkeit sprechen kann. Das ist um so erstaunlicher, als diese gleichmäßige Zusammensetzung des Blutplasmas ständig durch die Lebensvorgänge selbst bedroht ist: Ständig werden aus dem Darmlumen Mineralien und organische Stoffe aufgenommen; fortwährend gelangen Stoffwechselschlacken aus den Abbauprozessen der Zelle ins Blut und durch die Tätigkeit der zahlreichen Drüsenapparate werden die verschiedensten Stoffe in wechselnder Menge dem Blute entzogen.

Es ist klar, daß die Aufrechterhaltung einer konstanten Blutplasmazusammensetzung trotz ständiger stärkster Verschiebung in und aus der Blutbahn nur durch ein kompliziertes Regulationssystem, das alle Organe umfaßt, ermöglicht werden kann. Wir wissen, daß hierbei nervöse und endokrine Regulationen beteiligt sind. Die moderne Forschung hat gezeigt, daß die H-Ionenkonzentration ebenso wie alle anderen Bestandteile des Blutplasmas, wie Cl, K, Ca, I, Blutzucker, Harnsäure und viele andere, von den vegetativen Zentren des 3. und 4. Ventrikels aus reguliert werden. Durch Eingriffe in das vegetative Nervensystem können beträchtliche Verschiebungen in der Zusammensetzung des Plasmas ausgelöst werden; aber umgekehrt führt auch jede Veränderung der Plasmazusammensetzung zu Änderungen der Organfunktionen, die das Ziel haben, die ursprüngliche Isostruktur des Blutplasmas wieder herzustellen. So besteht eine enge Wechselwirkung zwischen Zusammensetzung des Plasmas und Organfunktion. Je feiner unsere analytischen Methoden zur Untersuchung der Plasmazusammensetzung geworden sind, um so mehr erkennen wir diese Zusammenhänge. Daraus ergeben sich wiederum diagnostisch und therapeutisch wichtige Einblicke. Man möchte auf Grund dieser Ergebnisse neuester Forschung sagen, daß der alte Streit zwischen Humoral- und Zellulärpathologie heute gegenstandslos geworden ist. Beide sind nur verschiedene Betrachtungen ein und desselben Grundvorgangs und jede derselben hat ihre Berechtigung. Die Tatsache der Wahrung der Isostruktur des Plasmas hat zur Folge, daß für jede Substanz eine bestimmte

physiologische Konzentration, ein physiologischer Blutspiegel besteht, der nur in engen Grenzen schwankt. Aus jeder stärkeren Abweichung von diesem Spiegel lesen wir eine Störung der Regulation ab, die je nach Art des Stoffes einen Schluß auf eine Funktionsstörung desjenigen Organs zuläßt, dessen Tätigkeit mit der

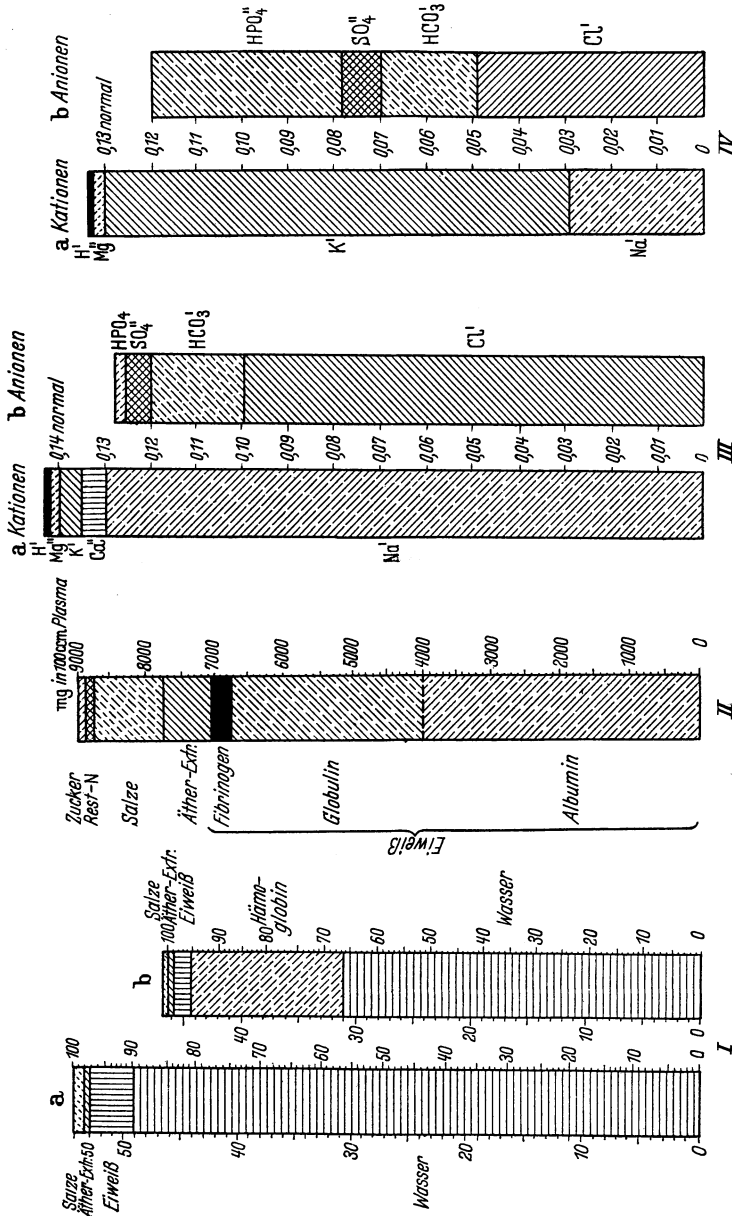


Abb. 8. Darstellung der normalen Verhältnisse der mengenmäßig wichtigsten Stoffe auf Plasma und Erythrocyten. (Nach SCHULTZEN: Lehrbuch der klinischen Hämatologie.)
I a Zusammensetzung des Plasmas; **b** Zusammensetzung der Erythrocyten. **III** Ionenverteilung im Plasma.
II Zusammensetzung der im Plasma gelösten Stoffe. **IV** Ionenverteilung in den Erythrocyten.

Regulation dieses Stoffes im Blutplasma besonders eng verknüpft ist. So werden wir bei Änderungen des Blutzuckers an eine Funktionsstörung der Pankreasinseln, bei Änderungen des Gallenfarbstoffgehalts an eine Funktionsstörung der Leberzellen, bei Änderung der Harnsäurekonzentration an eine solche der Nieren, bei Abweichungen des Ca-Spiegels an eine Störung der Nebenschilddrüsenfunktion

denken. Aber stets muß man sich dabei bewußt bleiben, daß auch das regulierende Nervensystem selbst Sitz und Ursache der Störung sein kann.

Es würde im Rahmen dieser Darstellung der Blutkrankheiten zu weit führen, die Plasmabestandteile im einzelnen hier anzuführen und ihre physiologische und pathologische Bedeutung zu erörtern. Es sei hier auf meine Darstellung im Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie, 3. Aufl., Jena 1940 verwiesen. Eine sehr anschauliche Darstellung der normalen Verteilungsverhältnisse der mengenmäßig wichtigsten Stoffe auf Plasma und Erythrocyten gibt vorstehende Abbildung nach SCHULTEN (Abb. 8).

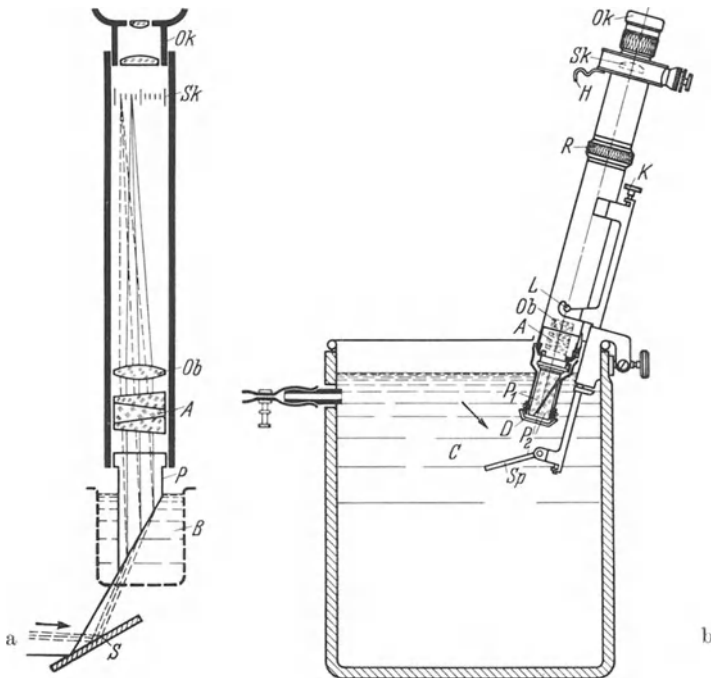


Abb. 9a und b. Beschreibung und Wirkung des PULFRICHschen Eintauchrefraktometers. a Schematischer Schnitt durch das Instrument. b Anordnung zur Serumrefraktometrie.

Für die Erkrankung des Blutes spielen vor allem Verschiebungen in der Konzentration der *Plasmaeiweißkörper* eine wichtige Rolle. Seit den grundlegenden Untersuchungen von BENNHOLD wissen wir, daß sie als Vehikel zahlreicher Stoffe für gezielte Transporte eine ungeheure Bedeutung besitzen. Ihr Anteil beträgt normalerweise 7—8 g pro 100 ccm Plasma. Ihre Bestimmung erfolgt am einfachsten auf dem Wege der Messung der Lichtbrechung (*Refraktometrie*). Diese Methode wird heute allgemein mit dem PULFRICHschen Eintauchrefraktometer durchgeführt. Beschreibung und Wirkung des Instruments geht aus bestehenden Abbildungen hervor (Abb. 9a und b).

Die Untersuchung kann mit wenigen Tropfen Serum, die zwischen das Hilfsprisma P_2 und das Refraktometerprisma P_1 eingebracht werden, in wenigen Minuten ausgeführt werden. Das Prinzip besteht darin, daß durch den Eiweißgehalt der Serumprobe die Brechung der entlang der Unterfläche des Prismas P_1 streifend einfallenden Lichtstrahlen verändert wird, was an einer Grenzlinie auf der Okularskala S_k abgelesen werden kann.

Eine pathologische Abweichung des Plasma- oder Serumeiweißgehaltes kann grundsätzlich zweierlei bedeuten: Entweder eine Störung des Wasserhaushalts, also eine Hydrämie oder Anhydrämie, oder eine Störung des Eiweißkörperhaushalts, also eine Hyper- oder Hypoproteinämie. Die Entscheidung, welche dieser beiden Störungen im einzelnen Falle vorliegt, kann durch Heranziehung anderer Methoden, wie der Erythrocytenzählung oder Hb-Bestimmung oder durch Bestimmung der Gesamtblutmenge geklärt werden. Störungen des Wasserhaushalts sind die häufigsten Ursachen von Änderungen des Serumeiweißgehaltes. So finden wir starke Erhöhungen infolge schwerer Wasserverluste durch Diarrhöen, unstillbares Erbrechen oder durch Austrocknung bei Stenosen der Speiseröhre oder des Magens. Derartige Bluteindickungen sind an der gleichzeitigen Vermehrung der Erythrocyten und des Hb erkennbar, wie umgekehrt die dabei vorhandenen *Pseudopolyglobulien* (s. S. 300) durch die Aufdeckung der gleichzeitig vorhandenen Serumeiweißvermehrung als Eindickungszustände offenkundig werden. Die Serumeiweißvermehrung beim Myelom dagegen ist eine echte Hyperproteinämie durch abnorme Eiweißüberproduktion der wuchernden Myelomzellen hervorgerufen und deshalb diagnostisch von größter Bedeutung (s. S. 513).

Viel häufiger sind Verminderungen des Serumeiweißgehaltes. Wir finden sie bei akuten und chronischen Blutungsanämien infolge Auffüllung des Gefäßsystems mit einer eiweißarmen, wasserreichen Gewebsflüssigkeit. Weiter findet sich eine Serumeiweißverminderung bei der Hydrämie durch Nephritis und besonders bei Nephrosen; dagegen dürfte die Eiweißarmut des Blutplasmas bei kachektischen Erkrankungen und bei schweren Avitaminosen mindestens zum Teil auf einer echten Eiweißverarmung beruhen.

Neben den quantitativen Veränderungen der Serumeiweißkörper interessieren bei Blutkrankheiten auch die qualitativen Verschiebungen der Plasmaeiweißzusammensetzung. Normalerweise finden wir im Blutplasma rund 0,2—0,3% Fibrinogen; eine starke Verminderung oder ein Fehlen dieses Eiweißstoffs führt zu schwerer hämorrhagischer Diathese (s. S. 552).

Dazu kommen 2,5—3,0% Globuline, die durch 50%ige Ammonsulfatsättigung ausfällbar sind und rund 5% Albumine, die bei Halbsättigung mit Ammonsulfat in Lösung bleiben. Die Molekülgröße ist bei den Albuminen am kleinsten, beim Fibrinogen am größten. Das Verhältnis der Albumine zu den Globulinen im Blutplasma beträgt normalerweise rund 1,6. Bei sämtlichen Infektionskrankheiten nehmen die grobdisperseren Globuline, welche gleichzeitig die Träger der Abwehrstoffe sind, zu. Auch bei Lebererkrankungen, sowie beim Myelom tritt eine beträchtliche Vermehrung der Globuline auf.

Die Entstehung der Plasmaeiweißkörper wurde meist der Leber oder dem Knochenmark zugeschrieben. Die neuesten Untersuchungen machen es wahrscheinlich, daß ihr Ursprung im Plasmazellsystem, vorzugsweise des Knochenmarks, gelegen ist (s. S. 348).

Zur Bestimmung der Plasmaeiweißkörper, aber auch zur Kontrolle von Erythrocytenzählungen im Gesamtblut hat sich die Messung der inneren Reibung (*Viscosimetrie*) bewährt; sie wurde besonders von NÄGELI und seinen Schülern (ALDER) in die Blutuntersuchungsmethoden aufgenommen. Man bestimmt dabei die Zeit, die eine bestimmte Plasma- oder Serummenge zum Durchlaufen einer engen Glascapillare bei bestimmtem Druck benötigt. Als Instrument wird das HESSsche oder OSTWALDsche Viscosimeter benützt. Die Viscosität des Plasmas oder Serums berechnet sich aus dem Verhältnis der Durchlaufzeit des Serums gegenüber der Durchlaufzeit für Wasser. Näheres über die physikalischen Grundlagen und Apparate ist aus meiner Darstellung im Handbuch der allgemeinen Hämatologie zu ersehen. Die normalen Viscositätswerte des Serums

liegen zwischen 1,6—2,2; die Werte für Plasma sind infolge Beimengung des sehr viskösen Fibrinogens etwa 20% höher.

Für die Beurteilung von Blutkrankheiten, besonders für diejenigen des erythrocytären Systems, hat sich die *Bestimmung des Serumeisens* als ganz besonders wertvoll erwiesen, wie im Kapitel Eisenstoffwechsel und Eisenmangelanämien noch eingehender dargestellt wird. Die Methode wurde von mir und meinem Mitarbeiter PLÖTNER für die klinische Anwendung ausgearbeitet und liefert absolut zuverlässige Resultate, wie von zahlreichen Nachuntersuchern bestätigt worden ist (SKOUGE, SCHITTENHELM, BÜCHMANN, GOIDSENHOVEN, v. HOET und LEDERER, HEMMELER, SCHAEFER u. a.). Die Serumeisenbestimmung hat für die Klinik der Anämien eine ähnliche Bedeutung gewonnen wie die Blutzuckerbestimmung für die Klinik des Diabetes (BÜCHMANN). Aus diesem Grunde sei eine kurze Schilderung der Methodik gegeben.

2 ccm Serum werden mit 1 ccm Salzsäure (konz. HCl, 1:1 verdünnt) versetzt, gut umgeschüttelt und 10 Min. stehengelassen. Nach Zusatz von 2 ccm Trichloressigsäurelösung (20%) und Umschütteln läßt man abermals 10 Min. stehen und filtriert dann durch ein eisenfreies Filter von 7 cm Durchmesser (SCHLEICHER und SCHÜLL Nr. 589). 2,5 ccm Filtrat werden in ein graduiertes Zentrifugenröhrchen von etwa 10 ccm Inhalt pipettiert, nach Zugabe von einem Tropfen Paranitrophenollösung (alkoholisch 1%-ig) als Indicator, vorsichtig mit Ammoniak (15—20 ccm 10%-iges Ammoniak pro analysi auf 100 ccm verdünnt) neutralisiert und hierauf tropfenweise mit so viel $\frac{1}{2}$ n Schwefelsäure versetzt, daß die Gelbfärbung gerade verschwindet. Man fügt dann 3 Tropfen Hydrochinonlösung (2%-ig) und 3 Tropfen Phenanthrolinhydrochloridlösung (1%-ig Merck zur Eisenbestimmung) hinzu und liest das Volumen v_s der erhaltenen Lösung ab. Nach 10 Min. mißt man die Extinktion E_s für das Filter S 50 bei 5 cm Schichtdicke unter Verwendung einer Mikroküvette im Zeißschen Pulfrichphotometer gegen Wasser ab. Der Serumeisengehalt ist dann nach der Formel

$$c = 500 (k_s \cdot v_s - k_b \cdot v_b) \gamma\% \text{ Eisen,}$$

worin k die Extinktion pro 1 cm Schichtdicke (also $E:5$) und k_b und v_b die entsprechenden Werte im Blindversuch sind, der genau so, wie beschrieben, nur an Stelle von 2 ccm Serum mit 2 ccm eisenfreiem Wasser durchgeführt wird. Die Bestimmung gelingt nur dann sicher, wenn die sämtlichen Reagenzien und auch die Filter, sowie die sämtlichen verwendeten Glassachen absolut *eisenfrei* gemacht sind. Die dazu notwendigen Maßnahmen sind in meiner Monographie: Kupfer und Eisen als körpereigene Wirkstoffe, Jena, Gustav Fischer 1941 ausführlich beschrieben.

Für manche Fragen der Blutpathologie hat sich auch die Bestimmung des *Serumkupfers* als wertvoll erwiesen. Auch diese ist heute in klinisch leicht ausführbarer Form von mir und meinem Mitarbeiter STÜWE ausgearbeitet worden. Eine ausführliche Beschreibung der Methodik findet sich in der angegebenen Monographie. Über die *Farbstoffe des Blutserums* und ihre Bestimmung s. S. 71.

II. Die Erythropoese.

1. Embryonale Blutbildung.

Die roten Blutkörperchen sind ontogenetisch die ältesten Blutzellen, die uns am frühesten in dem sich entwickelnden Ei begegnen. Weiße Blutzellen fehlen zu dieser Zeit noch, und man hat darin ein wesentliches Argument für die selbständige Entwicklung der Erythrocytenreihe unabhängig von der myeloidischen Leukocytenreihe gesehen, mit der sie später immer gekoppelt vorkommt. Die ersten Erythrocyten entstehen aus kernhaltigen, zunächst noch hämoglobinfreien mesenchymalen Zellen (Bildungszellen) dadurch, daß in den ersten Gefäßanlagen die peripheren Zellen zu Gefäßendothelien, die zentralen zu Blutkörperchen werden. Gefäßendothelzellen und Erythrocytenbildungszellen sind also Geschwister (MAXIMOW, KOELLIKER, SABIN, KNOLL u. a.) (Abb. 10). Durch Einlagerung oder Bildung von Hämoglobin in das Protoplasma wird die Bildungszelle zur embryonalen kernhaltigen roten Zelle, zum *Megaloblasten*, der sich durch seine Größe, aber auch durch die Besonderheit seiner zarten, feinmaschigen

Kernstruktur vom späteren Normoblasten unterscheidet. Mit weiterer Reifung erfolgt eine Verdichtung und Verkleinerung des Kerns bis zu dessen allmählicher Auflösung. Das Endprodukt ist der reife *Megalocyt*, die Blutzelle der *ersten embryonalen Generation*, die sich nach NÄGELI scharf und ohne Übergang von der späteren zweiten Normoblastengeneration unterscheidet. Bis zum 4. Embryonalmonat begegnen wir dieser megaloblastischen Zellbildung. Erst von diesem Zeitpunkt an beginnt die *Normoblastenbildung*, die dann im postfetalen



Abb. 10. Embryonale Blutbildung. Blutinsel und leere Gefäßanlagen aus dem Dottersack eines Embryos von 0,57 mm. Die Blutzellen zum größten Teil abgelöst in verschiedenen Entwicklungsstadien. Hülle um die Blutinsel noch nicht vollständig. Vergr.: Ölimmersion $\frac{1}{12}$. Okular C 12. (Nach W. KNOLL: Die Blutbildung beim Embryo.)

Leben nur mehr allein vorhanden ist. Nur bei der perniziösen Anämie treten Zellformen auf, die größte Ähnlichkeit mit der embryonalen Form der ersten Generation zeigen, weshalb man bei dieser Erkrankung an einen Rückschlag in embryonale Zellbildungsverhältnisse gedacht hat, eine Ansicht, die angesichts der raschen Umwandlung der megaloblastischen Blutbildung in die normoblastische unter dem Einfluß des Leberstoffs heute kaum mehr haltbar ist. Auch weisen ALDAR und MOCHOFF auf deutliche Unterschiede zwischen den embryonalen und Perniciosa-Megaloblasten hin, welche die alte EHRLICHSche Ansicht ebenfalls widerlegen. ROHR hält dagegen an der Identität der embryonalen und perniziösen Megaloblasten fest und führt die Entwicklung beider Formen auf das Fehlen des Antiperniciosaprinzips zurück, das beim frühen Embryo vor Entwicklung von Leber und Verdauungssystem noch nicht gebildet werden könne. Eine gewisse Stütze findet diese Ansicht ROHRs durch experimentelle Untersuchungen von STASNEY, HIGGINS und FRANK an Rattenfetten, deren Muttertieren während der Trächtigkeit konzentrierter menschlicher und Schweinemagensaft verabreicht worden war, wobei ein Rückgang des Volumens und Verkleinerung des Durchmessers der fetalen Blutkörperchen beobachtet werden konnte. WIGODSKY, RICHTER und IVY konnten dagegen in fetalen Rinderlebern fertiges

Antiperniciosaprinzip im Humanversuch nachweisen, so daß ein Übergang von Antiperniciosaprinzip durch die Placenta angenommen werden muß.

In der ersten Embryonalzeit erfolgt die Blutbildung ganz allgemein an den verschiedensten Orten des gesamten Organismus aus Mesenchymzellen (mesoblastische Blutbildungsperiode). Erst später treten eigentliche blutbildende Organe dadurch hervor, daß sich die Blutzellbildung auf bestimmte Bezirke beschränkt. Eine solche umschriebene Blutbildungsstelle ist beim $2\frac{1}{2}$ cm langen Embryo, bei dem Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark noch nicht angelegt sind, die *Leber*, welche die Blutbildung bis über die Mitte der Embryonalzeit hinaus beherrscht. Dann nimmt die Blutbildungsfunktion allmählich ab und zur Zeit der Geburt ist sie bereits vollständig erloschen. Beim 15 cm langen Embryo zeigen sich die ersten Blutbildungsherde in der *Milz*, welche aber niemals die Führung übernimmt und deren erythropoetische Funktion nach einigen Monaten wieder erlischt. Vom 3. Embryonalmonat an wird das Knochenmark angelegt, welches dann in der zweiten Hälfte der Embryonalzeit zur Hauptblutbildungsstätte heranreift und im postfetalen Leben allein die Blutbildung besorgt. Das Knochenmark liefert bereits die Zellen der 2. Generation (Abb. 15, S. 37). Die Stammzellen (Proerythroblasten) zeigen ein tiefblau gefärbtes Protoplasma, einen großen runden Kern, häufig mit mehreren meist schlecht erkennbaren Nucleolen. Mit weiterer Reifung nimmt das Protoplasma mehr und mehr acidophile Färbung

an, der Kern wird dichter (pyknotisch), das Zellvolumen kleiner. Schließlich zeigt das Protoplasma mit vollendeter Hämoglobinbildung die Färbung der reifen Erythrocyten; in der Mitte findet sich ein geschrumpfter, schwarzblau sich färbender Kern, der oft radspeichenartige Aufhellungen zeigt. Die Kariolyse wird in Form von Teilungsfiguren und Abschnürungen deutlich. Schließlich sieht man hier und da noch Kernbröckel, Jollykörper und Chromatinstäubchen oder CABOTSche Ringe als Reste des verschwundenen Kerns (s. Abb. 2 b, Nr. 11, S. 9).

Der geschilderte Vorgang der Kernauflösung wird heute von der Mehrzahl der Hämatologen seit KOELLIKER und NEUMANN vertreten und ist durch gute Beweise gestützt. Die alte Vorstellung der Kernausstößung (EHRlich, RIND-FLEISCH) stützt sich vielfach auf Kunstprodukte, als welche die freien Normalblastenkerne (oder solche, die eben das Blutkörperchen verlassen) im gefärbten Blutausschlag anzusehen sind. Es handelt sich dabei einfach um die Herausquetschung des festeren Kerns aus dem weicheren Protoplasma beim Vorgang des Ausstreichens.

2. Postembryonale Blutbildung.

Der geschilderte Modus der Erythrocytenbildung ist im postfetalen Leben der einzige. Er vollzieht sich im Mark der kurzen Knochen wie Wirbel, Rippen, Sternum, Scapula, ferner beim Erwachsenen in den proximalen Enden von Humerus und Femur, ohne sich dort streng an die Grenze von Diaphyse und Epiphyse zu halten. Beim Neugeborenen ist noch das gesamte Knochenmark blutbildend, und erst im Laufe der Jahre erfolgt die Substitution durch Fettmark in zentripedaler Richtung (NEUMANN). Die Erythrocytenbildung erfolgt stets gemeinsam mit der myeloischen leukocyitären Zellbildung wahrscheinlich in den venösen Capillaren (Sinus oder Intersinusoidalcapillaren), also intravasculär (NEUMANN, ASKANAZY, SABIN und DOAN), nach MAXIMOW und KOELLIKER jedoch vorwiegend extracapillär im Stroma, wenn man mit ASKANAZY, ROHR und vielen anderen überhaupt eine geschlossene Strombahn im Knochenmark anerkennen will, wofür allerdings viele neuere Untersuchungen sprechen.

Hier liegen randständig die Erythroblasten oft in Nestern, deren Proliferation den physiologischen Erythrocytenbedarf deckt. Proerythroblasten finden sich beim Erwachsenen nur spärlich. Es sind Reservezellen für Zeiten erhöhten Bedarfs. Infolge der im Organismus weit verstreuten blutbildenden Marklager ist es sehr schwer, sich eine Vorstellung über die Größe des blutbildenden Organs zu machen. Wir verdanken eine solche den interessanten Untersuchungen von MECHANIK, der die gesamte Masse des Knochenmarks des Erwachsenen auf 1,6 bis 3,7 kg berechnet, eine Größe, die ungefähr mit derjenigen der zelligen Elemente im Blut übereinstimmt. Faßt man Muttergewebe und peripheres Blutorgan zusammen, so ergibt sich ein *Organgewicht* von 6—8 kg, welches alle anderen Parenchymorgane um ein Vielfaches übertrifft.

Ein wichtiger Wesenszug der erythroblastischen Blutbildung des erwachsenen Organismus ist die *außerordentliche Anpassungsfähigkeit* an alle Bedürfnisse. Nicht nur daß an den Orten der physiologischen Blutbildung auf blutbildende Reize hin eine erhöhte Tätigkeit mit außerordentlich gesteigerter Zellproliferation einsetzt, sondern die Werkstätten der Blutbildung breiten sich in zentrifugaler Richtung in die peripheren Röhrenknochen hinein aus, das Fettmark allmählich verdrängend. Wir verdanken den schönen Studien von ASKANAZY einen Einblick in die außerordentliche Wandelbarkeit des erythropoetischen Markorgans. Auf blutbildende Reize hin vergrößert sich das erythroblastische und myeloblastische Gewebe teils per continuitatem, teils aber auch inselartig mitten im Fettmark aus Resten differenzierter oder vielleicht auch

undifferenzierter Stammzellen neu entstehend. Dabei kann eine solche neue Knochenmarksentwicklung sich schon in wenigen Tagen vollziehen. Alle die zahlreichen Regenerationsreize, die in späteren Kapiteln noch zu erörtern sein werden, wie Blutentziehungen, Sauerstoffmangel, Ernährungseinflüsse, insbesondere Vitamine, Eisen, Arsen, Sonnen- und Röntgenstrahlen führen oft in erstaunlich kurzer Zeit zu einer bedeutenden Vermehrung des blutbildenden Markgewebes, die bis zum völligen Ersatz des Fettmarks gehen kann. Ein Schnitt durch Humerus oder Femur läßt dann die ganze Markhöhle rot erscheinen.

Allerdings haben die neueren Untersuchungen von scheinbar hyperregeneratorischem Mark zuerst bei perniziöser Anämie (PEABODY) gezeigt, daß die Tatsache der enormen Ausdehnung von erythroblastischem Mark noch kein Beweis für eine tatsächlich gesteigerte Lieferung von Erythrocyten ans periphere Blut darstellt. Vor allem die Studien der Knochenmarkstätigkeit am Lebenden, wie sie durch die Sternalpunktion heute möglich geworden sind, haben die erstaunliche Tatsache eines enorm wuchernden Markgewebes bei gleichzeitiger Verarmung des peripheren Blutes an Zellen und nachweislich auch sehr verminderter Abgabe von solchen ans periphere Blut oft gezeigt. Meist handelt es sich in diesen Fällen um die Ansammlung abnorm unreifer Zellen im Knochenmark, die noch nicht reif zur Abgabe ans periphere Blut sind [von amerikanischen Autoren treffend als „Maturationsarrest“ (FITZ-HUGH und KRUMBHAR) bezeichnet]. Auf dem Boden einer solchen Reifungsstörung entsteht dann eine Abgabesperre, und erst durch Förderung der Ausreifung, wie sie bei perniziöser Anämie durch den Leberstoff eintritt, wird auch diese Sperre aufgehoben und die neu gebildeten jungen Zellen treten massenhaft ins strömende Blut über.

3. Extramedulläre Blutbildung.

Die Fähigkeit des Organismus auf Reize hin seine blutbildenden Werkstätten enorm zu vergrößern, greift sogar in manchen Fällen noch über das Knochenmark hinaus, und es treten neue Blutbildungsherde in den intraacinosen Capillaren der Leber (Abb. 11), in den Pulpavenen der Milz und in der Marksubstanz der Lymphknoten auf. Es erwacht also eine in der ersten embryonalen Zeit ubiquitäre Fähigkeit der Gefäßendothelien zur Blutbildung. Wir können das unter pathologischen Bedingungen bei schweren Blutgift- aber auch schweren Infektanämien, bei Zerstörung des Marks durch osteosklerotische Prozesse, bei der perniziösen Anämie, aber auch bei schweren Blutungs- oder Carcinomanämien

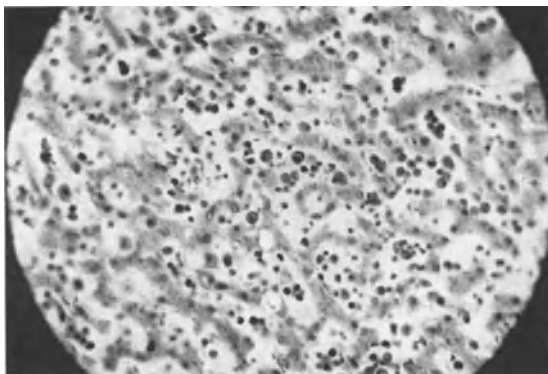


Abb. 11. Extramedulläre Blutbildung in der Leber bei einer Carcinomanämie.

(Abb. 11) beobachten. Die Erythrocytenbildung erfolgt dabei stets im Verein mit der myeloisch-leukocytären Zellbildung (*myeloische Metaplasie*), wie das im postembryonalen Leben ein absolutes Gesetz darstellt. Klinisch hat der Nachweis extramedullärer Blutbildungsherde nicht selten großes Interesse. Er kann in einfacher Weise durch Milzpunktion geführt werden, wobei natürlich zu beachten ist, daß das Vorkommen von Erythroblasten im Milzpunktat

Leistung noch ganz erheblich gesteigert. Wir finden in diesen Fällen 500⁰/₀₀ Retikuloeyten und mehr, woraus sich ergibt, daß der gesamte Erythrocytenbestand in wenigen Tagen neu gebildet wird. Trotz der meist bestehenden Verminderung der Gesamterythrocytenzahl würde das eine Regenerationsleistung von etwa 1—2 Billionen Zellen pro Tag bedeuten. Wie Bebrütungsversuche der Retikuloeyten in solchen Fällen gezeigt haben, ist die Reifungszeit auch hierbei nicht verändert, so daß der Einwand, daß an dem Zustandekommen solcher enormer Retikuloeytenvermehrung Hemmungen der Reifung schuld seien, widerlegt ist. Es kann also meines Erachtens an dieser erstaunlichen Leistung des Knochenmarks nicht mehr gezweifelt werden, um so weniger, als die Berechnung der Zerfallsgrößen, die das Knochenmark in solchen Fällen zu kompensieren hat, zu denselben Vorstellungen führt.

Trotzdem die Mehrzahl aller Autoren unter dem Eindruck übereinstimmender experimenteller und klinischer Beobachtungen die Bedeutung der Retikuloeyten für die Beurteilung der Regeneration voll anerkennen, werden immer wieder vereinzelte Stimmen laut, welche den Wert der Retikuloeyten für den Blutersatz gering einschätzen. So halten MERMOD und DOCK die Retikuloeyten für besonders verletzliche, also minderwertige Erythrocytenformen. Aus der Tatsache, daß nicht jede Retikuloeytenvermehrung von einem Erythrocytenanstieg gefolgt ist, schließen sie, daß eine Retikuloeytenkrise überhaupt kein Zeichen erhöhter Regeneration sei, sondern daß im Gegenteil *trotz* der Retikuloeytenvermehrung manchmal eine Besserung des Blutbildes auftrete. In ähnlicher Weise hat sich auch BÜTTNER ausgesprochen. Diese Autoren vergessen zum Teil, daß Regenerationsleistung des Marks und Hebung des Erythrocytenpiegels keineswegs dasselbe bedeutet. Der Erythrocytenpiegel ist vielmehr die Resultante aus Neubildung und Zerfall. Ein Urteil über die Bedeutung der Retikuloeyten in diesem Zusammenhang kann nur *der* gewinnen, der gleichzeitig auch die Zerfallsvorgänge mit gesicherten Methoden studiert. Ich habe in Hunderten von Blutmauserungsstudien die ausgezeichnete Übereinstimmung der Bewegungen des Gesamterythrocytenbestandes und der Zerfallsgrößen mit den Bewegungen der Retikuloeyten stets feststellen können. Eine dauernde Retikuloeytenvermehrung bei Gleichbleiben des Erythrocytenbestandes weist stets mit Sicherheit auf einen gesteigerten Zerfall hin; umgekehrt habe ich eine *dauernd* erhöhte Stercobilinausscheidung bei gleichbleibendem Erythrocytenbestand fast nur bei gleichzeitiger Retikuloeytose beobachtet, deren Ausmaß etwa der Größe des berechneten Zerfalls entsprach. Ständen Retikuloeytose und Zerfallsgröße nicht im Einklang, so änderte sich der Erythrocytenpiegel stets in zu erwartender Weise. Freilich kann man diese Tatsachen nur bei genügend langer Beobachtungszeit feststellen.

Manche Fehldeutung hat ihre Ursache in zu kurzfristiger Beobachtungszeit. So spricht SEYDERHELM bei kurzfristiger Retikuloeytenausschüttung ohne Linksverschiebung nur von einer Emission schon bereitstehender reifer Zellen, die nichts mit einer gesteigerten Markfunktion zu tun habe. Das ist für kurzfristige Reize bestimmt richtig. Bei längerer Ausschüttung ist jedoch eine gesteigerte Knochenmarkstätigkeit eine *conditio sine qua non*. Andererseits kann man selbstverständlich die Brauchbarkeit einer Behandlungsmethode nicht nur an Hand der Retikuloeytenbewegung beurteilen, wie man namentlich von amerikanischer Seite aus vielfach geglaubt hat, sondern nur an einer echten Zunahme des Erythrocytenbestandes. Jede Retikuloeytenkrise ohne Vermehrung des Bestandes ist nur das Zeichen eines *Umsatzreizes*. Solche Umsatzreize kommen allerdings unter den verschiedensten therapeutischen Einwirkungen recht häufig zustande. Die Neubildung ist dabei von einem entsprechenden Zerfall begleitet und der Erythrocytenbestand bleibt unverändert. Nach der

oben zitierten Ansicht würde der gesteigerte Zerfall durch die „minderwertigen“ Retikuloeyten bedingt sein. Da aber nach Blutverlusten und ebenso im Höhenklima der Erythrocytenzerfall eher vermindert, sicher keinesfalls vermehrt ist, so müßte man in diesen Fällen eine andere, bessere Retikuloeytensorte annehmen, die sich aber in Nichts von der ersten unterscheidet. Schon daraus geht neben vielen anderen Gründen die Unhaltbarkeit der Ansicht von der generellen Minderwertigkeit der Retikuloeyten hervor.

Eine andere Frage ist die, ob jede Zellabgabe aus dem Knochenmark in Form der Retikuloeyten erfolgt, wie ISTOMANOWA aus tierexperimentellen Studien erschlossen zu haben glaubt. Die rasche Zunahme des Erythrocytenbestandes nach Abklingen der Retikuloeytenkrise besonders bei der Lebertherapie der Perniciosa, ebenso nach Milzexstirpation beim hämolytischen Ikterus scheinen gegen diese Annahme zu sprechen. Es muß jedoch auf die außerordentlich große Einschränkung der Zerfallsvorgänge bei diesen Fällen hingewiesen werden, welche auch bei normaler oder wenig gesteigerter Zellabgabe zu rascher Zunahme führt. Trotzdem muß auch nach meiner Erfahrung die Möglichkeit einer Abgabe völlig ausgereifter Erythrocyten ohne jede basophile Struktur zugegeben werden, wenn sie auch *ohne* gleichzeitige Retikuloeytenvermehrung nur äußerst selten größere Ausmaße annimmt. Beim Gesunden scheint mir der physiologische Bedarf durch die Retikuloeytenabgabe völlig gedeckt zu werden, so daß eine Abgabe völlig ausgereifter Erythrocyten zwar nicht sicher auszuschließen, jedoch nicht sehr wahrscheinlich erscheint. Neuerdings hat P. F. MEYER gezeigt, daß das Auftreten jugendlicher Erythrocyten auch auf chemischem Wege durch den Nachweis von Kernphosphorsubstanzen gelingt. Doch ist der morphologische Nachweis empfindlicher.

5. Die fluoreszierenden Erythrocyten.

Bei manchen Erkrankungen finden sich im Blut vermehrt rote Blutkörperchen, welche im ultravioletten Licht mit roter Fluorescenz aufleuchten. BORST und KOENIGSDÖRFFER haben bei ihren Porphyrinstudien bereits auf diesem Wege auf das Vorkommen von Porphyrin in den embryonalen Erythrocyten aufmerksam gemacht. KELLER und SEGCEL fanden dieses Phänomen auch beim Gesunden in vereinzelt Fällen aber immer unter 1/100, während es bei perniziöser Anämie nach Leberbehandlung, ferner bei akuten und chronischen Blutungsanämien stark vermehrt auftritt (SEGCEL). Die rot fluoreszierenden Erythrocyten finden sich dabei meist einige Tage nach der Retikuloeytenkrise, also immer dann, wenn plötzlich größere Mengen Hämoglobin gebildet werden müssen. Da zur selben Zeit im Blutplasma ein deutlicher Eisenmangel nachweisbar ist (HEILMEYER und PLÖTNER) und nach SEGCELs Untersuchungen feststeht, daß der die Fluorescenz verursachende Stoff Protoporphyrin, also die eisenfreie Vorstufe der Hämoglobinfarbstoffkomponente, ist, so liegt es nahe, das Auftreten der fluoreszierenden Erythrocyten so zu deuten, daß bei der Hämoglobinsynthese der Schlußstein, das Eisen, nicht mehr eingefügt werden konnte, weil es an Material dazu mangelt. Die Tatsache, daß auch bei chronischen Eisenmangelanämien ebenfalls vermehrt fluoreszierende Erythrocyten vorkommen, welche auf Eisentherapie hin schwinden, spricht ebenfalls in diesem Sinne. Das Auftreten der rot fluoreszierenden Erythrocyten ist also mit großer Wahrscheinlichkeit als Ausdruck einer vorübergehenden unvollständigen Hämoglobinsynthese zu werten. Eine Sonderstellung nimmt die Bleianämie ein, bei welcher trotz Fehlens eines Eisenmangelzustandes fluoreszierende Erythrocyten vorkommen, was im Sinne einer *Eisenverwertungsstörung* spricht (s. S. 221).

nur dann als Zeichen extramedullärer Blutbildung gewertet werden kann, wenn im zirkulierenden Blut mit Sicherheit das Vorkommen von Erythroblasten ausgeschlossen werden kann. Auch wird man bei wirklicher myeloischer Metaplasie der Milz stets neben Erythroblasten auch myeloische leukocytäre Elemente im Punktat auffinden. Von manchen Autoren (ASKANAZY, HELLY, ZIEGLER) wird die myeloische Metaplasie nicht durch ein Wiedererwachen embryonaler Fähigkeiten am Ort, sondern durch eine sekundäre Ansiedlung aus dem Knochenmark stammender, vermehrungsfähiger Blutzellen gedeutet. Diese Auffassung einer „Kolonisation“ gewinnt neuerdings für die Erklärung extramedullärer Blutbildung bei Leukämien wieder besondere Bedeutung (APITZ, s. S. 398).

4. Die Beurteilung der Regenerationsgröße aus dem peripheren Blut.

Eine für die Klinik besonders wichtige Frage ist die nach der Beurteilung der Größe der erythropoetischen Leistung. Ist schon unter physiologischen Verhältnissen infolge der ständig vor sich gehenden Erythrocytenzerstörung (s. u.) ein fortwährender Ersatz von roten Blutzellen notwendig, so kann dieser unter pathologischen Bedingungen zu außerordentlicher Höhe ansteigen. Da von der Leistungsfähigkeit des Knochenmarks in solchen Fällen vielfach das Schicksal des Kranken bestimmt wird, so muß ein Einblick in diese eine brennende Frage ärztlicher Erkenntnis sein. Es stehen hierzu verschiedene Wege offen, die eine weitgehend sichere Beurteilung ermöglichen.

Der einfachste, wenn auch am wenigsten sichere Weg, ist die Untersuchung des gefärbten Blutausrichs auf sog. *Regenerationszeichen*. Als solche gelten: Das Vorkommen kernhaltiger Erythrocyten oder von Erythrocyten mit Kernresten. Wenn auch kein Zweifel besteht, daß bei ganz plötzlicher, intensivster Markbeanspruchung kernhaltige Zellen ausgeschwemmt werden können, so stehe ich doch heute mehr und mehr auf dem Standpunkt, daß das Auftreten kernhaltiger Roter im strömenden Blut mehr als ein Dysfunktions- als ein Hyperfunktionszeichen zu werten ist. Ein solches Knochenmark, das kernhaltige Zellen losläßt, ist wie ein Herz, das von der tonogenen Dilatation in die myogene übergegangen ist und damit am Rande des Versagens steht. Als Beweis für diese Ansicht möchte ich die vielen Fälle von excessiver Knochenmarksleistung bei hämolytischem Icterus, aber auch nach schwersten Blutverlusten bei Gesunden anführen, wo ich kernhaltige Rote völlig vermißt habe. Dagegen sehen wir Erythroblasten nicht selten bei Anämien auftreten, die eine äußerst mangelhafte Regeneration zeigen, wie bei manchen Leukämien und besonders bei der perniziösen Anämie, sowie bei manchen aplastischen Anämien oft im finalen Stadium. Solange wir über den Ausschwemmungsmechanismus des Knochenmarks noch keine richtige Vorstellung haben, wird man die ganze Frage schwer entscheiden können. Sicher scheint mir aber, daß ein gesundes Knochenmark auch bei stärkster Inanspruchnahme keine kernhaltigen Zellen auswirft. Ich möchte nicht so weit gehen wie ROHR, der neuerdings annimmt, daß das Knochenmark auch unter pathologischen Bedingungen niemals imstande ist, auf Grund des anatomischen Baus als einem geschlossenen System, unreife Zellen ans periphere Blut abzugeben, sondern der das Auftreten solcher Zellen im strömenden Blut stets als Folge extramedullärer Blutbildungsherde in Milz und Leber auffaßt, eine Vorstellung, die für manche Leukämien vielleicht zutrifft. Dieser Auffassung ROHRs steht auch die gesicherte Beobachtung von Erythroblasteninseln *innerhalb* der venösen Blutsinus entgegen (ASKANAZY). Ferner scheint mir der oft außerordentlich rasche Wechsel des Auftretens kernhaltiger und ihr oft völliges Verschwinden schon 1 Tag später gegen die Auffassung

ROHRS zu sprechen, da man sich schwer vorstellen kann, daß eine extramedulläre Blutbildung schon in so kurzer Zeit völlig erlöscht. Das scheint mir doch mehr für ein funktionelles Moment in bezug auf die Knochenmarkstätigkeit zu sprechen, zumal es sicher für das Auftreten von Kernresten zutrifft, von denen wir heute wissen, daß der Wegfall der Milzfunktion dafür von wesentlicher Bedeutung ist (HIRSCHFELD). Der Wegfall der Milz bewirkt, daß die Erythrocyten vor Beendigung einer vollständigen Kariolyse ins periphere Blut entlassen werden. Auch das Auftreten von Erythrocyten mit *basophiler Punktierung* ist nicht als ein physiologisches Regenerationszeichen, sondern als ein pathologisches besonderer Art anzusehen. Darauf deutet besonders die Tatsache, daß wir sie bei hochgradiger Regenerationsleistung nach Blutverlusten bei gesunden Menschen vermissen, während wir sie bei Bleivergiftung oft massenhaft sehen, selbst bei normaler Erythrocytenzahl also in einem Zustand, bei dem keineswegs von einer besonders starken Regenerationsleistung gesprochen werden kann. Viel *mehr* als alle die besprochenen Zeichen deutet eine *Polychromasie* auf eine einfache gesteigerte Ausschüttung jugendlicher Erythrocyten hin. Dieses Zeichen kann auch bei kritischer Würdigung als ein physiologisches Regenerationszeichen aufgefaßt werden.

Eine weitere Möglichkeit der Beurteilung der Markleistung hat MORAWITZ durch die Methode der Sauerstoffzehrung geschaffen. Sie beruht auf der Tatsache, daß jugendliche Erythrocyten eine gesteigerte Atmung besitzen. Man geht praktisch so vor, daß man das frisch entnommene defibrinierte und mit Sauerstoff gesättigte Blut unter Luftabschluß 5 Stunden in den Brutschrank bringt und den Sauerstoffgehalt vor und nach Bebrütung bestimmt. Normalerweise verschwinden in dieser Zeit 1—5% des vorhandenen Sauerstoffs, was größtenteils auf die Atmung der Leukocyten zu beziehen ist. Bei starker Blutregeneration kann aber die Sauerstoffzehrung auch ohne Vermehrung der Leukocyten auf 50% und mehr ansteigen, weil die jugendlichen Erythrocyten eine gesteigerte Atmung besitzen.

Endlich läßt sich auch aus dem verschiedenen Verhalten der Blutkörperchenresistenz gegenüber osmotischen Einwirkungen (s. S. 17) auf die Altersschichtung der Erythrocyten und damit auf das Auftreten jugendlicher Zellen schließen.

Alle diese Methoden stehen jedoch in ihrer Bedeutung für die Beurteilung der Regeneration weit hinter der Methode der Zählung der *vitalgranulierten Erythrocyten* oder *Retikulocyten* zurück.

Die Retikulocyten wurden bereits von EHRLICH 1880 beschrieben, in ihrer Bedeutung als Regenerationszeichen jedoch erst durch CESARIS DEMEL 1907 erkannt und in der Folgezeit von WIDAL und seinen Schülern, in Deutschland von SCHILLING, SEYFARTH, NAEGELI u. a. näher studiert. Es wird übereinstimmend die regenerationsbedeutende Bedeutung der Retikulocyten anerkannt und in zahlreichen Experimenten die Identifizierung der vital sich färbenden basophilen Netzstruktur mit der polychromatischen basophilen Substanz dargetan. Die Erscheinungen der Polychromasie und der Vitalgranulierung beruhen also auf ein und derselben basophilen Grundsubstanz, was von verschiedenen Autoren bis in die jüngste Zeit immer wieder bestätigt worden ist (vgl. WHITBY und BRITTON 1933). Die vital färbbare Substanz (Substantia granulo-filamentosa) stammt nicht vom Kern ab, sondern vom Protoplasma. Sie findet sich auch in kernhaltigen Erythrocyten, wo sie als Kranz den Kern umgibt. Die charakteristische Netzstruktur ist bereits präformiert in der Zelle vorhanden. SIMMEL konnte das Netzchen bei Dunkelfeldbeleuchtung mit dem Mikromanipulator aus der Zelle herausfischen.

Färbemethodik. Die einfachste und für praktische Zwecke oft genügende Färbemethode besteht darin, daß man Methylenblau oder Brillantkresylblau in konzentrierter alkoholischer

Lösung auf einem Objektträger ausstreicht und nach Eintrocknen ein Deckgläschen mit einem frischen Blutropfen darauf deckt. Mikroskopische Untersuchung nach 30 Minuten. Eine verbesserte Objektträgermethode hat WOLFER angegeben, die gute Bilder ergibt. Bessere Werte und schönere Strukturen als mit der gewöhnlichen Objektträgermethode erhält man, wenn man einen frischen Blutropfen direkt mit der Farblösung zusammenbringt (HOLBOLL, HEILMEYER und OORTGIESE, EDERLE, OSGOOD und MABLE). Meine Methode ist folgende:

Man gibt in ein Paraffinnäpfchen 25 cmm einer 1%igen Brillantkresylblaulösung (gelöst in physiologischer NaCl-Lösung), dazu die gleiche Menge einer 3,8%igen Natriumcitratlösung. In dieses Gemisch läßt man 3—5 Tropfen Blut aus dem Ohrläppchen oder der Fingerbeere eintropfen. Man schüttelt gut durch und läßt dann 30 Minuten in einer feuchten Kammer (PETRI-Schale mit nasser Zellstoffeinlage) stehen. Danach wieder gut umschütteln und einen Tropfen mit paraffiniertem Glasstab auf einem Objektträger ausstreichen. Nach Lufttrocknung in Ölimmersion mikroskopieren. Besonders schöne Bilder erhält man durch Gegenfärbung mit GIEMSA-Lösung: Das Präparat wird zu diesem Zweck nach der Vitalfärbung in Methylalkohol 2 Minuten fixiert und dann mit GIEMSA-Lösung (25 Tropfen Stammlösung auf 10 ccm Aqua dest.) nachgefärbt. Zum Auszählen der Retikuloeyten stellt man sich eine kleine quadratische Blende aus Papier her, welche in das Okular eingelegt wird. Man stellt die Anzahl der Retikuloeyten auf je 1000 Erythrocyten fest. Bei Gesunden fanden wir mit dieser Methode Werte zwischen 5 und 15⁰/₁₀₀, im Durchschnitt 8—10⁰/₁₀₀. Ähnliche Zahlen erhielt OSGOOD (5—38⁰/₁₀₀) und EDERLE (10—25⁰/₁₀₀), während die früheren einfacheren Ausstrichverfahren viel geringere Normalwerte lieferten. Bei vergleichender Prüfung verschiedener Methoden fand SACK mit meiner Methode die besten Werte. Die Zählkammerverfahren (FRIEDLANDER und WIEDEMER, KÄMMERER u. a.) gestatten keine vollständige Erfassung aller Retikuloeyten.

Schon den ersten Beschreibern fielen die verschiedenen Strukturen der basophilen Substanz in den einzelnen Retikuloeyten auf, was zu verschiedenen Einteilungsversuchen geführt hat (CESARIS-DEMEL, ENGEL, SEYFARTH u. a.). Eine sichere und biologisch begründete Einteilung konnte jedoch erst nach eingehenden Studien über die Retikuloeytenreifung gewonnen werden, die ich gemeinsam mit WESTHÄUSER durchgeführt habe. Danach lassen sich die Retikuloeyten in 5 Reifungsstadien einteilen, die in Abb. 12 wiedergegeben sind. Gruppe 0 umfaßt die kernhaltigen Retikuloeyten, bei denen die basophile Substanz den Kern

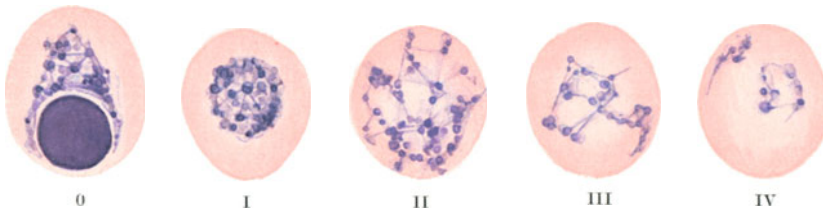


Abb. 12. Reifungsreihe der Retikuloeyten. (Nach HEILMEYER.)

(0 kernhaltiger Retikuloeyt, I Knäuelform, II Netzform, III unvollständige Netzform, IV Körnchenform.)

als dichtes Netz umgibt. Bei Gruppe I liegt die basophile Substanz als dichter Knäuel in der Mitte der Zelle. Es sind die jugendlichsten kernlosen Retikuloeyten. Sie kommen im strömenden Blut des Gesunden nur ausnahmsweise vor, dagegen finden sie sich nach den Untersuchungen von UNGERICHT überwiegend im Knochenmark (Abb. 13). Mit weiterer Reifung lockert sich der Knäuel auf und die basophile Substanz breitet sich als lockeres Netz mit breiteren Maschen über die ganze Zelle aus. Diese Gruppe II erscheint beim Gesunden ebenfalls nur selten im strömenden Blut, reichlich dagegen im Knochenmark. Im nächsten Stadium der Gruppe III ist das Netz bereits in Auflösung begriffen. Man sieht noch einzelne Netzstücke in unregelmäßiger Verteilung. Diese Formen findet man bereits regelmäßig im Blut des Gesunden in einer Anzahl von 1—3⁰/₁₀₀. Die häufigste physiologische Form gehört der Gruppe IV an (Körnchen- oder Ausreifungsform), bei welcher die vitalfärbbare Substanz nur mehr in vereinzelt Körnchen oder Fäden in der Peripherie aufzufinden ist. Diese Formen stellen

das Hauptkontingent der normalen Retikulyocyten dar. Wir fanden sie durchschnittlich zu 5—6‰ im strömenden Blut des Gesunden. Durch gleichzeitige Kontrolle der Atmungsvorgänge konnte ich zeigen, daß bei Bebrütung in vitro die Formen der Gruppe 0—II zuerst verschwinden und dabei in die Gruppe III bis IV übergehen. Da dieser Prozeß gleichzeitig mit Atmungsvorgängen verläuft und mit dem Aufhören derselben auch zu einem gewissen Stillstand kommt, kann kein Zweifel sein, daß es sich dabei um einen vitalen Reifungsprozeß handelt. Hemmt man die Stoffwechselfvorgänge, wie etwa durch Aufbewahren des Blutes im Eisschrank (SEYFARTH) oder durch Röntgenbestrahlung mit hohen Dosen (MARDERSTEIG), so wird auch die Umwandlung der einzelnen Formen stark verzögert. Die Bedeutung der von mir gegebenen Einteilung liegt also darin, daß es

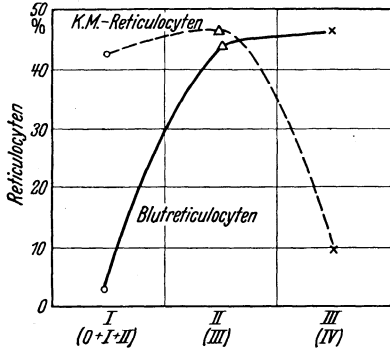


Abb. 13. Retikulyocyten im Knochenmark (K.M. und im peripheren Blut). (Nach UNGRICHT.)

sich dabei um *sichere Reifungsstadien* handelt. Fast alle neueren Autoren haben deshalb diese Einteilung zur Grundlage ihrer Studien gemacht (SEYDERHELM, HANSEN, TOMASZEWSKI, MARDERSTEIG, HUWER, M. UNGRICHT u. a.). Die Erkennung der Reifestadien hat auch klinisch eine gewisse Bedeutung. Wie ich schon gezeigt habe, gibt das Knochenmark die Retikulyocyten in einem bestimmten Reifegrad, welcher der Gruppe III entspricht, an das periphere Blut ab. M. UNGRICHT hat diese Feststellung neuerdings in einer vergleichenden Studie über die Retikulyocyten des Knochenmarks und des peripheren Blutes bestätigen können (s. Abb. 13). Das Auftreten von unreiferen Retikulyocytenformen (Links-

verschiebung) beweist eine überstürzte oder fehlerhafte Zellabgabe. So sehen wir z. B. bei der perniziösen Anämie, daß in den schweren Stadien der Erkrankung trotz einer quantitativ verminderten Zellabgabe ans strömende Blut abnorm unreife Retikulyocytenformen der Gruppe I und II vermehrt abgegeben werden, was auf die allgemeine Reifungsstörung der Zellen im Knochenmark hinweist. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei anderen Knochenmarksschädigungen.

Die Reifungsversuche in vitro haben auch zur Bestimmung der Reifungszeit geführt, d. h. derjenigen Zeit, in welcher die Retikulyocyten zu fertigen, nicht mehr vital färbbaren Erythrocyten ausreifen. HEILMEYER und WESTHÄUSER fanden diese Reifungszeit in guter Übereinstimmung mit HEATH und DALAND zu etwa 1—2 Tagen, was mit Berechnungen von RIDDLE über die Retikulyocytenreifung in vivo ausgezeichnet übereinstimmt. Wir dürfen deshalb mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß die Retikulyocyten der Gruppe III und IV in etwa 1 Tag, die der Gruppe I und II in etwa 2 Tagen zu nicht mehr vitalgranulierten Retikulyocyten ausreifen. Unter der Annahme, daß beim Gesunden der gesamte Blutersatz vom Knochenmark ans periphere Blut in Form von Retikulyocyten erfolgt, was ISTOMANOVA wahrscheinlich gemacht hat, würde man bei einer physiologischen Retikulyocytenzahl von 10‰ und bei einer Reifungszeit von 1 Tag für die vollständige Bluterneuerung einen Zeitraum von 100 Tagen ansetzen müssen, was mit unseren Vorstellungen über die Größe des Blutersatzes (s. S. 72) gut übereinstimmt. Das Knochenmark würde nach dieser Berechnung etwa 200 Milliarden rote Blutkörperchen täglich in Form von Retikulyocyten ans periphere Blut abgeben, was bei einer Organgröße von rund 2 kg ohne weiteres möglich erscheint. Unter pathologischen Bedingungen besonders nach schweren Blutverlusten oder bei hämolytischen Krisen wäre diese

6. Die Sternalpunktion in ihrer Bedeutung für die Beurteilung der Blutregeneration und als diagnostische Methode.

Eine bedeutende Förderung haben unsere Kenntnisse über die Funktion des Knochenmarks unter normalen und pathologischen Verhältnissen durch die Einführung der Methode der Knochenmarkspunktion am Lebenden erfahren, die heute als allgemein anerkannte Methode auch in die Klinik Eingang gefunden hat. Wenn Untersuchungen des Knochenmarks auch schon früher an verschiedenen Knochen (Trepanation von Femur und Tibia durch PIANESE 1903 und GHEDINI 1908, des Sternums durch SEYFARTH 1923 ausgeführt worden sind, so ist die Methode der diagnostischen Markuntersuchung doch erst durch die von ARINKIN 1929 erstmals angewandte einfache Punktion des Sternalmarks, welche unbedenklich jederzeit ohne größere Belästigung des Kranken ausgeführt werden kann, zu einer allgemein klinischen Anwendung gelangt. Nur so war es möglich funktionelle Abläufe am Lebenden unter Ausschaltung aller finalen oder postmortalen Veränderungen zu studieren, was die gesamte Hämatologie ganz außerordentlich befruchtet hat.

Technik. Nach Reinigung der Haut über dem Corpus Sterni und nach Joddesinfektion wird die Haut und vor allem das darunterliegende Periost mit einigen Kubikzentimetern Anästhesierungsflüssigkeit unempfindlich gemacht. Nach eingetretener Anästhesie wird mit einer Knochenmarkspunktionsnadel mit eingelegtem Mandrin (Modelle von ROHR, KLIMA und ROSEGGER, HENNING und KORTE) etwa in Höhe des 2.—3. Zwischenrippenknorpels in der Mittellinie auf das Sternum eingegangen. Da der Hauptschmerz erst durch die Aspiration entsteht, der durch Anästhesie nicht zu beheben ist, habe ich mich neuerdings mit einfacher Chloräthylvereisung begnügt. Bei Nadeln mit Arretiervorrichtung wird diese dann auf 5 mm eingestellt und sodann die Corticalis durchstoßen. Man fühlt dabei sehr deutlich das Einbrechen der Nadel, was sich manchmal auch durch ein leises Knacken verrät. Bei dicker und harter Knochenschicht ist dazu eine ziemlich starke Kraftanwendung erforderlich. Ist man im Zweifel, ob die Nadel ins Knochenmark eingedrungen ist, so gibt darüber ein Aspirationsversuch Auskunft. Man zieht mit einer kräftigen Rekordspritze, die luftdicht an die Nadel angeschlossen werden kann, etwa 0,5—1,0 ccm Knochenmarkssaft heraus, was eine deutliche Schmerzreaktion hervorruft, die jedoch bald wieder abklingt. Erhält man bei diesem Vorgehen keinen Markinhalt, so spritzt man etwas NaCl-Lösung (physiologisch) hinein und aspiriert nachfolgend. Eventuell geht man mit der Nadel noch tiefer. Der erhaltene Markinhalt, der sich meist sehr deutlich von Blut durch Beimengung von kleinen Bröckelchen oder von Fett unterscheidet, wird wie ein Bluts tropfen auf einem Objektträger ausgestrichen und nach Lufttrocknung wie ein Blutaustrich kombiniert nach MAY-GRÜNWALD-GIEMSA gefärbt. Je nach Lage des Falles kann man damit auch Peroxydase- oder Vitalfärbungen ausführen. Ich führe regelmäßig auch Zählungen der kernhaltigen Zellen mit einer Leukocytenpipette durch, um einen ungefähren Anhaltspunkt über den durchschnittlichen Zellgehalt zu gewinnen. Selbstverständlich ist jeder solcher Zahlenwert nur ein Minimumwert, da die jeweilige Beimengung peripheren Blutes nicht abzuschätzen ist, obwohl bei jeweils gleicher aspirierter Menge die Zusammensetzung einigermaßen gleichmäßig gestaltet werden kann. Wertvoll ist auch eine bakteriologische Untersuchung des Knochenmarkssaftes, da sie positive Resultate einer größeren Zahl von Fällen ergibt als das periphere Blut. Für wissenschaftliche Zwecke kann man das Punktat auch in Formol fixieren und Paraffinschnittpräparate herstellen, um die Lage der Zellen im Verband zu studieren. Der ganze Eingriff läßt sich ohne Bedenken auch ambulant durchführen.

Beurteilung. Bei der Beurteilung des Ausstrichs ist stets zu bedenken, daß es sich dabei um ein wechselndes Gemisch von Blut und Markelementen handelt. Dazu kommt, daß das Knochenmark an verschiedenen Stellen eine sehr verschiedene morphologische Struktur haben kann. Die Punktionsstelle ist ja nur eine winzige Insel in dem riesigen in allen Knochen verstreuten Markorgan. DOMARUS und HELFAP haben erst vor kurzem gezeigt, daß sogar innerhalb des Sternums selbst die morphologischen Verhältnisse sehr verschieden sein können. Das Ergebnis einer Markpunktion ist deshalb immer nur mit Vorsicht zu interpretieren. Durch übereinstimmende Befunde mehrfacher Punktionen an etwas verschiedenen Stellen oder durch gleichzeitige Punktion von Rippe, Sternum

oder Hüftbeinkamm wird das Ergebnis sicherer. Daß die Deutung der einzelnen Zellarten im Knochenmarksausstrich eine sehr viel größere Erfahrung als im Blutausstrich erfordert, ist bei der Vielgestaltigkeit der Knochenmarkselemente selbstverständlich. Auch für den erfahrensten Hämatologen kommen darin immer wieder Zellen vor, die sich nicht in die bekannten Klassen einordnen lassen.

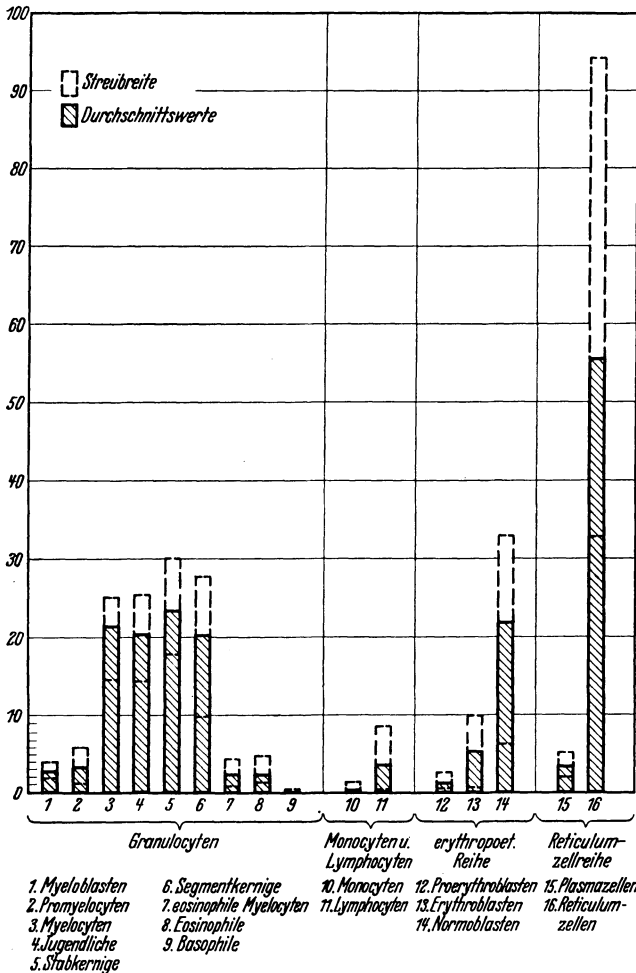


Abb. 14. Statistische Verteilung der einzelnen Knochenmarkszellen im Sternalpunktat. Durchschnittswerte in schraffierten Säulen. Streubreite gestrichelt. Die Werte der Reticulumzellen schwanken sehr je nach Untersuchung von Markbröckeln oder Markblut (hohe Werte in Bröckeln).

sammengestellt. Man erhält so entsprechend dem Hämogramm des peripheren Blutes das *Myelogramm*. Eine übersichtliche graphische Darstellung des prozentualen Anteils der einzelnen Zellen am Sternalmarksausstrich zeigt Abb. 14, die auf Grund von Markpunktionen an 20 gesunden Studenten beiderlei Geschlechts von meiner Mitarbeiterin A. HÄCKEL gewonnen wurde. Sie gibt außer den Mittelwerten gleichzeitig die Streubreite der einzelnen Zellen an.

Von den in der Abbildung angeführten Zellgruppen seien hier nur diejenigen der erythropoetischen Reihe kurz besprochen, während die leukocyären und Reticulumzellen, sowie die Megakaryocyten in den Kapiteln über Erkrankungen des leukocyären, retikulären und thrombocyären Systems abgehandelt werden sollen.

Die normale Zellzusammensetzung. Die kernhaltigen Zellen des Knochenmarksausstriches bestehen unter normalen Verhältnissen zu 70% aus den Vorstufen der Leukopoese und nur 10–30% gehören der Erythrocytenbildung an. Um die Erythro- und Leukopoese gegenseitig richtig einzuschätzen, empfiehlt es sich, die erythrocytären Vorstufen in Prozenten der Leukocytenwerte anzugeben. Schon aus diesem Grunde halte ich eine quantitative Auszählung der einzelnen Zellarten des Punktes nach dem Vorgehen im peripheren Blut für richtig. Außerdem zwingt es dazu, zu jeder Zelle Stellung zu nehmen. Verteilungsfehler können durch Auszählung verschiedener Ausstriche, wobei man je 100 Zellen pro Ausstrich durchmusternd, gemindert werden. Die Angaben der mittleren Prozentzahlen jeder einzelnen Zellsorte werden übersichtlich zu-

Die Mehrzahl der kernhaltigen Roten im Knochenmark gehören der reifsten Stufe, den Normoblasten (Abb. 15, Zelle 6 und 7), an. Sie sind durch ihren charakteristischen kleinen pyknotischen Kern, der manchmal wenig Radspeichenlücken aufweist, ausgezeichnet. Das Protoplasma ist bereits oxyphil oder wenigstens polychromatisch. Nicht selten lassen sich bereits Auflösungserscheinungen an dem Normoblastenkern beobachten. Der Kern zeigt dann Einkerbungen, Lappungen, Abspaltungen. Manchmal sind neben dem Kern Kernreste erkennbar, die oft nur mehr spurenhafte das letzte Zeichen des ehemaligen Kerns darstellen. Die Größe der Normoblasten entspricht bereits nahezu derjenigen der reifen Erythrocyten. Nur die unreiferen polychromatischen Formen sind noch etwas größer („Pronormoblasten“). Außer diesen Normoblasten finden sich im normalen Knochenmark in geringerer Anzahl unreifere Vorstufen, die größer sind (8—10 μ), ein viel basophileres Protoplasma haben, das vom tiefen Blau bis zum polychromatischen Blauviolett spielt, und einen etwas lockeren, aber doch ziemlich grob strukturierten, häufig radspeichenartig gestalteten Kern haben, der viel größer ist als der kleine Normoblastenkern. Man nennt sie gewöhnlich *Erythroblasten* oder *Makroblasten* (Abb. 15, Zelle 3—5). Endlich sieht man im normalen Knochenmarksausstrich in sehr seltener Anzahl noch unreifere Vorstufen, die etwa dieselbe Größe wie Myeloblasten haben und von diesen nur schwer unterscheidbar sind. Das Protoplasma dieser *Proerythroblasten* (Abb. 15, Zelle 1 und 2) ist stets tief dunkelblau, manchmal schollig gefärbt. Der Kern ist groß und sehr locker gebaut, niemals radspeichenartig. Um den Kern ist oft eine schmale Aufhellungszone zu sehen.

Die Verteilung dieser 3 Gruppen von kernhaltigen Roten im normalen Sternalmarksausstrich 20 gesunder Studenten fanden wir wie folgt: Normoblasten 22% (6,4—33%), Erythroblasten (Makroblasten) 5,4% (0,6—10%) und Proerythroblasten 1,2% (0,5—2,6%).

Pathologische Markzusammensetzung. Wenn auch schon physiologischerweise, wie aus den angeführten Zahlen ersichtlich, starke Schwankungen der Zellzusammensetzung vorkommen, so verrät sich ein pathologisches Mark sofort. Entweder treten neue, beim Gesunden nicht vorkommende Zellen wie Myelomzellen, Carcinomzellen, Megaloblasten u. a. auf oder die Zusammensetzung der Markzellen wird durch das Vorherrschen einer oder mehrerer Gruppen völlig verändert. So sprechen wir von einem Myeloblastenmark, Promyelocyten- oder Myelocytenmark, lymphocytärem Mark, Erythroblastenmark u. ä. Eine besondere pathologische Erscheinung bildet das aplastische Mark mit stärkster Verminderung des gesamten Zellgehaltes und Auftreten von Retikulumzellen in größerer Zahl. Der Vergleich des Markbildes mit dem peripheren Blutbild läßt grundsätzlich zwei Erscheinungen erkennen: 1. Das Knochenmark ist ein Spiegelbild des peripheren Blutes. Die Vermehrung oder Verminderung der Blutzellen findet in dem hyperblastischen oder hypoblastischen Knochenmark

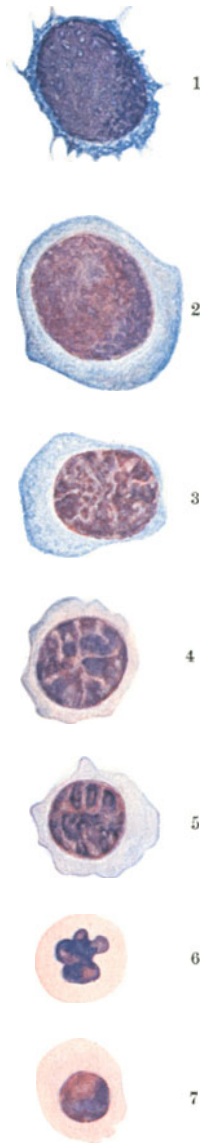


Abb. 15. Entwicklungsreihe der kernhaltigen roten Blutkörperchen beim Erwachsenen (Normoblastenentwicklung). Zelle 1 und 2 Proerythroblasten, 3 basophiler Erythroblast, 4 und 5 polychromatische Erythroblasten, 6 und 7 Normoblasten.

einen deutlichen Ausdruck. 2. Das Knochenmark steht im Widerspruch zu dem peripheren Blut. Einem peripheren Mangel steht eine oft enorme Hyperplasie des Marks allerdings meist stark unreifer Zellen gegenüber. In solchen Fällen handelt es sich um eine Hemmung der Zellreifung, welche als Ursache der peripheren Zellverarmung anzusehen ist. Im einzelnen wird bei Besprechung der verschiedenen Blutkrankheiten auf die speziellen Markbefunde einzugehen sein.

Eine eingehende Darstellung der Sternalpunktion und ihrer Ergebnisse haben SEGERDAHL, NORDENSON, ROHR, ROVERSI und TANTURRI, SCHULTEN, KLIMA, HENNING u. a. gegeben, welche auch ausführliche Literaturnachweise bringen, auf die hier verwiesen sei.

7. Erythropoetische Reize und Blutbildungsfaktoren.

Die Betrachtung des Knochenmarks hat bereits die außerordentliche Wandelbarkeit in der Ausdehnung und in der Intensität der Regenerationsleistung deutlich gezeigt. Ähnlich wie der Herzmuskel zeigt auch das hämatopoetische Organ

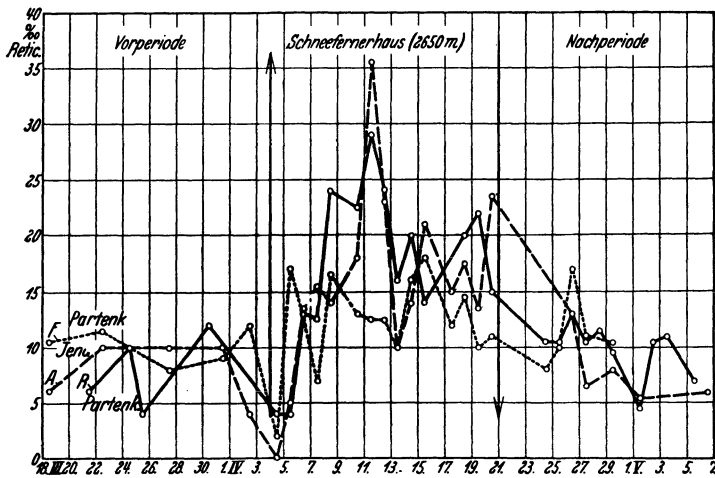


Abb. 16. Retikulozytenbewegungen vor, während und nach dem Aufenthalt auf dem Schneefernerhaus [(Zugspitze) 2650 m]. (Nach HEILMEYER, RECKNAGEL und ALBUS.)

eine sehr große *Anpassungsbreite* an die Bedürfnisse des Organismus. Die Möglichkeit, die regeneratorische Leistung des erythropoetischen Organs mit Hilfe der Retikulozytenmethode und durch die Sauerstoffzehrung auch im peripheren Blut besser als früher zu beurteilen, hat auch das Studium der blutbildenden Reize sicherer gestaltet als das durch einfache Erythrocytenzählungen, wobei Wasserschwankungen und Depotverschiebungen unkontrollierbare Fehldeutungen veranlaßten, möglich war. Da die Kenntnis der Knochenmarkreize sowie derjenigen Faktoren, die für die Erythrocytenneubildung förderlich sind, für unser ärztliches Handeln sehr wichtig ist, soll dieses Kapitel ausführlicher behandelt werden.

Entsprechend der Hauptfunktion der Erythrocyten, den Sauerstoff zu transportieren, bedeutet jede *Sauerstoffverarmung* des Blutes, sei es aus innerer oder äußerer Ursache heraus, einen *adäquaten funktionellen Reiz* für das erythropoetische Organ von mächtigster Wirkung. Wir sehen ihn am deutlichsten bei Abnahme des Sauerstoffs der Außenluft, wie etwa im *Höhenklima*. Es kommt dabei zur raschen Vermehrung der Erythrocytenzahl im strömenden Blut (Höhenpolyglobulie). Daß diese die Folge eines echten Knochenmarkreizes ist, geht daraus hervor, daß es bereits nach kurzem Höhengaufenthalt oder bei

künstlichem Unterdruck zu einer deutlichen Retikulyctose kommt (SEYFARTH, WOLFER, BARKROFT, HEILMEYER, RECKNAGEL und ALBUS, KRUPSKI und ALMASY u. a.) (s. Abb. 16). Ferner konnte BÜRKER dabei eine zunehmende Verarmung der Leber an Eisen als Zeichen eines gesteigerten Verbrauchs für die Blutneubildung nachweisen. E. MEYER und SEYDERHELM fanden sogar vereinzelt Erythroblasten, und ZUNTZ konnte eine weitere Ausdehnung des erythropoetischen Marks bei den ins Höhenklima gebrachten Tieren nachweisen. Die Sauerstoffzehrung des Blutes nimmt beim Übergang ins Höhenklima im allgemeinen nicht zu (MORAWITZ, HEILMEYER, RECKNAGEL und ALBUS), weil das Knochenmark nur reife Retikulycten der Gruppen III und IV vermehrt abgibt, die sich nicht durch eine gesteigerte Atmung verraten. Gleichzeitig kommt es vielleicht nach einer primären Blutzufallssteigerung (VERZÁR, VANNOTTI und MARKWALDER), zu einer Hemmung des Abbaus und Resistenzsteigerung (HEILMEYER und Mitarbeiter, KAULBERSZ).

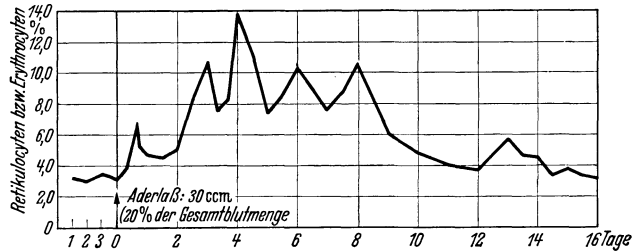


Abb. 17. Retikulyctenbewegungen nach Blutentziehung.
(Nach HEILMEYER und HARMS.)

Inwieweit der Sauerstoffmangel sowie Blutentziehungsreize zum Auftreten humoraler Reizstoffe im Blutserum (Hämopoietine von CARNOT, MÜLLER, LOEWY und FÖRSTER) führen, ist noch nicht endgültig entschieden, aber nach neueren Untersuchungen unwahrscheinlich (GORDON und DUBIN, FISCHER und VERZÁR, FEENDERS). Ebenso wie äußerer Sauerstoffmangel führt auch eine innere, durch plötzliches Versagen des Kreislaufs entstandene Anoxämie zu einem starken Knochenmarksreiz (FRANK und HARTMANN).

Ein weiterer hochwirksamer erythropoetischer Reiz wird durch *Blutentziehung* ausgelöst. Das massenhafte Auftreten jugendlicher Erythrocyten läßt sich an Hand der Sauerstoffzehrung (MORAWITZ und Mitarbeiter), an der Zunahme der osmotischen Resistenz (SIMMEL u. a.) und an der gewaltigen Retikulyctenvermehrung (SCHILLING, NAEGELI u. a.) nachweisen. Schon wenige Stunden nach dem Aderlaß treten im Knochenmark gesteigerte Mitosen auf, was sich über Wochen hin verfolgen läßt (LINDENBAUM).

Dabei gibt das Knochenmark schubweise über einen langen Zeitraum hin die jugendlichen Erythrocyten ans strömende Blut ab, wie mein Schüler HARMS besonders schön im Tierexperiment an Hand zweistündiger Retikulyctenzählung über 16 Tage hin gezeigt hat (s. Abb. 17). Hand in Hand damit gehen die übrigen chemischen Blutveränderungen (zusammenfassende Darstellung bei HOLLER), die wir nach dem Aderlaß beobachten, wie Veränderungen des Serumweißes, des Blutzuckers, des Rest-N u. a. Es handelt sich dabei um parallele, und nicht um übergeordnete Vorgänge. Die Meinung, daß auch beim Aderlaß der Sauerstoffmangel oder der Mangel an roten Blutkörperchen als Knochenmarksreiz wirke, konnte durch sofortige Reinjektion des entnommenen Blutes oder der Erythrocyten widerlegt werden (s. Abb. 18a u. b). Es genügt, das Blut, ohne es mit Luft in Berührung zu bringen, zu aspirieren und sofort wieder zu reinjizieren, um den Knochenmarksreiz auszulösen. Diese Versuche, die ich gemeinsam mit HARMS ausführte, machen es wahrscheinlich, daß es Füllungsschwankungen im Gefäßsystem sind, welche die Retikulyctenausschüttung in Gang bringen.

Eine andere Reizwirkung für das erythropoetische System geht von den *Erythrocytenabbauprodukten* aus. Daß der Zerfall irgendeines Gewebes Neubildungsvorgänge auslöst, ist ein allgemein biologisches Gesetz, und es ist wahrscheinlich, daß der Reiz zur Neubildung von den Zerfallsprodukten selbst herührt. Für das erythrocytäre Organ wurde dieses Gesetz durch die Versuche von VERZÁR, ZIH und Mitarbeiter, ITAMI, WHIPPLE und HOOPER sowie von HEILMEYER und GITTER bestätigt. Danach bewirkt das Hämoglobin (s. auch MILLER und RHOADS) und ebenso seine Abbauprodukte wie vor allem das Bilirubin (bestätigt von PATEK und MINOT, FELLINGER u. a.) eine starke Knochenmarksreizung. VERZÁR schreibt dem Bilirubin direkt eine Art hormonale

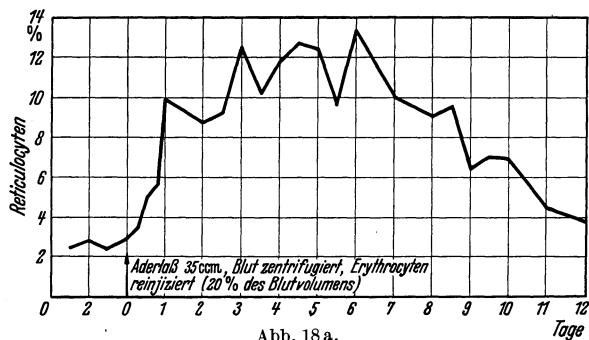


Abb. 18 a.

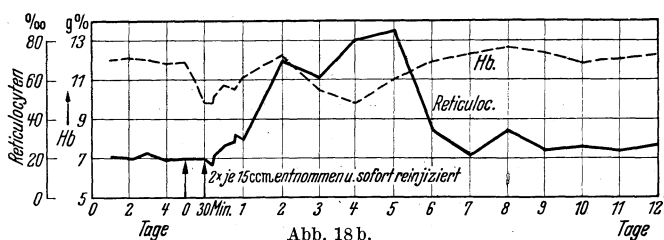


Abb. 18 b.

Abb. 18 a und b. Retikuloeytenbewegung nach Blutentziehung und sofortiger Reinjektion. (Nach HEILMEYER und HARMS.)

Bedeutung für die Aufrechterhaltung des normalen Erythrocytenbestandes zu, indem dieser bei dem Verfall der Erythrocyten entstehende Stoff sofort wieder einen Reiz zu gesteigerter Neubildung abgibt. Wenn WHIPPLE und ROBSCHETT-ROBBINS bei Hunden, die durch Blutentzug anämisiert waren, keine Wirkung der Gallenfarbstoffe auf die Blutregeneration feststellen konnten, so widerspricht das nicht den obigen Untersuchungen. Neben dem gewaltigen Reiz der Blutentziehung spielt der Gallenfarbstoffreiz keine besondere Rolle, und als Material für den Hämoglobinaufbau kommt das Bilirubin offenbar nicht in Betracht. Neben dem Bilirubin scheinen auch die Porphyrine als Blutbildungsreize zu wirken (HUGHES und LATNER). Bei intramuskulären Eigen- oder Fremdbluteinspritzungen machen wir von dieser Reizwirkung des Hämoglobins und seiner im Gewebe entstehenden Abbauprodukte auch therapeutisch Gebrauch. Abb. 19 läßt die Wirkung einer Lackblutinjektion auf die Retikuloeytenzahl bei einer anämischen Versuchsperson deutlich erkennen. Das Hämoglobin stieg danach von 7,2 auf 9 g-%, die Erythrocytenzahl von 3,8 auf 4,4 Millionen an, während vorher durch die verschiedensten antianämischen Mittel kein Fortschritt zu erzielen war. Die Untersuchungen von HEILMEYER und GITTER haben aber auch gezeigt, daß dabei nicht nur die Erythropoese, sondern vielfach auch der Erythrocytenabbau gesteigert wird. In der Mehrzahl der Fälle, besonders

bei Gesunden, sehen wir eine Steigerung des Umsatzes, wobei jedoch durch überwiegende Erythropoese eine Vermehrung des Hämoglobinbestandes eintritt. Der Reizausfall hängt jedoch sehr von der Dosis und von der Reaktionslage des Organismus ab, so daß mitunter auch eine Hemmung der Erythropoese beobachtet werden kann. Bei bestehender Anämie dagegen wirkt der Reiz sich meist positiv aus.

Neben dem Hämoglobin und seinen Abbauprodukten üben nach Untersuchungen japanischer Autoren auch die Stromabestandteile der Erythrocyten eine Reizwirkung auf das Knochenmark aus (OKA, ONO). In ähnlicher Weise wirkt das dem Hämoglobin verwandte Chlorophyll (BÜRGI, HUGHES und LATNER, ZIH u. a.).

Zentral-nervöse Einflüsse. Schon die bisherige Betrachtung der verschiedensten Reizwirkungen auf das Knochenmark legt die Vermutung nahe, daß dabei nervöse Regulationen eine Rolle spielen müssen. Daß

das Knochenmark mit marklosen Nervenfasern gut versorgt ist, ist seit langem bekannt (FOA). Erst in jüngerer Zeit haben wir direkte experimentelle Beweise einer zentral-nervösen Steuerung der roten Blutbildung erhalten. Nachdem ROSENOW und nach ihm HOFF zuerst deutliche Leukocytenverschiebungen nach experimenteller Reizung der Stammganglien beobachtet haben, konnte ich zuerst gemeinsam mit GINZBERG bei Gehirnkranke eindeutige Schwankungen der Retikuloeytenzahlen nach Eingriffen am Zentralnervensystem in Form von Luftfüllung der Hirnventrikel, sowie nach Suboccipital- und sogar nach Lumbalpunktionen nachweisen (Abb. 20). Bei Kaninchen konnte ich durch Einstich in den Hypothalamus eine langdauernde und erhebliche Retikuloeytenausschüttung auslösen (Abb. 21 a u. b). Nach Halsmarkdurchschneidung blieb die Aderlaßretikuloeytose aus, während Brust- und Lendenmarkdurchschneidung diese nicht verhinderten. Bestätigung fanden diese Befunde durch DA KIN und O. und L. COSTA, die im Tierversuch nach Zwischenhirnstichen Retikuloeytenvermehrung fanden, ferner durch die Versuche von HAYASHIDA, der nachwies, daß die Sauerstoffmangelpolyglobulie nach Halsmarkdurchschneidung ausblieb. Weiterhin fanden SEYDERHELM und GREBE nach Injektion von Natriumcarbonat in die Art. carotis eine starke Retikuloeytenvermehrung, während nach Injektion in die Vena jugularis nur ein sehr geringer Effekt auftrat. Denselben Effekt einer Retikuloeytenvermehrung nach cerebraler Reizung erzielten DENECKE und DOCKHORN durch biparietale Diathermie des Schädels. Bereits 1927 konnten SCHULHOFF und MATTHIES nach Punktionen und Injektionen in verschiedene Hirnteile bei Kaninchen eine Zunahme der Erythrocyten feststellen, sobald diese Eingriffe in der Gegend der vegetativen Zentren erfolgten.

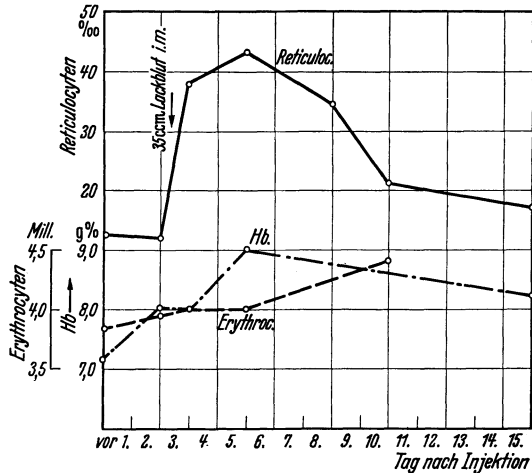


Abb. 19. Retikuloeytenbewegung, Hb und Ery., nach Lackblutinjektion. (Nach HEILMEYER und GITTER.)

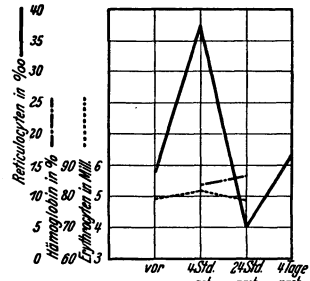


Abb. 20. Bewegungen der Retikuloeyten vor und nach Ventrikulographie bei einer chronischen Encephalitis. (Nach HEILMEYER und GINZBERG.)

Auch die vielen bekannt gewordenen Fälle pathologischer Erythrocytenvermehrung oder -verminderung bei Erkrankungen der Zwischenhirnregion (GÜNTHER, BASERGA, ANDREA, BAENA, SAKURAI, DENECKE, LICHTWITZ, P. MÜLLER, SALUS, LHERMITTE u. a.) machen die Annahme einer erythropoetischen Steuerung vom Zwischenhirn aus sehr wahrscheinlich. Vor kurzem haben nun BEER und BÖHM

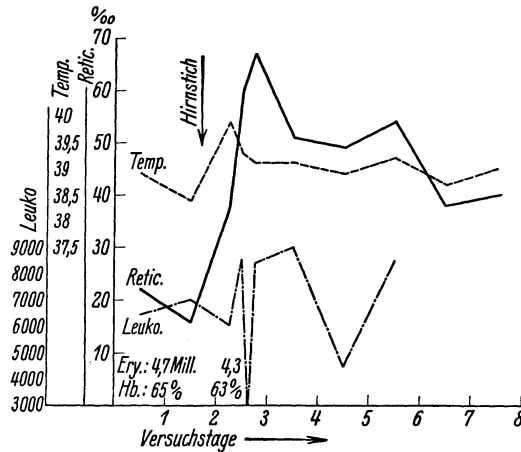


Abb. 21 a.

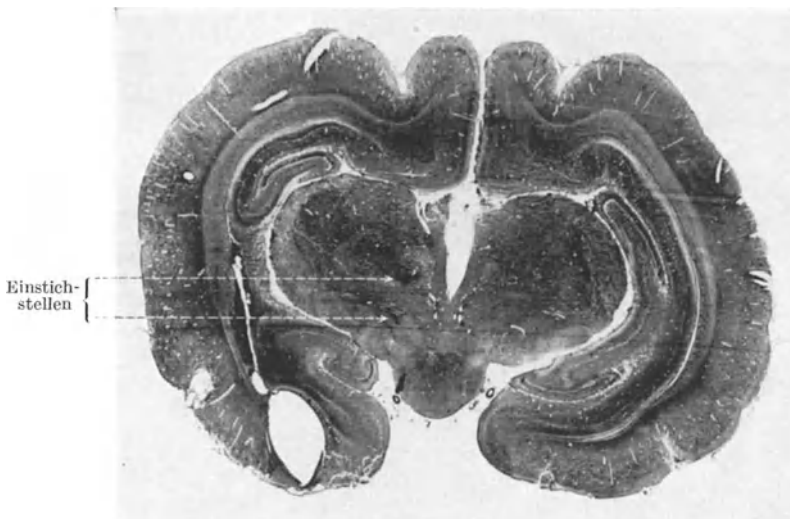


Abb. 21 b.

Abb. 21 a und b. Retikulocyten, Leukocyten und Temperaturbewegung nach Einstich ins Diencephalon (subthalamische Region). (Nach HEILMEYER.)

unter HOFF einen besonders eleganten Beweis der zentral-nervösen Steuerung der Erythropoese erbracht. Sie vereinigten 2 Kaninchen durch Cölioanastomose so, daß keinerlei nervöse Verbindungen und auch keine Gefäßbahnverbindungen (nachgewiesen durch intravenöse Thorotrast-Injektionen in den einen der beiden Partner) bestanden, während der Säfteaustausch über die Parabiosebrücke ungehindert vonstatten gehen konnte. Sie machten nun eine Luftfüllung der Hirnventrikel bei dem einen Partnertier, so daß dieses mit einem Retikulocytenanstieg reagierte. Daraufhin trat auch beim nicht gereizten Partner in gleich-

sinniger Weise, jedoch zeitlich etwas später und in etwas geringerem Ausmaße, dieselbe Retikulyocytenvermehrung ein (Abb. 22). Der Versuch kann nur so gedeutet werden, daß im Ablauf des nervösen Reizes Substanzen frei werden, die durch den Säfteaustausch über die Parabiosebrücke vom gereizten Tier auf das nicht gereizte übergehen und bei letzterem dann auf die blutbildenden Organe wirken. Damit ist also der Nachweis erbracht, daß der nervöse Reiz nicht direkt sondern durch Zwischenschaltung eines humoralen erythropoetischen Wirkstoffes in das Knochenmark gelangt.

Endokrine Einflüsse. Über den Einfluß der endokrinen Drüsen auf die Erythropoese liegen eine große Zahl klinischer, pharmakologischer und experimenteller Beobachtungen vor, die allerdings noch vielfach widersprechend und vieldeutig sind. Am besten erscheint die Funktion der *Schilddrüse* in dieser Hinsicht gesichert. Die klinischen Beobachtungen über die Blutbildveränderungen beim Myxödem und Morbus Basedow wurden durch experimentelle

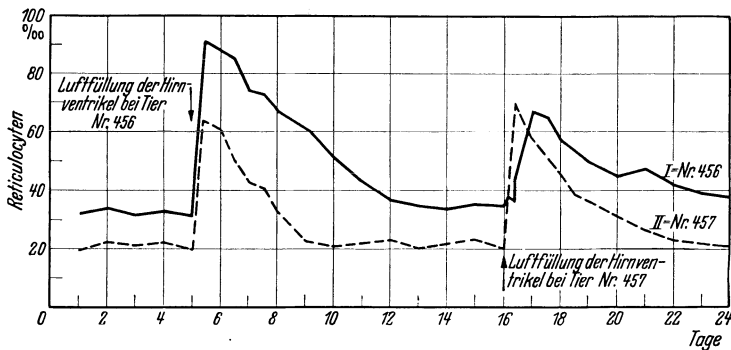


Abb. 22. Retikulyocytenbewegung bei beiden Parabionten nach Luftfüllung des Hirnventrikels eines Parabiosepartners. (Nach BEER und HOFF.)

Untersuchungen wertvoll ergänzt. MANSFELD und seine Mitarbeiter, THADDEA u. a. konnten zeigen, daß schilddrüsenlose Tiere eine sehr viel schlechtere Blutregeneration besitzen als Normaltiere. Nach Verabreichung von Schilddrüsen-substanz sieht man eine vorübergehende Vermehrung der Erythrocyten, während umgekehrt Entfernung der Schilddrüse zur Verminderung der Erythrocyten und des Hämoglobinbestandes führt. Damit überein stimmen die Markbefunde, welche beim Myxödem eine Verminderung, bei der Hyperthyreose meist eine Zunahme des roten Marks im Femur erkennen lassen (Literatur bei WEGELIN). Besonders deutlich geht die Reizwirkung von Schilddrüsenextrakten auf das Knochenmark durch die Untersuchung der Sauerstoffzehrung des Blutes hervor. TSUKAMOTO fand bei Kaninchen nach Fütterung von Schilddrüsenpräparaten in toxischen Dosen eine deutliche Steigerung des Sauerstoffverbrauchs der Blutkörperchen, während Schilddrüsenentfernung den Sauerstoffverbrauch unter die Norm herabdrückte; beim Basedowkranken fand er die Sauerstoffzehrung deutlich erhöht. Damit stimmen die Befunde einer Retikulyocytenvermehrung von LANDSBERG, MOLDAWSKY u. a. gut überein. In einer Studie über die Blutmauserung beim Morbus Basedow konnte ich nachweisen, daß nicht nur die Erythropoese, sondern in gleicher Weise auch der Erythrocytenzerfall gesteigert ist, was COTTI neuerdings bestätigen konnte. Der experimentelle Beweis für diese Tatsache wurde in einer gemeinsamen Arbeit mit REOENBERGER erbracht. Entfernt man die Schilddrüse beim Hund, so sieht man nicht nur ein deutliches Absinken der Erythrocyten- und Retikulyocytenzahlen, sondern auch der mittleren täglichen Sterkobilinausscheidung als Ausdruck der Einschränkung des Blutzerfalls. Der Einfluß der Schilddrüse geht

also weiter als man zunächst nur im Hinblick auf die Knochenmarkstätigkeit erkannt hat. Sie greift in den gesamten Erythrocytenumsatz ein. Neuere tierexperimentelle Untersuchungen von MANSFELD und SOS machen es wahrscheinlich, daß in den Schilddrüsenextrakten außer dem Thyroxin noch ein anderer knochenmarkerregender Stoff enthalten ist, den sie „myelotropes Hormon“ nennen.

Nächst der Schilddrüse muß den Keimdrüsen ein Einfluß auf die rote Blutbildung zugeschrieben werden, obwohl wir uns hier bereits auf etwas schwankenderem Boden befinden. Das von den Autoren meist als wichtigster Beweis hierfür angezogene Krankheitsbild der Chlorose (s. d.) kann einen solchen nicht liefern, da der Zusammenhang mit den Keimdrüsen rein hypothetischer Natur ist und neuerdings einer anderen Auffassung weichen muß. Was sonst an klinischen Beobachtungen vorliegt, ist sehr dürftig. Gewiß habe auch ich Anämien bei Frauen zusammen mit Keimdrüsenstörungen gesehen, wobei eine Hormontherapie im Zusammenhang mit anderer antianämischer Behandlung einen günstigen Effekt erkennen ließ, für sich allein aber meist nutzlos war. Zur Klärung des Zusammenhangs wurden vielfach Kastrationsversuche bei weiblichen Tieren ausgeführt, so von BREUER und SEILLER bereits 1903, später von ANTONELLI und von DENECKE und JOSAM. Sie berichten übereinstimmend über eine Herabsetzung der Erythrocyten- und Hämoglobinzahlen nach Ovariektomie, während Zufuhr von Ovarialextrakten eine Knochenmarksreizung mit vermehrter Erythro- und Leukopoese bewirkte. Nach Verabreichung von reinem Östradiolbenzoat (220 γ /die) fanden ARNOLD, HAMPERL, HOLTZ, JUNKMANN und MARX dagegen eine Retikuloocytenabnahme, sowie Verminderung der Erythroblasten im Mark des Hundes. Auch SCHWARZHOFF und VOSSSCHULTE konnten durch große Dosen Follikelhormon keine Beschleunigung der Blutregeneration bei Kaninchen bewirken, dagegen erzielten sie durch arteficielle Stauung der Ovarien (Drosselung der Hilusgefäße) jeweils einen Anstieg von Erythrocyten. Nach Blutverlusten dauerte aber die Regeneration bei kastrierten Kaninchen 28 Tage, bei Kontrolltieren 8 Tage (VON FALKENHAUSEN, zit. nach ASKANAZY). NIGST fand nach Aderlässen eine Förderung der Regeneration durch Progynongaben. Ebenso berichten MINONCHIN und SCHWALM über einen stimulierenden Einfluß des Follikelhormons auf die Knochenmarkstätigkeit, während NICOLLE bei Kaninchen danach eine Senkung der Retikuloocytenzahlen, nach Prolan dagegen eine Steigerung sah. Auch über das männliche Keimdrüsenhormon liegen experimentelle Befunde, vor allem von italienischen Autoren (MOLTENI, TRUFFI, FERRARI) über eine fördernde Wirkung auf die Erythropoese vor. In demselben Sinne sprechen auch einige seltene klinische Beobachtungen (FILO, GONNERMANN) von Hypogonitalismus verbunden mit hypochromer Anämie. In dem Fall von GONNERMANN war Eisenbehandlung allein völlig erfolglos, während Zufuhr von männlichem Keimdrüsenhormon eine schlagartige Besserung des Blutbildes bewirkte. Man gewinnt aus dieser Beobachtung den Eindruck, daß das Keimdrüsenhormon die Ausnützung des Eisens bessert. Daß aber auch hyperchrome Anämien bei Dysgonitalismus vorkommen, beweist der Fall von NAEGELI, der eine fortschreitende perniziosiforme Anämie aufwies. Die Zusammenhänge sind also keineswegs einfach, was auch daraus hervorgeht, daß beim Menschen die Kastration so gut wie niemals eine Anämie hervorruft. Im Gegenteil steigen die Hb- und Erythrocytenwerte bei der Frau nach dem Klimakterium durchschnittlich an.

Ähnlich verwickelt liegen die Verhältnisse bei der *Hypophyse*, bei welcher infolge der engen Beziehungen zu den Zwischenhirnzentren die allerverschiedensten Einwirkungen möglich erscheinen. Außerdem zeigen die klinischen Hypophysenerkrankungen, bei denen von Anämien und Polycythämien berichtet

wird, infolge der das ganze endokrine System beherrschenden Stellung der Hirnanhangsdrüse meist auch Veränderungen an anderen inneren Drüsen, so daß hier äußerst komplexe Vorgänge vorliegen. Nur die hypophysäre Kachexie ist in der Regel von Anämie gefolgt (Zusammenstellung bei STODTMEISTER). Auch die experimentellen Befunde sind widersprechend. MEYER, STEWARD, THEWLIS und RUSCH fanden nach Hypophysektomie keine Änderung der Erythrocytenzahl und des Hämoglobins. Jedoch blieb danach die Vermehrung der Erythrocyten in der Unterdruckkammer aus. ASCHNER, HOUSSAY, ROYER und ORIAS, sowie VARELA konnten dagegen nach Hypophysenexstirpation eine Verminderung des Hämoglobins und der Erythrocyten feststellen. In eigenen unveröffentlichten Versuchen an Hunden (gemeinsam mit STURM) fand ich keine gesetzmäßige Veränderung der Erythrocyten und Retikuloocyten, wenn die benachbarten Hirnzentren geschont wurden. FLACKS, HIMMEL und ZLOTNIK konnten durch Verfütterung von Vorderlappensubstanz Polycythämie und hyperplastisches Knochenmark bei Ratten erzeugen, ebenso fanden SCHWARZHOF und VOSSSCHULTE bei Kaninchen durch Injektion von Prolan und Preloban einen Erythrocytenanstieg, der aber nach vorheriger Ovariektomie ausblieb. Durch Injektion von Hinterlappenhormon dagegen erhielt DODDS beträchtliche Erythrocytenverminderung bei Kaninchen.

Auch bei Nebennieren- und Pankreaserkkrankungen lauten die Befunde sehr wechselnd und ein sicherer Zusammenhang ist hier noch weniger nachzuweisen.

Wenn auch im einzelnen die Beziehungen der inneren Drüsen zum Knochenmark noch keineswegs völlig klar erscheinen, so geht aus den vielen Untersuchungen hervor, daß für die normale Tätigkeit des Knochenmarks und vor allem für seine gesteigerten Bedürfnissen entsprechende Funktionsbereitschaft das geregelte Zusammenspiel der endokrinen und nervösen Apparate eine wesentliche Voraussetzung darstellt. Die neuere Forschung hat darüber hinaus gezeigt, daß die Erythropoese außer durch die Hormone im engeren Sinne durch *körper-eigene Wirkstoffe*, die nicht durch die eigentlichen inneren Drüsen geliefert werden, beherrscht wird. Man mag in diesem Sinne schon die Befunde von DANIELOPOLU und BRAUNER über die stimulierende Wirkung von Cholin und Acetylcholin, sowie von STORTI über die Wirkung der Lymphdrüsentotalextrakte auf das Knochenmark auffassen. Viel bedeutungsvoller sind die Wirkstoffe, die von der *Leber* an die blutbildenden Organe abgegeben werden und die, wie das Beispiel der Perniciosa lehrt, für die Blutbildung unentbehrlich sind. VILLA hat in jüngster Zeit auch tierexperimentell die ständige Abgabe eines retikulo-cytogenen Faktors an das suprahepatische Blut nachgewiesen. Neben der Leber kommt vor allem der *Milz* eine „hormonale“ Bedeutung für die Regulierung der Knochenmarkstätigkeit zu. Schon ASHER hat im Tierexperiment auf den Gegensatz von Schilddrüse und Milz in bezug auf die Blutbildung hingewiesen, indem diese anregend, jene hemmend wirkt. Milzlose Tiere regenerieren rascher als Normaltiere. Von zahlreichen Autoren wurden Polycythämien vorübergehender und dauernder Art nach Milzexstirpation beim Menschen beobachtet, was mit der Vorstellung einer Hemmungsfunktion der Milz in gutem Einklang steht. Direkt nach Herausnahme der Milz setzt eine stürmische Knochenmarkskrise mit Vermehrung der Retikuloocyten und der Sauerstoffzehrung (ROESE) im peripheren Blute ein, die jedoch nur einige Tage anhält. Ein absolut gesetzmäßiger und dauernder Befund ist das Auftreten von JOLLY-Körpern (HIRSCHFELD und WEINERT), aus deren Anwesenheit im Blute eines Nichtsplenektomierten V. SCHILLING sogar die Diagnose auf Milzatrophie stellen konnte. Die Milz gibt also einen Stoff ans Blut ab, welcher in den Entkernungsvorgang der heranreifenden Erythroblasten eingreift. Über die vielfachen Hemmungswirkungen der pathologischen Milz und ihre Beziehungen zur Anämiegenese

wird in den speziellen Abschnitten zu sprechen sein. H. E. BOCK konnte vor kurzem solche Hemmungswirkungen durch Unterbindung der abführenden Milzvenen auch im Tierexperiment an der vorher normalen Milz nachweisen.

Nahrungseinflüsse. Das feine Spiel der Erythropoese, das sich auf schwache Reize hin bereits zu ändern vermag, wird auch durch Ernährungseinflüsse gesteuert. Zwar bewirkt die absolute Nahrungslosigkeit im kurzfristigen Versuch (siebentägiger Hunger) keine Änderung im Umsatz der roten Blutkörperchen (HEILMEYER und OETZEL), aber bei langdauernder Inanition hat schon EHRlich das Auftreten polychromatischer Erythrocyten beobachtet, was ihm zur Fehleutung einer degenerativen Erscheinung Veranlassung gab. Jedenfalls zeigen auch die Knochenmarksbefunde im Hunger mehr eine Zunahme als eine Abnahme des erythropoetischen Marks, während das Fettmark stets schwindet (Literatur bei ASKANAZY). Von den einzelnen Nahrungsstoffen haben Kohlehydrate und Fette keinen deutlichen Einfluß auf die Erythropoese und den Blutumsatz (HEILMEYER und OETZEL), während Fleisch und noch mehr Leber und Milz eine deutliche Steigerung der Blutneubildung, beim Gesunden aber auch des Zerfalls bewirken (MORAWITZ und KÜHL, HEILMEYER und OETZEL, SINGER, WHIPPLE und Mitarbeiter, ZIH u. a.). Im Regenerationsversuch an Aderläßhunden haben WHIPPLE und seine Mitarbeiter in jahrelanger Arbeit alle Kostformen auf ihren Einfluß auf die Blutbildung hin geprüft. Sie fanden dabei die starke blutbildende Wirkung der Leber, die diejenige aller anderen Nahrungsmittel weit übertraf, was bekanntlich zur Entdeckung der Lebertherapie der perniziösen Anämie Veranlassung gab, obwohl die antiperniziöse Wirkung, wie wir jetzt wissen, nichts mit der regenerationssteigernden Wirkung nach Blutentziehungen zu tun hat. Außer der Leber erwiesen sich auch andere Organe, wie Niere und Milz, ferner Fleisch, Vollblut, Eiereiweiß und Casein, Gelatine, aber auch frisches Obst, Eigelb und Hirn, sowie verschiedene Aminosäuren als sehr nützlich. Geringer war die regeneratorsche Wirkung von Gemüsen, Brot und Milch; Zucker zeigte überhaupt keine Wirkung. Zweifellos handelt es sich bei diesen Nahrungseinflüssen um sehr komplexe Vorgänge, die teils im Sinne eines Materialersatzes, teils im Sinne einer echten biologischen Reizwirkung aufzufassen sind. Eine hervorragende Stellung nehmen dabei die *Mineralstoffe* der Nahrung ein. Unter ihnen steht an erster Stelle das *Eisen*, daneben das *Kupfer* und vielleicht noch andere anorganische Stoffe wie Kobalt (CORNER) und Mangan, deren Wirkung auf die Erythropoese in jüngster Zeit hauptsächlich bei der experimentellen Kuhmilchanämie der Ratte mit nicht ganz eindeutigen Ergebnissen studiert worden ist (BEARD und MYERS, WADDEL, STEENBOCK und HART u. a.).

Neben diesen anorganischen „Katalysatoren“ der Blutbildung haben wir in den *Vitaminen* wichtige organische Reizstoffe vor uns. Ihre Bedeutung für die Erythropoese geht am besten aus der Tatsache hervor, daß ihr längeres Fehlen in der Nahrung zur Entwicklung erheblicher Anämien führt, welche durch Zufuhr des fehlenden Vitamins geheilt werden können. Dazu kommen neuerdings auch experimentelle Befunde nicht nur am künstlich avitaminotisch gemachten oder anämisierten Tier, die für sämtliche bekannten Vitamine eine mehr oder weniger deutliche stimulierende Wirkung aufzeigen (LOOFT und BRANDT, EULER und MALMBERG, ABBOT und AHMANN), sondern auch am gesunden Menschen. SEYDERHELM und GREBE fanden nach Verabreichung reiner Präparate von Vitamin A, B₂, C und D eine deutliche Zunahme der Retikuloeyten im peripheren Blut. Am deutlichsten war sie beim Vitamin C, am geringsten beim Vitamin A. Da eine Linksverschiebung dabei nicht zu beobachten war, handelt es sich lediglich um eine gesteigerte Emission ausfuhrbereiter Retikuloeyten.

Trotzdem glaube ich, daß die Vitamine nicht nur einen Ausschüttungsreiz für das Knochenmark darstellen, wie der kurzfristige Versuch zu zeigen scheint, sondern daß ihre dauernde Einwirkung auf das Markorgan ein physiologisches Stimulans für die gesamte Knochenmarkstätigkeit darstellt. Wie die Hormone sind auch die Vitamine für eine normale Markfunktion und noch mehr für eine gesteigerte Leistung im Bedarfsfalle unentbehrlich.

Strahlenwirkungen. Wie sehr die Erythropoese an allen Reizen, die den Organismus treffen, reaktiven Anteil nimmt, zeigen am schönsten die Beobachtungen über Strahlenwirkungen. Diese nehmen mit zunehmender Strahlungsenergie, also mit abnehmender Wellenlänge, zu. Am zweifelhaftesten waren deshalb lange Zeit die Wirkungen der gewöhnlichen Lichtstrahlen (Literatur bei HALBERSTAEDTER und SIMONS). Es ließ sich auch kein klares Bild gewinnen, solange man die Strahleneinwirkungen auf das rote Blutbild nur durch Zählung der Erythrocyten feststellte. Da bei im Dunkeln gehaltenen Bergwerkspferden und bei Polarhunden keine Abnahme der Erythrocyten und des Hämoglobins zu finden war (GROBER und SEMPEL), wurde eine Lichteinwirkung vielfach überhaupt bestritten. Deutlicher kam die alte Erfahrung des gesunden Menschenverstandes, daß Sonnenlicht die Blutbildung fördert, in Regenerationsversuchen zum Vorschein, also dann, wenn man vom Knochenmark höhere Leistungen als normal forderte. So stellte HOBERT bei akut blutarm gemachten Mäusen, die im Dunkeln gehalten wurden, eine stark verzögerte Regeneration fest, während sie im Tageslicht rasch regenerierten. Noch deutlicher ist der Einfluß des ultravioletten Lichtes, das eine Zunahme der Retikulocyten im peripheren Blut herbeiführt, ohne die absoluten Zahlen der Erythrocyten zu ändern. Eine Erklärung dafür lieferten die Untersuchungen von TEPLOFF und MESCHERITSKAJA am Tier und am gesunden Menschen. Sie konnten zeigen, daß gleichzeitig mit der Retikulocytenvermehrung ein gesteigerter Zerfall einsetzt, so daß der normale Erythrocytenspiegel erhalten bleibt. Höhensonnenbestrahlung stellt also ebenso wie Fleischnahrung für den Gesunden einen Umsatzreiz dar. Bei gesunkenem Erythrocytenspiegel dagegen überwiegt der Einfluß auf die Erythropoese, so daß es zu einer Beschleunigung der Regeneration kommt.

Noch eindrucksvoller erweist sich die Einwirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen, die seit den ersten grundlegenden Studien von HEINEKE Gegenstand zahlreicher Untersuchungen geworden sind (ausführliche Literatur bei HALBERSTAEDTER und SIMONS, ASKANAZY, MARDERSTEIG). Entsprechend der hohen Strahlungsenergie der Röntgen- und Radiumstrahlen herrschen schädigende Befunde vor. Die Erythropoese erwies sich dabei widerstandsfähiger als die Leukopoese, doch werden die unreifen Erythroblasten schon frühzeitig betroffen. Sehr abweichend sind die Beobachtungen über die Wirkungen kleiner therapeutischer Strahlendosen. Hier haben erst die Untersuchungen von MARDERSTEIG, die mit meiner Methode der Retikulocytenfärbung- und Gruppendifferenzierung ausgeführt worden sind, volle Klarheit gebracht. MARDERSTEIG fand bei Totalbestrahlung von Kaninchen ein ganz gesetzmäßiges Verhalten der Erythropoese unter der Strahlenwirkung. Kleine Einzeldosen von 50 r verursachen eine vorübergehende Knochenmarksreizung, mittlere Dosen von 250 r rufen bereits nach kürzer dauerndem Reiz eine Schädigung hervor, die sich in einem Absinken der Retikulocytenzahl bis zum 5. Tage äußert. Anschließend vollzieht sich eine Regeneration, die nach 12 Tagen den Höchstwert erreicht. Bei höheren Dosen von 600 r bleibt die initiale Reizwirkung aus, es kommt zur Knochenmarkshemmung, nach deren Überwindung eine noch umfangreichere Regeneration mit starker Linksverschiebung einsetzt. Höchstdosen von 3000 r und mehr bringen die erythropoetische Funktion völlig zum Erlahmen, die bis zum Tode des Tieres anhält. Bei mehrfachen Bestrahlungen läßt sich eine gewisse

Summation feststellen. Im Prinzip damit übereinstimmend verliefen die Untersuchungen beim Menschen mit therapeutischen Dosen.

Betrachtet man die Fülle der Einwirkungen, welche die blutbildende Tätigkeit des Knochenmarks beeinflussen, so überrascht die außerordentliche Empfindlichkeit, mit der dieses Organ auf alle äußeren und inneren Veränderungen des Gesamtorganismus reagiert. Die physiologische Betrachtung liefert damit ein klares Verständnis für das pathologische Geschehen, an dem die Blutbildung in ungewöhnlichem Umfang teilnimmt.

III. Der Hämoglobinstoffwechsel und seine Beziehungen zur Blutbildung und Blutzerstörung.

Unsere Kenntnisse über die Pathologie des erythrocytären Systems haben durch die Erforschung der chemischen Natur des Blutfarbstoffs und seiner Derivate, sowie durch die Verfolgung ihres Schicksals im Organismus unter gesunden und kranken Bedingungen eine wesentliche Erweiterung und Vertiefung erfahren. Es ist deshalb nötig, auch an dieser Stelle eine Übersichtsdarstellung zu geben.

1. Das Hämoglobin.

stellt chemisch ein Chromoprotein, d. h. die Verbindung eines Farbstoffs mit einem Eiweißkörper dar. Der letztere, das *Globin*, ist ein histonähnlicher, basischer Eiweißstoff von großer Labilität, dessen Zusammensetzung daher auch von der Darstellungsmethode etwas abhängig ist. Wir haben gute Gründe anzunehmen, daß die Globine und damit auch die Hämoglobine bei verschiedenen Tierarten verschieden sind (neuere Literatur bei MAX ENGEL). Auch beim Menschen selbst sind verschiedene Hämoglobine nachweisbar; so zeigt das Neugeborenenhämoglobin gegenüber der zersetzenden Einwirkung von Lauge einen sehr deutlichen Unterschied zum Erwachsenenhämoglobin (v. KRÜGER, HAUROWITZ). Ein weiteres vom Bluthämoglobin verschiedenes Hämoglobin ist das Myoglobin des Muskels, das vor kurzem von THEORELL auch kristallisiert erhalten werden konnte. Eine Übersicht über die verschiedenen Hämoglobine des Menschen gibt folgende Tabelle nach HAUROWITZ:

Tabelle 2.

Farbstoff	Absorptionsmaxima der O ₂ -Verbindung <i>μμ</i>	Zersetzungszeit gegen Lauge	O ₂ -Druck bei Halb- sättigung bei pH 6,8 mm
Hb vom Erwachsenen . . .	577 541,5	1 Minute	etwa 12
Hb vom Kind	577 541,5	100 Minuten	etwa 15
Myoglobin	583 543	über 14 Stunden	etwa 2

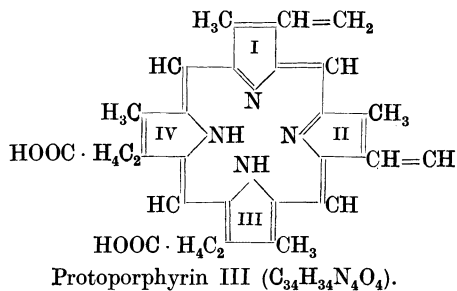
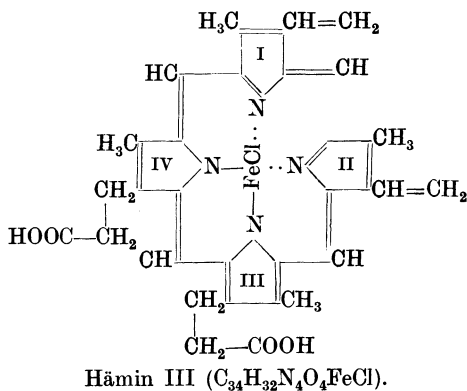
Ein abweichender Bau des Hämoglobins bei Erkrankungen ist bisher nicht sicher beobachtet. Insbesondere zeigt das Hämoglobin bei perniziöser Anämie nicht die Eigenschaften des fetalen Hämoglobins (HAUROWITZ gegen WÖRPEL), was unter anderem auch gegen die alte EHRLICHsche Ansicht einer embryonalen Blutbildung bei dieser Erkrankung spricht.

Das Globin macht gewichtsmäßig 96% des Hämoglobinmoleküls aus, während nur 4% auf die Farbstoffgruppe treffen. Die biologische Bedeutung des Globins liegt darin, daß es der einzige Stoff ist, welcher die Farbstoffgruppe befähigt, eine dissoziabile Verbindung mit dem Sauerstoff einzugehen, wodurch erst die Atmungsfunktion des Blutes ermöglicht wird. Alle anderen Verbindungen

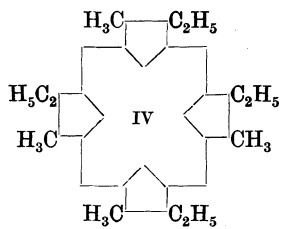
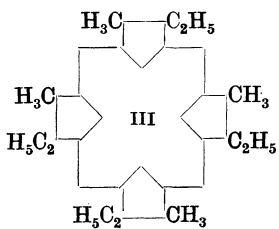
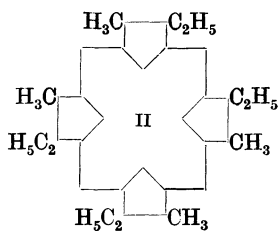
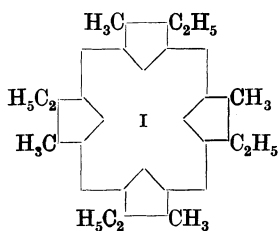
der Farbstoffgruppe mit stickstoffhaltigen Basen binden den Sauerstoff praktisch irreversibel und scheiden deshalb für die Atmungsfunktion aus. Über den Auf- und Abbau des Globins im Organismus ist nichts bekannt. Da es chemisch wie alle Eiweißkörper aus zahlreichen Aminosäuren besteht, gehen diese im allgemeinen Eiweißstoffwechsel unter und sind im einzelnen methodisch nicht nachweisbar. Da die Hämoglobinsynthese auch im Hunger ungehindert weiter geht, wird das Material zum Globinaufbau offenbar aus anderen Eiweißstoffen beschafft. Beim Blutzerfall werden die freigewordenen Globinabbauprodukte weitgehend zum Neuaufbau wieder verwandt und nicht wie die Farbstoffteile in Massen ausgeschieden. Einzelheiten über die Zusammensetzung des Globins siehe in der zusammenfassenden Darstellung von BARKAN.

2. Der chemische Aufbau der Farbstoffgruppe (prothetische Gruppe).

Diese ist heute durch die grundlegenden Arbeiten von HANS FISCHER und seinen Mitarbeitern restlos geklärt. 1927 haben diese Untersuchungen durch die geglückte Synthese ihre Krönung erfahren. Ausgangspunkt für die chemische Erforschung der prothetischen Gruppe bildete das schön krystallisierende Hämin, das besonders leicht in reiner Form erhalten werden kann. Seit langem ist es in Form der TEICHMANNschen Krystalle bekannt, die sich beim Erhitzen von Blutfarbstoff mit Eisessig und Kochsalz bilden. Es ist das Chlorid des Hämatins, welch letzteres aus dem Blutfarbstoff durch Zusatz starker Säuren und Alkalien oder durch Verdauung im Magen-Darmkanal entsteht unter Abspaltung des Globins. Hämin und Hämatin besitzen dasselbe Spektrum, charakterisiert durch einen mehr oder weniger scharfen Absorptionsstreifen im Rot zwischen 620 und 640 $\mu\mu$, dessen Lage sehr stark von der Natur des Lösungsmittels abhängig ist. In der Klinik wird das salzsaure Hämatin bekanntlich zur Hb-Bestimmung nach SAHLI benützt (s. S. 5), welcher infolge der Labilität der Lichtabsorption gewisse Mängel anhaften. Nach Zusatz reduzierender Substanzen, wie Natriumhydrosulfit, treten zwei charakteristische Absorptionsstreifen im Grün auf (558 und 530 $\mu\mu$), welche für den Nachweis des Hämins bzw. Hämatins große Bedeutung haben. Man hat früher das Hämochromogen als das Reduktionsprodukt des Hämins angesehen. Tatsächlich entsteht dieses Spektrum jedoch nur bei Gegenwart von Stickstoffbasen oder von Eiweiß, welches bei der Spaltung des Hämoglobins in Form des veränderten Globins stets anwesend ist. Das *Hämochromogen* stellt demnach eine besondere Verbindung des reduzierten Hämins mit Eiweiß oder Stickstoffbasen dar, während das reine reduzierte Hämin (= *Häm* nach ANSON und MIRSKY) ein anderes viel weniger charakteristisches Spektrum besitzt. (Die verschiedenen Spektren siehe bei HEILMEYER, Medizinische Spektrophotometrie.) Durch Einwirkung von Bromwasserstoff läßt sich das Hämin im Reagensglas weiter aufspalten in Eisen und den eisenfreien Farbstoffrest, das *Hämatoporphyrin*. Es besitzt die Formel $C_{34}H_{38}N_4O_6$. Es wird bei der Darstellung durch Wasseranlagerung an ungesättigte Gruppen bereits verändert und kommt in der Natur nicht vor. Das eigentliche, dem Hämoglobin zugrunde liegende Porphyrin ist das *Protoporphyrin* (identisch mit dem in den Eischalen von im Freien brütenden Vögeln vorkommenden *Ooporphyrin* und dem durch Fäulnis aus dem Blut entstehenden KÄMMERER-Porphyrin) von der Bruttoformel $C_{34}H_{34}N_4O_4$. Durch reduktive Spaltung der Porphyrine erhält man saure und basische Pyrrole. Im Porphyrinmolekül sind 4 Pyrrolkerne durch 4 Methingruppen zu einem Ringsystem verbunden. An den freien Enden der Pyrrolkerne sind abwechselnd Methyl- oder Vinylgruppen bzw. Äthyl- oder Propionsäuregruppen substituiert, wie die folgenden Formelbilder zeigen:



Durch Hydrierung und Dekarboxylierung erhält man aus dem Protoporphyrin über das Mesoporphyrin das sauerstofffreie Ätioporphyrin, bei dem an den freien Enden der Pyrrolkerne nur mehr Methyl- und Äthylgruppen wechselweise substituiert sind. Je nach der Reihenfolge dieser beiden Substituenten sind 4 Isomere möglich, die die folgenden abgekürzten Formelbilder zeigen:



Das dem Hämoglobin zugrunde liegende Protoporphyrin gehört, wie ein Blick auf die Formel zeigt, dem Typus III an. Alle bis jetzt bekannten Hämine leiten sich vom Ätioporphyrin III ab; auch das im Chlorophyll enthaltene Porphyrinskelet gehört diesem III. Isomerentyp an. „Die Beziehungen zwischen den beiden wichtigsten Farbstoffen der Erde, dem roten Blutfarbstoff und dem grünen Blattfarbstoff sind also relativ nahe und eine gemeinsame entwicklungsgeschichtliche Abstammung der beiden ist möglich“ (H. FISCHER).

Dualismus der Porphyrine. Neben dem Porphyrin vom Typ III kommen in der Natur auch Porphyrine vom Typ I vor, während Typ II und IV bisher noch nicht beobachtet sind. Es besteht also ein Dualismus der natürlichen Tetrapyrrolfarbstoffe, der entwicklungsgeschichtlich, physiologisch und pathophysiologisch sehr interessant ist. Neben den in Beziehung zum Blutfarbstoff stehenden Porphyrinen vom Typ III läuft auch beim Menschen eine Porphyrinbildung vom Typ I nebenher, die unter pathologischen Bedingungen dominant werden kann. Im normalen Harn finden sich Porphyrine (Koporphyrin) vom

Typ I und III in etwa gleicher Menge, wie GROTEPASS durch Verarbeitung von 10000 Liter normalem Menschenharn nachgewiesen hat. Ob den Porphyrinen vom Typ I eine besondere Funktion zufällt oder ob man darin nur einen atavistischen Rückfall in ein älteres Reaktionsschema zu erblicken hat, ist heute noch nicht geklärt. Näheres über die Porphyrine siehe im Abschnitt über die Porphyrinurien in diesem Handbuch. Vorübergehend schien es auf Grund neuerer Untersuchungen von HANS FISCHER, als ob im Blutfarbstoff ein Gemisch von Porphyrin vom Typ I und III vorliege. Dies hat sich jedoch in späteren Untersuchungen nicht bestätigt (H. FISCHER und SCHRÖDER), so daß die Lehre vom Dualismus der Porphyrine auch heute noch voll zu Recht besteht.

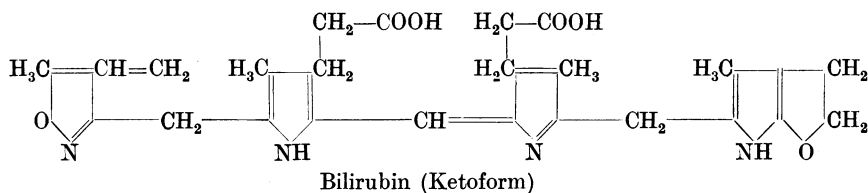
3. Der Hämoglobin-Auf- und Abbau im Organismus.

Unsere Kenntnisse über die Synthese des Hämoglobins sind noch sehr gering. Sie erfolgt beim Erwachsenen ausschließlich in den Erythroblasten des Knochenmarks. Das Studium enorm gesteigerter erythropoetischer Vorgänge lieferte Gründe zu der Annahme, daß in den Erythrocyten zuerst Protoporphyrin III gebildet wird, aus dem dann durch Eiseneinlagerung und Globinbindung das Hämoglobin entsteht. HIJMANS v. D. BERGH und seine Mitarbeiter entdeckten den Protoporphyringehalt der Erythrocyten und GROTEPASS gelang die Darstellung eines kristallisierten Protoporphyrins aus denselben und damit auch der Nachweis, daß dieses zum Typ III gehört, also eine Vorstufe im Hämoglobinaufbau bildet. Diese Ansicht konnten DE LANGEN und GROTEPASS weiterhin noch dadurch erhärten, daß sie den Protoporphyringehalt der roten Blutkörperchen im Verlaufe experimentell durch Aderlässe und hämolytische Blutgifte ausgelöster stürmischer erythropoetischer Vorgänge untersuchten. Dabei ergab sich parallel dem Einsetzen der erythropoetischen Vorgänge ein Anstieg des Protoporphyringehaltes der Erythrocyten, während beim Zerfall keine Vermehrung bemerkbar war. Das letztere fanden auch TROPP und POULIKAKOS nach Bluttransfusionen und Eigenblutinjektionen, sowie COTTI bei hämolytischen Zuständen verschiedener Art. Auch die klinischen Beobachtungen sprechen in demselben Sinne. Bei allen beschleunigten Regenerationsvorgängen, wie beim Embryo (BORST und KÖNIGSDÖRFFER), beim hämolytischen Ikterus und bei der Retikuloeytenkrise der perniziösen Anämie tritt ein vermehrter Protoporphyringehalt der Erythrocyten auf (SEGEL, WATSON und CLARKE), der durch die rote Fluorescenz sichtbar gemacht werden kann (siehe rotfluoreszierende Erythrocyten S. 34). Ähnlich liegen die Verhältnisse bei schweren Eisenmangelanämien, bei denen offenbar das Fehlen von Eisen die vollständige Hämoglobinbildung verhindert. Auch bei der Bleianämie findet sich eine überschüssige Protoporphyrinbildung, welche auch in den Ausscheidungen nachweisbar ist. Die Ursache hierfür liegt in einer Störung der Hämoglobinsynthese durch das Blei (VANNOTTI). Eine mangelhafte Hämoglobinsynthese ist unter pathologischen Verhältnissen kaum durch eine Störung des Porphyrin- oder Globinaufbaus bedingt; hierfür stehen dem Organismus stets reichliche exogene und endogene Materialquellen zur Verfügung. Schwierigkeit bereitet nur die Beschaffung des Eisens (siehe Eisenmangelanämien). Für seine Verwertung durch die Knochenmarkszellen scheinen auch noch hormonale Einflüsse von Bedeutung zu sein.

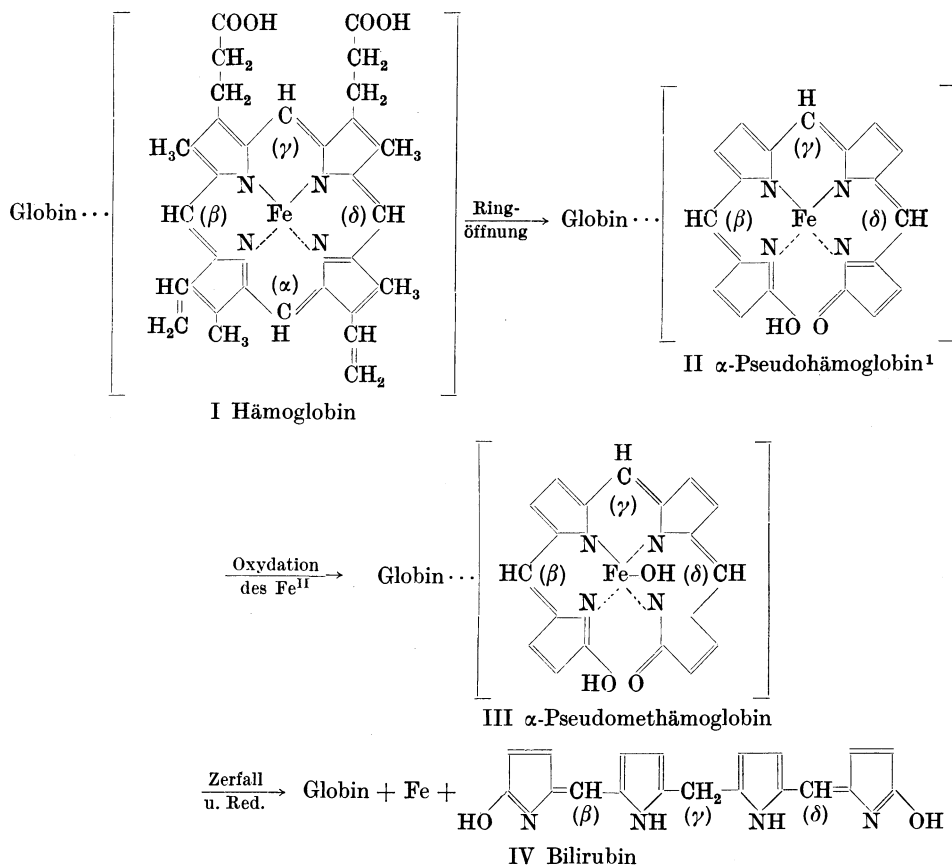
Der Hämoglobinabbau. Während im Reagensglas der Hämoglobinabbau stets zunächst zur Abspaltung des Globins und damit zum Hämatin führt, aus welchem dann durch Abspaltung des Eisens Porphyrine entstehen, liegt im Organismus ein völlig anders geartetes Abbauschema vor. Unter physiologischen Verhältnissen finden wir in den Körpersäften niemals Hämatin. Das ist noch

kein Beweis, daß sich der Abbau doch über die Hämastufe vollzieht, denn die weitere Verarbeitung des Hämatis könnte so rasch vor sich gehen, daß dieses Intermediärprodukt nicht faßbar wird. Injiziert man bei Gesunden Hämoglobin in die Gefäßbahn, so tritt sofort eine Bilirubinvermehrung auf, während Hämatin stets vermißt wird (HEILMEYER, DUESBERG). Andererseits sehen wir unter pathologischen Verhältnissen nicht selten eine Hämatinämie, so bei perniziöser Anämie, Malaria, Gasbrand und Vergiftungen mit hämolytischen Blutgiften (SCHUMM, BINGOLD), seltener bei hämolytischem Ikterus (DUESBERG), sodann bei schweren Leberschädigungen wie bei der akuten gelben Leberatrophie (BINGOLD) und bei Lebercirrhosen (v. D. BERGH und KAMERLING). Das Hämatin findet sich bei diesen Erkrankungen manchmal in solcher Menge, daß die Haut eine bräunliche Farbe annimmt (Hämatinikterus). DUESBERG bringt das Auftreten des Hämatis in Beziehung zur Leberfunktion. Er macht eine Störung derselben, die auch in den mit Hämatinämie einhergehenden Fällen von perniziöser Anämie und hämolytischem Ikterus vorliegen soll, für die Hämatinbildung verantwortlich. Tatsächlich konnte er bei seinen Hämoglobininjektionsversuchen zeigen, daß bei Leberkranken im Gegensatz zu Gesunden danach Hämatin im Serum auftrat oder eine schon bestehende Hämatinämie noch verstärkt wurde. DUESBERG ist auch der Ansicht, daß das einmal gebildete Hämatin nicht mehr in Bilirubin übergeht. Wurde Hämatin in die Blutbahn oder in Trans- oder Exsudate injiziert, so blieb die nach Hämoglobininjektionen stets beobachtete Bilirubinvermehrung aus. Die experimentellen Ergebnisse anderer Autoren in dieser Frage sind jedoch widersprechend. BRUGSCH und v. D. VELDE fanden einen Übergang in Bilirubin, GITTER und HEILMEYER dagegen meist keine Vermehrung von Sterkobilin, mit Ausnahme eines Falles, bei dem aber Grund zu der Annahme eines gesteigerten durch die Hämininjektion ausgelösten Erythrocytenumsatzes vorlag. DUESBERG selbst fand keine Bilirubinvermehrung im Duodenalsaft; aber die quantitativen Verhältnisse sind dort schwer übersehbar. Es muß also vorerst noch offen bleiben, ob die mir sehr wahrscheinlich dünkende Ansicht von DUESBERG, daß das Auftreten von Hämatin eine pathologische Sackgasse des Hämoglobinabbaus bedeutet, richtig ist, oder ob das Auftreten des Hämatis nur eine Funktionsstörung der Leber anzeigt, welche normalerweise die Wegschaffung und Umwandlung des Hämatis bewirkt (WATSON). Das Schicksal des einmal intravasal entstandenen Hämatis ist nach DUESBERG noch unbekannt. Er konnte nach Hämatininjektionen bei Kaninchen im Harn niemals ein Hämochromogen-, Porphyrin- oder Pyromethenspektrum nachweisen. Dagegen konnte ich gemeinsam mit GITTER zeigen, daß nach Hämatininjektionen regelmäßig im Harn eine Vermehrung des Urochrom-B-Anteils eintritt, also jener Harnfarbstoffkomponente, die auch sonst bei allen Veränderungen des Hämoglobinstoffwechsels gleichsinnigen Anteil nimmt. Bei Durchströmung überlebender Nieren mit Hämatinlösungen (unveröffentlichte eigene Versuche) konnte ich feststellen, daß sich das Hämatin in der durchströmten Niere ablagert. Vielleicht werden erst dort sekundär durch Oxydationsvorgänge Farbstoffe der Urochrom-B-Gruppe gebildet.

Das Bilirubin. Das wichtigste Abbauprodukt des Hämoglobins im Organismus ist der Gallenfarbstoff, das Bilirubin. Es unterscheidet sich stark von den Porphyrinen, indem es keine Komplexsalze mit Schwermetallen bildet, eine ganz andere Farbe besitzt und keine scharf begrenzten Absorptionsbande aufweist. Es zeigt vielmehr nur ein breites Band bei $450 \mu\mu$ (HEILMEYER), das mit freiem Auge nicht erkennbar ist. Dieser Verschiedenheit der Eigenschaften entspricht die völlig andere chemische Konstitution. Der Tetrapyrrolring ist gesprengt und die 4 Pyrrole bilden eine offene Kette, wie die folgende Strukturformel von HANS FISCHER und SIEDEL zeigt:



Wie ein Blick auf die Formel des Hämins zeigt, ist die Anordnung der Seitenketten an den Pyrrolringen des Bilirubins genau dieselbe, d. h. mit anderen Worten auch das Bilirubin gehört zum Isomerentyp III und leitet sich direkt vom Blutfarbstoff ab. Dazu braucht nur der Porphyrinring an der α -Methinbrücke gesprengt zu werden durch Oxydation, wobei die Methingruppe als Kohlensäure oder als Ameisensäure entfernt wird. Neben diesem rein formelmäßig einfachsten Weg sind noch andere biologische Umwandlungen des Blutfarbstoffes in Gallenfarbstoff möglich. So erhielten WARBURG und NEGELEIN im Redoxsystem ein grünes Hämin, eine Vorstufe des Gallenfarbstoffes, die LEMBERG als ein Biliverdin aufklärte. Daraus kann durch Reduktion Bilirubin entstehen. SCHREUS und CARRIÉ erhielten durch Einwirkung von Leberbrei auf Hämoglobulinlösungen einen blaugrünen Farbstoff, den sie für einen Gallenfarbstoff ansehen. Auch H. FISCHER und HERRLE glauben auf Grund neuer Studien



¹ In dieser und den folgenden Formeln sind die Seitenketten weggelassen, da sie mit denjenigen der Formel I übereinstimmen.

über die Lichteinwirkung auf Porphyrine, daß der biologische Abbau des Hämins zu Bilirubin über das Biliverdin ohne Auftreten von Porphyrin als Zwischenprodukt vor sich gehen könne. H. FISCHER und LIBOWITZKY gelang erstmals die Überführung eines Hämins in Gallenfarbstoff im Reagensglas.

In weiteren Arbeiten haben LEMBERG und Mitarbeiter gezeigt, daß durch Einwirkung von Sauerstoff bei Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie Ascorbinsäure der Häminring oxydativ unter Bildung von „grünen Häminen“ aufgespalten wird, die LEMBERG Verdohämochromogene nennt. Denselben Vorgang beobachteten EDLBACHER und SEGESSER. ENGEL erhielt auf diese Weise aus Hämoglobin Gallenfarbstoff in einer Ausbeute von etwa 10%. Aus der Tatsache, daß die Verdohämochromogene, deren es je nach dem Eiweißrest, der noch am offenen Häminring hängt, zahlreiche gibt, ihr Eisen viel leichter abgeben als das ringgeschlossene Hämoglobin schließt BARKAN, daß das von ihm gefundene, leicht abspaltbare Bluteisen ebenfalls ein Verdohämochromogen sei und zwar in Verbindung mit dem unversehrten Globin; er nennt es Pseudohämoglobin und hält dieses für ein physiologisches Zwischenprodukt beim normalen Hämoglobinabbau. Nach BARKAN spielt sich die physiologische Bildung des Gallenfarbstoffs aus Blutfarbstoff, wie auf S. 53 dargestellt, ab.

Dieser Weg des Hämoglobinabbaus steht in guter Übereinstimmung mit der Tatsache, daß unter physiologischen Verhältnissen ringgeschlossene Hämine und ebenso Porphyrine offenbar niemals als Zwischenprodukte auftreten (siehe DUESBERG). Wie LEMBERG und neuerdings ENGEL gezeigt haben, hat auf den dargestellten Abbauweg die Katalase einen stark hemmenden Einfluß. Der hohe Katalasegehalt des Blutes, besonders der Erythrocyten ist als eine Schutzmaßnahme des Organismus gegen den Hämoglobinabbau aufzufassen, worauf bereits BINGOLD hingewiesen hat. Verläßt das Hämoglobin diesen „Schutzraum“ des Erythrocyten (ENGEL), so fällt es dem Abbau zum Opfer, besonders dann, wenn es mit den retikuloendothelialen Uferzellen der Gefäßbahn in Milz und Leber in Berührung kommt, welche die Orte höchster Oxydoreduktionsvorgänge sind.

So hat die chemische Forschung die Wege aufgezeigt, die für den Hämoglobinabbau wahrscheinlich sind. Es wird die Aufgabe der physiologischen Forschung sein, den wirklichen Ablauf im lebenden Organismus sicherzustellen.

Die Bilirubinbildung im Organismus. Es ist kaum über ein Problem so viel gedankliche, experimentelle und literarische Arbeit geleistet worden wie über die Frage nach Ort und Art der Bilirubinbildung. Und doch hat bereits VIRCHOW im Jahre 1847 das Problem entschieden, als er den gelben Farbstoff in Blutextravasaten mit dem Gallenfarbstoff verglich und die krystalline und reaktionschemische Identität der beiden Farbstoffe feststellte. Für VIRCHOW war das Hämatoidin und das Bilirubin ein und dasselbe. Aber es mußten 76 Jahre vergehen, bis diese klare Erkenntnis durch H. FISCHER und REINDEL autoritativ von chemischer Seite bestätigt wurde und allgemeine Anerkennung fand, obwohl schon zu VIRCHOWS Zeiten ZENKER, QUINCKE und NEUMANN diese Meinung mit weiteren Beweisen belegten. Der letztere formulierte 1888 auf Grund histologisch-chemischer Untersuchungen seine Ansicht über die Entstehung des Gallenfarbstoffes folgendermaßen: „Es erscheint paradox, daß der Organismus sich zur Erzeugung des Gallenfarbstoffs eines so großen funktionellen Apparates, wie ihn die Leber darstellt, bedient, und es erscheinen die an Extravasaten beobachteten Vorgänge der Annahme günstiger, daß das Bilirubin der Galle unabhängig von jeder Zellen- und Gewebetätigkeit entsteht, und daß die Leber demselben nur als Exkretionsorgan dient.“ Die Dinge sind hier so klar gesehen, daß wir heute, 50 Jahre später, nach zahlreichen Irrgängen eigentlich nichts Neues hinzuzufügen haben. Die Gründe für diese Umwege liegen in der Ver-

knüpfung des Bilirubinproblems mit der Ikterusfrage, an deren Anfang die Untersuchungen von NAUNYN und MINKOWSKI stehen. Die beiden Autoren vergifteten Gänse mit Arsenwasserstoff und fanden danach einen schweren Ikterus mit Bilirubinämie und Bilirubinurie. Wurde den Gänsen vorher die Leber extirpiert, so blieb der Arsenwasserstoffikterus aus. Daraus wurde abgeleitet, daß die Leberparenchymzellen der Ort der Gallenfarbstoffbildung seien, während man höchstens daraus ableiten konnte, daß die ganze Leber für die Entstehung des durch Arsenwasserstoff hervorgerufenen Ikterus notwendig ist. Ikterusentstehung und Bilirubinbildung sind keineswegs identische Probleme! Es ist das Verdienst von ASCHOFF und seiner Schule (MCNEE, LEPEHNE), als erster die herrschend gewordene These vom Primat der Leber in der Gallenfarbstoffbildung angegriffen zu haben. Er zeigte in zahlreichen Versuchen, daß die Gallenfarbstoffbildung auch außerhalb der Leber in dem viel universelleren retikuloendothelialen System stattfindet. Diese Untersuchungen ASCHOFFS fanden ihre letzte Bestätigung durch MANN und seine Mitarbeiter, die am entlebten Hunde klar zeigen konnten, daß auch ohne Leber eine Bilirubinbildung möglich ist, wobei Milz und Knochenmark eine wichtige Rolle spielen. Aber auch auf diese klare Entscheidung folgten neue Gegenargumente, die scheinbar wiederum die führende Rolle bei der Bilirubinbildung der Leber zuwiesen. Wiederum war es die Verknüpfung des Ikterus mit dem Gallenfarbstoffproblem, die dazu führte. ROSENTHAL, MELCHIOR und Mitarbeiter konnten eindeutig nachweisen, daß zum Zustandekommen des Toluidindiamin- und Phenylhydrazinikterus die Leber unbedingt notwendig ist. Am entlebten Hund bleiben diese beiden Ikterusformen aus. Aber wir wissen aus neueren Untersuchungen japanischer Autoren, daß es sich bei diesen Ikterusformen um komplizierte intermediäre Vorgänge handelt, welche diese Gifte erst im Organismus zu eigentlichen Blut- und Lebergiften machen, wobei Milz und Leber eine große Rolle spielen (OHNO, ITOH, HIYEDA). Mit dem Problem der Bilirubinbildung haben diese Versuche zunächst nichts zu tun. Es ist klar, daß für die Entstehung eines Ikterus neben dem Grade der intravitalen Hämolyse, zu deren Zustandekommen bereits die Leber notwendig sein kann, nicht zuletzt die Ausscheidungsfunktion der Leber eine wesentliche Rolle spielt. Schließlich ist es immer eine, wenn auch nur relative Insuffizienz der Bilirubinausscheidungsfunktion der Leber, welche jeden Ikterus hervorruft.

Von großer Bedeutung für die ganze Frage der Bilirubinentstehung waren Beobachtungen über die sicher extrahepatisch entstandenen Gallenfarbstoffmengen. Diese waren am entlebten Hunde nicht groß. MANN und MAGATH fanden 25 Stunden nach der Entleberung 0,9 mg-% Bilirubin im Serum. Nach Hämoglobininjektionen wurden bis 3,1 mg-% festgestellt. Daß extrahepatisch aber viel bedeutendere Mengen gebildet werden können, zeigen Untersuchungen an Blutextravasaten (DIRR und KLEMM). RICH und BUMSTEAD fanden in einer Omentumcyste 225 mg Bilirubin, während die Gallenblase nur 12,4 mg enthielt. DUESBERG beobachtete nach Hämoglobininjektionen in die Bauchhöhle bei Asciteskranken eine Bilirubinbildung von etwa 50—100 mg täglich. Diese Bilirubinmengen erreichen also die normale tägliche Bilirubinproduktion oder übertreffen sie sogar.

Als besonderer Ort der Bilirubinbildung ist seit ASCHOFF das retikuloendotheliale System und darunter die Milz angesprochen worden. Daß in der Milz eine Bilirubinbildung stattfinden kann, steht außer Zweifel. Das Milzvenenblut wurde des öfteren bilirubinreicher gefunden als das Milzarterienblut (V. D. BERGH, GÄNSSLEN, HEILMEYER). ERNST und SZAPPANYOS fanden bei Durchströmungsversuchen der überlebenden Hundemilz mit hämolysiertem Blut eine deutliche Bilirubinbildung. Aber die dabei in der Milz entstehenden Mengen gehen sicher nicht über die an anderen Orten gebildeten hinaus, und

RICH konnte an Gallenfistelhunden zeigen, daß die Bilirubinbildung nach Injektion von destilliertem Wasser bei Milzbesitzenden und entmilzten Tieren etwa gleich groß waren. Die Milz spielt also keineswegs irgendeine besondere führende Rolle bei der extrahepatischen Bilirubinbildung. Das berührt nicht ihre Stellung und Bedeutung bei der intravitalen Hämolyse.

Bilirubinbildung sehen wir überall da eintreten, wo Hämoglobin die Gefäßbahn verläßt. LESCHKE injizierte gewaschene Erythrocyten in den Lumbalkanal und sah den Gallenfarbstoff im Liquor entstehen. Die Bilirubinbildung in einem solchen Liquor ging sogar noch außerhalb des Körpers im Brutschrank weiter. Aber auch innerhalb der Gefäßbahn tritt Bilirubinbildung auf, wenn gelöstes Hämoglobin ins Plasma übertritt. Hämolysiert man Blut mit destilliertem Wasser und reinjiziert es, so kann man schon nach kurzer Zeit eine Zunahme des Bilirubins im Plasma beobachten (HEILMEYER und TOOP), ebenso nach Injektion von Hämoglobinlösungen in die Blutbahn oder in Ergüsse von Körperhöhlen (DUESBERG). WATSON stellte fest, daß es besonders die mesodermal ausgekleideten Hohlräume sind, in denen Bilirubinbildung stattfindet, weniger die epithelialen, woraus er auf eine allgemeine Fähigkeit der mesodermalen Zellen zur Bilirubinbildung schließt. Auch außerhalb des Körpers konnte Bilirubinbildung im bebrüteten Rinder- oder Menschenblut mit Sicherheit nachgewiesen werden (v. CZIKE, SOEJIMA, MAX ENGEL). Besonders schön ist der Nachweis der örtlichen intravasalen Bilirubinbildung in den Versuchen von M. und B. JONES, welche bei Patienten mit paroxysmaler Kältehämoglobinurie den durch Unterbindung von der Zirkulation abgeschlossenen Arm in Eiswassertauchten und danach den Bilirubingehalt des Venenblutes untersuchten. Sie fanden ein starkes Ansteigen des Bilirubins, das nur an Ort und Stelle entstanden sein kann. DOLJANSKI und KOCH studierten den Hämoglobinabbau in Gewebekulturen nach CARELL. Dabei fanden sie keine Bilirubinbildung in Kulturen von Fibroblasten, Milz-, Herz- und Lungengewebe, wohl aber bei Bebrütung von Blutplasma, das Hämoglobin und Embryonalextrakt enthielt.

Aus der Gesamtbetrachtung aller angeführten experimentellen Arbeiten ergibt sich, was schon aus der einfachen klinischen Beobachtung seit VIRCHOW erschließbar war, daß die Bilirubinbildung sicher keine spezifische Funktion eines besonderen Organs oder Organsystems ist, sondern eine ubiquitäre Funktion, die letzten Endes einen vielleicht fermentativen Prozeß darstellt. Zur Fermentproduktion scheinen die mesodermalen Endothelzellen besonders befähigt. Die Fermentwirkung besteht in der oxydativen Aufspaltung des Tetrapyrrolrings und vollzieht sich, wie DUESBERG gezeigt hat, am intakten Hämoglobinmolekül leicht, während reines Hämin nicht angegriffen wird. Wie weit auch die Leber an der Bildung dieses fraglichen Fermentes beteiligt ist, muß vorläufig offen bleiben. Daß sie irgendeine Rolle spielt, erscheint nach den Untersuchungen DUESBERGS über das Auftreten einer Hämatinämie bei Leberstörungen wahrscheinlich. Ich muß jedoch DUESBERG gegenüber betonen, daß das Auftreten einer Hämatinämie selbst bei schweren Lebererkrankungen recht selten ist und wahrscheinlich nur bei gleichzeitig gesteigertem Blutzerfall auftritt. Auch ist der rote Farbstoff, den ENDERLEN, THANNHAUSER und JENKE im Serum entleberter Hunde gefunden haben, sicher kein Hämatin gewesen, denn das wäre bei der Untersuchung dieses Farbstoffes durch H. FISCHER und REINDEL nicht entgangen. Sowohl das Spektrum wie das rasche Ausbleichen in Chloroformlösung sprechen mit Entschiedenheit dagegen.

Nach den neueren, S. 54 dargelegten Vorstellungen des Hämoglobinabbaus, ist die Annahme eines fermentativen Prozesses nicht einmal mehr nötig. Danach würde sich der Abbau des Hämoglobins zu Bilirubin überall da vollziehen, wo der Katalaseschutz wegfällt, am stärksten da, wo das Hämoglobin mit starken

Oxydo-Reduktionsprozessen zusammentrifft; das ist besonders in den Zellen des Retikuloendothels der Fall.

BARKAN und Mitarbeiter nehmen einen Hämoglobinabbau physiologischerweise bereits innerhalb der Erythrocyten an. Ich habe gemeinsam mit POTTMANN die Eisenabspaltung der Erythrocyten im bebrüteten Vollblut nachgeprüft und bei sorgfältiger Vermeidung hämolytischer Vorgänge bei gesundem Blut mehrfach keine Eisenvermehrung im Plasma finden können, entgegen den BARKANSchen Befunden. Ich bin deshalb mit ENGEL der Meinung, daß der Erythrocyt mit seinem hohen Katalasegehalt einen Schutzraum für den Blutfarbstoff darstellt, und daß darin die eigentliche Bedeutung des Zelleinschlusses für das Hämoglobin liegt. Nur bei Vergiftungen mit Stoffen, welche die Katalase lähmen oder welche übermäßig stark oxydoreduktiv wirken, tritt auch innerhalb des Erythrocyten ein Hämoglobinabbau zu Verdohämochromogen und damit zum weiteren Zerfall ein. Auf diese Weise entsteht die Innenkörperanämie (s. S. 217).

Bilirubin und Diazoreaktion. In der Frage der extra- oder intrahepatischen Bildung des Bilirubins spielte das verschiedene Verhalten dieses Farbstoffes gegenüber Diazoniumlösung seit der Entdeckung dieser Reaktion durch v. D. BERGH (1918) eine große Rolle. Während das Bilirubin der Galle und ebenso das im Plasma bei Okklusionsikterus oder beim Ikterus katarrhalis mit Diazoniumlösung sofort den bekannten, schön violettblauen Azofarbstoff gibt, besitzt das normale Serumbilirubin, sowie das Bilirubin bei perniziöser Anämie, hämolytischem Ikterus und anderen Zuständen gesteigerten Blutzerfalls dieses Kupplungsvermögen mit Diazonium nicht oder nur sehr verzögert und erhält es erst nach Zufügung von Alkohol. Man erblickte darin den Beweis für das Vorhandensein zweier verschiedener Bilirubine, des indirekt reagierenden Bilirubin I und des direkt reagierenden Bilirubin II (ASCHOFF). Das indirekt reagierende Bilirubin I ist nicht nur bei Zuständen mit gesteigertem Blutzerfall vermehrt, sondern auch bei allen Störungen der Ausscheidungsfunktion der Leber, wie z. B. bei Lebercirrhosen und bei der kardialen Stauungsleber. Das direkt reagierende Bilirubin II tritt nur dann vermehrt im Serum auf, wenn es sich um einen echten Übertritt von Galle in das Blut handelt. Daraus geht hervor, daß die Umwandlung des Bilirubin I in das Bilirubin II in der Leber erfolgen muß; über den Ort der Entstehung dagegen sagt die Diazoreaktion nichts aus. Über dieses verschiedene Verhalten des Bilirubins liegt eine umfangreiche Literatur vor (Zusammenstellung bei LEPEHNE 1930 und MERTENS 1934), ohne daß dieses Problem heute als gelöst zu betrachten ist. So verliert Galle nach 5 Minuten langem Kochen die Fähigkeit zur direkten Kupplung. Ebenso geben direkt reagierende Sera nach längerem Stehen nur mehr die indirekte Reaktion. Man hat an den Einfluß der Plasmaeiweißkörper, Lipoide und Gallensäuren zur Erklärung des verschiedenen Verhaltens des Bilirubins gedacht. Aber die Untersuchungen von BENNHOLD, PEDERSEN und WALDENSTRÖM zeigen, daß beide Arten von Bilirubin an die Serumalbumine gebunden sind. Die Zufügung von Gallensäuren zu Seren mit indirekt reagierendem Bilirubin verändert die Reaktion nicht (v. D. BERGH, ROSENTHAL u. a.). Ich selbst konnte zeigen, daß das Absorptionsspektrum der beiden Bilirubine sowie ihrer Azofarbstoffe identisch ist, was gegen eine größere chemische Verschiedenheit spricht. Am wahrscheinlichsten erscheint mir die Annahme FOWWEATHERS, der für das unterschiedliche Kupplungsvermögen eine Keto-Enolautomerie verantwortlich macht. Das erscheint auch auf Grund der Ermittlung der Konstitution des Bilirubinmoleküls durch H. FISCHER und Mitarbeiter möglich.

Von großer klinischer Bedeutung ist die Beobachtung v. D. BERGHs, daß sich die beiden Bilirubine auch noch durch eine Reihe anderer Eigenschaften

unterscheiden. So zeigt das direkte Bilirubin II eine größere adsorptive Bindung an die Serumeiweißkörper, eine leichtere Oxydierbarkeit zu Biliverdin und eine viel größere Harnfähigkeit. Der Schwellenwert der Niere für Bilirubin II liegt bei 2 mg-%, während Bilirubin I auch in hoher Konzentration nicht in den Harn übergeht. Das Vorliegen eines Verdinikterus oder das Auftreten von Bilirubin im Harn schließt mit Sicherheit einen rein hämatogenen Ikterus aus und beweist den Übertritt von Galle ins Blut.

Das Schicksal des Bilirubins und die natürlichen Bilirubinderivate (*Mesobilirubin, Sterkobilin und Urobilin IXa*). Der einzige physiologische Ausscheidungswert des Bilirubins ist die Galle.

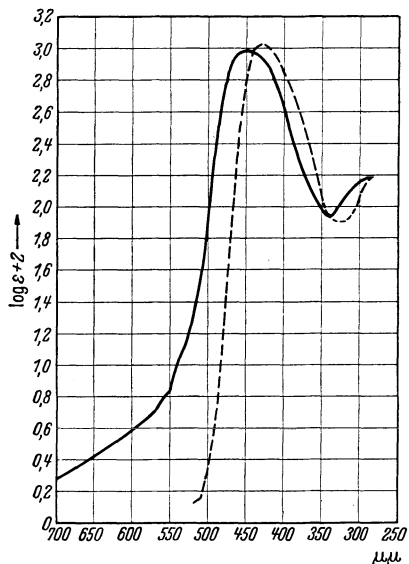
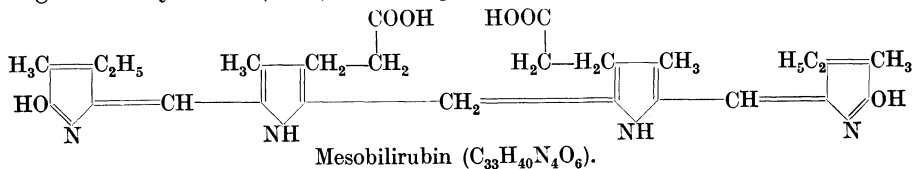


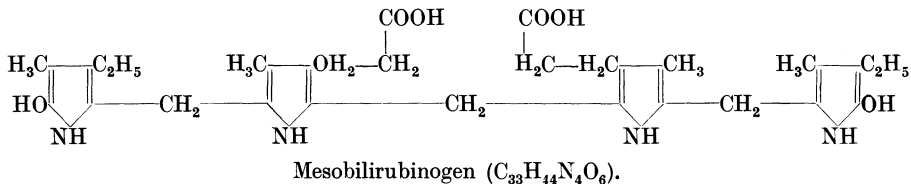
Abb. 23. Quantitatives Absorptionsspektrum von Bilirubin (ausgezogen) und Mesobilirubin (gestrichelt) in Chloroform. (Aus HEILMEYER: Medizinische Spektrophotometrie.)

Nur wenn Galle ins Blut übertritt, kommt als sekundäres Ausscheidungsorgan die Niere in Frage. Mit der Galle gelangt das Bilirubin in den Darm und unterliegt dort infolge der Tätigkeit der Darmbakterien weiteren chemischen Umformungen, die weiter unten besprochen werden sollen. Viel Kopfzerbrechen hat die Frage einer etwaigen Resorption von unverändertem Bilirubin aus dem Darm bereitet. Während SCHOLDERER sowie SACKEY, JOHNSTON und RAVDIN an isolierten Darmschlingen keine Resorption des Bilirubins beobachten konnten, was in Übereinstimmung mit älteren Untersuchungen von WHIPPLE und HOOPER, sowie BOLLMAN, SHEARD und MANN steht, haben RETZLAFF, sowie BROUN, McMASTER und ROUS eine deutliche Resorption festgestellt. Besonders eindeutig sind die Befunde der letzteren Autoren, welche Schafgalle bei Hunden verfütterten und dann in deren Galle das typische Spektrum von charakteristischen Farbstoffen der Schafgalle (Bilipurpurin) nachweisen konnten. Aber selbst wenn eine Resorption von Bilirubin nach diesen Befunden anzunehmen ist, so ist sicher nicht mit einem Verlust auf diesem Wege zu rechnen, da alles resorbierte Bilirubin der Leber zuströmt und durch die Galle wiederum ausgeschieden wird. Es würde sich nach dieser Vorstellung auch für das Bilirubin ein enterohepatischer Kreislauf ergeben, der für das Sterkobilin sicher nachgewiesen ist. Bei der raschen Umwandlung, die das Bilirubin bereits im Dünndarm erleidet, dürfte die Quote der Resorption von unverändertem Bilirubin jedoch nur eine sehr geringe sein.

Der chemische Umwandlungsprozeß des Bilirubins im Darm, der durch die Einwirkung anaerober Fäulnisbakterien erfolgt, ist ein Hydrierungsvorgang. Zunächst entsteht das *Mesobilirubin*, welches WATSON im Dünndarminhalt eines Darmfistelträgers tatsächlich nachweisen konnte. Es unterscheidet sich von Bilirubin durch die Krystallform und durch das Absorptionsspektrum (HEILMEYER), das für den Nachweis bei künftigen Untersuchungen Bedeutung haben dürfte (s. Abb. 23). Seine Konstitution ist durch die von H. FISCHER und HESS ausgeführte Synthese (1931) nach folgender Formel geklärt:



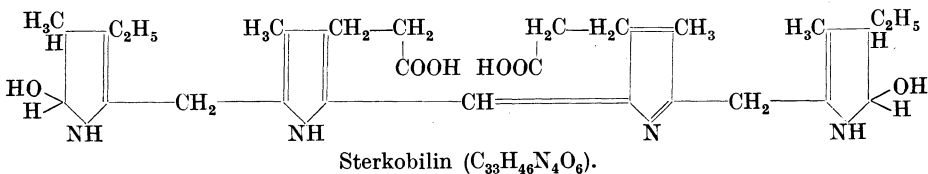
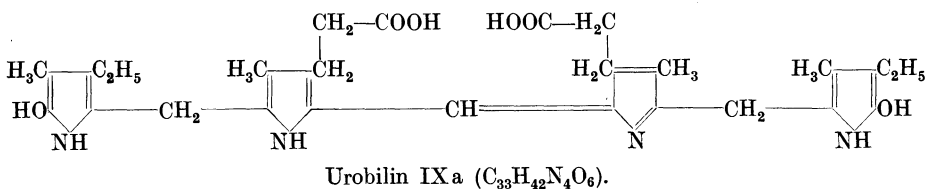
Die weitere Hydrierung des Mesobilirubins liefert das farblose Mesobilirubinogen, dessen Synthese H. FISCHER und ADLER 1931 gelang. Es wurde von H. FISCHER bereits 1911 durch Hydrierung des Bilirubins erhalten und seine Identität mit dem Urobilinogen des Harns festgestellt (H. FISCHER und MEYER-BETZ). Es gibt mit dem EHRLICH'schen Dimethylaminobenzaldehyd die bekannte rote EHRLICH'sche Reaktion und geht durch Stehen an der Luft in Urobilin über.



Seit dem bekannten Versuche FR. v. MÜLLERS, der durch Verfütterung von Schweinegalle bei einem Menschen mit totalem Gallengangsverschluß Urobilin im Harn auftreten sah, und der kürzlich von WATSON mit kristallisiertem Bilirubin bestätigt wurde, erschien die enterogene Entstehung des Urobilins aus Bilirubin, sowie die Identität von Stuhl- und Harnurobin als völlig gesichert. Die neueste Forschung zeigte jedoch, daß die Dinge viel verwickelter liegen. C. J. WATSON gelang 1932 erstmals die Isolierung eines kristallisierten Sterkobilinpräparates aus menschlichem Stuhl und später auch aus Harn. 1934 stellten HEILMEYER und KREBS nach der Methode WATSONS mit geringen Abänderungen ebenfalls kristallisierte Sterkobilin- und Urobilinpräparate her und konnten deren Identität nachweisen.

Infolge einer Abweichung der Absorptionskurve, die WATSON bei seinem kristallisierten Sterkobilinpräparat gegenüber dem bisher bekannten Urobilinspektrum fand, haben HEILMEYER und KREBS, die bei ihrem Präparat das normale Urobilinspektrum feststellten, anfänglich eine Verschiedenheit gegenüber dem WATSONSchen angenommen, was sich aber als durch Einflüsse des Lösungsmittels bedingt aufklärte (WATSON).

In der Folgezeit ergaben sich wesentliche Unterschiede des kristallisierten Sterkobilins gegenüber dem aus Mesobilirubinogen erhaltenen Urobilin. Es schlugen nämlich alle Versuche fehl, das kristallisierte Sterkobilin zu Mesobilirubinogen zu reduzieren (WATSON, FISCHER, HALBACH und STERN). Es gelingt zwar die Reduktion zu einer farblosen Leukoverbindung, aber diese kristallisiert nicht in den typischen Mesobilirubinogenkristallen. Der wesentliche Unterschied wurde von H. FISCHER, HALBACH und STERN in der optischen Aktivität des WATSONSchen Sterkobilins entdeckt, welches stark links drehend ist ($[\alpha]_{20}^{610-720} = -1400^\circ$ in Chloroform in etwa 20 mg-%iger Lösung), während das Urobilin aus Mesobilirubinogen sich als optisch inaktiv erwies. Den letzten Beweis der Verschiedenheit des WATSONSchen Sterkobilins und des Urobilins



aus Mesobilirubinogen lieferte die Konstitutionsaufklärung des Sterkobilins durch H. FISCHER und HALBACH und die Synthese des Urobilins IXa (identisch mit Urobilin aus Mesobilirubinogen) durch SIEDEL und MEIER, wie die Formelbilder auf S. 59 unten zeigen.

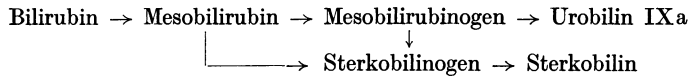
Wie man sieht, hat das Sterkobilin 4 Wasserstoffatome mehr als das Urobilin IXa und ist um 2 Wasserstoffatome reicher als das Mesobilirubinogen. Die Formel für Sterkobilin ist allerdings vorerst nur als bedingt richtig zu betrachten, da sie noch nicht durch Synthese bestätigt ist, aber an seinem höheren Wasserstoffgehalt kann nach übereinstimmenden Analysen von WATSON, H. FISCHER, HEILMEYER, GEIGER und SCHULTZE nicht mehr gezweifelt werden. Wesentlich ist ferner, daß sich auch das Sterkobilin (FISCHER und HALBACH), ebenso wie das Mesobilirubin (FISCHER, BAUMGARTNER und HESS) in den Gallenfarbstoff Glaukobilin durch Dehydrierung überführen läßt, woraus hervorgeht, daß auch das Sterkobilin dieselben Seitenketten in gleicher Anordnung wie das Bilirubin besitzt. Damit ist die direkte Abstammung des Sterkobilins vom Blutfarbstoff gesichert.

Da Sterkobilin nicht nur im Stuhl, sondern von WATSON, sowie HEILMEYER und KREBS mit identischer Krystallform auch im Harn gefunden wurde, ferner Urobilinogen (= Mesobilirubinogen) von H. FISCHER und MEYER-BETZ schon 1911 im Urin nachgewiesen wurde, von WATSON und HOCHMANN neuerdings auch im Stuhl, so kommen im Stuhl und Harn zwei verschiedene Endprodukte des Blutfarbstoffes mit ihren Leukoverbindungen vor, die ich der Übersicht halber mit ihrer jetzigen Nomenklatur nochmals hier anführe:

Farbstoff	Leukoverbindung
1. Urobilin IXa opt. inaktiv	Urobilinogen IXa = Mesobilirubinogen
2. Sterkobilin (WATSON) opt. aktiv	Sterkobilinogen

Es erhebt sich nun die Frage nach der physiologischen und klinischen Bedeutung dieser beiden verschiedenen Abbauprodukte des Blutfarbstoffes. HALBACH kommt in einer zusammenfassenden Darstellung über die beiden Urobiline in dieser Frage nicht über Vermutungen hinaus. Neuerdings haben LEMBERG, LOCKWOOD und WYNDHAM pathologische und normale Harne untersucht und fanden bei Gesunden überwiegend Sterkobilin bis zu 90%, ebenso in der Mehrzahl aller pathologischen Harne. Nur in ganz vereinzelt Fällen herrschte Urobilin IXa vor. Ich selbst habe mit meinem Mitarbeiter ENGERT seit 1 Jahr systematische Untersuchungen darüber ausgeführt mit dem Ergebnis, daß sowohl bei Gesunden wie Kranken stets die beiden Urobiline im Stuhl und Harn vorhanden sind. Der Anteil des Sterkobilins ist dabei ohne ersichtlichen Grund ein wechselnder. Jedenfalls zeigen diese Untersuchungen mit aller nur wünschenswerten Klarheit, daß der verschiedenen chemischen Struktur der beiden Urobiline im Rahmen des Blutfarbstoffwechselgeschehens keine besondere Bedeutung zukommt, sondern, daß sie stets meist gemeinsam bei denselben pathologischen Zuständen vermehrt auftreten. Diese Ansicht wird auch von WATSON, dem Erstdarsteller des Sterkobilins, geteilt. Für alle Fragen des Blutfarbstoffwechsels ergibt sich daraus, daß die beiden Urobiline gemeinsam als Leukoverbindung bestimmt werden können, wobei es besonders günstig ist, daß sowohl die Absorptionskurve wie Absorptionskonstante der zur Bestimmung benützten Aldehydverbindung für das Sterkobilinogen wie für das Urobilinogen praktisch identisch sind (HEILMEYER und KREBS). Es erscheint mir, aus allen angeführten Gründen heraus, wahrscheinlich, daß das Sterkobilinogen einfach eine weitere Hydrierungsstufe des Bilirubins darstellt, von der einmal mehr,

einmal weniger, je nach Intensität der Tätigkeit der anaerobischen Darmflora entsteht. Das wechselnde Mengenverhältnis der beiden Urobiline erscheint mir so am besten geklärt. Die Umwandlung des Gallenfarbstoffes im Darm würde sich dann nach folgendem Schema vollziehen:



Trotz der überzeugenden Beweise für die alleinige Entstehung des Urobilins im Darm, für die schon FR. v. MÜLLER den ersten grundlegenden Versuch 1892 gemacht hat, sind immer wieder Einwendungen dagegen erhoben worden. Die gewichtigste stammt von WELTMANN, der gezeigt hat, daß Schweinegalle, die FR. v. MÜLLER bei dem kompletten Gallengangverschluss verfüttert hatte, zwar urobilinfrei ist, aber reichlich Urobilinogen enthält, was MÜLLER entgegen mußte, da die Aldehydreaktion damals noch nicht bekannt war. Trotzdem hält WELTMANN selbst die Lehre der enteralen Entstehung für richtig. Im übrigen ist FR. v. MÜLLERS Versuch von WATSON mit reinem Bilirubin wiederholt worden, für das der Einwand WELTMANNs nicht gelten kann. In allen Fällen war die Umwandlung zu Urobilin glatt erweisbar. Dasselbe geht aus den bakteriologischen Untersuchungen von KÄMMERER den MILLER hervor, welche zeigen konnten, daß bei diesem Umwandlungsprozeß besondere Bakterien (Tennisschlägerformen) vorzugsweise beteiligt sind. Kann so an der enteralen Entstehung des Urobilins kein Zweifel mehr sein, so ist eine extraenterale Entstehung immerhin denkbar. In Deutschland war es vor allem FISCHLER, der durch zahlreiche experimentelle Versuche den Beweis einer hepatischen Urobilinbildung zu erbringen suchte. All solchen Experimenten haftet die Gefahr der Infektion der Gallenwege an, welche sofort eine bakterielle Umwandlung des Bilirubins herbeiführen kann. Dazu kommt, daß die vielfach für den Nachweis des Urobilins benützte grüne Fluoreszenz mit alkoholischer Zinkacetatlösung (SCHLESINGERS Reaktion) gänzlich unspezifisch ist und auch durch Laktoflavin, an dem die Leber sehr reich ist, verursacht sein kann. Schließlich kann auch immer auf Umwegen Bilirubin, wenn auch in geringer Menge, in den Darm gelangen und dort in Urobilin übergehen. Eine sichere Entscheidung über die extraenterale Urobilinbildung kann deshalb nur durch völlige Entfernung des Darms erbracht werden. Derartige Versuche habe ich gemeinsam mit A. BILLI, Florenz und F. PFOTENHAUER durchgeführt. Sie erbrachten den einwandfreien Beweis, daß am 2. bis 3. Tag nach der völligen Entdarmung beim Hund und bei der Katze gleichzeitig mit dem Verschwinden des Indicans auch das Urobilin und Urobilinogen restlos verschwand und erst dann wieder auftrat, als eine starke bakterielle Zersetzung der Galle im Magen und Duodenalblindsack nachweislich eintrat. Vorher brachten auch Injektionen von Lackblut und Hämin nicht eine Spur von Urobilin hervor. Der Einwand, daß bei diesen Versuchen eine Leberschädigung durch die weitgehende Ausschaltung des Pfortaderkreislaufes aufträte, hat für die Frage der Urobilin-entstehung keine Bedeutung, da ja nach FISCHLER gerade in der geschädigten Leber Urobilin entstehen soll. Ein weiterer Beweis für die alleinige enterogene Entstehung des Urobilins besteht darin, daß der Neugeborenenharn bis zur 8. bis 24. Stunde nach der Geburt vollständig urobilinfrei ist, wenn man die nur allein zuverlässige TERWENSche Methode benützt (HEILMEYER und PFOTENHAUER). Der positive Befund von ROYER gründet sich auf die grüne Fluoreszenzreaktion und ist deshalb wertlos. Aus all diesen Untersuchungen, die sich auch restlos mit denen von McMASTER und ELMAN decken, geht mit aller Sicherheit hervor, daß zum mindesten *unter physiologischen Bedingungen* kein Urobilin außerhalb des Darms gebildet wird. Auch eine extraenterale

Entstehung unter pathologischen Bedingungen erscheint mir noch keineswegs gesichert. Die Versuche FISCHLERS bedürfen noch dringend der Nachprüfung mit verbesserter Methodik. Jedenfalls hat die Klinik vorerst noch keinen Grund, die wohlbegründete enterogene Theorie des Urobilins auch nur teilweise aufzugeben. Neuere experimentelle Beweise für eine *pathologische* extraenterale Urobilinbildung von GEBHARD sind noch nicht nachgeprüft.

Für das Problem des Hämoglobinabbaus ist die Frage des Ortes der Urobilinentstehung letzten Endes nicht von grundsätzlicher Bedeutung, wenn nur die beiden Urobiline quantitativ vollständig in den Ausscheidungen erfaßt werden können. Bevor wir auf diese Frage näher eingehen können, sollen anderweitige Abbauprodukte des Hämoglobins besprochen werden.

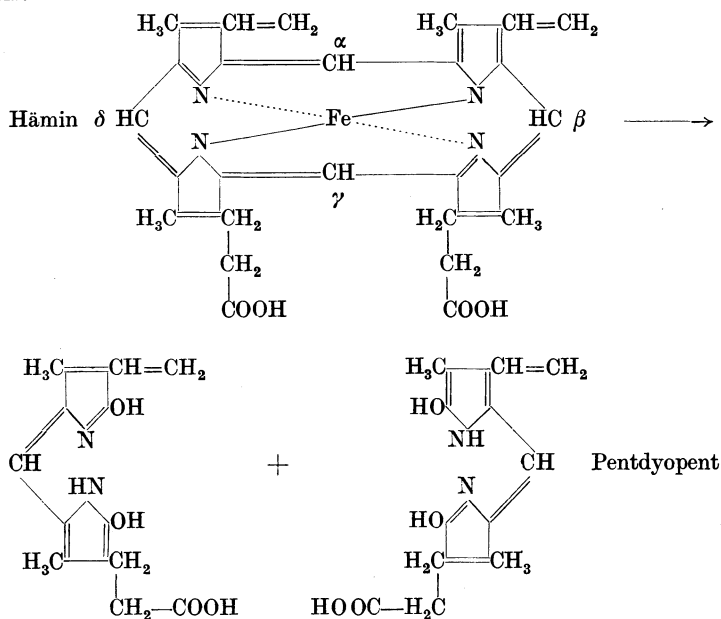
4. Weitere Abbauprodukte des Hämoglobins.

Das Urochrom. Schon WHIPPLE hat die Meinung vertreten, daß das Urochrom Beziehungen zum Blutfarbstoff auf dem Wege über einen hypothetischen Pigmentkomplex besitze, der im Mittelpunkt der Farbstoffumsetzungen stehen soll. Diese Ansicht WHIPPLES war rein spekulativ und ist nicht durch genügende Tatsachen gestützt. An Hand zahlreicher klinischer und experimenteller Untersuchungen haben HEILMEYER und GITTER für den durch Ammonsulfat aussalzbaren Anteil des Urochroms, das sog. *Urochrom B*, den Nachweis erbracht, daß dieser Farbstoff nächste Beziehungen zum Hämoglobinumsatz hat. Nicht nur daß dieser Farbstoffanteil bei allen klinischen Zuständen gesteigerten Blutzerfalls regelmäßig vermehrt ist, sondern auch im Experiment ließ sich nach Hämoglobin- und Hämininjektionen, sowie nach Phenylhydrazinverabreichung eine gesteigerte Urochrom B-Ausfuhr in jedem Falle nachweisen. Umgekehrt ließ sich an der Urochrom B-Ausscheidung nach größeren Blutentziehungen eine deutliche Verminderung ebenso wie an der Urobilinausscheidung erkennen. Der nicht aussalzbare Urochromanteil, das *Urochrom A*, war dagegen an diesen Verschiebungen nicht oder nur in sehr geringem Maße beteiligt. In Übereinstimmung mit diesen Untersuchungen HEILMEYERS und seiner Mitarbeiter fand BINGOLD und sein Schüler NOTHHAAS bei Einwirkung von H_2O_2 auf katalasefreies Blut oder auf Hämin einen urochrom-B-ähnlichen Farbstoff. Diese Autoren sind deshalb der Meinung, daß das Urochrom B vom Hämoglobin abstamme, und ähnlich wie das Pentdyopent (s. unten) einem oxydativen Zerfall des Häminmoleküls seinen Ursprung verdanke. In diesem Zusammenhange sei noch erwähnt, daß ein mit dem Sterkobilin stets zusammen auftretender Stuhlfarbstoff, das von WATSON erstmals dargestellte Kopronigrin, ein dem Urochrom sehr ähnlicher Farbstoff ist, der auch im Harn vorkommt [HEILMEYER und PLÖTNER, (unveröffentlicht)]. WATSON hält diesen Farbstoff für ein Oxydationsprodukt des Sterkobilins, aus dem er durch Erhitzen erhalten werden kann. Da ich mit meinem Mitarbeiter GITTER außerdem festgestellt habe, daß die Urochrom B-Vermehrung im Harn nach Hämoglobininjektionen viel früher als die Urobilinvermehrung einsetzt und auch nach Hämininjektionen, die keine Urobilinvermehrung hervorrufen, auftritt, so geht daraus hervor, daß dieser Farbstoff offenbar anderen Abbauwegen seinen Ursprung verdankt und wahrscheinlich ähnlich dem Pentdyopent oxydativ in der Niere entsteht. In diesem Sinne spricht auch die Tatsache, daß der urobilinfreie Neugeborenenharn massenhaft Urochrom B enthält, am meisten bei dem durch Blutzerfall entstehenden Icterus Neonatorum.

Das Uroerythrin. Genau dieselben Beziehungen wie für das Urochrom B wurden von HEILMEYER und Mitarbeitern auch für das Uroerythrin aufgedeckt, dessen Absorptionskurve große Ähnlichkeit mit der des Bilirubins aufweist. Beim

hämolytischen Ikterus ist es stark vermehrt (20—25 mg gegenüber 1—2 mg beim Gesunden). Nach Milzexstirpation geht die Uroerythrinausscheidung bis auf Spuren zurück. Besonders eindringlich weist die Tatsache der Uroerythrinausscheidung nach Phenylhydrazin, ferner beim akuten Anfall einer Kälte-hämoglobinurie auf die nahen Beziehungen zum Blutfarbstoff hin. MUTSUMI NAMBA spricht von paroxysmaler Uroerythrinurie als Äquivalent zur Hämoglobinurie. M. WEISS glaubt an diese Beziehungen nicht, ohne einen Gegengrund als den der Beziehung zur Leberfunktion anzuführen, als ob nicht fast alle Abkömmlinge des Hämoglobins nahe Beziehungen zur Leberfunktion hätten! Das ist viel mehr ein Beweis dafür als dagegen. Alle Versuche, das Uroerythrin chemisch zu analysieren scheiterten bisher an der enormen Labilität dieses Farbstoffs.

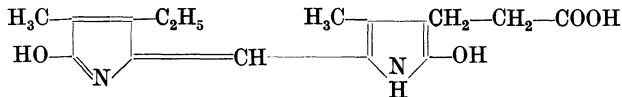
Das Pentdyopent. Während sich also für das Urochrom und das Uroerythrin bisher noch keine chemischen Beziehungen zum Hämoglobin auffinden lassen, hat BINGOLD neuerdings einen Farbstoff im Harn entdeckt, dessen Abstammung vom Blutfarbstoff auch in chemischer Hinsicht ohne Zweifel ist. Er wurde von BINGOLD erstmals aus defibriertem Menschenblut, das durch Erhitzen auf 73° katalasefrei gemacht war, durch Einwirkung von H_2O_2 mit nachfolgender Reduktion in alkalischer Lösung erhalten. Später gelang die Darstellung auch aus Hämin, Bilirubin, Urobilin und Porphyrin. Wie HULST und GROTEPASS gezeigt haben, wurde dieser Farbstoff, den BINGOLD Pentdyopent nannte, bereits von STOCKVIS 1872 beobachtet und als „reduzierbares Nebenprodukt“ bezeichnet. Durch HANS FISCHER und MÜLLER ist jetzt klargestellt, daß es sich dabei um eine zweiseitige Herausoxydation zweier Methingruppen aus dem Häminmolekül handelt, so daß zwei Oxypyrrromethene von folgender Struktur entstehen:



Das Pentdyopent wurde von BINGOLD im Blut und Harn nachgewiesen. Er hat es mit guten Gründen wahrscheinlich gemacht, daß es hauptsächlich in der Niere entsteht, wo der Katalaseschutz des Blutes wegfällt. Es tritt vermehrt im Harn auf, wenn Gallenfarbstoffe die Nieren passieren, wobei sie zum Teil oder ganz in Pentdyopent aufgespalten werden. Das ist der Fall bei allen

Arten von Ikterus, bei fieberhaften Infekten, bei Leberschädigungen verschiedenster Art, ferner bei allen Zuständen gesteigerten Blutzerfalles, aber auffallenderweise *nicht* bei der perniziösen Anämie, bei welcher vielleicht die oxydativen Kräfte dazu fehlen. Das Auftreten des Pentdyopents im Harn hat also klinisch ungefähr dieselbe Bedeutung wie eine Urobilinurie. Für die Erfassung des gesamten Hämoglobinstoffwechsels hat jedoch der Anteil des nur im Harn auftretenden Pentdyopents eine geringe Bedeutung, da die ausgeschiedenen Mengen quantitativ weit hinter denen des Sterkobilins zurückstehen. Dem im Serum ständig anwesenden Pentdyopent weist BINGOLD eine wichtige Bedeutung als Redoxsystem zu.

Mesobilifuscin. Ein weiteres dem Pentdyopent ähnliches Bruchstück des Hämoglobinabbaus wurde jüngst von MELDOLESI aus normalem Wöchnerinnenstuhl gewonnen. Nach Untersuchungen von W. LIEDEL und MÖLLER handelt es sich dabei um Mesobilifuscine mit folgender Formel:



Es sind verschiedene Isomere, von denen noch nicht feststeht, ob sie aus dem Blutfarbstoff oder aus dem Muskelhämoglobin stammen, da sie besonders reichlich im Stuhl von Myopathikern vorkommen.

Die Porphyrine. Zu Zeiten von GARROD und NENCKI erschien es klar, daß man die Porphyrine, die man bei manchen Krankheiten vermehrt im Harn auffand, als Abbauprodukte des Blutfarbstoffes ansah. Erhielt man doch durch Zerstörung des Hämoglobins im Reagenzglas das bekannte Hämatoporphyrin, mit dem man die auch in vivo beobachteten Porphyrine identifizierte. Erst die grundlegenden Arbeiten von H. FISCHER und seinen Mitarbeitern zeigten, daß die im Harn und Stuhl beobachteten Porphyrine vom Hämatoporphyrin wesentlich verschieden waren, enthielt doch das Hämatoporphyrin 2, das natürliche Koproporphyrin 4 und das Uroporphyrin sogar 8 Carboxylgruppen. Eine weitere Aufklärung über das Verhältnis der im Harn und Stuhl auftretenden Porphyrine zum Hämoglobinstoffwechsel brachte die Entdeckung H. FISCHERS über die Isomerie der Porphyrine (s. S. 50). Die natürlichen Porphyrine zeigten dabei nur zum Teil dieselbe Anordnung der Seitenketten wie das Hämin (Typ III), während die Porphyrine vom Typ I eine ganz andere Anordnung der Seitenketten zeigen, also ohne die äußerst unwahrscheinliche Annahme eines völligen Hämoglobinzerfalls und nachfolgender Resynthese gar nicht vom Blutfarbstoff abstammen können. Überraschenderweise erwiesen sich die beim hämolytischen Ikterus und bei der perniziösen Anämie vermehrt auftretenden Porphyrine als solche vom Typ I (WATSON), können also nicht als Abbauprodukte des Hämoglobins betrachtet werden. Ihre Bedeutung liegt vielleicht in einer katalytischen Aktivierung der hämatopoetischen Funktion. Lediglich für die Bleianämie, bei der sich Koproporphyrin III vermehrt im Stuhl und Harn findet, ließe sich eine direkte Ableitung aus dem Blutfarbstoff denken. Aber WATSON und VANNOTTI haben überzeugende Gründe beigebracht, daß auch hier nicht ein einfaches Abbauprodukt, sondern ein Aufbauprodukt bei gleichzeitig gestörter Hämoglobinsynthese vorliegt. Ebenso zeigen die Untersuchungen von DE LANGEN und GROTEPASS, daß die Protoporphyrinvermehrung in den roten Blutkörperchen ein Regenerationszeichen darstellt. Da Protoporphyrin in der Leber in Koproporphyrin übergeht (v. D. BERGH), so wird in Fällen gesteigerter Protoporphyrinbildung auch vermehrt Koproporphyrin III ausgeschieden. Ferner haben jüngst TROPP und POULIKAKOS gezeigt, daß nach Bluttransfusionen und Eigenblutinjektionen keinerlei Vermehrung des Harnporphyrins eintritt. Überblickt man alle diese Tatsachen, so ist die von Anfang an von mir

vertretene Auffassung, daß die Porphyrine nicht einfach als Abbauprodukte des Hämoglobinstoffwechsels anzusehen sind, heute als weitgehend gesichert zu betrachten. Aber selbst wenn eine gewisse Porphyrinquote aus dem Hämoglobinzerfall entstehen sollte, so ist sie so gering, daß sie für die quantitative Betrachtung des Hämoglobinstoffwechsels keine Rolle spielen kann. Die völlige Divergenz des Porphyrin- und Hämoglobinstoffwechsels geht auch aus neuen vergleichenden Untersuchungen von COTTI eindeutig hervor.

Die quantitative Schätzung des Blutfarbstoffabbaus. Die Betrachtung der Hämoglobinderivate hat gezeigt, daß es zwei Wege des Hämoglobinabbaus im Organismus gibt: 1. Die einfache oxydative Ringsprengung, die direkt zum Bilirubin und Sterkobilin führt. 2. Die oxydative Spaltung des Ringes in zwei Hälften; sein Ergebnis ist das Pentdyopent und vielleicht auch Urochrom B und Uroerythrin. In quantitativer Hinsicht überwiegt der erste Weg so bedeutend, daß jede Schätzung des mengenmäßigen Umsatzes sich mit ihm beschäftigen muß, wenn auch der zweite Weg, namentlich für die klinische Beobachtung nicht vernachlässigt werden soll. Auch ist nicht zu vergessen, daß die Produkte des zweiten Weges vielfach erst sekundär aus den Produkten des ersten Weges entstehen (z. B. Pentdyopent aus Urobilin). Ihre klinische Betrachtung in Form der Beachtung und auch Messung der Harnfarbe (HEILMEYER) liefert klinisch wichtige Hinweise auf Störungen des Blutumsatzes, aber die quantitative Erfassung des Hämoglobinabbaus kann nur den Weg über die Bestimmung des Sterkobilins und Urobilins gehen. Alle Versuche, die native Bilirubinausscheidung durch Erfassung der Duodenalgalle (EPPINGER) zu ermitteln, sind mit solchen Fehlerquellen behaftet, daß sie heute nicht mehr in Frage kommen. Dagegen liegen für die Bestimmung der Hydrierungsprodukte heute Methoden vor, die auch wissenschaftlicher Kritik standhalten (HEILMEYER, WATSON). Wesentlich ist dabei die schon oben getroffene Feststellung, daß zwischen Sterkobilin und Urobilin IXa für alle Fragen des Blutfarbstoffwechsels kein prinzipieller Unterschied besteht, und daß beide gemeinsam als Leukoverbindungen bestimmt werden können. Wenn im folgenden deshalb nur von Urobilin oder Urobilinogen die Rede ist, so ist diese Bezeichnung nach dem Vorschlage WATSONS als gemeinsam für beide Derivate aufzufassen.

Methodik der Urobilinbestimmung. Wie ich gezeigt habe, und wie auch WATSON hervorhebt, kann eine exakte Urobilinbestimmungsmethode nicht über den Farbstoff selbst, sondern nur über die Leukoverbindung gehen. Denn die Hauptmasse des Urobilins liegt im Stuhl wie im Harn als Leukoverbindung vor (HEILMEYER). Die oxydative Umwandlung des Urobilinogens in den Farbstoff führt zu inkonstanten Stoffen (HEILMEYER und RUDERT), ferner zu Oxydationsprodukten (Mesobiliviolin WATSON) und Rubrobilin (HEILMEYER und BEICKERT). Aus diesen Gründen ist die Bestimmung der Gesamtausscheidung in Form der Leukoverbindungen die Methode der Wahl, seitdem TERWEN im MOHRschen Salz ein Reduktionsmittel gefunden hat, das eine quantitative Überführung von Sterkobilin in seine Leukoverbindung ermöglicht (bewiesen von HEILMEYER und KREBS). Die Bestimmung erfolgt über das rot gefärbte Aldehydkondensationsprodukt mit dem EHRLICHschen Dimethylaminobenzaldehyd. Da die Absorptionskonstanten für das Mesobilirubinogen- und Sterkobilinogenaldehydkondensationsprodukt praktisch identisch sind (HEILMEYER und KREBS), ist die gemeinsame Bestimmung der beiden Leukoverbindungen auf dieser Basis einwandfrei möglich. Die Methode von TERWEN ist von verschiedenen Untersuchern unwesentlich modifiziert worden (HEILMEYER und KREBS, FÜRTH und SINGER, WATSON): Ich habe die Methode für das spektralphotometrische Verfahren ausgearbeitet, das sich unter Verwendung des Zeißschen Stufenphotometers besonders einfach gestaltet.

Meine Methode ist folgende: 5 g gut durchmischter Stuhl werden mit 50 ccm aqua dest. in einer Porzellanschale sorgfältig verrührt und unter dauerndem Weiterühren mit 50 ccm einer 16%igen frisch bereiteten MOHRschen Salzlösung und 50 ccm 12%iger Natronlauge versetzt und sofort in einen genau 150 ccm fassenden Standzylinder mit breitem abgeschliffenen Rand eingefüllt und mit dazu passender abgeschliffener Glasscheibe luftblasenfrei verschlossen und mindestens 6 Stunden an einem dunklen Ort aufgestellt. Danach wird rasch in ein braunes Gefäß abfiltriert. 4 ccm des klaren Filtrates werden sofort mit 2 ccm Eisessig angesäuert und mit 20 ccm Äther 100mal durchgeschüttelt. Von dem Ätherextrakt werden 10 ccm in einen trockenen Scheidetrichter gebracht und mit einer Messerspitze Dimethylaminobenzaldehyd und 10 Tropfen konzentrierter Salzsäure versetzt und 1½ Minuten durchgeschüttelt. Danach wird je nach der Intensität der Farbstoffbildung mehr oder weniger Wasser zugesetzt und mit 3 ccm gesättigter, chemisch reiner Natriumacetatlösung versetzt. Die gebildete rote Farbstofflösung läßt man absetzen und gießt sie in einen Meßzylinder ab. Spuren zurückbleibenden roten Farbstoffes werden nochmals mit etwas Wasser aufgenommen und mit der ersten Portion vereinigt. Dieselbe Prozedur wird dann nochmals mit 5 Tropfen Salzsäure, Wasser und 1,5 ccm Natriumacetatlösung wiederholt und die erhaltene Farbstofflösung mit dem ersten Auszug vereinigt. Das schließlich erhaltene Endvolumen wird abgelesen; nach guter Durchmischung wird eine Probe davon in einem Absorptionsgefäß von geeigneter Schichtdicke im Zeißschen Stufenphotometer unter Verwendung von Filter S 53 photometriert. Die erhaltene Extinktion wird auf 1 cm Schichtdicke umgerechnet. Berechnungsbeispiel: Stuhlgewicht 187 g; 5 g Stuhl auf 150 ccm Reduktionsflüssigkeit; Verdünnung 30fach (v_1). 4 ccm Filtrat auf 20 ccm Ätherextrakt: Verdünnung 5fach (v_2). 10 ccm Ätherextrakt auf beispielsweise 16 ccm Endvolumen: Verdünnung 1,6fach (v_3). Extinktion für 1 cm Schicht sei 0,30. Die Gesamturobilinmenge im Gesamtstuhl berechnet sich dann nach der Formel

$$v_1 \cdot v_2 \cdot v_3 \cdot e \cdot \text{konst.} (1,36) \cdot \text{Stuhlmenge in Dezikilogramm};$$

im gewählten Beispiel also:

$$30 \cdot 5 \cdot 1,6 \cdot 0,3 \cdot 1,36 \cdot 1,87 = 185 \text{ mg.}$$

Wegen der Ungleichmäßigkeit der Stuhlabsetzung wird die Urobilinausscheidung am besten für eine 8—10tägige Periode unter Einhaltung gleicher Kost bestimmt und daraus der tägliche Durchschnittswert berechnet.

Die quantitative Urobilinbestimmung im Harn erfolgt im Prinzip nach derselben Methode. Es werden 100 ccm Harn mit 25 ccm einer 16%igen frischen MOHRschen Salzlösung und 25 ccm 12%iger Natronlauge (Reihenfolge ist wichtig!) in den 150 ccm fassenden Standzylinder gebracht und wie oben weiterbehandelt. Zur Extraktion verwendet man je nach der zu erwartenden Urobilinmenge 20—50 ccm Filtrat und 40 ccm Äther mit der halben Menge Eisessig. Bei Emulsionsbildung wird solange Eisessig zugegeben, bis diese verschwindet. Die Berechnung erfolgt sinngemäß nach der oben angegebenen Formel, wobei die Harnmenge in Dezilitern einzusetzen ist.

Sowohl Harn wie Stuhl müssen möglichst frisch zur Reduktion angesetzt werden, da längeres Stehen an der Luft die Urobilinwerte vermindert. Mit der geschilderten Methode ist heute nach dem Urteil ihrer besten Kenner eine exakte Urobilinbestimmung möglich. Damit ist ein wesentlicher Punkt der bisherigen Kritik gegen die quantitative Messung des Blutzerfalls in Wegfall gekommen.

Die Resorptionsfrage. Ein weiterer vielfach vorgebrachter Einwand gegen die Möglichkeit einer quantitativen Erfassung des Blutzerfalls besteht in der unbekanntten Rückresorptionsgröße des Sterkobilins. Die Tatsache einer solchen Rückresorption wurde vielfach daraus erschlossen, daß die bei Gallenfelsträgern gefundenen Bilirubinmengen größer waren als die im Stuhl bei Gesunden festgestellten Sterkobilinmengen. So fand EPPINGER bei zwei Fistelträgern 300—370 mg Bilirubin täglich, ADLER 200—350 mg, während die tägliche Sterkobilinausscheidung bei Gesunden selten 200 mg überschreitet. Aber abgesehen von methodischen Schwierigkeiten der Bilirubinbestimmung in der Galle ist es sehr fraglich, ob man die Verhältnisse bei Gallenfelsträgern als normal ansehen kann, zumal sich bei längerem Bestehen einer Gallenfelstelschwere Störungen der Blutbildung und damit wohl auch des Blutumsatzes entwickeln (SEYDERHELM und TAMANN). Jedoch ist die Frage der Rückresorption von Urobilin aus dem Darm mit Sicherheit im positiven Sinne auch auf Grund anderer Untersuchungen entschieden (Zusammenstellung der Literatur darüber

bei PASCHKIS und WATSON). Jeder der sich viel mit Urobilinbestimmungen im Stuhl und Harn befaßt hat, weiß, daß durch Obstipation das Stuhlurobilin ab- und das Harnurobin zunimmt, namentlich wenn gleichzeitig eine Störung der Leberfunktion vorliegt. Mit dem Einsetzen einer normalen Stuhltätigkeit kehren sich die Verhältnisse wieder um. Schon aus dieser gesicherten Beobachtung zahlreicher Autoren ist das Bestehen einer Rückresorption von Urobilin aus dem Darm zweifelsfrei bewiesen. Die Resorption kann soweit gehen, daß bei gleichzeitig gestörter Leberfunktion mehr Urobilin im Harn als im Stuhl erscheint. WATSON beobachtete einen Fall von Ileus mit Sepsis, bei dem 312 mg Urobilin im Harn und nur mehr 9 mg im Stuhl erschienen sind. Aus diesem Grunde muß bei Studien über den Blutzerfall stets das Urobilin im Harn und Stuhl gleichzeitig untersucht werden. Wird das gemacht, dann bildet die Rückresorption kein Hindernis für die quantitative Erfassung des Urobilins, denn das rückresorbierte Urobilin erscheint entweder im Harn, um so mehr, je stärker die Abfangfunktion der Leber gestört ist, oder der andere — unter normalen Verhältnissen größere — Teil wird wieder in den Darm hinein ausgeschieden. Daß dies so ist, läßt sich an Hand von Bilirubinbelastungsversuchen bei Gesunden beweisen. Verfüttert man nämlich Bilirubin, so schließt die daraufhin vermehrte Urobilinausscheidung im Stuhl nicht mit dem Tage ab, an dem das verfütterte Bilirubin (erkennbar daran, daß ein kleiner

Bruchteil unverändert im Stuhl erscheint) den Darm verlassen hat, sondern die gesteigerte Urobilinausscheidung geht noch mehrere Tage weiter (HEILMEYER). Erst nach 4—5 Tagen wird der Ausgangswert wieder erreicht. Dabei war unter Einbeziehung des unverändert ausgeschiedenen Bilirubins eine vollständige Erfassung der gesamten verfütterten Bilirubinmenge möglich (HEILMEYER). Das Urobilin hat sich also mehrere Tage infolge der Rückresorption auf dem enterohepatischen Kreislauf befunden und erscheint bei normaler Leberfunktion letzten Endes aber doch vollständig im Stuhl. PASCHKIS hat diese von mir entwickelten Vorstellungen in folgendes einfache Schema gebracht, das die Verhältnisse besonders klar wiedergibt (Abb. 24).

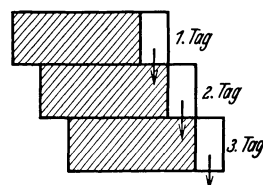


Abb. 24. Verhältnis von täglich ausgeschiedenem und enterohepatisch kreisendem Urobilin (schraffiert Stuhlurobilin, weiß enterohepatisch kreisendes Urobilin).
(Nach HEILMEYER-PASCHKIS.)

Die Bedeutung der Leberfunktion, der Urobilinquotient. Für einen normalen enterohepatischen Kreislauf des Urobilins ist eine ungestörte Leberfunktion eine wesentliche Voraussetzung. Selbstverständlich hört jede quantitative Erfassung der Hämoglobinabbauprodukte auf, wenn infolge einer Lebererkrankung sich die Gallenfarbstoffe im Organismus anhäufen. Bei normaler Leberfunktion ist es aber wahrscheinlich, daß das rückresorbierte Urobilin quantitativ wieder in den Darm hinein ausgeschieden wird. Den Beweis dafür haben neuere Untersuchungen von OSHIMA erbracht, der parenteral zugeführtes Urobilin nahezu quantitativ in der Galle wiederfand. Für eine Umwandlung des Urobilins in Bilirubin in der Leber, die BRUGSCH und seine Mitarbeiter angenommen hatten, ergaben die neueren Untersuchungen keinerlei Anhaltspunkte, denn auch WEISS und ROYER fanden eine Ausscheidung von unverändertem Urobilin in der Galle. Auch eine Zerstörung von Urobilin in der Leber, wie sie FELIX und MOEBUS bei Versuchen mit Leberbrei unter bestimmten Bedingungen erzielten, erscheint nach den oben angeführten Beobachtungen wenig wahrscheinlich. Die Tatsache, daß die gesunde Leber das ihr angebotene Urobilin zum größten Teil wieder in den Darm hinein ausscheidet, bei Störungen der Leberfunktion aber vermehrt in den Harn übertreten läßt, ist durch Injektionsversuche mit Urobilin oder Sterkobilin erweisbar (WATSON, OSHIMA, unveröffentlichte Versuche

von HEILMEYER). Injiziert man bei Gesunden Sterkobilin in die Blutbahn, so erscheint nur eine verschwindende, kaum nachweisbare Menge im Harn, bei gestörter Leberfunktion dagegen geht ein großer Teil in den Harn über. Es liegt also eine Konkurrenz zweier Ausscheidungsorgane vor, welche normalerweise zugunsten der Leber ausfällt. Bei jeder Schädigung der Ausscheidungsfähigkeit der Leberzelle verschiebt sich das Gleichgewicht zugunsten der Niere. Auch wenn das Urobilin vom Darm her, also durch die Pfortader angeboten wird, liegen die Verhältnisse nicht anders. Stets fängt die Leber den größten Teil ab und scheidet ihn wieder in den Darm hinein aus, aber ein kleiner Teil tritt stets in den großen Kreislauf über und gelangt in der Niere zur Ausscheidung. Dieser Anteil wurde von allen Autoren übereinstimmend zu rund 1% des Stuhlurobilins gefunden (ADLER, TERWEN, WEISS, HEILMEYER). Dieses Verhältnis von Harnurobinin zu Stuhlurobilin, von mir als *Urobilinquotient* bezeichnet, ist ein außerordentlich empfindlicher Indicator für die Güte der Leberfunktion. Die einfache Deutung jeder Urobilinvermehrung im Harn als Ausdruck einer Leberfunktionsstörung ist keineswegs zulässig. Stets muß das Angebot von Urobilin an die Leber berücksichtigt werden, das sich nur durch gleichzeitige Bestimmung des Stuhlurobilins ergibt, denn immer läßt auch die gesündeste Leber Urobilin in den Harn übertreten. Einen völlig urobilinfreien Harn gibt es nicht, außer beim Neugeborenen in den ersten Lebensstunden und beim entdarmlen Hund. Man muß diese Dinge scharf betonen, da sich immer wieder irrtümliche Vorstellungen darüber auch in der wissenschaftlichen Literatur finden.

Urobilinzerstörung im Darm. Eine größere Fehlermöglichkeit als in der Rückresorption wäre in einer Urobilinzerstörung im Darm zu suchen. Daß eine solche außerhalb des Körpers im Stuhl eintritt, hat SCHRIJVER bewiesen. Dabei spielen sicher oxydative Vorgänge eine Hauptrolle und deshalb ist eine Zerstörung im Darm, wo sich in der Hauptsache reduktive Vorgänge abspielen, wenig zu befürchten. Daß aber durch Umstimmung der Darmflora durch manche Kostformen, z. B. durch Sauerkraut oder bei manchen Diarrhöen oft eine auffällige Verminderung der Stuhlurobilinausscheidung zu beobachten ist, habe ich selbst und andere (HUWER) öfter gesehen. Es ist höchst wahrscheinlich, daß dabei eine Zerstörung von Urobilin im Darm stattfindet. Auf die Zufuhr einer gleichmäßigen gemischten blanden Kost, sowie auf eine normale Darmtätigkeit ist deshalb bei allen Blutfarbstoffwechseluntersuchungen zu achten. Viel geringer ist die Gefahr einer unvollständigen Umwandlung von Bilirubin in Urobilin beim Erwachsenen. Ich habe sie nur äußerst selten bei excessiven Durchfällen beobachtet. Andererseits ist auch eine Zunahme der Urobilinausscheidung bei Durchfällen beobachtet worden (McMASTER und ELMAN, BELONOGOWA), was man auf Verminderung der enterohepatischen Reserven bezogen hat (PASCHKIS). Von der Abnahme der Urobilinausscheidung im Stuhl bei gleichzeitiger Zunahme des Harnurobilins war schon oben die Rede.

Die Frage der Thesaurierung. Die Menge des ausgeschiedenen Bilirubins oder Urobilins kann nur dann ein Gradmesser des Blutzerfalls sein, wenn keine nennenswerte Speicherung dieser Farbstoffe im Organismus stattfindet. Wir wissen vom Eisen, daß es in so ausgedehntem Maße gespeichert wird, daß man aus der Eisenausscheidung überhaupt keinen Rückschluß auf die Größe des Blutzerfalls machen kann. Es ist nun kein Zweifel, daß auch Bilirubin und Urobilin in der Leber und im Gallensystem, aber auch im Blut und in den übrigen Geweben sich bis zu einem gewissen Grade anhäufen können. Die Depots sind allerdings verhältnismäßig klein, solange die Leberausscheidung intakt ist. Es ist wohl möglich, daß auf chologoge Reize hin für kurze Zeit eine gesteigerte Urobilinausscheidung — meist mit nachfolgender Verminderung — stattfindet, aber eine länger dauernde Mehrausscheidung ist ohne Steigerung des Blutzerfalls

nicht denkbar und ist auch bei genauen Untersuchungen nicht beobachtet. Anders liegen die Verhältnisse dann, wenn vorher eine Ausscheidungsstörung der Leber bestand. So sehen wir beim Abklingen eines Ikterus oft über mehrere Wochen hin eine gesteigerte Stuhlurobilinausscheidung, die durch Entleerung der im Körper angehäuften Gallenfarbstoffvorräte verursacht ist. Aber das ist klinisch ohne weiteres erkennbar und kann deshalb nicht falsch gedeutet werden. Um bei Blutfarbstoffwechseluntersuchungen die Schwankungen der Gallenfarbstoffausscheidung infolge unregelmäßiger cholagoger Reize in Wegfall zu bringen, ist eine nach Qualität und Quantität gleichmäßige Kostanordnung notwendig (SINGER).

Kosteinflüsse. Geht man so vor, so erhält man bei Gesunden ziemlich gleichmäßige Tageswerte für die Stuhlurobilinausscheidung. Unter Beachtung dieser Kautelen sieht man weder bei vorwiegender Fettkost noch bei Kohlehydrat- oder lactovegetabler Diät eine nennenswerte Änderung der Urobilinausscheidung im langfristigen Versuch (HEILMEYER und OETZEL, DOMINICI und OLIVA). Anders liegen die Verhältnisse bei überwiegender Fleischkost. Nach übereinstimmenden Untersuchungen von BRUGSCH und RETZLAFF, ADLER und SACHS, MORAWITZ und KÜHL, SINGER, HEILMEYER und OETZEL bedingt reine Fleischnahrung eine Erhöhung der Urobilinausfuhr, welche Ausdruck einer Steigerung der Umsatzvorgänge ist und sich auch auf die Erythropoese erstreckt (s. S. 46). Es wird also der gesamte Erythrocytenumsatz durch Fleischnahrung gesteigert; noch größer ist dieser Umsatzreiz nach Fütterung von Volleber (SINGER).

Andere Quellen der Urobilinbildung, Kritik der WHIPPLESchen Theorie. Von besonderer Wichtigkeit für die Betrachtung des Blutfarbstoffwechsels ist die Frage, inwieweit neben dem Hämoglobin noch andere Quellen für die Gallenfarbstoffbildung in Betracht kommen. Bekanntlich hat WHIPPLE angenommen, daß Bilirubin und Urobilin sich aus einem allgemeinen Pigmentkomplex ableiten und nicht direkt aus dem Hämoglobinzerfall stammen. Ich habe in einer eingehenden Kritik zeigen können, daß die experimentellen Befunde dieses Autors seine Schlüsse nicht rechtfertigen. Meiner Kritik haben sich alle späteren Autoren angeschlossen (s. bei PASCHKIS und WATSON). Aber auch wenn man die spekulativen Vorstellungen WHIPPLES über den allgemeinen Pigmentkomplex als Quelle der Gallenfarbstoffbildung ablehnt, so ist es doch möglich, daß Gallenfarbstoffe auch aus anderen Quellen entstehen können. Als solche kommen in Frage: das Atmungsferment von WARBURG, das Cytochrom und das Muskelhämoglobin. ZEILE und REUTER haben 1933 gezeigt, daß dem Cytochrom ein Porphyrin vom Typ III zugrunde liegt, ebenso dem Atmungsferment von Spirographis (FISCHER und SEEMANN), so daß daraus also theoretisch dasselbe Bilirubin wie aus dem Hämoglobin entstehen könnte. Jedoch sind diese Farbstoffquellen im Verhältnis zum Bluthämoglobin quantitativ so klein, daß sie bei Betrachtung des Blutfarbstoffwechsels kaum eine Rolle spielen dürften. Etwas anders liegen die Verhältnisse beim Muskelhämoglobin, welches nach WHIPPLES Schätzung etwa 10—20% des zirkulierenden Hämoglobins ausmacht. Ich halte es deshalb für möglich, daß die bei Muskellähmungen oft sonst unmotiviert erscheinenden Urobilinurien, vielleicht noch mehr die manchmal dabei zu beobachtenden Porphyrinurien (VANNOTTI) dem Muskelhämoglobin entstammen. Diese Ansicht erscheint um so wahrscheinlicher als WHIPPLE bei solchen Zuständen eine rasche Abnahme des Muskelhämoglobins gefunden hat. Einen exakten Beweis für solche „myoglobinogene Urobilinbildung oder Bilirubinbildung“ besitzen wir allerdings bis heute nicht.

Geht Hämoglobin quantitativ in Urobilin über? Zum Schluß muß noch diese Kardinalfrage des Blutfarbstoffwechsels diskutiert werden. Daß die Antwort negativ ausfällt, ist bereits aus allem bisher Gesagten völlig klar. Denn neben

dem Urobilin treten bei gesteigertem Blutzerfall noch andere gesicherte Abbauprodukte des Hämoglobins auf (Pentdyopent, ferner wahrscheinlich Urochrom B und Uroerythrin). Außerdem gibt es viele Faktoren, welche im Sinne einer Verminderung der Urobilinausscheidung wirken können, wie Speicherung, Zerstörung in der Leber und im Darm und endlich eine mögliche Wiederverwendung zum Neuaufbau. Dadurch können sich beträchtliche Anteile des Urobilins einer quantitativen Bestimmung entziehen. Doch haben wir im Laufe unserer Darstellung gezeigt, daß alle diese Momente beim Gesunden sicher keine wesentliche Rolle spielen. In der Tat haben Versuche mit Hämoglobininjektionen (GITTER und HEILMEYER) gezeigt, daß eine quantitative Ausscheidung von Urobilin danach möglich ist, ja daß es sogar in manchen Fällen zu einer überschießenden Ausscheidung kommt. Gleichzeitig haben diese Experimente aber gelehrt, daß eine exakte Lösung der Frage auf diesem Wege nicht zu erreichen ist, weil jeder derartige Eingriff störend in das ganze System von Blutneubildung und -zerfall eingreift, so daß entweder eine Reizung oder Hemmung der gesamten Umsetzungen eintritt. Noch schwieriger liegen die Verhältnisse bei pathologischen Zuständen, also dann, wenn das normale Gleichgewicht von Blutbildung und -untergang gestört ist, worauf schon MORAWITZ hingewiesen hat. Einen klaren Einblick in die Verhältnisse bei gesteigerter Hämolyse erhält man, wenn man experimentell durch Blutgifte eine intravitale Hämolyse herbeiführt und an Hand von Bestimmungen des gesamten Hämoglobinbestandes vor und nachher die tatsächliche Größe der Hämoglobinzerstörung feststellt. Alle Untersucher (SINGER, OTTO und HEILMEYER), die derartige Versuche durchgeführt haben, kamen zu der Feststellung, daß nur ein Teil des zerstörten Hämoglobins, etwa $\frac{1}{2}$ — $\frac{2}{3}$ als Urobilin zur Ausscheidung kommt. Ein Rest verschwindet oder erscheint in Form anderer Abbauprodukte oder wird wieder zum Neuaufbau verwendet. Daß eine solche Wiederverwendung von Urobilin zum Neuaufbau von Hämoglobin tatsächlich möglich ist, hat WATSON neuerdings durch Verfütterung oder Injektion von krystallisiertem Sterkobilin bei stark regenerierenden Anämien gezeigt. Das Sterkobilin wirkte in diesen Versuchen aktivierend auf die Hämoglobinbildung. Überblickt man die gesamten Ergebnisse, so kommt man zu dem Schluß, daß *intravital abgebautes Hämoglobin zwar in manchen Fällen quantitativ in Urobilin übergehen kann, aber durchaus nicht immer quantitativ zur Ausscheidung kommen muß. Die ausgeschiedene Menge stellt nur ein Minimum des wirklich zerstörten Hämoglobins dar.* Es ist wahrscheinlich, daß bei stark einsetzender Regeneration ein Teil des Farbstoffes zum Neuaufbau Verwendung findet. Trotzdem stellt die quantitative Erfassung der Urobilinausscheidung im Stuhl und Harn die *gegenwärtig beste Methode* zur Schätzung des Erythrocytenzerfalls dar, die wichtigste Einblicke bei pathologischen Zuständen des erythrocytären Organs gewährt. Daneben wird die Betrachtung der übrigen Hämoglobinabbauprodukte, wie sie sich in Harn- und Serumfarbe äußern, namentlich für die klinische Beurteilung höchst wertvoll sein.

Messung der Harn- und Serumfarbe. Zum Zwecke einer exakteren Erfassung der Harn- und Serumfarbe habe ich deren Messung mit dem Zeißschen Stufenphotometer ausgearbeitet. Die Messung der Harnfarbe beruht auf der Bestimmung der Lichtextinktion bei Wellenlänge 535 $\mu\mu$. Diese Größe ist ein komplexer Ausdruck für die Gesamtfarbstoffkonzentration des Harns, schließt also alle Farbstoffe, auch das Urochrom A ein, das keine sicheren Zusammenhänge mit dem Blutfarbstoffwechsel erkennen läßt. Da jedoch dieser Farbstoffanteil verhältnismäßig geringen Schwankungen unterworfen ist und die übrigen Farbstoffe in bezug auf ihren Anteil an der Lichtextinktion bei 535 $\mu\mu$ überwiegen, so läßt die summarische Messung des Gesamtharnfarbwertes jede Vermehrung oder Verminderung der anderen vom Blutfarbstoffwechsel abhängigen Farbstoffe, wie des

Urochrom B, des Uroerythrins oder Urobilins stets erkennen. Genauer, aber umständlicher ist die Fraktionierung der Harnfarbstoffe durch Ammonsulfat-sättigung des Harns, wobei alle mit dem Hämoglobinstoffwechsel in Zusammenhang stehenden Farbstoffe ausgefällt werden und nur das Urochrom A in Lösung bleibt. Neben der Abhängigkeit vom Blutfarbstoffwechsel zeigen alle ammon-sulfatfällbaren Harnfarbstoffe auch eine strenge Abhängigkeit von der Leberfunktion, insofern als alle diese Farbstoffe bei jeder Störung der Leberfunktion auch ohne Steigerung der Blutmauserung vermehrt auftreten. Will man deshalb aus der Harnfarbstoffvermehrung eine gesteigerte Blutmauserung erschließen, so muß eine Störung der Leberfunktion ausgeschlossen werden. Die Harnfarbstoffmessung betrifft entweder die Gesamtharnfarbstoffausscheidung in 24 Stunden (Harnfarbwert $F \times 24$ -Stundenharmmenge M in Dezilitern) oder die Einzelportion in Beziehung zum spezifischen Gewicht (= reduzierter Harnfarbwert $F_0 = F \cdot \frac{20}{S}$, wobei unter S die beiden letzten Stellen des spezifischen Gewichts des Harns einzusetzen sind). Der reduzierte Harnfarbwert schwankt beim Gesunden in der 24-Stundenmenge zwischen 1,2—1,6, in Einzelportionen zwischen 0,5 und 2,0. Bei hochgradigem Blutzerfall kann er bis zu 10,0 ansteigen. *Der geschulte Blick des erfahrenen Arztes vermag pathologische Erhöhungen der Harnfarbe auch ohne Meßinstrument zu erkennen*; er wird den Verlauf der Hämolyse aus der reinen *Harnbeschau* im einzelnen Fall weitgehend richtig beurteilen können (s. Abb. 71, S. 157). In ähnlicher Weise wie die Harnfarbmessung hat sich die Messung der Serumfarbe mit dem Zeißschen Stufenphotometer als sehr einfach und praktisch erwiesen. Da das Bilirubin den Hauptfarbstoff des Serums darstellt, der in der Regel zu 80—90% an der Serumfarbe beteiligt ist, so läuft die Messung der Serumfarbe im wesentlichen auf eine Messung der Bilirubinkonzentration hinaus. Der Vorteil liegt jedoch darin, daß die Messung in wenigen Minuten durchzuführen ist und das Serum außerdem nicht verbraucht wird, sondern für andere chemische Untersuchungen zur Verfügung steht. Die Messung erfolgt durch Bestimmung des Extinktionskoeffizienten für Wellenlänge $470 \mu\mu$ mit dem Filter S 47. Die Normalwerte für diese Größe (E_b) liegen zwischen 0,6—1,0. Bei Erhöhungen des Serumfarbwertes wird man zweckmäßigerweise die direkte oder indirekte Diazoreaktion anstellen. Auf die ebenfalls sehr schnelle Bilirubinbestimmung mit dem Zeiß-Ikon-Bilirubino-meter sei hingewiesen (HEILMEYER). Es beruht auf der von mir angegebenen Bilirubinreaktion mit konzentrierter Salzsäure und ist in einer Minute auszuführen.

Die Bilirubinämie ist von denselben Gesetzen beherrscht, wie die Harnfarbstoffausscheidung, ohne daß die beiden Erscheinungen, die von verschiedenen Organfunktionen — hier Leber, dort Niere und Leber — beherrscht sind, stets parallel zu gehen brauchen. Eine Vermehrung des Bilirubins im Blut ist entweder Folge einer gesteigerten Blutmauserung oder einer Störung der Ausscheidungsfunktion der Leber, wenn man von einer verschiedenen Bindung des Bilirubins bei verschiedener Plasmastruktur als weiterem Faktor absieht. Neuerdings tritt wieder mehr die Meinung hervor, jede stärkere Bilirubinämie und Urobilinurie auf eine Störung der Leberfunktion in erster Linie zu beziehen, auch wenn eine stark erhöhte Blutmauserung vorliegt (DUESBERG, WATSON). Wenn es auch Fälle gibt, bei denen trotz hochgradiger Steigerung der Blutmauserung keine nennenswerte Urobilinurie oder Bilirubinämie auftritt, weil die Leber in diesen Fällen dem gesteigerten Angebot voll gewachsen ist, so kann in anderen Fällen doch nicht von einer pathologischen Leberfunktionsstörung gesprochen werden, solange Urobilinurie und Bilirubinämie in einem normalen Verhältnis zum Angebot stehen. Der *Urobilinquotient* gibt darüber klar Auskunft. Eine

gewisse Verschiedenheit der Breite des Anpassungsvermögens der Ausscheidungsfunktion dem Urobilin und Bilirubin gegenüber wird man der Leber wie jedem anderen Organ zugestehen müssen.

Die Größe der normalen Urobilinausscheidung. Der Urobilinmauserungsindex. Die Lebensdauer der Erythrocyten. Die Größe der täglichen Urobilinausscheidung schwankt beim Gesunden in weiten Grenzen zwischen etwa 80—250 mg. Der Durchschnittswert von 14 gesunden Versuchspersonen wurde von HEILMEYER und OETZEL zu rund 150 mg gefunden; WATSON fand einen Durchschnittswert von 180 mg, DOMINICI und OLIVA einen solchen von 160 mg. Daß diese Werte viel niedriger liegen als die von EPPINGER gefundenen Zahlen für die tägliche Bilirubinausscheidung von Gallenfistelträgern wurde oben schon betont und darauf hingewiesen, daß aus dieser Differenz keine gesicherten Schlüsse zu ziehen sind. Alle Autoren, die sich eingehender mit der Urobilinausscheidung als Ausdruck der Blutmauserung beschäftigt haben, haben eine Beziehung der Urobilinausscheidung zur Größe des sich umsetzenden Hämoglobinbestandes hergestellt (SONNENFELDT, LICHTENSTEIN und TERWEN, BELONOGOWA, HEILMEYER, PASCHKIS, WATSON). Daß diese Beziehung tatsächlich besteht, wurde von HEILMEYER und OETZEL nachgewiesen. Es ist jedoch notwendig, daß der Gesamthämoglobinbestand nicht einfach aus dem Körpergewicht geschätzt, sondern aus der Bestimmung der Gesamtblutmenge und des absoluten Hämoglobingehaltes tatsächlich festgestellt wird. Ich habe die Urobilinmenge, welche pro 100 g zirkulierenden Hämoglobins im Stuhl und Harn erscheint, als *Urobilinmauserungsindex* bezeichnet. Seine Größe liegt bei Gesunden in relativ engen Grenzen zwischen 10,3 und 22,8.

Eine durchschnittliche Urobilinausscheidung von 150 mg entspricht einem täglichen Hämoglobinabbau von rund 4,3 g (1 g Hb = 35,1 mg Urobilinogen). Bei einem Gesamthämoglobinbestand von rund 900 g würde das einen völligen Blutabbau in etwa 200 Tagen bedeuten. Bei Besprechung der Regeneration haben wir gezeigt, daß sich auf Grund der Retikuloocytenzahlen eine durchschnittliche Lebensdauer der roten Blutkörperchen von 100 Tagen bei einer Reifungszeit von 24 Stunden errechnen läßt. Nimmt man eine etwas höhere Reifungszeit für die auch beim Gesunden vorkommenden Retikuloocyten der Gruppe III an und überlegt man, daß die Urobilinausscheidung nur einen Minimalwert der Hämoglobinzerstörung anzeigt, so wird man zugeben, daß die auf zwei so grundverschiedenen Beobachtungen sich gründenden Berechnungen der mittleren Lebensdauer der Erythrocyten größenordnungsmäßig eine relativ gute Übereinstimmung zeigen. Man wird nicht viel fehlgehen, wenn man die durchschnittliche Lebensdauer der Erythrocyten mit etwa 100—150 Tagen angibt. Zu demselben Ergebnis kommen WATSON, LICHTENSTEIN und TERWEN, ADLER und BRESSEL, HANSEN. Die früheren Angaben einer nur mehrwöchentlichen Lebensdauer sind sicher zu kurz.

Neuerdings hat man die Lebensdauer der Erythrocyten auch durch Transfusionsversuche mit gruppengleichem Blut, aber verschiedenem Verhalten des MN-Faktors durchgeführt, wobei allerdings mit Gegenwirkungen von seiten des Organismus zu rechnen ist, weshalb nur die längsten Lebenszeiten gewertet werden können. MARTINET fand nach 78—108 Tagen, SEKIYA nach 84 Tagen die transfundierten Erythrocyten verschwunden, was mit unseren Berechnungen relativ gut übereinstimmt.

Die Korrelation von Blutbildung und Bluterfall. Die Feststellung der Retikuloocytenzahlen und die Bestimmung der Gesamturobilinausscheidung in Stuhl und Harn stellen heute die besten Verfahren zur Schätzung der Bluterneuerung und des Bluterfalls dar. Diesem meinem Vorgehen haben sich alle späteren Autoren angeschlossen. Ich habe die Größe der Regeneration durch die pro-

zentuale Retikuloeytenzahl, die Größe der Zerstörung durch den Urobilinauserungsindex ausgedrückt. WATSON hat noch eine Korrektur für den Färbeindex eingeführt, was sehr zweckmäßig ist, da die Größe der Hämoglobinproduktion ja nicht nur von der Zahl der in den Kreislauf neu abgegebenen Erythrocyten, sondern auch von deren Hämoglobinfüllung abhängig ist. Aus der prozentualen Retikuloeytenzahl mal Färbeindex ergibt sich der Regenerationswert R nach WATSON, während er unter dem Zerstörungswert W (= wastage) den aus der Gesamturobilinausscheidung berechneten prozentualen Hb-Abbauwert bezogen auf den Gesamthämoglobinbestand versteht. Das normale Verhältnis $R:W$ liegt unter Zugrundelegung seiner und meiner Normalwerte bei durchschnittlich $\frac{1,0}{0,46}$. Wir werden bei Besprechung der einzelnen Krank-

heitsbilder auf die Ergebnisse dieser Betrachtung näher eingehen. Es sei nur soviel vorweggenommen, daß uns diese Betrachtung tiefer als es uns vorher möglich war in die pathologisch-physiologischen Vorgänge bei den Erkrankungen des erythrocytären Systems hineinsehen läßt, so daß auf dieser Basis eine sichere Scheidung mancher sich äußerlich ähnlich sehender Krankheitsbilder möglich ist.

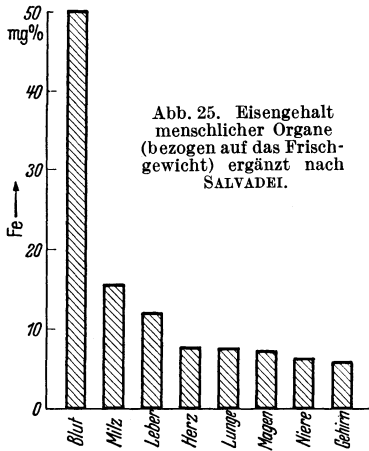
Unter physiologischen Verhältnissen sehen wir eine gekoppelte Steigerung von Regeneration und Zerfall infolge verschiedenster Einflüsse eintreten. Wir haben schon im Kapitel „Regeneration“ auf diese „Umsatzreize“ hingewiesen, welche das ganze System von Blutbildung und -zerstörung aktivieren. Hierher gehören die Umsatzreize durch vorzugsweise Fleischdiät (HEILMEYER und OETZEL, MORAWITZ und KÜHL u. a.), ferner durch Volleber sowie durch exzessive Muskelarbeit (MCMASTER, BROUN und ROUS). In derselben Weise wirken Bestrahlungen mit ultraviolettem Licht (TEPLOFF und MESCHERITSKAJA), während Sauerstoffmangel eine völlig andere Wirkung auf den Blutfarbstoffwechsel ausübt. Er steigert die Regeneration, vermindert aber gleichzeitig die Urobilinausscheidung (HEILMEYER, RECKNAGEL und ALBUS). Ausgesprochene Umsatzreize stellen Injektionen von Blut, Hämoglobin oder Hämoglobinabbauprodukten dar (GITTER und HEILMEYER), in ähnlicher Weise wirken Eiseninjektionen (HEILMEYER) sowie Arsen- und Salvarsangaben (BELONOGOWA). Auch heiße Schlambäder scheinen nach Untersuchungen von LEWINA als Umsatzreize zu wirken. Unter den endokrinen Drüsen kommt der *Schilddrüse* eine beherrschende Stellung in der Regulation der Umsatzvorgänge zu. Das Schilddrüsenhormon steigert in gleicher Weise Regeneration und Zerfall, während die experimentelle Schilddrüsenentfernung diese beiden Funktionen hemmt (HEILMEYER und RECHENBERGER).

Eingehende und exakte Untersuchungen über die Blutmauserung in der Schwangerschaft wurden auf meine Anregung hin 1933 von G. HUWER und neuerdings von R. HANSEN (1938) durchgeführt. Beide Autoren kommen zu demselben Ergebnis einer deutlichen Blutumsatzsteigerung in der Schwangerschaft. HANSEN berechnete nach meinem Vorgehen aus der Retikuloeytenzahl, der Reifungszeit und der Urobilinausscheidung eine mittlere Mauserungszeit in der Schwangerschaft von 100—150 Tagen, während er bei normalen nicht Schwangeren eine Mauserungszeit von etwa 200 Tagen findet. Besonders stark ist die Urobilinausfuhr in den ersten Tagen des Wochenbettes, was auf einen raschen Abbau unnötig gewordener Erythrocyten, vielleicht auch auf einen Umsatzreiz durch die Geburtsarbeit hinweist.

Überblickt man die gesamten bisher vorliegenden physiologischen Tatsachen, so lassen sie einmal erkennen, daß alle Reize, welche überhaupt den Stoffwechsel anregen, wie Muskelarbeit, Fleischnahrung, gesteigerte Schilddrüsenaktivität auch eine Steigerung des Erythrocytenumsatzes bewirken, zum anderen lassen sie den Schluß zu, daß nicht nur die Erythropoese, sondern auch die Abbauvorgänge von nervös-endokrinen Regulationen beherrscht sind.

5. Der Eisenstoffwechsel und seine Beziehungen zur Blutbildung.

Die Erythrocyten als Träger des Blutfarbstoffes sind die eisenreichsten Zellen des Körpers. 100 g Hb enthalten 334 mg Eisen. Während zum Aufbau des Hb-Moleküls die Beschaffung der Eiweißbausteine und der Pyrrole keinerlei Schwierigkeiten macht, weil die gesamte Körpersubstanz reich an diesen Materialien ist, muß das Eisen in den Erythrocyten in einer solchen Konzentration und Menge angehäuft werden, daß der Organismus besondere Vorkehrungen treffen muß, um diese Aufgabe zu leisten. Vergleicht man den Eisengehalt der verschiedenen Körpergewebe und Organe mit dem der Erythrocyten, so geht die zentrale Bedeutung des Blutes im Eisenstoffwechsel besonders eindrucksvoll hervor. Die nebenstehende Abb. 25, welche diese Verhältnisse zeigt, ist auf Grund von Eisenanalysen der verschiedensten Organe von Kindern nach SALVADEI angefertigt.



Der Eisenreichtum des erythrocytären Organs ist in Wirklichkeit noch größer als aus dem prozentualen Eisengehalt hervorgeht, da die zirkulierenden Erythrocyten und ihre Mutterzellen im Knochenmark auch gewichtsmäßig die anderen Parenchymorgane weit übertreffen. Dazu kommt, daß das Eisen in diesen anderen Organen, besonders in Leber und Milz, zum großen Teil Depoteisen darstellt, welches lediglich den Zweck hat, als Reservematerial für den Neuaufbau von Blutfarbstoff zu dienen. Das eigentliche lebenswichtige Funktionseisen der übrigen Körperzellen, welches in Form des WARBURGSchen Atmungsfermentes vor-

liegt, bildet nur einen geringen Bruchteil des Gesamteisens. Man wird nicht weit fehl gehen, wenn man das gesamte Funktionseisen der Zellen beim erwachsenen Menschen größenordnungsmäßig mit etwa 1000 mg annimmt. Demgegenüber stehen rund 4000 mg Hb-Eisen im zirkulierenden Blut und im Knochenmark. Dazu kommen noch etwa 300—600 mg Myoglobineisen. Aus dieser Gegenüberstellung wird es verständlich, daß der Eisenstoffwechsel überwiegend von den Bedürfnissen des erythrocytären Systems beherrscht wird. Alle Reize, die dieses System treffen, wirken sich auch auf den Eisenstoffwechsel aus. Da dieses Material selbst nur spärlich in der Nahrung enthalten ist und seine Resorption durch die Darmwand in seiner Eigenschaft als Schwermetall für den Organismus eine schwierige Aufgabe darstellt, so müssen besondere Vorkehrungen getroffen sein, um die Bereithaltung der zu einem raschen Blut- aufbau notwendigen Eisenmengen zu sichern. Diese Vorkehrungen bestehen einmal in der Fähigkeit einer weitgehenden Speicherung von Depoteisen, zum anderen in einem hochgradigen Ausfuhrschutz; der Eisenhaushalt ist mit anderen Worten weitgehend autark geregelt. Die wichtigsten Eisendepots sind Milz und Leber und daneben die übrigen Zellen des retikuloendothelialen Systems. Sie werden bereits in der fetalen Zeit angelegt (BUNGE). Das von der Mutter überkommene Eisendepot spielt im Eisenhaushalt eine nicht unwichtige Rolle, wie Versuche von M. B. SCHMIDT an Mäusen gezeigt haben. Danach hat die mangelhafte intrauterine Eisenübertragung eine wichtige Bedeutung bei der Entstehung von Eisenmangelzuständen. Im postfetalen Leben werden die Eisendepots aus dem Nahrungseisen ständig ergänzt. Auch das aus dem Bluterfall freiwerdende Eisen wird in den Eisendepots gespeichert. Selbst bei schwerer

Blutzerstörung tritt aus diesem Grunde in den Ausscheidungen kein oder nur in den geringsten Mengen Eisen auf. Gerade darin drückt sich am stärksten der Unterschied zu den Pyrrolbausteinen aus, mit denen der Organismus verschwenderisch umgeht. Alle neueren Ergebnisse von Eisenstoffwechseluntersuchungen lassen immer wieder die Erscheinung einer weitgehenden *Eisenausfuhrsperr*e erkennen. Im Stuhl erscheint im allgemeinen nur so viel Eisen als mit der Nahrung zugeführt wurde; im Harn zeigen die neuesten Untersuchungen mit verbesserter Methodik (LINTZEL, HEILMEYER und SCHADT) praktisch keinen Eisengehalt außer den Spuren, die durch den Zellgehalt des Sediments bedingt sind. Untersucht man das Eisengleichgewicht mit genauer Methodik, so findet man, daß der erwachsene Organismus, bei dem keine Störung im Eisenstoffwechsel vorliegt, sich auch bei kleinster Eisenzufuhr von weniger als 1 mg pro die im Gleichgewicht befindet (LINTZEL). MADDOCK und HEATH konnten neuerdings in exakten Versuchen an „explantierten“ Darmstücken (Ileum, Coecum und Colon) nachweisen, daß diese Darmstücke kein Eisen ausscheiden. Auf Grund all dieser Befunde erscheint es sehr unwahrscheinlich, daß überhaupt eine Eisenausscheidung stattfindet. Die Regulierung des Eisenstoffwechsels erfolgt auf jeden Fall nicht durch Excretion, sondern durch Deponierung und durch Variierung der Eisenaufnahme. Diese Tatsache geht besonders eindringlich aus Eisenresorptionsversuchen hervor. Prüft man die Resorptionsgröße durch Untersuchung des zirkulierenden Plasmaeisens nach einer einmaligen Eisengabe (1 g Ferr. red.), so macht sich ein außerordentlicher Unterschied je nach der Bedürfnislage des Organismus bemerkbar. Nach akuten Blutverlusten, also im Zustand des Eisenhungers, steigt die Resorptionskurve steil an, nach vorausgegangener wochenlanger Eisenfütterung dagegen tritt auf dieselbe Gabe hin nur mehr ein geringer Anstieg des Plasmaeisens ein (s. Abb. 61, S. 143). Dieselbe Tatsache geht auch aus exakten Bilanzversuchen hervor, welche REIMANN, FRITSCHE und SCHICK, ferner HEILMEYER und SCHADT, bei Gesunden und bei Eisenmangelzuständen angestellt haben. Bei ersteren ist die Resorption äußerst gering, im Eisenmangelzustand dagegen tritt eine starke Eisenretention ein. Dasselbe konnten HAHN, DALE, LAWRENCE und WHIPPLE in einem sehr eleganten Experiment mit dem leicht verfolgbaren radioaktiven Eisen am Hunde nachweisen. Hunde, die vorher mit gewöhnlichem Eisen angereichert waren, nahmen nur Spuren des radioaktiven Eisens auf; die durch Blutung anämisch gemachten Hunde dagegen retinierten massenhaft das radioaktive Eisen. Die Vorstellung einer fast ausschließlich resorptiven Regulierung des Eisenstoffwechsels steht fast mit allen bisher beobachteten Tatsachen in Einklang (McCANCE und WIDDOWSON) und eröffnet uns neue Perspektiven für das pathologische Geschehen. Während der gesunde männliche Organismus durch die autarke Ausfuhrsperr gegen Eisenverluste sicher geschützt ist, liegt bei der geschlechtsreifen Frau eine ständige Durchbrechung dieser Sperr vor. Hier kommt es zu Eisenverlusten, die alle 4 Wochen, je nach der Größe der Menstruationsblutung, 25—100 mg betragen. Dazu kommt die Schwangerschaft und Lactation, welche nach vorsichtiger Schätzung einen Eisenverlust von 400—500 mg mit sich bringen. Diese Verluste müssen durch eine gesteigerte Resorption aus dem Magen-Darmkanal zusätzlich ergänzt werden. Es ist klar, daß das eine besonders hochwertige Funktion der Resorptionsorgane und eine in bezug auf den Eisengehalt reiche Nahrung erfordert. Jede Resorptionsstörung oder ungenügende Zufuhr muß zu Mangelzuständen führen. Das wird bei Besprechung der Eisenmangelanämien eingehender zu erörtern sein. Aber schon die Betrachtung der physiologischen Verhältnisse zeigt, daß die Frau wegen der ständigen Durchbrechung der Ausfuhrsperr in einem ganz anderen Maße zu Eisenmangelerkrankungen disponiert ist wie der Mann. Der

Eisenstoffwechsel des Mannes ist fast völlig autark, der der geschlechtsreifen Frau dagegen auf ständige Einfuhr angewiesen.

Ein noch tieferer Einblick in die Vorgänge des Eisenstoffwechsels ist durch die Möglichkeit einer quantitativen Bestimmung des zirkulierenden Plasmaeisens gegeben (BARKAN, LOCKE, MAIN und ROSBASH, THOENES und ASCHAFFENBURG, MOORE und Mitarbeiter, HEILMEYER und PLÖTNER). Durch die gemeinsam mit meinem Mitarbeiter PLÖTNER ausgearbeitete Methode einer photometrischen Bestimmung des Plasmaeisens werden heute so exakte und sichere Werte auch bei relativ einfacher Technik erhalten, daß die Methode auch in der Klinik Anwendung finden kann, wie GOIDSENHOVEN, HOET und LEDERER, SKOUGE, BÜCHMANN, ALBERS, VAHLQUIST u. a. bestätigt haben. Bezüglich der genauen Schilderung der Methodik sei auf die Monographie von HEILMEYER und PLÖTNER verwiesen.

Die Serumeisenbestimmung hat die sehr bedeutsame Tatsache ergeben, daß der zirkulierende Eisengehalt der Frau rund 30% tiefer liegt als der des Mannes. Der Serumeisenwert liegt beim Manne im Mittel bei 125 γ -%, bei der Frau bei 90 γ -% (HEILMEYER und PLÖTNER) [122 γ -% männlich, 98 γ -% weiblich (MOORE); 141 γ -% männlich, 118 γ -% weiblich (GOIDSENHOVEN, HOET und LEDERER)].

Wenn man die Konzentration des Plasmaeisens als Indicator für den Gesamteisenbestand des Organismus ansehen darf, und dafür gibt es viele Gründe, so ist die Eisenerniedrigung im Blute der Frau Ausdruck der ständigen physiologischen Eisenverluste und damit zugleich der Ausdruck einer erhöhten Bereitschaft an Eisenmangelzuständen zu erkranken. Doch mag an dem physiologisch niedrigeren Eisenspiegel der Frau auch eine besondere Regulation beteiligt sein. Weiterhin haben die Untersuchungen des Serumeisens die physiologischen und pathophysiologischen Gesetzmäßigkeiten der intermediären Eisenverschiebungen erkennen lassen. Das zirkulierende Plasmaeisen ist Transporteisen. Das Eisenion ist dabei locker an die Serumkolloide gebunden. Der konstante Plasmaeisenspiegel stellt das Gleichgewicht zwischen dem Eisenzu- und -abstrom dar. Der Zustrom erfolgt ständig aus dem Magen-Darmkanal durch die Resorption des Nahrungseisens, in besonderen Fällen kommt dazu noch ein Zustrom aus den Eisendepots. Der Abstrom führt zu den Stätten der Blutbildung, deren Tätigkeit in erster Linie Größe und Richtung der intermediären Eisenverschiebungen bedingt. Inwieweit ein Abstrom zum Darm als Ausscheidungsorgan in Frage kommt, wurde oben bereits erörtert. Die Ausscheidung ist zweifelhaft oder nur sehr gering. Setzt eine Steigerung der erythropoetischen Tätigkeit ein, so erfolgt sofort eine gesteigerte Abwanderung des Eisens aus dem Plasma in das Knochenmark, was eine primäre Senkung des Plasmaeisens hervorruft. Diese gleicht sich durch Nachstrom aus den Eisendepots und durch eine gesteigerte Resorption aus dem Magen-Darmkanal rasch wieder aus. Erst wenn die Eisendepots sich erschöpfen, tritt ein neuerlicher und konstanterer Abfall ein. Umgekehrt wird bei gesteigertem Blutzerfall Eisen in großer Menge frei. Der Eisenspiegel ist in diesen Fällen stark erhöht und bleibt so lange hoch, als der gesteigerte Blutzerfall fort dauert. Bei dieser Betrachtung der Dinge liegt der Gedanke nahe, der Höhe des Eisenspiegels eine ausschlaggebende Bedeutung für die Eisenwanderung im Sinne eines Konzentrationsgefälles zuzuschreiben. Ist der Eisenspiegel niedrig, so wird die Durchwanderung der Eisenionen aus dem Magen-Darmkanal in das Blut, aber auch die Abgabe aus den Depots begünstigt, ist der Eisenspiegel hoch, so wird die Abwanderung des Eisens aus dem Blute in die Gewebsdepots erleichtert. McCANCE und WIDDOWSON haben ähnliche Vorstellungen für den Vorgang der Eisenresorption entwickelt. Neben den bisher erörterten Gesetzen der Eisenströmung gibt es noch eine weitere sehr bedeutsame intermediäre

Eisenverschiebung, die in Konkurrenz zu der durch die Tätigkeit der blutbildenden Zellen hervorgerufenen Bewegung steht: Das ist die Eisenbewegung beim Infektionsgeschehen und damit verwandten Abwehrvorgängen. Injiziert man einem gesunden Menschen oder geeigneten Versuchstieren Bakterien, artfremdes Eiweiß oder Bakterientoxine, so tritt eine gesetzmäßige Senkung des Plasmaeisenspiegels ein, die etwa parallel mit den Fieberreaktionen, aber vielfach nicht synchron damit verläuft. Denselben Vorgang sehen wir gesetzmäßig bei jeder Infektionskrankheit auftreten (Abb. 26). Der Plasmaeisenspiegel nimmt mit dem Einsetzen des Infektes ab und kehrt erst nach völliger Abheilung wieder zur Norm zurück. Das spielt sich so streng gesetzmäßig ab, daß

man daraus klinische Schlüsse ziehen kann. THOENES und ASCHAFFENBURG haben diese Eisensenkung im Blute infektkranker Kinder erstmals beobachtet. Sie wollten diesen Vorgang durch eine infolge Blockade des Retikuloendothels durch den Infekt bedingten Hemmung der Blutmauserung erklären. Ich konnte jedoch zeigen, daß beim Infekt gewöhnlich nicht eine Hemmung, sondern eine Steigerung der Blutmauserung eintritt. Man müßte also eher eine Er-

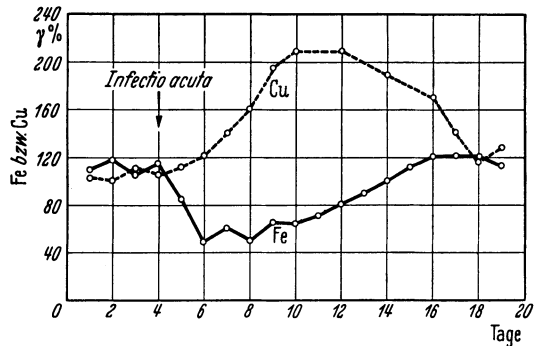


Abb. 26. Die Bewegung des Plasmakupfers und Plasmaeisens beim akuten Infekt. (Nach HEILMEYERE, KEIDERLING und STÜWE.)

höhung des Serumeisenspiegels parallel zur Erhöhung der Bilirubin- und Urobilinwerte in Stuhl und Harn erwarten. Daß die Eisenbewegung beim Infektionsgeschehen jedoch von der Blutmauserung völlig unabhängig ist, geht aus eindrucksvollsten aus den Untersuchungen hervor, die wir bei Impfmalaria gemacht haben. Trotz des außerordentlich starken Blutzerfalles kommt es dabei nicht zu einer Vermehrung, sondern häufig sogar zu einer Senkung des Serumeisens. Die großen beim Blutzerfall freigewordenen Eisenmengen müssen also unter dem Einfluß des infektiösen Geschehens beschleunigt aus dem Blute abwandern. Wohin diese Abwanderung geht, läßt sich am schönsten aus den histochemischen Untersuchungen WALLBACHs erkennen. Er hat gezeigt, daß jede Aktivierung der Zellen des retikuloendothelialen Systems zur Eisenspeicherung führt. Injiziert man Kaninchen sorgfältig gewaschene Hammelblutkörperchen, so läßt sich keine deutliche Eisenspeicherung nachweisen. Fügt man den injizierten Erythrocyten jedoch Eiweiß oder Bakterien zu, so tritt eine maximale Eisenspeicherung in Milz, Knochenmark, Lymphknoten und Leber auf, oft so stark, daß die Zellen des retikuloendothelialen Systems unter der Masse des Eisens kaum noch zu erkennen sind. Nicht das Angebot an Eisen bedingt die Speicherung, sondern der Grad der Zellaktivierung. So konnte WALLBACH bei Kaninchen während einer Staphylokokkeninfektion eine deutliche Eisenspeicherung in Pulpa und Retikulumzellen der Milz nachweisen, ohne daß irgendwelche besonderen hämolytischen Vorgänge beobachtet werden konnten. Diese Tatsachen decken sich weitgehend mit unseren Beobachtungen. Neuere umfangreiche experimentelle Versuche, die ich gemeinsam mit dem pathologischen Institut Jena (Doz. Dr. SCHAIRER) und mit Dr. EHRICH durchgeführt habe, haben diese Befunde WALLBACHs weitgehend bestätigt und das Gesetzmäßige des Vorgangs klar erkennen lassen. Bei jeder reaktiven Abwehrleistung des retikuloendothelialen Systems wird Eisen gespeichert und wahrscheinlich auch benötigt. Die neuesten Untersuchungen über die Bewegungen

des zirkulierenden Plasmakupfers (HEILMEYER und STÜWE) haben gezeigt, daß für dieses Metall genau ein umgekehrtes Verhalten zutrifft. Bei jeder reaktiven Tätigkeit des Retikuloendothels wird Kupfer in das periphere Blut ausgeworfen, fast genau in demselben Maße wie Eisen eingesammelt wird. In den Tierversuchen mit Bakterientoxininjektionen, die ich gemeinsam mit KEIDERLING durchführen konnte, zeigen die Bewegungen des Serumeisens und Serumkupfers ein geradezu mit mathematischer Exaktheit spiegelbildliches Verhalten. Wenn wir auch heute noch nicht in der Lage sind, den letzten Sinn der sehr bedeutungsvollen Schwermetallbewegungen im Plasma restlos zu erkennen, so steht doch fest, daß diese Bewegungen bei jedem Infektionsvorgang mit seltener Gesetzmäßigkeit ablaufen, so daß es möglich ist, aus dem Verhalten der beiden Metalle den Reaktionszustand des Organismus auch in klinischen Fällen zu ermessen. Für unsere Betrachtung der Erkrankungen des erythrocytären Systems haben diese Tatsachen insofern Bedeutung, als die reaktive Eisenspeicherung im Retikuloendothel die Verwendung des Eisens zum Blutaufbau hemmt oder ganz unmöglich macht. Die Beschlagnahme des Eisens durch

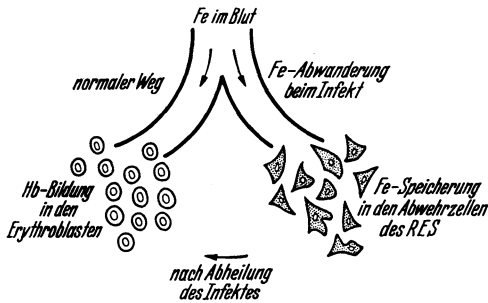


Abb. 27. Schematische Darstellung des Vorganges der Eisenbeschlagnahme durch das RES beim Infekt.

das Retikuloendothel führt also zu einem vorübergehenden inneren Eisenmangel, dessen Auswirkungen zu einer hypochromen Infektanämie führen. Es ist klar, daß solche Zustände durch Eisenzufuhr viel schwerer zu beeinflussen sind als ein allgemeiner Eisenmangel, da das zugeführte Eisen jeweils in der Hauptsache in das Retikuloendothel wandert. Erst durch Abheilung des Infektes und der dadurch bedingten Befreiung der fixierten Eisenvorräte, steht wieder genügend Material für den Blutaufbau zur Verfügung. Die vorstehende Abb. 27 gibt im Schema einen Überblick über die geschilderten Gesetzmäßigkeiten des intermediären Eisenstoffwechsels, deren Kenntnis für jede Beurteilung der Serumeisenbefunde einerseits und der pathologischen Störungen andererseits wesentlich ist. Im einzelnen soll über die Eisenmangelzustände sowie über die Pharmakologie des Eisens bei Abhandlung der speziellen Krankheitsbilder gesprochen werden.

IV. Blutgruppen und Blutübertragung.

Der Gedanke, verlorengegangenes eigenes Blut durch fremdes Blut durch gesundes und altes Blut durch junges zu ersetzen und auf diesem Wege Heilung und „Jugend“ zu bringen, ist uralt und reicht in seinen Anfängen bis ins Altertum zurück. Schon Ovid schildert, wie Medea ihrem Schwiegervater Anchises Tierblut in die Adern einflößt und so den Greis verjüngt. Greifbare Formen nahm diese Idee im 17. und 18. Jahrhundert an. Freilich muten uns auch diese Versuche, rasende Geisteskranke durch „sanftes“ Lammblood zu heilen seltsam genug an, und der Erfolg regte nicht zur Nachahmung an. Auch die Versuche, Blut von Mensch zu Mensch zu übertragen waren so häufig von üblen Zwischenfällen begleitet, daß die Bluttransfusion als allgemein gültige Heilmethode keinen Platz erringen konnte. Die Ursache lag in der Unkenntnis der Isohämolyse. Erst ihre Entdeckung durch LANDSTEINER 1901, die zur Aufstellung der Blutgruppen führte, machte die Blutübertragung allgemein anwendbar.

Die 4 Blutgruppen. LANDSTEINER machte die Beobachtung, daß die Blutkörperchen mancher Menschen, mit dem Blutserum anderer zusammengebracht, verklumpen (Abb. 28 und 30) und bei stärkerer Einwirkung hämolysieren. Im menschlichen Blutserum sind also Agglutinine und Hämolsine enthalten, welche arteigene, also wieder menschliche Blutkörperchen angreifen. Diese Agglutinine

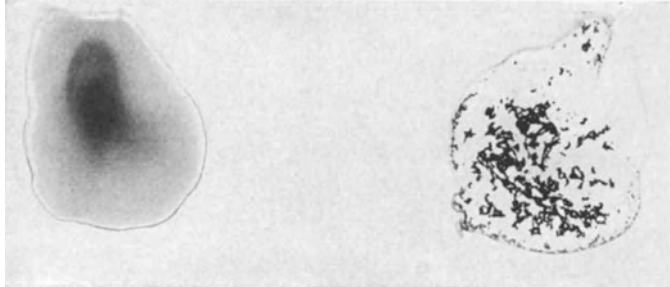


Abb. 28. Agglutination auf dem Objektträger; links: negative; rechts: positive Reaktion. (Nach F. SCHIFF.)

sind verschieden von den Pseudoagglutininen, die im Blut mit erhöhter Senkungsgeschwindigkeit (s. S. 18 ff.) auftreten und die zur Geldrollenbildung führen (Abb. 31). Agglutinine und Hämolsine kommen dabei immer zusammen gekoppelt vor; wahrscheinlich handelt es sich um die Wirkungen ein und derselben

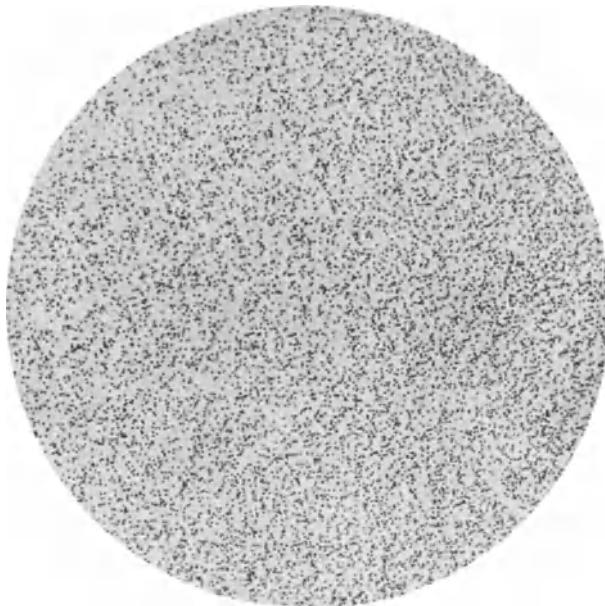


Abb. 29. Normale Blutkörperchen-Aufschwemmung: annähernd gleichmäßige Verteilung der Erythrocyten. 40fache Vergr. (Nach F. SCHIFF.)

Substanz. Die Agglutination und Hämolyse kommt aber nur dann zustande, wenn in den roten Blutkörperchen dazu passende Receptoren in Form von agglutinablen Substanzen enthalten sind. Es hat sich gezeigt, daß in den Blutkörperchen der Menschen 2 verschiedene agglutinable Substanzen vorkommen, die man mit A und B bezeichnet. Sie kommen entweder jede für sich getrennt in den Erythrocyten vor, oder es sind beide gleichzeitig vorhanden, oder sie

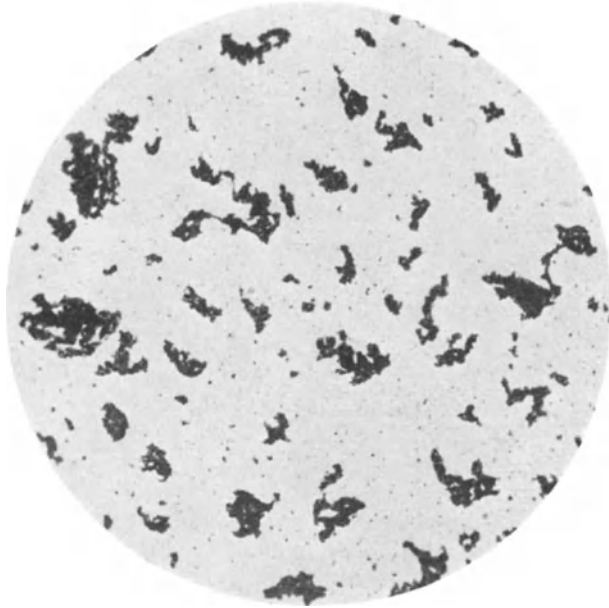


Abb. 30. Die gleiche Aufschwemmung wie Abb. 29 nach Zusatz von agglutinierendem Serum: Agglutination der Erythrocyten. 40fache Vergr. (Nach F. SCHIFF.)

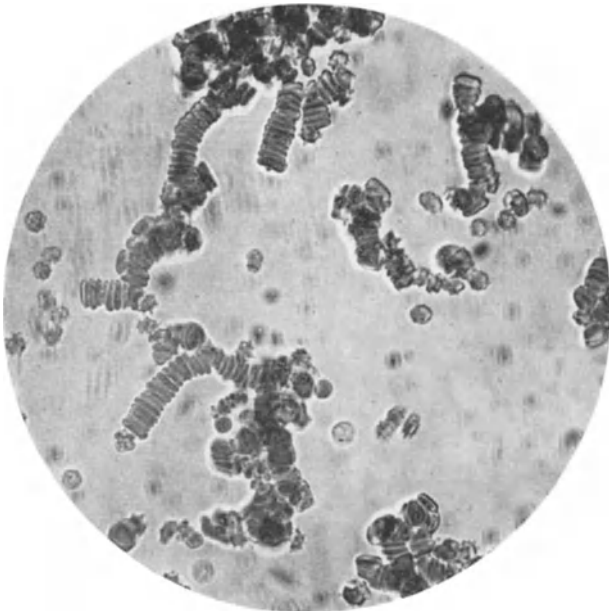


Abb. 31. Pseudoagglutination („Aggregation“) bei erhöhter Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten (Geldrollenbildung). (Nach F. SCHIFF.)

fehlen völlig. Nach diesem Verhalten unterscheidet man 4 Blutgruppen, die man sinngemäß mit A, B, AB und 0 bezeichnet. Von diesen agglutinablen Rezeptoren der roten Blutkörperchen sind die im Serum vorhandenen Agglutinine,

die man mit α und β bezeichnet, zu trennen; es gilt dabei die Regel, daß das Blutserum immer diejenigen Agglutinine und Hämolytine enthält, welche nicht gegen die eigenen Blutkörperchen gerichtet sind. Dieser Zustand wäre auch mit dem Leben nicht vereinbar, da ja sonst Selbstaflösung der Erythrocyten eintreten würde. Menschen mit der Blutkörpercheneigenschaft A haben demnach ein Agglutinin β , solche mit der Blutkörpercheneigenschaft B ein Agglutinin α , solche mit beiden Blutkörpercheneigenschaften A und B haben im Serum keine Agglutinine und Menschen mit fehlenden agglutinablen Blutgruppensubstanzen in den Erythrocyten (Blutgruppe 0) besitzen beide Agglutinine α und β . Demnach benennt man die 4 Blutgruppen nach der vollständigen Bezeichnung der im Blute jeweils enthaltenen Agglutinine und agglutinablen Substanzen mit A_β , B_α , AB_0 und $O_{\alpha\beta}$. Meist wird jedoch die einfache Bezeichnung allein nach den agglutinablen Substanzen A, B, AB und 0 gebraucht. Die Wirkung dieser Eigenschaftsverteilung auf die 4 Blutgruppen ist folgende:

Die Blutkörperchen der *Blutgruppe 0* werden, da sie keine agglutinablen Substanzen enthalten, von keinem anderen Menschen Serum angegriffen. Das Serum 0 enthält jedoch Agglutinine und Hämolytine, die gegen alle anderen Blutgruppen gerichtet sind. Ein Angehöriger der Blutgruppe 0 kann deshalb kein anderes Blut als 0 übertragen bekommen, während seine Blutkörperchen (nicht aber das Serum!) allen anderen Blutgruppenträgern transfundiert werden können (*Universalspender* in bezug auf die Blutkörperchen). In Notfällen kann man eine Übertragung von 0-Blut in nicht allzu großer Menge auf andere Blutgruppenträger wagen, da im allgemeinen das übertragene Serum vom Empfängerblut so verdünnt wird, daß eine schädliche Wirkung des 0-Serums nicht vorkommt. Die Richtlinien des Runderlasses des RMdI. lassen die Verwendung der Universalspender der Blutgruppe 0 für begründete Ausnahmefälle (dringendste Notfälle) zu.

Die Blutkörperchen der *Blutgruppe A* werden von den Seren B und 0 agglutiniert, bzw. hämolysiert. Blutgruppe A kann also nicht an B oder 0 gespendet werden. Da das Serum der Blutgruppe A die Blutkörperchen der Gruppen B und AB agglutiniert, kann Blutgruppe A kein Blut der Gruppen B und AB empfangen.

Die Blutgruppe B verhält sich sinngemäß genau umgekehrt wie A.

Die Blutkörperchen der *Blutgruppe AB* werden von den Seren aller anderen Blutgruppen agglutiniert und hämolysiert. Gruppe AB kann also nur einem Angehörigen seiner eigenen Blutgruppe Blut spenden. Da aber das Serum von AB keine Agglutinine und Hämolytine enthält, kann ein Angehöriger der Gruppe AB Blutkörperchen aller anderen Blutgruppen empfangen; er ist in dieser Hinsicht Universalempfänger. Wegen seiner leicht agglutinablen Blutkörperchen ist jedoch bei Übertragung von nicht gruppengleichem Vollblut

Serum der Gruppen	Blutkörperchen			
	A	B	AB	0
A_β				
B_α				
AB_0				
$O_{\alpha\beta}$				

Abb. 32. Schematische Darstellung der Wirkung der Serum- und Blutgruppeneigenschaften.

Vorsicht geboten, und es gilt hierfür dieselbe Einschränkung wie bei Verwendung von Blutgruppe 0 als Universalspender.

Die angeführten Wirkungen der Serum- und Blutkörpercheneigenschaften gehen aus Abb. 32, S. 81 übersichtlich hervor.

Die angeführten Blutkörpercheneigenschaften sind von Geburt an bis zum Lebensende konstant im Blute nachweisbar und ändern sich auch bei Krankheiten nicht. Die Serumeigenschaften dagegen sind beim Neugeborenen häufig noch nicht vorhanden und treten erst im Laufe des 1. Lebensjahres in Erscheinung. Die Blutgruppeneigenschaften sind bei manchen Menschen auch im Speichel und Sperma nachweisbar.

Von besonderer Bedeutung für eine richtige Bestimmung der Blutgruppen ist die Kenntnis derjenigen *Faktoren, welche die Blutkörperchenagglutination beeinflussen*. So gibt es unspezifische *Kälteagglutinine*, welche bei niedrigen Temperaturen, gewöhnlich bis höchstens 21° wirksam werden und gegen die Blutkörperchen aller Blutgruppen gerichtet sind. Deshalb sollen Blutgruppenbestimmungen nur in gut geheizten Räumen angestellt werden.

Eine weitere Fehlerquelle beruht auf der Tatsache der Existenz von *Untergruppen der Blutgruppe A*. v. DUNGERN und HIRSZFELD sowie LAUER entdeckten, daß die Blutkörperchen der Blutgruppe A verschieden stark mit dem Serum von B reagieren; die am stärksten reagierenden Blutkörperchen, die etwa 80% der Blutgruppe A ausmachen, werden als Untergruppe A₁ bezeichnet, die schwächer reagierenden als A₂; daneben gibt es noch eine 3. Gruppe mit äußerst schwacher Reaktion gegen Serum B, die sehr selten vorkommt (1 auf mehrere Tausend) und die man als Untergruppe A₃ bezeichnet (FRIEDENREICH). Daß es sich dabei tatsächlich um besondere Gruppen und nicht bloß um eine quantitative Variation handelt, geht aus Immunisierungsversuchen am Tier hervor, das spezifische Antistoffe gegen A₁ und A₂ zu bilden vermag. Die Seren dieser Untergruppen zeigen gegen Blutkörperchen B ein normales, manchmal jedoch ein etwas schwächeres Verhalten. Die Untergruppen A₂ und A₃ sind natürlich auch in der Blutgruppe AB enthalten, so daß es unter Berücksichtigung der Untergruppen 8 Blutgruppen gibt, nämlich: A₁, A₂, A₃, B, 0, A₁B, A₂B und A₃B. Da A₂ und A₃ nur sehr wenig vom Serum B agglutiniert werden, kommen häufig Fehlerbestimmungen vor, wobei statt Blutgruppe A Blutgruppe 0 gefunden wird.

Irreguläre Agglutinine. In seltenen Fällen treten im menschlichen Serum spezifische, gegen die Untergruppen A₁ und A₂ gerichtete Agglutinine auf, die aber nur bei tiefer Temperatur wirksam werden. Die oberste Grenze der Temperatur liegt auch hier bei 21°. Das spezifische gegen A₁ gerichtete Agglutinin (Anti-A₁ oder α₁) kommt manchmal im Serum der Untergruppen A₂ und A₂B (bei letzterem sogar in 25% der Fälle) vor, während die Untergruppen A₁ und A₁B manchmal das spezifische Agglutinin Anti-A₂ (α₂) besitzen, das gleichzeitig auch gegen die Blutkörperchen der Blutgruppe 0 gerichtet ist. Auch im Tierversuch können durch Immunisierung mit Blutkörperchen der Untergruppen A₁ und A₂ spezifische Agglutinine Anti-A₁ und Anti-A₂ erzeugt werden, woraus der spezifische Charakter dieser Untergruppen mit Sicherheit hervorgeht. Auch diese irregulären Agglutinine können Fehler bei der Blutgruppenbestimmung bewirken, wenn die Bestimmung bei Temperaturen unter 21° erfolgt.

Weitere Bestimmungsfehler können durch *Panagglutination* (THOMSEN) entstehen, welche durch bakterielle Verunreinigungen des Blutes — im Sommer schon nach eintägigem Stehen — hervorgerufen werden kann. Hierbei werden die Blutkörperchen von allen Seren agglutiniert, während umgekehrt das betreffende Serum alle anderen Blutkörperchen verklumpt. Der Fehler der Panagglutination wird durch ausschließliche Verwendung frischen Blutes vermieden.

Eine ähnliche Panagglutination wird auch im frischen Blut bei manchen Erkrankungen, so bei schweren Eiterungen und Intoxikationen beobachtet, die nach Abheilung der Erkrankung wieder verschwindet. Häufig reagieren diese *atypischen Agglutinine* nicht bei 37°; es empfiehlt sich deshalb, die Blutgruppenuntersuchungen bei Brutschranktemperatur vorzunehmen. Andererseits aber läßt auch die agglutinierende Kraft der normalen Blutgruppenagglutinine bei 37° nach, so daß die Untergruppen A₂ und A₂B besonders leicht übersehen werden können.

Wie man sieht, sind zahlreiche Bestimmungsfehler möglich, so daß für forensische Zwecke Blutgruppenbestimmungen in eigens dazu eingerichteten serologischen Instituten vorgenommen werden sollen. Für die Zwecke der Blutübertragung soll die Blutgruppenbestimmung in der Regel durch besondere *Blutspenderzentralen* erfolgen, wofür der RdErl. des RMdI. v. 5. 3. 1940 in Deutschland ausführliche Richtlinien gegeben hat. Die Blutgruppenbestimmung durch den Arzt soll nur mehr in dringlichen Fällen beim Empfänger erfolgen, und das Ergebnis ist durch den direkten Kreuzversuch zwischen Spender- und Empfängerblut (s. unten) sowie durch die biologische Vorprobe (s. unten) zu sichern.

Die Technik der Blutgruppenbestimmung soll im folgenden nach den im obengenannten RdErl. des RMdI. für das Deutsche Reich angegebenen Richtlinien wiedergegeben werden, und zwar in der einfachen vom Arzt selbst ausführbaren, aber doch genügend sicheren Form (Anl. 7 der Richtlinien).

1. Vorbemerkungen. Zur richtigen Bestimmung der Blutgruppe ist erforderlich:

a) Blutkörperchen und Blutserum des zu bestimmenden Blutes sind *gesondert* zu untersuchen.

b) Die Blutkörperchen sind in einer Aufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung von etwa 3% zu verwenden (ein kleiner Tropfen Blut auf etwa 0,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung).

c) Zur Untersuchung sind zu verwenden staatlich geprüfte Sera der Blutgruppe A, der Blutgruppe B und der Blutgruppe 0 (Null), ferner frisch entnommene Blutkörperchen A und B von sicher festgestellten Angehörigen dieser Gruppen in 3%iger Aufschwemmung.

2. Die Blutentnahme. Der zu untersuchenden Person ist etwa ½—1 Venüle Blut zu entnehmen. Ist das nicht möglich, so genügt ½—1 ccm Blut, entnommen aus dem gestauten Ohrläppchen, bei Säuglingen aus der gestauten Ferse. Der aus dem Einstich heraustretende Blutstropfen wird mit einer Capillare abgenommen und aus dieser in ein kleines Zentrifugen- oder Reagensglas (etwa 80 mm lang und 8 mm lichte Weite) entleert. Bei der Hautdesinfektion ist darauf zu achten, daß das Desinfektionsmittel vor dem Einstich verdunstet ist.

3. Untersuchung auf dem Objektträger. 1. Eine etwa 3%ige Aufschwemmung der Blutkörperchen des Patienten in physiologischer Kochsalzlösung ist herzustellen (ein kleiner Tropfen Blut in etwa 0,5 ccm Kochsalzlösung). Das im Reagensglas vorhandene entnommene Blut wird zentrifugiert, um das Serum zu gewinnen. Mangels Zentrifuge kann das Absetzen des Serums nach der Gerinnung abgewartet und durch Ablösung des Blutkuchens mit einer Nadel gefördert werden.

2. Auf einen Objektträger oder besser auf eine größere Glasplatte werden je ein Tropfen des staatlich geprüften Serums der Blutgruppe A wie B wie 0 gebracht, und zwar so weit voneinander entfernt und am besten durch Fettstift- oder Vaselinestriche getrennt, so daß kein Zusammenfließen erfolgen kann. Zu diesen Tropfen Sera wird ein Tropfen der 3%igen Blutkörperchenaufschwemmung des Patienten mit der Capillare hinzugefügt.

3. Je ein Tropfen des Serums des Patienten wird auf einem anderen Objektträger einmal mit je einem Tropfen der 3%igen Aufschwemmung bekannter Blutkörperchen A und ebenso mit Aufschwemmung bekannter Blutkörperchen B zusammengebracht.

4. Mit je einem sauberen Glasstäbchen o. ä. werden in den beiden Tropfen Blutkörperchen und Serum leicht vermischt und dann die Objektträger leicht hin und her geschwenkt.

5. Das Resultat ist nach etwa 5 Minuten abzulesen. Eine Agglutination ist gekennzeichnet durch Verklumpung der Blutkörperchen; ein negatives Resultat ist dort vorhanden, wo die Blutkörperchen sich nicht verklumpen, sondern in der Flüssigkeit verteilt bleiben (besondere Beachtung bei der Gruppe B s. später).

4. Untersuchung im Reagensglas. 1. Wie vorstehende Ziff. 1.

2. Je ein Tropfen des bekannten Serums der Gruppe A wie B wie 0 kommt in je ein kleines Reagensglas. Hinzu werden ein Tropfen der Blutkörperchenaufschwemmung des

zu untersuchenden Blutes getan. Durchschütteln, dann Zentrifugieren etwa 1 Minute bei etwa 1000 Umdrehungen. Mangels einer Zentrifuge genügt Stehenlassen der Gläschen bei Zimmertemperatur von etwa 18—20° C für etwa 1 Stunde.

3. Die Blutkörperchen haben sich am Grunde abgesetzt. Die Reagensgläschen werden leicht beklopft. Hat Agglutination stattgefunden, dann schwimmen die Blutkörperchen zu einem Häufchen oder zu kleinen Klumpen zusammengebacken in der klaren Flüssigkeit. Ist das Resultat negativ, dann verteilen sich die Blutkörperchen wieder vollkommen in der Flüssigkeit.

5. Auswertung der Ergebnisse. Es empfiehlt sich, nach folgendem Schema vorzugehen:

Blutkörperchen	X +	Serum	A =
„	X +	„	B =
„	X +	„	0 =
Serum	X +	Blutkörperchen	A =
„	X +	„	B =

1. Werden die zu untersuchenden Blutkörperchen X von keinem der 3 Sera verklumpt, dann handelt es sich um die Blutgruppe 0. Das Serum des zu untersuchenden Blutes X muß, wenn dieses zur Blutgruppe 0 gehört, sowohl die Blutkörperchen A wie die Blutkörperchen B verklumpen. Die Untersuchung des Serums ergibt also schon eine Kontrolle der Untersuchungsergebnisse der Blutkörperchen.

2. Werden die zu untersuchenden Blutkörperchen X von allen Sera verklumpt, dann handelt es sich um die Blutgruppe AB. In diesem Falle muß das Serum des zu untersuchenden Blutes X mit bekannten Blutkörperchen A und B ein negatives Resultat ergeben.

3. Werden die zu untersuchenden Blutkörperchen X vom Serum A und vom Serum 0 verklumpt, jedoch nicht vom Serum B, dann handelt es sich um die Blutgruppe B. In diesem Falle muß das Serum des zu untersuchenden Blutes X die Blutkörperchen A verklumpen, jedoch nicht die Blutkörperchen B.

4. Werden die zu untersuchenden Blutkörperchen X vom Serum B wie vom Serum 0 verklumpt, jedoch nicht vom Serum A, dann handelt es sich um die Blutgruppe A. In diesem Falle muß das Serum des zu untersuchenden Blutes X die Blutkörperchen B verklumpen, jedoch nicht die Blutkörperchen A.

6. Bemerkung. Die so bestimmten Blutgruppen können noch nicht als vollkommen gesichert gelten, da die Bluteigenschaft A in sehr schwach agglutinierbaren erblichen Formen (A_2 und A_3) vorkommen kann; außerdem können starke Senkungsbereitschaft (s. Pseudoagglutination, s. Abb. 31, S. 80), Abkühlung, Bakterieneinwirkungen (s. irreguläre Agglutinine und Panagglutination S. 82) und technische Fehler vorkommen, so daß eine aktenmäßige Feststellung der Blutgruppe noch zahlreicher Kontrollen bedarf. Für die Praxis ist daher folgender Kreuzversuch sehr zu empfehlen.

7. Direkter Kreuzversuch zwischen Spender- und Empfängerblut. 1. Eine etwa 2%ige Aufschwemmung der Blutkörperchen in physiologischer Kochsalzlösung, sowohl des Spenders wie des Empfängers ist herzustellen (etwa ein kleiner Tropfen Blut auf 0,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung).

2. Serum des Blutes des Spenders wie des Empfängers sind durch Zentrifugieren je einer kleinen etwa 0,5 ccm großen Blutmenge zu gewinnen.

3. In ein kleines Reagensglas kommt etwa 0,1—0,2 ccm Serum des Empfängers, in ein anderes die gleiche Menge des Spenders. Dem ersten Reagensgläschen wird ein Tropfen der Blutkörperchenaufschwemmung des Spenders, dem zweiten ein Tropfen Blutkörperchenaufschwemmung des Empfängers zugefügt, so daß also das Serum der einen Person mit den Blutkörperchen der anderen vermischt ist.

4. *Hämolyse* tritt gegebenenfalls bei Zimmertemperatur oder nach Stehen der Gläschen im Brutschrank bei 37° nach 10—15 Minuten auf. Werden in solchen Fällen die Gläschen zentrifugiert, dann haben sich am Grunde die Blutkörperchen, die aufgelöst sind, natürlich nicht abgesetzt. Hat Hämolyse dagegen nicht stattgefunden, dann sind die Blutkörperchen am Boden des Glases nach Zentrifugieren abgesetzt und verteilen sich bei leichtem Klopfen des Gläschens wieder vollkommen in der Flüssigkeit. Tritt eine solche Verteilung der Blutkörperchen aber nicht ein, sondern schwimmen sie zu einem feinen Häufchen zusammengebacken oder in einzelnen Klümpchen in der Flüssigkeit, dann ist Agglutination erfolgt. Die beiden Blute passen nicht zueinander. Die Gruppe ist falsch bestimmt. Der Spender ist zur Transfusion für diesen Patienten ungeeignet!

Eine letzte Sicherung endlich bildet die „*biologische Vorprobe*“ am Beginn jeder Transfusion. Es werden entweder 10 ccm des Spenderblutes zunächst injiziert und die Wirkung mindestens 2 Minuten abgewartet, worauf besonders bei sehr schwächlichen Personen die Probe mit einer Menge von 30—50 ccm noch wiederholt werden kann, oder es wird (besonders bei Verfahren mit

ungerinnbar gemachtem Blut) ganz langsam anfänglich transfundiert, so daß in jedem Augenblick bei drohender Gefahr abgebrochen werden kann.

In dringendsten Notfällen kann die Blutgruppenbestimmung unter Verwendung sicherer 0-Spender ganz fortgelassen werden, doch bleibt die biologische Vorprobe bestehen.

Muß die Bestimmung der Blutgruppen im Notfalle besonders rasch durchgeführt werden, so lassen die ministeriellen Richtlinien ausnahmsweise die bisher bei Ärzten meist geübte vereinfachte Bestimmung nur der Blutkörperchen mit Hilfe der staatlich geprüften Testseren zu. In diesem Falle ist aber der Kreuzversuch zwischen Spender- und Empfängerblut nach Ziff. 7 auf jeden Fall vorzunehmen und ebenso die biologische Vorprobe.

Die Faktoren M und N. Außer den klassischen 4 Blutgruppen, die für die Frage der Blutübertragung allein Bedeutung haben, sind im menschlichen Blute noch andere Typenfaktoren, die jedoch nur im Immunisierungsversuch am Tier nachweisbar sind, vorhanden. Von LANDSTEINER und seinen Mitarbeitern wurden auf diese Weise noch die Faktoren M, N, P, G und H gefunden. Eine besondere Bedeutung wegen seiner strengen und gut durchgeprüften Erbgesetzlichkeit kommt dabei den Faktoren M und N zu. Sie werden dadurch nachgewiesen, daß man Kaninchen mit dem betreffenden Blut immunisiert. Diese bilden dann ein Anti-M- oder Anti-N-Serum. Im menschlichen Blutserum sind diese Agglutinine normalerweise nicht enthalten. In ganz seltenen Fällen sind aber auch beim Menschen Anti-M- und Anti-N-Isoagglutinine gefunden worden.

Vererbung der Blutgruppeneigenschaften. Den 4 Blutgruppeneigenschaften liegen 3 Erbanlagen, einmal die Erbanlage A und B und die Erbanlage für die Blutgruppeneigenschaften 0 = R zugrunde. Das ergibt folgende Vererbungsmöglichkeiten im Genotypus: RR, RA, AA, RB, BB und AB. Im Phänotypus erscheinen nur 4 Blutgruppen, weil sich die Genotypen RA und AA, sowie RB und BB nicht unterscheiden lassen. Die Träger der Blutgruppe A und B können also sowohl homozygot (AA und BB) wie heterozygot (RA und RB) sein. Die Blutgruppeneigenschaft 0 wird also recessiv vererbt, während die Eigenschaften A und B einen dominanten Erbgang zeigen. Die folgende Tabelle ergibt die Möglichkeiten der Vererbung der verschiedenen Blutgruppeneigenschaften bei verschiedenen Elternkombinationen wider.

	Eltern	Kinder		Eltern	Kinder
1.	0×0	0	6.	0×B	0, B
2.	A×A	0, A	7.	0×AB	A, B
3.	B×B	0, B	8.	A×B	0, A, B, AB
4.	AB×AB	A, B, AB	9.	A×AB	A, B, AB
5.	0×A	0, A	10.	B×AB	B, AB

Die besprochenen Vererbungsgesetze der 4 Blutgruppeneigenschaften sind absolut gesichert, so daß richtige Untersuchungstechnik vorausgesetzt, aus einer Nichtübereinstimmung mit den Vererbungsregeln eine Vaterschaft bzw. Mutterschaft mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann was forensisch bereits große Bedeutung erlangt hat. Die zu fordernde Blutgruppeneigenschaft des Vaters bzw. der Mutter bei bekannter Blutgruppe des Kindes und des einen der Eltern kann aus obiger Tabelle leicht entnommen werden. Es gelingt auf diese Weise eine Nichtvaterschaft in 15—20% der Fälle nachzuweisen. Durch die weitere Heranziehung der M-N-Eigenschaften kann der Nichtvaterschaftsnachweis noch häufiger erfolgreich geführt werden.

Die Eigenschaften M und N vererben sich einfach nach den MENDELSchen Regeln mit intermediärem Erbgang. Den homozygoten Genträgern MM und

NN entsprechen die Phänotypen M und N, den heterozygoten Genträgern MN entspricht der Phänotypus MN.

Bedeutung der Blutgruppen für die Rassenforschung. Da die Blutgruppeneigenschaften sehr exakt faßbar und durch exogene Faktoren völlig unbeeinflussbar sind, so hat sich die Blutgruppenlehre auch für anthropologische Untersuchungen als fruchtbar erwiesen. Die Untersuchung der Blutgruppen bei allen

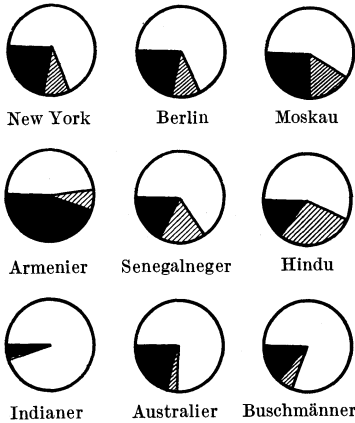


Abb. 33. Verteilung der 3 Blutgruppene A (schwarz) B (schraffiert) und R (weiß) bei verschiedenen Völkern. (Nach F. SCHIFF.)

Völkern der Erde hat gezeigt, daß fast bei allen Völkern alle 4 Blutgruppen, also alle 3 Blutgruppene vorkommen, jedoch in sehr verschiedener Häufigkeit, worüber Abb. 33 Auskunft gibt. Im Prinzip lassen sich 3 Hauptverteilungsarten unterscheiden.

1. Fast nur das Gen R ist vorhanden (Indianer).

2. Fast nur die beiden Gene R und A sind vorhanden bei Fehlen von B. Hierher gehören die Australier, manche Eskimo- und Lappentämme und afrikanische Buschmänner; angenähert an diesen Typ ist auch ein Teil der alpinen und westeuropäischen Bevölkerung, sowie die Armenier.

3. Alle 3 Gene sind gemischt vorhanden: Hierher gehören alle anderen Völker der Erde. Jedoch gibt es hier sehr große zahlenmäßige

Unterschiede in der Blutgruppenverteilung. Ein Beispiel der Blutgruppenverteilung für Deutschland ist folgendes:

Durchschnittliche deutsche Gesamtbevölkerung

$$O = 38\%, A = 46\%, B = 13\%, AB = 5\%.$$

Dieselben Zahlen ergeben sich für *Norddeutschland*: Dagegen nimmt in Ostdeutschland der Anteil an A ab, an B zu, genau umgekehrt verhält sich Westdeutschland wie folgende Übersicht zeigt (nach PIETRUSKY):

Westdeutschland	O = 41%, A = 46%, B = 9%, AB = 4%.
Süddeutschland	O = 39%, A = 44%, B = 12%, AB = 5%.
Ostdeutschland	O = 35%, A = 42%, B = 16%, AB = 7%.
Mitteldeutschland	O = 38%, A = 42%, B = 14%, AB = 6%.

In Europa nimmt die Häufigkeit der Blutgruppe B, wie schon innerhalb Deutschlands erkennbar (s. Tabelle) von Westen nach Osten zu. In Spanien ist B äußerst selten, in Zentralasien dagegen am häufigsten. Von dort aus nimmt sie nach allen Himmelsrichtungen hin ab, so daß der Gedanke nahe liegt, daß die Blutgruppen-B-Eigenschaft in Zentralasien entstanden ist. Die Zusammengehörigkeit der Blutgruppeneigenschaften zu bestimmten Menschenrassen ist neuerdings dadurch sehr zweifelhaft geworden, daß man auch bei den Menschenaffen eine vom Menschen nicht unterscheidbare Blutgruppeneigenschaft A und B gefunden hat, wobei die B-Eigenschaft ebenso wie beim Menschen am häufigsten in Asien vorkommt. Das läßt den Schluß zu, daß die Blutgruppendifferenzierung der Entstehung der Menschen und Menschenaffen vorausging, wenn man nicht eine gleichsinnige Mutation sowohl bei den Anthropoiden wie beim Menschen annehmen will.

Die Bluttransfusion.

1. Indikationen. Die Gründe, welche die Ärzte bewogen haben, Blut von einem Menschen auf den anderen zu übertragen, haben im Laufe der Zeit sehr

gewechselt. In den ersten Anfängen versprach man sich eine allgemeine körperliche Umstimmung im Sinne der Verjüngung, Charakteränderung und ähnlicher Einwirkungen. Später, als vor allem die Chirurgen die Blutübertragung erfolgreich durchführten, stand der Ersatz verlorenen Blutes im Vordergrund der Indikationsstellung, und erst in der Gegenwart tritt wieder mehr und mehr die Erkenntnis hervor, daß die Blutübertragung weit mehr als eine Ersatztherapie ist, der in der Tat stark umstimmende, entgiftende, gerinnungssteigernde und Abwehrkräfte mobilisierende Wirkung zukommt. So ist das Anwendungsgebiet der Blutübertragung ein sehr großes geworden und umfaßt alle klinischen Disziplinen. In der Chirurgie wird die Bluttransfusion vor allem bei schweren akuten Blutverlusten eine lebensrettende Rolle spielen. Aber auch zur Bekämpfung chronischer Sickerblutungen sowie von Nach- und Spätblutungen ist die Bluttransfusion durch ihre hämostyptische Wirkung ein brauchbares Heilverfahren. Auch prophylaktisch hat sich die Bluttransfusion vor großen Operationen bei geschwächten Patienten, aber auch zur Vermeidung des Wundshocks und zur Kräftigung nach der Operation sowie zur Besserung der Wundheilung sehr bewährt.

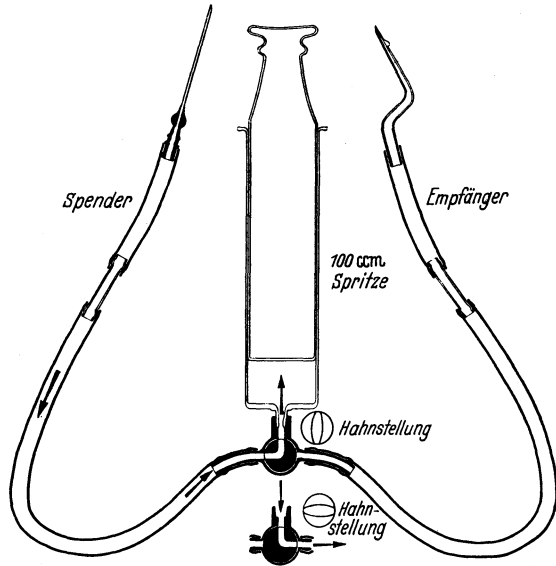


Abb. 34. Bluttransfusionsgerät nach OEHLECKER (schematisch).

In der inneren Medizin hat die Bluttransfusion zur Behandlung der Anämien und hämorrhagischen Diathesen, ferner zur Steigerung der Abwehr bei zahlreichen Infektionskrankheiten, sowie zur Entgiftung bei vielen Vergiftungen, bei Verbrennungen und bei Urämie eine bevorzugte Anwendung gefunden. Bei Vergiftungen geht man vielfach so vor, daß man durch größere Aderlässe jeweils das schlechte Blut entfernt und anschließend durch gesundes ersetzt (deplethorische Entgiftung). Eine besondere Bedeutung hat die Blutübertragung auch bei schweren allergischen Prozessen als Umstimmungsmittel erlangt, so besonders bei der Colitis haemorrhagica, ebenso in der Dermatologie zur Behandlung der Dermatitis und des Pemphigus. Eine weitere Anwendung findet die Bluttransfusion zur Bekämpfung schwerer Kachexien bei malignen Tumoren und Avitaminosen. Besondere modifizierte Anwendungsarten der Bluttransfusion stellt die Übertragung von Rekonvaleszentenblut oder von Blut immunisierter Spender nach WRIGHT oder BASELLO dar, die vor allem bei Sepsis, Typhus, Fleckfieber, septischer Diphtherie und anderen schweren Infektionen Verwendung gefunden hat.

2. Technik der Bluttransfusion. Die ersten Blutübertragungen wurden auf chirurgischem Wege durch direkte Gefäßnaht der Spenderarterie mit der Empfängervene durchgeführt. Diese Methode ist heute mit Recht völlig verlassen. Ja selbst die chirurgische Freilegung der Venen ist heute kontraindiziert. Die deutschen ministeriellen Richtlinien betonen ausdrücklich, daß jeder Spender das Recht hat, die operative Freilegung seiner Blutadern zu verweigern. Auch beim Empfänger soll die operative Freilegung in der Ellenbeuge oder an anderen

Stellen nur bei ungeeigneten oder schwer auffindbaren Venen ausnahmsweise ausgeführt werden. Im übrigen soll die Technik der Transfusion der Wahl des Arztes überlassen bleiben, „doch müssen Indikation und Durchführung der hohen Verantwortlichkeit des Verfahrens entsprechen“. Es stehen dafür zwei grundsätzlich verschiedene Methoden zur Verfügung: Die direkte Transfusion, wobei eine direkte Schlauchverbindung vom Spender zum Empfänger besteht, und das indirekte Verfahren, wobei die Blutentnahme vom Spender zeitlich und räumlich getrennt von der Bluteingießung beim Empfänger erfolgt.

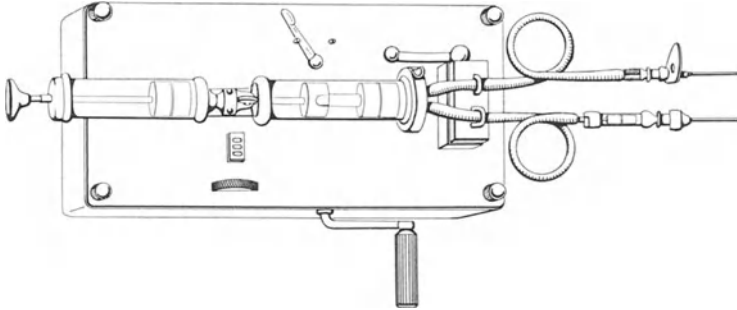
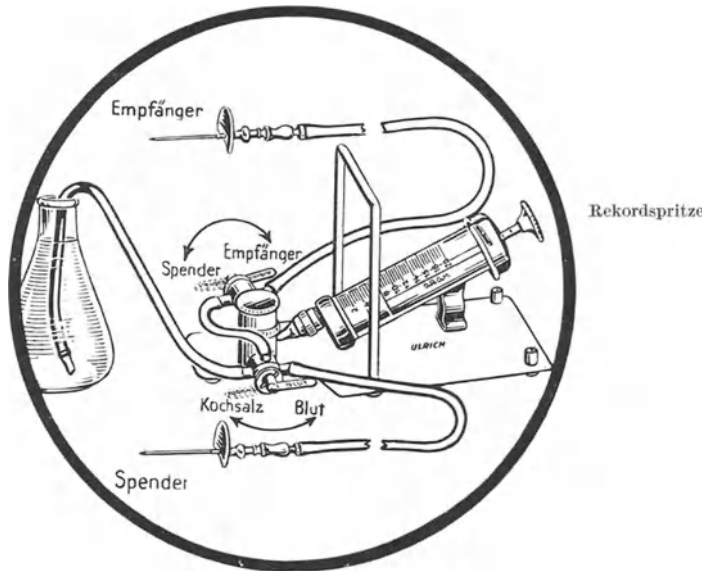


Abb. 35 a. Automatisches Bluttransfusionsgerät nach Dr. F. ROTH.



35 b. Bluttransfusionsapparat nach BRANDTNER (Modell Ulrich, Ulm a. D.).

Direkte Transfusion. Diese Methode wird immer noch — meines Erachtens nicht ganz zu Recht — als die bessere wegen der geringeren Möglichkeit der Schädigung des Blutes empfohlen. Es stehen hierfür zahllose Bluttransfusionsapparate — BÜCKLE-DE LA CAMP schätzt sie auf 250 — zur Verfügung. Einer der ältesten ist derjenige von OEHLECKER; er soll wegen seiner prinzipiellen Bedeutung und Einfachheit kurz geschildert werden (Abb. 34, S. 87).

Er besteht aus einer Glasspritze mit angesetztem Dreiwegehahn und zwei Schlauchleitungen, je eine zum Spender und Empfänger. Das Blut des Spenders wird aus der Ellenbogenvene angesaugt und nach Umstellen des Hahns dem Kranken sofort eingespritzt.

Der Hahn wird dann abgestellt, eine zweite Spritze mit Kochsalzlösung wird aufgesetzt und das ganze System mit dieser Kochsalzlösung rein gespritzt; sodann beginnt das Ansaugen und Hinüberpumpen des Blutes von neuem. Ähnlich gebaut ist der bei der deutschen Wehrmacht eingeführte Bluttransfusionsapparat von BRAUN. Die Apparatur von JÜNGLING arbeitet mit einer Rotandaspritze, die 4 Wege ermöglicht, dadurch kann das Durchspülen mit Kochsalzlösung ohne Absetzen der Spritze geschehen. Unter den neuesten Konstruktionen verdient der Bluttransfusionsapparat nach ROTH (Hersteller W. Haselmeier, Möhringen bei Stuttgart) eine besondere Beachtung. Er besteht aus einer 5 ccm-Spritze mit Doppelkolben, dessen Zwischenraum mit Kochsalzlösung gefüllt ist, wodurch ein Festkleben des Kolbens vermieden wird. Ein Durchspülen des Systems während der Transfusion ist überflüssig, da die Blutbewegung stockungslos durch einen automatischen Antrieb bewirkt wird, der durch eine Kurbel betätigt wird. Ein Zählwerk verzeichnet die übergeleitete Blutmenge. Die Steuerung der Blutströmung erfolgt automatisch durch Ventile, so daß alle Hähne vermieden werden (Abb. 35a, S. 88). Zur Punktion der Spendervene dient eine besondere Doppelkanüle, durch die eine Verletzung der Venenwand vermieden wird. Die Punktion der Empfängervene wird durch eine kleine an die Nadel angefügte Spritze mit durchbohrtem Kolben erleichtert. Durch Verwendung eines 50 cm langen Gummischlauchs auf der Spenderseite und durch eine 1 m lange Schlauchleitung auf der Empfängerseite mit besonderen innen polierten Schläuchen ist eine weitgehende räumliche Trennung selbst durch eine Scheidewand zwischen Spender und Empfänger möglich.

Ein für die Allgemeinpraxis sehr geeigneter, automatisch arbeitender, einfacher und unzerbrechlicher Apparat wurde von BRANDTNER angegeben (Abb. 35b, S. 88). Er ist ebenfalls mit SCHILLING'schen Doppelkanülen ausgestattet und kann wegen seiner Handlichkeit auch zu Pleurapunktionen sehr gut verwendet werden, da er als Saug- und Druckapparat versehen ist. Durch einfache Hebelumstellung kann zu jeder Zeit während einer Transfusion Kochsalzlösung zum Empfänger oder Spender geleitet werden.

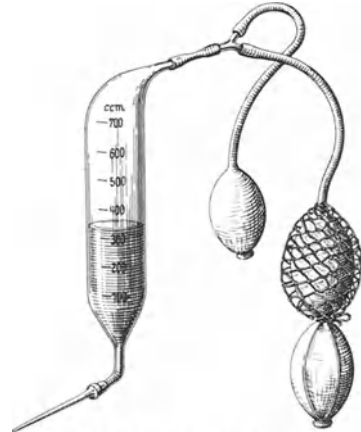


Abb. 36. Bluttransfusionsgerät nach PERCY.

Indirekte Transfusion. Ihre Vorteile gegenüber der direkten Transfusion wurden bereits oben hervorgehoben. Sie ist für praktische Zwecke bei geringerer Übung technisch wesentlich einfacher, wie SCHILLING mit Recht hervorhebt. Die Methoden teilen sich in solche, welche natives Blut ohne gerinnungshemmende Zusätze verwenden und solche mit gerinnungshemmenden Zusätzen. Eine der ältesten Methoden der erst genannten Art ist von PERCY angegeben. Ihr Prinzip besteht darin, daß in einen Glaszylinder, der zur Verhütung der Gerinnung innen paraffiniert wird, das Blut des Spenders aufgesaugt und dann durch ein Gebläse in die Venen des Empfängers gepumpt wird (Abb. 36). Die Technik der Paraffinierung, die vor jeder Transfusion vorgenommen werden muß, ist jedoch schwierig und erfordert eine gewisse Erfahrung. Es bedeutete deshalb einen Fortschritt, als NEUBAUER und LAMPERT gerinnungsverhindernde Gefäße aus bernsteinartigem Kunstharz (Athrombit) einführten, welche die Paraffinierung der Gefäßwandung ersparen. Später haben BÜCKLE-DE LA CAMP und CLEMENS ähnliche Kunstgefäße aus Neoathrombit und Prohämät verwendet. Auf einem ähnlichen Prinzip beruht die Thrombophobröhre, deren innere Wandung mit einem glatten Gummiüberzug versehen ist, und die in sterilen Behältern verpackt sofort verwendungsbereit ist. Alle diese genannten Verfahren, die mit Blut ohne gerinnungsverhindernde Zusätze arbeiten, haben aber den Nachteil, daß sehr rasch gearbeitet werden muß, da alle diese Gefäße mit besonders glatter Wandung die Gerinnung nur verzögern, aber nicht ganz verhindern können. Treten irgendwelche, die Transfusion verzögernde Zwischenfälle ein, so kommt das Blut zur Gerinnung und ist damit verloren. Aus diesem Grunde halte ich die Anwendung von gerinnungsverhindernden Mitteln doch

für geboten, zumal dadurch keinerlei Nachteil entstehen dürfte. Wir haben an der Medizinischen Universitätsklinik Jena seit 15 Jahren mehrere tausend Transfusionen mit Zusatz von Natrium citricum mit bestem Erfolge ausgeführt. Das Blut wird in einem sterilen graduierten Zylinder von 500 ccm Inhalt aufgefangen und zu je 100 ccm Blut 3 ccm einer 10%igen Natrium citricum-Lösung während des Einlaufens gegeben, wobei man durch Umschwenken des Zylinders für gute Durchmischung sorgt. Das Blut wird dann durch sterile Gaze in einen ebenfalls sterilen Glasirrigator gegossen, der durch Schlauchleitung mit der Empfängernadel verbunden ist. Vor dem Nadelansatz ist ein kleines Hähnchen, mittels dessen die Zulaufmenge reguliert oder der Zufluß ganz abgesperrt werden kann. Das ganze System ist vor Beginn der Transfusion mit steriler Ringerlösung gefüllt. In neuerer Zeit wird vielfach an Stelle des Natriumcitrats das körpereigene Heparin (Vetren der Promonta) angewandt. Der hohe Preis und die nicht ganz einheitliche Wirksamkeit der verschiedenen Präparate stehen vorerst noch einer allgemeinen Anwendung entgegen.

Von russischer Seite (YUDIN) wurde die Verwendung von flüssigem Leichenblut für Transfusionszwecke empfohlen. Abgesehen von der Möglichkeit einer Krankheitsübertragung hat das Verfahren in Deutschland aus begrifflichen menschlichen Gründen keinen Eingang gefunden. Es hat nur in äußersten Notfällen des Krieges auf dem Schlachtfelde eine Berechtigung.

Die Blutkonserve. Aus dem Wunsche, das dem Spender entnommene, ungerinnbar gemachte Blut länger aufzubewahren und noch nach mehreren Tagen dem Empfänger zuführen zu können, ist die Erforschung Blut konservierender Zusätze entstanden. Im Weltkrieg wurde bereits auf englisch-amerikanischer Seite aus New York stammendes Blut an der französischen Front verwendet (nach SCHILLING). In großem Umfange fand die Verwendung konservierten Blutes im spanischen Bürgerkrieg statt (DURAN-JORDA). In Deutschland hat sich vor allem V. SCHILLING in dem unter seiner Leitung stehenden Fachlaboratorium der militärärztlichen Akademie mit der Durchprüfung verschiedener Blutkonservierungsverfahren und ihrer Organisation besonders für militärärztliche Zwecke befaßt. Als Ergebnis dieser umfangreichen Untersuchungen teilt SCHILLING mit, daß die Glucosecitratlösung (frisch hergestellt mit 5,0 reinstem Natr. citric., 40,0 Glucose Merck und 1000,0 aqua bidest.) mit Abstand das zuverlässigste Blutkonservierungsmittel darstellt. Das Transfusol von PIERONI-FORTI und das Novotrans von CORELLI haben sich als weniger brauchbar erwiesen. Wichtig ist eine richtige Aufbewahrung völlig steril, ohne starke Bewegung oder Quetschung des Blutes in einem einheitlichen Gefäß für Mischung, Deponierung, Transport und Transfusion am besten in Kühlräumen oder Frigidären bei 2—4° C. Derartig behandeltes Blut läßt sich sicher 14 Tage erhalten und zur Transfusion verwenden. Über Einzelheiten besonders bezüglich der Transportfrage sei auf das große Referat von V. SCHILLING verwiesen.

Zwar nicht mehr als Bluttransfusion, doch *mehr* als eine künstliche Ersatzflüssigkeit ist die Verwendung von *getrocknetem Menschenserum*, das jahrelang haltbar ist und sich in wenigen Minuten wieder löst, anzusehen — ein Verfahren, das F. NÖLLER in Jena an der Chirurgischen Universitätsklinik angeregt und im Tierversuch durchgeprüft hat. Seine Anwendung dürfte sich auch für Kriegszwecke neben der Blutkonserve lohnen. Natürlich ist dabei ebenso wie bei der Blutkonserve auf die Blutgruppenzugehörigkeit zu achten.

Spenderauswahl und Spenderorganisation. Für die Auswahl der Spender kommen nach den deutschen ministeriellen Richtlinien folgende Gesichtspunkte in Frage: „Als Spender kommen in der Regel nur gesunde Personen im Alter von 21—50 Jahren in Betracht; insbesondere müssen sie von übertragbaren Krankheiten, wie besonders Tuberkulose, Geschlechtskrankheiten, Haut- und

Tropenkrankheiten frei sein. Frauen sollen im allgemeinen während der Menstruation und in der Schwangerschaft nicht als Blutspender herangezogen werden. Der Hb-Wert soll bei den Spendern möglichst nicht unter 13,6 g Hb (= 85 Hämometereinheiten) eines nach den Vorschriften der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin geeichten Hämometers betragen. Größere Blutmengen als 500 ccm sollen nur in besonderen Notfällen von einem Spender entnommen werden, sonst ist grundsätzlich ein zweiter Spender heranzuziehen. Eine Wiederverwendung des einzelnen Spenders soll nicht vor 4, nach Spenden von annähernd 500 ccm nicht vor 6—8 Wochen erfolgen.“ Für Dauerspender empfiehlt sich eine Eisenprophylaxe; eventuell ist der Serumeisenwert zu kontrollieren, der noch vor dem Absinken des Hb eine Erschöpfung der Eisenreserven anzeigt.

Die Errichtung einer Spenderorganisation wird nach den deutschen ministeriellen Richtlinien vom 5. 3. 40 jetzt einheitlich durchgeführt. Danach werden geeignete Krankenhäuser mit der Organisation von Spenderzentralen betraut. Diese wählen die Spender aus, untersuchen sie eingehend klinisch, röntgenologisch und serologisch alle 3 Monate und besorgen die laufende Vermittlung. Die einzelnen Spenderzentralen unterstehen der Aufsicht des zuständigen Gesundheitsamtes. Die Spender selbst erhalten ein Merkblatt über die Rechte und Pflichten eines Blutspenders und erhalten einen Spenderausweis, dessen Gültigkeit begrenzt ist. Er enthält die Angabe der Blutgruppe, sowie ein Lichtbild des Spenders. Jede Erkrankung und Wohnsitzänderung hat der Spender der Zentrale sofort mitzuteilen. Die Blutgruppenbestimmung der Spender, wobei auch auf Untergruppen sowie auf MN-Faktoren und andere serologische Eigenschaften sehr genau untersucht wird, wird von eingearbeiteten Instituten vorgenommen.

Die Zentrale für die Bearbeitung aller Bestimmungen und für alle Sonderforschungen auf dem Gebiete des Blutspenderwesens im Deutschen Reich ist das ROBERT KOCH-Institut in Berlin. Die Vergütung der Spender erfolgt einheitlich nach folgendem Satz: Für die ersten 100 ccm Blut 10.—RM, für jede weiteren angefangenen 100 ccm Blut 5.—RM, mindestens aber 20.—RM. Bezüglich aller Einzelheiten der Durchführungsbestimmungen sei auf die genannten ministeriellen Richtlinien verwiesen, die von Carl Heymanns Verlag, Berlin W 8, Mauerstr. 44, bezogen werden können.

Gefahren der Bluttransfusion. Die schwerste Gefahr droht von der Verwendung einer falschen Blutgruppe durch Hämolyse der transfundierten Blutkörperchen. Es kommt dabei zum hämolytischen Shock mit Kreislaufkollaps, Erbrechen, Stuhlabgang, Beklemmung, Leib- und Rückenschmerzen. Sehr bald tritt Hämoglobinurie auf. Wird bei den ersten Shockerscheinungen die Transfusion abgebrochen, so tritt meist wieder Erholung ein. Andernfalls kann der Tod im Shock oder erst später durch Anurie infolge Verstopfung der Harnkanälchen mit Hämoglobinschollen eintreten. Es kommt dabei, ebenso wie beim Schwarzwasserfieber, zur Urämie. Wird die gefährliche Krise überwunden, so resultiert meist durch Umbau des Hämoglobins zu Gallenfarbstoff sowie durch gleichzeitige Leberschädigung ein Ikterus.

Aber auch bei Verwendung richtiger Blutgruppen treten in seltenen Fällen noch Störungen gefährlicher Art auf, deren Ursachen bisher noch nicht genügend bekannt sind. Manchmal tritt dabei der Hämolyse shock erst nach Stunden ein. Merkwürdig ist die Beobachtung, daß manchmal sich das Blut eines bestimmten Spenders trotz richtiger Blutgruppe als unverträglich erweist, während das Blut eines anderen Spenders derselben Blutgruppe glatt vertragen wird. Es ist zu erwarten, daß alle diese Zufälle nach Ausbau der Spenderorganisation, wobei das Blut der Spender serologisch eingehend durchuntersucht wird, eine gewisse Aufklärung und dadurch Eindämmung erfahren.

Streng zu unterscheiden von diesen hämolytischen Erscheinungen sind die viel harmloseren Reaktionen, die $\frac{1}{2}$ bis mehrere Stunden nach einer Transfusion in Form von Frösteln bis Schüttelfrost und Temperaturanstieg manchmal bis 40° beobachtet werden. Sie haben nichts mit fehlerhafter Blutgruppenbestimmung zu tun, sondern beruhen entweder auf der besonderen individualfremden Kolloidstruktur der übertragenen Eiweißkörper, vielleicht aber auch

auf bakteriellen Verunreinigungen, die sich nach Angabe mancher Autoren durch besonders rasches und steriles Arbeiten vermeiden lassen. Doch sind gerade solche Reaktionen bei der Behandlung chronischer torpider Infekte ein gutes Umstimmungsmittel, von dem wir mehrfach Nutzen gesehen haben.

Eine letzte Gruppe von Transfusionsstörungen beruht auf allergischen Erscheinungen. Sie sind zum Teil durch die Übertragung von Allergenen in dem gespendeten Blut hervorgerufen. Es kommt dann einige Zeit nach der Transfusion beim Empfänger zu allgemeiner Urticaria oder zu QUINCKE-Ödem, besonders im Gesicht (Abb. 37a und b). Durch Verwendung von Nüchternblut sollen sich diese allergischen Erscheinungen einschränken lassen (DURAN-JORDA).

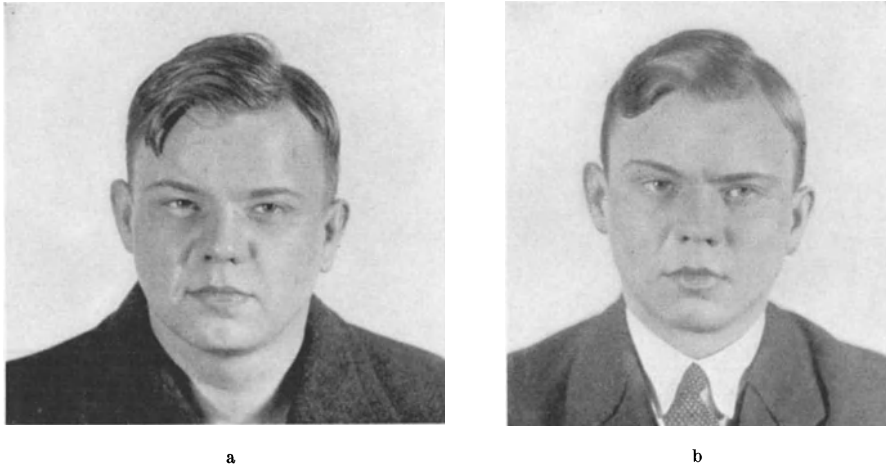


Abb. 37a und b. a QUINCKE-Ödem bei einem gesunden Studenten 30 Minuten nach Übertragung von 500 ccm gruppengleichen Blutes entstanden. b Derselbe Fall 3 Tage später. (Beobachtung von HEILMEYER und WENZEL.)

Das Schicksal des transfundierten Blutes ist uneinheitlich. In eingehenden Blutfarbstoffwechseluntersuchungen, die ich darüber gemeinsam mit WENZEL angestellt habe, fand ich ein sehr wechselndes Verhalten. In manchen Fällen kam es zu einem sehr raschen Abbau der übertragenen Erythrocyten, erkennbar an dem raschen Hochgehen der Hämoglobinabbauprodukte im Stuhl und Harn. In wieder anderen Fällen war diese Vermehrung nur geringgradig oder fehlte ganz (Abb. 38 und 39); hier müssen also die übertragenen Erythrocyten erhalten geblieben sein, wofür auch zahlreiche andere direkte Untersuchungen sprechen (V. SCHILLING, MARTINEZ, HÖRL, ASHBY und WEARN u. a.). Zweifellos spielt dabei auch der Zustand des Empfängerorganismus, z. B. die Frage des Blutgleichgewichts (s. Hämoglobinstoffwechselregulation s. S. 40 und 73), eine Rolle.

Besondere Bluttransfusionsformen. Ein besonders schonendes Verfahren zur Überleitung großer Blutmengen stellt die von FRIEDEMANN angegebene *Dauer-tropftransfusion* dar. Hierbei läßt man Citratblut aus einem sterilen Irrigator unter Einschaltung einer MARTINSchen Tropfkugel mit Einstellung einer bestimmten Tropfenzahl in der Minute in die Vene des Empfängers einlaufen. Dies kann viele Stunden bis Tage geschehen. Das Verfahren hat sich besonders nach schweren akuten Blutverlusten und nach schweren Operationen zur Behebung des Operationsschocks bewährt.

Von KÄMMERER wurde neuerdings auf die Bedeutung einer *Bluttransfusion mit falscher Blutgruppe* hingewiesen. Er hatte in einem Fall, bei dem seit 8 Wochen hohes remittierendes, wahrscheinlich septisches Fieber bestand, nach

einer Transfusion von 120 ccm gruppenungleichen Blutes mit schweren hämolytischen Shockerscheinungen eine schlagartige Heilung erzielt. Ähnliche Beobachtungen haben LAMPERT, KORBSCH, STORP, VERA GAUPP und E. HESSE gemacht. Es handelt sich hierbei um ein heroisches Umstimmungsverfahren,

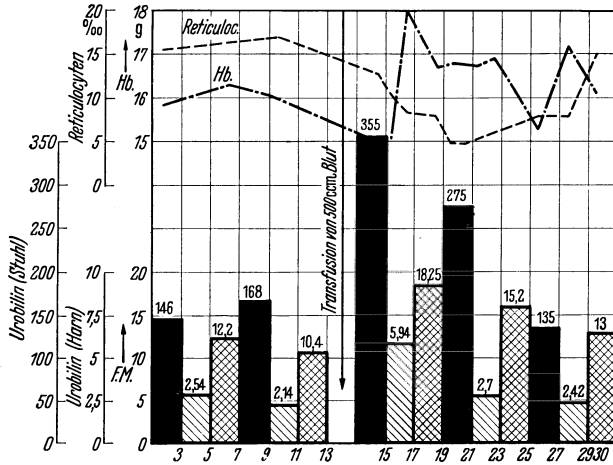


Abb. 38. Effekt einer Bluttransfusion auf den Hb-Stoffwechsel. Der starke Anstieg des Stuhlurobilins, sowie der Harnfarbstoffe beweisen einen raschen intravitalem Zerfall der transfundierten Erythrocyten, der auch aus dem raschen Absinken der Hb-Werte hervorgeht.

wie es in ähnlicher Weise von AUGUST BIER in Form von Tierbluttransfusionen bereits 1901 empfohlen worden ist. Es ist klar, daß man gruppenungleiches Blut nur in geringer Menge bis zu höchstens 120 ccm verwenden wird; trotzdem

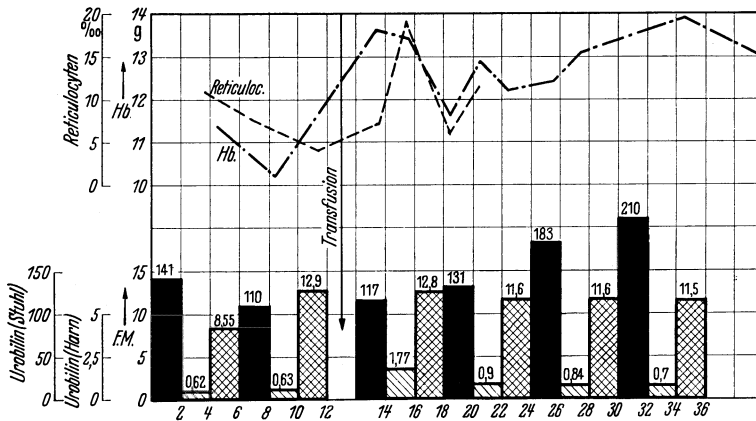


Abb. 39. Effekt einer Bluttransfusion auf den Hb-Stoffwechsel. Die Farbstoffwerte im Stuhl und Harn zeigen nur geringe und langsame Zunahme. Der Zerfall der übertragenen Erythrocyten geht also in diesem Falle nur langsam vor sich (günstiger Effekt).

ist das Verfahren gefährlich und wird nur als Ultima ratio Anwendung finden können.

Auf die Verwendung von Rekonvaleszentenblut oder von Blut nach Vaccinevorbehandlung der Spender sowie von Ultraviolett bestrahltem Blut wurde bereits oben hingewiesen.

B. Spezielle Krankheitsbilder des erythrocytären Systems.

I. Anämien.

Definition und allgemeine Symptomatologie. Unter Anämie versteht man im allgemeinen klinischen Sprachgebrauch eine Verminderung des Blutfarbstoffs oder der Erythrocyten unter die Grenze des Physiologischen, die beim Manne etwa bei 90% Hämoglobin und 4,5 Millionen Erythrocyten, bei der Frau bei 80% Hb und 4 Millionen Erythrocyten zu setzen ist. Anämie bedeutet also eine Veränderung der normalen Blutzusammensetzung und nicht, wie der deutsche Ausdruck Blutarmut anzeigt, eine Verminderung der zirkulierenden Blutmenge. Es rührt diese Festsetzung hauptsächlich davon her, daß für die Diagnose von Änderungen der Blutzusammensetzung relativ einfache und leicht in der Praxis anwendbare Methoden zur Verfügung stehen, während die Blutmenge nur schwierig und in der ärztlichen Praxis überhaupt nicht zu bestimmen ist. Außerdem haben die modernen Untersuchungen der zirkulierenden Blutmenge gezeigt, daß jeder Blutverlust nach außen sehr rasch nicht nur zur Verminderung der Blutmenge, sondern durch Einstrom von Gewebsflüssigkeit zu einem Ausgleich dieser Volumenänderung und dadurch zu einer Änderung der Blutzusammensetzung im Sinne einer „Anämie“ führt. Die Festhaltung der normalen Blutmenge ist zunächst für den Organismus wichtiger als die Wahrung der physiologischen Blutzusammensetzung. Die Änderung der letzteren erscheint uns deshalb als das wesentliche Merkmal eines Blutmangels. Es wird aber gut sein, sich immer zu vergegenwärtigen, daß auch den Schwankungen der Gesamtblutmenge im klinischen Gesamtbilde eine große Bedeutung zukommt. So sehen wir nicht selten schwerste Anämien mit lebensbedrohlichen klinischen Erscheinungen (z. B. nach einer akuten Ulcusblutung) und sind überrascht, eine relativ große Erythrocyten- und Hämoglobinzahl zu finden. Auf der anderen Seite begegnen wir Fällen mit 800000 Erythrocyten und 10% Hämoglobin in noch relativ gutem Allgemeinbefinden. Es ist zweifellos, daß diese Unterschiede (neben einer gewissen Gewöhnung und Anpassung an den Zustand) auch durch Veränderungen des Gesamtvolumens des Blutes bedingt sind. Beim akuten Blutverlust spielt die Verminderung der Gesamtblutmenge, die wir als *Oligämie* bezeichnen, neben der Anämie sicherlich eine wichtige Rolle. Auch bei der Behandlung einer perniziösen Anämie sehen wir nach den ersten Lebergaben nicht selten bereits eine Besserung des klinischen Allgemeinbildes und eine beginnende Rötung von Schleimhäuten und Wangen auftreten, bevor noch eine Vermehrung der Hämoglobin- und Erythrocytenzahlen die Besserung objektiv erkennen läßt. Auch hier dürfte neben der Änderung der Capillardurchblutung eine Änderung der Gesamtblutmenge eine Rolle spielen. Damit kommen wir zu einem zweiten wichtigen Punkt bei der ärztlichen Erfassung des Anämiebegriffs. Immer noch sind viele Ärzte vom äußeren Eindruck der Haut- und Schleimhautdurchblutung so beherrscht, daß sie aus der Blässe des Gesichtes und der mangelhaften Rotfärbung der Schleimhäute allein eine Anämie diagnostizieren. Und doch sind das äußerst trügerische Zeichen, die vielfach gar nichts mit der Beschaffenheit des Blutes, sondern nur mit der Besonderheit der Kreislaufverhältnisse zu tun haben. Gewiß ist eine hochgradige Anämie aus der Blässe der Schleimhäute fast immer zu erkennen. Aber welcher Arzt hätte auch hierbei nicht schon oft Täuschungen erlebt! Auch der geübteste ärztliche Blick vermag das Hämoglobinometer nicht zu ersetzen. Meist handelt es sich bei solchen *Scheinanämien* um grazile Patienten mit asthenischen Zügen und Neigung zu Hypotonie, nicht selten um Zustände nach

einer durchgemachten Infektionskrankheit oder einem noch bestehenden chronischen Infekt. Da bei ihnen nicht selten auch andere Anämiesymptome wie Neigung zu Schwindel, Kopfschmerzen, allgemeiner Schwäche vorliegen, so wird dadurch das klinische Bild einer Anämie noch ähnlicher. Der Boden, auf dem diese symptomatische Verwandtschaft entsteht, ist in erster Linie in einer mangelhaften Sauerstoffversorgung des Gehirns zu suchen, wie er einmal bei echter Anämie, zum anderen durch Zirkulationsstörungen auch bei Scheinanämie, hervorgerufen wird. Damit kommen wir zur allgemeinen *Symptomatologie* der Anämien, die durch das *Vorliegen einer mangelhaften Sauerstoffversorgung des Organismus* in erster Linie gezeichnet ist. Das empfindlichste Organ dafür ist das Gehirn, und deswegen stehen *cerebrale Symptome* im Vordergrund. Diese sind: Schwindelzustände, Leerheit im Kopfe, Kopfdruck, nervöse Erschöpfung, Nachlassen psychischer Leistungen, wie Ausdauer, Tatkraft, Merkfähigkeit, Konzentrationsgabe u. a. m. Nicht selten führt eine schwere Anämie zu einem vorübergehenden Versagen der gesamten Großhirntätigkeit und äußert sich in Zuständen von kurzdauernder Ohnmacht bis zu längerer schwerer Bewußtlosigkeit. Es ist klar, daß solche Zustände besonders dann auftreten, wenn besondere Belastungen in körperlicher oder geistiger Hinsicht an den Erkrankten gestellt werden. Der Mangel an Sauerstoff übertragendem Hämoglobin verursacht eine gesteigerte Tätigkeit der Atmung und des Kreislaufs. Eine Reihe von Anämiesymptomen beziehen sich deshalb auf diese Organe. Jede schwere Anämie führt zu gesteigertem Lufthunger bis zu ausgesprochener Atemnot bei körperlicher Belastung. Von seiten des Herzens steht die Empfindung einer gesteigerten Tätigkeit obenan. Der Anämische klagt über Herzklopfen besonders bei körperlicher Belastung, das sich bis zu ausgesprochen anginösen Empfindungen steigern kann. Man hat das als Ausdruck der mangelhaften Sauerstoffversorgung des Herzmuskels angesehen. Trotzdem ist eine echte Angina pectoris auf dem Boden einer reinen Anämie etwas sehr Seltenes und mahnt zur genauen Untersuchung des Herzens (HOCHREIN und MATTHES u. a.). Häufig ist allerdings eine Entscheidung auf Grund einer rein klinischen Untersuchung schwierig, da das „Anämieherz“ perkutorisch und auskultatorisch krankhafte Veränderungen aufweist. Relative und absolute Herzdämpfung sind meist allseitig verbreitert und auch im Röntgenbild imponiert das Anämieherz vielfach als ein vergrößertes oder muskelschwaches Organ. Dazu kommt, daß die gesteigerte Herztätigkeit zusammen mit der verminderten Viscosität des Blutes zu Geräuschen Anlaß gibt, die allerdings meist im Gegensatz zu den typischen endokardialen Geräuschen gleichmäßig an allen Ostien zu hören sind, am lautesten oft über der Herzbasis. Wirbelbildungen im Blutstrom der großen Gefäße führen zu dem eigentümlichen und doch so charakteristischen „Nonnensausen“. Es ist erstaunlich zu sehen, wie mit Besserung der Blutzusammensetzung alle diese Erscheinungen einschließlich der Veränderungen der Herzgröße wieder verschwinden, bzw. wieder zur Norm zurückkehren. Der *Puls* ist bei jeder Anämie frequenter als normal, der Blutdruck häufig niedrig. Ein weiteres Organ, das unter der mangelhaften Sauerstoffversorgung leidet, ist die Muskulatur. Größere Muskelleistungen sind deshalb bei jeder schwereren Anämie unmöglich. In den schweren Fällen sieht man häufig eine hochgradige Muskelschwäche, die den Kranken zu völliger Muskelruhe verurteilt. Die gesamten Symptome der Anämie treten um so stärker hervor, je akuter sich die Blutarmut entwickelt. Bei langsamer Entwicklung tritt durch Kompensationsvorgänge von seiten des Kreislaufs, die sich in einer besseren Ausnützung des Blutsauerstoffs auswirken, eine oft weitgehende Anpassung an den verminderten Hämoglobinbestand ein. Man ist bei lange dauernden chronischen Anämien immer wieder erstaunt, wie gering die Allgemeinerscheinungen trotz

hochgradiger Hämoglobinverarmung sein können. Es ist klar, daß im Einzelfall das Symptomenbild durch die Genese und Art der Anämie weitgehend beeinflußt wird. So zeigen Chlorosen häufig eine ganz andere Symptomatologie als die perniziöse Anämie. Jede Erkrankung des erythrocytären Systems ist eben eine Allgemeinerkrankung, deren Facies durch die Besonderheit der zugrunde liegenden Noxe bestimmt wird.

Einteilung der Anämien. Die Feststellung eines verminderten Erythrocyten- und Hämoglobingehalts hat zunächst nur die Bedeutung eines Symptoms, das uns bekanntlich außerordentlich häufig begegnet. Gibt es doch kaum eine schwerere Erkrankung, die nicht in ihrem Verlauf von einer Anämie begleitet wird! Daneben aber treten uns Anämien ohne jede Grundkrankheit entgegen. Die Anämie erscheint dabei als das Kernsymptom einer selbständigen Erkrankung. Man hat deshalb schon frühzeitig zwischen *primären* und *sekundären* Anämien unterschieden. Da aber auch die primären Anämien letzten Endes Auswirkungen bestimmter Noxen sind, so ist es zweifellos besser, zwischen essentiellen oder idiopathischen und symptomatischen Anämien zu unterscheiden. Wir könnten die letzteren im Rahmen dieses Kapitels der Blutkrankheiten übergehen, da sie als Symptom anderer Erkrankungen dort abzuhandeln sind. Die moderne Anämieforschung hat aber gezeigt, daß der pathogenetische Mechanismus, der solchen symptomatischen Anämien häufig zugrunde liegt, mit dem der essentiellen Formen häufig identisch ist. Dazu kommt, daß diese symptomatischen Formen oft durch dasselbe therapeutische Prinzip zu beeinflussen sind wie die gleichgearteten essentiellen Formen. Es wäre deshalb falsch, hier eine allzu starke Trennung zu machen, zumal die Betrachtung der symptomatischen Formen das Verständnis für die essentiellen Formen in mancher Hinsicht erweitert und vertieft. Aber abgesehen von dieser Scheidung in symptomatisch und essentiell treten uns die Anämien hinsichtlich ihrer klinischen Bilder, ihres morphologischen Verhaltens und nicht zuletzt auch im Hinblick auf Umfang und Art des Hb-Abbaues als vielgestaltige Bilder entgegen. Entsprechend diesen vielen Gesichtspunkten, die als Kriterien zur Unterscheidung der verschiedenen Anämieformen dienen können, wurden zahlreiche Einteilungen von den verschiedenen Autoren durchgeführt. Aber die Gefahr solcher Einteilungsversuche liegt immer darin, daß einem Prinzip zuliebe Zusammengehöriges getrennt und zu Trennendes vereint wird. Ich möchte als Beispiel das vielfach verwendete morphologische Einteilungsschema nach WINTROBE hier anführen.

Wie man sieht, erscheinen in dieser Einteilung die prognostisch und therapeutisch heterogensten Formen, die klinisch nichts miteinander zu tun haben, wie etwa die akute Blutungsanämie und die aplastische Anämie in derselben Gruppe. Umgekehrt müßte man die pathogenetisch und therapeutisch zusammengehörenden Eisenmangelanämien in zwei verschiedene Gruppen der einfachen mikrocytären und hypochromen mikrocytären Anämien aufteilen. Der Vielgestaltigkeit der Natur gegenüber versagt eben jedes Schema. Trotzdem muß jede Darstellung sich um das Problem der Einteilung der Anämien bemühen, da sich sonst keine allgemeingültigen Grundsätze für das therapeutische Handeln gewinnen lassen. Aber diese dürfen nicht durch ein starres Prinzip diktiert sein, sondern müssen alle klinischen Gesichtspunkte zu ihrem Rechte kommen lassen. Im besonderen hat die Forschung der letzten Jahrzehnte die Pathogenese der wichtigsten Anämieformen weitgehend zu klären vermocht und dabei therapeutische Erfolge erzielt, die zu den glanzvollsten der gesamten Medizin gehören. Es erscheint deshalb auch ärztlich voll berechtigt, der Pathogenese eine bevorzugtere Stellung bei der Einteilung der Anämien einzuräumen. In diesem Sinne unterscheiden sich die beiden großen morphologischen Gruppen

Tabelle 3.

Morphologischer Typ	Durchschnittsgröße der einzelnen Erythrocyten (bzw. Volumindex)	Durchschnitts-Hb-Konzentration in der Erythrocytenmasse (bzw. Sättigungsindex)	Ursache	Klinisches Syndrom	Behandlung
Makrocytäre Anämie	Erhöht	Normal	Fehlen des CASTLE-Prinzips	Idiopath. und sympt. A. pern. Makrocyt. A. b. Magen-Darmkrankheiten (z. B. Magenkrebs, Gastrektomie) Pellagra, Sprue, Coeliacie, trop. A. Makrocyt. A. b. Leberkrankheiten	Leber und Leberextrakte eventuell Extrinsic factor
Normocytäre Anämie	Normal	Normal	Plötzlicher Blutverlust oder plötzliche Blutzerstörung. Fehlende Blutbildung	Akute Blutungsanämie. Akute hämolytische An. (z. B. Malaria). Aplast. A., Leukämie, Neoplasma, chronische Krankheitszustände	Transfusionen und Behandlung der Ursache. Versuch d. Stimulation d. Blutbildung
Einfache mikrocyt. Anämie	Erniedrigt	Normal	Ungenügende Blutbildung	Subakute und chronische Krankheitszustände	Transfusionen und Behandlung d. Ursache
Hypochrome mikrocyt. Anämie	Erniedrigt	Erniedrigt	Eisenmangel infolge Blutverlust, Eisenmangel infolge mangelhafter Resorption	Chron. posthämorrh. A., Hookwurm A. Idiopath. und sympt. A. bei Achylie (z. B. Magenresektion) Chlorose. Seltene Fälle von Sprue. Idiopathische Steatorrhöe. Eisenmangeldiät	Eisen in hohen Dosen (bzw. Beseitigung d. Ursache)

der hypochromen und hyperchromen Anämien wesentlich, denn bei den ersteren handelt es sich in der Hauptsache um eine Störung der Hämoglobinbildung, bei den letzteren um eine Störung der Zellbildung. Diese Tatsache verleiht dieser Gruppeneinstellung doch einen tieferen Sinn, der über das rein äußerliche morphologische Schema weit hinausgeht, wenn auch zugegeben werden muß, daß sich die hyperchromen Anämien aus verschiedenartigen Erkrankungen zusammensetzen. Eine besondere pathogenetisch einheitliche Gruppe bilden die regenerativen hämolytischen Anämien mit besonderer Zellgestaltung; hierher gehört die Kugelzellenanämie, die Ovalocytenanämie, die Sichelzellenanämie und die COOLEYSche Anämie. Eine weitere Gruppe bilden die aplastischen und hypoplastischen normocytären Anämien. Wegen der Besonderheit des therapeutischen Handelns müssen die akute Blutungsanämie, sowie die endokrinen und avitaminotischen Anämien außerdem herausgestellt werden. Damit ist eine Einteilung der Anämien gewonnen, die sich weitgehend mit anderen neueren Bearbeitungen durch SCHITTENHELM, ROHR, SCHULTEN u. a. deckt.

1. Die akute Blutungsanämie.

Die akute Blutungsanämie ist ein schönes Beispiel dafür, daß eine sichtbar werdende Krankheitserscheinung bereits der Ausdruck einer reaktiven Heilmaßnahme des Organismus ist. Denn die Anämie tritt erst dann in Erscheinung, wenn durch Einstrom von Gewebsflüssigkeit die zunächst verminderte

Blutmenge aufgefüllt wird. Sie ist der Ausdruck des ersten Reparationsvorgangs. Die unmittelbare Folge des Blutverlustes ist nicht die *Anämie*, sondern die *Oligämie*. Von ihr droht die schwere Gefahr, und sie verursacht die ersten stürmischen Symptome: Verfall der Gesichtszüge, enorme Blässe der Haut, Flimmern und Schwarzsehen, Ohrensausen, kleiner und frequenter Kollapsuls, Absinken des Blutdruckes, Umnebelung des Bewußtseins und schließlich Atemnot, Pupillenweitung, Erbrechen, motorische Unruhe, Krämpfe und tiefe Bewußtlosigkeit mit Abgang von Harn und Stuhl. Wenn die Blutungsanämie in Erscheinung tritt, ist die akute Gefahr häufig schon vorüber: Der Organismus ist dem Leerlaufen des Kreislaufes durch Einstrom von Gewebswasser bereits begegnet. Natürlich kann durch Fortdauer des Blutverlustes auch jetzt noch das tödliche Ende eintreten; aber dieses erfolgt im akuten Falle immer durch Versagen des Kreislaufes infolge mangelnder Gefäßfüllung und nicht durch die abnorme Verminderung der Erythrocyten und des Hämoglobins. Die Mobilisierung von Gewebssäure und deren Einstrom in die Blutbahn erzeugt ein weiteres Symptom der akuten Blutung, den beträchtlichen *Durst*, dessen Stillung nur dann Sinn hat, wenn die Blutung sicher steht. Nicht selten beobachtet man im Anschluß an eine akute schwere Blutung eine leichte Fiebersteigerung; auch vorübergehende ein- oder doppelte Erblindung wurde gesehen (MITTELSTRASS und KREIBIG); OVERHOF sah sogar symmetrische Gehirnweichungsherde im Putamen und Pallidum nach schwerer akuter Magenblutung.

Die akute *Blutungsanämie* ist das Ergebnis einer dem Organismus eigenen Regulationsmaßnahme. Je nachdem die Plasmaauffüllung schneller oder langsamer vor sich geht und je nachdem sie mehr nach der Plus- oder Minusseite zu ausfällt, um so früher oder später und um so schwerer oder leichter erscheint das Bild der Blutungsanämie gemessen an den Hämoglobin- und Erythrocytenwerten. Dieser Vorgang der Volumenregulierung, der von LORDKIPANDZE jüngst im Tierexperiment studiert worden ist, spricht sich auch im klinischen Bild der Blutungsanämie aus. Es gibt Fälle, in denen die Plasmaauffüllung langsamer erfolgt, so daß die Schwere des Blutverlustes nicht sofort aus der Hb-Bestimmung und der Erythrocytenzahl ersichtlich ist. Andererseits braucht ein späteres Absinken der Blutwerte an den der Blutung folgenden Tagen durchaus nicht immer eine neue Blutung anzudeuten. An Hand von großen Aderlässen bei gesunden Versuchspersonen, die ich gemeinsam mit W. OTTO zum Studium des Blutfarbstoffwechsels durchgeführt habe, ließ sich unter gleichzeitiger Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge und genauer Kontrolle des Hb-Bestandes der Vorgang der Volumenregulierung auch am Menschen genau verfolgen. Die in dieser Zusammenstellung noch nicht veröffentlichten Ergebnisse zeigt folgende Tabelle.

Tabelle 4. Aderlaßversuche.

Vers.- Nr.	Blutmenge vor Aderlaß in l	Größe des Aderlasses ¹		Hb-Gehalt		Berechn. Hb-Gehalt	Abweichung der Plasma- auffüllung von der Ausgangs- blutmenge
		in ccm	in % der Blut- menge	vor	nach ² Aderlaß		
1.	5,42	1150	21,2	16,0	11,6 nach 4 Tagen	12,6	+6,3%
2.	6,85	1450	21,2	17,4	13,8 „ 5 „	13,7	—0,5%
3.	7,10	1020	14,4	17,9	15,0 „ 5 „	15,4	+2,2%
4.	5,18	1200	23,1	17,8	13,4 „ 5 „	13,7	+1,6%
5.	8,50	1980	23,3	17,2	12,2 „ 3 „	13,2	+5,8%

¹ Blutentnahme jeweils in 2 Sitzungen an 2 aufeinanderfolgenden Tagen.² Tiefster Wert.

Die vorstehenden Versuche zeigen zunächst, daß die Volumregulierung in der Regel eine etwas überschießende ist. Der Einstrom von Gewebswasser ist aber in Wirklichkeit noch stärker, als es hier in Erscheinung tritt, da bis zum Erreichen des tiefsten Hämoglobinwertes sicher auch schon Erythrocyten in die Strombahn aus dem Knochenmark und aus anderen Depots abgegeben worden sind. Der Einstrom von Gewebswasser dauert in der Regel bis zum 5. Tage an. Bis zu diesem Zeitpunkt sinken also die Hb- und Erythrocytenwerte noch ab. Vergleicht man die beobachteten Hb-Werte mit den unter der Annahme eines vollkommenen Ersatzes des verlorenen Blutes durch Gewebswasser berechneten, so ist man eigentlich über die relativ gute Übereinstimmung überrascht. Das heißt aber, daß wir aus der prozentualen Hb-Abnahme ungefähr die Größe des stattgehabten Blutverlustes schätzen können, wenn wir den tiefsten nach der Blutung beobachteten Hb-Wert zugrunde legen. Diese Schätzung ist natürlich durch die Unkenntnis der vor der Blutung vorhandenen Gesamtblutmenge beeinträchtigt. Handelt es sich aber um vorher gesunde Normalpersonen, so wird man bei der Annahme einer mittleren Blutmenge von etwa 8% des Körpergewichts nach meinen Erfahrungen den stattgehabten Blutverlust auf rund $\pm 10\%$ richtig beurteilen können. Mit dieser Feststellung ist auch die vielfach aufgeworfene Frage beantwortet, wie groß ein Blutverlust sein muß, um eine Blutungsanämie hervorzurufen. Ein eben erkennbares Absinken von Hb und Erythrocyten werden wir nach einem Blutverlust von $\frac{1}{2}$ l beobachten, eine deutliche Anämie erst nach 1 l. Da wir bei schweren akuten Ulcusblutungen nicht selten ein Absinken des Hb auf 40% und darunter sehen, so bedeutet das einen Blutverlust von 3 l und mehr. In den schwersten Fällen mit einem Hb-Gehalt von 10% sind tatsächlich $\frac{9}{10}$ des Gesamtblutes verloren gegangen. FECHT hat kürzlich einen Fall von Genitalblutungen seit 20 Tagen mit 7—8% Hb und 690000 Erythrocyten mitgeteilt, der noch gerettet werden konnte. Solche hochgradigen Blutverluste sind nur dadurch möglich, daß sich eine derartige Blutung meist über viele Tage hinzieht, so daß der Organismus genügend Zeit zur Auffüllung des Kreislaufs besitzt, während bei ganz akuten Blutungen schon nach Verlust von kaum der Hälfte der Gesamtblutmenge der Exitus eintritt. Ich habe nach ganz raschen Blutverlusten, die nur 10—20% der Blutmenge betragen, schon schwere Kollapse gesehen.

Der Verlauf der akuten Blutungsanämie hängt von der Regenerationsbereitschaft des Organismus ab. Diese ist ein Produkt zahlreicher Faktoren, wie Ernährungslage, endokrine Konstitution, Freiheit von Infekten, so daß man bis zu einem gewissen Grade die Schnelligkeit des Blutersatzes als Maßstab der Körper- und Ernährungsverfassung ansehen kann. Wir haben gesehen, daß der erste Akt der Regeneration die *Auffüllung des Gefäßsystems mit Gewebswasser* ist. Dabei kommt es nicht nur zur Verdünnung von Hb und Erythrocyten, sondern auch zur Verminderung der Konzentration der Plasmaeiweißkörper, woraus hervorgeht, daß das einströmende Gewebswasser sehr eiweißarm oder sogar eiweißfrei ist. Wir verdanken vor allem W. H. VEIL die ersten grundlegenden und heute noch gültigen Studien über diese Vorgänge. Gleichzeitig mit dem Einstrom des Gewebswassers tritt ein Anstieg der Blutkochsalz- und Blutzuckerwerte auf, während sich Rest-N und Harnsäure weniger gesetzmäßig verhalten (Übersicht bei HOLLER). Der zweite Akt der Regeneration ist durch den *Wiederersatz der Plasmaeiweißkörper* gekennzeichnet. Die Schnelligkeit dieses Ersatzes ist von der Größe des Blutverlustes abhängig und schwankt zwischen wenigen Tagen und vielen Wochen. Schon gleichzeitig damit beginnt der dritte Akt, der *Wiederersatz der zelligen Elemente*. Die ersten Erythrocyten werden aus Depots von Milz und Knochenmark in die Blutbahn geworfen. Dann beginnt die eigentliche plastische Marktätigkeit. Das Markgewebe dehnt

sich auf Kosten des Fettgewebes aus. Die durch den Blutverlust ausgelöste Markreaktion betrifft sämtliche Zellelemente. So werden Blutplättchen vermehrt ausgeschwemmt und mit ihnen gerinnungsfördernde Substanzen (Thrombokinese), wodurch die Blutgerinnungszeit stark verkürzt wird, eine im Dienste der Blutstillung stehende sehr zweckmäßige Reaktion. Die Blutplättchen können dabei bis über 1 Million ansteigen. Parallel dieser *posthämorrhagischen Thrombocytose* geht die *posthämorrhagische Leukocytose*, die gewöhnlich 8—12000 beträgt, manchmal aber bis über 20000 ansteigt (Abb. 40). In

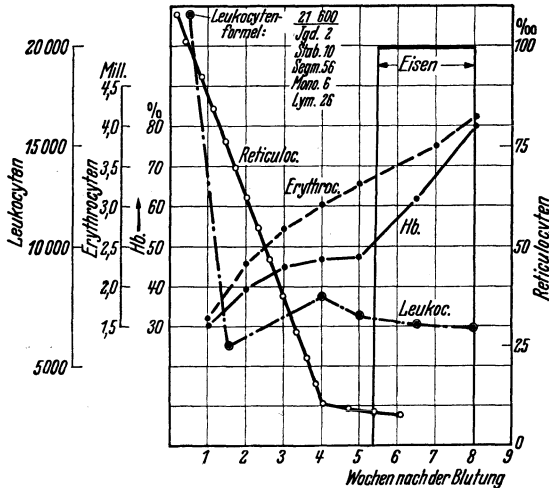


Abb. 40. Bewegung der Leukocyten, Reticulocyten, des Hb und der Erythrocyten nach einer schweren Ulcusblutung. Man beachte, wie die Hb-Produktion hinter der Zellproduktion zurückbleibt; der F.I. sinkt als Ausdruck vorübergehenden Eisenmangels ab; nach Eisengaben steiler Anstieg der Hb-Kurve. F.I. steigt bis zur Norm an.

(s. Abschnitt Erythropoese). Das gleiche gilt für das Auftreten von basophiler Punktierung. Die *Reticulocytenkrise* bildet den Auftakt zum Anstieg des Hämoglobins und der Erythrocyten. Die Anzahl der Reticulocyten kann als Maß für die Güte und Schnelligkeit der Regeneration im allgemeinen angesehen werden, keinesfalls aber sind sichere Schlüsse möglich (SCHJÖDT). Daneben spielt als weiterer Faktor noch die *regulatorische Verminderung der Abbaugröße* eine Rolle (HEILMEYER, SCHJÖDT). Ich konnte zeigen, daß bei akuter Blutungsanämie eine über die Verminderung des Hämoglobinbestandes hinausgehende Verminderung der Urobilinausscheidung im Stuhl und Harn eintritt. Ob es sich dabei um eine regulatorische Änderung der Erythrocytenlebensdauer oder um eine Wiederverwendung der Hämoglobinabbauprodukte handelt, ist unentschieden. WATSON, der meine Befunde ebenso wie MICHEL und seine Mitarbeiter bestätigen konnte, hat an Hand von Injektionsversuchen mit Sterkobilin eine teilweise Wiederverwendung dieses Hämoglobinabbauproduktes bei stark regenerierenden Anämien sichergestellt. Ich selbst konnte keine sichere Parallelität zwischen der Größe der Urobilineinsparung und der Regenerationsleistung des Marks, gemessen an der Reticulocytenzahl, feststellen. Zweifellos hat die Steuerung der hämolytischen Vorgänge eine gewisse selbständige Bedeutung beim Wiederersatz verlorenen Blutes.

Morphologisch zeigen die Erythrocyten in den ersten Tagen nach der Blutung ein völlig normales Verhalten mit normalem Färbeindex. Vom dritten Tage an sieht man häufig eine leichte makrocytäre Verschiebung (TANZELLA, BRUGSCH, BOCK, ALDER). Nach einiger Zeit kehrt die Makrocytose, falls keine wiederholten

solchen Fällen tritt auch eine starke Linksverschiebung ein, die bis zu einzelnen Myelocyten gehen kann. Besonders stürmisch ist unter optimalen Bedingungen die Regeneration des erythrocytären Systems. Im Knochenmark nimmt schon wenige Tage nach der Blutung die Zahl der Normoblasten zu, und anschließend tritt im peripheren Blute eine maximale *Reticulocytenkrise* ein, welche bei großen Blutverlusten von mehreren Litern 500/100 und mehr betragen kann. Darunter befinden sich auch sehr viele jugendliche Formen der Gruppen I und II. Viel seltener treten Normoblasten auf, was ich bereits als Ausdruck einer geschädigten Regeneration ansehe

Blutungen auftreten, zur Norm zurück. TANZELLA hat vermutet, daß diese makrocytäre Frühreaktion mit dem Auftreten von Phenolen, welche zeitlich vor Eintritt der makrocytären Reaktion nach großen Blutverlusten vermehrt im Plasma auftreten, zusammenhängen könne. Auch an eine kurzdauernde relative Insuffizienz von Leberstoff infolge des überstürzten Neubaus von Erythrocyten wäre zu denken. ALDER weist mit Recht darauf hin, daß es sich bei der makrocytären Frühreaktion einfach um das massenhafte Auftreten jugendlicher Formen handelt, die immer etwas größer sind als die reiferen Erythrocyten. Es ist ein allgemeines Reifungsgesetz, daß mit zunehmender Alterung die Zellen kleiner werden.

In den früheren Lehrbüchern ist viel davon die Rede, daß bei einer akuten Blutungsanämie zunächst Hb-arme Erythrocyten mit niedrigem Färbeindex vielfach mit kleinem Durchmesser (Mikrocyten) gebildet werden. Meine Eisenstoffwechseluntersuchungen haben mich davon überzeugt, daß diese Hypochromie und Mikrocytose ebenso wie in schwereren Fällen die Poikilocytose das Symptom eines *Eisenmangels* sind, das mit der *Erschöpfung der Eisendepots* des Organismus zusammenhängt. Während der Eisenspiegel bei optimalen Eisenreserven nur ganz vorübergehend nach einer akuten Blutung absinkt und dann oft überschießend ansteigt, bleibt der Eisenspiegel bei erschöpften Depots dauernd niedrig, und dann kommt es zur Hypochromie und Mikrocytose der Zellen (HEILMEYER und PLÖTNER). *In diesem Falle liegt also ein anderes Krankheitsbild vor: Die akute Blutungsanämie ist in die posthämorrhagische Eisenmangelanämie oder chronische Blutungsanämie übergegangen, und die Regeneration ist damit außerordentlich verzögert oder gänzlich erloschen.* Das zu verhindern muß das wichtigste Ziel der Behandlung sein (s. Abb. 40).

Therapie. Die Behandlung der akuten Blutung hat zunächst der Forderung der Blutstillung und der Auffüllung des Kreislaufs zu dienen. Zu diesem Zweck ist im Falle der Dringlichkeit die Bluttransfusion das Verfahren der Wahl. Sie dient gleichzeitig dem Kreislauf und dem Blutersatz. Die Infusion von Kochsalz oder Ringerlösung sollte heute nur mehr als behelfsmäßiger Ersatz angewandt werden. Die weitere Behandlung der akuten Blutungsanämie gilt dem Ziel, die Regeneration so schnell und optimal wie möglich zu gestalten. Wir haben oben schon erörtert, daß dies bei einem gesunden Organismus, der unter besten Bedingungen stand, von selbst eintritt. In einem solchen Falle ist eine Behandlung der akuten Blutungsanämie eigentlich nicht nötig. Da wir im einzelnen Fall aber niemals voraussagen können, ob die Regeneration optimal ablaufen wird, so empfiehlt es sich von vornherein reichliches Blut- aufbaumaterial zuzuführen. Durch die ausgezeichneten Studien von WHIPPLE und seiner Schule, sowie von FONTÈS und THIVOLLE sind wir heute über die Blutaufbaustoffe sehr gut orientiert. Unter den zahlreichen Nahrungsmitteln, die von diesen Autoren im Hinblick auf die Regenerationsbeschleunigung bei Aderlaßhunden studiert worden sind, nehmen Leber und Fleisch eine hervorragende Stellung ein. Bekanntlich waren diese Studien der Anlaß zur Entdeckung der Leberwirkung bei der perniziösen Anämie. Das hat zunächst viel Verwirrung angerichtet, weil man lange Zeit der Meinung war, daß der bei perniziöser Anämie wirksame Leberfaktor auch bei sekundären Anämien, besonders bei Blutungsanämien, hochwirksam sei. Das ist aber sicher nicht der Fall. Der in den Leberextrakten enthaltene Antiperniciosastoff wirkt nur in sehr bescheidenem Maße anregend auf die Blutregeneration, wie zahlreiche neuere Untersuchungen beweisen (WHIPPLE, ROBSCHKEIT-ROBBINS und WALDEN, POWERS und MURPHY, FÜRTH und SINGER u. a.). Während die Aderlaßhunde von WHIPPLE bei Voll-Leberfütterung 90—100 g Hb in der Woche regenerieren, beträgt die Zunahme bei Anwendung von antiperniziös ebenso wirksamen

Leberextrakten nur 10—20% dieses Wertes. Die weitere Analyse der bei der Blutungsanämie wirksamen Leberbestandteile ließ erkennen, daß es vor allem der Eisengehalt der Leber ist, welcher die Blutbildung anregt. Zweifellos spielen daneben noch Eiweißstoffe und deren Bausteine, wie Histidin, Tryptophan, Phenylalanin eine Rolle. WHIPPLE und seine Mitarbeiter haben mit einem besonderen Verfahren aus der Leber einen sekundären Anämienstoff extrahiert, der bei der Blutungsanämie eine viel bessere Wirkung als die antiperniziösen Leberextrakte besaß. Aber auch hier waren es die Aschenbestandteile, die schon

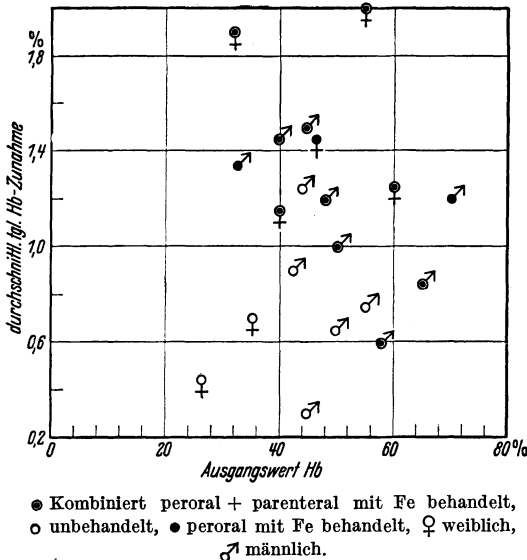


Abb. 41. Durchschnittliche tägliche Hb-Zunahme (in Hb-%) bei unbehandelten und peroral sowie intravenös mit Eisen behandelten akuten Blutungsanämien.

mit dem Verhalten des Serumeisens, welches nicht selten nach einer schweren akuten Blutung eine dauernde Erniedrigung als Zeichen einer mangelhaften Eisenversorgung des Organismus aufweist. FONTÈS und THIVOLLE und ebenso WHIPPLE und Mitarbeiter haben im Tierexperiment gezeigt, daß bei der Blutregeneration nach Aderlässen die Eisenreserven in den Organen, besonders in Milz und Leber, weitgehend herangezogen werden und daß vom Füllungszustand dieser inneren Eisendepots in erster Linie die Regenerationsfähigkeit abhängt. Diese Forschungsergebnisse stehen in vollem Einklang mit der praktischen Erfahrung frühzeitiger Eisentherapie beim Menschen. Seitdem wir in der medizinischen Universitätsklinik zu Jena auf Grund der neu gewonnenen Kenntnisse des Eisenstoffwechsels bei jeder schweren Blutung vom ersten Tage an Eisen intravenös oder peroral verabreichen, haben wir eine bedeutende Verkürzung der Regenerationszeit gesehen und eine chronische posthämorrhagische Blutungsanämie niemals mehr beobachtet und auch keinen Verblutungstod unter etwa 50 Fällen erlebt. Die kürzesten Regenerationszeiten erhielten wir bei intravenöser oder kombinierter peroraler und parenteraler Eisengabe (s. Abb. 41). Genau dieselben Beobachtungen wurden neuerdings von FORSELL an Hand morphologischer Studien des Knochenmarks und von SCHIÖDT bei Ulcusblutungen mitgeteilt. Der Autor hat den täglichen mittleren Erythrocytenzuwachs während der ersten 20 Tage nach dem tiefsten Stand der Erythrocytenzahl bei 2 Patientengruppen, von denen die eine eine tägliche Eisenzugabe zur Diät erhielt, die andere dagegen nicht, studiert. Das Ergebnis zeigt Abb. 42a und b, wobei der Erythrocytenzuwachs in seiner

eine deutliche Regenerationsförderung ausübten. Daß daneben aber noch andere Faktoren wirksam sind, geht daraus hervor, daß auch Lebern von durch Blutung anämisierten Pferden trotz starker Eisenverarmung die Blutregeneration gut förderten. Zieht man aus allen Beobachtungen den Schluß, so ergibt sich, daß der wichtigste Regenerationsstoff, dessen Beschaffung für den Organismus am schwierigsten ist und der häufig in ungenügender Menge vorhanden ist, das Eisen darstellt. Alle anderen Faktoren, wie Kupfer, Eiweiß, Aminosäuren, unbekannte Leber- und Fleischstoffe, Chlorophyll (BÜRGI), Vitamine (SEYDERHELM) wirken unterstützend, können aber das Eisen niemals voll ersetzen. Diese Tatsache steht in ausgezeichneter Übereinstimmung

Abhängigkeit vom Ausgangswert bereits berücksichtigt ist. Der Unterschied ist sehr eindrucksvoll; die mit Eisen behandelten Fälle zeigen im Durchschnitt annähernd eine 100%ige Steigerung der Regeneration, gleichzeitig sank die Mortalität von 6 auf 1%! Nur verhältnismäßig wenige der nicht mit Eisen behandelten Fälle weisen eine Regenerationsgröße auf, welche an den Durchschnitt der eisenbehandelten Fälle heranreicht. Nur diese Fälle besaßen

offenbar Eisendepots, deren Bestände den gewaltigen Anforderungen eines raschen Blutaufbaues nach einer schweren Ulcusblutung genügten. Es darf nicht vergessen werden, daß ein Blutverlust von 3 l einen Eisenverlust von 1500 mg bedeutet, welcher aus der Nahrung erst im Laufe eines halben bis ganzen Jahres ersetzbar ist. Es ist merkwürdig, wie spät sich die Kenntnis des Eisens als dem wichtigsten Blutaufbaustoff durchgesetzt hat. Obwohl wir längst wissen, daß das Eisen ein Bestandteil des Hämoglobins ist und obwohl seit dem Altertum dem Eisen in der Behandlung der Anämien eine hervorragende Bedeutung zukommt, haben erst die letzten Jahre den Eisenmangel als Ursache ungenügender Blutbildung erkennen lassen. In der frühzeitigen Zufuhr großer Eisenmengen in resorptionsfähiger Form oder in intravenösen Eisengaben (s. Kapitel Eisentherapie) liegt der Erfolg der Behandlung jeder Blutungsanämie. Daneben wird man eine Diät, die reichlich Leber und Fleisch, sowie grüne Gemüse und Vitamine enthält, verordnen. Alle anderen sog. Blutbildungsmittel

erscheinen bei dieser Behandlungsmethode entbehrlich. Es ist geradezu schädlich, wenn immer wieder neue Mittel zur Behandlung der Blutungsanämie wie Chlorophyll, Vitamin E-Faktor (Paragello) oder Vitamin B 6 (Adermin) auf Grund nichtssagender Tierversuche angepriesen werden, was nur dazu führen kann, daß die bei Eisenerschöpfung allein wirksame Eisenbehandlung versäumt wird. Die Eisenbehandlung soll möglichst lange durchgeführt werden, da es nicht nur auf die Wiederherstellung des Blutbildes, sondern auf die Füllung der Eisendepots ankommt. Die Kontrolle des Serumeisenspiegels kann hierbei wichtige Dienste leisten. Erst wenn dieser normalisiert ist, kann die Behandlung beendet werden.

2. Die Hypochromanämien (Eisenmangelanämien).

In dieser Gruppe fassen wir eine große Zahl *ätiologisch vielseitiger* Anämien zusammen, die aber doch in bezug auf ihre *Morphologie*, ihren *Plasmaeisenchemismus*, ihre *Pathogenese* und ihre *therapeutische Beeinflußbarkeit* eine Einheit

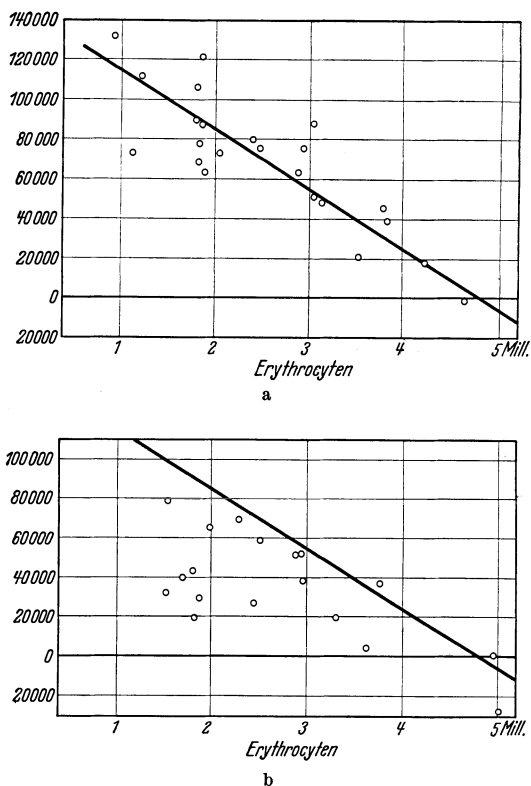


Abb. 42a und b. Durchschnittlicher täglicher Erythrocytenzuwachs bei akuter Ulcusblutung bei eisenbehandelten (a) und unbehandelten Fällen (b). Ordinate: Täglicher durchschnittlicher Erythrocytenzuwachs; Abszisse: Ausgangswert der Erythrocytenzahl in Millionen. (Nach SCHLÖDT.) Jeder Punkt entspricht einem Fall. Die ausgezogene Linie entspricht dem Durchschnittsergebnis der eisenbehandelten Fälle.

bilden. Morphologisch sind sie in der Mehrzahl durch das Symptom eines herabgesetzten Färbeindex von etwa 0,9—0,4 gekennzeichnet. Das bedeutet, daß im Vordergrund der Erscheinung eine Störung der Hb-Bildung und nicht der Zellbildung steht. Es handelt sich um *Farbstoffanämien* im Gegensatz zur *Zellanämie*, wie sie sich etwa im Morbus Biermer repräsentiert. Außer dem Färbeindex ist das *Zellvolumen* fast immer vermindert. Volumina von 50—70 μ^3 bilden die Regel. Viel weniger gesetzmäßig verhält sich der Erythrocytendurchmesser; es finden sich ebenso häufig mikrocytäre, normocytäre oder leicht makrocytäre Formen. Fast regelmäßig dagegen liegt eine Verminderung der *Zelldicke* vor. Der sphärische Index ist unternormal. Die dünnen Zellen (*Plano-*

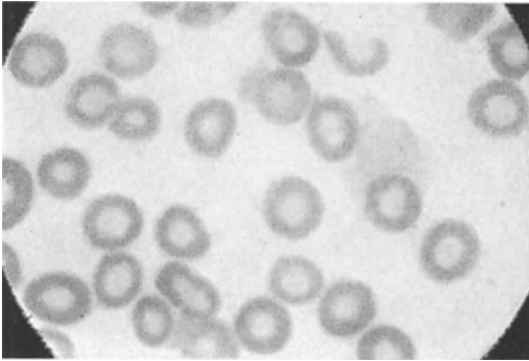


Abb. 43. Gefärbter Blutausschlag einer Eisenmangelanämie (Mikrophotogramm).

cyten) zeigen auch im gefärbten Blutausschlag eine mangelhafte Hb-Füllung. Sie sind wie ein schlecht gefüllter Beutel in der Mitte zusammengefallen und bilden eine weiße Delle, die in den schwersten Fällen nur von einem dünnen Farbring umgeben ist (Pessarformen oder Anulocyten) (Abb. 43).

Zu diesem morphologisch einheitlichen Verhalten gesellt sich als weiteres gemeinsames Merkmal der chemische Befund eines verminderten *Plasmaeisenspiegels*, der zuerst von HEILMEYER und PLÖTNER ge-

funden, gleichzeitig und unabhängig auch von MOORE und Mitarbeitern festgestellt und inzwischen von zahlreichen Nachuntersuchern bestätigt worden ist. Da das zirkulierende Plasmaeisen die Quelle für den Hb-Aufbau darstellt, so liegt bei diesen Anämien ein vermindertes Eisenangebot für die Blutbildung vor. Dieser Zustand des Eisenmangels bildet den gemeinsamen pathogenetischen Faktor dieser Anämieformen, wobei es noch keineswegs ausgemacht ist, ob der Eisenmangel ein solcher des Gesamtorganismus ist oder ob nur ein innerer Eisenmangel für die blutbildenden Zellen selbst vorliegt, weil das Eisen wie beim Infekt an anderen Orten fixiert ist. Auf der Grundlage dieser gemeinsamen Pathogenese beruht auch die einheitliche therapeutische Beeinflussbarkeit durch Eisen als dem wirksamsten Mittel. Damit im Einklang steht die Tatsache, daß bei der Mehrzahl dieser Anämien im Gegensatz zum Gesunden eine gesteigerte Eisenretention bei peroraler und parenteraler Verabreichung vorliegt (REIMANN, FRITSCH und SCHICK, HEILMEYER und SCHADT). Endlich entsprechen die klinischen und hämatologischen Merkmale dieser Anämien den experimentellen zuerst von M. B. SCHMIDT durch Eisenmangel in der Nahrung hervorgerufenen Anämieformen bei Mäusen. Bereits 1882 hat H. v. HOESSLIN bei jungen Hunden durch eisenarme Ernährung mit oder ohne gleichzeitige Blutentziehungen diese Anämieform experimentell erzeugt. Ähnliche Versuche führte später FRANZ MÜLLER (1901) durch. Es besteht also ein volles Recht, diese Anämiegruppe unter dem Begriff der Eisenmangelanämien zusammenzufassen, wie das in Italien von MICHELI, in England von FULLERTON, DAVIDSON, MACKAY, in Amerika von BETHELL, GOLDHAMER, ISAACS und STURGIS, ferner von HEATH und PATEK, STRAUSS und CASTLE sowie von MOORE und Mitarbeitern, in Deutschland vor allem durch REIMANN, sowie HEILMEYER und PLÖTNER, um nur einige wichtigere Arbeiten unter

vielen anderen zu nennen, geschehen ist. Durch die Bestimmung des Plasmaeisens ist dieser zuerst rein intuitiv erkannte Zustand des Eisenmangels auch objektiv faßbar geworden. Wie schon oben betont, habe ich den Zustand des Eisenmangels etwas weiter gefaßt, als dies gewöhnlich geschieht, insofern als ich auch die hypochromen Infekt- und Tumoranämien hier miteinbeziehe, welche nur einen inneren Eisenmangel erkennen lassen, der durch Abstrom und Bindung des Eisens an anderer Stelle verursacht ist.

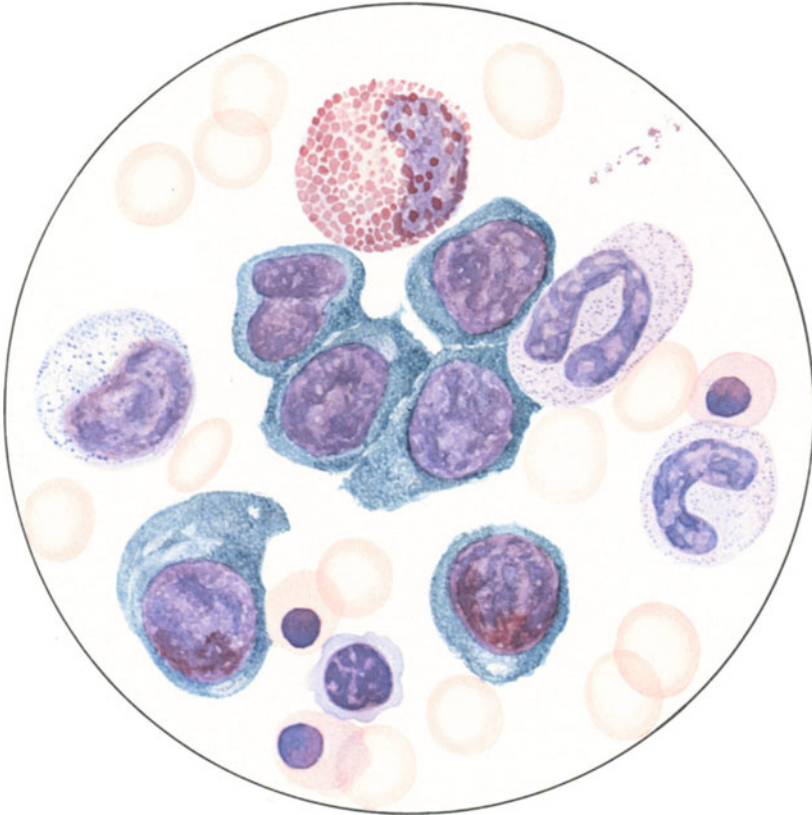


Abb. 44. Proerythroblastenmark bei schwerer Eisenmangelanämie.

Bei jedem hochgradigen Eisenmangelzustand leidet aber nicht nur die Farbstoffbildung, vielmehr zeigt auch die Zellbildung außer der schlechten Hb-Füllung Abweichungen, die sich im Blut und Knochenmark nachweisen lassen. Im peripheren Blut treten Formveränderungen wie Anisocytose und in schweren Fällen Poikilocytose auf. Dabei sind es vor allem Mikrocyten, daneben auch Makrocyten, die in Erscheinung treten. Im Knochenmark dagegen finden sich viel größere Erythroblasten als normalerweise. Während im gesunden Knochenmark sich hauptsächlich orthochromatische Normoblasten finden, beherrschen hier die basophilen Erythroblasten und Proerythroblasten das erythropoetische Bild (Abb. 44). Offenbar handelt es sich um eine Störung des Reifungsvorgangs, wie bereits REIMANN richtig erkannt hat. Man kann diese Reifungsstörung auch in der Peripherie an dem Verhalten der Retikuloeyten nachweisen. Trotz der geringen Retikuloeytenzahlen, welche das Darniederliegen der Regeneration beweisen, finden sich darunter auffällig viele unreife

Formen der Gruppen 1 und 2, mitunter sogar Normoblasten, also Zellformen, die normalerweise überhaupt nicht ins periphere Blut gelangen. Die Regeneration der schweren Eisenmangelanämien ist also im Sinne einer Reifungshemmung gestört. In den schweren Fällen findet sich eine vergrößerte Ausdehnung des gesamten erythropoetischen Marks, das mit unreifen Erythroblasten angefüllt ist (Abb. 44). Nur verhältnismäßig wenige Zellen gelangen ins periphere Blut. Dazu kommt, daß diese abgegebenen Zellen mißgestaltet und minderwertig sind. Im engsten Zusammenhang mit diesen Störungen der Regeneration stehen die Veränderungen im Hämoglobinstoffwechsel, die zuerst von mir beobachtet und von DOMINICI und OLIVA sowie von WATSON bestätigt worden

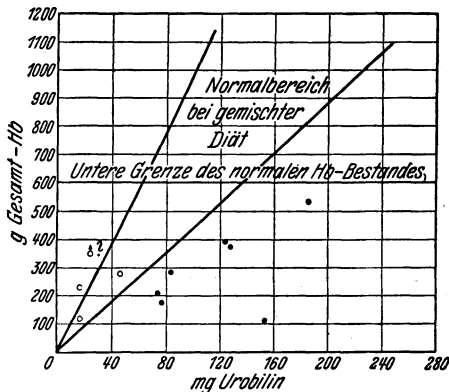


Abb. 45. Urobilinausscheidung in Beziehung zum Hb-Bestand bei schlecht regenerierenden Eisenmangelanämien (•) und bei gut regenerierenden Anämien (o). Bei ersteren (•) ist die Sterkobilinausscheidung viel zu groß.

sind. Während bei den akuten Blutungsanämien stets eine Verminderung des Hb-Abbaues nachzuweisen ist, fehlt diese bei den Eisenmangelanämien. Im Verhältnis zum Hb-Bestand werden viel zu große Urobilinmengen im Stuhl ausgeschieden (Abb. 45). Dieses Versagen der regulatorischen Einsparung der Abbauprodukte, das entweder als Ausdruck eines gesteigerten Zellerfalls oder einer Unfähigkeit zur Wiederverwendung zu deuten ist, findet sich bei allen Eisenmangelanämien. Es liegt hier in geringem Maße ein pathologischer Mechanismus vor, der sich uns bei der perniziösen Anämie in viel gesteigerterem Ausmaße bietet. Durch Zufuhr des fehlenden Eisens wird hier — wie dort durch den Leberstoff — die gesamte Störung aufgehoben.

Die Reifungshemmung wird beseitigt, die großen Erythroblasten verschwinden und reifen zu Normoblasten aus. Massenhaft frisch gebildete Zellen werden als Retikuloeyten ins periphere Blut geworfen und die Urobilinausfuhr sinkt auf unternormale Werte ab. Der Endeffekt ist eine Hebung des Hb und Erythrocytenspiegels bis zur Norm.

Die Diagnose der hypochromen Eisenmangelanämien ist leicht zu stellen. Das führende Symptom ist die Hypochromie, also der erniedrigte Färbeindex. Das hat natürlich eine exakte Bestimmung der Erythrocytenzahl und des Hämoglobins zur Voraussetzung. Aber schwere Fälle von Hypochromie sind, wie schon oben geschildert, auch bei einfacher Betrachtung des gefärbten Blutausstrichs an der großen Dellenbildung, den Pessarformen, erkennbar (Abb. 43). Wer Indices liebt, findet in diesen schweren Fällen nicht nur einen stark herabgesetzten Färbeindex, sondern auch einen erniedrigten Sättigungsindex, also eine wahre Hypochromie im Sinne der amerikanischen Autoren. Morphologisch findet sich, wie schon erwähnt, stets eine gewisse Anisocytose mit kleineren und größeren Zellen, so daß der mittlere Durchmesser nach beiden Seiten der Norm abweichen, aber auch normal bleiben kann. Immer aber ist die Basis der PRICE-JONES-Kurve stark verbreitert (Abb. 46). Je schwerer die Anämie ist, um so stärker tritt auch eine *Poikilocytose* hervor, die jedoch auch in schwersten Fällen nicht das Ausmaß der perniziösen *Poikilocytose* erreicht. Die schweren Fälle zeigen auch eine Mitbeteiligung der Leukocyten im Sinne einer Leukopenie, die meist zwischen 3000 und 5000 liegt und im wesentlichen die Neutrophilen betrifft, so daß eine relative Lymphocytose resultiert. Die Neutrophilen sind manchmal übersegmentiert (VAN LEEUWEN, SCHULTEN).

Die Blutregeneration gemessen an den Retikuloeyten ist auf dem Höhepunkt der Erkrankung meist *absolut vermindert*, relativ leicht erhöht. Die osmotische Resistenz zeigt häufig eine Abnahme der minimalen und Zunahme der maximalen Resistenz; die Resistenzbreite ist also vergrößert (WITTS). Trotz der relativ erhöhten Urobilinausscheidung ist der Hb-Abbau jedoch niemals so gesteigert, daß eine gegenüber der Norm absolut vermehrte Bilirubin- und Urobilinbildung zustande käme. Die hypochromen Eisenmangelanämien sind also niemals hämolytische Anämien. Im Gegenteil ist der absolute Betrag der gebildeten Blutfarbstoffderivate stets vermindert. Das kommt am schönsten in der Serumfarbe zum Ausdruck, die wesentlich heller ist als normal. In schweren Fällen sieht das Serum fast wasserhell aus. Darin liegt ein wichtiges differentialdiagnostisches Merkmal gegenüber der perniziösen Anämie oder den hämolytischen Anämien. Bestimmt man nach HEILMEYER

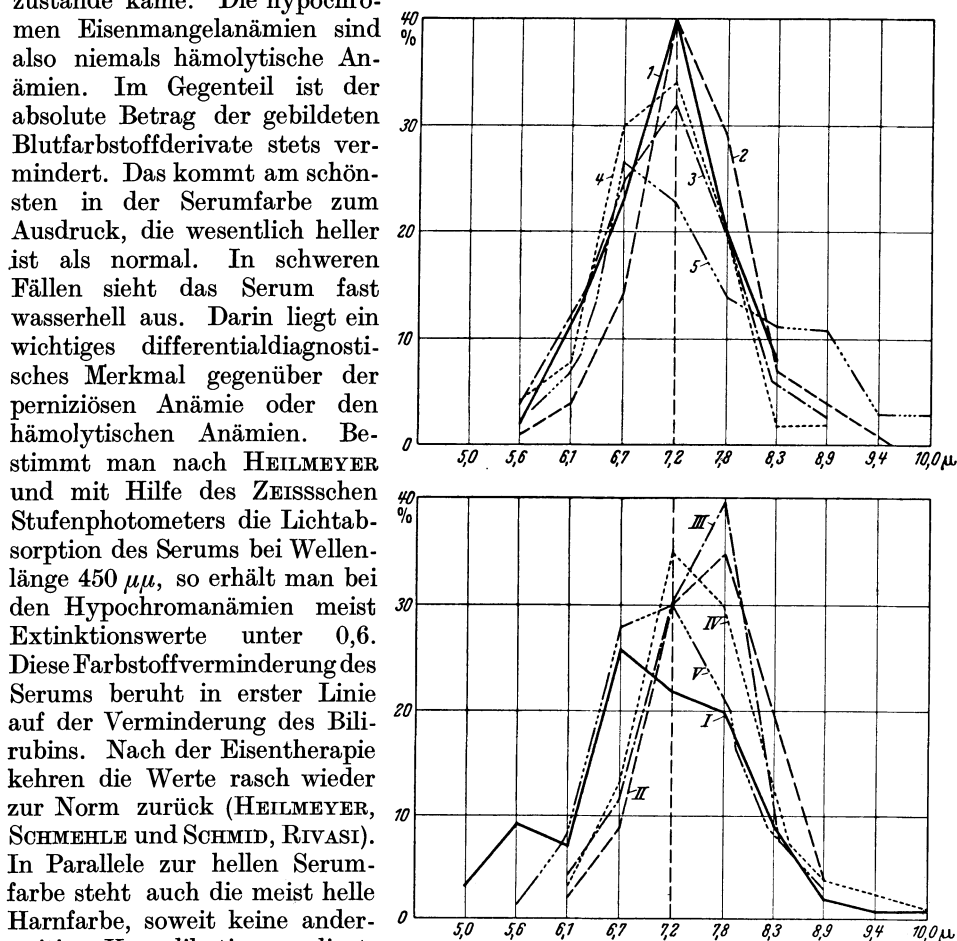


Abb. 46. PRICE-JONES-Kurven bei verschiedenen Eisenmangelanämien. (Nach HEILMEYER und PLÖTNER.)

Bestimmt man nach HEILMEYER und mit Hilfe des ZEISSschen Stufenphotometers die Lichtabsorption des Serums bei Wellenlänge $450 \mu\mu$, so erhält man bei den Hypochromanämien meist Extinktionswerte unter 0,6. Diese Farbstoffverminderung des Serums beruht in erster Linie auf der Verminderung des Bilirubins. Nach der Eisentherapie kehren die Werte rasch wieder zur Norm zurück (HEILMEYER, SCHMEHLE und SCHMID, RIVASI). In Parallele zur hellen Serumfarbe steht auch die meist helle Harnfarbe, soweit keine anderweitige Komplikation vorliegt. Die schweren Hypochromanämien werden häufig auch von anderen Symptomen begleitet, wie Störungen des Haar- und Nagelwachstums, hochgradige Muskelschwäche, alles Erscheinungen, die als Ausdruck der Eisenverarmung des Gesamtorganismus zu deuten sind. Die Eisenmangelanämie ist dann nur das führende Symptom der allgemeinen *Eisenmangelkrankheit*, deren Symptome bei der achylischen Chloranämie im einzelnen besprochen werden sollen.

Die einzelnen Formen der Eisenmangelanämien.

Je nach den Ursachen, welche zum Zustandekommen des Eisenmangels führen, lassen sich verschiedene Formen dieser Erkrankung unterscheiden. Es muß aber betont werden, daß die Grenzziehung vielfach eine willkürliche ist,

und daß häufig mehrere Faktoren an dem Zustandekommen einer Eisenmangelanämie beteiligt sind. Neben den verschiedenen Ursachen ist es auch bei einigen Formen die Tatsache, daß eine nach Alter und Geschlecht bestimmte Gruppe von Menschen befallen wird, welche zur Aufstellung eines besonderen klinischen Krankheitsbildes längst vor Kenntnis der pathogenetischen Zusammenhänge Veranlassung gegeben hat. Darauf ist in der folgenden Einteilung Rücksicht zu nehmen. Man kann die Eisenmangelanämien auch wie andere Anämieformen in primäre und sekundäre unterteilen, je nachdem die Anämie nur als Begleiterscheinung bekannter anderer Erkrankungen oder als mehr oder weniger selbständiges Krankheitsbild auftritt. Pathogenese und Therapie sind aber in beiden Formen identisch, soweit sich die Behandlung auf die Anämie bezieht. Daneben wird bei den Sekundärformen die Behandlung des Grundleidens an erste Stelle zu setzen sein.

a) Die chronische Blutungsanämie.

Zur Illustrierung des klinischen Bildes möchte ich folgende Beobachtung vorausstellen: Eine junge Frau von 30 Jahren erkrankt plötzlich aus voller Gesundheit heraus mit schwerem Blutbrechen. Im Verlaufe einiger Tage erbricht sie etwa 1 l Blut; außerdem setzt sie teerfarbene Stühle ab. Sie wird ohnmächtig ins Bett gebracht, der zugezogene Hausarzt verordnet strenge Bettruhe, völlige Nahrungskarenz, gegen den hochgradigen Durst einige Eisstückchen und zur Ruhigstellung des Magen-Darmkanals Pantopon. Schwindel- und Ohnmachtszustände lassen in den nächsten Tagen nach, die hochgradige Blässe bleibt. Die Feststellung des Blutbefundes ergibt 30% Hb und 1,5 Millionen Rote. Die Patientin erhält jetzt strenge Ulcuskost, die zunächst nur aus Milch, später aus Milchbrei besteht. Die nähere Aufnahme der Vorgeschichte ergibt, daß sie früher schon einmal einige Wochen an heftigen Magenschmerzen gelitten hat; auch vor Einsetzen des Blutbrechens habe sie nach den Mahlzeiten etwas Magendrücken gehabt; sonst war sie stets gesund. Menarche mit 14 Jahren, die Regelblutungen waren immer etwas stark, von 5 Tagen Dauer, 3 Binden täglich. 2 Geburten mit 22 und 25 Jahren. Patientin gehörte einer ärmeren Bevölkerungsschicht an; die Ernährung war in bezug auf Fleisch und Frischgemüse sehr dürftig.

In den folgenden Wochen tritt unter Bettruhe und strenger Diät gute Erholung ein. Hb steigt in 4 Wochen auf 42%, die Erythrocytenzahlen auf 2,8 Millionen. Sie kann jetzt aufstehen, fühlt sich aber immer noch sehr matt. Eine weitere Blutkontrolle nach 6 Wochen bei der immer noch sehr blassen Frau zeigt nur eine geringe Besserung des Blutbildes; Hb 45%, Erythrocyten 3,5 Millionen, F. I. 0,64. Da auch in den folgenden Wochen die Anämie nicht weichen will, wird sie in die Klinik zur Untersuchung geschickt. Dort wird an den Organen nichts Wesentliches festgestellt; die Breipassage ergibt eine präpylorische Ulcusnarbe; Benzidin im Stuhl negativ. Im Blutbefund die typischen Zeichen einer Eisenmangelanämie mit niedrigem Färbeindex, niedrigem Erythrocytenvolumen, Eisenspiegel 25 γ %, Serumfarbe hell ($E_b = 0,5$). Auf Zufuhr großer Eisendosen, $6 \times 0,5$ Ferr. reduct. tägl. tritt rascher Anstieg von Hb und Erythrocyten ein; sie wird nach 20 Tagen mit 80% Hb und 4,4 Millionen Erythrocyten entlassen.

Dieser Fall zeigt die typische Entwicklung einer Eisenmangelanämie aus einem schweren akuten Blutverlust heraus. Während der Färbeindex zunächst noch bei 1 lag, sinkt er in der Folgezeit als Ausdruck der Erschöpfung der Eisenreserven immer weiter ab. Die Hb-Bildung kann mit der Zellbildung nicht mehr Schritt halten. Schließlich läßt auch die Zellbildung nach. Die Ursachen für

diese Erschöpfung der Eisendepots ist aus der Vorgeschichte ohne weiteres ersichtlich. Die verstärkte Regelblutung, sowie 2 Schwangerschaften haben große Eisenverluste bedingt. Die eisen- und vitaminarme Ernährung, zuletzt noch die eisenarme Ulcusdiät, konnte diese Verluste nicht ersetzen. Die Folge ist eine chronische Blutungsanämie, welche sich ohne die entscheidende Eisentherapie sicher über viele Monate, vielleicht Jahre hingezogen hätte.

Eine etwas andere Pathogenese illustriert der folgende Fall: Eine 40jährige praktische Ärztin sucht die Klinik auf, weil sie seit vielen Jahren an einer ziemlich hochgradigen Blutarmut leide. Die genauere Anamnese ergibt, daß sie schon als Mädchen etwas bleichsüchtig war. Durch Kuren im Hochgebirge und Trinken von eisenhaltigen Wässern habe sich der Zustand jedoch immer wieder gebessert. Die Regel war immer ziemlich stark und langdauernd; seit 5—6 Jahren leide sie an Hämorrhoidalblutungen. Fast jeder Stuhl sei etwas blutig. Seit dieser Zeit lasse ihre Arbeitskraft nach, sie sei oft sehr müde und matt und ihre Blässe habe erheblich zugenommen. Die Untersuchung ergab gesunde Organe; der Blutbefund war folgender: Hb 50%, Erythrocyten 4 Millionen, F. I. 0,62, Erythrocytenvolumen $65 \mu^3$, Erythrocytendurchmesser $7,5 \mu$, starke Anisocytose, vereinzelt Poikilocyten, große Dellenbildung. Retikuloeyten 15% , fast ausschließlich Gruppe III und IV. Leukocyten 5400, Lymphocytose von 42%, Thrombocyten normal, Eisenspiegel $18 \gamma\%$. Die Ausheberung des Magens ergab eine *Anacidität*. In der letzten Zeit fiel der Patientin eine leichte Veränderung an den Nägeln auf; sie waren brüchig, etwas gerillt. Auch das Haar war spröder und ging stark aus.

Dieser Fall zeigt die Entwicklung der chronischen Blutungsanämie als Folge von zahlreichen kleinen Blutverlusten über viele Jahre hin. Man hat das Zustandekommen dieser Anämie als eine Erschöpfung des Knochenmarks gedeutet. Die Sternalpunktion solcher Fälle zeigt aber in der Regel ein zellreiches Erythroblastenmark mit vielen unreifen (Abb. 44, S. 105) Vorstufen. Aber die Ausreifung und Hb-Beladung liegt darnieder. Heute wissen wir auf Grund der experimentellen Forschung, daß es sich dabei um eine vollständige Erschöpfung der Eisendepots handelt, worauf auch die dauernde und hochgradige Verminderung des zirkulierenden Plasmaeisens mit Sicherheit hinweist. Auch im Tierversuch hat SCHITTENHELM neuerdings mit meiner Methodik die allmähliche Erschöpfung der Eisenreserven nachgewiesen, wie aus der Kurve des Serumeisens im Verlaufe chronisch wiederholter Blutverluste eindeutig hervorgeht (Abb. 47).

Die Ursache des Eisenmangels liegt außer in den Blutverlusten im geschilderten klinischen Falle auch in der Störung der Magensaftsekretion. Durch die fehlende Salzsäure wird das Nahrungseisen mangelhaft in Lösung gebracht und dadurch schlecht resorbiert. Es liegt hier ein *Übergang* zu der später zu besprechenden *achylischen Chloranämie* vor. Auch die auftretenden Nagel- und Haarveränderungen werden als Symptome dieser Erkrankung gewöhnlich gedeutet. Sie sind aber in Wirklichkeit nur Ausdruck hochgradigen Eisenmangels und finden sich deshalb auch bei schweren chronischen Blutungsanämien. Gerade dieser Fall zeigt, daß jeder strenge Schematismus in der Einteilung der Krankheitsbilder fehl am Platze ist und wie häufig das Zusammenwirken mehrerer Faktoren erst das Krankheitsbild entstehen läßt. Die Blutverluste sind nur *ein* Faktor im Gesamtgeschehen, allerdings ein sehr bedeutungsvoller. Der Befund einer hypochromen Anämie hat deshalb in erster Linie nach Blutverlusten zu forschen. Am häufigsten sind es die okkulten Blutungen des Verdauungskanalns bei Ulcus ventriculi und duodeni, Dünn- und Dickdarmgeschwüren verschiedenster Genese, Tumoren, Hämorrhoiden, ferner Blutungen aus den Harnwegen, aus Nase und Luftwegen u. a., die hier in Frage kommen. FINKEL hat gezeigt, daß ein täglicher Blutverlust von 5—10 ccm Blut gewöhnlich noch

nicht zu Anämie führt, bei Verlusten von 10—25 ccm dagegen stets hypochrome Anämien auftreten. Völlig übereinstimmend damit sind die Beobachtungen

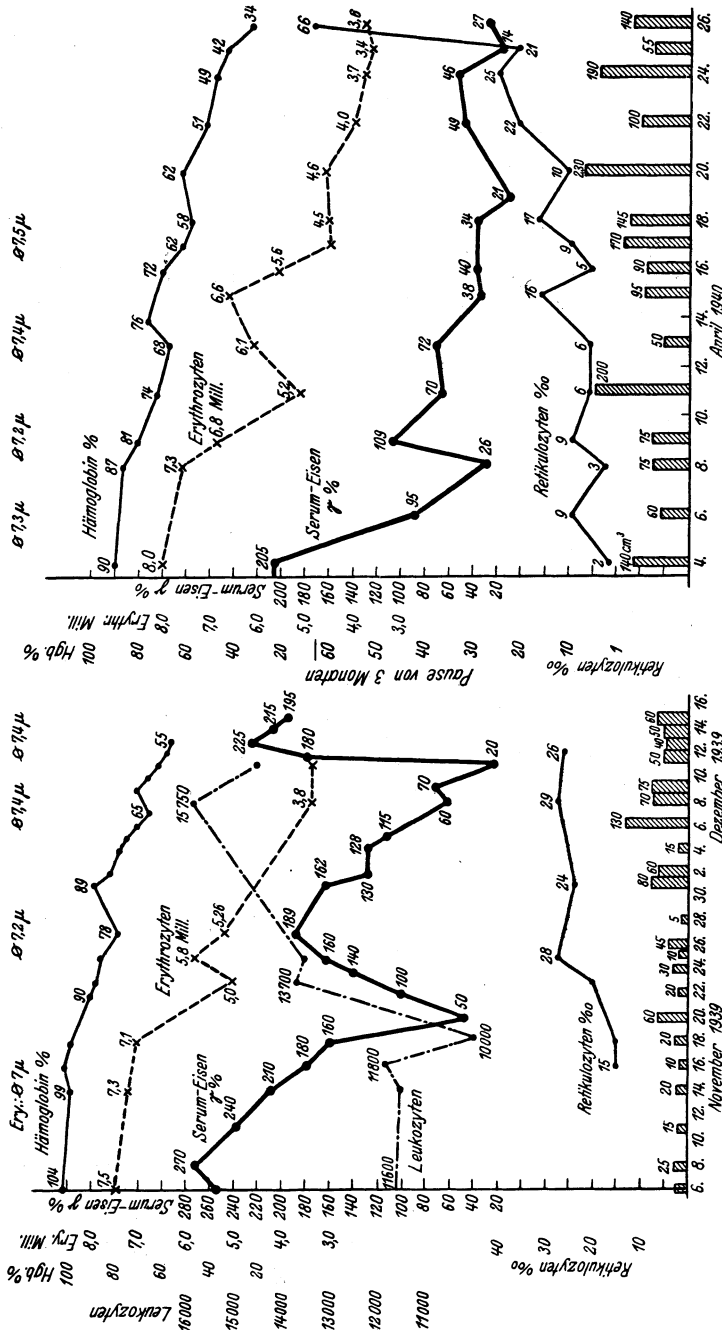


Abb. 47. Hundeversuch SCHITTENHEIMS: Abnahme des Serum Eisens im Verlaufe chronischer Blutentziehungen.

REIHERS bei Dauerspendern. Von gesunden Männern werden 275 ccm Blutverlust monatlich gut getragen, mehr wie 400 ccm nicht mehr. Bei Fällen, die eine Achylie hatten, trat eine Anämie vorzeitig auf. Bei Frauen muß ein ganz

besonderes Augenmerk den Genitalblutungen zugewandt werden. Die Anamnese muß sich eingehend mit Dauer und Stärke der Regelblutungen beschäftigen. Schon jede normale Menstruation stellt einen beträchtlichen Eisenverlust dar, der dauernd ersetzt werden muß. Es besteht heute kein Zweifel mehr darüber, daß die größere Bereitschaft der Frau an Eisenmangelzuständen zu erkranken, auf die Eisenverluste durch Menstruation, Schwangerschaft, Wochenbett und Lactation zurückzuführen ist.

Wie schon die angeführten Fälle zeigen, gleicht die schwere chronische Blutungsanämie völlig dem Bilde anderer schwerer Eisenmangelkrankungen. Der morphologische Blutbefund ist nicht von dem einer achylischen Chloranämie zu unterscheiden, was auch MICHELLI, SCHULTEN u. a. betonen. In den schweren und langdauernden Fällen treten wie in unserem zweiten Fall auch die Symptome der *Eisenmangelkrankheit* mit ihren charakteristischen Schwachzuständen, mit Haut-, Nagel- und Haarveränderungen auf, die nach erfolgreicher Eisenbehandlung alle verschwinden.

Die *Therapie* der Blutungsanämie hat natürlich in erster Linie die Beseitigung der Blutungsquelle, sei es durch örtliche, sei es durch allgemeine Maßnahmen anzustreben. Es darf aber nicht vergessen werden, daß der schwer anämische Zustand häufig an sich schon eine Blutungsneigung mit sich bringt. Es entwickelt sich ein Circulus vitiosus, der nicht selten durch eine energische Behandlung der Anämie durchbrochen werden kann. Ich habe mehr als einmal erlebt, daß chronische Hämorrhoidalblutungen oder auch schwere Menstruationsblutungen nach einer erfolgreichen Eisentherapie verschwunden bzw. normalisiert worden sind, ohne daß örtlich etwas gemacht worden wäre. Medikamentös kommt nur eine energische Eisentherapie in Frage, die am Schluß dieses Kapitels dargestellt ist. Die chronischen Blutungsanämien gehören zu den am besten auf Eisen ansprechenden Anämieformen. Eisenresistente Fälle gibt es nicht. Wird das beobachtet, dann war die Eisentherapie unzulänglich oder die Diagnose falsch.

b) Alimentäre Eisenmangelanämien.

LINTZEL hat in sehr exakten Studien gezeigt, daß der menschliche Organismus sich auch bei Zufuhr minimalster Eisenmengen von 0,9 mg täglich im Eisen-gleichgewicht hält. Bei dieser geringen Eisenzufuhr werden nur Spuren von Eisen im Stuhl ausgeschieden. Im Harn findet überhaupt keine Eisenausscheidung statt. Der Organismus hat also die Fähigkeit, seine Eisenbestände auch bei fehlender oder stark verminderter Zufuhr zu erhalten. Von diesem Gesichtspunkt aus gesehen ist also die Entstehung einer Eisenmangelanämie gar nicht denkbar. Es müssen also immer besondere Bedingungen vorliegen, um einen alimentären Eisenmangelzustand hervorzurufen. Diese liegen in dem gesteigerten Eisenverbrauch bzw. in physiologischen Eisenverlusten der Frau in verschiedenen Lebensaltern. Es sind drei Zeitabschnitte in der Entwicklung des menschlichen Organismus, die mit einem gesteigerten Verbrauch der Eisenreserven einhergehen: 1. Das Zeitalter des schnellsten Wachstums im Säuglings- und Kleinkindesalter. 2. Das Ende der Wachstumsperiode mit dem Beginn der Menstruationsblutung. 3. Das Ende der Menstruationsperiode. In diesen drei Lebensabschnitten sind die Eisendepots besonders stark beansprucht bzw. in ihrem Bestand vermindert und eine mangelhafte Eisenzufuhr wird gerade in diesen kritischen Zeitpunkten zum Auftreten alimentärer Eisenmangelzustände führen. Betrachtet man die Häufigkeitskurve der Eisenmangelanämien in Abhängigkeit vom Lebensalter, so entsprechen die Gipfelpunkte der Häufigkeit in der Tat diesen drei kritischen Zeitabschnitten des Eisenstoffwechsels. Wir finden hier drei typische Eisenmangelanämieformen: Die alimentäre Säuglings- und Kinderanämie, die Chlorose und die

achylische Chloranämie. Wenn auch bei den letzten beiden Formen, wie wir sehen werden, noch andere wesentliche Faktoren ursächlich beteiligt sind, so haben doch alimentäre Einflüsse bei allen drei Formen große Bedeutung. In der reinsten Form tritt die alimentäre Eisenmangelanämie im Säuglings- und Kleinkindesalter hervor. Hierher gehören die hypochromen Anämien des Säuglings und Kleinkindes, welche unter dem Einfluß einer ausschließlich oder hauptsächlich aus Kuh- oder Ziegenmilch bestehenden Nahrung auftreten und unter

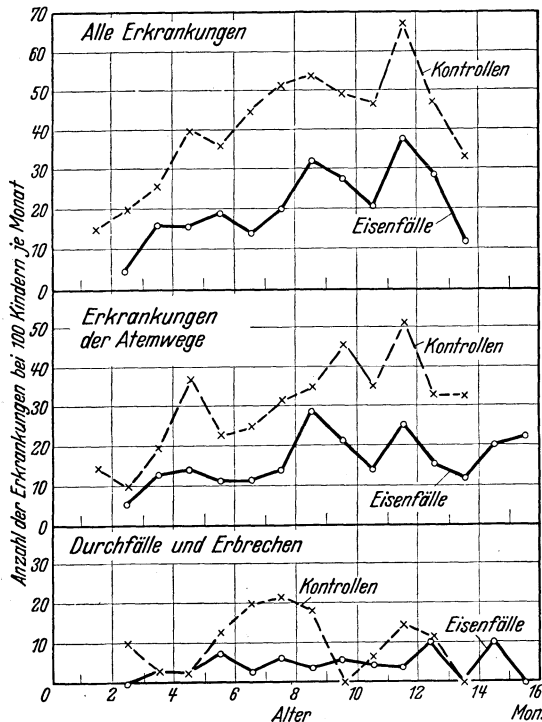


Abb. 48. Anfälligkeit der mit und ohne Eisen behandelten Kleinkinder und Säuglinge gegenüber Infekten. (Nach HELEN MACKAY.)

den verschiedensten Namen meist ohne Kenntnis der wirklichen Pathogenese als alimentäre Anämie, infantile Chlorose, Pseudochlorosis infantum u. ä. beschrieben worden sind. Heute ist ihre Genese durch das Tierexperiment, vor allem durch die Untersuchungen von M. B. SCHMIDT an Mäusen, ferner durch die experimentelle Kuhmilchanämie der Ratten und der Schweine weitgehend geklärt. Beim Säugling und Kleinkind tritt die alimentäre Eisenmangelanämie besonders im Alter zwischen 4 Monaten und 4 Jahren auf. Nach den Untersuchungen von HELEN MACKAY ist sie vor allem in der großstädtischen Bevölkerung (London) recht häufig. Sie betrifft ausnahmslos künstlich ernährte Kinder. Brustnahrung bringt sogar Heilung, obwohl diese nach bisheriger Meinung keinen größeren Eisengehalt aufweist als Kuh- oder Ziegenmilch (ROMINGER). Man

dachte deshalb an den größeren Vitamin C-Gehalt der Frauenmilch, welcher durch seine reduzierende Wirkung zu einer besseren Resorption und Ausnutzung des dargebotenen Eisens führe (s. Kapitel Eisentherapie). Die neuesten Untersuchungen von ALBERS mit meiner Methodik haben jedoch einwandfrei ergeben, daß die Frauenmilch einen viel höheren Eisengehalt (140–160 $\gamma\%$) als die Kuhmilch aufweist (letztere 40–80 $\gamma\%$). Damit ist die Überlegenheit der Frauenmilch eindeutig geklärt. Besonders häufig kommt die alimentäre Eisenmangelanämie des Säuglings und Kleinkindes bei Frühgeburten vor, was mit einer mangelhaften Eisenversorgung derselben zusammenhängt, da die Anlage der fetalen Eisendepots erst in den letzten Schwangerschaftsmonaten erfolgt (BUNGE). Schließlich spielt auch der Eisenbestand der Mutter eine wichtige Rolle, wie M. B. SCHMIDT im Tierversuch und HELEN MACKAY durch Untersuchung der Mütter von Kindern mit Eisenmangelanämien nachweisen konnte, die in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ebenfalls einen verminderten Hb-Spiegel erkennen ließen. Eisenanalysen im Blutserum solcher Fälle, die ALBERS mit meiner Methodik durchführte, haben den letzten Beweis für die Eisenmangelnatur dieser Anämien erbracht. Der Eisenmangel bei diesen Säug-

lings- und Kleinkinderanämien beschränkt sich in seinen Auswirkungen nicht nur auf das Blutbild. Dieses ist nur das sichtbarste Zeichen der Erkrankung. Darüber hinaus zeigen die Kinder ein Zurückbleiben im Wachstum und eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Verdauungs- und Atemwegserkrankungen, wie HELEN MACKAY gezeigt hat (Abb. 48, S. 112). Über sehr häufige Eisenmangelanämien bei Kindern eines Kindergartens berichten ABBOT und AHMANN in Florida. Einen besonders schweren Fall von Eisenmangelanämie beim Kleinkind schildert GLANZMANN.

Er betrifft ein $\frac{3}{4}$ Jahre altes, im 7. Monat zu früh geborenes Kind mit einem Geburtsgewicht von 1500 g, welches die ganze Zeit über nur mit Milch ernährt worden war, weil es sich weigerte, feste Nahrung, insbesondere Gemüse zu sich zu nehmen. Das Kind zeigte eine eigenartige hydrocephale Schädelform, eine stereotype Haltung mit Anziehung der Beine ohne erhebliche Rachitis. Das Wachstum war stark gehemmt: 73 cm lang (statt 82 cm), Gewicht 6300 g (statt 11 kg). Nur 4 Zähne; mangelhafte Intelligenz. Hochgradige Anämie von 42% Hb und 3,7 Millionen Erythrocyten, Färbeindex 0,57! 9% Retikuloeyten, 12400 Leukocyten. Anämische Herzgeräusche, kein Milztumor.

Durch Reduktion der Kuhmilch auf 100 ccm pro Tag, durch Zufuhr gemischter Kost, wie Gemüse und Früchte, und vor allem durch die eingeleitete Eisentherapie mit 3×5 Tropfen Ferro 66 erfolgte eine ganz rasche Ausheilung der Anämie. Innerhalb 25 Tagen stieg das Hb auf 90%, die Erythrocyten auf 6 Millionen! F. I. auf 0,75. Die Retikuloeyten stiegen vorübergehend auf 32% , die Leukocyten auf 23200. In derselben Zeit stieg das Körpergewicht von 6300 auf 6900 g an.

Hatte man früher diese Kleinkinderanämien solch schwerer Art als angeborene, funktionelle Schwäche des hämatopoetischen Apparates gedeutet (BENJAMIN), so zeigt der Eisenerfolg in diesem Falle, daß es sich zweifellos dabei um eine echte alimentäre Eisenmangelanämie gehandelt hat. Werden solche schweren Fälle nicht behandelt, so können sie sogar zum Tode führen (GLANZMANN). In einem ad exitum gekommenen Falle fand WALTHARD eine extreme Eisenverarmung bei der histochemischen Untersuchung der Organe. Die Diagnose solcher Fälle kann Schwierigkeiten bereiten, wenn sich ein Milztumor findet, was auch bei reinen Eisenmangelanämien vorkommt (MICHELI). Der typische hypochrome Blutbefund, das Fehlen hämolytischer Erscheinungen, Fehlen von Sphärocytose und vor allem der therapeutische Eiseneffekt stellen die Diagnose sicher.

Auf Grund der tierexperimentellen Befunde bei der Kuhmilchanämie der Ratte wurde vielfach die Frage diskutiert, ob neben dem Eisen nicht auch das Kupfer in der Pathogenese und Therapie eine Rolle spiele (WADDEL, STEENBOCK und HART, ELVEHJEM und HART, MYERS und BEARD u. a.). Die klinische Erfahrung bei Erwachsenen zeigt, daß das Kupfer in der Genese der Anämien keine Rolle spielt. Damit stimmt überein, daß ich in mehr als 1000 Analysen des zirkulierenden Plasmakupfers eine pathologische Verminderung niemals feststellen konnte (HEILMEYER, KEIDERLING und STÜWE). Im Säuglingsalter scheint es aber Anämien zu geben, bei denen nicht nur ein Eisen-, sondern auch ein Kupfermangel vorliegt, und bei denen Kupferzufuhr zur Ausheilung der Anämie führt (SCHIFF, ELIASBERG und JOFFE). Das Kupfer wirkt dabei wahrscheinlich als unspezifischer, aber für die Blutbildung wichtiger Katalysator. Solche Fälle scheinen jedoch sehr selten zu sein.

In der Therapie der alimentären Säuglings- und Kleinkinderanämien hat sich das von mir in die Behandlung eingeführte und gemeinsam mit MAURER erstmals hergestellte ascorbinsaure Eisen sehr bewährt. Es wird in Form von Ceferrosoft oder als Ferro-66 (Promonta) in Milch, Kaffee oder Tee gegeben. Die Dosierung bei Säuglingen liegt zwischen 3×5 — 15 Tropfen (TÜRK, GLANZMANN). Größeren Kindern gibt man bis zu 4×30 Tropfen oder einen Eisenstoß mit $3 \times$ täglich 1 Teelöffel. Treten Durchfälle auf, so wird einige Tage ausgesetzt. Die Verträglichkeit ist jedoch im allgemeinen viel besser als die der anderen Präparate.

Wie TÜRK und GLANZMANN betonen, wurden mit dem askorbinsäuren Eisen Behandlungserfolge erzielt, die mit keinem anderen Eisenpräparat zu erreichen waren. Noch wichtiger als die Behandlung der schweren Fälle ist ihre Verhütung durch richtige Ernährung in Form frühzeitiger Zufuhr frischer Gemüse, Gemüsesäfte und Obst. Bei Frühgeburten und in der schlechter ernährten Bevölkerung kommen prophylaktische Eisengaben in Frage. Es gelingt dadurch nicht nur die Entstehung der Anämie zu verhüten, sondern es wird ein besseres Wachstum, sowie eine wesentliche Resistenzerhöhung gegenüber Erkrankungen der Verdauungs- und Atmungsorgane gewährleistet.

Alimentäre Eisenmangelanämien im Erwachsenenalter sehen wir fast ausnahmslos bei *Frauen*, bei denen die menstruellen Eisenverluste, sowie diejenigen durch Schwangerschaft, Wochenbett und Lactation infolge zu eisenarmer Ernährung nicht mehr völlig ersetzt werden können. Wir verdanken darüber vor allem FULLERTON, DAVIDSON und Mitarbeitern eingehende Studien in den ärmeren Bevölkerungsschichten Schottlands. Sie konnten zeigen, daß der Eisengehalt der Nahrung bei der ärmeren Bevölkerung nur 7,3 mg im Tag (gegenüber 15 mg normal) betrug, weil die wichtigsten Eisenquellen, namentlich Fleisch und Gemüse, fehlten. Der Einfluß von Menstruation, Schwangerschaft und Wochenbett kommt in ihrer Statistik, die 1500 Frauen umfaßt, dadurch zum Ausdruck, daß der Hb- und Erythrocytengehalt vom 20.—45. Lebensjahr ständig absinkt und die stärksten alimentären Anämien im Präklimakterium auftreten. Nach der Menopause steigen die Hb- und Erythrocytenzahlen wieder an. Eine ganz ähnliche Kurve hat WILLIAMSON an 455 Frauen gewonnen (s. Abb. 1, S. 6). Die Diagnose dieser rein alimentären Anämie wird dann gestellt werden können, wenn alle anderen Ursachen für einen Eisenmangelzustand ausscheiden und der Nachweis erbracht werden kann, daß die Nahrungseisenzufuhr tatsächlich unzulänglich war. Viel häufiger als diese reinen Formen wird der Nahrungseisenmangel als *ein* Faktor unter anderen Ursachen beim Zustandekommen des klinischen Bildes mitwirken. Zweifellos spielt der alimentäre Faktor auch bei der Chlorose und der essentiellen Hypochromanämie eine wichtige Rolle.

Bei *Männern* kommt eine rein alimentäre Eisenmangelanämie nur selten vor, da die physiologischen Eisenverluste in Form der abschilfernden Epithelien von Haut und Schleimhäuten, sowie der Haare so gering sind, daß sie praktisch keine Bedeutung haben. Der alimentäre Eisenmangel wird hier nur das Auftreten anderer Eisenmangelzustände begünstigen. Nur in den Entwicklungsjahren mit gesteigertem Wachstum ist eine *rein* alimentäre Eisenmangelanämie wie sie als „männliche Chlorose“ beschrieben worden ist, denkbar (s. Kapitel Chlorose).

Von großer praktischer Bedeutung ist die Tatsache, daß die Ulcusdiät sehr eisenarm ist und nach meinen Untersuchungen nur wenige Milligramm Eisen enthält. Diese Diät ist also nicht in der Lage die durch Ulcusblutung bedingten Eisenverluste zu ersetzen. Eine frühzeitige Eisenzufuhr ist deshalb gerade in diesen Fällen, wie schon oben erwähnt, besonders wichtig.

Auf mangelhafter Eisenzufuhr und Eisenausnutzung beruhen auch die hypochromen Altersanämien, die manchmal bei 70—80jährigen beobachtet werden. Eisengaben führen zu rascher Abheilung mit Vermehrung der Erythroblasten im Sternalmark (BARASCIUTTI).

Therapie. Die Beseitigung der alimentären hypochromen Anämie gelingt durch jede rationell durchgeführte Eisenbehandlung sehr rasch und ohne alle anderen Mittel. Alle rein diätetischen Verfahren können nicht annähernd so schnell den Schaden beheben. Eine richtige Ernährungsweise kommt weniger für die Behandlung als für die Prophylaxe in Frage. Die Nahrungsmittel, die

hier in Betracht kommen, sind in folgender Tabelle mit ihrem Eisengehalt angeführt. Es ist allerdings dabei zu beachten, daß der Eisengehalt der Gemüse und Früchte je nach dem Standort stark wechseln kann. Außerdem kommt es nicht nur auf die Menge des in den Nahrungsmitteln enthaltenen Eisens an, sondern auch auf die leichte Abspaltbarkeit unter der Einwirkung der Verdauungssäfte, sowie auf Begleitfaktoren, welche die Resorption teils begünstigen, teils hemmen können. Ein resorptionsbegünstigender Faktor ist das Vitamin C, resorptionshemmend wirken nach den Untersuchungen von LINTZEL organische Säuren, wie Milchsäure, Citronensäure, Weinsäure und Ameisensäure. Durch Zusatz solcher Säuren zur Nahrung konnte LINTZEL eine Anämie bei wachsenden Ratten erzeugen. In diesem Sinne spricht auch die Beobachtung, die mir ein Landpraktiker berichtete, daß junge Mädchen im Dorf durch übermäßigen Genuß von Citronensaft, der „kosmetisch“ wirken sollte, anämisch wurden. Die resorptionshemmende Wirkung der Citronensäure scheint demnach die Resorptionsförderung des Vitamin C-Gehaltes zu überdecken. Auch die „Bleichsucht“ begünstigende Wirkung des Essigs ist im Volksmund bekannt.

Tabelle 5. Eisenreiche Nahrungsmittel nach SCHALL-HEISLER.

Tierblut ¹ . . . 50—75 mg-%	Kohlrabi 34 mg-%	Pfifferlinge . . . 29 mg-%
Rindfleisch . . . 15 „	Sellerie 13 „	Gurken 30 „
Hühnerfleisch . . 13 „	Rettich 26 „	Tomaten 23 „
Wild 15 „	Meerrettich . . . 32 „	Zwetschgen . . . 20 „
Kalbsleber ² . . . 29 „	Lauch 59 „	Erdbeeren . . . 13 „
Rindermilz ² .56—100 „	Rotkraut 25 „	Hagebutten getr. 13 „
Aal 17 „	Endivien 40 „	Mandarinen . . . 52 „
Hering 28 „	Feldsalat 31 „	Erdnüsse 34 „
Grünkern 59 „	Kopfsalat 54 „	Haselnüsse . . . 25 „
Gries 59 „	Löwenzahn . . . 25 „	Cocosnüsse . . . 30 „
Grahambrot . . . 16 „	Spinat 43 „	
Pumpernickel . . 25 „	Linsen 36 „	

¹ Wenig ausnutzbar!

² Gut ausnutzbar!

Zur Verhütung der alimentären Anämie kommen also vor allem die grünen Gemüse in Frage, die neben viel Eisen auch reichlich C-Vitamin enthalten. Daneben stellen Rohleber, Milz und Fleisch besonders gute Eisen- und Vitaminquellen dar. Im Blut und Fleisch ist allerdings nur ein kleiner Teil des Eisens abspaltbar (LINTZEL, BARKAN). Inwieweit durch Mangel an C-Vitamin als dem physiologischen Reduktions- und Resorptionsfaktor des Eisens eine indirekte alimentäre Eisenmangelanämie entsteht, ist noch nicht restlos geklärt. Es ist daran zu denken, daß die hypochrome Anämie, die man beim Skorbut auch ohne Blutungen beobachtet (METTIER und CHEW, ROMINGER, EULER und MALMBERG), und die auf Vitamin C-Gaben sowie nach Citrin abheilt, letzten Endes auch als Eisenmangelanämie anzusehen ist. Ob das Vitamin C dabei nur für die Resorption des Eisens Bedeutung hat, oder direkt in die Blutbildung eingreift, müssen weitere Untersuchungen im Tierexperiment lehren.

e) Die Chlorose (Bleichsucht).

Begriff und Geschichtliches. Unter echter Chlorose verstehen wir heute die essentielle hypochrome Anämie der jungen Mädchen, die sich nach Eintritt der Pubertät unter Ausschluß anderweitiger Erkrankungen entwickelt und durch Eisen heilbar ist. Die Erkrankung war zu allen Zeiten bekannt, aber in ihrer Häufigkeit wechselnd, und ist auch heute trotz ihrer unzweifelhaften Abnahme seit der Jahrhundertwende keineswegs verschwunden (DENECKE, PATEK und HEATH, HEILMEYER). Bereits bei Hippokrates wird der Morbus virginum

als Krankheit der Mädchen in der Pubertät, die mit Blässe einhergeht und nach der Ehe verschwindet, geschildert. Im Mittelalter läuft sie unter verschiedenen Bezeichnungen, wie Jungfernkrankheit, febris alba virginea, morbus amatorius, bis sich allmählich der von VARRANDEUS (1629) herrührende Name „Chlorose“ einbürgert (ALDER). Eine eingehende Schilderung der Krankheit lieferte JOHANNES LANGE „De morbo virgineo“, Basel 1554. SYDENHAM (1661) und WILLIS (1681) beschreiben die Wirksamkeit der Eisentherapie. Die

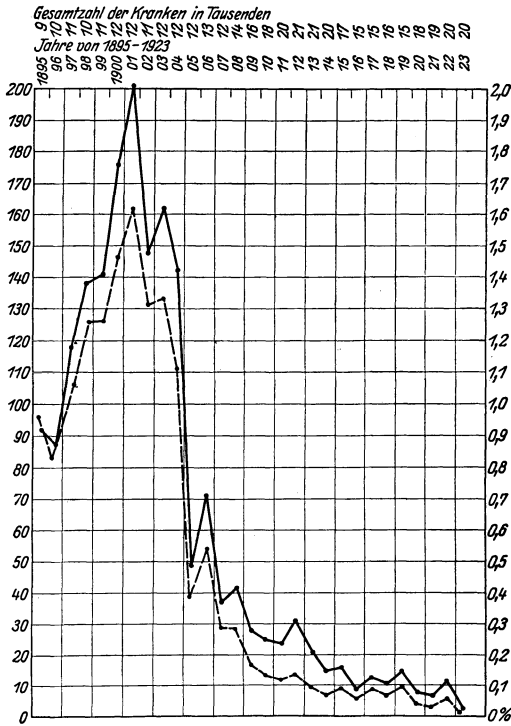


Abb. 49. Chlorosefrequenz im Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-St. Georg.
 — absolute Zahlen der Chlorosezugänge.
 - - - Chlorose in Prozent der Gesamtzahl der Kranken.
 (Nach BÜRGER.)

Tatsache, daß sich die Chlorose nur beim weiblichen Geschlecht und nur nach Eintritt der Geschlechtsreife findet, hat seit den ältesten Schilderungen bis zur Gegenwart die gedanklich nächstliegende Beziehung zur Genitalfunktion in den Vordergrund aller ätiologischen Erklärungsversuche gestellt. War es bei den Alten die unterdrückte Genitalfunktion, die das Blut verdirbt, so ist es bei v. NOORDEN, NÄGELI und MORAWITZ die endokrine Störung vor allem der Keimdrüsen. Erst durch die Möglichkeit der quantitativen Erfassung des zirkulierenden Serumeisens konnte ich die wahre Natur der Chlorose als Eisenmangelkrankung beweisen (1938), die schon auf Grund klinischer Untersuchungen von STOCKMAN 1895 und neuerdings von PATEK und HEATH 1936 behauptet worden ist. Die Zu- und Abnahme der Chlorosehäufigkeit am Ende des 19. und Anfang des 20. Jahrhunderts in verschiedenen Ländern geht aus beistehender Kurve (Abb. 49) eindrucksvoll hervor.

Das klinische Bild. Die subjektiven Symptome sind zunächst diejenigen aller Anämien, wie Herzklopfen, Kurzluftigkeit bei Anstrengungen, Schwindel, Ohrensausen, Kopfschmerzen, in schweren Fällen Neigung zu Ohnmachten, Frieren. Das Besondere gegenüber anderen Anämien liegt, wie alle Chlorosekennner ziemlich übereinstimmend hervorheben, in dem stärkeren Hervortreten allgemeiner Müdigkeit und Erschöpfbarkeit mit Steigerung des Schlafbedürfnisses. Dieses ist am Morgen am stärksten, abends häufig gering. Vielfach hört man Klagen über eine gewisse Nervosität und Reizbarkeit, die seit Beginn der Erkrankung zugenommen habe. In alten Schilderungen werden die chlorotischen Mädchen vielfach als hysterisch bezeichnet. Die gemeinsamen Beziehungen, die man bei beiden Erkrankungen zum Genitalapparat annahm, mögen hierbei unterbewußt mitgewirkt haben. NÄGELI dagegen fand die Psyche bei seinen Chlorosen weitgehend normal, wie überhaupt die gesamte Symptomatologie in allen älteren Schilderungen stark durch das Licht der herrschenden Theorie gefärbt erscheint. So sind bei GRAWITZ die Bleichsüchtigen stark neurotisch, bei NOTENAGEL verstopft, bei NÄGELI endokrin.

Zweifellos herrscht eine außerordentliche Vielseitigkeit der Beschwerden vor, und kein Fall gleicht dem anderen.

Der Befund. Im Vordergrund steht die auffallende Blässe der Haut, die oft ins grünliche spielt und der Krankheit den Namen gegeben hat. Auch die Schleimhäute sind blaß, das ganze Gesicht manchmal pastös, wie überhaupt eine gewisse Ödemneigung zum Krankheitsbild gehört. Auffallend ist eine allgemeine Pigmentarmut der Haut, besonders an den bedeckten Körperstellen („Alabasterweiß“), was zu kühnen Theorien über die Beziehung der Erkrankung zur Nebennierenfunktion Veranlassung gegeben hat (ALDER). In manchen Fällen wird die Blässe durch Gefäßerweiterung überdeckt (blühende Chlorosen).

Die Gesamtkonstitution zeigt als übereinstimmenden Befund aller Chlorosekenner die Häufigkeit eines starken Längenwachstums. Dieses geht oft dem Ausbruch der Erkrankung voraus. Im übrigen gehen die Schilderungen der Chlorosekonstitution sehr auseinander. NÄGELI schildert sie als kräftig, oft viril, mit leicht hypoplastischen und infantilen Sexualorganen. In älteren Darstellungen (HUFELAND) sind gerade Zartheit und Schwäche des Körpers die disponierenden Momente der Bleichsucht. Unter dem Einfluß der Keimdrüsentheorie wurde besonders eine Unterfunktion der Ovarien konstruiert, die in dem Nachlassen oder Aufhören der Menses ihren deutlichsten Ausdruck finden sollte. Hier muß betont werden, daß in allen Krankengeschichten älterer und neuerer Autoren übereinstimmend mitgeteilt wird, daß in allen Fällen die Menstruation zu normaler Zeit und in normaler Stärke begonnen hat. Erst mit der Entwicklung der Chlorose werden die Menses häufig schwächer oder versiegen manchmal. Das ist also *Folge*, nicht Ursache der Erkrankung! Die Konzeption ist keinesfalls vermindert.

An den einzelnen Organen finden sich keine pathologischen Befunde, soweit sie nicht, wie Dilatation und Geräusche am Herzen, darunter das Nonnensausen, durch die Anämie bedingt sind. Atonie und Ptose des Magens, die MEINERT an über 100 Fällen fand, bestand auch in meinen Fällen regelmäßig. Die Sekretion des Magens ist meist normal, ein Milztumor wird fast immer vermißt. Zwei Besonderheiten verdienen Beachtung. Einmal die erhöhte Ödembereitschaft, die vielleicht Ausdruck einer Capillarschädigung durch Sauerstoffmangel (enorme Hb-Verminderung!) oder Folge einer Eiweißverminderung des Plasmas ist. Sie findet sich nur in den schweren Fällen und führt zum pastösen Aussehen, zu Anasarka an den abhängigen Körperteilen, mitunter aber auch zu Hirndruck (Kopfschmerzen), Retinaödem und Stauungspapille. Die zweite Besonderheit liegt in der Neigung zu Venenthrombosen, die der häufigen Thrombotose entspricht.

Der starke Hb-Mangel findet seinen Ausdruck auch in den verminderten Hämoglobinabbauprodukten im Blutserum und Harn. Das Serum ist oft wasserhell, manchmal auch leicht grünlich, die Blauextinktion stets niedriger als normal. Das Serumeiweiß ist oft vermindert bei normalem Albumin-Globulinverhältnis (NÄGELI). Dasselbe Farbbild zeigt der stets hellgelbe Harn, der alle pathologischen Reaktionen vermissen läßt.

Der Blutbefund ist der aller *Eisenmangelanämien*. Er läßt sich von dem einer chronischen Blutungsanämie oder der achylischen Chloranämie *nicht* unterscheiden. Er hängt von der Schwere der Erkrankung ab. Immer ist der Färbeindex erniedrigt, das Zellvolumen vermindert, der Zelldurchmesser häufig klein (Mikrocytose), wenn auch Makrocyten nicht fehlen. Immer sind die Zellen dünn infolge der mangelnden Hb-Füllung. Die schwersten Fälle zeigen hochgradige Anisocytose bis Poikilocytose, sowie die Zeichen einer schweren Regenerationsstörung in Form von basophiler Punktierung, Normoblasten, JOLLY-Körpern. Die Leukocyten sind oft vermindert, die NÄGELISCHE Lymphopenie wurde von

mir nicht beobachtet. Die Retikuloeyten sind relativ meist normal oder wenig vermehrt, absolut meist vermindert. Die Blutplättchen dagegen sind stets in normaler Zahl oder vermehrt (Thromboseneigung!) vorhanden. Besonders schön tritt bei schweren Chlorosen die mangelhafte Hb-Füllung im gefärbten Blutaussstrich in Form der großen Dellenbildung zutage; oft deutet nur mehr ein zarter Ring das Vorhandensein des Erythrocyten an (s. Abb. 43, S. 104).

Bei der Seltenheit der Erkrankung in der Gegenwart seien zwei typische Krankengeschichten von jüngst beobachteten Chlorosen kurz mitgeteilt.

L. V., Krankeng. Nr. 1285, 1937. 18jährige Zuschneiderin in einer Wollwarenfabrik; seit einem halben Jahr in zunehmendem Maße müde und kraftlos, Aussehen allmählich blasser, starkes Schlafbedürfnis. Sie legt sich Sonnabend Nachmittag bereits schlafen und schief auch den größten Teil des Sonntags durch, um am Montag wieder etwas leisten zu können. In letzter Zeit wurde es ihr häufig schwarz vor den Augen, und sie drohte ohnmächtig zu werden. Oft Herzklopfen und Beklemmungsgefühl auf der Brust. In letzter Zeit Appetit- und Gewichtsabnahme. Menarche mit 13 Jahren, seitdem regelmäßig von 3—4 Tagen Dauer, etwa 2 Binden täglich. Erst in der letzten Zeit, nachdem ihre Erkrankung schon $\frac{1}{2}$ Jahr bestanden hat, hat die Regelblutung abgenommen und dauert nur mehr 2 Tage. In den letzten beiden Jahren vor Eintritt der Erkrankung ist sie sehr stark gewachsen, von 40 Schülerinnen war sie die Zweit- oder Drittgrößte. Als Kind war sie immer etwas ängstlich und schreckhaft. Wegen pavor nocturnus mit 7 Jahren in der Nervenlinik. Eine Schwester mit 17 Jahren Suicid. Mutter als junges Mädchen bleichsüchtig. Als Ursache ihrer Erkrankung gibt sie die schlechte Kost an, die sie nach dem Tode ihrer Mutter vor 6 Jahren seitdem bei ihrer Stiefmutter erhalten hat. Die Ernährung bestand hauptsächlich aus Wassersuppen, Reis und Kartoffelbrei, abends Schwarzbrot mit aufgestreutem Zucker und Kaffee. Fleisch nur 2mal wöchentlich, frisches Gemüse 1mal in der Woche, im Winter gar nicht. Eine Schwester, die ebenfalls bei der Stiefmutter gewohnt hat, wurde bei dieser Ernährung im Laufe der Jahre auch müde, bekam Ohnmachtsneigung. Sie siedelte dann zu ihren künftigen Schwiegereltern über und erholte sich dort in kurzer Zeit.

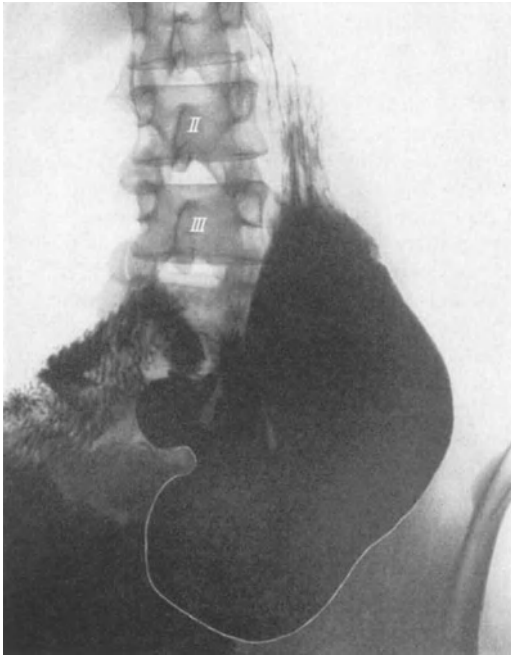
Befund: Großes gut gewachsenes Mädchen (1,69 m, 52,3 kg). Blasse leicht grünliche Hautfarbe, leichte Vergrößerung der Schilddrüse. Bei der Breipassage fiel eine hochgradige Ptose und Atonie des Magens auf. Nach $2\frac{3}{4}$ Stunden noch 4 Querfinger Magenrest. Säuresekretion normal. Herzaktion beschleunigt (110), keine Geräusche. Übrige Organe o. B. Keine Fokalinferkte.

Blutbefund bei Klinikaufnahme: Hb 8 g = 50%, Erythrocyten 4,3 Millionen, F. I. 0,56. Leukocyten 5200, davon 60% Segment., 1% Basophile, 1% Eosinophile, 38% Lymphocyten, 10% Retikuloeyten, davon Gruppe I:3, Gruppe II:2, Gruppe III:3, Gruppe IV:2, also *starke Reifungsstörung*. Ery. Vol. $57 \mu^3$! Mittlerer Durchmesser 7,6 μ , ideale Dicke 1,25 μ ; sphärischer Index 0,15, also hochgradige Planocytose, dementsprechend im Blutaussstrich starke Dellenbildung, Anulocyten. Senkung nach WESTEREGREN: 5, 11, also völlig normal trotz Anämie. Wasserhelles Serum Eb 0,3.

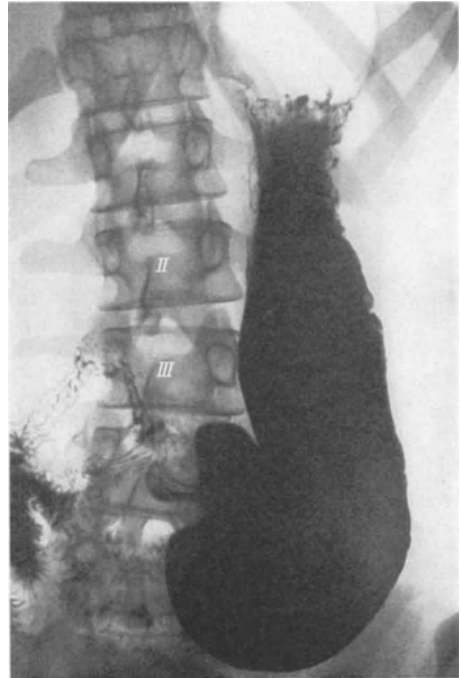
Unter energischer kombinierter intravenöser und peroraler Behandlung mit askorbin-saurem Eisen wurde nach 10 Wochen ein Hb-Wert von 17,2 g = 108% und 5,2 Millionen Erythrocyten erreicht. Die Patientin fühlte sich kraftvoll und stark und hat ihren Blutbestand bis heute unter dauernder geringer Eisenzulage zur Nahrung aufrechterhalten. Erstaunlich war die Änderung der Magenmotilität nach vollendeter Behandlung. Der Magen steht viel höher, zeigt einen viel besseren Tonus, nach 3 Stunden vollständige Entleerung (Abb. 50a und b).

Fall 2. R. Sch., Krankeng. Nr. 2250, 1937. Das 15jährige Lehrlingmädchen in einem Gummiwarengeschäft bemerkte seit 5 Monaten vor Klinikaufnahme eine zunehmende Blässe, starke Müdigkeit und Kopfschmerzen, die sie früher nie kannte. Dazu Appetitabnahme und ein Verlangen nach besonders sauren Speisen, z. B. nach Heringen und sauren Gurken. Zuletzt öfter Schwindelanfälle und Schwarzwerden vor den Augen. Eines Tages, nachdem sie ein Sonnenbad genommen hatte, brach sie ohnmächtig im Geschäft zusammen. Früher immer gesund und blühend. Als Kind etwas zart und „nervös“. Die Ernährung zu Hause war gut, allerdings hatte sie Gemüse und Salate nicht gerne gegessen. In den letzten 2 Jahren war sie sehr stark überanstrengt. Neben ihrer Berufstätigkeit im Geschäft, von 8 Uhr morgens bis 19 Uhr mit $\frac{1}{2}$ stündiger Mittagspause, nahm sie abends noch Stenographie- und Schreibmaschinenunterricht, ferner Turnstunden und Betätigung in der Jugendorganisation. Sie kam meist erst um $10\frac{1}{2}$ Uhr, manchmal auch $11\frac{1}{2}$ Uhr nach Hause. Menarche mit 13 Jahren, immer regelmäßig und von normaler Stärke. Erst in letzter Zeit nach dem Auftreten ihrer Krankheit ist die Regel schwächer geworden. Die übrigen Geschwister der Familie sind gesund und haben einen normalen Blutbefund. Nur die Mutter besitzt einen niedrigen Hb-Wert von 13,4 g. Sie war als Mädchen zwar nicht ausgesprochen bleichsüchtig, hat aber blutbildende Medizin verordnet bekommen, weil sie blaß aussah.

Der zugezogene Hausarzt stellte 34% Hb fest und ordnete Krankenhausaufnahme an. Unter Eisenbehandlung Hb-Anstieg auf 65% in 4 Wochen, damit nach Hause entlassen. Nachdem sie noch 8 Wochen zu Hause mit Eisen behandelt wurde, nahm sie ihre Arbeit wieder auf. In dieser Zeit hat sie kein Eisen mehr genommen, sondern das Leberpräparat Hepamult. Daraufhin neue Verschlechterung und Einweisung in die Klinik. Status: Zartes graziöses Mädchen mit blasser Haut und blassen Schleimhäuten, Größe 1,56 m, Gewicht 40,5 kg. Die Breipassage ergab auch hier einen ptotisch-atonischen Magen, nach 2½ Stunden noch Schleimhautbelag. Übrige Organe: o. B.



a



b

Abb. 50a und b. a Magen des Falles 1 sofort nach Breifüllung vor Beginn der Behandlung (Hb 49%). b Magen desselben Falles wie 50a sofort nach Breifüllung nach Abschluß der Chlorosebehandlung (Hb 108%). (Eigene Beobachtung.)

Blutbefund: Hb 58%, Erythrocyten 3,5 Millionen, F. I. 0,8; Leukocyten 7800, davon 35% Lymphocyten, 12% Retikuloeyten, Erythrocyten-Vol. $74 \mu^3$, mittlerer Durchmesser $7,2 \mu$, mittlere Dicke $1,8 \mu$, sphärischer Index 0,25. Sehr helles Serum, E_b 0,57, Senkung: 13,40 nach WESTERGRÉN. Unter energischer Eisenbehandlung Anstieg des Hb auf 99%, Erythrocyten auf 5 Millionen.

Eisenstoffwechselbefunde. Von entscheidender Bedeutung für die Klärung der Chlorosefrage waren die Befunde des Eisenstoffwechsels, die ich zuerst bei den geschilderten beiden Fällen erhoben habe und inzwischen an weiteren Fällen bestätigt erhielt. Der zirkulierende Eisengehalt des Blutplasmas erwies sich im ersten unbehandelten Fall als extrem erniedrigt. Bei mehrfacher Kontrolle konnte ich Werte zwischen 4–5 $\gamma\%$ feststellen. Das Serum war also praktisch eisenfrei. Im zweiten, schon vorbehandelten Fall zeigte das Serum-eisen immer noch den niedrigen Wert von 38 $\gamma\%$. Im Laufe der Eisenbehandlung stiegen die Werte langsam an, wurden aber erst längst nach Erreichung eines normalen Blutbefundes allmählich normal. Von besonderer Bedeutung war der Ausfall des Eisenresorptionsversuchs. Auf 1 g ferrum reduct. per os war in beiden Fällen gar keine oder nur eine sehr geringe Resorption auf dem Höhepunkt der Erkrankung nachweisbar. Nach Abschluß der Behandlung dagegen

fanden wir in beiden Fällen nach derselben Eisengabe eine ausgezeichnete Resorption (s. Abb. 51). Es liegt also bei der Chlorose auf dem Höhepunkt der Erkrankung eine reversible Eisenresorptionsstörung vor.

Pathogenese. Die Vorstellungen, die man sich bisher über das Wesen der Chlorose gemacht hat, haben heute nur mehr historische Bedeutung. Sie gehen sämtlich am Kernpunkt, nämlich der Eisenmangelstörung, vorbei, wenn sie auch manchmal die Wahrheit streifen. So betrachteten GRAWITZ und REINERT die Bleichsucht als Neurose, MEINERT als Folge der Gastropiose, NOTHNAGEL als Ausdruck gesteigerter Darmfäulnis und Verstopfung, DENECKE als Folge der Schnürung des Leibes durch das Korsett. Seit v. NOORDEN und NAEGELI steht die Theorie der Keimdrüseninsuffizienz im Vordergrund, die NAEGELI als Ausdruck einer Mutation betrachtet hat. Aber gerade diese Theorie erscheint mir die schwächste von allen. Eine erbteste Mutation verschwindet nicht von einer Generation zur anderen. Außerdem ruft selbst die totale Entfernung der Ovarien keine Chlorose hervor, und die Ovarialtherapie hat sich als völlig nutzlos erwiesen. Der einzige tatsächliche Stützpunkt der Theorie, das Schwächerwerden der Menses, ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle Folge und nicht Ursache der Erkrankung, denn es folgt meist eine beträchtliche Zeit dem Ausbruch der Erkrankung nach. Dasselbe zeigt der Tierversuch (G. SUNDELIN s. unten). Ich habe diese Gesetzmäßigkeit nicht nur durch eigene Beobachtung, sondern auch bei Durchsicht der Krankenberichte früherer Autoren stets bestätigt gefunden. Dazu kommt, daß die von allen Autoren berichtete gute Konzeptionsfähigkeit sicher alles andere als eine konstitutionelle Unterfunktion des Genitalapparates beweist.

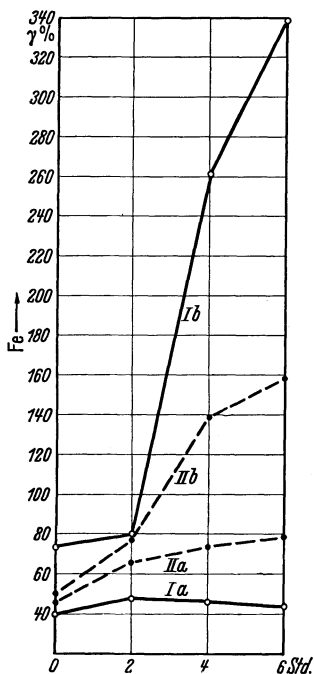


Abb. 51. Eisenresorption vor und nach Eisenbehandlung bei 2 Chlorosefällen nach 1 g ferr. reduct. per os (Ia und IIa vor, Ib und IIb nach Behandlung). (Nach HEILMEYER.)

Auf der anderen Seite zeigen die Eisenbefunde mit Sicherheit, daß ein Eisenmangelzustand stärksten Ausmaßes vorliegt. Wenn das dem Knochenmark zuströmende Blut fast kein Eisen mehr enthält, so muß die Hb-Bindung Not leiden. Ein weiterer Beweis der Eisenmangelnatur der Chlorose liegt darin, daß der morphologische Blutbefund mit dem aller anderen Eisenmangelanämien einschließlich der experimentell erzeugten (M. B. SCHMIDT) restlos übereinstimmt. Weiterhin zeigt die Symptomatologie der Chlorose die enorme Müdigkeit und Schlaptheit, die viel stärker ist, als dem Grade der Anämie entspricht, und die immer schon der älteren Autoren darauf hinwies, daß eine allgemeine Störung hinter der Bluterkrankung stecken müsse. Heute sind uns diese Symptome als typische Eisenmangelsymptome auch aus dem Tierexperiment geläufig, wie M. B. SCHMIDT an Mäusen, F. MÜLLER an Hunden gezeigt hat. Wir können aus diesen Experimenten auch das Nachlassen der Menstruationsblutung und andere leicht endokrine Züge im Bild der Chlorose verstehen. Unter dem allgemeinen Eisenmangel leiden die verschiedensten Organe und M. B. SCHMIDT hat besonders an der Thymusdrüse eine starke Hypoplasie bei den eisenarm ernährten Tieren beobachtet. GÖSTA SUNDELIN fand bei Ratten nach Blutungsanämie eine deutlich verminderte Funktion der Eierstöcke. Als letzten Beweis der Eisenmangelnatur kann man endlich den außerordentlichen Erfolg der Eisenbehandlung anführen, wie er nur bei

Eisenmangelanämien und sonst bei keiner anderen Anämieform in diesem Ausmaß zu verzeichnen ist. Kann somit an der Eisenmangelnatur der Chlorose kein Zweifel sein, so muß die Frage erörtert werden, durch welche Faktoren dieser Mangel verursacht ist. Ich lege Nachdruck auf die Mehrzahl des Wortes, da die Genese aller Eisenmangelanämien das Zusammentreffen mehrfacher Bedingungen aufzeigt. Ich möchte damit beginnen, daß die chlorotischen Mädchen recht häufig, wie auch unsere beiden Fälle zeigen, chlorotische Mütter haben. NÆGELI war von der Heredität der Chlorose überzeugt. Daß diese Heredität aber nicht auf einem Gen beruht, ist aus dem plötzlichen Verschwinden der Chlorose klar. Andererseits haben die Versuche von M. B. SCHMIDT an Mäusen gezeigt, daß bei eisenarmer Ernährung der Tiere die Chlorose erst in der 3. Generation in Erscheinung tritt. Wir haben hier also ein vererbtes Leiden vor uns, das nicht durch eine in den Genen fixierte Erbanlage, sondern einfach durch Materialmangel der Mutter und dadurch bedingte schlechtere Materialausstattung des Kindes hervorgerufen wird. Inwieweit ein solcher Modus auch für die menschliche Chlorose gilt, ist natürlich nicht sicher zu entscheiden, aber es erscheint durchaus möglich, zumal auch die klinische Beobachtung dafür spricht.

Ein zweiter pathogenetischer Faktor für das Zustandekommen des Eisenmangels der chlorotischen Mädchen liegt in dem starken *Eisenverbrauch der Wachstumsperiode* (Abb. 52). Auf Grund der

Durchschnittszahlen des Körpergewichts nach den Tabellen von PIRQUET, FEER und KEY für Knaben und Mädchen wurden die Wachstumskurven ermittelt, welche zeigen, daß bei Mädchen mit dem Eintritt der Pubertät ein besonders rasches Wachstum einsetzt, während die Kurve der Knaben erst später steiler wird. Das schnelle Wachstum bedingt einen erheblich stärkeren Eisenverbrauch vor allem für den Aufbau des Muskelfarbstoffs und des Blutfarbstoffs. Es werden also die Eisenreserven von der Pubertät an viel stärker angegriffen als vorher. Es ist der zweite kritische Zeitpunkt des Eisenstoffwechsels. Damit ist auch verständlich, daß gerade besonders rasch gewachsene Mädchen (s. Fall 1) besonders häufig chlorotisch werden. Dazu kommt als dritter Faktor das Auftreten der Menstruation mit den dadurch bedingten Eisenverlusten nach außen. Jede Regelblutung kostet dem weiblichen Organismus etwa 25—50 mg Eisen, in Fällen verstärkter Blutung noch mehr. Diese Menge muß also noch überschießend über den gesteigerten Wachstumsverbrauch der Nachpubertätszeit aus der Nahrung beschafft werden. Diese Überlegungen machen das Erscheinen der Chlorose erst nach Eintritt der Menarche verständlich. Aus der Tatsache, daß beim Manne solche zusätzlichen Eisenverluste nicht in Frage kommen, ist die Seltenheit der männlichen Chlorose ohne weiteres klar. In der obigen Abbildung habe ich auf Grund der Wachstumskurve und der zusätzlichen menstruellen Eisenverluste den Eisenverbrauch der wachsenden Mädchen berechnet. Man erkennt die außerordentliche Steigerung des Verbrauchs von der Pubertät an.

Die Deckung dieses gesteigerten Verbrauchs hat eine *Ernährung* zur Voraussetzung, die in bezug auf ihren Eisengehalt besonders hochwertig sein muß,

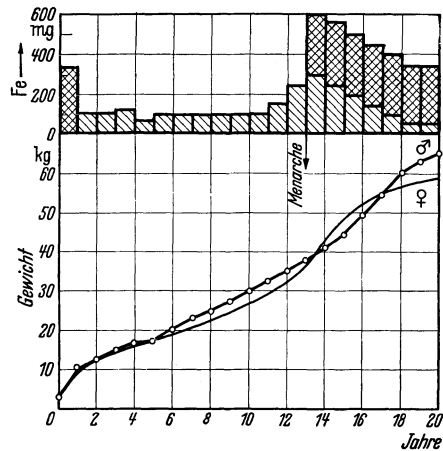


Abb. 52. Kurve des weiblichen und männlichen Wachstums (nach PIRQUET-FEER) vom 1.—20. Jahr (untere Kurven), sowie des dadurch bedingten und durch Hinzutreten der Menarche zusätzlich erhöhten Eisenbedarfs der Mädchen (obere Säulen).

wenn nicht eine allmähliche Erschöpfung der Depots und ein Eisenmangelzustand auftreten soll. Damit kommen wir zum vierten Faktor in der Pathogenese des Eisenmangelzustandes. Er ist vielleicht der bedeutsamste des ganzen Geschehens, denn erst auf seinem Boden gewinnen die anderen Faktoren Bedeutung. Ich meine den Ernährungsfaktor. Von alten Chlorosekennern ist immer wieder darauf hingewiesen worden, daß Ernährungsschäden die Entstehung der Chlorose begünstigen. So schreibt CLASSEN, der am Ende des vorigen Jahrhunderts sehr viele Chlorosen in seiner Landpraxis in Holstein sah, daß die Kost dort bei den Landmädchen sehr unzweckmäßig gewesen war. Es werde viel zu wenig Gemüse gegessen. „Als man morgens Grütze aß statt Kaffee, der jetzt in Mode gekommen ist, war die Bleichsucht unbekannt.“ Trotz dieser Feststellung mißt er nicht der Ernährung, sondern dem Aufkommen des Korsetts die Hauptschuld für die Entstehung der Chlorose zu. Als Hauptgegenbeweis für die Ernährungstheorie der Chlorose wird der Krieg und die Hungerblockade in Deutschland angeführt, die keineswegs mit einer Zu-, sondern eher Abnahme der Chlorose einherging. Es wird dabei aber nicht beachtet, daß die Chlorose nicht als allgemeiner Nährschaden, sondern nur als eine spezifische Mangelerscheinung von *Eisen* zu deuten ist. Aber gerade die Kriegskost zwang zu einem gesteigerten Verbrauch von Gemüse, die eine reichliche Eisenzufuhr sicherten. Andererseits fanden alle diejenigen Autoren, welche auf den Eisengehalt in der Ernährung der Chlorotischen achteten, daß eine zu geringe Eisenzufuhr stattgefunden hatte. STOCKMAN berichtet über Analysen der Nahrung von 3 Fällen bereits 1895, daß die mittlere Eisenzufuhr dieser Kranken nur 1,3—3,2 mg täglich betrug. In jüngster Zeit haben PATEK und HEATH den Eisengehalt der Nahrung von Chlorosen untersucht und fanden diesen mit 5,4 mg täglich gerade groß genug, um den normalen Hb-Spiegel aufrecht zu erhalten, keinesfalls aber genügend, um den gesteigerten Ansprüchen des Wachstums und des Ersatzes von Blutverlusten zu genügen. Auch sie sehen deshalb die Chlorose als Eisenmangelkrankung an. Daß der von uns geschilderte erste Fall zweifellos ebenfalls unter dem Einfluß einer mangelhaften Diät erkrankte, zeigt mit geradezu experimenteller Sicherheit das Verhalten der Schwester, die unter denselben Erscheinungen zu erkranken anfang, nach Übergang zu besserer Ernährung aber wieder gesundete. Aber es gab und gibt Fälle, die trotz normaler Ernährung, wie in dem oben geschilderten Fall 2, an Chlorose erkrankten. Es war ja auch schon früher bekannt, daß oft nur ein Geschwister an Chlorose erkrankte, während die anderen gesund blieben trotz gleicher Ernährung. Es kommt hier noch ein fünfter individueller Faktor hinzu, der in der Resorptionsfähigkeit für Eisen gelegen ist. Meine Untersuchungen haben gezeigt, daß in den beiden geschilderten Fällen eine hochgradige Resorptionsstörung für Eisen vorlag. Die erfolgreiche perorale Eisenbehandlung spricht nicht gegen diese Tatsache, geben wir doch dabei Dosen, die tausendmal höher liegen als die Nahrungseisenmenge und die auch bei der achylischen Chloranämie wirksam sind, obwohl bei dieser Erkrankung die Störung der Eisenresorption unzweifelhaft ist. Bei so gewaltiger Überdosierung werden auch trotz hochgradiger Resorptionsstörung kleine Mengen resorbiert, die zur Hb-Bildung ausreichen. Die Besonderheit der chlorotischen Resorptionsstörung im Gegensatz zur achylischen liegt darin, daß erstere reversibel ist, letztere nicht. Bei der Chlorose liegt eine funktionelle Störung der resorbierenden Dünndarmschleimhaut vor. Wir kennen zwar den Resorptionsvorgang des Eisens im einzelnen nicht, aber es ist sehr wahrscheinlich, daß er wie alle anderen Funktionen der Verdauungsorgane vom vegetativen Nervensystem aus beeinflußt wird. So läßt sich verstehen, daß hochgradige körperliche und seelische Belastungen, Überarbeitung (wie in unserem 2. Fall), Heimweh, sexuelle Komplexe,

die von alten Ärzten immer wieder für die Chloroseentstehung angeführt worden sind, doch eine gewisse Bedeutung dabei haben. Selbst ein Einfluß des Korsetts auf die Eisenresorption wäre denkbar. Auf motorischem Gebiet zeigen die geschilderten beiden Fälle einen Parallelvorgang in der hochgradigen Atonie des Magens, die im ersten Fall nach Behandlung verschwand, im zweiten nicht. Auch die Resorptionsstörung wird durch die energische Eisenbehandlung beseitigt, und man geht wohl nicht fehl, hier einen *Circulus vitiosus* zu sehen, der durch eine erfolgreiche Eisenbehandlung durchbrochen wird. An die Möglichkeit des Auftretens eisenresorptionshemmender Stoffe wie organischer Säuren durch abnorme Gärungsvorgänge im Magen-Darm (LINTZEL) soll ebenfalls erinnert werden.

Die Pathogenese der Chlorose erscheint nach dem Gesagten aus vielen Faktoren aufgebaut, die das nachstehende Schema (Abb. 53) am besten illustriert.

Die verschiedenen Faktoren werden im einzelnen Fall verschieden betont auftreten, so daß einmal mehr die Ernährungsstörung, ein andermal die

Eisenresorptionsstörung stärker im Vordergrund stehen mag. Ist es aber einmal zu den ersten Krankheitserscheinungen gekommen, so wird durch die wechselseitige Steigerung der Störungen rasch das volle Bild sich entwickeln.

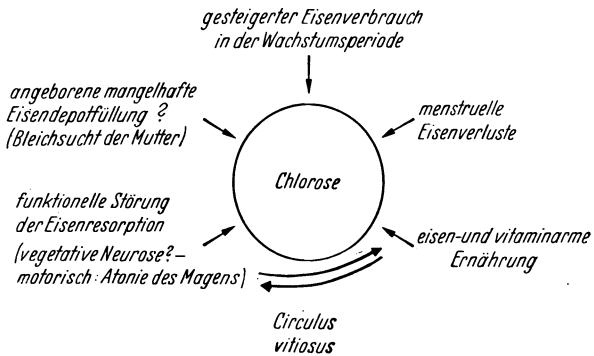


Abb. 53. Die pathogenetischen Faktoren bei der Chloroseentstehung. (Nach HEILMEYER.)

Formen der Chlorose. Man hat früher, als die Krankheit sehr verbreitet war, verschiedene Formen unterschieden. Neben der akuten *Pubertätschlorose* mit ihrem charakteristischen zeitlichen Beginn und ihrer Ausheilung nach Abschluß des Körperwachstums, einer Zeit, die häufig mit der Ehe zusammenfiel und deshalb letzterer eine besondere Bedeutung für die Chloroseheilung verschaffte, die auf dem Wege einer Beseitigung seelischer Komplexe auch nach meiner Auffassung möglich ist, wurden die *Spätklorosen* unterschieden, bei denen die Krankheit nicht oder nur vorübergehend abheilte. Sie erstreckten sich bis an die Grenze des Klimakteriums. In diesen Fällen wirkten sich Schwangerschaften ganz besonders ungünstig aus. Das erscheint uns heute unter dem gesicherten Aspekt der Eisenmangeltheorie restlos klar, stellt doch die Schwangerschaft einen ungewöhnlich großen Eisenverlust dar, der die immer noch mangelhaft gefüllten Depots aufs neue entleert. Einen Teil dieser Fälle müssen wir heute zur achylischen Chloranämie rechnen. Als eine weitere Form wurden seit LAACHE die *larvierten* Chlorosen beschrieben, auf die vor allem SAHLI und MORAWITZ hinwiesen. Sie zeigten chlorotische Beschwerden bei nur geringer Verminderung des Hämoglobins. NAEGELI hat sie nicht anerkannt. Es scheint mir aber, daß sie auch heute noch recht häufig sind, wenn man darunter einen leichten Eisenmangelzustand in der Pubertätszeit versteht. Untersucht man junge Mädchen zwischen 16 und 25 Jahren der minderbemittelten Bevölkerungsschichten, so findet man recht häufig 10—20% niedrigere Hb.-Werte als bei gut genährten Frauen späteren Alters. Auch der Eisenspiegel ist häufig an der unteren Grenze der Norm oder sogar pathologisch tief. Dieselben Befunde konnten DAVIDSON, FULLERTON und CAMPBELL in England, SANKARAN und RAJAGOPAL in Südindien erheben. Gibt man solchen Mädchen eine kleine

Eisenzulage zur Nahrung, so hebt sich der Hb-Spiegel ganz bedeutend und erreicht bei lange fortgesetzter Eisenmedikation nicht selten den Hb-Gehalt des Mannes. Es entsteht die Frage, ob der physiologische Unterschied im Hb- und Erythrocytengehalt, sowie im Plasmaeisen, der erst mit der Pubertät beginnt und nach dem Klimakterium wieder verschwindet, nicht überhaupt Ausdruck eines leichten Eisenmangelzustandes der Frau infolge der menstruellen Blutverluste ist (HEILMEYER, SKOUGE). Die larvierten Chlorosen würden dann nur eine stärkere Betonung dieses physiologischen Eisenmangelzustandes bedeuten.

Die Abnahme der Chlorose in der Gegenwart. Daß die Chlorose etwa seit der Jahrhundertwende in starkem Rückgang begriffen ist, ist eine gesicherte Tatsache (v. HOESSLIN, CLASSEN, DENECKE, HOFFMANN u. a.). Die Verbesserung der Diagnostik hat zwar wesentlich dazu beigetragen, durch Ausscheidung vieler Tuberkulosen und blutender Magengeschwüre, vielleicht auch mancher Rheumatismusanämien, die Anzahl der Chlorosediagnosen zu vermindern. Aber auch die *echte* Chlorose ist viel seltener geworden. Man hat viele Ursachen dafür angeführt, wie das Verschwinden des Korsetts (DENECKE), Zunahme der laienhaften Anwendung von Eisenpräparaten (NAEGELI), Verbesserung der allgemeinen Lebenslage, Arbeiterschutzgesetze u. a. mehr. Nachdem wir heute die Eisenmangelnatur der Chlorose erkannt haben, müssen wir in der Ernährungsänderung in bezug auf den Eisengehalt der Nahrung und derjenigen Vitamine, welche die Eisenresorption fördern, den wesentlichsten Faktor sehen. Die Ernährungsänderung fängt bereits beim Säugling an, der durch die moderne Volksaufklärung und durch Mütterberatungsstellen in Stadt und Land frühzeitig eisenhaltige Nahrungszulagen in Form von frischen Gemüsen und Fruchtsäften erhält, was früher unbekannt war. Dazu kommt die Stillpropaganda, die in demselben Sinne wirkt. Aber auch die heranwachsende Jugend wird heute anders ernährt wie früher. Wie viel mehr an Früchten und Gemüsen, wie Tomaten, Apfelsinen, Bananen, Salate, verzehren wir heute als zur Zeit unserer Großeltern!

Neben dieser Umstellung der Ernährung dürfte vielleicht auch der Wegfall psychischer Belastungen im Leben der jungen Mädchen eine Rolle spielen, die zu funktionellen Eisenresorptionsstörungen Anlaß geben konnten. Wir können PATEK und HEATH zustimmen, wenn sie sagen: „The environmental changes and the emancipation of women from a cloistered sedentary life, which has taken place undoubtedly, lead to a better appetite and to a diet richer in iron-containing foods“, und zu einer besseren Eisenresorption, möchte ich noch hinzufügen.

Diagnose und Therapie. Die Diagnose der echten Chlorose ist insofern nicht ganz einfach, als alle anderen Erkrankungen, die zu hypochromer Anämie führen können, auszuschließen sind. Hier sind besonders zu nennen: Tuberkulose, Ulcus ventriculi et duodeni, Genitalblutungen verschiedenster Genese, Colitis haemorrhagica, Hämorrhoidalblutungen, rheumatische Infektion und die dazu gehörigen Krankheitsbilder, wie Endokarditis, Nephritis. Manchen mir als Chlorose zugegangenen Fall konnte ich als eines dieser Krankheitsbilder aufklären. Entsprechend unserer Definition spreche man nur von Chlorose bei weiblichen Personen zwischen 15 und 25 Jahren. Die Diagnose Spätklorose ist nur dann erlaubt, wenn es sich wirklich um eine nicht ausgeheilte echte Pubertätschlorose handelt. Ist das nicht der Fall, so sind diese Fälle der essentiellen hypochromen Anämie (achylischen Chloranämie) zuzurechnen.

Wenn die Chlorose auch selten geworden ist, so kommt sie doch immer noch vor und nimmt vielleicht sogar gegenwärtig noch etwas zu, wie DENECKE und KAHBROCK, PATEK und HEATH, ROSENTHAL, CHEVALIER, FIESSINGER

und GOUNELLE mit Recht betonen. Ist früher die Diagnose zu häufig gestellt worden, so scheint sie mir heute zu selten gestellt zu werden. Unter dem Einfluß der Literaturberichte, daß die Chlorose heute verschwunden sei, wird diese Diagnose vom Praktiker nicht mehr zu stellen gewagt, sehr zum Nachteil der Patientinnen, die dann vielfach statt mit großen Eisendosen mit Leberpräparaten oder mit Arsen nutzlos behandelt werden.

Therapie. Das Wesentliche liegt in der Prophylaxe, und diese ist bereits in der Ernährungs- und Lebensumstellung der heute heranwachsenden Jugend gegeben. Wo in dieser Hinsicht heute noch Schäden liegen, müssen sie beseitigt werden. Die Therapie der ausgebrochenen Erkrankung besteht in Ruhe und Entspannung verknüpft mit planvoller Eisenbehandlung. Für den Anfang ist eine Liegekur möglichst im Freien mit Zufuhr einer vitaminreichen, schlackenarmen Kost (Magenatonie!) angezeigt. Die Eisenbehandlung erfolgt mit großen Dosen eines gut resorbierbaren Präparates (s. Kapitel Eisentherapie). Zur Unterstützung haben sich Vitamin C-Gaben (Cebion, Cantan, Redoxon 3×2 Tabletten täglich oder Fruktaminsaft, 3×1 Eßlöffel) als sehr nützlich erwiesen. Es ist wichtig, daß die Eisentherapie bei Erreichung eines normalen Blutbefundes nicht abgebrochen wird, sondern daß sie bis zur völligen Auffüllung der Eisenspeicher fortgesetzt wird; der Serumeisenspiegel gibt hier einen wichtigen Hinweis. In der Praxis gehe ich so vor, daß ich dauernd bis zum Abschluß des Wachstumsalters 20—40 mg Eisen (= 1—2 Pillen Ceferro) zur Nahrung zulege. Ich habe unter dieser Dauerbehandlung kein Rezidiv mehr erlebt. Solche Fälle erreichen mit 100% Hb einen höheren Hb-Spiegel als die Durchschnittsfrau.

Männliche Chlorosen. Obwohl es nach unserer Definition diese Erkrankung beim Manne eigentlich nicht geben kann, tauchen solche Fälle in der Literatur immer wieder auf (v. LEUBE, GRAWITZ, HAYEM, FILO, neuerdings BECKERT). Es handelt sich um junge Männer, die in den Entwicklungsjahren eine schwere hypochrome, mit Eisen heilbare Anämie aufweisen. Vom Gesichtspunkt der Eisenmangelgenese gesehen, erscheinen auch solche Fälle verständlich, denn auch beim männlichen Geschlecht ist in den Jahren gesteigerten Wachstums ein erhöhter Eisenverbrauch vorhanden, wenn dieser auch lange nicht denselben Grad wie beim Weib infolge des Wegfalls der menstruellen Eisenverluste (s. Abb. 52, S. 121) erreicht. Deshalb sind diese männlichen Fälle auch außergewöhnlich selten, und wir müssen einen starken alimentären Eisenmangel zur Entstehung voraussetzen. Es ist sehr die Frage, ob nicht bei diesen seltenen Fällen andere Eisenmangelfaktoren, wie okkulte Blutverluste oder stille Infekte eine wesentliche Rolle gespielt haben.

d) Die essentielle hypochrome Anämie (SCHULTEN).

Achyliche Chloranämie (KAZNELSON).

Geschichte und Definition. Bereits EINHORN (1903) und DA COSTA (1905) berichteten über ein gehäuftes Vorkommen von Anämie mit achylia gastrica und KNUD FABER veröffentlichte 1909 und 1913 eine ganze Reihe solcher Fälle. Trotzdem fand das Krankheitsbild noch keine breitere Anerkennung. Erst nach Einführung der Lebertherapie der perniziösen Anämie hob sich diese auf Leber resistente Erkrankung schärfer heraus. KAZNELSON, REIMANN und WEINER haben 1929 diese Anämieform als Krankheitseinheit unter der Bezeichnung achyliche Chloranämie herausgestellt und in der Folgezeit häuften sich die Beobachtungen ganz besonders in der englischen, amerikanischen und nordischen Literatur. In Deutschland wurde die Erkrankung vor allem durch die zusammenfassende Darstellung SCHULTENS 1934 allgemeiner bekannt, blieb aber in ihrer

Pathogenese zunächst noch unklar. Erst durch die Untersuchungen von DAVIDSON und Mitarbeitern, HEATH und Mitarbeitern, ferner von METTIER, KELLOGG und RINEHARD, sowie von BETHELL, GOLDHAMER, ISAACS und STURGIS in Amerika, sowie von MICHELI und seiner Schule in Italien wurde die Eisenmangelnatur der Erkrankung wahrscheinlich gemacht, aber erst durch die chemischen Eisenbefunde im Blutplasma von HEILMEYER und PLÖTNER, sowie unabhängig und gleichzeitig von MOORE und Mitarbeitern sicher bewiesen. Damit reiht sich die achylische Chloranämie in die große Gruppe der Eisenmangelanämien oder besser Eisenmangelkrankungen ein. Wir müssen diese Erkrankung heute als die *chronische, essentielle Eisenmangelkrankung der Frau auffassen, die im 3. kritischen Zeitpunkt des Eisenstoffwechsels während der Menstruationsjahre nach Abschluß des Wachstumsalters bis zur Menopause auftritt, mit typischem hypochromen Blutbefund und anderen Eisenmangelercheinungen an den epithelialen Organen einhergeht, eine Eisenresorptionsstörung, häufig — aber nicht immer — verknüpft mit Anazidität, aufweist und unter energischer Eisenbehandlung stets abheilt.*

Das klinische Bild. Die subjektiven Beschwerden sind die aller schweren Anämien mit Klagen über Müdigkeit, Mattigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Herzklopfen, Kurzluftigkeit, Ohrensausen u. a. Die Blutarmut besteht meistens schon lange Jahre, ehe die Patienten den Arzt aufsuchen, da der Beginn immer schleichend ist und erst allmählich zum Bewußtsein der Kranken kommt. Viele Angaben der Anamnese erinnern an den Morbus Biermer, wie Zungenbrennen, Appetitlosigkeit, Aufstoßen, in schweren Fällen Erbrechen, selten Durchfälle, ferner Klagen über Kribbeln, Ameisenlaufen oder Taubheitsgefühl in den Händen. Charakteristisch für die Erkrankung sind Angaben über das Auftreten schmerzhafter Rhagaden in den Mundwinkeln, ferner über schmerzhaftes Schluckstörungen, die oft an ein Oesophaguscarcinom denken lassen (PLUMMER-VINSON-Syndrom). Die genannten Beschwerden können der Entwicklung der Anämie oft jahrelang vorausgehen. Hierher gehören auch die Angaben über Brüchigwerden der Nägel und der Haare.

Der objektive Befund. Der allgemeine Habitus ähnelt weitgehend der Chlorose oder anderen schweren Eisenmangelanämien. Die Haut ist blaß; es fehlt ihr das gelbe Kolorit der perniziösen Anämie. Die Skleren sind rein weiß; es fehlt jeder Subikterus. Blutserum und Harn sind dementsprechend hell; Urobilin, Urobilinogen und Uroerythrin fehlen im Gegensatz zur perniziösen Anämie fast immer. Der Bilirubingehalt des Serums ist stets vermindert, die Blauextinktion liegt unter 0,6. Dieses Verhalten des Blutserums ist gegenüber der Perniciosa differentialdiagnostisch recht wichtig. Ähnlich wie bei der Chlorose zeigen die kranken Frauen oft ein pastöses Aussehen mit gut entwickelten Fettdepots. Ich kenne allerdings auch stark abgemagerte Fälle, besonders wenn häufiges Erbrechen längere Zeit bestand. Wie bei Chlorose kommen leichte Ödeme besonders in den abhängigen Partien vor, die dann zusammen mit den anämischen Herzerscheinungen zur Fehldiagnose einer Herzinsuffizienz Veranlassung geben.

Das Blutbild ist das aller schweren Eisenmangelanämien mit starker Hypochromie, Anisocytose und Poikilocytose. Mikrocytose ist keineswegs konstant (HEILMEYER, CORELLI), ebenso häufig sah ich leichte Makrocytose. Immer findet sich starke Basisverbreiterung der PRICE-JONES-Kurve. Viel charakteristischer als der Zelldurchmesser ist das verminderte Zellvolumen und die verminderte Zelldicke. Keinesfalls kann das Blutbild von dem einer schweren Chlorose oder chronischen Blutungsanämie unterschieden werden. Die Thrombocytenzahlen sind ungefähr normal, manchmal wie bei Chlorose vermehrt (in einem eigenen Fall 633000 statt 300000 normal). Die Retikulocytenzahlen sind relativ normal oder wenig erhöht, oft mit deutlicher Linksverschiebung als Ausdruck der Reifungsstörung (HEILMEYER), absolut stets vermindert. Im weißen Blutbild

herrscht Leukopenie und Lymphocytose mit Rechtsverschiebung der Neutrophilen vor, so daß auch hier eine Ähnlichkeit mit Perniciosa besteht, wenn auch bei letzterer die Übersegmentierung der Neutrophilen viel eindrucksvoller und konstanter ist (SCHULTEN).

Das *Sternalpunktat* ergibt in den schweren Fällen eine deutliche Reifungshemmung in der erythropoetischen Reihe. Es findet sich eine vermehrte Anhäufung von Erythroblasten und Proerythroblasten ohne die typischen Formen der Megaloblastenreihe des Morbus Biermer (REIMANN, MASSOBBIO u. a.) (s. Abb. 44, S. 105). Aber eine Reifungshemmung mit mangelnder Ausschwemmung in das periphere Blut liegt auch hier vor, und wie dort findet sich eine stärkere Ausdehnung des roten Marks in den Röhrenknochen. Für die

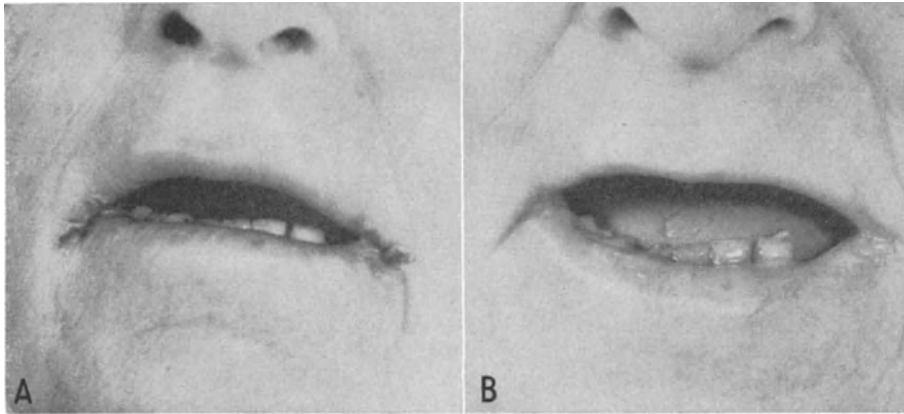


Abb. 54. Mundwinkelrhagaden bei Eisenmangelkrankheit vor und nach Eisenbehandlung. A: Vor Behandlung. B: Nach Behandlung. (Nach SCHULTEN.)

Differentialdiagnose wird jedoch die Sternalpunktion selten nötig sein. Der Hb-Stoffwechsel zeigt die bekannte Steigerung der Hämolyse aller schweren Eisenmangelanämien.

Die Haut- und Schleimhauterscheinungen. Ich habe bereits in meinen ersten Arbeiten über Eisenmangelanämien darauf hingewiesen, daß die Folgen eines chronischen Eisenmangels sich nicht nur im Blute, sondern auch an anderen Organen, die eine ständige Zellerneuerung aufweisen, bemerkbar machen müssen, da zu jeder Zellbildung, nicht nur zur Blutbildung Eisen notwendig ist. Aus diesem Grunde finden wir bei allen chronischen Eisenmangelkrankungen, wie bei chronischen Blutungsanämien, besonders aber bei der jahrelang bestehenden essentiellen hypochromen Anämie im Gegensatz zur mehr akuten Chlorose typische Haut- und Schleimhauterscheinungen, die ebenso wie die Blutveränderungen durch Eisen heilbar sind. Diese pathogenetischen Beziehungen des Eisenmangels zu den epithelialen Organen wurden neuerdings von WALDENSTRÖM und HALLÉN weitgehend bestätigt und dadurch noch erweitert, daß diese Autoren auch monosymptomatische Formen von Eisenmangelkrankungen schildern, die ohne Anämie nur einzelne Haut- oder Schleimhautsymptome zeigen, die ebenfalls durch Eisengaben prompt heilbar sind. Dadurch gewinnt die Kenntnis dieser Erscheinungen eine Bedeutung, die weit über den Rahmen der essentiellen hypochromen Anämie hinausgeht.

Haut- und Anhangsgebilde. Die Haut ist spröde und rissig, häufig finden sich oberflächliche Rhagaden an den Händen und vor allem an den Mundwinkeln (Abb. 54). Die Haare werden spröde, brechen ab, fallen leicht aus (HEILMEYER,

VAISEY). Von einigen Autoren wird auch frühes Ergrauen berichtet. Die Nägel werden rissig, spröd, häufig längs gerillt. In schweren Fällen kommt es zur Hohnagelbildung (Koilonychie oder spoon nails). Meist sind nur einige Nägel, nach meiner Erfahrung am häufigsten die des Zeige- und Mittelfingers, in der geschilderten Weise verändert (Abb. 55). LUNDHOLM fand unter 51 Fällen



Abb. 55. Nagelbildung bei einem Fall von achylischer Chloranämie vor Eisenbehandlung. (Nach HELMEYER und PLÖTNER.)



Abb. 56. Derselbe Fall wie Abb. 55 nach Eisenbehandlung. (Nach HELMEYER und PLÖTNER.)

39mal Koilonychie. STUB fand ebenso wie ich Koilonychie auch bei Fällen von sekundärer Anämie. Es ist ein Eisenmangelsymptom und nicht für achylische Chloranämie spezifisch.

Die Schleimhautveränderungen sind bereits an der Zunge erkennbar. Die Zungenschleimhaut wird atrophisch, die Papillen schwinden, nicht selten findet sich eine Glossitis mit Bläschenbildung oder kleinen Geschwüren. Es ist wichtig, festzuhalten, daß die Zungenveränderungen völlig denen der perniziösen Anämie



Abb. 57. Spasmus des Oesophagus bei PLUMMER-VINSON-Syndrom, durch Rhagadenbildung der Oesophagusschleimhaut hervorgerufen. (Eigene Beobachtung.)

gleichen können. Doch finden sich die Erscheinungen bei der hypochromen Anämie nicht so regelmäßig. Die Angaben der Autoren schwanken zwischen 20% (BODE und KRUMM) und 80% (VAN LEEUWEN). Die Schleimhautatrophie greift häufig auf den Rachen und Oesophagus über und führt dann zu schmerzhaften Schluckstörungen (PLUMMER-VINSON-Syndrom). Diese Erscheinungen sind zuerst in den anglo-amerikanischen Ländern geschildert worden, neuerdings werden solche Fälle auch in den nordischen Ländern (WALDENSTRÖM) berichtet; in Deutschland haben THIELE und KÜHL eine ganze Reihe von Fällen mitgeteilt. Trotzdem findet sich das Symptom nur in einem Teil der Fälle von essentieller hypochromer Anämie. WALDENSTRÖM hat charakteristische Röntgenbefunde in

Form einer Einziehung der vorderen Oesophaguswand in Höhe der cartilago cricoidea mitgeteilt, die auch ich bestätigen konnte. In einem meiner Fälle fand sich ein ausgedehnter Oesophagospasmus oberhalb der Kardia (Abb. 57). WALDENSTRÖM hält diese Einziehung für den Ausdruck eines reflektorischen Spasmus, der durch Rhagadenbildung im Pharynx hervorgerufen ist. Er teilt auch einen Fall ohne Anämie mit, der auf Eisenbehandlung hin abheilte. Die subjektiven Schluckbeschwerden werden genau an der Stelle des Spasmus lokalisiert. Im übrigen habe ich das Syndrom auch bei perniziöser Anämie beobachtet.

Auch die *Magenschleimhaut* ist in das Krankheitsbild mit einbegriffen. Der Befund einer Anazidität oder Achylie wurde so häufig erhoben, daß mehrfach Zweifel auftauchten, ob Fälle mit Säureabscheidung überhaupt zu der Diagnose berechtigten. HARTFALL und WITTS fanden in 80% der Fälle Anazidität, allerdings war nur die Hälfte davon histaminrefraktär. Auch nach eigenen Beobachtungen, sowie denen von SCHULTEN ist eine totale Achylie im Gegensatz zur perniziösen Anämie recht selten. Interessanterweise kehrt die fehlende Salzsäuresekretion nach erfolgreicher Behandlung mit Eisengaben in manchen Fällen wieder (HEILMEYER, MORRISON, SWALM und JACKSON, HALLÉN, BUINIEWITSCH). Man sieht, daß die Störung der Salzsäuresekretion sowohl Ursache wie Folge der Eisenmangelkrankung sein kann. Die Bedeutung eines fehlerhaften Zirkelvorgangs ist offensichtlich. Der CASTLE-Faktor war in den bisher untersuchten Fällen meist vorhanden (SINGER, HEATH, HARTFALL und WITTS). Dagegen vermutet LEDERER auf Grund von Fe-Abspaltungsversuchen an Eigelb das Fehlen eines besonderen eisenabspaltenden Ferments, das vom CASTLE-Faktor verschieden ist. Als Ursache der Salzsäurestörung wird eine konstitutionelle Grundlage, aber auch eine chronische Gastritis angenommen. Schwerere *Darmstörungen* gehören nicht zum Bilde der Erkrankung, wenn auch Durchfälle vereinzelt vorkommen.

Von grundsätzlicher Bedeutung für die Pathogenese des Krankheitsbildes sind die erstmals von HEILMEYER und Mitarbeitern und unabhängig davon von MOORE und Mitarbeitern erhobenen Befunde einer Störung der Resorptionsfähigkeit für Eisen in ferrum-reduct.-Versuch, auf die im Abschnitt Pathogenese näher einzugehen ist.

Milztumor. In etwa 10—20% der Fälle werden von den verschiedensten Autoren kleine unempfindliche Milztumoren mitgeteilt, die gewöhnlich nicht palpabel sind. Jeder große Milztumor spricht gegen die Diagnose. Ich bin nicht sicher, ob nicht die, besonders von amerikanischer Seite mitgeteilten Milztumoren, ebenso wie die von SCHULTEN hervorgehobenen Gelenkerscheinungen auf einen rheumatischen Infekt zurückzuführen sind. Den von SCHULTEN mitgeteilten Fall V möchte ich als rheumatische Anämie auffassen, die doch viel häufiger ist, als vielfach angenommen wird. Natürlich gibt es auch Fälle, in denen mehrere Faktoren zusammenspielen, und die dann schwer einzuordnen sind (s. Schlußbetrachtung der Eisenmangelanämien).

Nervensystem. Viel seltener als bei der perniziösen Anämie finden sich organische Störungen am Nervensystem, wenn auch vereinzelt Rückenmarkerscheinungen im Sinne einer funikulären Myelose beobachtet worden sind. BREMER fand unter 95 Fällen von funikulärer Myelose 10 mit hypochromem Blutbild. Amerikanische Autoren halten dieses Zusammentreffen für sehr selten. Leichtere Nervenstörungen, am häufigsten Parästhesien, werden jedoch in $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{2}$ der Fälle beobachtet. Auch psychische Störungen kommen vor (SCHEID). Ausgesprochen dagegen fand ich in meinen Fällen eine hochgradige allgemeine Schwäche (*Eisenmangeladynamie*), die aber kaum als eine spezifische Erscheinung des Nervensystems zu deuten ist. Sie schwindet auf Eisentherapie schon bevor eine deutliche Einwirkung auf das Blutbild zu sehen ist. STEINER hat jüngst

6 weibliche Fälle von konstitutioneller hypochromer Anämie mitgeteilt, die durch *Blaufärbung der Skleren* gekennzeichnet waren. Es bedarf weiterer Beobachtung, ob es sich dabei um eine besondere Gruppe handelt oder ob hier ein weiteres Eisenmangelsymptom vorliegt.

Diagnose und Differentialdiagnose. Auch für die Diagnose der hypochromen essentiellen Anämie gilt wie für die Chlorose der Satz, daß die Diagnose erst dann gesichert ist, wenn alle anderen Ursachen für die Entstehung einer hypochromen Anämie ausgeschlossen sind, wie chronische Infekte, besonders Lues und Tuberkulose, rheumatische Infektion, maligne Tumoren, besonders des Magens und der Speiseröhre, chronische Blutverluste, Lymphogranulomatose u. a. Von der echten Chlorose unterscheidet sich die früher vielfach als *Spätchlorose* bezeichnete Erkrankung durch das Alter und den achylischen Magenbefund, ferner durch die charakteristischen Veränderungen an Zunge und Nägeln, die wir bei den jugendlichen und mehr akut verlaufenden Chlorosefällen nicht sehen.

Praktisch von allergrößter Wichtigkeit ist die Abgrenzung der essentiellen hypochromen Anämie von der perniziösen Anämie, da die Therapie eine grundsätzlich verschiedene ist, wenn auch beide Erkrankungen auf ein und demselben konstitutionellen Boden entstehen können. Es sei deshalb hier die Tabelle der Symptome, modifiziert nach SCHULTEN, angeführt:

Tabelle 6.

	Perniziöse Anämie	Essentielle hypochrome Anämie
Geschlecht	Frauen weniger häufig als Männer	nur Frauen
Alter	meist 50—60 Jahre	meist 30—40 Jahre
Verlauf ohne Therapie . . .	mit Remissionen tödlich	chronisch, meist nicht tödlich
Lebertherapie	hilft so gut wie immer	unwirksam
Eisentherapie	völlig wirkungslos	hilft so gut wie immer
Aussehen	blaßgelblich	blaßweiß
Zunge	meist Atrophie und Glossitis	manchmal Atrophie und Glossitis
Magensaft	immer achylisch	meist an- oder subacid
Nervensystem	meist mehr oder minder schwere Neuritis oder Myelose	manchmal Parästhesien
Färbeindex	über 1	unter 1
Einzelerythrocytenvolumen .	übernormal	unternormal
Mittlerer Erythrocytendurchmesser	übernormal	unternormal, jedoch auch normal oder übernormal
Price-Jones-Kurve	Rechtsverschiebung	Verbreiterung nach links oder rechts, Linksverschiebung
Anisocytose	vermehrt	vermehrt
Leukocytenzahl	erniedrigt	normal oder vermindert
Neutrophile	übersegmentiert	manchmal übersegmentiert
Bilirubin im Serum	vermehrt	erniedrigt
Hämatin im Serum	oft vorhanden	fehlt immer
Urobilin und Urobilinogen im Urin	meist stark vermehrt	normal oder ganz leicht vermehrt
Serumfarbe	goldgelb	farbstoffarm
Serumeisen	erhöht oder normal	stark erniedrigt

Wie die Gegenüberstellung zeigt, sind genügend Unterscheidungsmerkmale vorhanden, so daß die beiden Anämieformen immer mit Sicherheit erkannt werden können.

Vorkommen bei Männern. Als die ersten Arbeiten über die Erkrankung erschienen, wurde sie auch bei Männern mehrfach festgestellt, so von KAZNELSON und Mitarbeitern. WEBER und WEISSWANGE (1933) fanden unter 40 Fällen 4 Männer, BURGER und WITTS unter 202 Fällen 26 Männer und 176 Frauen. Je schärfer aber das Krankheitsbild abgegrenzt wurde, um so mehr traten die männlichen Fälle in den Hintergrund. So fanden WITTS 85%, BEEBE und WINTROBE 96% Frauen. Faßt man in unserem Sinne die Definition der Erkrankung eng als eine durch Eisenresorptionsstörung hervorgerufene Eisenmangelanämie auf, so kommen männliche Fälle kaum in Frage, da eine Eisenresorptionsstörung allein ohne die ständigen menstruellen Eisenverluste zum Zustandekommen der Erkrankung nicht genügt. Die bei Männern beschriebenen Fälle gehören meines Erachtens zu anderen Gruppen der Eisenmangelanämien, wie unbemerkte Blutungsanämien oder stille Infektanämien. So sind die von SUCCHI mitgeteilten 3 männlichen Fälle, die zum Teil beginnende Lebercirrhose und Milzschwellung aufwiesen, sicher keine hierher gehörigen essentiellen Fälle. Die Frage des Vorkommens bei Männern ist also eine Frage der Definition des Krankheitsbildes, d. h. seiner weiteren oder engeren Fassung. THIELE teilt neuerdings einige Fälle mit, bei denen er eine alte Rachitis fand und für die er eine verminderte Mineralmitgift und späteren Ernährungsmangel verantwortlich macht.

Verlauf der Erkrankung und Übergang in perniziöse Anämie. Der Krankheitsverlauf ist in allen Fällen ein ausgesprochen chronischer. Die Entwicklung der Erkrankung braucht lange Zeit, ein scharfer Beginn läßt sich fast nie angeben und eine Selbstheilung ohne medikamentöse Eingriffe ist erst nach Wegfall der menstruellen Eisenverluste nach Eintritt der Menopause möglich. Im Gegensatz zur Perniciosa kann die essentielle hypochrome Anämie im allgemeinen als gutartig gelten, doch kommen sehr schwere lebensbedrohliche Fälle vor, wie folgender, den ich selbst beobachtet habe:

Die 53jährige Ehefrau E. M. kam wegen extremer Schwäche und Mattigkeit und dauerndem, fast unstillbarem Erbrechen in die Klinik. Seit vielen Jahren ist sie bereits sehr blaß; die Menstruation sei seit $\frac{1}{2}$ Jahr erloschen. Ihr Appetit wurde zunehmend schlechter; in letzter Zeit war es ihr kaum mehr möglich, etwas zu sich zu nehmen; fast nach jeder Nahrungsaufnahme trat Erbrechen ein. Sie magerte infolgedessen stark ab; sie wurde apathisch, bei jeder Bewegung hatte sie starke Atemnot. Auch litt sie sehr unter Frostgefühl und hatte Kribbeln in den Fußsohlen. In den letzten Monaten wurde sie so schwach, daß sie sich nicht mehr auf den Beinen halten konnte. Die eingehende Untersuchung ergab völlig normale Organbefunde. Im Magensaft Anacidität, nach Histamin jedoch freie HCl 28, Gesamtsäure 40. Zunge glatt, atrophisch. *Blutstatus:* Hb 12%, Ery 1,0 Mill., F. I. 0,6, Retikuloocyten $26\frac{0}{100}$ mit starker Linksverschiebung, Leuko. 3100, mit normaler Verteilung, im Ausstrich starke Mikrocytose, Durchmesser $6,5\ \mu$, Volumen $57\ \mu^3$, Serumfarbe sehr hell, $E_b=0,4$.

Da eine perorale Eisenbehandlung infolge des ständigen Erbrechens nicht möglich war, wurden 10 mg Eisen in Form von Ceferro täglich intravenös verabreicht. Diese Behandlung führte in 4 Wochen zu einem Anstieg der Ery. auf 3,2 Mill., des Hb auf 37%. Noch viel eindrucksvoller war die Änderung des Gesamtbefindens. Das Erbrechen ließ nach, der Appetit kam wieder und die außerordentliche Schwäche verschwand, so daß sie nach 14 Tagen aufstehen konnte.

Es ist wohl nicht zu viel gesagt, wenn man in diesem Falle der intravenösen Eisentherapie eine lebensrettende Wirkung zuschreibt.

Nicht selten wurde der Übergang der essentiellen hypochromen Anämie in eine perniziöse Anämie beobachtet (WITTS, JAGIC und KLIMA, LENHARTZ, MEULENGRACHT, SCHULTEN u. a.), woraus man auf eine nahe Verwandtschaft der beiden Anämien geschlossen hat. Die Verwandtschaft liegt jedoch nur in der gemeinsamen Grundlage einer Erkrankung des Magen-Darmkanals, welche einmal zur Störung der Eisenresorption und damit zur hypochromen Anämie, das andere Mal zur Störung der CASTLE-Fermentproduktion und damit zur perniziösen Anämie führt. Es erscheint verständlich, daß die Grunderkrankung

des Magen-Darmkanals von der einfachen Resorptionsstörung zur schwereren Fermentsekretionsstörung fortschreiten kann. Ist einmal das perniziöse Bild entwickelt, so wird die hypochrome Störung vollständig überdeckt und erst bei erfolgreicher Leberbehandlung der perniziösen Störung tritt die hypochrome Anämie wieder hervor (s. Abschnitt: Perniziöse Anämie).

Pathologische Anatomie. Die autoptischen Befunde einer Erkrankung, welche relativ gutartig ist und nur selten zum Tode führt, sind natürlich mager. Die bisher vorliegenden Fälle (WITTS, SPENSON) lassen einen dürrtigen und uncharakteristischen Befund erkennen. Das rote Knochenmark zeigt wie bei perniziöser Anämie eine große Ausdehnung auch in den langen Röhrenknochen. Daneben wurde eine einfach hyperplastische Milz gefunden. SUZMAN teilt die autoptischen Schleimhautbefunde eines bei der Endoskopie des Oesophagus durch Perforation verstorbenen Falles mit. Zunge und Pharynxschleimhaut waren atrophisch. Das Oesophagusepithel zeigte Hyperkeratose mit starker Desquamation und Atrophie der tieferen Schichten. Die Nervenendigungen waren intakt, auch fanden sich außer lymphocytären Infiltraten keine Entzündungszeichen an der Schleimhaut.

Pathogenese. Während noch KAZNELSON und Mitarbeiter bei der ersten Schilderung des Krankheitsbildes 1929 an eine toxische Ursache der Anämie durch Resorption von Darmgiften dachten und die heilende Wirkung des Eisens als *antitoxisch* bedingt ansahen, trat in der Folgezeit die Erkenntnis eines Eisenmangelzustandes mehr und mehr in den Vordergrund. Die Beweise für die Eisenmangelnatur der Erkrankung liegen in dem typischen morphologischen Blutbefund, der mit allen anderen, auch den experimentellen Eisenmangelanämien übereinstimmt, in der ausgezeichneten Wirksamkeit der Eisentherapie, in der fast ausschließlichen Gebundenheit an das Vorliegen menstrueller Eisenverluste, vor allem aber in dem konstanten Befund einer starken Verminderung des zirkulierenden Plasmaeisens und in dem Nachweis einer Eisenresorptionsstörung.

Die Verminderung des zirkulierenden Plasmaeisens, die zuerst von mir und meinem Mitarbeiter PLÖTNER festgestellt wurde, ist in genau derselben Weise

Tabelle 7. Serumeisenwerte verschiedener Autoren bei essentieller hypochromer Anämie.

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Hb %	Ery. Mill.	F. I.	Serumeisen γ %
Untersuchungen von HEILMEYER und PLÖTNER.							
1	E. Ru.	w.	45	36	3,3	0,55	31
2	A. Hö.	w.	48	60	5,0	0,6	56
3	E. Hö.	w.	34	44	3,6	0,6	34
4	M. Hi.	w.	44	55	3,1	0,89	20
5	Z. St.	w.	42	60	4,0	0,75	33
Untersuchungen von MOORE, DOAN und ARROWSMITH.							
6	L. R.	w.	24	54	4,1	0,66	28
7	J. W.	w.	46	56	5,0	0,56	34
8	H. S.	w.	49	36	3,7	0,5	19
9	E. B.	w.	23	63	5,4	0,6	46
10	H. B.	w.	28	36	2,9	0,6	28
Untersuchungen von GOIDSENHOVEN, HOET und LEDERER (nur Fälle unter 70% Hb).							
11	M. A.	w.	41	47	2,9	0,8	41
12	S. M. C.	w.	—	55	3,9	0,7	20
13	M. V.	w.	49	51	4,0	0,6	23
14	M. Z.	w.	18	52	4,2	0,6	42
15	M. Q.	w.	32	51	3,7	0,7	23

von MOORE und seinen Mitarbeitern, sowie neuerdings von GOIDSENHOVEN, HOET und LEDERER, sowie von SKOUGE u. a. gefunden worden, wie Tabelle 7 zeigt.

Der Eisenmangel des Serums ist damit eindeutig bewiesen, und es muß sich die Frage nach der Ursache erheben. Diese liegt in einem Mißverhältnis zwischen den menstruellen Eisenverlusten der Frau und der Eisenaufnahme. Für letztere machen DAVIDSON, FULLERTON und STRAUSS, sowie WINTROBE vor allem einen alimentären Faktor verantwortlich. Das Schwergewicht scheint aber nach meinen mit PLÖTNER und KOCH gemachten Untersuchungen in einer Störung der Eisenresorption zu liegen, wie folgende Tabelle zeigt, ohne daß die Bedeutung des alimentären Faktors dadurch herabgesetzt werden soll. Es sind eben auch hier mehrfache Faktoren, die zusammenwirken.

Tabelle 8.

Fall	Hb	F. I.	Serumeisenwert				Maximaler Anstieg
			vor	2	4	6	
				Stunden nach 1 g ferr. red.			
M. H. . . .	55	0,89	20	30	26	29	10
E. Ru. . . .	36	0,55	22	20	22	22	—
Be.	42	0,9	60	75	100	126	66
Gr.	75	0,9	42	76	95	97	49
normal . . .	90	1,0	100	144	260	252	160

Man sieht, wie schwer die Resorption nach ferrum-reduct.-Gaben gegenüber Gesunden gestört ist. Zum Verständnis der therapeutischen Erfolge mit großen Eisendosen dient die Tatsache, daß die Resorptionsgröße mit steigenden Dosen zunimmt, wie MOORE in einem Falle gezeigt hat, welcher nach 0,5 g ferr.-reduct. keinen Anstieg des Serumeisens, nach 5 g dagegen einen sehr beträchtlichen Anstieg fand. Das ist der erste experimentelle Beweis für die Richtigkeit der schon von NAEGELI inaugurierten Therapie mit großen ferr.-reduct.-Dosen. Worin letzten Endes die Eisenresorptionsstörung liegt, ist viel schwieriger zu sagen, da unsere Kenntnisse über den Resorptionsvorgang des Eisens noch sehr lückenhaft sind. Zweifellos spielt das Fehlen von HCl, wie ich gemeinsam mit KOCH zeigen konnte, eine gewisse, aber keine ausschlaggebende Rolle, denn ich habe Fälle mit erhaltener Salzsäuresekretion (Fall E. R.) gesehen mit völlig fehlender Eisenresorption, während ich umgekehrt trotz totaler Achylie eine Resorption beobachten konnte. THIELE glaubt, daß der beschleunigten Entleerung des Magens und Dünndarms, die er röntgenologisch bei seinen Fällen beobachten konnte, eine resorptionseinschränkende Bedeutung zukomme. MAHLO und ebenso HEATH, MINOT, POHLE und ALSTEDT machten den pathologischen Magenschleim dafür verantwortlich. Die Bedeutung eines normalen Magensafts für die Eisenresorption bei der essentiellen hypochromen Anämie geht besonders schön aus den Versuchen von METTIER, KELLOG und RINEHART hervor, welche eine sehr eisenreiche gemischte Nahrung mehrere Stunden der Einwirkung normalen Magensaftes aussetzten und dann dieses Gemisch den Kranken mit achylicher Chloranämie verabreichten. Sie sahen danach eine Verbesserung der Anämie, während die nicht vorverdaute Nahrung ohne jeden Einfluß blieb. Ist auch der Mechanismus der Eisenresorptionsstörung im einzelnen noch unklar, so ist doch eine dahingehende Funktionsstörung des Magen-Dünndarms als Grundlage der Erkrankung sicher. Die klinische Beobachtung von Familien der Erkrankten zeigt eindeutig, daß hierbei auch ein *Erbfaktor* eine wesentliche Rolle spielt, wobei eine nahe Beziehung zur perniziösen Anämie und zum

Magencarcinom besteht, wie die folgende Sippschaftstafel Abb. 58a einer Familie nach SCHULTEN zeigt. Dieselbe Beobachtung teilt BORROW mit.

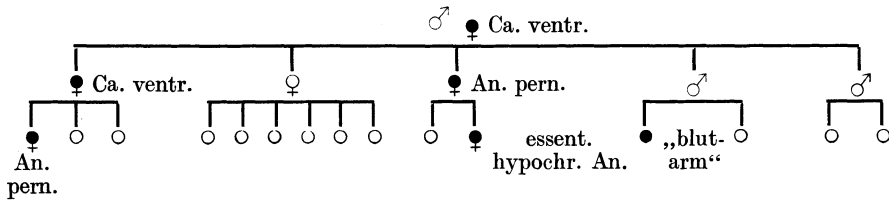


Abb. 58a.

Daß aber auch eine Vererbung der essentiellen hypochromen Anämie ohne Beziehung zur perniziösen Anämie vorkommt, zeigt folgende von THIELE und KÜHL mitgeteilte Sippe (Abb. 58b).

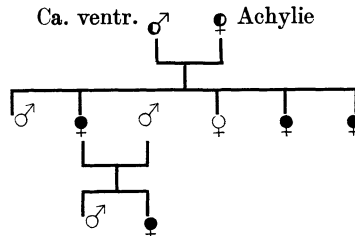


Abb. 58b. ○ nicht anämisch oder achylisch; ● hypochrom anämisch; ◐ Anzidität bzw. Ca. ventr.

Die Beziehung zu Anzidität und Ca. ventriculi geht aber auch aus diesem Stammbaum hervor. LUNDHOLM fand unter 153 Geschwistern von 64 Fällen 19 mit essentieller hypochromer Anämie = 12,4%, während die durchschnittliche Erkrankungsziffer von 14000 poliklinischen Fällen nur 1,3% betrug. Das Vorliegen eines Erbfaktors ist also unzweifelhaft.

Therapie. Das einzige Mittel, das heute für die Behandlung der Erkrankung in Frage kommt, ist das Eisen, das in diesen Fällen eine Substitutionstherapie darstellt.

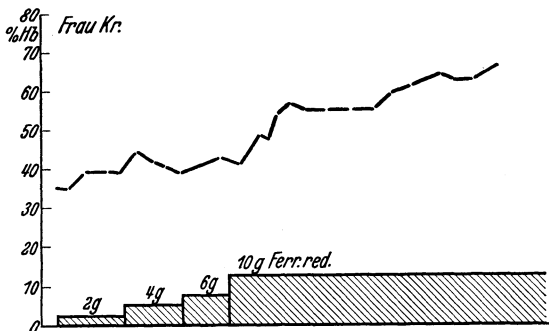


Abb. 59. Steigerung der Eisendosis bis zur Wirkungsschwelle.

darstellt. Seine Überlegenheit gegenüber dem Arsen konnte ich besonders schön an einem Falle beobachten, bei dem die Anämie seit über 10 Jahren bestand, und der schon einmal zu Beginn der Erkrankung in der Klinik lag, wo eine 4wöchentliche Arsenkur durchgeführt wurde. Der Erfolg war ein Anstieg um 13% Hb. Bei der 10 Jahre später in etwa derselben Zeit energisch durchgeführten Eisenbehandlung wurde

ein Anstieg von 60 auf 95%, also um 35% Hb erzielt. Von großer Bedeutung für den Erfolg ist die Anwendung richtiger Eisenpräparate und die richtige Dosierung, worüber im Kapitel Eisentherapie ausführlich gesprochen wird. Die Überlegenheit leicht resorbierbarer Präparate, wie des askorbinsäuren Eisens (Ceferro 3 × 5 Pillen täglich) ist bei dieser mit Resorptionsstörung einhergehenden Anämie besonders augenfällig. Gibt man weniger gut resorbierbare Präparate, wie ferr. reduct., ferr. carb. sacchar. oder Ferriammoniumcitrat, so muß man größte Dosen zwischen 5 und 10 g täglich verabreichen. Die vorstehende Abbildung von SCHULTEN gibt dafür einen ausgezeichneten Beweis (Abb. 59).

In allen Fällen muß die Behandlung so lange fortgesetzt werden, bis ein hochnormaler Blutstatus von mindestens 90% Hb erreicht ist. Noch besser ist es, die Behandlung bis zur Erreichung eines normalen Serumeisenspiegels fortzusetzen. Auch dann dürfen die Kranken nicht außer acht gelassen werden; denn die fortdauernden menstruellen Eisenverluste bedürfen eines dauernden Ersatzes, sonst kommt es unweigerlich früher oder später zum Rezidiv. Ich verordne deshalb nach Erreichung des normalen Blutstatus eine Dauereisenzulage von 1—3 Pillen Ceferro = 20—60 mg Fe zum Mittagessen täglich.

Beim Auftreten stärkerer Blutungen muß diese Eisenzulage auf 3—5 Pillen erhöht werden. Erst nach der Menopause wird sie völlig entbehrlich. Die richtige Eisenbehandlung macht alle anderen therapeutischen Maßnahmen, wie Bädereisen, Höhenklima u. a. unnötig. Solche zu empfehlen, ohne eine wirksame Eisenbehandlung durchzuführen, ist ein nicht zu verantwortender Kunstfehler. Ganz besonders gilt dies für die Behandlung mit Leberpräparaten, die leider immer noch teils infolge Unkenntnis der Erkrankung, teils weil man glaubt, daß die Leber auch bei hypochromen Anämien wirksam sei, häufig angewandt wird.

e) Die essentielle hypochrome Schwangerschaftsanämie.

Auch die normale Schwangerschaft geht infolge Vermehrung der Plasmamenge mit einer Verminderung der Erythrocytenzahl und der prozentualen Hb-Werte einher, bietet also das Bild einer leichten Anämie. In Wirklichkeit bleibt, wie HÜWER u. a. gezeigt haben, der absolute Hb- und Erythrocytenbestand gewahrt. Streng davon zu unterscheiden sind die echten Schwangerschaftsanämien, welche in hypo- und hyperchrome Formen zerfallen. Die echte essentielle hypochrome Schwangerschaftsanämie ist eine Eisenmangelanämie. Sowohl in ihrem klinischen und hämatologischen Bild, wie in der Pathogenese stimmt sie mit der achylischen Chloranämie überein, von der sie lediglich durch die Tatsache unterschieden ist, daß sie nach der Gravidität spontan wieder abheilt (W. SCHULTZ). Auch ihr liegt meist eine An- oder Hypazidität des Magensafts zugrunde (STRAUSS und CASTLE, DAVIES und SHELLEY, FOUTS, HELMER und ZERFAS). Nach der Geburt wird oft eine Rückkehr der Säuresekretion zur Norm beobachtet. DAVIES und SHELLEY haben bei 6 hypochromen Schwangerschaftsanämien 5mal An- oder Subazidität des Magensafts festgestellt, nur ein Fall zeigte normale Säurewerte. Bei diesem lag aber eine Zwillingsschwangerschaft bei gleichzeitig ungenügender Ernährung vor. Die meisten beschriebenen Fälle waren Vielgebärende. Gewöhnlich tritt die Anämie erst in den letzten Schwangerschaftsmonaten auf, in denen bekanntlich die fetalen Eisendepots auf Kosten der Mutter angelegt werden (BUNGE). Nach FULLERTON kostet eine Schwangerschaft etwa 500 mg Eisen, dazu kommen noch 100—200 mg Eisenverluste bei der Geburt und 200 mg durch die Laktation. So ist es verständlich, daß durch eine Störung der Eisenresorption im Magen und Darm, sowie durch eisenarme Ernährung, die STRAUSS und CASTLE in einem großen Teil ihrer Fälle nachweisen konnten, ein vorübergehender Eisenmangelzustand mit hypochromer Anämie sich entwickelt, welcher nach Beendigung von Schwangerschaft und Wochenbett allmählich wieder zur Ausheilung kommt, falls die Resorptionsstörung nicht zu hochgradig ist. Experimentell konnten BUSSABARGER und Mitarbeiter regelmäßig bei graviden Hunden eine hypochrome Anämie durch Exstirpation des Magens erzielen.

Die Diagnose dieser Fälle ist einfach, wenn alle anderen Ursachen für eine hypochrome Anämie ausgeschlossen werden können und die Blutarmut erst in der Schwangerschaft entstanden ist. Die genaue morphologische Blutuntersuchung sichert die Diagnose gegenüber den hyperchromen Schwangerschafts-

anämien. Ein Grund zur Unterbrechung der Schwangerschaft besteht in diesen Fällen nicht; energische Eisentherapie wird immer zur Ausheilung führen.

f) Sekundäre Eisenmangelanämien infolge Störung der Resorption durch Erkrankungen der Verdauungsorgane.

Der uns im einzelnen noch unbekannt Resorptionsvorgang des Eisens im Magen-Darmkanal kann bei Erkrankungen desselben in der verschiedensten Weise eine Störung erleiden. Neben der Störung der Salzsäuresekretion des Magens und anderer Verdauungssäfte, welche zur Abspaltung des Nahrungseisens beitragen, kann das Auftreten von Schleim und entzündlichen Produkten, sowie die Bildung von organischen Säuren durch bakterielle Gärung resorptionshemmend wirken. Auch kann der Ausfall resorptionsfördernder Begleitfaktoren wie des Vitamin C und nicht zuletzt die organische Erkrankung der resorbierenden Schleimhaut selbst der Aufnahme des Nahrungseisens entgegenwirken. Doch müssen wir auch hier bedenken, daß die Resorptionsstörung allein noch keine Eisenmangelanämie hervorruft. Immer müssen dazu noch Eisenverluste treten, sei es nach außen durch Blutung, Schwangerschaft und Laktation, oder nach innen durch die reaktive Eisenabwanderung ins Mesenchym beim stillen oder offenen Infekt. Das Hauptkontingent dieser sekundären resorptiven Eisenmangelanämien wird deshalb begreiflicherweise von Frauen gestellt. Je nach den Ursachen können wir folgende Gruppen aufstellen:

1. Hypochrome Anämien nach Magenoperationen; agastrische Anämien. Sie sind am genauesten auch im Tierexperiment studiert (GUTZEIT, FONTÈS, KUNLIN und THIVOLLE, PETRI, BØGGILD und OHLSSEN, LIESCH, METTIER, KELLOG und PURVIANCE, STRAUSS u. a.), wobei mit Sicherheit die Eisenmangelnatur der entstehenden Anämie infolge erheblicher Störung der Eisenresorption bewiesen werden konnte. Beim Menschen werden diese Anämien selten nach Gastroenterostomie, recht häufig dagegen nach Resektionen, besonders nach Billroth II, beobachtet, wie aus umfangreichen Nachuntersuchungen aus allen Ländern der Welt hervorgeht (MORAWITZ = agestrische Anämie, LARSEN, MEULENGRACHT, BUCHGRABER und FLEISCHHACKER, ALDER, FASIANI und CHIATELLINO, HARTFALL, MURANYI, DREHER). Ganz eindeutig geht aus allen Befunden hervor, daß es fast ausnahmslos Frauen sind, welche nach Magenresektion anämisch werden. Es berührt beinahe komisch, daß es den meisten Untersuchern nicht klar geworden ist, daß es die zusätzlichen menstruellen Eisenverluste sind, deren Ersatz durch Störung der Magenverdauung nicht mehr gedeckt werden kann. Immer wieder werden die unwahrscheinlichsten Theorien diskutiert, während die Betrachtung des Eisenstoffwechsels die einfache und klare Lösung an die Hand gibt. Über die Auswirkung der einzelnen Operationen auf Männer und Frauen gibt die Statistik von CHIATELLINO besonders gut Auskunft, die ich hier wiedergebe.

Anzahl der Fälle und Art der Operation	Durchschnittliche Blutwerte bei			
	Frauen		Männern	
	Hb	F. I.	Hb	F. I.
57 Fälle von Gastroenterostomie	85	0,98	96	0,99
89 Fälle von Billroth I	72	0,90	86	0,95
77 Fälle von Billroth II	62	0,70	87	0,95

Nach Gastroenterostomie fand er unter seinem Material keinen Fall von Anämie. Die stärksten Anämien sah er nach Billroth II, bei denen der Farbeindex bis 0,41 herabging. Außerdem fand er in diesen schweren Fällen Leukopenie

und Lymphocytose. Auch andere Eisenmangelsymptome werden beschrieben wie Glossitis und Hohl Nagelbildung, so daß ein mit der essentiellen hypochromen Anämie völlig identisches Bild entsteht. Meist treten diese Anämien erst mehrere Jahre nach der Operation auf, oft erst nach 10 Jahren und mehr. So lange dauert es bis die Eisendepots erschöpft sind. Sie kommen deshalb häufiger in den Gesichtskreis des Internisten als des Chirurgen. Von allen Autoren, auch von solchen, denen die Eisenmangelnatur der Anämie nicht klar geworden ist, wird der Wert der Eisentherapie hervorgehoben, hinter der alle anderen therapeutischen Maßnahmen weit zurücktreten. Ähnlich wie die besprochenen Magenoperationen wirken schwere Verätzungen der Magenwand (EIMER und PREIDT). In manchen Fällen ist außer der hypochromen Anämie auch eine hämorrhagische Diathese beobachtet worden (EIMER, MORAWITZ), welche auf eine weitergehende Schädigung des Knochenmarks und der Capillaren hinweist. Vielleicht tritt in diesen Fällen außerdem ein Vitamin C-Mangel hervor.

In jüngster Zeit hat MONASTERIO sich eingehend mit den Anämien nach Magenresektion befaßt. Nach seinem Material gehören sie 3 Gruppen an: 1. Der hypochromen Eisenmangelanämie, 2. der hyperchromen perniziösen Anämie und 3. den normochromen, aregenerativen Anämien, die er für die häufigsten hält. Er glaubt, daß diese Gruppe durch den Wegfall eines die Erythropoese regulierenden von der Magenschleimhaut ausgehenden Stoffs, der jedoch nicht identisch mit dem CASTLE-Prinzip ist, hervorgerufen werde.

2. Magencarcinomanämien. Etwa ebenso häufig wie nach Magenresektionen sieht man beim Magencarcinom eine ausgesprochene schwere hypochrome Anämie, welche auf Eisengaben manchmal gut anspricht. Häufiger als bei anderen Eisenmangelanämien tritt hierbei eine deutliche Makrocytose auf (CHENEY, BOCK, MONASTERIO u. a.), was vielleicht auf die Bedeutung des Magens für die Makrocytenentstehung hinweist. Injizierter Magensaft von Carcinommägen bewirkt bei Kaninchen eine makrocytäre Verschiebung des Erythrocytendurchmessers (WOLF und STICH). Der Eisenmangelzustand beim Magencarcinom ist komplexer Genese. Einmal führt die Tumorerkrankung an sich zu einer Abwanderung und Bindung des Eisens an anderen Orten; dazu kommen die chronischen Blutverluste und die schwere Schädigung der Magenschleimhautfunktion, die zur Eisenresorptionsstörung führt. Diese verschiedenen Faktoren bewirken es, daß die vorwiegende Geschlechtsgebundenheit der Resektionsanämien bei der Magencarcinomanämie nicht besteht. Wir finden sie fast ebensooft bei Männern wie bei Frauen. Die Abwanderung und Bindung des Eisens im Retikuloendothel bedingt auch häufig eine Hemmung der therapeutischen Eisenwirkung, so daß größere Dosen angewandt werden müssen. Trotzdem gelingt es in manchen Fällen nicht, die Anämie zu beheben, oder sie rezidiert bald wieder.

3. Hypochrome Anämie bei Pankreaserkrankung. Ein ähnliches Verhalten wie die Anämien bei Störung der Magenfunktion zeigen diejenigen, die bei Erkrankungen des Pankreas manchmal beobachtet werden. Auch hier entstehen wohl durch Eisenresorptionsstörungen hypochrome Anämien, welche durch Eisengaben gut zu beeinflussen sind. Sie zeigen fast regelmäßig eine Makrocytose, welche CHENEY für die Pankreasanämien sogar als spezifisch ansieht. Wir haben aber wiederholt darauf hingewiesen, daß die Makrocytose eine häufige Erscheinung aller Eisenmangelanämien ist.

4. Hypochrome Anämien bei verschiedenen Magen-Darmerkrankungen. Die bei der Magencarcinomanämie geschilderten Faktoren wirken auch bei verschiedenen anderen Magen-Darmerkrankungen zusammen und rufen oft eine schwere hypochrome Anämie hervor, so bei Darmtuberkulose, Darmtumoren, chronischer Ruhr. Bei der einheimischen und tropischen Sprue, bei der verwandten Cöliakie, bei Amöbencolitis (GREPPI und DELEONARDI), bei Enteritis

und anderen. Der vorhandene Infekt, sowie die schwere Resorptionsstörung gestalten die Eisenbehandlung häufig viel weniger erfolgreich als bei anderen Eisenmangelanämien. Trotzdem soll die Eisentherapie in allen Fällen versucht werden. Ich habe den Eindruck, daß nicht nur die Anämie, sondern auch das chronische Grundleiden dadurch eine Besserung erfahren kann. Nicht selten entwickeln sich hypochrome Anämien bei Magenzwerchfellhernien, die durch Stauungsblutungen und Störungen der Eisenresorption hervorgerufen werden. Eisentherapie hilft hier vorzüglich (DYKE und DYE).

5. Hypochrome Wurmanämien. Am besten erforscht und als echte Eisenmangelanämie erkannt ist die hypochrome Anämie, die sich bei Ankylostomumträgern entwickelt (RODRIGUEZ, MOLINA, PEÑA, CHAVARRIA und ROTTER, CRUZ, RHOADS, CASTLE, PAYNE und LAWSON, TRONCHETTI u. a.). Die durch die Parasiten verursachten Blutverluste, ferner Verschlechterung der Eisenresorption infolge Schädigung der Darmwand durch die Wurmbesiedelung und nicht selten schlechte Ernährungsbedingungen sind die Faktoren, die den Eisenmangelzustand herbeiführen. Abtreibung der Würmer beseitigt die Anämie noch nicht, dagegen heilt sie unter Eisengaben trotz Anwesenheit der Würmer ab. Das ist der therapeutische Beweis für die Eisenmangelnatur der Anämie, welche aber auch direkt durch autoptische Untersuchung der Organe von CRUZ bewiesen worden ist. Bei sehr lange dauernder Wurmanämie kann es aber darüber hinaus zu irreparablen Knochenmarksschädigungen kommen, die darauf hinweisen, daß neben dem Eisenmangelfaktor auch toxische oder andere Momente eine Rolle spielen (SCHRETZENMAYR, FIESCHI, OTTO und LANDSBERG).

Ähnliche Verhältnisse wie bei Ankylostomumträgern liegen bei Botriocephalusträgern vor, die nach den Untersuchungen von HOFF und SAUERSTEIN nicht selten auch an hypochromen Anämien erkranken. Es scheint von konstitutionellen Faktoren abhängig zu sein, ob sich bei einem Botriocephalusträger eine hypochrome Eisenmangelanämie oder eine perniziöse Anämie entwickelt. Auch Kombinationen der beiden Anämieformen kommen bei diesen Wurmträgern vor. So teilt HOFF einen Fall von perniziöser Botriocephalusanämie mit, welcher nach Behandlung mit Leber in eine hypochrome Anämie umschlug.

g) Die hypochrome Infekt- und Tumoranämie.

Bei den bisher besprochenen Anämieformen lag eine ausgesprochene Verarmung des Gesamtorganismus an Eisen vor, sei es infolge übermäßiger Eisenverluste oder mangelhafter Eisenaufnahme. Bei den hypochromen Infekt- und Tumoranämien dagegen findet sich nur ein lokaler Eisenmangel insofern, als das Eisen von den Retikuloendothelzellen gespeichert und so fest gebunden wird, so daß den Erythroblasten nicht mehr genügend Material zum Neubau von Hämoglobin zur Verfügung steht. Die gebildeten roten Blutkörperchen werden Hb-ärmer als normal und schließlich leidet auch die Zellbildung und Zellreifung (letzteres durch WILLISON auch im Tierversuch nachgewiesen), da auch hierfür das Eisen als Katalysator notwendig ist. Erst nach Überwindung des Infekts wird das Eisen wieder freigegeben, die Menge des Transporteisens im Blutplasma steigt und steht der Blutbildung wieder reichlicher zur Verfügung (Abb. 27, S. 78). Dieser schon im Abschnitt über Eisenstoffwechsel geschilderte Mechanismus, der erstmals von HEILMEYER und PLÖTNER entdeckt worden ist, hat zweifellos große Bedeutung bei der Infektabwehr, wie neuerdings auch Versuche von WOHLFEL ergeben haben. Er ist regelmäßig mit einer anderen Schwermetallbewegung verknüpft, nämlich der des Kupfers, das sich jedoch im Blutplasma antagonistisch verhält. In demselben Maße als bei dem Infekt das Plasmaeisen absinkt, nimmt das Plasmakupfer zu (HEILMEYER, STÜWE und KEIDERLING). Diese Gesetzmäßigkeit findet sich nicht nur in den klinischen Fällen, sondern

ebenso im Tierexperiment nach Injektionen von Diphtherie- und Tetanustoxin, sowie nach anderen Bakteriengiften (Abb. 26, S. 77). Diese Tatsache ist diagnostisch für die Erkennung stiller Infekte und damit auch für die Diagnose von Infekt- und Tumoranämien von größter Bedeutung. Der Befund einer starken Kupfervermehrung bei Serumeisenerniedrigung weist auf diesen Infektmechanismus hin. Selbstverständlich gibt es beim Infektionsablauf noch andere Mechanismen, die zur Anämieentstehung führen können, wie z. B. echte toxische Wirkungen auf das Knochenmark oder Steigerung der Hämolyse. Der geschilderte Mechanismus, der inzwischen von zahlreichen Nachuntersuchern bestätigt worden ist (SKOUGE, BÜCHMANN und HEYL, HEMMELER, SCHAEFER u. a.), bildet nur die Grundlage für das Zustandekommen der gewöhnlich als sekundär bezeichneten infektiösen oder postinfektiösen Anämien mit niedrigem Färbeindex, die sich infolge lang dauernder chronischer Infekte entwickeln. Interessanterweise hat bereits REIMANN den Zusammenhang dieser Anämieformen mit dem Kreis der eisenempfindlichen Anämien erkannt, ohne daß ihm die Erklärung dafür bekannt war. Prinzipiell derselbe Mechanismus wie beim Infekt liegt bei malignen Tumoren, sowie bei der Lymphogranulomatose, aber auch bei manchen Leukämieformen (BÜCHMANN) vor. Es würde hier zu weit führen, alle Infektionen und Krankheitszustände im einzelnen aufzuführen, die zur hypochromen Infektanämie führen können. Das Wesentliche liegt in der chronischen Dauer des Leidens, doch gibt es auch akute Infekte, die schon in relativ kurzer Zeit die hypochrome Anämie in Erscheinung treten lassen. Das hängt von der Größe des Eisenabstroms ab, hat doch BÜCHMANN bei einer akuten Myeloblastenleukämie einen totalen Eisenschwund aus dem Plasma beobachtet. Unter den chronischen Infekten sind es am häufigsten die Tuberkulose und das bunte Bild des rheumatischen Infekts, die eine hypochrome Infektanämie hervorrufen. Am meisten wird die rheumatische Infektanämie verkannt oder fehldiagnostiziert. In England hat vor allem COLLINS, in Frankreich MEERSEMANN, FRIESS und LEMAISTRE, in Deutschland W. H. VEIL auf die Bedeutung und Häufigkeit der rheumatischen Infektanämie, die schon HAYEM bekannt war, aufmerksam gemacht. Im weißen Blutbild findet sich dabei oft eine Eosinophilie (VEIL, V. SCHILLING). Die Anämie steht manchmal im Vordergrund der Erscheinungen und wird dann oft mit der essentiellen hypochromen Anämie verwechselt. Die außerordentliche Senkungsbeschleunigung und die starke Plasmakupfervermehrung, sowie eine genaue Erhebung von rheumatischen Erscheinungen an Gelenken, Herz oder Nieren in Anamnese und Befund sichern die Diagnose.

Bei dem geschilderten Mechanismus ist es klar, daß die Eisentherapie nicht denselben Erfolg haben kann wie bei den übrigen Eisenmangelanämien. Denn das verabreichte Eisen strömt in erster Linie dem Retikuloendothel zu und wird dort gespeichert. Erst nach endgültiger Abheilung des Infekts wird das Eisen frei, was am Anstieg des Plasmaeisenspiegels erkannt werden kann. Die Anämie heilt dann aber auch ohne Eisentherapie ab. Trotzdem wird man in manchen Fällen auch schon während des Infekts bei lang anhaltender Verabreichung großer Dosen Erfolge erzielen. Es hängt das von dem Ausmaß der Speicherungstendenz und von dem Grad der allgemeinen toxischen Knochenmarksschädigung im einzelnen Falle ab. Ich habe des öfteren gesehen, daß eine Tumor- oder tuberkulöse oder rheumatische Infektanämie durch Eisen wesentlich gebessert wurde, wobei auch eine Hebung des Gesamtbefindens festzustellen war. Glänzend wird der Erfolg natürlich dann, wenn die Eisenverabreichung gerade mit der Ausheilung des Infekts zusammenfällt. Neuerdings konnte SCHAEFER bei kindlichen Infektanämien durch Eisenbehandlung auch in Fällen, in denen keine Besserung des Blutbildes erreicht werden konnte, doch stets eine Normalisierung der morphologischen Verhältnisse im roten Blutbild regelmäßig erzielen (Abb. 60).

Die Kenntnis der Pathogenese der hypochromen Infektanämie hat für die Behandlung aller Eisenmangelanämien insofern große Bedeutung, als sie uns zeigt, daß jeder Infekt eine Hemmung der therapeutischen Eisenwirkung ausübt und daß die Entfernung chronischer Infektionsherde, besonders auch fokaler Herde, die Eisentherapie unterstützt. Neben der Eisenbehandlung hat bei den sekundären Infektanämien auch die Bluttransfusion, die wir sonst zur Behandlung der Eisenmangelanämien ablehnen, große Bedeutung, da sie nicht nur zur Auffüllung der Blutdepots dient, sondern darüber hinaus eine Allgemeinwirkung auf den Infektablauf ausübt, der sich häufig nützlich erweist. Daneben sind alle allgemeinen und speziellen Maßnahmen erforderlich, die der Überwindung des Infekts dienen.

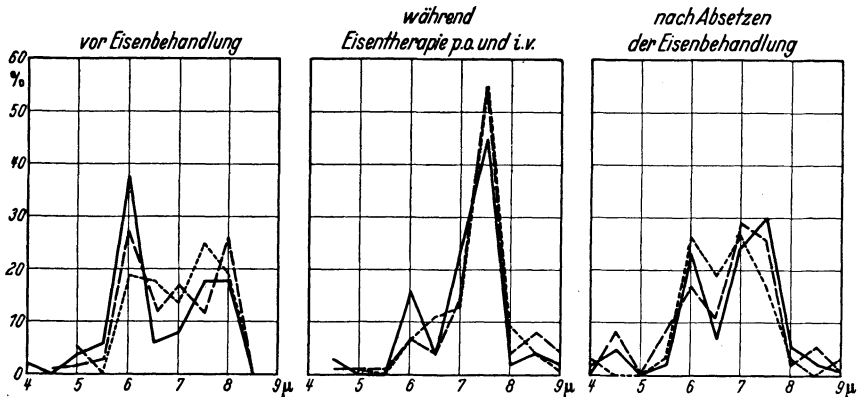


Abb. 60. Morphologische Normalisierung der Erythrocyten bei kindlichen Infektanämien durch Eisenbehandlung. (Nach SCHAEFER.)

h) Hypochrome Anämien ohne Eisenmangel.

Der Begriff der hypochromen Anämie besagt, daß im Vordergrund eine Insuffizienz der Hb-Bildung besteht. Wir haben bereits in der Einleitung zum Abschnitt der Eisenmangelanämien erörtert, daß das übrige Material zum Bau des Hb-Moleküls mit Ausnahme des Eisens meist überreichlich zur Verfügung steht, ein Mangel daran kaum denkbar ist und daraus den Schluß abgeleitet, daß die hypochromen Anämien im wesentlichen Eisenmangelanämien sein müssen. Die klinische Beobachtung ebenso wie die experimentellen und chemischen Befunde haben diesen Schluß vollauf bestätigt. Die Untersuchungen von HELMEYER und PLÖTNER haben gezeigt, daß der chemisch nachweisbare Eisenmangel im Blutplasma, wenn dieser Zustand lange Zeit besteht, stets zu einer hypochromen Anämie führt. Trotzdem mag es seltene Fälle geben, in denen trotz ausgesprochener Hypochromie kein Eisenmangel vorliegt. Doch fehlen darüber bis heute noch exakte chemische Untersuchungen. Außer dem Eisen kommt in seltenen Fällen auch ein *Mangel an Eiweiß* als Ursache einer hypochromen Anämie in Frage. Dann findet man gleichzeitig auch stärkere Abnahme des Serum-eiweißes. SHIMAZONO hat gezeigt, daß die hypochrome Beri-Beri-Anämie nicht Folge von Vitamin B-Mangel, sondern in erster Linie Folge von Eiweißarmut der Nahrung ist. In demselben Sinne sprechen die tierexperimentellen Befunde von NOHAMURA, sowie von HAHN und WHIPPLE. In anderen Fällen ist daran zu denken, daß das angebotene Eisen aus irgendeinem Grunde nicht verwertet werden kann oder der Einbau in das Hb-Molekül verhindert wird. Letzteres kennen wir vom Blei (s. Bleianämie, S. 219). Solche Fälle werden sich dann der Eisentherapie gegenüber refraktär verhalten. Der Mechanismus ist jedoch ein anderer wie bei der oben geschilderten Infektanämie, bei welcher ja tatsächlich ein genügendes Eisenangebot, wie aus dem erniedrigten Plasmaeisenspiegel zu

ersehen ist, fehlt. Daß ein solcher Mechanismus mangelhafter Eisenausnutzung existiert, läßt sich aus verschiedenen klinischen Beobachtungen erschließen. So kann man bei schweren Eisenmangelanämien beobachten, daß besonders auf intravenöse Eisengaben hin mit dem Ingangkommen der Blutbildung der Plasmaeisenspiegel infolge des raschen Eisenverbrauchs noch weiter absinkt. Trotzdem wird die in Gang gekommene Hb-Bildung nicht gestört. Auch läßt sich nachweisen, daß dabei eine viel größere Hb-Menge gebildet wird, als der zugeführten Eisenmenge entspricht. Es muß also eine bessere Eisenausnutzung der im Organismus noch vorhandenen Eisenmengen eingetreten sein. Vor kurzem hat GONNERMANN den Fall einer hochgradigen hypochromen Anämie mit 34% Hb und 2,98 Mill. Ery. mitgeteilt, der die Zeichen von Hypogonitismus mit kleinen Hoden, mit fehlender Scham- und Achselbehaarung aufwies und der über $\frac{1}{2}$ Jahr lang fortgesetzter energischer Eisen-, Arsen- und Leberbehandlung getrotzt hatte, der aber nach Verabreichung von Testikelhormon mit der Sicherheit eines Experiments bei gleichzeitiger Eisenverabreichung schlagartig seinen Blutbefund besserte. Auch mit Hypophysenvorderlappenpräparaten ließ sich in diesem Falle eine Besserung der Anämie erzielen. Einen ähnlichen Fall teilt FILO mit. Es scheint also, als ob das Keimdrüsenhormon und das übergeordnete Hypophysenvorderlappenhormon auf den Vorgang der Eisenverwertung im Knochenmark Einfluß habe. In ähnlichem Sinne scheinen auch andere Knochenmarkreizmittel, wie Thyroxin, Hb-Abbauprodukte und nicht zuletzt das Arsen zu wirken, sonst wäre es nicht verständlich, daß man mit solchen Mitteln bei ausgesprochenen Eisenmangelanämien, wenn auch in beschränkter Weise, gewisse Besserungen erzielen kann. Die künftige Forschung wird an Hand der chemischen Befunde des Plasmaeisens die Frage der Eisenausnutzung und ihre Bedeutung bei den einzelnen Anämien noch weiter zu klären haben. Einen interessanten experimentellen Befund, der hierher gehört, haben kürzlich FOUTS, HELMER und LEPKOVSKY mitgeteilt. Bei jungen Hunden entwickelte sich bei alleinigem Fehlen des Rattenantidermatitisfaktors eine schwere mikrocytäre hypochrome Anämie, welche durch Zusatz des Faktors wieder geheilt werden konnte. Demnach scheint auch dieser Faktor für die Hb-Synthese wesentlich. Eine ähnliche Wirkung auf die Hb-Synthese besitzt das *Nicotinsäureamid*, das auch bei der Bleivergiftung und der Pellagra die Porphyrinurie beseitigt, die infolge der Unmöglichkeit des Eiseneinbaus in das Hb-Molekül auftritt. Das Nicotinsäureamid ist also ein wesentlicher Faktor bei der Hämoglobinsynthese.

Die Eisentherapie und verwandte antianämische Mittel.

Es erscheint berechtigt, nach Abschluß der Betrachtung über Eisenmangelanämien einen kurzen Überblick über die Eisentherapie zu geben, da die Bedeutung des Eisens unter dem Einfluß unserer neuen Erkenntnisse über die Eisenmangelzustände ganz wesentlich gewachsen ist und sich unsere Vorstellungen über den Weg und die Art seiner Wirkung weitgehend geändert haben. Die alte Streitfrage, ob das Eisen als Hb-Baustein wirke oder nur eine Reizwirkung auf das Knochenmark entfalte, ist heute keine Streitfrage mehr, da beide Anschauungen richtig sind. Bei allen Eisenmangelanämien geht das Eisen als Baustein in das Hb-Molekül ein und ist deshalb durch kein anderes Medikament voll ersetzbar. Alle anderen Pharmaka, die außer dem Eisen bei sekundären Anämien verwandt worden sind, können lediglich dadurch wirken, daß sie die Verwertung oder Resorption des Eisens auf irgendeinem Wege fördern. Bei weitgehend erschöpften Eisendepots kann die Wirkung solcher Reizmittel naturgemäß nur eine sehr geringe sein. Aus Bilanzversuchen, die HEILMEYER und PLÖTNER, HEATH, STRAUSS und CASTLE, sowie WHIPPLE und Mitarbeiter bei parenteraler Eisenzufuhr durchgeführt haben, geht eindeutig hervor, daß das

gesamte eingespritzte Eisen bei Eisenmangelanämien vollständig in neu gebildetes Hämoglobin übergeht. HEILMEYER und PLÖTNER konnten, ebenso wie HEATH, STRAUSS und CASTLE zeigen, daß darüber hinaus sogar eine weitere Hb-Neubildung stattfindet, welche beweist, daß dem parenteralen Eisen neben seiner Materialwirkung auch eine Reizwirkung im Sinne einer Mobilisierung von Gewebeeisen oder einer Besserung der Eisenresorption zukommt, wie folgende Tabelle (nach HEILMEYER und PLÖTNER) zeigt.

Tabelle 9.

Diagnose und Bemerkungen	Hb-Gehalt		Gesamtblut- menge		Zunahme des Gesamt- Hb-Bestandes in g	Zunahme des Hb-Eisens in mg	Gesamtmenge injizierten Eisens in mg	Mehrbi- dung von Hb-Eisen in mg	Therapeu- tischer Nutz- effekt in %
	vor	nach	vor	nach					
	der Behand- lung in g-%		der Behandlung in Litern						
1. Chronische Blu- tungsanämie. In 10tägiger Vorbeob- achtung keine Hb- Zunahme	6,7	12,2 (in 31 Tg.)	3,7 berechnet aus Körpergewicht		204	680	320	360	213
2. Achylische Chlor- anämie. Seit 1 Jahr bestehend	2,4	3,9 (in 28 Tg.)	3,3	3,3 (photometrisch bestimmt)	116	387	290	97	133
3. Chronische Blu- tungsanämie. In 4 Wochen Vorbeob- achtung keine Zu- nahme des Hb.	3,7	8,5 (in 37 Tg.)	3,7	4,5 (photometrisch bestimmt)	246	820	390	430	210
4. Chronische Blu- tungsanämie. Seit 1/2 Jahr bestehend	12,0	14,7 (in 16 Tg.)	5,3	5,3 (aus Körperge- wicht errechnet)	143	477	300	177	159

In allen 4 genau untersuchten Fällen läßt sich also unter der intravenösen Eisenbehandlung eine Zunahme des Gesamt-Hb-Bestandes beobachten, welche fraglos weit über die injizierten Eisenmengen hinausgeht. Eine solch starke Reizwirkung kommt dem peroral verabreichten Eisen nicht zu. WHIPPLE und HAHN fanden hierfür eine Ausnutzung von 35%, HEATH eine solche von 3,4% bis 50% und REIMANN, FRITSCH und SCHICK in sehr genauen Bilanzversuchen nur einen Nutzeffekt von 20% des verabreichten oder 45% des retinierten Eisens. HEILMEYER und SCHADT fanden für das askorbinsauere Eisen eine Ausnutzung von 70%. Der Grad der Ausnutzung hängt jedoch auch stark vom Eisenbedarf im einzelnen Falle ab und ist im allgemeinen um so größer, je schwerer der Eisenmangelzustand ist. Daß das intravenöse Eisen eine stärkere Reizwirkung auf das Knochenmark ausübt, geht auch aus der klinischen Beobachtung hervor, welche zeigt, daß dabei anfänglich die Zellbildung stärker als die Hb-Bildung fortschreitet. Das intravenöse Eisen spielt also mehr die Rolle des Reizeisens, während das peroral verabreichte Eisen vor allem als Materialeisen wirkt. Wenn auch diese Definition nicht streng gilt, so charakterisiert sie doch am besten den Unterschied der Wirkung der beiden Anwendungsarten des Eisens. Neuerdings hat G. BEILICKE die Knochenmarksreizwirkung parenteral verabreichten askorbinsäuren Eisens auch im Tierversuch eingehend studiert (Kaninchen) und dabei die starke Reizwirkung kleiner Eisendosen, welche elektiv das erythropoetische System trifft, festgestellt. Sowohl die Kurve der Normoblasten, wie der Retikuloocyten im peripheren Blut zeigen nach parenteraler Ceferro-Behandlung die stärksten Ausschläge.

Eine weitere Frage der Eisentherapie betrifft die Eisenresorption. Diese ist in erster Linie vom *Eisenbedarf* des Organismus abhängig. So fanden REIMANN

und Mitarbeiter bei Verabreichung von 100 mg Ferrochlorid täglich bei Eisenmangelanämien eine Resorptionsgröße von 40—50%, bei Gesunden dagegen nur von 0,5—3,2%. Ähnliche Zahlen teilt WHIPPLE mit. Auch LINTZEL fand bei peroral zugeführtem Eisen bei gesunden Versuchspersonen nur bei den ersten Gaben eine geringe Retention, die unabhängig von der zugeführten Menge etwa 15—25 mg betrug; bei den nachfolgenden Gaben trat keine Retention mehr ein. Es erscheint sehr wahrscheinlich, daß, wie schon an anderer Stelle ausgeführt, durch die Variation des Resorptionsvermögens der Eisenstoffwechsel den Bedürfnissen des Organismus angepaßt wird (McCANCE und WIDDOWSON). Eine wichtige Ergänzung haben unsere Vorstellungen über die Eisenresorption durch die Untersuchung des Plasmaeisengehalts nach peroralen Eisengaben erfahren (THOENES und ASCHAFFENBURG, HELMEYER und PLÖTNER, MOORE und Mitarbeiter, SKOUGE, BÜCHMANN u. a.). Es wird dabei der Plasmaeisengehalt in verschiedenen zeitlichen Abständen nach einer peroralen Eisengabe studiert und so eine „Resorptionskurve“ gewonnen. HELMEYER und KOCH fanden mit dieser Methode eine deutliche Abhängigkeit der Kurve vom Eisenbedarf des Organismus. Wurde einer gesunden Versuchsperson täglich 1 g ferr. reduct. verabreicht, so verlief die Resorptionskurve am Beginn des Versuchs wesentlich höher als am Ende desselben. Nach einer stattgehabten schweren Blutung wurden regelmäßig außerordentlich hohe Resorptionskurven gefunden (Abb. 61). Wenn auch bei diesen Versuchen der Einwand gemacht werden kann, daß die Resorption in der erhaltenen Kurve nur einen Faktor gegenüber den anderen Faktoren der Ausscheidung oder Speicherung darstellt, so ist doch die einfachste Erklärung die, daß in diesen Befunden tatsächlich eine Variation der Eisenresorption je nach den Bedürfnissen des Organismus zum Ausdruck kommt. Denn gerade in den Fällen, bei denen ein gesteigerter Bedarf besteht, wandert das resorbierte Eisen auch schneller an die Orte des Bedarfs ab, wie aus parenteralen Versuchen festgestellt werden konnte. Wenn trotzdem die Resorptionskurve noch höher als normal ausfällt, so muß eine bedeutende Steigerung der Eisenresorption vorliegen.

Neben dem Faktor des Eisenbedarfs ist es der Zustand des Magen-Darmtrakts, der die Größe der Resorption maßgebend bestimmt. Achylien zeigen fast alle eine herabgesetzte bis fehlende Resorption. Es muß aber betont werden, daß die Anwesenheit der Salzsäure im Magen nicht unbedingt für die Resorption notwendig ist. Im Falle eines gesteigerten Eisenbedarfs findet man auch bei Achylien oft eine recht gute Resorptionskurve, während umgekehrt auch bei normalen Salzsäurewerten die Resorption völlig fehlen kann (HELMEYER und PLÖTNER, MOORE und Mitarbeiter, SKOUGE) (Abb. 62, S. 144). Der Vorgang der Eisenresorption ist sicher ein sehr komplizierter und noch keineswegs völlig geklärt. Die Salzsäure des Magensafts ist nur ein Unterstützungsfaktor im Resorptionsgeschehen.

Der dritte und vielleicht wesentlichste Faktor der Eisenresorption liegt in der Form, in der das Eisen gegeben wird, also in der Art des verwendeten Eisenpräparats. HEUBNER und STARKENSTEIN haben zuerst gezeigt, daß das Eisen

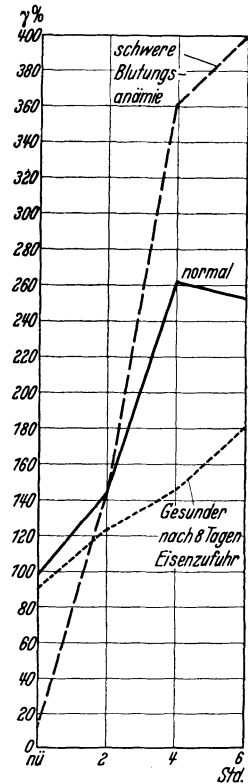


Abb. 61. Eisenresorptionskurven (nach je 1 g ferr. reduct.) beim Gesunden vor und nach 8-tägiger Eisenverabreichung, sowie bei einem Eisenmangelzustand (Blutungsanämie). (Nach HELMEYER und KOCH.)

am besten im zweiwertigen Zustand wirksam ist. Nach STARKENSTEIN kommt das Eisen nur in der zweiwertigen ionisierten Form zur Resorption, aus der dann im Blute die physiologisch und pharmakologisch wirksame komplexe Eisenverbindung entsteht. Die Richtigkeit dieser Vorstellung wurde neuerdings von LINTZEL einwandfrei bewiesen. Durch Zusatz von Dipyridyl zum Futter weißer Ratten, welches nur mit zweiwertigem Eisen eine rote Komplexverbindung liefert, konnte er zeigen, daß in der Pylorusgegend das aus der Nahrung herausgelöste Eisen die rote Dipyridyl-Komplexverbindung gab, dort also in zweiwertiger Form erscheint. Versetzt man das Rattenfutter dauernd mit Dipyridyl, so

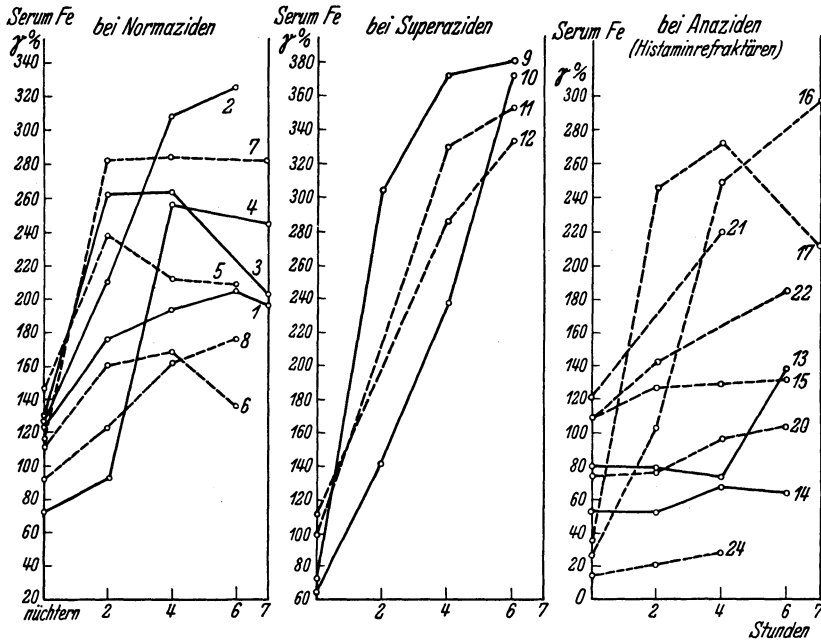


Abb. 62. Eisenresorptionskurven nach oraler Verabreichung von 1—2 g ferr. reduct. bei verschiedenem Säuregrad des Magensaftes. (Nach SKOUJE.)

kommt es zu einer schweren Eisenmanganämie trotz reichlichen Eisengehalts der Nahrung, da die aus dem Nahrungseisen gebildeten Ferroionen durch das beigemischte Dipyridyl unter Bildung der roten Komplexverbindung abgefangen und dadurch der Resorption entzogen werden. Aus allem anderen Eisen, das nicht in Ferroionenform vorhanden ist oder in diese Form übergeführt werden kann, können die Tiere keinen Nutzen ziehen. Damit ist die fundamentale Bedeutung der Ferroionenform für die Resorption erwiesen. Wird das Dipyridyl nicht peroral verführt, sondern parenteral injiziert, so treten keinerlei Störungen im Eisenstoffwechsel ein, was darauf schließen läßt, daß die Ferroform nur für die Resorption, nicht dagegen für den intermediären Eisenstoffwechsel Bedeutung hat. Für die medikamentöse Eisenbehandlung geht aus diesen Untersuchungen hervor, daß die verschiedenen Eisenpräparate peroral *nur insoweit wirksam sein können, als sie im Magen und Darm in die ionisierte Ferroform umgewandelt werden.*

Praxis der Eisentherapie. Wenn die Eisentherapie bis vor kurzem noch nicht die Stellung in der Behandlung der Anämien einnahm, die ihr gebührt, so lag das einmal daran, daß die mangelnde Kenntnis der Pathogenese der eisenempfindlichen Anämieformen eine scharfe Indikationsstellung noch nicht gestattete und deshalb vielfache Versager auftreten mußten; zum anderen lag der Mißerfolg an den zahlreichen unbrauchbaren Eisenpräparaten, die zum Teil auch heute

noch den Markt überschwemmen. Darin ist durch die moderne pharmakologische und klinische Forschung ein grundsätzlicher Wandel eingetreten. Die Eisentherapie ist heute in der Behandlung der Eisenmangelanämie die souveräne und stets wirksame Behandlungsmethode, deren Unterlassung oder Ersatz durch eine andere Behandlung einen ärztlichen Kunstfehler bedeutet.

Die rationellste Methode der Eisenbehandlung ist diejenige, welche von vornherein zweiwertiges Eisen verwendet. Am billigsten und einfachsten wäre die Zufuhr von Ferrochlorid oder anderen Ferrosalzen; sie sind leider nicht haltbar und gehen an der Luft in Ferrieisen über. Um sie haltbar zu machen, müssen sie durch reduzierende Zusätze stabilisiert werden. Das älteste dieser Präparate ist das von STARKENSTEIN inaugurierte *Ferrostabil*, das in Dragées zu 0,05 g in den Handel kommt; die Tagesdosis beträgt 10–20 Dragées.

Ich hatte bereits 1934 den Gedanken, die Stabilisierung des Ferroeisens mit Hilfe der stark reduzierenden Ascorbinsäure durchzuführen. So entstand in gemeinsamer Arbeit mit Prof. MAURER am chemischen Institut, Jena, das askorbinsäure Eisen, über dessen ausgezeichnete Wirkung bei Eisenmangelanämien ich schon 1936 an Hand einer großen Zahl klinisch beobachteter Fälle berichten konnte. Es wurde auf unsere Veranlassung von den Nordmarkwerken, Hamburg, unter dem Namen *Ceferro* in den Handel gebracht. Es hat sich allgemein ausgezeichnet bewährt. Dasselbe gilt für das später erschienene *Ferro 66* der Promonta. Während man vom *ferr. reduct.*, das erst im Magen-Darmkanal in die Ferroform gebracht wird, 6–10 g pro die für eine optimale Regeneration benötigt, genügen 0,3–0,5 g (= 3–5 × 5 Pillen *Ceferro*) askorbinsäure Eisens, um denselben Effekt zu erzielen.

Die Überlegenheit der Ferro- gegenüber den Ferri-Eisenpräparaten geht auch aus den Resorptionskurven eindeutig hervor (Abb. 63). Man wird auch natürlich im einzelnen Fall mit *ferr. reduct.* oder Ferrieisenpräparaten sehr gute Erfolge erzielen können, wenn man sie in genügend großer Dosierung anwendet und wenn die Umwandlung in Ferroeisen, die zwar nicht unbedingt an die Anwesenheit von Salzsäure im Magen gebunden ist, aber durch diese doch sehr erleichtert wird, nicht zu sehr beeinträchtigt ist.

Vom *ferr. reduct.* gibt man mindestens 3 g, oft muß man 5–10 g pro die geben, um eine sichere Wirkung zu erzielen (NAEGELI, MORAWITZ, SCHULTEN u. a.). Man gibt es in Pillen zu 0,2 g oder noch besser in Pulvern (in Oblaten) zu 0,5 g. Bei Anazidität ist Verordnung von Salzsäure günstig (s. Schlußabsatz).

Eine zweite Gruppe von Eisenverbindungen, welche nach den STARKENSTEINschen Untersuchungen ebenso wie nach den klinischen Erfahrungen brauchbar sind, sind die Eisenkomplexsalze, welche das Eisen im Anion enthalten. Hierher gehören das *ferr. carb. sach.* (Tagesdosis 3–6 g), ferner das Ferriammoniumcitrat mit 15% metallischem Eisen (Tagesdosis 4–8 g) und andere, wie Natrium-ferrocitrat oder Natrium-ferriglukonat.

Völlig unbrauchbar für die Eisentherapie sind alle Verbindungen, welche das Eisen in maskierter, nicht ionisierbarer Form enthalten. Darunter fallen die Blutlaugensalze, sowie alle Hämatin- und Hämoglobinpräparate, die man gerade früher für besonders wirksam gehalten hatte. Eine Wirkung war mit diesen Präparaten nur dann zu erzielen, wenn durch ungeeignete Aufbewahrung oder durch unbeabsichtigte Zerstörung bei der Herstellung Eisen abgespalten wurde.

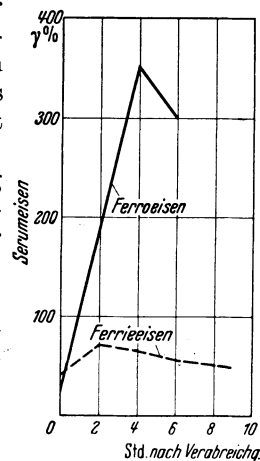


Abb. 63. Resorptionsversuch mit 220 mg Fe eines Ferro- und 220 mg Fe eines Ferrieisenpräparates bei einer subakuten Blutungsanämie. (Nach HEILMEYER und PLÖTNER.)

Aus dem Hämoglobin wird zwar durch die Salzsäure des Magens eine geringe Menge Eisen abgespalten, welches in ständiger Lösung ist, eine mäßige Retikuloeytenreaktion auszulösen (WICHELS und HÖFER), aber als Materialeisen doch zu gering an Menge ist. Hämoglobinpräparate müssen daher aus der Eisentherapie endgültig ausscheiden. Auch frisches Blut zeigt keine bessere Wirkung. Dagegen ist das Eisen in grünen Gemüsen, vor allem im Spinat und Winterkohl, wohl infolge des gleichzeitigen Vitamin C-Gehalts gut resorbierbar (LINTZEL). Auch frisches Fleisch, vor allem Leber und Milz, enthalten gut resorbierbares Eisen. Jedoch sind die in diesen Nahrungsmitteln enthaltenen Eisenmengen zu klein, als daß man damit rasche therapeutische Wirkungen erzielen könnte. *Die Bedeutung des Nahrungseisens liegt in der Verhütung von Eisenmangelanämien und nicht in deren Behebung.*

Eine brauchbare Eisenbehandlung läßt sich auch mit *Eisenwässern* durchführen, deren Gehalt an ionisiertem Ferroeisen zweifellos allen Anforderungen entspricht (Saalfelder Heilquellen, Pyrmont, Levico, Cudowa u. a.). Längeres offenes Stehen solcher Wässer läßt sie ihre Wirksamkeit verlieren, weil die Ferroverbindungen an der Luft in Ferriverbindungen übergehen (HEUBNER, FRESENIUS und HAARPUDE, STARKENSTEIN u. a.). Darin liegt das lange gesuchte Geheimnis des Quellgeistes oder des sog. aktiven Eisens, das einfach Ferroeisen ist. Das ist zwar eine weniger romantische, aber desto sicherere und nützlichere Erkenntnis. Wegen des meist viel geringeren Eisengehalts der Eisenwässer ist ihre Wirkung nicht so schlagartig und optimal als die der guten pharmazeutischen Präparate, weshalb ihre Anwendung mehr zur Sicherung des Erfolgs oder zur Prophylaxe in Frage kommt und erst ein länger dauernder Gebrauch wirkungsvoll ist.

Die meist notwendige hohe Dosierung der peroralen Eisenpräparate macht nicht selten unangenehme Nebenwirkungen in Form von Übelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen und Durchfällen, die oft zur Absetzung zwingen. Sie sind bei den geringer zu dosierenden Ferropräparaten seltener als bei den anderen.

Diese Nebenwirkungen haben Anlaß gegeben, nach parenteral anwendbaren Eisenpräparaten zu suchen. Ihrer Anwendung stand bisher die „Giftigkeit“ solcher Präparate entgegen. So ist heute das Elektroferrol wegen seiner unangenehmen Nebenwirkungen, die sich in Schüttelfrösten, Fieber, Übelkeit, Erbrechen äußerten, wieder verlassen. Im askorbinsäuren Eisen dagegen fand ich ein Präparat, das in kleinen Dosen bequem intravenös angewandt werden kann. Die maximale Dosis liegt bei 10 mg Fe (= 5 ccm Ceferro Nordmark) je Injektion. Da jedoch die verträgliche Maximaldosis individuell verschieden ist, so geht man am besten so vor, daß man mit 2 mg (= 1 ccm Ceferro Nordmark) beginnt und täglich um 2 mg bis zum Auftreten leichter Gefäßreaktionen (Rötung und Hitzegefühl) steigert. Wenn man sehr langsam injiziert und beim Auftreten leichter Reaktionen mit der weiteren Injektion anhält bis diese abgeklungen sind, gelingt es meist leicht 8—10 mg pro Dosi zu verabreichen. Die vasomotorischen Störungen durch Ferrosalze hängen wahrscheinlich mit Aufhebung der Adrenalinwirkung im Blut zusammen (STRAUB und STEFANSON). Im übrigen ist die Verträglichkeit um so besser, je schwerer der Eisenmangelzustand ist. In solchen Fällen lösen 10 mg auch bei rascher Injektion keinerlei Reaktion aus. Die Domäne der intravenösen Injektionen werden diejenigen Fälle sein, welche das perorale Eisen nicht vertragen oder nicht resorbieren. Der Erfolg ist meist ein ausgezeichneter, wie folgende Abbildung zeigt (Abb. 64) und wie auch von allen Nachuntersuchern hervorgehoben wird (s. FLEISCHHACKER und SCHÜRER-WALDHEIM mit Ferro 66). Neben der Hb-Bildung kommt dem parenteralen Eisen, wie schon eingangs erwähnt, eine starke Reizwirkung auf die Blutzellbildung und daneben eine noch nicht im einzelnen faßbare Allgemeinwirkung zu,

die dem intravenösen Eisen auch eine weitere Anwendung bei Infektionskrankheiten (*Puerperalfieber, Sepsis*) zuerkennen läßt. Eine besondere Indikation der intravenösen Eisenanwendung bei Anämien liegt deshalb auch darin, peroral träge regenerierende Fälle zu schnellerer Regeneration anzuregen. Die kombinierte intravenöse und perorale Behandlung zeigt deshalb häufig den optimalen Erfolg.

Die Eisenwirkung. Die Wirkung einer optimalen Eisentherapie bei einer schweren Eisenmangelanämie ist eine so eingreifende und spezifische, wie sie nur mit der Lebertherapie bei der perniziösen Anämie verglichen werden kann. Hier

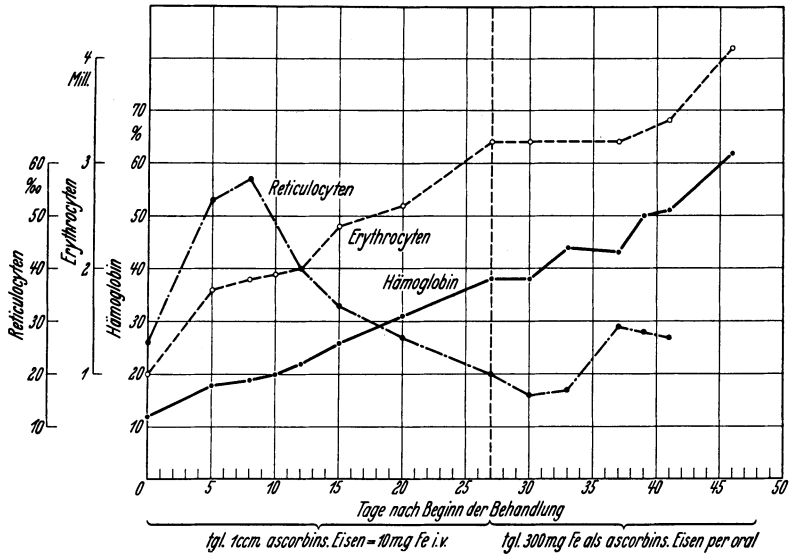


Abb. 64. Erfolg der intravenösen Eisenbehandlung (10 mg pro die) in einem Falle schwerster achylischer Chloranämie mit unstillbarem Erbrechen. Nach 4 Wochen Übergang zu peroraler Therapie. Man beachte die anfänglich stärkere Zunahme der Zellzahl bei der intravenösen, die anfänglich stärkere Zunahme des Hb bei der peroralen Therapie. (Nach HEILMEYER.)

wie dort ist es die Behebung eines Mangelzustandes, die einen völligen Umschwung im Gesamtgeschehen herbeiführt und bei den beiden Anämieformen große Ähnlichkeit aufweist. Im Knochenmark reifen die massenhaft vorhandenen unreifen Erythroblasten zu reiferen Normoblasten und schließlich zu kernlosen Vitalgranulierten aus, welche krisenhaft am 7.—12. Tage ins periphere Blut abgegeben werden. Die Höhe der Retikuloocytenkrise ist auch hier wie bei der perniziösen Anämie etwa umgekehrt proportional zum Erythrocytenausgangswert (MINOT und HEATH). Etwa gleichzeitig damit wird die bei Eisenmangelzuständen relativ erhöhte Blutmauserung unter dem Einfluß des Eisens stark vermindert, was sich durch den Ersatz der vorher minderwertigen Erythrocyten durch vollwertige erklären läßt (Abb. 65, S. 148). Die Ähnlichkeit mit dem Geschehen bei der Lebertherapie der Perniciosa ist auch in diesem Punkte frappant. Hand in Hand damit geht der Anstieg der Erythrocyten- und Hb-Werte, der anfangs rascher, mit zunehmender Annäherung an die Norm allmählich langsamer erfolgt. Diese wird in allen Fällen voll erreicht. Mit der Normalisierung des Blutbefundes verschwinden auch alle anderen Erscheinungen der Eisenmangelkrankheit, wie Zungenbrennen, Dysphagie, Mundrhagaden, Störungen des Nagel- und Haarwachstums, worauf wir bei Besprechung der achylischen Chloranämie bereits hingewiesen haben (s. Abb. 55 und 56, S. 128). In seltenen Fällen wird auch eine Besserung der nervösen Erscheinungen beobachtet, so selbst bei einer mit Eisenmangelanämie kombinierten funikulären Myelose (AUERSPERG).

Andere antianämische Mittel. Verglichen mit der Wirkung der rationellen Eisentherapie haben alle anderen antianämischen Mittel, wie Arsen, Mangan, Chlorophyll, Kupfer, Thyreoidin und Vitamine heute in der Behandlung der hypochromen Anämien nur mehr eine Bedeutung als Adjuvantien. Ihre Wertschätzung lag in einer Zeit, in der die Eisenbehandlung infolge Unkenntnis der Eisenmangelanämien sowie der Wirkung und Resorption der verschiedenen Eisenpräparate sozusagen nur Zufallstreffer erzielen konnte. Heute wissen wir, daß alle anderen Mittel gegenüber dem Eisen in der Behandlung der Eisenmangelanämien weit zurückstehen. STARKENSTEIN spricht ihnen dabei jede Wirkung

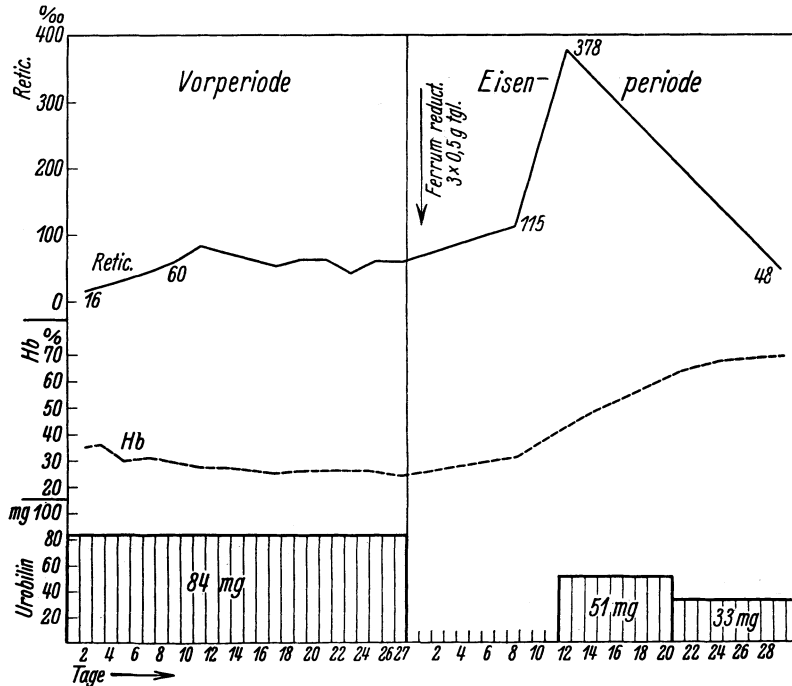


Abb. 65. Blutregeneration und Blutumsatz (gemessen an der Gesamturobilinausscheidung) bei einer chronischen Blutungsanämie vor und nach Beginn der Eisenbehandlung. (Nach HEILMEYER.)

gänzlich ab und läßt nur das Arsen in der Perniciosabehandlung gelten, das aber durch die Lebertherapie überflüssig geworden sei. Trotzdem ist nicht zu leugnen, daß auch bei hypochromen Anämien mit manchen dieser Mittel klinische Wirkungen erzielt werden können. Das gilt vor allem für das Arsen, das auch beim Gesunden eine Vermehrung der Retikuloeyten bewirkt (BELONOGOWA, WICHELS und HÖFER). Ich habe den Eindruck, daß das Arsen auf irgendeine noch nicht geklärte Weise die Resorption und Ausnutzung des Eisens erhöht. Der Vergleich der Arsenwirkung gegenüber einer richtig durchgeführten Eisentherapie bei ein und demselben Fall von achylischer Chloranämie geht am besten aus Abb. 66 hervor, welche zwar eine deutliche Wirkung des Arsens erkennen läßt, die aber doch im Vergleich zur Eisenwirkung weit zurückbleibt.

Steht das Arsen in der modernen Anämiebehandlung zurück, so hat erst die jüngste Zeit das Kupfer hervorgeholt. Die Empfehlung des Kupfers gründet sich auf das Tierexperiment und zwar in der Hauptsache auf die Kuhmilchanämie der Ratte. Amerikanische Autoren hatten die Beobachtung gemacht, daß das Eisen die Kuhmilchanämie der Ratte nur dann heilt, wenn es mit Kupfer verunreinigt ist (WADDEL, STEENBOCK, ELVEHJEM und HART). Ganz reines Eisen ist wirkungslos oder wenigstens in der Wirkung stark abgeschwächt (UNDERHILL, ORTEN und LEWIS). Andere fanden auch reines Eisen wirksam, allerdings nur

in höheren Dosen (BEARD und MYERS, MITCHEL und MILLER). Zweifellos spielt das Kupfer eine wichtige Rolle als Katalysator bei der Hb-Synthese und Zellbildung, denn letztere wird durch Kupferzulage besonders stark angeregt (HANDOVSKY). Nach BEARD und MYERS haben auch andere Stoffe wie Nickel, Mangan, Titan, Zink, Arsen, Rubidium, Vanadium, Chrom und Quecksilber eine solche aktivierende Wirkung, wobei allerdings die des Kupfers am stärksten ist. UNDERHILL und ORTEN bestreiten die Wirkung der anderen Metalle. Eine Erklärung für die auffallende Wirkung des Kupfers bei der experimentellen Kuhmilchanämie der Ratte geben die neuen Beobachtungen von SCHULTE, ELVEHJEM und HART, welche zeigen, daß es sich bei den besonders auf Kupfer ansprechenden Anämien um einen *Kupfermangel*, der auch im Blute nachweisbar ist, handelt. Danach kann es sich also bei der Kuhmilchanämie der Ratte entweder um eine reine Eisenmangelanämie oder um einen Eisen- und Kupfermangel handeln. Im ersten Falle hilft Eisen allein, im zweiten nur gleichzeitige Kupferverabreichung. Daß die Wirkung des Kupfers dabei nur katalytisch ist, geht auch daraus hervor, daß auch organische Körper, wie manche Aminosäuren und Ultraviolettbestrahlungen, aber auch parenterales Eisen, die Abheilung der Rattenkuhmilchanämie beschleunigen. Für die Anwendung des Kupfers zur Behandlung der Erwachsenen anämien fehlen alle Voraussetzungen. Ein Kupfermangelzustand kommt nach den Untersuchungen von HEILMEYER und STRÜWE bei Erwachsenen nicht vor, außerdem fehlen alle klinischen Beweise für eine

therapeutische Bedeutung des Kupfers bei diesen Anämien. Lediglich ROTH hat 2 Fälle mit unklarer Anämie anscheinend von aplastischem Typ erfolgreich mit Kupfer behandelt, ohne daß der Mechanismus klar wäre. Hier sind weitere Untersuchungen abzuwarten. Dagegen scheinen manche Säuglingsanämien auf einem Kupfermangel zu beruhen, und hier wurden auch therapeutische Erfolge erzielt (SCHIFF, ELIASBERG und JOFFE).

Ähnlich wie mit dem Kupfer steht es mit vielen anderen antianämischen Mitteln, die in letzter Zeit empfohlen worden sind, wie Antimon, Mangan, Thioalbumin (KOTTLOOS und KERNER), Chlorophyll (BUERGI), parenteral eingespritztes Eigen- oder Fremdblut, Hämoglobin, Bilirubin (VERZAR und ZIH, HEILMEYER und GITTER). Alle diese Stoffe sind unspezifische Knochenmarkszusatzmittel, die bei der Behandlung der hypochromen Anämien als Adjuvantien dienen können, meist aber völlig entbehrlich sind. Dasselbe gilt für bestrahltes Blut, dessen wirksames Prinzip (*Cytagenin*) nach den Untersuchungen von SEYDERHELM und TAMANN die experimentelle Gallenfestelanämie beseitigt und

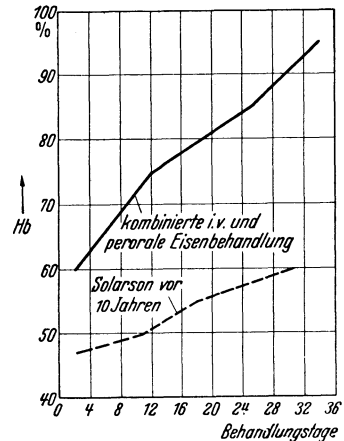


Abb. 66. Erfolg der kombinierten intravenösen und peroralen Eisenbehandlung bei einer achylischen Chloranämie im Vergleich zu der 10 Jahre früher durchgeführten Arsenbehandlung. (Nach HEILMEYER und PLÖTNER.)

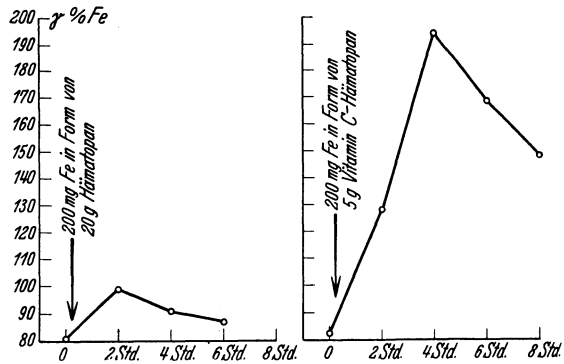


Abb. 67. Eisenresorptionskurven nach Verabreichung von Hämatopon ohne und mit Vitamin C-Zusatz bei gleichem Fe-Gehalt. (Nach HEILMEYER.)

offenbar identisch mit Vitamin D ist. Auch die anderen Vitamine besitzen eine mehr oder weniger starke Knochenmarksreizwirkung, die zur Unterstützung der Anämiebehandlung herangezogen werden kann (SEYDERHELM). Auch in Vitamin-E-haltigen Extrakten (PERAGELLO) sollen knochenmarksanregende Stoffe sein, ebenso wirkt das Vitamin B₆. Solche Anregungsmittel gibt es also genug. Auch Leberextrakte, sowohl die antiperniziös wirksamen, wie der Sekundäranämie-extrakt WHIPPLES, besitzen eine die perorale Eisentherapie unterstützende Wirkung (MURPHY); sie sind aber alle meiner Meinung nach entbehrlich.

Eine besondere Stellung in der Behandlung der Eisenmangelanämien nimmt lediglich das *Vitamin C* ein. Es ist der physiologische Reduktionsfaktor, der die Überführung des dreiwertigen Eisens in die zweiwertige, resorptionsfähige Form bewirkt. Gleichzeitige Gaben von Vitamin C und Eisen erhöhen die Eisenresorptionskurve bei schlecht resorbierenden Fällen, wie Abb. 67, S. 149 zeigt. Es erscheint deshalb zweckmäßig, die Eisentherapie, namentlich wenn sie in Form von ferr. reduct. oder komplexen Eisensalzen betrieben wird, durch gleichzeitige Vitamin-C-Gaben in Form von Cebion, Cantan, Redoxon, Fructamin u. a. zu unterstützen (s. auch SOTGRU). Bei Anazidität empfiehlt es sich auch *Salzsäure* und Pepsin zu verabreichen, da die Salzsäure mit dem gleichzeitig gegebenen Eisen naszierenden Wasserstoff frei macht, der stark reduzierend wirkt. Ein weiteres in den Eisenstoffwechsel eingreifendes Vitamin ist das *Nicotinsäureamid*, welches beim Einbau des Eisens in den Porphyrinring wesentlich mitwirkt (s. S. 141). Seine zusätzliche Verwendung wird bei manchen Eisenmangelanämien nützlich sein.

Schlusszusammenfassung der Eisenmangelanämien.

Ich habe in den vorausgehenden Kapiteln der Tradition zuliebe das Gesamtbild der Eisenmangelanämien in einzelne Krankheitsbilder aufgelöst, die vor Kenntnis der wahren Zusammenhänge bereits als klinische Krankheitsbilder aufgestellt worden sind. Es darf aber nicht vergessen werden, daß darin etwas Willkürliches liegt, das dem ganzen Problem nicht voll gerecht wird. Sehr häufig sind es mehrfache Faktoren, die bei der Entstehung eines Eisenmangelzustandes zusammenwirken. Wenn bei einer essentiellen hypochromen Anämie stärkere Genitalblutungen vorliegen, so ist es Geschmacksache, ob man das Krankheitsbild als chronische Blutungsanämie oder wegen der gleichzeitig vorhandenen Achylie als essentielle hypochrome Anämie ansehen will. Ähnlich steht es mit der Abgrenzung der Chlorose und essentiellen hypochromen Anämie; wenn letztere sich direkt aus einer in der Pubertät aufgetretenen Bleichsucht entwickelt, so kann die Erkrankung auch als Spätchlorose betrachtet werden. Ebenso liegt es mit dem Hereinspielen von Infekten. Wenn wir, wie häufig in der Literatur, bei der essentiellen hypochromen Anämie von Gelenkschmerzen hören, liegt offenbar eine Kombination mit rheumatischer Infektanämie vor. Wer dem Infekt dabei die größere Bedeutung beimißt, wird naturgemäß von Infektanämie sprechen. Für unser ärztliches Handeln kommt es nicht auf die Bezeichnung an, sondern auf die Feststellung, daß sicher eine Eisenmangelanämie vorliegt und auf die Erforschung der Faktoren, die dazu geführt haben, was nur durch eine gründliche Anamnese und durch eine eingehende klinische Untersuchung geschehen kann. Je mehr wir in das Gefüge der pathogenetischen Faktoren hineinschauen, um so folgerichtiger und zielsicherer wird unsere Behandlung durch die Bekämpfung dieser Faktoren sich gestalten. Es sollen deshalb hier in einem übersichtlichen Schema Abb. 68 die verschiedenen zu einer Eisenmangelanämie führenden Faktoren zusammengestellt sein.

Möge diese Betrachtung dazu dienen, den Schematismus bei der Aufstellung klinischer Krankheitsbilder etwas einzudämmen und dem natürlichen Krankheitsgeschehen durch ein mehr konditionales Denken eher gerecht zu werden.

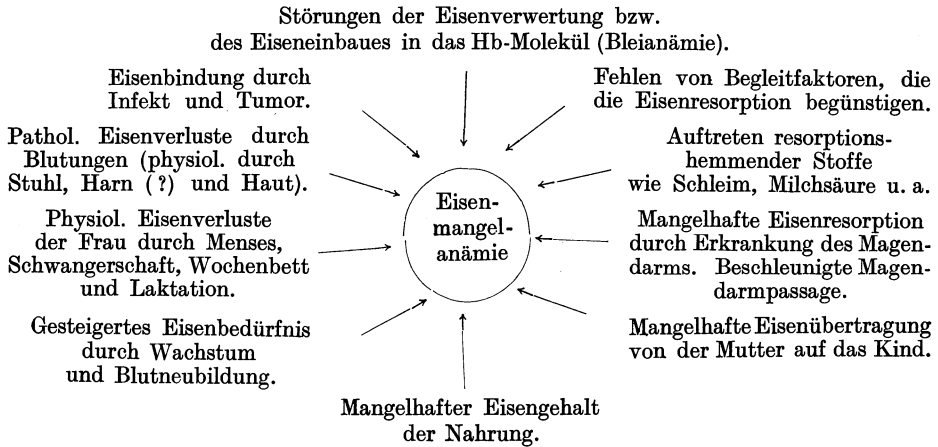


Abb. 68. Die zum Eisenmangel führenden Faktoren.

Die bisherige Betrachtung der klinischen Bilder hat uns ferner gezeigt, daß besonders das weibliche Geschlecht zu Eisenmangelkrankungen disponiert ist. Man hat das früher vielfach mit der Ovarialfunktion in Zusammenhang gebracht, da diese Disposition mit der Menarche beginnt und mit der Menopause endet. Ein Blick auf Abb. 69, welche das Eisenbedürfnis von Mann und Frau unter

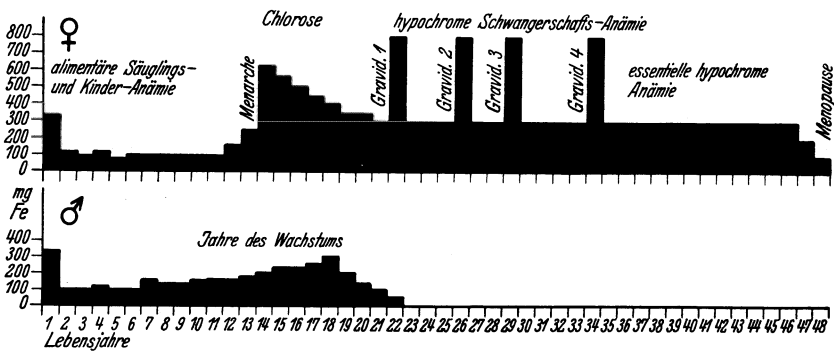


Abb. 69. Berechneter Eisenbedarf bei Frau und Mann vom 1.—48. Lebensjahr.

physiologischen Verhältnissen darstellt, macht sofort klar, daß es das enorm gesteigerte Eisenbedürfnis der Frau ist, welches diese Disposition zu Eisenmangelzuständen schafft. Betrachtet man die Kurve des Eisenbedarfs der Frau, die ich auf Grund der Wachstumskurve, der mittleren menstruellen Blutverluste und der Graviditätseisenverluste (bei Annahme von 4 Geburten) berechnet habe, so treten die Zeiten des Spitzenbedarfs im ersten Lebensjahr, in der Pubertät und in der Zeit der stärksten Fruchtbarkeit eindrucksvoll heraus. Diese Spitzenbedarfszeiten erschöpfen bei mangelhafter Nachlieferung die Eisendepots, so daß jeweils typische Eisenmangelzustände *nachfolgen*, welche den drei klinischen Krankheitsbildern: Alimentärer Säuglings- und Kleinkindanämie, Chlorose und essentieller hypochromer Anämie entsprechen. So hat diese Betrachtung scheinbar so verschiedenartige und früher ganz isoliert stehende Krankheitsbilder nicht nur pathogenetisch geklärt, sondern auch unter ein gemeinsames Gesetz gestellt. Sie hat uns weiterhin dazu geführt, die verschiedenen besprochenen Anämien sicherer und erfolgreicher als früher mit dem einzigen hierfür heute nur mehr in Betracht kommenden Mittel, dem Eisen, zu behandeln und, was volksgesundheitlich noch wichtiger erscheint, sie zu verhüten.

3. Die Hyperchromanämien (megalocytäre Anämien).

Die hyperchromen Anämien stehen in mehr als einer Beziehung im Gegensatz zu den Hypochromanämien. Das entscheidende Merkmal liegt darin, daß die Farbstoffbeladung der einzelnen Zelle viel größer ist als normal. Der Färbeindex ist über 1,1 erhöht. Da die Normalzelle schon ein Maximum der Hb-Füllung besitzt, so wird die Vermehrung des Hb-Gehalts der Einzelzelle nur durch eine Vergrößerung des *Zellvolumens* möglich sein. Das Charakteristikum der Hyperchromanämien liegt also im Auftreten *abnorm großer Erythrocyten*, die maximal mit Farbstoff beladen sind. Abgesehen von der Kugelzellenanämie, die wegen ihres besonderen pathogenetischen Mechanismus an anderer Stelle abgehandelt wird, beruht die Volumzunahme der hyperchromen Erythrocyten stets auf einer *Vergrößerung des Durchmessers der Erythrocytenscheibe*. Man kann also das Bestehen dieser Anämieformen nicht nur durch die Feststellung eines erhöhten F. I., sondern stets auch durch die Beobachtung eines erhöhten mittleren Durchmessers der Zellen im gefärbten Ausstrichpräparat erkennen. Wir bezeichnen die abnorm großen Hb-reichen Erythrocyten durchgehend als *Megalocyten*, während die Bezeichnung *Makrocyten* für die vergrößerten Zellen mit vermindertem Hb-Gehalt vorbehalten bleiben soll. Diese an sich klare Nomenklatur deckt sich nicht ganz mit den Begriffen der NAEGELISCHEN Schule, die unter *Megalocyten* nur die großen, meist leicht elliptisch geformten Zellen der echten Perniciosa verstanden wissen will. Aber selbst die kritischsten Hämatologen wie SCHULTEN und NAEGELISCHES Schüler ALDER geben zu, daß die perniziösen und nichtperniziösen *Megalocyten* nicht unterscheidbar sind, und es hat deshalb keinen Sinn, sie mit verschiedenen Namen zu belegen. Anders liegen die Dinge bei den unreifen kernhaltigen Vorstufen dieser Zellen; der *Megaloblast* läßt sich durch seine andere Kernstruktur vom *Makroblast* sicher unterscheiden.

Die verschiedene Hb-Füllung und die verschiedene Zellgröße der hypo- und hyperchromen Erythrocyten weist letzten Endes auf eine völlig verschiedene Pathogenese hin; bei den hypochromen Anämien ist in erster Linie die Hb-Bildung geschädigt, bei den hyperchromen Anämien dagegen wird soviel Hb wie möglich in die einzelne Zelle hineingesteckt. Die Hb-Bildung geht ohne Störung vor sich, die Erkrankung betrifft vielmehr die Bildung des Zellstromas. Man könnte sich vorstellen, daß die übermäßige Hb-Beladung geradezu einen Anpassungsvorgang an die verminderte Zellbildung darstellt, um trotz der Verminderung der Zellzahl den Bedürfnissen des Sauerstofftransports gerecht zu werden. Ähnliche Gedanken über ein solches biologisches Anpassungsprinzip hat bereits BUCHER 1931 ausgesprochen. Bei den beiden so grundverschiedenen Anämieformen liegt aber ein sehr ähnlicher Entstehungsmechanismus vor. In beiden Fällen handelt es sich um eine Mangelerscheinung. Bei den Hypochromanämien ist es ein Mangel an Hb-Bildungsmaterial, bei den Hyperchromanämien ein Mangel an Zellbildungsmaterial oder ein Mangel an Katalysatoren, welche den biologischen Vorgang der Zellbildung und Zellreifung steuern. Diese in der Art des Mangels verschiedene Pathogenese der beiden großen Anämiegruppen findet ihren Ausdruck auch in der Therapie, die im einen Fall durch Zufuhr von Eisen den Materialmangel der Farbstoffbildung beseitigt, im anderen Fall durch Zufuhr von Zellbildungs- oder Zellreifungstoffen die Störung aufhebt.

Freilich ist die Gruppe der Hyperchromanämien nicht so einheitlicher Natur wie die der hypochromen Eisenmangelanämien, bei denen sich der Mangel auf einen einzigen wohlbekanntesten Faktor, das Eisen, beschränkt. Die Hyperchromanämien zerfallen vielmehr in vier große Gruppen: Die *erste* Gruppe umfaßt die kryptogenetische perniziöse Anämie, den eigentlichen Morbus Biermer, die eine strenge Krankheitseinheit darstellt. Die *zweite* Gruppe umfaßt Formen,

welche in ihrem morphologischen Verhalten und in ihrem pathogenetischen Mechanismus zweifellos mit dem echten Morbus Biermer völlig identisch sind, von diesem aber durch eine klar erkennbare Ursache abzugrenzen sind, deren Entfernung die Krankheit zur Ausheilung bringt. Ich bezeichne sie als *symptomatische perniziöse Anämien*. Das Verhältnis dieser symptomatischen Formen zum echten Morbus Biermer ist dasselbe wie das der sekundären hypochromen Anämien zur essentiellen hypochromen Anämie. Die *dritte* Gruppe umfaßt pernicioso-ähnliche Anämien, die teils im Gefolge bestimmter Vitamin-Mangel-erkrankungen, teils im Gefolge von Magen-Darm-Erkrankungen auftreten und gewöhnlich auf einen Mangel an exogenen Blutbildungsstoffen oder auch auf mangelhafte Resorption derselben zurückgeführt werden können. Zum Teil handelt es sich dabei nur um pernicioso-ähnliche, keineswegs um identische Bilder. Man hat sie auch als *Para-Biermer-Anämien* oder *megalocytäre Mangelanämien* bezeichnet. Die *vierte* und letzte Gruppe umfaßt hyperchrome Anämieformen, die unter der Einwirkung bestimmter exogener oder endogener Gifte zustande kommen. Ihr pathogenetischer Mechanismus ist zweifellos von dem der perniziösen Anämie verschieden, was vor allem in der viel stärkeren Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks zum Ausdruck kommt, wodurch der hämolytische Vorgang größtenteils wieder kompensiert wird. Aber in anderer Hinsicht läßt sich doch eine gewisse Verwandtschaft erkennen. Als *Anhang* zu dieser Gruppe soll die *Bleianämie* geschildert werden, welche nicht nur eine Schädigung der Zellbildung, sondern auch der Hb-Synthese erkennen läßt und deshalb eine Sonderstellung unter den Anämien einnimmt.

a) Die kryptogenetische perniziöse Anämie (Morbus Biermer-Addison).

Geschichtliches und Definition.

Als der eigentliche Entdecker dieser wichtigsten Erkrankung des erythropoetischen Organs wird in Deutschland und Nachbarländern der Züricher Kliniker BIERMER gefeiert, während die angelsächsischen Länder dafür den Engländer ADDISON in Anspruch nehmen. In der Tat hat ADDISON schon 1849 und sehr bald nach ihm der Deutsche LEBERT hierher gehörige Fälle beschrieben, während die klassische Schilderung von BIERMER erst in die Jahre 1868—1872 fällt. Aber erst die prägnante und vollständige Schilderung BIERMERS hat diese Anämieform aus der großen Gruppe unklarer prognostisch ungünstiger Anämien scharf herausgehoben und hat dadurch erst den Grund für die weitere Forschung und Entwicklung gelegt, die ihre letzte Krönung in der Entdeckung des spezifisch wirksamen Heilprinzips in der Gegenwart gefunden hat. Ruhte bei BIERMER das Schwergewicht der Betrachtung *fast* allein auf der Erfassung des makroskopisch-pathologisch-anatomischen und klinischen Bildes, so war die nächste Stufe der diagnostischen Abgrenzung durch die Entdeckung des *spezifischen morphologischen Blutbefundes* durch EHRlich bis NÄGELI erreicht. Die klinische Diagnose wurde dadurch wesentlich gefördert; insbesondere konnten auch jetzt Frühformen der Erkrankung erkannt werden, die noch nicht das volle Bild der BIERMERSchen Beschreibung aufwiesen. Aber trotzdem war der Differenzierungsprozeß noch nicht so weit fortgeschritten, daß nicht doch auch manche andere Anämieformen zum Morbus Biermer gezählt wurden, die wir heute grundsätzlich abtrennen müssen. Die letzte dritte Entwicklungsstufe wurde erst durch die Entdeckung des Leberprinzips durch MINOT und MURPHY, sowie des Magenfaktors durch CASTLE und nicht zuletzt durch die Vervollkommnung der hämatologischen Diagnostik und ihrer Erweiterung durch die Sternalpunktion erreicht. Dadurch ist heute die perniziöse Anämie als scharfe Krankheitseinheit mit einem besonderen pathogenetischen Mechanismus von allen anderen Anämieformen sicher

abgrenzbar. *Wir verstehen darunter heute die ohne erkennbare Ursache auf konstitutionellem Boden sich entwickelnde, durch einen typischen Blut- und Sternmarkbefund ausgezeichnete und durch das Leber-Magen-Prinzip heilbare Anämie, die fast immer mit typischen Veränderungen am Verdauungsapparat und nicht selten auch am Nervensystem einhergeht.* Die klinische und hämatologische Symptomatologie ist dabei eindrucksvoller als der postmortale Befund. Die Erkennung der Erkrankung ist daher dem Kliniker sicherer möglich als dem pathologischen Anatomen.

Vorkommen und Häufigkeit.

Die geographische Verbreitung. Das Studium der Literaturberichte läßt keinen Zweifel darüber bestehen, daß die Erkrankung gewisse Länder und Völker bevorzugt und andere meidet.

So ist die Erkrankung in den Ländern nordischer Rasse, Deutschland, Schweden, Norwegen, England, Niederlande, Nordamerika und Kanada entschieden häufiger als in den südlichen und östlichen Ländern. Nach STUB treffen auf 100000 Einwohner in Kanada 9,1, in den Niederlanden 4,4, in Italien 2,3 und in Ceylon 0,3 Perniciosatodesfälle. Auch FRIEDLÄNDER findet den höchsten Prozentsatz der Erkrankungen bei der nordischen Rasse, viel weniger bei Russen, Griechen und Italienern, ganz selten bei Negern. Bei erkrankten Südländern sei häufig nordische Rassenmischung feststellbar. ZIEMANN sah bei Negern trotz eingehender Untersuchungen keinen Fall, MUSSER und WINTROBE haben jedoch bei in Amerika lebenden Negern mehrere Fälle gesehen. In den Tropen ist die Erkrankung sehr selten (SCHILLING), ebenso in Japan, trotz guter hämatologischer Untersuchungen (KOMIYA u. a.). An Stelle der perniziösen Anämie beherrscht in Japan die aplastische Anämie das Feld. In Deutschland und den nordischen Ländern schwanken die Häufigkeitszahlen zwischen 2 und 4,4‰ (LAZARUS, SCHAUMANN und SALTZMANN, SCHEIDEL). Ich fand unter einem Krankengut von 25875 Krankheitsfällen der Medizinischen Universitätsklinik in Jena in 10 Jahren (1928—1938) 118 Fälle von perniziöser Anämie, das sind rund 4,6‰. Doch ist die Häufigkeit sehr eine Frage der Diagnostik; wo NAEGELI hinkam, nahm die Krankheit zu, und in Zürich ist sie seit BIERMER schon am häufigsten. War sie bei ZIEMSEN in München noch besonders selten, so ist sie nach meinen Erfahrungen heute dort ebenso häufig wie in anderen Gegenden Deutschlands.

Die verschiedene Häufigkeit der Erkrankung in den verschiedenen Ländern wird von der Mehrzahl der Autoren auf rassische Faktoren zurückgeführt; nur STUB macht exogene Nahrungsfaktoren dafür verantwortlich, da nach seiner Statistik in Bezirken, in denen die Bevölkerung vom Fischfang lebt und reichlich Eiweiß zuführt, Perniciosafälle viel seltener vorkommen.

In den Nachkriegsjahren wurde in Deutschland eine deutliche Zunahme an Perniciosaserkrankungen beobachtet, was möglicherweise doch auf Ernährungseinflüsse hinweist. SCHEIDEL fand in dem Gesamtmaterial der Heidelberger Klinik eine Zunahme von 1,5‰ vor dem Krieg bis 3,6‰ in den Nachkriegsjahren, wobei die größte Häufigkeit auf die Jahre 1922/23 fällt, und dieselbe Beobachtung machte SCHILLING auf Grund der Ergebnisse einer Umfrage 1927.

Geschlecht. Die Verteilung auf die beiden Geschlechter zeigt keine entscheidenden Unterschiede. Englische und amerikanische Autoren fanden ein Überwiegen der Männer, deutsche und nordische Autoren ein solches beim weiblichen Geschlecht (Literaturzusammenstellung bei SCHAUMANN und SALTZMANN). In einer neueren Zusammenstellung fand SCHEIDEL 2,5‰ der Gesamtkrankenzahl männliche Perniciosafälle und 3,3‰ weibliche. Ich fand unter dem Krankengut der Medizinischen Klinik Jena 4,3‰ männliche und 5,1‰ weibliche Fälle in der Zeit von 1929 bis 1938; die absoluten Zahlen sind allerdings für die Männer größer (bei SCHEIDEL 145 zu 124, in meiner Übersicht 64 zu 54). Da die Krankenhausaufnahme für Männer und Frauen unbeschränkt ist, muß es zweifelhaft erscheinen, ob man den relativen oder den absoluten Zahlen den Vorzug geben soll. Auf jeden Fall läßt sich eine einwandfreie Geschlechtsdifferenz im Gegensatz zu den Eisenmangelanämien nicht feststellen.

Lebensalter. MORAWITZ und DENECKE berichten noch in der letzten Auflage dieses Handbuchs, daß die Erkrankung das mittlere Lebensalter zwischen 45 und 55 Jahren bevorzuge und im höheren Alter nur vereinzelt vorkomme. Das ist sicher nicht richtig. Schon SCHAUMANN und SALTZMANN haben einwandfreie Beweise dafür erbracht, daß die perniziöse Anämie eine *ausgesprochene Alterskrankheit* ist. Nur die absoluten Krankheitsziffern sind im mittleren Lebensalter zwischen 40 und 55 Jahren am häufigsten. Bezieht man aber die Krankheitsziffern auf die Häufigkeit der Altersgruppe, so ist sie im 7. Lebensjahrzehnt mindestens ebenso häufig wie im 5., wie folgende Statistik von SCHAUMANN zeigt.

Tabelle 10. Das Verhältnis zwischen der Prozentzahl der Perniciosakranken und der zur selben Altersgruppe gehörenden, gleichfalls in Prozent ausgedrückten Gesamtzahl der Einwohner. (Nach SCHAUMANN.)

Unter 10 Jahren	10—19	20—29	30—39	40—49	50—59	60—69	Über 70 Jahre
0,022	0,13	0,99	1,52	2,16	2,73	2,58	0,80

Dieselbe Feststellung machten MEULENGRACHT und SCHEIDEL. Sie deckt sich auch mit unseren Erfahrungen; allerdings erscheint die Erkrankung im Alter weniger eindrucksvoll als in jüngeren Jahren. Sie wird in der Praxis vielfach als Ausdruck einer Alterskachexie angesehen oder als Alterskrebs gedeutet. Ausgesprochen selten ist die Erkrankung im Kindesalter. Die Diagnose muß hier stets mit größter Skepsis beurteilt werden. In der neueren Literatur erscheinen mir nur der von ROTH und ISELI mitgeteilte Fall eines 4 $\frac{1}{2}$ -jährigen Kindes, das nach 4 Jahren starb, und der neuerdings mitgeteilte Fall von DEBRÉ und Mitarbeitern (6 Jahre alt), als sichere Perniciosa. Es fand sich dabei im 1. Fall auch das wichtigste Symptom der Anazidität des Magensaftes, das ja auch im Kindesalter sehr selten ist und mit zunehmendem Alter ebenso wie die Perniciosa an Häufigkeit stetig gewinnt. Es braucht nicht betont zu werden, daß dieses gleichgesetzliche Verhalten von Anazidität und perniziöser Anämie in bezug auf das Lebensalter mehr als einen Parallelismus bedeutet.

Berufs- und wirtschaftliche Verhältnisse haben nach den übereinstimmenden Erfahrungen aller Autoren keinen Einfluß auf die Erkrankungsziffer. „Die Krankheit verschont weder Arme noch Reiche, weder geistig noch körperlich Arbeitende. Sie kommt nicht nur bei Stadt-, sondern auch bei Landbewohnern vor, und sie erscheint sowohl bei Leuten, die sich in engen schlecht gelüfteten Zimmern beschäftigen wie auch bei solchen, die im Freien arbeiten“ (SCHAUMANN und SALTZMANN). Ein schönerer Beweis für die rein endogene, innergesetzliche Entwicklung der Krankheit kann nicht gefunden werden.

Die jahreszeitlichen Schwankungen sind wegen des Fehlers der kleinen Zahl kaum sicher zu beurteilen, zumal ein scharfer Beginn der Erkrankung fehlt. Trotzdem glauben einige Autoren eine Häufung von März bis August festgestellt zu haben (HIRSCH, TICHTER, SCHAUMANN).

Das klinische Bild.

Vorgeschichte. Im Gegensatz zu anderen Anämieformen stehen Beschwerden von seiten des *Verdauungskanales* sehr oft im Vordergrund des subjektiven Krankheitsbildes. Sie gehen oft jahrelang dem Auftreten einer deutlichen Anämie voraus. Wir hören vor allem von *Magenbeschwerden* in Form von Appetitlosigkeit bis zu ausgesprochenem Ekel gegen Fleisch, Wurst und nach meinen Beobachtungen auch gegen Brot. Ferner besteht Druck- und Völlegefühl im Oberbauch, besonders nach dem Essen, so daß manche Patienten nur mehr breiige oder flüssige Kost zu sich nehmen. Häufig wird über Aufstoßen geklagt, das oft faden Geschmack

hat. Manchmal wird auch ein brennendes Gefühl in der Magengegend empfunden. Recht oft finde ich in meinen Krankenblättern die Angabe einer stärkeren Gewichtsabnahme, was auch SCHEIDEL u. a. bestätigen. Die alten Angaben über das besonders gute Gewicht der Perniciosakranken sind sicher revisionsbedürftig. Mit zunehmender Anämie steigern sich gewöhnlich die Magenbeschwerden und führen zuletzt häufig zu *Erbrechen*. Vielfach finden sich Klagen über Störungen der Darmtätigkeit, meist über *Durchfälle*, aber auch *Verstopfung* oder beides im Wechsel. Seit HUNTER sind die Angaben über Zungenbrennen bekannt, die ich bei unseren Fällen in etwa der Hälfte oft allerdings erst nach Befragen erhielt (SCHEIDEL 50%, RENCKI 35%).

Später als die Beschwerden von seiten des Verdauungstrakts erscheinen *allgemeine Anämiesymptome*, wie Mattigkeit, Schwindel, Ohrensausen, nicht selten auch Ohnmachtsanfälle, Kurzluftigkeit besonders bei Anstrengungen, Herzklopfen, manchmal auch Anschwellen der Beine nach längerem Gehen und Stehen. Oft fällt der Umgebung die fahle bis strohgelbe Gesichtsfarbe auf.

Ein dritter Kreis von Beschwerden — und nicht nur bei Fällen mit objektiv nachweisbarer funikulärer Myelose — umfaßt Erscheinungen von seiten des *Nervensystems*. Sie stehen oft im Vordergrund der Anamnese und betreffen vor allem die *Sensibilität* in Armen und Beinen. Am häufigsten hört man von Kribbeln, Ameisenlaufen, Taubsein u. ä. So klagt ein Patient über „kalte Hände und Füße; er habe kein richtiges Gefühl mehr darin, sie seien stumpf, pelzig, wie ausgewaschen“. Ein anderer stellt ebenfalls Pelzigsein seiner Hände, Füße und Unterschenkel fest und meint, die Beine seien „wie in nasse Tücher gewickelt“. Manchmal ist es die Empfindung eines einfachen Schwächegefühls, „die Beine versagen den Dienst“. Viel öfter fand ich richtige *Schmerzen* angegeben, teils in den Beinen, teils in „allen Knochen und Gelenken“, oder die Schmerzen ziehen vom Rücken aus in Arme und Beine hinein. Mitunter kommt der Schmerz anfallartig und plötzlich. Ein solches Ereignis schildert einer unserer Patienten folgendermaßen: „Ich wachte ganz plötzlich mitten in der Nacht auf. Ein heftiger Schmerz durchzuckte die ganze rechte Körperseite von unten nach oben; als das nachließ, wiederholte sich das Spiel auf der linken Seite. Ich hatte dabei ein großes Angstgefühl, und es war mir, als würde ich plötzlich verrückt. Der ganze Zustand dauerte jedoch nur 10 Minuten. Seit dieser Zeit bestand das pelzige Gefühl in Händen und Füßen, das vorher nicht da war.“ Der Patient zeigte objektiv Sensibilitätsstörungen gegen spitz und stumpf in beiden Beinen und Händen, sowie eine totale Areflexie der beiden Beine und abgeschwächte Sehnen- und Periostreflexe an den Armen, konnte aber, wenn auch etwas unsicher, gehen.

Paraesthesien und Schwäche in den Beinen gehören neben Zungenbrennen und Durchfällen häufig zu den Frühsymptomen der Erkrankung, die manchmal jahrelang dem Erscheinen der Anämiesymptome vorausgehen können und auf die deshalb bei Erhebung der Vorgeschichte in fraglichen Fällen besonders geachtet werden muß. Überblickt man die geschilderten Angaben der Vorgeschichte, so werfen sie bereits ein helles Licht auf die *Trias der Lokalisation* des perniziösen Krankheitsgeschehens am Verdauungstrakt, am Blut- und Nervensystem.

Das Allgemeinbild. Schon der äußere Habitus der Kranken — das anämisch-hydrämische Aussehen nach BIERMER — ist in ausgesprochenen Fällen manchmal so typisch, daß eine Diagnose *prima vista* möglich ist. Hinter der allgemeinen Blässe der Haut und Schleimhaut steht der subikterische gelbe Ton, der besonders an den Skleren deutlich hervortritt. Er entspricht der Bilirubinvermehrung in dem goldgelben Plasma. Man hat die Hautfarbe als wachsgelb, strohgelb oder citronenfarben bezeichnet. Alle solchen Vergleiche hinken; auch wechselt die Färbung in verschiedenen Fällen sehr stark. Manchmal tritt der Ikterus so in

den Vordergrund, daß Verwechslungen mit Lebererkrankungen vorkommen. Dann handelt es sich gewöhnlich um eine Insuffizienz der Bilirubinausscheidungsfunktion der Leber dem gesteigerten Angebot gegenüber. Neben dem Bilirubinikterus gibt es Fälle, deren Serum stark ins Braune spielt; dann zeigt auch die Haut einen Stich ins Bräunliche. Solche Fälle waren es wohl, welche die älteren Autoren an eine Störung der Nebennierenfunktion denken ließen (TÜRK, PAPPENHEIM, STEPHAN u. a.). Solche Funktionsstörungen der Nebenniere mögen vereinzelt einmal vorkommen. Mir erscheint eine durch C-Avitaminose bedingte Pigmentstörung infolge Resorptionshemmung wahrscheinlicher. In der Ära der NEISSERSchen Arsenbehandlung mußte auch an eine Arsenmelanose gedacht werden. In den von mir gesehenen Fällen war es der *hohe Hämatingehalt* des Plasmas (SCHUMM, BINGOLD), welcher die bräunliche Hautfarbe verursachte. Der Ausdruck „*Hämatinikterus*“ besteht für solche seltene Fälle zurecht. Im übrigen ist die Haut meist trocken, glanzlos, oder es finden sich Ödeme, besonders an den Beinen. LASCH beschrieb einen Fall mit symmetrischen *Unterschenkelgeschwüren*, die auf Lebertherapie sofort abheilten. Das Gesicht ist manchmal leicht gedunsen. Die Nägel sind oft brüchig, die Haare spröde, trocken und zum Ausfallen neigend. Selten findet man auf der Haut

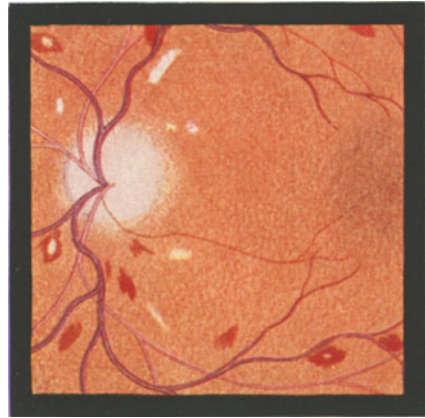


Abb. 70. Perniziöse Anämie. Augenhintergrund.
(Nach BACH.)

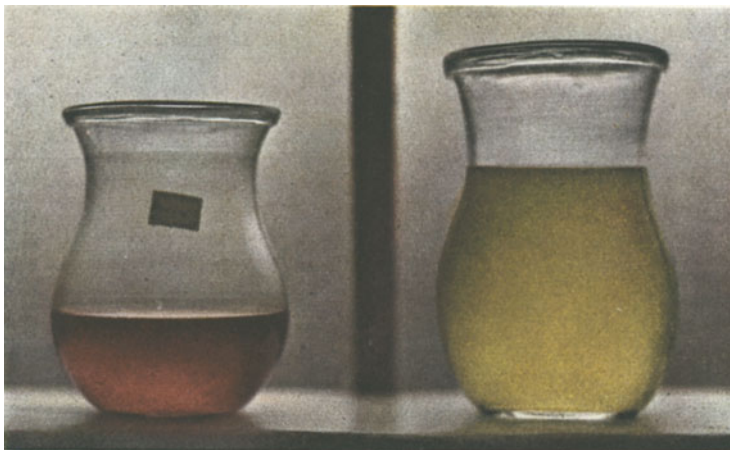


Abb. 71. Harn eines Perniciosakranken vor und nach erfolgreicher Behandlung.

kleinste Blutflecken auf den Streckseiten der Extremitäten; viel häufiger sind die seit BIERMER bekannten *Retinablutungen* (Abb. 70). BIERMER schildert einen Fall, bei dem die Netzhautblutungen zu völliger Erblindung eines Auges führten. Dasselbe habe ich an beiden Augen einmal beobachtet. Sonst macht sich die meist leichte Thrombopenie an äußeren Blutungen nur sehr selten bemerkbar. Größere Blutungen gehören sicherlich zu den größten Seltenheiten und müssen die Diagnose in Zweifel stellen.

In alten Berichten wird immer wieder auf die gut erhaltenen *Fettpolster* der Perniciosakranken hingewiesen. Das mag im Hinblick auf die schweren zehrenden Erkrankungen, wie Carcinom oder chronische Sepsis vollkommen richtig sein, aber auch der perniziös Anämische verliert mit zunehmender Schwere der

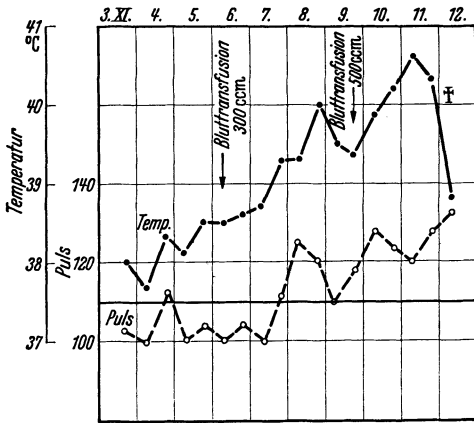


Abb. 72. Tödlich verlaufene perniziöse Anämie mit starker finaler Temperatursteigerung und Abfall kurz vor dem Tode.

Erkrankung an Gewicht und nimmt in der Remission oder nach Behandlung wieder zu (JONES).

Die *innere Untersuchung* ergibt wenig eindrucksvolle Befunde. Am Herzen finden sich die üblichen Anämieerscheinungen, wie akzidentelle Geräusche, Größenzunahme, Nonnensausen, aber nichts Spezifisches. Leber und Milz sind oft vergrößert, doch gehören größere palpable Milztumoren nicht zum Bilde der perniziösen Anämie. Kleine derbe, eben palpable Milzen kommen vor. Ein charakteristisches Verhalten zeigt der *Harn*. Er ist auf dem Höhepunkt der Erkrankung stark dunkel gefärbt, reich an Urochrom, Uroerythrin und

Urobilin. Aldehyd- und SCHLESINGERSCHE Reaktion sind oft deutlich positiv; doch können beide Reaktionen auch fehlen; dann sind an Stelle des Urobilins andere Harnfarbstoffe vermehrt, wie ich gezeigt habe. Der reduzierte Harnfarbwert F_0 ist dementsprechend stark erhöht, meist zwischen 2—5. Er wird bei erfolgreicher Behandlung gewöhnlich unternormal, was eindrucksvoll auch

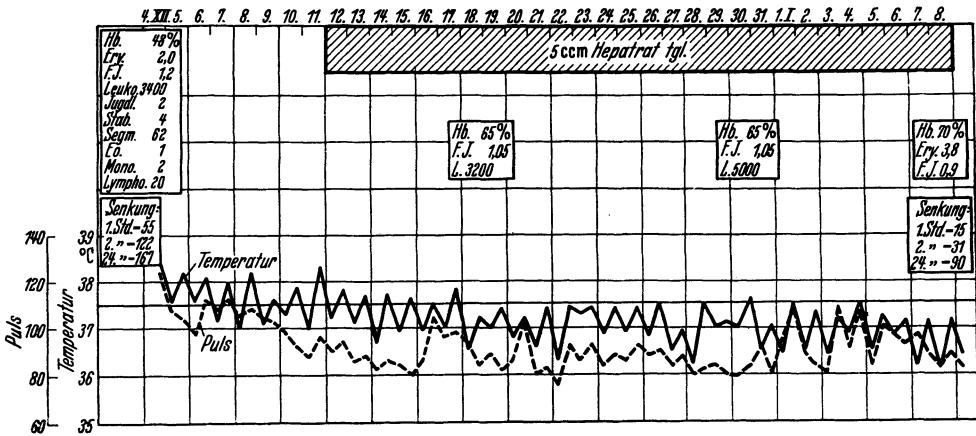


Abb. 73. Temperaturverlauf eines Perniciosafalles vor und nach Behandlung.

ohne Meßinstrument sichtbar wird (Abb. 71, S. 157). Außer den Farbstoffen enthält der Harn meist viel Indikan, was auf die abnorme Bakterienbesiedelung des Dünndarms hinweist. Eine leichte Albuminurie wird hin und wieder angetroffen; häufig ist eine begleitende Coli-Infektion der Harnwege, vielfach nur in Form einer Bakteriurie. Alle anderen Harnreaktionen, wie Zucker, Diazo sind immer negativ.

Alle schweren Fälle von perniziöser Anämie *fiebern*, im allgemeinen um so mehr, je schwerer der Zustand ist und bei finalen Fällen steigt ante exitum die Temperatur manchmal bis 40° und darüber, ohne daß ein Grund dafür zu finden

ist. Kurz vor dem Tode tritt gewöhnlich ein Temperaturabfall ein. Bei den mittelschweren Fällen liegt das „anämische Fieber“ (BIERMER) zwischen 37,5° und 38,5° (Abb. 72 und 73). Die Temperaturen kehren mit erfolgreicher Behandlung langsam und stetig zur Norm zurück. Man hat viele Überlegungen über die Ursache des Fiebers angestellt. Zweifellos besteht ein Zusammenhang mit der Größe des Erythrocytenzerfalls. Daß dabei pyrogene Stoffe frei werden, ist heute sichergestellt, und wir sehen beim hämolytischen Ikterus starke Fieberattacken synchron mit einer hämolytischen Krise auftreten. Dazu kommt, daß jede Anämie höheren Grades zu Temperatursteigerungen neigt, was auf eine erhöhte Empfindlichkeit der Temperaturzentren unter dem Einfluß des Sauerstoffmangels hinweist. Die hohen prämortalen Fiebersteigerungen endlich können, wie schon ZIEGLER annahm, durch einen finalen Infekt infolge Erlöschens der gesamten Widerstandskraft erklärt werden. An der Medizinischen Klinik Jena wurden in einem solchen Fall pleomorphe Streptokokken im Sternalpunktat kurz vor dem Tode gefunden. Als weiteres Allgemeinsymptom ist außer dem Fieber die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten zu erwähnen, die bei perniziöser Anämie oft weit über den vorliegenden Anämiegrad hinaus erhöht ist (DOMARUS).



Abb. 74. Glatte atrophische Zunge bei perniziöser Anämie. (Aus Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. IV/1.)

Unter meinen durchgesehenen Krankengeschichten finden sich viele Fälle mit 80—100 in der ersten Stunde. Eine ursächliche Infektion konnte dabei nicht aufgefunden werden. Gewöhnlich liegen die Zahlen allerdings niedriger zwischen 10 und 40; nach erfolgreicher Behandlung werden sie alle normal. Der Senkungsrückgang gehört zu den ersten Erscheinungen der Lebertherapie und tritt oft schon vor Änderung der Blutwerte ein.

Die Erscheinungen am Verdauungsapparat sind besonders typisch. BIERMER schildert sie mit kurzen Worten als: „konsequente fatale Appetitlosigkeit, schwache Verdauung, bisweilen Druckgefühl im Magen, sehr oft zeitweise Diarrhöen“. Erst seit HUNTER wurden die Zungenveränderungen für besonders charakteristisch gehalten, die BIERMER noch nicht vermerkt. Heute wissen wir, daß dieselben Veränderungen auch bei schweren Eisenmangelanämien, ebenso bei manchen Avitaminosen und verwandten Zuständen vorkommen (Pellagra, Sprue), also nicht für Perniciosa beweisend sind. Die typische HUNTERSche Glossitis (Abb. 74) dokumentiert sich durch schmerzhaftes Rötung, besonders an den Rändern und an der Zungenspitze, seltener am Zungenrücken und Gaumen. Sie ist oft fleckenartig angeordnet, bei stets fehlendem Zungenbelag. Manchmal sieht man an Stelle der einfachen Rötung kleine Bläschen, Rhagaden oder kleine Ulcera. Schließlich kommt es an Stelle der Entzündung zur Atrophie. Die Papillen verschwinden, das Epithel wird glatt und spiegelnd. Bei voller Entwicklung der Atrophie sieht die Zunge wie lackiert aus. Entzündung und Atrophie gehen oft viele Jahre der Bluterkrankung voraus und sind ein wichtiges Frühsymptom. Von SIMONS und BIELSCHOWSKY sind Parästhesien und Schmerzen

der Zunge ohne sichtbaren Befund, ferner fibrilläre Zuckungen, Muskelatrophien und Geschmacksstörungen beschrieben worden mit histologischen Befunden an den peripheren Nerven. Sie halten auch die entzündlichen Erscheinungen für neurogen bedingt. Es liegt an der Zunge derselbe Prozeß einer Störung der Epitheltrophik vor, der das Spiegelbild der Magenveränderungen darstellt. Die Häufigkeit der Glossitis wird verschieden angegeben. CABOT fand in 42% der Fälle einen „sore mouth“. Das entspricht etwa auch meinen Erfahrungen. Die entzündlichen Mundveränderungen können selten auch auf den Oesophagus übergehen (NAEGELI). Es entsteht dann ein mit dem Plummer-Vinson-Syndrom bei schweren Eisenmangelanämien ähnliches Bild mit Dysphagie und Schluckschmerzen. Ich habe es mehrmals bei echter p. A. gesehen.

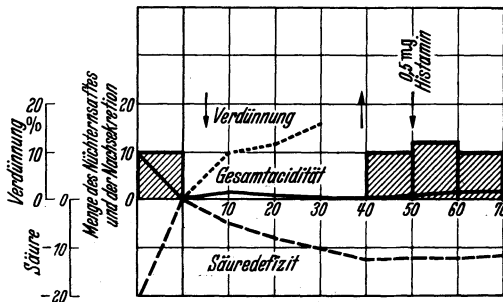


Abb. 75. Aciditäts- und Verdünnungskurven nach Alkoholprobefrühstück bei fraktionierter Ausheberung einer perniziösen Anämie.

Im Vordergrund der intestinalen Erscheinungen stehen die Veränderungen des Magens. Das wichtigste und greifbarste Symptom ist die sekretorische Insuffizienz. Bereits den älteren Untersuchern fiel auf, daß man $\frac{1}{2}$ Stunde nach verabreichtem Probefrühstück keinen oder nur sehr spärlichen Mageninhalt bekam. Die neuere Prüfung durch fraktionierte Ausheberung mit gefärbtem Alkoholprobefrühstück und Colorimetrie der einzelnen Fraktionen läßt ebenfalls die starke Verminderung

der Saftsekretion gegenüber der Norm erkennen (HEILMEYER, Abb. 75). HARTFALL, HELMER, FOUTS und ZERFAS konnten nach 0,5 mg Histamin bei ihren Fällen durchschnittlich 18 ccm Saft gewinnen. Nach erfolgreicher Behandlung stiegen die Saftmengen bis 41 ccm im Mittel an. Leberextrakte steigern an sich die Magensaftsekretion auch unabhängig von der antiperniziösen Wirkung (CORELLI). Außer der enormen Verminderung der Saftmenge liegt der wesentliche Befund in der völligen Säure- und Fermentlosigkeit des abgeschiedenen Saftes. Es liegt eine totale, histaminrefraktäre Achylie vor, welche bei fraktionierter Ausheberung mit Alkohol-Probefrühstück ein typisches Kurvenbild mit relativ geringer Pufferung ergibt (Abb. 75). Unter den fehlenden Fermenten findet sich auch der für die Pathogenese der Erkrankung hochbedeutsame, von CASTLE entdeckte „intrinsic factor“, welcher zusammen mit einem Nahrungsfaktor den krankheitsverhütenden Stoff darstellt. Sein Nachweis und seine Eigenschaften werden weiter unten eingehend besprochen. In den Ultrafiltraten von Perniciosamagensäften hat KARCZAG eine Abschwächung der in anderen Magensäften stets vorhandenen selektiven Absorption zwischen 2700 und 2900 Å gefunden, was er als Ausdruck der starken Verminderung bzw. des Fehlens von CASTLE-Ferment ansieht. Ein sicherer Beweis für diese Deutung der Absorptionskurve ist jedoch noch nicht erbracht.

Die Achylia gastrica ist ein sehr konstantes Perniciosasymptom. Je mehr die Erkenntnis der Erkrankung und ihre Unterscheidbarkeit gegenüber anderen Anämien fortgeschritten ist, um so seltener sind die Fälle mit noch erhaltener Salzsäuresekretion geworden. Ich habe unter 118 Fällen der Klinik das Symptom nur zweimal vermißt; STURGIS hat unter 600 Fällen keinen einzigen mit freier Salzsäure finden können. Diese Konstanz hat WEINBERG schon 1918 behauptet und darin den Angelpunkt der Erkrankung gesehen. Daß es aber trotzdem Fälle mit erhaltener Salzsäuresekretion gibt, ist einwandfrei durch neueste Beobachtungen von CASTLE, HEATH und STRAUSS, von WILKINSON, FINNLY sowie von

WOLF und REIMANN festgestellt. Diese Autoren erbrachten aber den Nachweis, daß trotz vorhandener HCl-Sekretion das CASTLE-Ferment in den Säften dieser Fälle fehlte. Es handelt sich also in solchen Fällen — ALSTED hat in der neueren Literatur 32 sichere festgestellt — um eine isolierte Störung der CASTLE-Ferment-Produktion. Dieses Ereignis ist aber so selten, daß man in der Praxis kaum damit zu rechnen hat. Die Feststellung freier HCl muß in jedem Falle Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose erwecken. Interessant und einer Nachprüfung wert erscheinen mir die Feststellungen von MESCHÉDE, daß durch länger dauernde Säureverabreichung Pepsin und Lab und sogar das CASTLE-Ferment (?) wieder nachweisbar werden sollen. Eine Bestätigung dieses Befundes steht jedoch noch aus.

Die Achylie ist nicht nur *das konstanteste*, sondern auch in der Mehrzahl der Fälle das *früheste* Symptom der perniziösen Erkrankung. Alle Perniciosakenner haben Fälle beobachtet, bei denen die Achylie Jahre bis Jahrzehnte der Bluterkrankung vorausging, in einem eigenen Fall 9 Jahre. ROZENDAAL und WASHBURN haben bei 36 Fällen, bei denen zufällig 2—21 Jahre vor Beginn der Erkrankung Untersuchungen des Magensaftes gemacht worden waren, 34mal schon damals eine Achylie festgestellt. Solche Zahlen sind für die Gesetzmäßigkeit dieser Tatsache beweisend. Trotzdem ist die Achylie nicht angeboren, sondern entsteht *erst* im Laufe des Lebens. Bei einem meiner Freunde fand ich im 21. Lebensjahr zufällig bei einem wissenschaftlichen Experiment die Achylie; 12 Jahre später schrieb er mir, daß er zeitweise Zungenbrennen habe. Das Blutbild ließ jedoch trotz eingehendster hämatologischer Untersuchung noch keine Störung erkennen. Ich habe trotzdem ein Magenpräparat gegeben, worauf das Zungenbrennen sofort verschwand und zu weiterer Leberprophylaxe geraten.

Die Achylie ist wohl die Hauptursache für die abnorme Bakterienbesiedelung des Magens und oberen Dünndarms (VAN DER REIS, SEYDERHELM u. a.). Man hat neben Colibakterien auch Strepto- und Staphylokokken, Gasbrandbacillen (B. WELCHII) u. a. gefunden. Man sah in der Zeit der Gifttheorie der Erkrankung vor allem in der Colibesiedelung eine wichtige Stütze, da man aus Colibacillen hämolysierende Extrakte gewinnen konnte (LÜDKE und FEGES, SEYDERHELM). Da nach erfolgreicher Lebertherapie sich die bakteriellen Verhältnisse nicht ändern (NAEGELI), müssen wir darin heute einen für die Krankheit selbst bedeutungslosen Nebenfund erblicken.

Eine umstrittene Frage ist die nach der Entstehung der Achylie. WEINBERG und neuerdings HARING sind der Meinung, daß die Achylie einfach konstitutionell ohne vorausgehende Gastritis entstehe. KNUD FABER dagegen und mit ihm viele andere Autoren sehen die Achylie als Folge einer chronischen Gastritis an, welche allmählich zu Schleimhautatrophie und Anadenie führe. Nun sind neuerdings auf gastroskopischem Wege recht häufig gastritische Veränderungen teils akuter, teils chronischer Art gefunden worden (LÜHR und GÜLZOW, SCHINDLER und SERBY u. a.). THIELE, VELDE u. a. nehmen an, daß die chronische Gastritis der Boden sei, auf dem sich die perniziöse Achylie und Anämie, aber auch das Magencarcinom, das neuerdings ungewöhnlich häufig bei Perniciosakranken beobachtet wird, entwickle. *Röntgenologisch* findet man vielfach eine zarte, glatte atrophische Schleimhaut mit leichter Verstreichbarkeit der Falten. VELDE hat jedoch mit Recht betont, daß der Schluß auf Atrophie daraus nicht ohne weiteres erlaubt ist, da das röntgenologisch darstellbare Faltenrelief des Magens weniger Ausdruck einer anatomischen als einer funktionellen Struktur (Turgor und Tonus) sei. So kann das scheinbar atrophische Schleimhautrelief trotz Fortbestehens der Achylie normal werden. Nicht selten findet man eine deutliche hypertrophische Gastritis (PAPE; — JONES, BENEDICT und HAMPTON). HARING sah in 10—15% aller Fälle gutartige Magenpolypen, die auch gastroskopisch nachweisbar sind (VELDE). ROZENDAAL und WASHBURN fanden unter 906 Fällen

von perniziöser Anämie 24mal schwere Magenveränderungen. In 16 Fällen lag ein Magencarcinom und in 8 Fällen Polyposis vor. Bei einem Teil der röntgenologisch beobachteten polypösen Aussparungen handelte es sich um eine reversible polypöse Gastritis, teils aber auch um scheinbar spastische Zustände der Pylorusregion, wie besonders NÄGELI betont. Man ersieht daraus, wie schwer die Röntgendiagnose tumoröser Veränderungen der Magenschleimhaut bei perniziöser Anämie sein kann.

Der *Dünn-* und *Dickdarm* zeigt röntgenologisch in wechselnder Weise Abweichungen der Motilität, ebenso wie im klinischen Bild Verstopfung und Durchfälle abwechseln können. Als Zeichen einer Resorptionsstörung des Darms kann nach SINGER die alimentäre Agalaktosurie, die zuerst DONATH festgestellt hat, gedeutet werden. Sie findet sich aber auch bei anderen Achylien. Als Störung der Dünndarmfunktion sind die selten vorkommenden Dyspepsien und Fettstühle aufzufassen. Letztere lassen allerdings in erster Linie an SPRUE denken, die ja auch mit perniziösem Blutbild einhergehen kann. Über den erhöhten Farbstoffgehalt der Fäces siehe den Abschnitt über Blutfarbstoffwechsel.

Die Magenachylie ist manchmal von einer *Pankreasachylie* begleitet, wie schon MINKOWSKI beobachtet hat. Auch neuerdings sind mehrfach Störungen der Pankreasfunktion bei p. A. beschrieben worden (FODOR und KUNOS, CHENEY und NIEMAND, NEUBURGER, BULLO und POLI). Die Befunde sind jedoch sehr wechselnd und keinesfalls konstant. Ähnlich steht es mit der Funktion der *Leber*. Auch hier fallen hin und wieder einige der differenzierteren Leberfunktionsprüfungen im Sinne einer Leberschädigung aus; aber bei welcher Krankheit hat man solche Befunde nicht erhoben? Sie bedeuten meines Erachtens nicht viel. Die Urobilinurie kann nicht ohne weiteres als Zeichen einer gestörten Leberfunktion angesehen werden, denn das Harnurobin steht in der Mehrzahl der Fälle in einem normalen Verhältnis zum angebotenen Stuhluobin. Nur bei einigen Fällen beobachtete ich eine pathologische Erhöhung des Urobilinoquotienten, was eine Störung der Abgangfunktion der Leber für Urobilin anzeigt. Ähnlich steht es mit der Hämatinämie, die DUESBERG als Zeichen der Leberfunktionsstörung ansieht. Sie ist nur in manchen Fällen vorhanden. Nach erfolgreicher Behandlung verschwinden alle diese „Lebersymptome“. Sicher liegen also bei der p. A., wenn überhaupt, so nur leichte und reversible Funktionsausfälle vor, die allein schon durch die anämische Anoxämie, für welche die Leberzellen besonders empfindlich sind, erklärt werden können.

Die Erscheinungen am Nervensystem (die funikuläre Spinalerkrankung).

Sie gehören zum interessantesten und umstrittensten Problem der p. A., nicht zuletzt dadurch, daß die Blutsymptome relativ leicht der Behandlung zugänglich sind, während die Nervenstörungen der Behandlung viel größeren Widerstand leisten und nach Meinung mancher Autoren sogar gänzlich unbeeinflussbar sind. So mag dem pessimistischen Beurteiler die Leberbehandlung nur als ein großer Scheinerfolg vor Augen stehen, der zwar die Anämiesymptome beseitigt, die Kranken aber einem viel schrecklicheren Ende entgegentreibt (MORAWITZ, RITTER). Aus demselben Grunde scheint die perniziöse Nervenerkrankung seit Einführung der Lebertherapie an Häufigkeit zuzunehmen. Dazu kommt, daß die Nervenerkrankung nicht selten auch ohne Blutbefund und ohne Achylie scheinbar als selbständige Erkrankung auftritt, so daß sie dem Kliniker und Neurologen als eine Art Sonderkrankheit erscheinen muß, die nur in merkwürdiger Weise häufig, aber nicht immer mit dem Krankheitsbild der p. A. gekoppelt ist. BIERMER kannte die spinalen Erscheinungen überhaupt noch nicht und nennt nur die „gewöhnlichen anämischen Symptome“. Die selbständige

Stellung der Nervenerscheinungen kommt schon in der eigenen Namengebung zum Ausdruck. Während HENNEBERG zuerst dafür die Bezeichnung „funikuläre Myelitis“ einführte, ging er selbst später zu dem Begriff der „funikulären Myelose“ über, weil die entzündlichen Vorgänge dabei fehlen. Doch hat der Ausdruck Myelose eine Kritik von hämatologischer Seite erfahren, weil dieser Ausdruck vielfach für Erkrankungen des Knochenmarks gebraucht wird. SPIELMEYERS Bezeichnung „funikuläre Spinalerkrankung“ hat deshalb einen raschen Eingang in die neuere Literatur gefunden.

Häufigkeit. Die Neurologen halten die funikuläre Myelose nach Tabes und multipler Sklerose für die dritthäufigste Rückenmarkserkrankung (HENNEBERG, SCHRÖDER). Es mag sein, daß sie den Begriff zu weit fassen, weil sie viele Fälle ohne perniziöses Blutbild mit einbeziehen (BREMER). Sicher ist aber andererseits, daß eine eingehende neurologische Untersuchung bei p. A. recht oft funikuläre Symptome zutage fördert. Die Prozentzahlen schwanken je nach der Qualität und Intensität der neurologischen Untersuchung sehr. MEULENGRACHT hat das einmal sehr treffend ausgedrückt, indem er sagt, daß die Häufigkeit der funikulären Erkrankung bei p. A. vom Eifer des untersuchenden Neurologen abhängt. Größere objektive Störungen finden sich nach ziemlich allgemeiner Ansicht in 10—30% aller Fälle, was ich aus eigener Erfahrung bestätigen kann. Feinere Störungen, die erst bei eingehender neurologischer Untersuchung entdeckt werden, lassen sich in etwa 40—50% der Fälle nachweisen, und bei Einbeziehung aller subjektiven Symptome erhöhen sich die Zahlen noch mehr. Wichtig ist die Tatsache, daß auch die Nervenerscheinungen ähnlich wie die Achylie der Bluterkrankung jahrelang vorausgehen können. Das macht die Frage nach den selbständigen Erkrankungsformen so schwer entscheidbar, und aus mancher scheinbar essentiellen funikulären Spinalerkrankung ist später doch eine perniziöse Anämie geworden. Auch kann nicht geleugnet werden, daß die Verfeinerung der hämatologischen Diagnostik viel häufiger als früher bei solchen Fällen schon beginnende perniziöse Blutbildabweichungen erkennen läßt. Man kann in Umkehrung des MEULENGRACHTSchen Satzes auch sagen, daß die Blutbildveränderungen bei funikulärer Erkrankung um so häufiger gefunden werden, je größer der Eifer und das Können des untersuchenden Hämatologen sind. Würden alle Neurologen bei jeder funikulären Spinalerkrankung eine fachhämatologische Blut- und Sternalmarkuntersuchung, sowie eine Magenausheberung durchführen, so würden, wie ich glaube, die „essentiellen“ Fälle sehr zusammenschrumpfen und das Krankheitsbild wieder als das erscheinen, was es ist, ein *Teilvorgang im großen Geschehen der perniziösen Erkrankung*.

Das klinische Bild der Nervenstörungen ist außerordentlich vielgestaltig und schwer in gedrängter Form darzustellen.

1. Leichte Fälle. Hier herrschen die subjektiven Erscheinungen vor, in erster Linie die schon in der Vorgeschichte geschilderten Parästhesien, wie Kribbeln, Ameisenlaufen, elektrisches Stromgefühl (LHERMITTESches Symptom), Kälteempfindung, Taubheitsgefühl u. a. Die genauere neurologische Untersuchung deckt in diesem Stadium schon häufig Störungen der Tiefensensibilität auf, wobei besonders der Verlust des Vibrationsgefühls als Frühercheinung gilt (AHRENS, LICHTHEIM, NONNE, OLKON u. a.). Nicht selten findet man schon bei diesen leichten Fällen Reflexasymmetrien oder vereinzelt Reflexausfälle, auch beginnende Pyramidenzeichen. Im Gegensatz zur multiplen Sklerose sind die Bauchdeckenreflexe in diesem Frühstadium meist noch erhalten.

2. Schwere Fälle. Diese zeigen einen bunten Wechsel der klinischen Bilder. Das Atypische ihrer Erscheinung ist für die Krankheit typisch (BREMER). Trotzdem halte ich die Aufstellung einzelner Typen, die uns immer wieder begegnen, vom didaktischen Gesichtspunkt aus für wertvoll.

a) *Hinterstrangtyp* (LICHTHEIMSCHE Form — pseudotabische Form). Im Vordergrund steht die Ataxie, welche allerdings viel mehr als bei der Tabes durch eine motorische Schwäche kompliziert ist; das Gehen wird dadurch häufig unmöglich. Patellar- und Achillessehnenreflexe sind meist aufgehoben oder stark abgeschwächt. Störungen der Tiefensensibilität sind sehr ausgeprägt vorhanden. Einen typischen pseudotabischen Fall, der außerdem, was sehr selten ist, noch tabesverdächtige *Pupillenstörungen* aufwies, konnte ich vor kurzem beobachten.

57jährige Arbeiterin kommt in die Klinik, weil sie nicht mehr laufen kann. Sie könne zwar die Beine noch aktiv bewegen, habe aber kein Gefühl mehr darin. Ebenso an den Händen: es fallen ihr Gegenstände aus der Hand, weil sie dieselben nicht mehr richtig fühlen kann. Auch hat sie zeitweise starke Schmerzen in den Beinen, sowie Schmerzen, die gürtelförmig von den Lenden nach dem Leib ziehen, als würde ihr der Leib zusammengeschnürt. Die Erscheinungen hatten zuerst mit einer Taubheit in den Beinen begonnen; dazu kam Appetitlosigkeit und später Erbrechen. Allmählich nahmen die Beinbeschwerden so zu, daß sie nicht mehr laufen konnte; 3 Monate vor Klinikaufnahme lag sie fest zu Bett. Die Klinikuntersuchung ergab den typischen Befund einer p. A. mit 70% Hb, 2,4 Mill. Rote, F. I. 1,5. Neurologisch eine ausgesprochene Pupillenträgheit, besonders auf Licht, weniger auf Konvergenz, so daß auch der konsultierte Fachophthalmologe das Vorliegen einer Tabes für äußerst wahrscheinlich hielt. Auch der übrige Befund sprach in diesem Sinne: Totale Areflexie der Beine, hochgradige Ataxie mit Hypotonie, Störungen der Tiefensensibilität, weniger der Oberflächensensibilität. In der Kreuzbeingegend ein handtellergroßer Decubitus. Auffallend und nicht zum tabischen Bild passend war die hochgradige Schwäche der Beine. Trotz erhaltener aktiver Beweglichkeit knickte sie bei jedem Versuch zu stehen, wie ein Taschenmesser zusammen. Die mit Ausnahme einer ganz schwachen Nonnereaktion vollständig negative Liquoruntersuchung, ferner der fehlende Wassermann im Blut und Liquor und endlich der ausgezeichnete Behandlungserfolg nach 9 Monate lang energisch durchgeführter antiperniziöser Therapie mit Rückkehr der Sehnenreflexe an den Beinen und völliger Normalisierung der Pupillenreaktion ließen die Diagnose einer funikulären Spinalerkrankung bei der gleichzeitig ausgesprochenen p. A. mit Sicherheit stellen.

b) *Seitenstrangtyp*. Hier steht die Pyramidenbahnerkrankung völlig im Vordergrund. Beide Beine sind spastisch paretisch und sämtliche Sehnenreflexe gesteigert, Patellar- und Fußklonus, Babinski, enorme Rigidität der Muskulatur, Adduktorenspasmen, Beugekontrakturen, so daß oft völlig das Bild einer spastischen Spinalparalyse entsteht. Die sensiblen Störungen stehen ganz im Hintergrund und sind oft nur angedeutet vorhanden. Die Bauchdeckenreflexe können teilweise oder ganz fehlen, so daß die Abgrenzung gegenüber der multiplen Sklerose schwierig sein kann. Der Gang ist hochgradig spastisch und durch die Adduktorenspasmen sehr behindert. Solche Fälle sind auch in der Literatur reichlich beschrieben, und ich habe sie mehrfach in reinsten Form gesehen.

Häufiger sind natürlich *Kombinationen* des Hinter- und Seitenstrangtyps und auch beim einzelnen Fall kann in verschiedenen Phasen der Krankheitsentwicklung mehr das Hinter- oder Seitenstrangbild stärker hervortreten.

c) *Querschnittstyp*. Er geht am häufigsten aus einem der beiden besprochenen Typen hervor; es gibt aber auch Fälle, die sich von vornherein in der Richtung der Querschnittsläsion entwickeln. Wir sehen dann Störungen der Oberflächensensibilität von einem bestimmten Rückenmarkssegment an nach abwärts, oft mit scharfer Grenze, manchmal mit hyperästhetischer Grenzzone. Dazu kommen motorische Lähmung beider Beine von spastischem oder schlaffem Charakter, ferner Blasen- und Mastdarm lähmung. Solche Fälle kommen häufig unter der Diagnose einer Myelitis oder eines Rückenmarktumors in die Klinik und sind auch schon deswegen operativ angegangen worden (DELBEKE und VAN BOGAERT). Die Entwicklung eines solchen Bildes konnte ich bei einem 59jährigen Patienten im Verlaufe mehrerer Jahre verfolgen:

April 1936: Schmerzen im Leib, zirkulär in den Rücken ausstrahlend, Beine schwer beweglich, unsicherer Gang, Taubheit und Kribbeln in Fingern und Zehen. Beinreflexe gesteigert, Patellarklonus links, spastisch-ataktischer Gang, Babinski negativ, Sensibilitäts-herabsetzung für alle Qualitäten im Gebiet der Unterschenkel beiderseits und der Hände. Fehlen der unteren Bauchdeckenreflexe; Blutbild: Hb 90, Ery. 4,1, F. I. 1,1.

Ende 1936: Zunehmende Steifheit beider Beine, dazu fibrilläre Zuckungen in den Oberschenkeln. Patellarklonus, kein Babinski. Sensibilität jetzt von D 10 an nach unten für alle Qualitäten schwer gestört; ebenso totale Lage-Gefühlsstörung an den Beinen. Blutbild: Hb 85, Ery. 3,2, F. I. 1,3.

1937: Unter dauernder Leberbehandlung keine wesentliche Veränderung im Nervenbefund. Hb 90, Ery. 4,0, F. I. 1,1.

1938: Trotz dauernder zu Hause durchgeführter peroraler Leberextraktbehandlung zunehmendes Schwächegefühl in den Beinen, Gehen fällt schwer. Hb 90, Ery. 3,9.

1939: Seit Jahresbeginn Laufen unmöglich, vollständig bettlägerig; totale spastische Paraplegie beider Beine mit schweren Sensibilitätsstörungen ab D 10, großes Decubitalgeschwür in der Kreuzbeingegend, völlige Blasen- und Mastdarm lähmung, schwere hämorrhagische Cystitis, schließlich Exitus.

Epikrise. Trotz fortgesetzter ambulanter hochdosierter peroraler Leberextrakt- und Frischleberbehandlung entwickelt sich in 3 Jahren eine funikuläre Erkrankung von Querschnittscharakter, die schließlich zum Exitus führt. Die Beobachtung zeigt, daß perorale Extraktbehandlung auch bei hoher Dosierung das Fortschreiten der funikulären Erkrankung nicht aufhalten kann.

3. Seltenerer Formen. Das Bild der funikulären Spinalerkrankung wird noch vielgestaltiger durch das allerdings seltenerer Vorkommen von *Vorderhornläsionen*. So teilen FOERSTER, HOFHEINZ und GUTTMANN neuerdings 3 Fälle mit einwandfreien nuklearen Lähmungen mit. In einem Fall fand sich ein totaler Ausfall der muscoli peronei und extensores digit. long. In einem zweiten Fall fand sich Atrophie des Quadriceps, in einem dritten Degeneration der interossei pedis. Pathologisch-anatomisch sind Vorderhornzellschädigungen mehrfach beschrieben. Eine weitere Bereicherung des klinischen Bildes ist durch das Hinzutreten *peripherer polyneuritischer Läsionen* gegeben, die vielfach beobachtet worden sind (V. SCHILLING, SCHRÖDER, HAMILTON und NIXON, URDAPILLET, DIAZ und LÓPEZ MORALES). VAN DER SCHEER und KOCK fanden bei der Untersuchung probeexzidierter Stücke des N. peron. prof. einen erheblichen Myelinschwund, der distal-proximalwärts fortzuschreiten scheint. Es ist auch nach meinen Erfahrungen das Vorhandensein einer polyneuritischen Komponente häufiger als allgemein angenommen wird. Ich möchte hierzu vor allem diejenigen Fälle rechnen, welche auf eine parenterale Betaxinbehandlung prompt ansprechen. Ich habe einen Fall gesehen, bei welchem nach 10 Injektionen Betaxin die erloschenen Patellar- und Achillessehnenreflexe prompt wiederkamen, die starken Schmerzen in den Beinen aufhörten, so daß die vorher bettlägerige Frau wieder gehen konnte.

Endlich kann die Nervenstörung auch zentralwärts über das Rückenmark hinausgreifen. Von KAMPMEIER und JONES sind 3 Fälle von p. A. mit Opticusatrophie beschrieben worden, die durch Lebertherapie zu bessern waren. GUIL-LAIN, LEREBOLLETT und AUZÉPY berichten ebenfalls über mesencephale Formen mit Opticusatrophie, Trigeminuslähmung und Augenmuskellähmungen. Ich selbst konnte einen Fall mit einwandfreien Zwischenhirnstörungen beobachten:

40jährige Lehrerin erkrankte 1 Jahr vor Klinikaufnahme mit langsam zunehmender allgemeiner Schwäche. Dazu traten Zitterbewegungen in der rechten Hand, so daß ihr das Schreiben sehr schwer wurde. $\frac{1}{2}$ Jahr später bemerkte sie ein Nachschleppen des rechten Beins verbunden mit starkem Kältegefühl. Die Untersuchung zeigte einen deutlichen parkinsonistischen Zustand mit herabgesetzter Mimik, leichtem Salbengesicht und parkinsonähnlichem Zittern der rechten Hand, besonders bei Erregung. Rechter Achillessehnenreflex und rechter unterer Bauchdeckenreflex fehlten. Keine Sensibilitätsstörungen mit Ausnahme starker Parästhesien in Händen und Füßen. Blutbild: 80% Hb, 4 Mill. Ery., F. I. 1,0, jedoch deutliche Rechtsverschiebung der PRICE-JONES-Kurve und Anisocytose. Magenausheberung: totale histaminrefraktäre Achylie. Unter energischer Leberbehandlung leichte Besserung, seit 3 Jahren Stillstand der

Erkrankung bei energisch fortgesetzter, überdosierter peroraler und parenteraler Leberextraktbehandlung. Hb 90%, 4,2 Mill. Ery.

Psychosen. Noch wechselnder als die neurologischen Bilder sind die vielfach geschilderten psychischen Störungen, welche das ganze Register der Psychiatrie umfassen. Sie sind keinesfalls spezifischer Art, sondern vielmehr ein symptomatischer Ausdruck der schweren Erkrankung. Ihre Form richtet sich ganz nach der Struktur der prämorbidem Persönlichkeit. Der Internist findet Perniciosapsychosen äußerst selten, der Psychiater desto häufiger. Ich bin allerdings gegen



a



b



c

Abb. 76a—c. Funikuläre Spinalerkrankung. Weitestgehende Veränderung im Sinne des pseudosystematischen Entmarkungsprozesses. a Halsmark; b Übergang von Hals- zum Brustmark; c Lendenmark, hier nur schwere Entmarkungen im Hinterstrang. Der Pyramidenseitenstrang ist mehr diffus gelichtet (sekundäre Degeneration). (Nach BODECHTEL.)

diese Diagnose etwas skeptisch geworden, weil die mir von psychiatrischer Seite vorgestellten und für typisch erachteten Perniciosapsychosen kein perniziöses Blutbild erkennen ließen. In einem Fall handelte es sich um eine toxische hämolytische Schwangerschaftsanämie, welche mit p. A. nicht zu tun hat. Die mangelnde Zusammenarbeit zweier Disziplinen hat auf diesem Gebiete, wie ich glaube, manche Verwirrung angerichtet. Dazu kommt, daß man organische Gehirnbefunde bei solchen Psychosen nur selten und in geringem Grade findet, so daß dadurch die psychischen Erscheinungen nicht erklärt werden können. Im übrigen verweise ich in dieser Frage auf die ausgezeichnete Zusammenfassung BREMERS, der auch die ganze Literatur berücksichtigt.

Differentialdiagnostisch wichtig ist der fast ausnahmslos negative oder nur geringfügig veränderte *Liquorbefund*. Man findet höchstens einen schwach positiven Nonne oder Pandy oder eine links oder in der Mitte vertiefte Mastixkurve. Die Zellzahl war in allen unseren Fällen innerhalb der Norm.

Pathologisch-anatomische Befunde. Morphologisch stellt die funikuläre Spinalerkrankung ein wohlcharakterisiertes Krankheitsbild dar (NONNE, SCHRÖDER, SPIELMEYER, BODECHTEL u. a.). Es handelt sich um eine ausgesprochene Erkrankung der weißen Substanz des Rückenmarks, die sich vor allem in den

Hintersträngen, aber auch in den Vorder- und Seitensträngen findet. Die ersten Veränderungen bestehen in kleinen konfluierenden Herden mit primären Zerfallsvorgängen in den Markscheiden und erst späterer Degeneration der Achsenzylinder. In chronischen Fällen beherrschen massive, oft symmetrische Degenerationen das Bild. Die Randgebiete unmittelbar um die graue Substanz herum bleiben meist verschont. Auch hören die Degenerationen meist im oberen Halsmark auf, nur selten finden sich Herde in der Medulla oblongata oder noch weiter zentral. Viel seltener und zum Teil umstritten sind Befunde im Rückenmarksgrau, besonders im Vorderhorn (MINCIOTTI), aber sie gehören, wie auch FOERSTER betont, sicher nicht zum klassischen Bilde der Erkrankung. In bezug auf Einzelheiten verweise ich auf die Darstellungen von SCHRÖDER, SPIELMEYER und auf die neuesten Untersuchungen von BODECHTEL, dem ich auch die beistehenden Abbildungen verdanke (Abb. 76a—c). Staunenswert ist oft der Unterschied zwischen dem ausgedehnten anatomischen Befund und der relativ gut erhaltenen Funktion, was mit der Resistenz und dem langen Erhaltenbleiben der Achsenzylinder ähnlich wie bei der M. S. zusammenhängt.

Neben der funikulären Erkrankung kommen bei p. A. auch petechiale Blutungen und auch größere Blutaustritte im Z. N. S. vor, über die bereits BIERMER berichtet. Sie entstehen relativ schnell und sind gut rückbildungsfähig. Mancher überraschend schnelle Behandlungserfolg ist dadurch zu erklären (HOFF).

Differentialdiagnostisch handelt es sich vor allem um die Abgrenzung gegen multiple Sklerose, Rückenmarkstumor und Tabes. Am wichtigsten ist die Untersuchung des Magensafts und ein genauer Blutstatus. Der negative Liquorbefund schützt vor Verwechslungen mit Tabes und Rückenmarkstumor. Gegenüber multipler Sklerose ist nach BODECHTEL das Fehlen von Nystagmus und Intensionstremor wesentlich, ebenso die oft erhaltenen Bauchdeckenreflexe. Im übrigen muß ich auf die ausführliche Darstellung BODECHTELS im Nervenband dieses Handbuchs verweisen.

Die Störungen im Blutsystem.

Im Blut tritt uns das perniziöse Geschehen am eindrucksvollsten entgegen. Besser als am Verdauungstraktus und am Nervensystem können wir Umfang und Entwicklung der Störung, aber auch die Restitution unter dem Einfluß der Lebertherapie erkennen. Die Betrachtung der Morphologie des peripheren Bluts, die noch vor kurzem die einzig mögliche war, wird jetzt vervollständigt durch die Untersuchung des Sternalmarks und des Hb-Stoffwechsels, wobei sich uns ein Bild des Geschehens von großer Klarheit und Vollständigkeit entrollt, wie es sonst im pathologischen Geschehen selten zu finden ist.

Das periphere Blut (s. Abb. 78, S. 168). Schon seit EHRlich weiß man, daß die Erkrankung durch spezifische morphologische Veränderungen im Blutbild gekennzeichnet ist. An der Spitze steht der hyperchrome Charakter. Die Erythrocyten sind stets stärker vermindert als der Hb-Gehalt, der F. I. liegt also über 1. In der Tat sehen wir bei der p. A. die stärksten F. I.-Erhöhungen, die überhaupt vorkommen. Ich selbst habe F. I. bis 1,7 beobachtet. CURSCHMANN hat neuerdings noch viel höhere Werte mitgeteilt, leider ohne sonstige genauere morphologische Daten, so daß methodische Fehler im Bereich der Möglichkeit liegen. Denn da das Fassungsvermögen der Zelle für Hb begrenzt ist, so muß jede F. I.-Erhöhung sich auch im Zellvolumen oder im Zelldurchmesser bzw. in der Zelldicke äußern. Extreme F. I.-Werte müssen auch mit extremen morphologischen Befunden einhergehen. Damit haben wir schon ein weiteres Charakteristikum der perniziösen Blutbildveränderungen erwähnt, *die abnorme Zellgröße*. Man nennt die großen

stark Hb-gefüllten, häufig *oval* geformten Erythrocyten der p. A. seit EHRlich *Megalocyten*. Man hat früher geglaubt, daß darin ein absolut pathognomisches Zeichen für p. A. vorliege. Wir sehen jedoch solche Megalocyten hin und wieder auch bei anderen hyperchromen Anämien. Neben den großen Zellen,

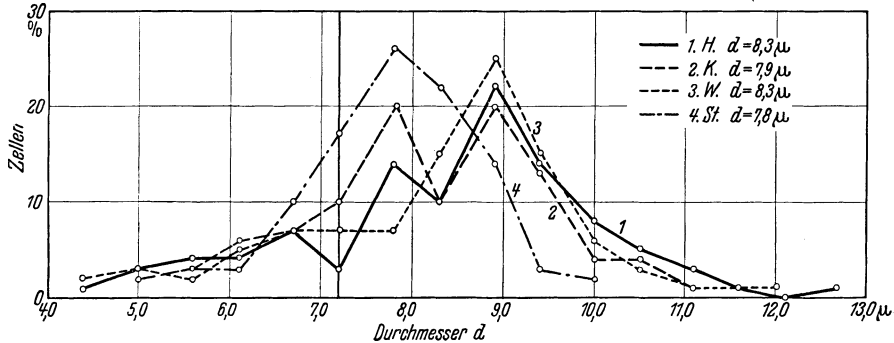


Abb. 77. PRICE-JONES-Kurven von 4 Fällen schwerer perniziöser Anämie.

die oft Durchmesser bis 12μ und darüber (Gigantocyten) erreichen, kommen aber auch viele kleinere Zellen bis herab zu 5μ und weniger vor, so daß ein enormer Größenunterschied, also eine stärkste Anisocytose resultiert. Der

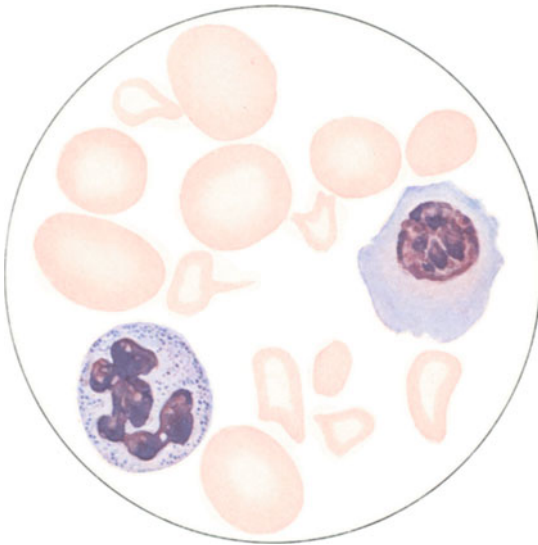


Abb. 78. Peripheres Blutbild bei perniziöser Anämie. (Megalocyten größtenteils oval, Poikilocyten, links unten übersegmentierter Neutrophiler, rechts Mitte ein polychromatischer Megaloblast.)

mittlere Durchmesser, der vor allem bei Anwendung der halometrischen Verfahren erfaßt wird, ist deshalb häufig nicht so sehr erhöht, weil die Vergrößerung der Megalocyten durch die zahlreich vorhandenen Mikrocyten zum großen Teil wieder aufgewogen wird. Viel besser zeigt die PRICE-JONES-Kurve die tatsächlichen Verhältnisse. Die Verbreiterung ihrer Basis ist der graphische Ausdruck der Anisocytose (Abb. 77). Die Zunahme der Zellgröße kommt auch bei Bestimmung des mittleren Zellvolumens zum Ausdruck, statt $80-90\mu^3$ finden wir oft ein Zellvolumen von $100\mu^3$ und darüber. Aber die Änderung des Zellvolumens ist häufig noch geringer als die des mittleren Durchmessers, da der Dicken-

durchmesser so gut wie nie vergrößert, manchmal sogar kleiner ist. Das morphologische Kennzeichen der Perniciosoerythrocyten ist eine *Makroplanocytose*. (HEILMEYER, KIRK.) Endlich gehört zum morphologischen Bild der Perniciosoerythrocyten wenigstens in schweren Fällen auch eine Mißgestaltung in Form einer Poikilocytose. Aus all den beschriebenen Erscheinungen ergibt sich ein so charakteristisches Bild, daß die Diagnose meist beim ersten Blick auf den gefärbten Blutausschlag gestellt werden kann. Doch soll man nicht vergessen, daß in seltenen Fällen auch andere Anämien dasselbe Blutbild machen können,

so daß zur endgültigen Sicherstellung der Diagnose noch alle anderen Untersuchungen wie die des Magensafts und des Nervensystems, in Zweifelsfällen auch des Sternalmarks und des Blutfarbstoffwechsels angestellt werden müssen.

Einen viel sichereren Schluß erlaubt der Befund bestimmter kernhaltiger Elemente, der *Megaloblasten* (Abb. 79a—c), die im Gegensatz zu den Megalocyten als

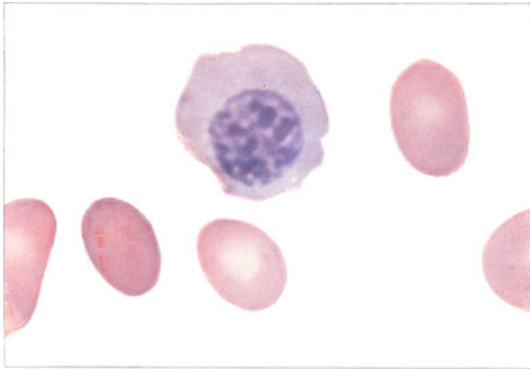


Abb. 79a—c. Typische Megaloblasten bei perniziöser Anämie.
Abb. 79a. Polychromatischer Megaloblast.

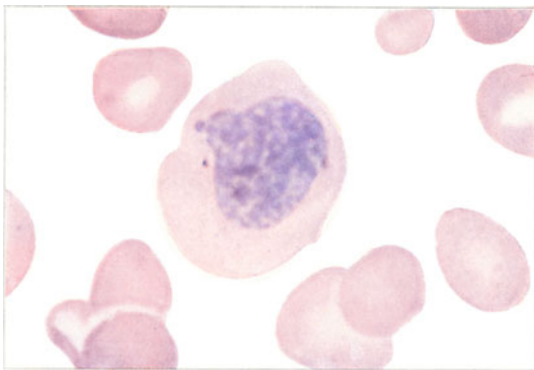


Abb. 79b. Besonders großer orthochromatischer Megaloblast (Gigantoblast).
Man beachte die lockere Zellkernstruktur bei schon völlig reifem Protoplasma.
In der Umgebung elliptisch geformte Megalocyten.

pathognomisch angesehen werden müssen. Sie kommen im peripheren Blut allerdings sehr selten vor, und ich habe sie auch bei sehr schweren Stadien der Erkrankung dort oft vermißt, während sie im Knochenmark immer massenhaft zu finden sind. Leider werden die Megaloblasten von vielen Autoren mit den normalen unreifen kernhaltigen Vorstufen der roten Blutkörperchen, den Makroblasten NÄGELIS oft verwechselt. Der Unterschied der beiden kernhaltigen Zellen liegt nicht in der Größe, sondern in der Kernstruktur. In dem Stadium, in dem das Protoplasma schon relativ gereift, polychrom

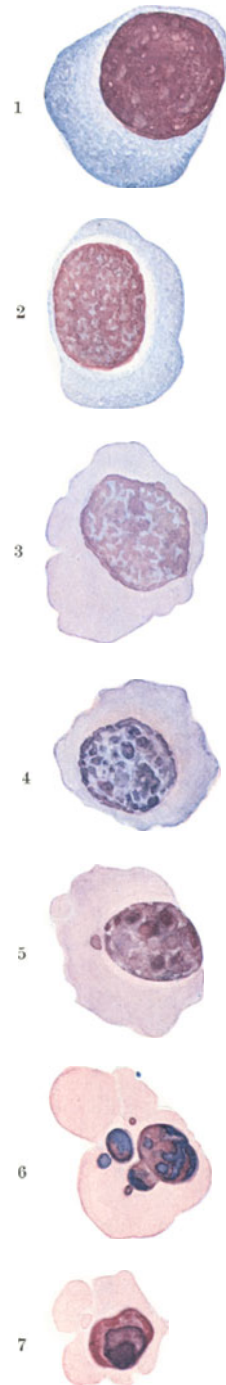


Abb. 79c. Reifungsreihe der Megaloblasten. 1, 2 Promegaloblasten, 3, 4, 5 typische Megaloblasten, 6, 7 reife Megaloblasten mit pyknotischen Kernen.

oder sogar schon Hb-haltig geworden ist, zeigt der Kern noch seinen lockeren Bau mit nur kleinen rundlichen Chromatinverklumpungen, ganz im Gegensatz zum grobbalkigen, häufig schon Radspeichenstruktur zeigenden Makroblastenkern. Besser als die Beschreibung zeigen die beigefügten Abbildungen den deutlichen Unterschied (s. Abb. 80 und 81). Nur die allerunreifen Megaloblasten, die sog. Promegaloblasten, sind von den Proerythroblasten kaum unterscheidbar. Die Störung tritt also erst im Laufe der Zellreifung in Erscheinung.

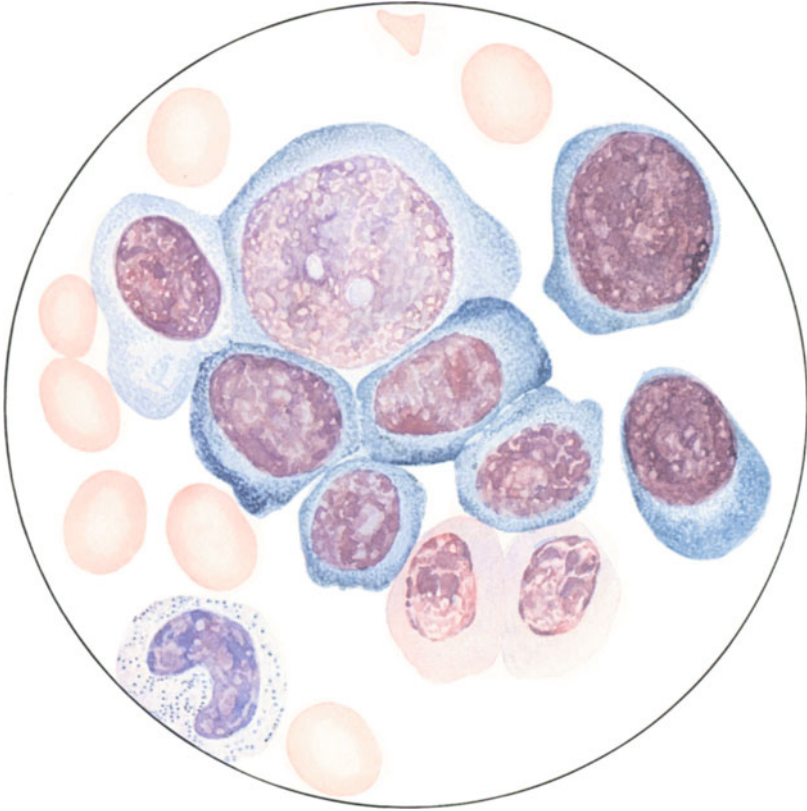


Abb. 80. Megaloblastenmark bei perniziöser Anämie vor Behandlung. Mitte oben große ganz unreife Zelle mit Kern von retikulärem Charakter; anliegend Promegaloblasten, darunter 2 typische Megaloblasten; links unten am Rand Riesentabkerniger.

Neben den typischen Megaloblasten, die wir nur selten und oft erst nach langem Suchen im peripheren Blutausschlag finden, kommen auch normale Kernhaltige der Normoblastenreihe vor. Auch sie sind jedoch im peripheren Blute selten; nur in schwersten Fällen oder im Beginn von Spontanremissionen, den sog. Blutkrisen, treten sie häufiger auf.

Ein besonderes Kennzeichen der p. A. wurde früher in der *Polychromasie* gesehen. Wie schon in der Einleitung erwähnt ist dieses Symptom ein Regenerationszeichen und findet sich deshalb vor allem im Beginn von Remissionen. Im ausgesprochen schweren Bild ist die Polychromasie selten. Dasselbe gilt für die *basophile Punktierung*, für *Jolly-Körper* und andere *Kernreste*. Auch die *Retikulocyten* sind außerhalb der Remission nur spärlich vorhanden. Ihre absolute Zahl ist stets vermindert; relativ sind sie manchmal etwas vermehrt. Trotz ihrer

geringen Zahl finden sich häufig abnorm unreife Retikulocytenformen mit Knäuel- und Netzstruktur, worauf ich erstmals hingewiesen habe. Von V. SCHILLING wurden stäbchenförmige Einschlüsse in den Perniciosaeerythrocyten beschrieben; sie haben jedoch keine besondere differentialdiagnostische Bedeutung (SOKOLOWSKI, MOISE, SCHRÖDER, KLAN u. a.). Sie finden sich auch bei Leukämien, hämolytischem Ikterus, Malaria und schweren sekundären Anämien. Wahrscheinlich stehen diese von SCHILLING als Erythrokoten bezeichneten

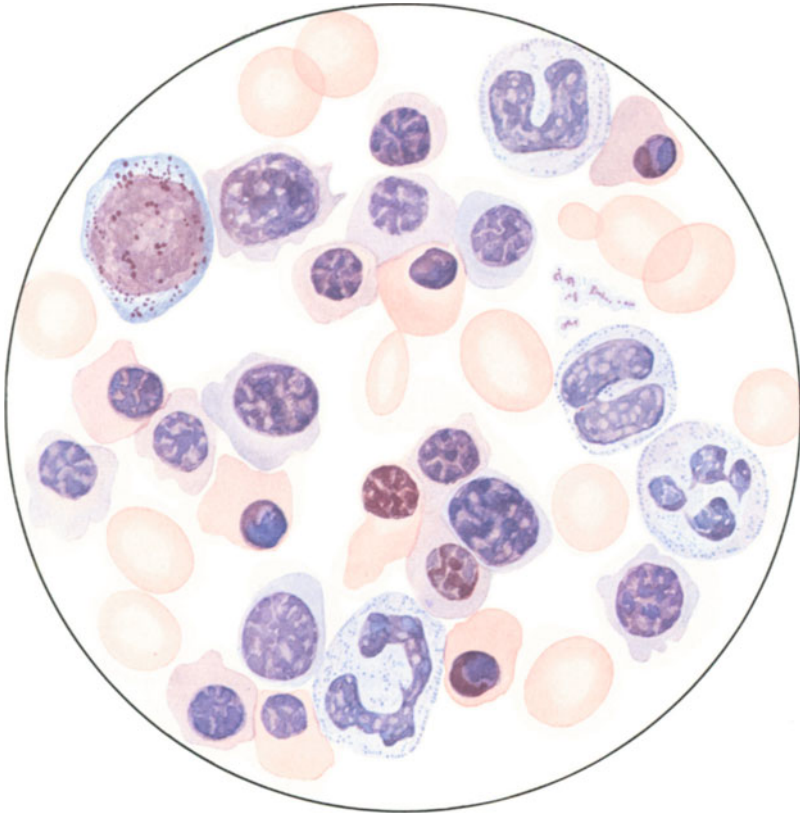


Abb. 81. Perniciosamark nach Leberbehandlung (Erythroblasten und Normoblastenmark).

Zelleinschlüsse der vitalfärbbaren Retikulocytensubstanz nahe, denn sie kommen häufig gleichzeitig mit anderen Regenerationszeichen vor.

Charakteristische Veränderungen finden sich auch im *weißen Blutbild*, die ebenfalls differentialdiagnostisch bedeutungsvoll sind. Zunächst zeigt die Gesamtzahl der Leukocyten fast stets eine Verminderung. Die Leukopenie erreicht selten extreme Grade. Die Werte liegen meist zwischen 3000—5000. Sie betrifft nur die Knochenmarkselemente, während die Lymphocyten in normaler absoluter Zahl, relativ also stark vermehrt, erscheinen. Die Verminderung trifft alle Knochenmarkselemente, wie Neutrophile, Eosinophile, Basophile und Monocyten ziemlich gleichmäßig. An den Neutrophilen sind am deutlichsten auch qualitative Veränderungen zu beobachten. Einzelne von ihnen sind abnorm groß und zeigen oft eine Übersegmentierung des Kerns mit 4—7 Segmenten (s. Abb. 78, S. 168). Man faßt diese Hypersegmentation als Überalterung auf. Der Linksverschiebung der Jugendformen steht hier also eine *Rechtsverschiebung* gegenüber. Amerikanische Autoren

haben für diese großen übersegmentierten Neutrophilen besondere Namen eingeführt, wie Makropolycyten (COOKE) oder Polylobocyten (OSGOOD und ASHBURNE). Auch die Monocyten zeigen eine Neigung zur Übersegmentierung. Daneben finden sich bei manchen schweren Fällen vereinzelt auch abnorm Jugendliche, wie Riesenstabkernige oder auch Myelocyten.

Auch die *Plättchenbildung* ist bei der p. A. regelmäßig gestört. Wir finden meist einen mäßigen Plättchenmangel mit Zahlen zwischen 50 000—150 000, die im allgemeinen nicht zu hämorrhagischer Diathese Veranlassung geben. Nur ganz selten kommt es zu hochgradiger Plättchenverarmung mit Blutungsneigung. Auch eine qualitative Veränderung der Plättchen in Form starker Anisocytose und färberischen Strukturveränderungen läßt sich feststellen.

Die perniziöse Blutstörung umfaßt also *alle drei Knochenmarkssysteme*; ihr Wesen liegt in einer quantitativen und qualitativen Minderleistung, wobei sich morphologisch stets eine Störung der normalen *Zellreifung* erkennen läßt.

Markbild. Noch schärfer als im peripheren Blut läßt sich das Wesen der Störung im Knochenmarksbild erkennen, wie zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre gezeigt haben (PEABODY, TEMPKA und BRAUN, SCHARTUM-HANSEN, ROHR und KOLLER, STORTI, SCHULTEN u. a.). Betrachtet man einen Sternalmarksausstrich, so fällt die große Zahl kernhaltiger Zellen auf, welche überwiegend der roten Reihe angehören. In schwersten Fällen beherrschen die ganz unreifen Stammformen das Bild. Diese Promegaloblasten haben eine Ähnlichkeit mit Myeloblasten und sind früher auch dafür gehalten worden. Die genauere Untersuchung läßt aber keinen Zweifel darüber, daß es sich um erythroblastische Vorstufen handelt, die allerdings von den Proerythroblasten kaum unterscheidbar sind; darin bin ich mit SCHULTEN einer Meinung. Erst die reiferen Stufen stellen die typischen, oben geschilderten Megaloblasten dar. Auch sie sind zahlreich und mühelos im Sternalpunktat zu finden. Deshalb ist in Zweifelsfällen die Sternalpunktion auch diagnostisch bedeutungsvoll. Neben den typischen Megaloblasten finden sich auch zahlreiche Normoblasten. Das Verhältnis dieser beiden Zellreihen hängt von der Schwere des Zustandes ab: Je schwerer die Anämie, um so mehr Megaloblasten und um so weniger Normoblasten (PENATI und SAITA). Aber auch im weißen Blutbild tritt die Störung im Mark deutlich zutage. Schon frühzeitig beginnen die Myelocyten ihren Kern einzubuchten, noch bevor die Verkleinerung der Zelle eingetreten ist. So entstehen die Riesenstabkernigen, die wir zahlreich im perniziösen Markbild vorfinden. Toxische Granulationen fehlen, Vakuolen sind häufig nachweisbar.

Die Knochenmarkriesenzellen werden meist als vermindert angegeben. Ich selbst fand sie in einem Falle auffallend vermehrt und von besonderer Größe. ROHR, HENNING und KEILHACK schildern auch eine Übersegmentierung ihres Kerns, also auch hier denselben Vorgang wie bei den Neutrophilen. Die lymphoiden Retikulumzellen fand ich in Übereinstimmung mit ROHR und NORDENSON oft auffallend vermehrt, manchmal mit großem hyperplastischen Kern.

Im ganzen gesehen erscheint das Markbild der p. A. so charakteristisch, daß der Sternalmarkpunktion auch eine diagnostische Bedeutung für den ganzen Formkreis der perniziösen Anämie zukommt. Allerdings ist der Markbefund erst ausgesprochen, wenn eine deutliche Anämie vorliegt. Für die Frühdiagnose hat die Markpunktion meist keinen besonderen Wert.

Auch außerhalb des Knochenmarks findet sich in schweren Fällen eine Blutbildung in Milz und Leber, welche durch Punktion nachgewiesen werden kann. In der Leber fanden WEIL und PERLES durch Punktion ebenso wie im Knochenmark Megaloblasten und Normoblasten, daneben Myelocyten und Leukocyten.

Außermorphologische Blutbefunde. Die zirkulierende Blutmenge ist in allen Fällen von p. A. deutlich vermindert, sobald eine stärkere Anämie besteht (GRIESBACH, GREPPI, HEILMEYER u. a.). Die Gesamthämoglobin- und Erythrocytenverminderung ist also viel stärker als man aus der Zusammensetzung des Blutes entnehmen kann. Die Gesamtblutverminderung drückt sich auch in der verminderten Capillardurchblutung aus, die OTFRIED MÜLLER in den Hautcapillaren nachgewiesen hat (Abb. 82).

Der Wassergehalt des Gesamtbluts ist entsprechend der starken Zellverminderung vermehrt, der Eiweißgehalt des Plasmas aber meist normal oder wenig erniedrigt, bei normaler Zusammensetzung. Das goldgelbe Serum ist reich an *Bilirubin*, welches die indirekte Diazoreaktion gibt, dazu kommt in manchen Fällen noch *Hämatin*. Der Serumeisengehalt ist in unbehandelten Fällen normal oder erhöht (HEILMEYER und PLÖTNER, SKOUGE, BÜCHMANN u. a.). Die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten ist stärker erhöht als bei einfachen Eisenmangelanämien, was nach BERLIN zum Teil auf dem Lecithinase-mangel des Perniciosaserums beruht.



Abb. 82. Capillarbild bei fortgeschrittenem Morbus Biermer. (Nach OTFRIED MÜLLER und Mitarbeitern, Atlas der Capillarmikroskopie.)

Die Minderwertigkeit der Perniciosae erythrocyten dokumentiert sich nicht wie beim hämolytischen Ikterus in einer Herabsetzung der osmotischen Resistenz, sondern in einer Herabsetzung der *Saponinresistenz* (ERLSBACHER und KINDERMANN, PONDER und RHOADS u. a.). Hand in Hand damit geht eine verminderte Schutzkraft des Perniciosaserums gegen die hämolytische Wirkung der Saponine, die mit einer Verminderung des Lipoidphosphorspiegels, vor allem des Cholesterins zusammenfällt (ADLER und SCHIFF, GANTENBERG, KIRK). Auch fehlt bei den Perniciosae erythrocyten die Atmungssteigerung nach Extrakteinwirkung, die bei gesunden Erythrocyten stets nachweisbar ist (DEUTSCH und WAGENFELD, DAMBLÉ).

Der Hämoglobinstoffwechsel. Bereits HUNTER erklärte 1888 die p. A. für eine hämolytische Anämie, welche durch toxische Substanzen hervorgerufen sei. Den Beweis für den gesteigerten Blutzerfall sah er in der Hämosiderose; in dem ausgedehnten roten Knochenmark erblickte er den Versuch einer kompensatorischen Mehrleistung, um den gesteigerten Zerfall zu decken. Diese Meinung HUNTERS war noch im Jahre 1930 die allgemein anerkannte, als ich an die Untersuchung des Blutfarbstoffwechsels der p. A. herantrat. Dabei ergab sich zunächst die schon lange bekannte Tatsache der enorm starken Vermehrung der Hb-Abbauprodukte im Blut, Harn und Stuhl. Bereits SYBALLA entdeckte 1904 die charakteristische Hyperbilirubinämie und VAN DEN BERGH fand im Milzvenenblut mehr Bilirubin als im übrigen Venenblut. Man schloß daraus auf eine gesteigerte Hämolyse in der Milz und in der Tat führte Milzentfernung bei manchen Fällen zu einer Remission, aber nicht zur Heilung (HIRSCHFELD und KLEMPERER, EPPINGER und VAN DEN BERGH). Auch bei entmilzten Patienten wurde Hyperbilirubinämie und Hämatinämie beobachtet. Als weiteren Beweis einer gesteigerten Hämolyse bei p. A. wurde die zuerst von EPPINGER und CHAR-NASS beobachtete gesteigerte Urobilinausscheidung in Stuhl und Harn angesehen, die in der Folgezeit von zahlreichen Autoren bestätigt werden konnte. Außer

dem Urobilin finden sich auch andere Harnfarbstoffe wie Uroerythrin und Urochrom B (HEILMEYER) vermehrt im Harn vor. Merkwürdigerweise fehlt das Pentdyopent, was BINGOLD als Ausdruck einer Störung der oxydativen Nierenfunktion ansieht. In eigenen Untersuchungen fand ich die tägliche Urobilinausscheidung im Stuhl bei 9 schweren Fällen von p. A. zwischen 218 und 805 mg; die Werte im Harn lagen zwischen 1,9 und 30,5 mg, während normalerweise die Stuhlwerte zwischen 70 und 250 mg, die Harnwerte zwischen 0,9 und 3,7 mg gefunden wurden. Noch viel eindrucksvoller wirkt die Vermehrung der Blutfarbstoffabkömmlinge, die bei p. A. ausgeschieden werden, wenn man sie in Beziehung zu dem stark verminderten Gesamthämoglobinbestand setzt. Betragen die beim Gesunden auf je 100 g zirkulierendes Hb bezogenen Urobilinenmengen 10—20 mg, so betrug dieser „*Urobilinmauserungsindex*“ in meinen Fällen von p. A. 42—374 mg. Das sind Werte, die das 2—20fache des Normalen ausmachen. Berechnet man aus diesen Zahlen die Lebensdauer der Erythrocyten, so schrumpft diese auf wenige Tage zusammen. Da man einen so raschen Zerfall für unmöglich hielt (WHIPPLE, DUESBERG, JEDLICKA), so wurden Zweifel laut, ob tatsächlich die Hb-Abkömmlinge aus einem gesteigerten Erythrocytenzerfall hervorgingen. Dieser Zweifel ist an sich a priori nicht berechtigt, da wir bei hämolytischen Krisen des konstitutionellen hämolytischen Ikterus und anderer hämolytischer Anämien derartig rasche Zerfallszeiten mit Sicherheit finden.

Von großer Bedeutung für diese Frage ist das Verhalten der *Regeneration*. Wenn diese, wie beim hämolytischen Ikterus, ebenso sehr gesteigert ist, wie der Zerfall, so ist ein hochgradiger hämolytischer Zustand auch lange Zeit denkbar, ohne daß es zur gefährlichen Verminderung der Erythrocyten kommt. Bei der p. A. schien ebenfalls die große Ausdehnung des erythroblastischen Marks im Sinne einer solchen kompensatorischen Maßnahme zu sprechen, wie das bereits HUNTER gedeutet hat. Aber schon PRABODY kam auf Grund eingehender Studien am Knochenmark von Perniciosafällen zu dem Ergebnis, daß das ausgedehnte, mit Megalo- und Normoblasten erfüllte Mark noch nicht ohne weiteres auf eine gesteigerte Funktion schließen lasse. Er konnte zeigen, daß die erythroblastischen Zellen bei der p. A. eine auffallend verminderte Tendenz zur Ausreifung und Differenzierung zeigen. Das Knochenmark ist zwar hyperplastisch, aber funktionell minderwertig. Auch RIDDLE sprach die Ansicht aus, daß die Hyperplasie des Marks umgekehrt proportional zur Schwere der Anämie sei. Je stärker die Verarmung des peripheren Blutes an roten Zellen ist, um so mehr ist das Knochenmark mit Erythroblasten vollgepropft. Diese Vorstellung deckt sich vollständig mit den Befunden am peripheren Blut. Die Retikuloocytenzahlen sind im Vollstadium der p. A. absolut stets vermindert (MURPHI und Mitarbeiter, DERRA, DUESBERG, HEILMEYER u. a.). Ebenso ist die Sauerstoffzehrung der Erythrocyten herabgesetzt und praktisch gleich Null. Trotz der starken absoluten Verminderung der Retikuloocytenzahlen finden sich darunter viele unreife Formen der Gruppe I und II, worauf ich erstmals hingewiesen habe. Wir sehen also auch an den ins periphere Blut abgegebenen Retikuloocyten dieselbe Hemmung der Reifung und Differenzierung, die PRABODY zuerst im Knochenmark beobachtet hat. Das übereinstimmende Ergebnis aller dieser Untersuchungen geht also dahin, daß bei der p. A. trotz einer enorm gesteigerten Hämolyse nur eine *sehr geringe Regeneration* vorliegt, weil die Vorstufen im Knochenmark nicht zur Ausreifung und Differenzierung kommen. Es liegt hier ein spezifisches Verhalten der p. A. vor, wie es in diesem Ausmaß bei keiner anderen Anämie vorkommt (Abb. 83).

Wie man sieht, steht also die Regeneration in keinem Verhältnis zu der aus den ausgeschiedenen Hb-Abbauprodukten erschlossenen Zerfallsgröße. Dieses Mißverhältnis muß zur raschen Verminderung des Hb-Bestandes führen. Das

ist ja in der Tat meistens der Fall und gibt der Anämie eben ihren „perniziösen“ Charakter. Ich habe den Blutfarbstoffwechsel bei 8 Fällen von p. A. vor Beginn der Leberbehandlung eingehend verfolgt und das Verhalten des Hb- und Erythrocytenspiegels dabei verglichen. In keinem Fall ließ sich ein Widerspruch erkennen. Stets entsprach das Absinken des Erythrocytenspiegels der Menge der über die Regenerationsgröße hinaus ausgeschiedenen Hb-Abbauprodukte. Andererseits hat aber vor kurzem WATSON mit seinen Mitarbeitern ähnliche Berechnungen angestellt und dabei eine stärkere Ausscheidung von Hb-Abbauprodukten beobachtet als der Hb-Verminderung im Blute entsprach. Ich muß aber betonen, wie schwierig es ist, aus relativ kurzzeitigen Beobachtungen sichere Schlüsse zu ziehen. Wenn wir bei hämolytischen Giftnämien sehen, wie lange nach Absetzen des hämolytischen Giftes noch vermehrt Hb-Abbauprodukte

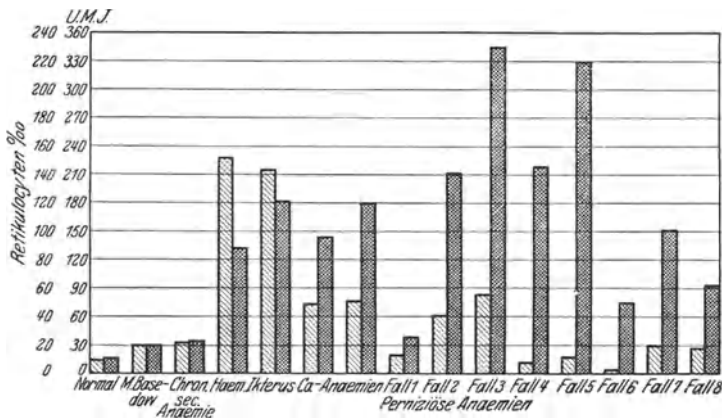


Abb. 83. Die Regenerations- und Zerfallsgrößen bei der perniziösen Anämie im Vergleich zu anderen Anämieformen und zum Gesunden. (Nach HELMEYER.) Die schrägschraffierten, helleren Säulen bezeichnen die Retikuloeytenzahl in pro Mille, die dunkleren Säulen die pro 100 g zirkulierendem Hämoglobin ausgeschiedene Urobilinmenge in Milligramm (Urobilinmauserungsindex). Man erkennt die enorme Diskrepanz zwischen Neubildung und Zerfall bei der perniziösen Anämie.

ausgeschieden werden, so wird man auch bei der p. A. die während der Beobachtungszeit festgestellten Urobilinmengen nicht nur auf die Vorgänge während der Beobachtungsperiode, sondern auch auf vorausgegangene Zerfallsvorgänge beziehen müssen. Unter diesem Gesichtspunkt ist auch die von mehreren Autoren gefundene Mehrausscheidung von Urobilin im Beginn der Leberbehandlung zu verstehen (FILO, WATSON) und die Ansicht von CASTLE und MINOT, daß es sich dabei um einen Reinigungsprozeß handle, der nichts mit Hämolyse zu tun habe, ist meines Erachtens in keiner Weise gesichert. Ich stehe nach wie vor auf dem Standpunkt, daß die gesteigerte Urobilinausscheidung bei p. A. in erster Linie Ausdruck eines gesteigerten Zerfalls der minderwertig gebildeten Erythrocyten ist. Der in unbehandelten Fällen stets stark erhöhte *Serumeisenspiegel* spricht in demselben Sinne. Die Erythrocytenminderwertigkeit geht aus dem morphologischen Verhalten, den vielfach zu beobachtenden Zellabschnürungen und der herabgesetzten Saponinresistenz deutlich hervor. In Transfusionsversuchen fanden allerdings ASHBY sowie WEARN WARREN und AMES die Perniciosaerythrocyten von derselben Lebensdauer wie normale Erythrocyten. MORAWITZ dagegen fand sie in solchen Versuchen bedeutend kurzlebiger. Ich habe gezeigt, daß solche Versuche überhaupt nicht zur Klärung dieser Frage herangezogen werden können, da jede Bluttransfusion einen vorher nicht übersehbaren Eingriff in die Regulationsmechanismen darstellt.

Ob über den hämolytischen Mechanismus hinaus noch Hb-Abbauprodukte zur Ausscheidung kommen, wie DUESBERG u. a. annehmen, erscheint mir nicht bewiesen, aber angesichts der Befunde von WATSON möglich. Zur Erklärung ist daran zu denken, daß die minderwertigen Megalocyten vielleicht schon wieder im Knochenmark zerfallen, wo ASKANAZY, STERNBERG u. a. eine ausgedehnte Erythrophagie feststellen konnten. JEDLICKA dachte an eine Abgabe überschüssigen Hb, das von den Zellen nicht mehr festgehalten werden kann, da sie schon maximal mit Hb gefüllt sind. WHIPPLE, CASTLE und MINOT u. a. denken an eine grundsätzliche Störung im Pigmentstoffwechsel, die WATSON so formuliert, daß die Synthese des Hb unterbrochen ist, weil das von Megaloblasten erfüllte Knochenmark das angebotene Pigment nicht mehr zu Hb aufbauen kann. Der übermäßig gebildete Farbstoff zirkuliert dann im Blut als Bilirubin und kommt als Urobilin zur Ausscheidung. Das Bilirubin würde bei dieser Theorie nicht als Abbauprodukt, sondern als Aufbaustoff erscheinen, wofür bisher in der Physiologie und Pathologie des Hb-Stoffwechsels keinerlei Analogien vorliegen. Auch die Hämosiderose, welche HUNTER als Beweis der gesteigerten Hämolyse ansah, kann ebensogut als Ausdruck der Speicherung von unbenutztem Eisen aufgefaßt werden. Man sieht also, wie schwierig die Deutung der Blutfarbstoffwechselverhältnisse bei der p. A. ist. An Stelle sicherer Tatsachen stehen vorerst noch Hypothesen, die zum Teil noch sehr wenig begründet sind. DUESBERG hat darauf hingewiesen, daß der Blutfarbstoffwechsel bei der p. A. nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ verändert ist. An Stelle der normalen Abbauprodukte, Bilirubin und Urobilin, finden wir im Blutserum häufig Hämatin und eine gesteigerte Ausscheidung von Porphyrinen (COTTI), die nach den Untersuchungen von WATSON hauptsächlich dem Typ I angehören. DUESBERG sieht in dem Erscheinen von Hämatin den Ausdruck einer Leberstörung, die aber sonst nicht bewiesen ist. Noch weniger klar ist die Bedeutung der Porphyrine vom Typ I, die infolge ihrer andersartigen Konstitution am Auf- und Abbau des Hb keinen Anteil haben können.

Zusammenfassung. Überblickt man die Störung im Blutsystem im ganzen, so entrollt sich uns ein interessantes Bild: Das gesamte blutbildende Gewebe nicht nur im Knochenmark, sondern metaplastisch auch in Milz und Leber, ist in einer gewaltigen Wucherung begriffen, ohne daß es zur Ausreifung und Fertigbildung der Erythrocyten kommt. Das periphere Blut verarmt mehr und mehr an Zellen, da die unreifen Vorstufen nicht aus den Bildungsstätten entlassen werden können. Die wenigen abgegebenen Zellen selbst sind mißgebildet und nicht widerstandsfähig und fallen deshalb rascher als normal der Hämolyse zum Opfer. Sie sind bis zur maximalen Sättigung mit Hb vollgepfropft, da die Hb-Synthese völlig ungestört ist. Die Krankheit trifft allein die Zellbildung; dabei ist nicht nur das erythrocytäre System, sondern in gleicher Weise auch das leukocytäre und thrombocytäre System getroffen. Auch hier ist die Reifungsstörung und mangelnde Differenzierung im Sternalmarkausstrich nachweisbar. Die gesamte Störung wird durch die Zufuhr des fermentartig wirkenden Leberstoffs behoben, und in wenigen Wochen werden alle morphologischen Anormalitäten beseitigt.

Verschiedenheiten des klinischen Bildes

— Frühfälle und Blutkrisen — Verlauf unbehandelter Fälle.

Das bisher geschilderte Bild stellt das Vollstadium der schweren Erkrankung dar. Dieses repräsentiert sich jedoch nicht zu allen Zeiten in dieser ausgeprägten Form. Besser als Worte zeigt die beistehende Abb. 84, eine Beobachtung von SCHAUMANN über 2 volle Jahre des Krankheitsverlaufes, in welcher Weise der Blutbefund periodische Besserungen und Verschlechterungen zeigt, ohne daß

äußere Einwirkungen dafür verantwortlich gemacht werden können. Wir kommen heute im Zeitalter der Lebertherapie zu derartigen Beobachtungen kaum mehr. Ihre Kenntnis ist aber trotzdem außerordentlich wichtig, weil jede in einer Phase der Besserung einsetzende, wenn auch sonst noch so unwirksame Therapie, zu einem scheinbaren Erfolg führt. Aus diesem Irrtum heraus entstanden immer wieder neue Heilmittel gegen die Erkrankung, die sich später als unbrauchbar erwiesen. Auch die heutige Zeit ist von diesen Irrtümern nicht befreit; es sei nur an die Empfehlung des Kongorots durch MASSA und ZALEZZI, sowie an die des Tryptophans und Histidins durch FONTÈS und THIVOLLE erinnert. Auch für die Prüfung der Leber- und anderer antiperniziöser Präparate ist die Kenntnis dieser Fehlerquelle außerordentlich wichtig. Ein negativer therapeutischer Effekt ist stets beweisender als ein positiver. Der spontane Umschwung zum besseren erfolgt oft außerordentlich rasch und unvorhergesehen. Es treten dann massenhaft kernhaltige Blutkörperchen, aber auch zahlreiche Retikulozyten im strömenden

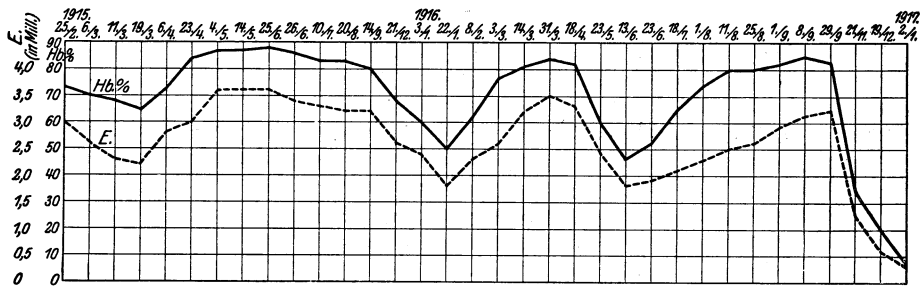


Abb. 84. Schwankungen des Hb- und Ery-Spiegels bei einer perniziösen Anämie im Laufe 2jähriger Beobachtung ohne besondere Behandlung mit mehrfachen Spontanremissionen. (Nach SCHAUMANN und SALTZMANN.)

Blut auf und leiten den Anstieg der Erythrocytenwerte ein. Gleichzeitig damit sieht man auch eine Vermehrung der Leukocyten manchmal bis zu beträchtlichen Zahlen (20000 und mehr). Mit Recht weist SCHAUMANN darauf hin, daß dabei manchmal Zählfehler vorliegen können, weil die Kernhaltigen in der Zählkammer von den Leukocyten nicht unterscheidbar sind. Aber auch im Blutaussstrich läßt sich das tatsächliche Vorliegen einer solchen Leukocytose feststellen, oft mit ausgesprochener Linksverschiebung bis zu den Myelocyten. Morphologisch vollzieht sich auch bei diesen Spontanremissionen die Umwandlung der Megaloblasten zu Normoblasten (ZADEK, PEABODY, TEMPLO-BRAUN). Auch der Blutfarbstoffwechsel erfährt bei solchen Spontanremissionen eine grundlegende Änderung, indem die Hb-Abbauprodukte in den Ausscheidungen rapid abnehmen (WATSON), so daß alle Erscheinungen der Leberremission (s. unten) vorhanden sind. Wie die Abbildung von SCHAUMANN zeigt, führt die Spontanremission in wenigen Wochen zu fast normalen Hb-Werten. Die Erythrocytenzahlen bleiben allerdings stark zurück; der erhöhte F. I. ist also meist noch vorhanden. Der Vergleich der Spontanremission mit der Leberremission läßt den sicheren Schluß zu, daß der Organismus vorübergehend wieder die Fähigkeit gewinnt, Antiperniciosastoff zu bilden (SINGER).

Von großer Bedeutung ist die Erfassung *beginnender Fälle*, weil durch die rechtzeitig eingeleitete Dauerbehandlung der Ausbruch der vollen Erkrankung, besonders aber der Nervenerscheinungen mit großer Wahrscheinlichkeit verhindert werden kann. Achylia gastrica, Parästhesien, Zungenbrennen, Ermüdbarkeit und Schwäche sind die bekannten ersten Erscheinungen. Das Blutbild kann dabei quantitativ, vielleicht auch qualitativ noch völlig normal sein. Häufig fördert aber die genaue Durchsicht des Blutaussstrichs eine leichte Anisocytose oder eine deutliche Übersegmentierung der Neutrophilen zu Tage. Der

F. I. kann dabei noch normal sein; manchmal zeigt er doch schon eine leichte Tendenz zur Erhöhung. Oft liefert die PRICE-JONES-Kurve den ersten Beweis der Bluterkrankung in Form einer leichten Rechtsverschiebung (Abb. 85). Bestehen solche Blutzellen neben einer Achylie und den typischen subjektiven Beschwerden, so halte ich die Frühdiagnose für gesichert. Der endgültige Beweis wird ex juvantibus geliefert, wenn die Leberbehandlung die Beschwerden der Patienten und gleichzeitig die leichten Blutbildveränderungen beseitigt. Ich habe in den letzten Jahren zahlreiche solche formes frustes oder Frühfälle von p. A.

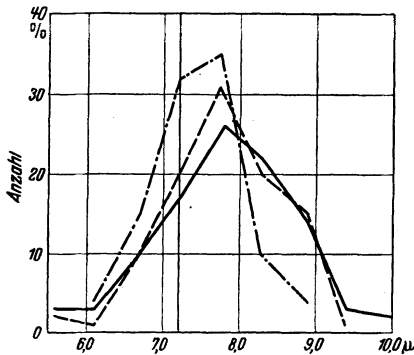


Abb. 85. PRICE-JONES-Kurven einer Forme fruste von einer perniziösen Anämie (Hb 98, Erythrocyten 4,6). — Vor Behandlung mittl. Durchmesser 7,8 μ ; - - - nach 4wöchentlicher peroraler Leberextraktbehandlung mittlerer Durchmesser 7,8 μ ; - · - · nach 7wöchentlicher peroraler und 2wöchentlicher parenteraler Extraktbehandlung mittlerer Durchmesser 7,5 μ . (Siehe die Linksverschiebung und Basisverkleinerung der Kurven im Laufe der Behandlung.) (Nach HEILMEYER.)

festgestellt und rechtzeitig einer Leberbehandlung zuführen können. Bei zwei Fällen dieser Art waren die typischen Parästhesien sowie Zungenbrennen und die geschilderten leichten Blutbildveränderungen vorhanden. Der Magensaft war anacid, jedoch nicht histaminrefraktär. Es scheint demnach, daß in den allerersten Anfängen der Erkrankung die totale Achylie noch nicht immer vorhanden zu sein braucht. Weitere Beobachtungen sind hier noch nötig.

Der Verlauf der unbehandelten Erkrankung führt nach mehr oder weniger häufigen Remissionen im Verlauf mehrerer Jahre — maximal wurden 16 Jahre beobachtet — allmählich, aber sicher zum Tode, der teils infolge der hochgradigen Anämie und allgemeinen Erschöpfung, teils infolge der funikulären Spinalerkrankung eintritt. Diese absolut infauste Prognose hat sich unter dem Einfluß der Lebertherapie wesentlich gewandelt. Ähnlich wie die Zuckerkrankheit ist

auch bei der p. A. heute das Schicksal der Kranken in die Hand des Arztes und in den Gesundungswillen des Erkrankten gelegt.

Die Wirkung des Leberprinzips auf das Blutsystem.

Die außerordentlichen Veränderungen, welche das Leberprinzip am gesamten Blutsystem des Perniciosakranken hervorruft, sind nicht nur für das Verständnis des therapeutischen Erfolgs und für die Diagnose und Beurteilung anbehandelter Fälle wichtig, sondern noch vielmehr haben sie Bedeutung für unsere Vorstellungen des ganzen Krankheitsgeschehens gewonnen, so daß sie einer näheren Besprechung bedürfen.

Im Vordergrund der Betrachtung steht dabei die Wirkung auf die regenerativen Vorgänge, die schon wenige Tage nach Verabreichung voll wirksamer Leberextrakte im Knochenmark sichtbar werden. Mit unerhörter Schnelligkeit werden die massenhaft vorhandenen unreifen Megaloblasten in sämtlichen Markräumen in Normoblasten umgewandelt (s. Abb. 80 und 81, S. 170 und 171). Diese Umwandlung und Differenzierung der kernhaltigen Vorstufen vollzieht sich in wenigen Tagen und führt zu einem gänzlichen Verschwinden der Megaloblasten (PEABODY, TEMPKA und BRAUN, BARTA, ROHR, NORDENSON, SCHULTEN u. a.). In demselben Maße, wie die Megaloblasten abnehmen, nehmen die Normoblasten zu, so daß die Entstehung der letzteren aus unreifen Megaloblasten wahrscheinlich ist, während die reifen Megaloblasten zu Megalocyten werden (BOCK und MALAMOS, JONES, KOLLER). Ein anderer Teil der Normoblasten entsteht durch Zellteilung aus noch vorhandenen Normoblasten. Mit weiterer Ausreifung der

Normoblasten und Megaloblasten kommt es dann zur Vermehrung der Retikulo- cyten, die zuerst im Knochenmark einsetzt. Da die Retikulo cyten bereits den- jenigen Reifungsgrad besitzen, in welchem die Zellen physiologischerweise ins periphere Blut abgegeben werden können, so erfolgt jetzt die Ausschwemmung der massenhaft herangereiften Retikulo cyten ins strömende Blut, eine Erscheinung, die man als *Retikulo cyten- krise* bezeichnet. Diese ist also nur die notwendige Folge der initialen krisenhaften Reifung der Megaloblasten. Je mehr Megalo- blasten vor Beginn der Behandlung das Mark erfüllen, um so höher fällt die Retikulo cytenkrise nach der Leberbehandlung aus (PENATI und SAITA): Hand in Hand mit der Retikulo cytenkrise tritt dann der Anstieg der Erythrocyten und des Hb ein. Diese absolut gesetz- mäßige Aufeinanderfolge der einzelnen Umwandlungs- und Reifungs- vorgänge im Knochenmark und Blut (LOEFFLER) gibt Abb. 86 nach ROHR und KOLLER ausgezeichnet wieder.

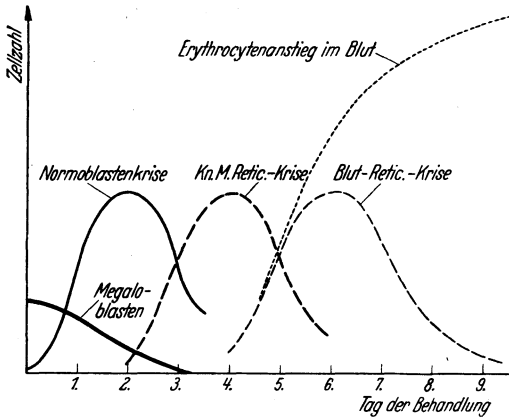


Abb. 86. Die zeitliche Folge der Regenerationsvorgänge bei perniziöser Anämie unter dem Einfluß der Lebertherapie (schematisch). (Nach KOLLER).

Von besonderer Bedeutung für die Erfolgsbeurteilung der angewandten Leberpräparate ist besonders der letzte Teil dieser Vorgänge, die *Retikulo- cytenkrise*, die von der Bostoner Hämatologenschule in ihrer Gesetzmäßigkeit eingehend studiert worden ist (MINOT, MURPHY, LAWSON, STETSON u. a.). Bei genügender Leberwirkung setzt die Krise im peripheren Blut mit großer Regelmäßigkeit zwischen dem 3. und 9. Tag, meist am 5. Tag ein und erreicht wenige Tage später, meist am 5.—9. Tag ihren Gipfel- punkt, um dann allmählich im Ver- laufe von 15—20 Tagen auf nor- male Werte abzufallen. Bei An- wendung besonders großer paren- teraler Dosen kann der Retikulo- cytenanstieg auch noch früher wie angegeben erfolgen (RIDDLE und STURGIS u. a.). Eintritt und Größe der Retikulo cytenreaktion sind im wesentlichen von zwei Faktoren abhängig:

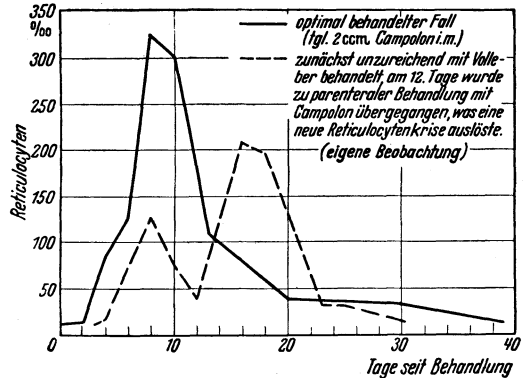


Abb. 87.

1. Von der Menge und Wirksamkeit des verabreichten *Leberpräparats*. Bei unzureichender Lebergabe wird der Gipfel niedrig, der Kurvenverlauf flacher und der Eintritt der Retikulo cytenausschwemmung erfolgt verspätet. Wird nach einer solchen nicht ausreichenden Dosierung später eine zweite optimale Extrakt-dosis angewandt, so kommt es nochmals zu einem Retikulo cytenanstieg, der meist höher ist als der erste (Abb. 87). War dagegen die Leberwirkung schon anfangs optimal, so vermag die erneute Verabreichung auch hochkonzentrierter Präparate keine neue Retikulo cytenkrise mehr hervorzurufen (KOLLER). In diesem Falle ist die Umwandlung des Megaloblastenmarks bereits vollständig durch die Wirkung des zuerst zugeführten Leberextrakts erfolgt. Tritt aber eine

zweite Retikuloocytenkrise bei unteroptimaler Dosierung auf, so läßt sich auch im Sternalmark die unvollständige Umwandlung des Megaloblastenmarks nachweisen (KOLLER). Man sieht daraus, wie gesetzmäßig der Ablauf der Retikuloocytenreaktion mit den Reifungsvorgängen im Mark verknüpft ist.

2. Hängt der Ausfall der Retikuloocytenreaktion von der *Ausgangserythrocytenzahl des peripheren Blutes* ab. Je kleiner die Erythrocytenzahl ist, um so größer fällt die Retikuloocytenkrise aus. MINOT, MURPHY, RIDDLE u. a. haben strenge mathematische Beziehungen zwischen der Ausgangserythrocytenzahl und der zu erwartenden Höhe des Retikuloocyten Gipfels aufgestellt. Nach RIDDLE gilt:

Maximale Retikuloocytenzahl = $\frac{0,73 - 0,2 E_a}{0,73 + 0,8 E_a} \cdot 100$, wobei E_a den Ausgangserythrocytenwert in Millionen bedeutet. Eine andere Formel für parenterale Therapie haben ISAACS und FRIEDMANN angegeben: $R = \frac{82 - 22 E_a}{1 + 0,5 E_a}$.

Einen ungefähren Anhalt für die zu erwartende Retikuloocytenzahl gibt auch die folgende Tabelle nach OSGOOD und ASHBURN:

Erythrocytenausgangswert	Maximale Retikuloocytenzahl
0,1—1,0 Mill.	40%
1,0—1,5 „	30%
1,5—2,0 „	20%
2,0—2,5 „	15%
2,5—3,0 „	8%
über 3,0 „	inkonstant

Die aus der RIDDLEschen Gleichung errechneten Werte stimmen bei voll wirksamer Behandlung weitgehend mit der Erfahrung überein, wie folgende von mir beobachteten Beispiele zeigen (s. Tabelle 11).

Tabelle 11.

Erythrocytenausgangswert in Millionen	Maximale errechnete	Tatsächlich beobachtete	
	Retikuloocytenzahl		
		%	%
Optimal dosiert {	1,6	20,5	20,9
	0,9	37,9	32,3
	2,7	6,6	7,7
Unterdosiert {	0,8	40,9	29,3
	0,8	40,9	15,8

Eine gewisse Streubreite ist, wie bei allen biologischen Reaktionen, zuzugeben. Trotzdem aber hat diese quantitative Betrachtung eine ausgezeichnete Beurteilung der Leberpräparate ermöglicht; ihr ist ein wesentlicher Anteil an dem Fortschritt der Leberextraktbereitung zuzuerkennen. Alle diese Wertungen der Retikuloocytenreaktion beruhen letzten Endes auf der Annahme, daß der Anstieg der Erythrocytenwerte nur durch Ausschwemmung von Retikuloocyten und nicht von ausgereiften Formen erfolgt. Aber gerade die gute Übereinstimmung der unter dieser Annahme errechneten Werte mit den tatsächlich beobachteten rechtfertigt diese Vorstellung, die ISTOMANOWA auch tierexperimentell belegt hat, und die ich auf Grund der Betrachtung des quantitativen Erythrocytenumsatzes ebenfalls bestätigen konnte. Doch kommen vielleicht vereinzelt Ausnahmen vor, worauf PASCHKIS und DIAMANT, sowie WATKINS und JOHNSON hingewiesen haben.

Analysiert man die im Verlauf der Retikuloocytenkrise auftretenden Retikuloocytenformen nach dem von mir gegebenen Einteilungsprinzip, so treten zuerst vorwiegend die Knäuelformen der Gruppe I, später in zeitlicher Aufeinanderfolge hauptsächlich die Netz- und Körnchenformen auf, wiederum ein Ausdruck der durch die Leberwirkung hervorgerufenen Ausreifung. Zuletzt treten nuremehr die physiologischen reifen Formen der Gruppe III und IV auf, während in unbehandelten Fällen, wie schon erwähnt, trotz der geringen Retikuloocytenzahlen stark unreife Formen vorkommen.

Selbstverständlich ist die Retikulocytenkrise keine nur der p. A. eigentümliche Reaktion, sondern sie kommt bei jeder plötzlichen Blutneubildung oder nach Knochenmarksreizen vor, wie bereits im allgemeinen Teil erörtert wurde (s. S. 33ff.). Auch bei der *Spontanremission* tritt eine Retikulocytenvermehrung auf, welche allerdings meist unternormal ist. Es wurde oben bereits darauf hingewiesen, daß auch die Spontanremission auf einer plötzlichen Mobilisierung oder Wiedergewinnung des Antiperniciosafaktors beruht, welche allerdings ungenügend und nur vorübergehend ist. Aber die Kenntnis der Spontanremission und ihres Wesens ist für die Beurteilung der Leberwirkung von allergrößter Bedeutung, denn sie stellt die einzige wirkliche Fehlerquelle bei der Austestung der Präparate am kranken Menschen dar. Ihr zufälliges Zusammentreffen mit der therapeutischen Beeinflussung erhöht den therapeutischen Effekt oder täuscht einen solchen völlig vor. Wenn man die Kurve der Spontanremissionen in Abb. 84, S. 177 von SCHAUMANN betrachtet, so erkennt man, wie oft eine solche Täuschungsgefahr vorliegt. Eine genügend lange Vorbeobachtung zur Feststellung der Phase, in welcher sich der unbehandelte Kranke befindet, erscheint mir eine wichtige, aber leider oft nicht beachtete Voraussetzung für die Beurteilung jeder therapeutischen Wirkung. Umgekehrt wie eine Spontanremission wirken sich akute *Infekte* auf die Leberwirkung aus. Die Hemmung des Reifungsprozesses, den schwere Infekte bewirken, ist von großer allgemeinpathologischer Bedeutung. Sie ist bereits von MINOT und MURPHY beobachtet und von SINGER besonders hervorgehoben worden.

Gleichzeitig mit der Retikulocytenkrise, meist etwas später, erscheinen in großer Zahl rot fluoreszierende Erythrocyten (SEGGE) als Ausdruck dafür, daß die Hb-Synthese der plötzlichen massenhaften Ausreifung der Erythrocyten nicht schnell genug folgen kann, so daß die eisenfreie Vorstufe des Hb, das Protoporphyrin, in den Zellen sichtbar wird und während dieser Zeit auch vermehrt als Koproporphyrin ausgeschieden wird (COTTI). Zur selben Zeit läßt sich das Absinken des freien zirkulierenden Plasmaeisens nachweisen (HEILMEYER, MOORE, VANNOTTI). In manchen Fällen geht die Hb-Bildung infolge Eisenmangels überhaupt nicht mehr weiter, so daß der F. I. weit unter 1 absinkt. Erst durch zusätzliche Eisengaben wird dann die Hb-Bildung wieder in Gang gebracht (HEILMEYER und PLÖTNER).

Manchmal bemerkt man in den ersten Tagen der Lebertherapie ein Absinken der Erythrocyten- und Hb-Werte. Diese Erscheinung hat zu vielfachen Deutungen der Leberwirkung Anlaß gegeben. Man sprach von einem Reinigungsprozeß oder von einer initialen Hämolysesteigerung, welche die Leber bewirken sollte; man fand die Bestätigung dafür oft in einer Steigerung der Urobilinausscheidung in den ersten Tagen der Leberbehandlung. Ich bin auf Grund eingehender Studien des Hb-Stoffwechsels mit SINGER der Meinung, daß diese Steigerung der Urobilinausscheidung von einer Ausschwemmung der thesaurierten Farbstoffdepots herrührt und nichts mit einer initialen Hämolyse zu tun hat (s. S. 183). Der anfängliche Erythrocytenabfall ist nach meiner Ansicht nur das Zeichen der noch nicht bemerkbaren Leberwirkung (Latenzzeit), so daß der im Wesen der Erkrankung liegende Erythrocytenabfall während dieser Latenzperiode weiter geht. Hand in Hand mit dem Anstieg der Hb- und Erythrocytenwerte geht die Normalisierung des ganzen Blutbilds. Poikilocytose und Anisocytose verschwinden, Zellgrößen und F. I. erreichen allmählich normale Werte. Am schnellsten ändert sich die immer vorhandene Senkungsbeschleunigung, was auf eine Änderung im Plasmachemismus (Lecithinasezunahme?) hinweist (BERLIN, DOMARUS). Verfolgt man die Wirkung des Leberstoffs an Hand genauer Ausmessungen der Erythrocytengröße, so sieht man, daß in der ersten Phase der Leberwirkung in den ersten 3 Wochen der mittlere Durchmesser meist noch ansteigt. Die kleineren Formen und Poikilocyten verschwinden sehr rasch, zum Teil durch Aufhören der

Abschnürungsvorgänge an den Megalocyten. Dagegen nehmen die 8—10 μ großen Megalocyten in den ersten Wochen der Leberbehandlung noch bedeutend zu (J. TH. BRUGSCH). Diese Zunahme ist der Ausdruck der weiteren Ausreifung der reifen Megaloblastenformen zu Megalocyten, welche dann als besonders große Retikulocyten in die Blutbahn kommen (JONES, COTTI und CIBOLDI), während die unreifen Promegaloblasten sich zu normalen Normoblasten und Normocyten entwickeln. Vom 15.—20. Tage setzt allmählich im peripheren Blut eine Zunahme der Normocyten ein, während die Megalocyten stark abfallen (Abb. 88). Im weiteren Verlauf der Leberbehandlung wird dann allmählich eine vollkommene

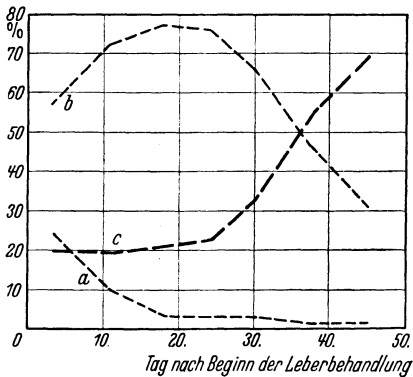


Abb. 88. Änderung der Erythrocytengrößen im peripheren Blut unter dem Einfluß der Lebertherapie. *a* Erythrocyten unter dem normalen Durchmesserwert in Prozenten = Gesamtminusabweichung; *b* Erythrocyten über dem normalen Durchmesserwert in Prozenten = Gesamtplusabweichung; *c* Normal große Erythrocyten in Prozenten (gebrochen). (Nach J. TH. BRUGSCH.)

Normalisierung, wenn auch sehr langsam und nur bei optimaler Behandlung erreicht. Bezeichnenderweise wurde in der ersten Zeit der Lebertherapie eine vollkommene Normalisierung nicht beobachtet; man konnte bei genauer Untersuchung des Blutbildes trotz normaler Werte immer noch eine leichte Megalocytose und Übersegmentierung der neutrophilen Leucocyten sehen. Heute haben die Leberpräparate eine so weitgehende Verbesserung erfahren, daß eine vollständige Normalisierung des Blutbildes, wenn auch oft erst nach vielen Monaten, erreicht werden kann (SCHULTEN, HEILMEYER, v. BOROS u. a.). In quantitativer Beziehung gehen die Werte oft über die Norm hinaus, und man sieht Polyglobulien, die in extremen Fällen 7 Mill. erreichen. Diese regenerativen Erythrocytosen (JAGIC und SPENGLER) sind

aber nur vorübergehender Natur und verlieren sich allmählich trotz weiterer Leberverabreichung. Die Zunahme der Erythrocyten im Laufe der Leberbehandlung ist in Wirklichkeit noch bedeutender als nach den Prozentzahlen beurteilt werden kann, da auch die zirkulierende Gesamtblutmenge eine Zunahme erfährt (HEILMEYER, HOLBOLL u. a.).

Prinzipiell dieselben Vorgänge wie am roten Blutbild sehen wir auch am leukocytären und thrombocytären System. Die in ihrer Reifung gestörten Myelocyten und Riesenstabkernigen beginnen unter der Einwirkung des Leberstoffs auszureifen. Parallel der Retikulocytenkrise geht häufig auch eine *Leukocytenkrise* (JEDLICKA und TELEGINA), welche oft von Ausschwemmung junger Leukocytenformen begleitet ist. Manchmal verläuft diese Leukocytenkrise besonders stürmisch, so daß leukämoide Reaktionen bis 70000 entstehen (ERCKLENTZ, HOFFMANN, HECK, BRUGSCH und NÄGELSBACH). Dabei kommt es auch zum Auftreten von Myelocytan und zahlreichen jugendlichen Neutrophilen im strömenden Blut. Langsam tritt auch eine Normalisierung im weißen Blutbild ein, wobei die Übersegmentierung der Neutrophilen erst zu allerletzt verschwindet und noch lange bei längst normalem roten Blutbild nachweisbar ist. Die in den Anfängen der Lebertherapie sehr oft beobachtete Eosinophilie ist nicht auf die Wirkung des Antiperniciosaprinzips, sondern auf allergisierende Begleitstoffe zurückzuführen, die am meisten in der rohen Leber enthalten sind. Je gereinigtere Leberextrakte angewandt werden, um so mehr verschwinden die Eosinophilie und andere allergische Erscheinungen.

Auch der Megakaryocytenapparat reagiert auf Leberverabreichung mit einer Thrombocytenkrise, die vor oder gleichzeitig mit der Retikulocytenkrise auftritt

(KRISTENSON) und manchmal zu übernormalen Werten führt (NITTIS). Gleichzeitig damit gewinnen auch die Megakaryocyten im Knochenmark ihr normales Aussehen wieder.

Die Leberwirkung drückt sich also am gesamten Knochenmark aus, das auch makroskopisch wieder eine normale Ausdehnung einnimmt. Im Gebiet der langen Röhrenknochen verschwindet das Megaloblastenmark, und es tritt wieder Fettmark auf. Das erythropoetische Gewebe zieht sich auf diejenigen Teile zurück, die ihm physiologisch zugewiesen sind. Zweifellos steht diese Gesundung des Knochenmarks im Vordergrund der Leberwirkung auf das Blutsystem und ist der maßgebende Faktor auch für die Vorgänge im Blutfarbstoffwechsel, welche stets auch zeitlich konform mit dem regenerativen Geschehen verlaufen oder diesem nachfolgen. Schon im Beginn der Retikuloocytenkrise sieht man einen Rückgang der Bilirubinämie (DYKE und GREENER, MURPHY, MONROE und FITZ, HEILMEYER u. a.). Ich konnte sie bereits 3 Tage nach Beginn der Leberbehandlung nachweisen. Fällt die Retikuloocytenkrise infolge ungenügender Behandlung geringer aus, so ist meist auch der Abfall des Bilirubins im Blut verzögert (ZERFAS). Bei optimaler Leberwirkung erreicht der Bilirubinpiegel in der 2.—3. Woche einen normalen Wert. Gleichzeitig verschwindet auch die eventuell vorhandene Hämatinämie. Ebenso rasch wie die Bilirubinwerte im Blut fallen auch die Harnfarbstoffe wie Urobilin, Urochrom, Uroerythrin und Porphyrine zur Norm ab (HEILMEYER, Abb. 89).

Das auf dem Höhepunkt der Erkrankung meist nicht mehr vorhandene Pentdyopent wird im Harn wieder nachweisbar (BINGOLD). Die Urobilinausscheidung im Stuhl ist im Beginn der Leberbehandlung oft gesteigert (ADLER und SCHIFF, DOMINICI und OLIVA, HEILMEYER, WATSON u. a.). Aber der rasche Rückgang des Serumbilirubins und der Harnstoffe zur selben Zeit zeigt eindringlich, daß es sich bei der Steigerung der Urobilinausscheidung im Stuhl nur um eine Mehrausscheidung thesaurierter Farbstoffe aus den Depots handelt und nicht um eine initiale Hämolyse, wie vielfach angenommen wurde (s. oben S. 181). Auch im Tierexperiment tritt nach Pyrodingjektionen die stärkste Urobilinausscheidung oft erst nach Absetzen des Mittels ein (SINGER). Auffällig ist die von mir mehrfach beobachtete Tatsache einer viel schnelleren Rückkehr des Harnurobilins als des Stuhlurobilins, so daß sich der Urobilinquotient bedeutend verkleinert, was auf eine Besserung der Abfangfunktion der Leber unter dem Einfluß der Leberbehandlung hinweist. Die Gesamtfarbstoffausscheidung im Harn und Stuhl ist am Ende der Leberbehandlung nicht nur normal, sondern meist unter die Norm abgesunken. Die Hämolyse ist also infolge des Überwiegens normaler jugendlicher Erythrocyten für einige Zeit stark herabgesetzt, ebenso wie in einer Stadt nach dem Absterben aller Alten und Kranken und nach einem krisenhaften Anwachsen der Geburtenzahl die Sterblichkeitskurve vorübergehend stark absinken würde.

Das Gesamtbild der Leberwirkung auf das Blutsystem läßt also eindeutig die primäre Wirkung auf das Knochenmark und erst sekundär durch die Bildung vollwertiger Zellen die Verminderung der Hämolyse erkennen. Diese Hämolyseminderung nach Anwendung des Leberstoffs zeigt sich nur bei der p. A., während sie bei anderen hämolytischen Anämien völlig ausbleibt oder sogar eine Hämolysesteigerung eintritt. Daraus geht hervor, daß man die p. A. nicht einfach als eine hämolytische Anämie betrachten kann. Diese Schlüsse, die ich bereits vor

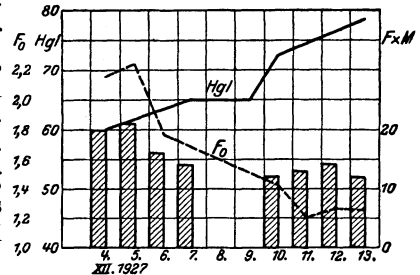


Abb. 89. Reduzierter Harnfarbwert F_0 und Gesamtharnfarbe (24h-Wert), sowie Hb-Spiegel bei einer perniziösen Anämie im Verlaufe der Leberbehandlung. (Nach HEILMEYER.)

8 Jahren auf Grund meiner Blutfarbstoffwechselstudien zog, haben inzwischen allgemeine Anerkennung gefunden.

Die Pathogenese.

Die bisherige Betrachtung der Störungen am Blutsystem und ihre Beeinflussung durch den Leberwirkstoff bilden bereits eine wichtige Grundlage für unsere Vorstellungen über die Entstehung der Krankheit. Diese müssen aber auch noch die Veränderungen am Verdauungs- und Nervensystem mit einbeziehen. Nur wenn das gelingt, können wir von einer befriedigenden Theorie der Krankheitsentstehung sprechen.

1. Die Toxintheorie. Vor Entdeckung der Lebertherapie, aber auch noch einige Zeit nachher standen die Erscheinungen der Hämolyse und die Veränderungen am Nervensystem im Vordergrund der pathogenetischen Betrachtungen. Sie forderten geradezu heraus, die Ursache in einem Gift zu suchen, welches einerseits blutzerstörend wirkt, andererseits aber Degenerationen am Rückenmark hervorruft. Nach anderen sollte dieses Gift einen „Rückschlag in die embryonale Blutbildung“ (EHRlich) bewirken, wozu eine konstitutionelle Bereitschaft angenommen wurde. Besonders war es die Tatsache, daß auch ein Bandwurm, der *Bothriocephalus latus*, eine sichere p. A. hervorzurufen vermochte, die nach seiner Abtreibung verschwand, was sehr im Sinne der Toxintheorie zu sprechen schien. Versuche von SCHAUMANN, TALLQUIST, SEYDERHELM u. a. (s. bei *Bothriocephalus perniciosus* S. 205 ff.) beschäftigten sich mit der Darstellung von Toxinen aus dem Bandwurm, welche im Tierexperiment zum Teil eine hämolytische Anämie hervorzurufen vermochten, die jedoch nicht die typischen Merkmale der echten p. A. erkennen ließ. Noch in jüngster Zeit haben E. STORTI und MCGOWAN bei Hunden und Hühnern durch verschiedene Bandwürmer Anämien erzeugt, welche aber mit der menschlichen Perniciosa schwer vergleichbar sind.

Einen Beweis für das Vorhandensein eines Perniciosatoxins versuchte MACHT dadurch zu gewinnen, daß er das Wachstum von Lupinekeimlingen in einer Nährflüssigkeit, welcher das Serum von Gesunden oder Perniciosakranken zugesetzt wurde, messend verfolgte. Er fand dabei für das Perniciosaserum eine sehr starke Wachstumshemmung. Die Nachprüfungen durch verschiedene Autoren (BREMER, MEYRAN und NOTHAAS, VEDDER u. a.) konnten jedoch die MACHTschen Befunde nicht bestätigen. Zwar fand sich häufig eine starke Wachstumshemmung durch das Perniciosaserum. Diese war aber weder regelmäßig vorhanden, noch war sie für die p. A. charakteristisch. Sie wurde vielmehr auch mit Seren verschiedener anderer Erkrankungen gefunden.

Eine weitere Stütze der Toxintheorie wurde in der pathologischen Keimbeseidung des oberen Dünndarms und Magens gesehen (SEYDERHELM u. a.). Eine solche findet sich aber auch bei vielen anderen Magen-Darmerkrankungen, besonders bei Achylien, auch wenn sie nicht mit p. A. einhergehen. Auch führt die wirksame Lebertherapie zu keiner Änderung der pathologischen Darmflora. Die Anämien, welche mit dem Toxin von Colibacillen oder von *Bac. Welchii* (TORREY und KAHN) im Tierexperiment erzeugt wurden, sind keinesfalls echte p. A. (DRAPER und BARACH, VEDDER u. a.). Auch die Anämien, welche durch Anlage künstlicher Darmstrikturen meist bei Hunden erzeugt wurden (SEYDERHELM, TÖNNIS, HORSTER, REIMERS und RÜDEL), sind mit der menschlichen p. A. nicht identisch. Dasselbe gilt für die Bartonellen-Anämie der Ratte und für die sog. p. A. der Pferde (LAUDA).

Verschiedentlich wurden Versuche unternommen mit bekannten chemischen Blutgiften im Tierexperiment, eine p. A. zu erzeugen. ROTHMANN gelang es mit Phenylhydrazin nicht nur eine schwere hämolytische Anämie, sondern gleich-

zeitig auch Degenerationsherde im Rückenmark zu erzielen; doch zeigt schon das Verhalten der Regeneration mit dem massenhaften Auftreten von Vitalgranulierten, daß die Phenylhydrazinanämie in keiner Weise mit der menschlichen p. A. übereinstimmt. Neuerdings hat nun UCKO gezeigt, daß es durch Saponin gelingt, eine Verminderung der Retikulocyten mit gleichzeitiger Mehrausdehnung des roten Knochenmarks und enormer Steigerung der Hämolyse zu erzielen. Leberzufuhr bewirkt aber bei der Saponinanämie nur eine Retikulocytenvermehrung ohne endgültige Beseitigung der Anämie. UCKO fand auch im menschlichen Blutserum einen saponinartigen Stoff, der bei p. A. vermehrt vorhanden war. Die mit diesem menschlichen Saponinstoff erzeugten Anämien ließen sich aber mit der echten p. A. nicht identifizieren.

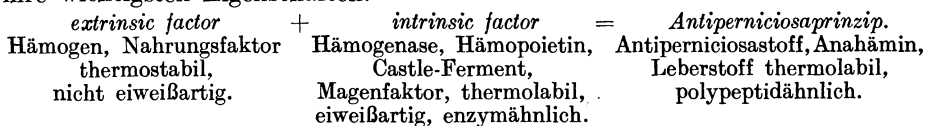
Überblickt man die gesamten Befunde, so lassen die experimentellen Toxinanämien zwar manche Ähnlichkeit mit der p. A. erkennen; in keinem Falle ist es aber gelungen, das echte Bild zu erzeugen. Trotzdem hat die Toxintheorie auch heute noch manche Anhänger und erst vor kurzem ist ihr in RHOADS (1937) ein neuer Verfechter entstanden. RHOADS machte Hunde durch Vitamin B-Mangel anämisch und erzielte dann durch Indolfütterung regelmäßig eine schwere hämolytische Anämie, welche durch Zufuhr von Leberextrakten beseitigt werden konnte. Auch durch Vorlagerung von Darmschlingen vor die Bauchwand und Kompression derselben, wodurch eine Stagnation des Inhalts entstand, konnte eine Anämie der Versuchshunde erzeugt werden. RHOADS ist der Meinung, daß bei der p. A. primär eine Funktionsstörung der Leber vorliege, welche die aus dem Darm zuströmenden Toxine nicht genügend entgifte. Die Versuche von RHOADS bringen an sich nicht viel neues und stellen zum Teil eine Wiederholung der alten SEYDERHELMSchen Versuche dar. Aber *ein* Faktor verdient dabei besondere Beachtung: Durch das Zusammentreffen eines Mangelzustandes mit einer Toxinwirkung wird die letztere bedeutend verstärkt oder unter Umständen erst manifest. CASTLE sieht deshalb in den Vorstellungen von RHOADS keinen Widerspruch, sondern nur eine mögliche Erweiterung seiner Mangeltheorie. Andererseits ist die Toxintheorie allein in keiner Weise in der Lage, die zahlreichen seit Entdeckung der Lebertherapie erhobenen Befunde, die einen Mangel faktor erschließen lassen, zu erklären.

2. Die Mangeltheorie. Schon die Entdecker der Lebertherapie waren der Meinung, daß in der Leber ein Faktor vorhanden sei, welcher die Weiterdifferenzierung der unreifen Erythrocytenvorstufen im Knochenmark bewirke. In der Tat drängt sich diese Vorstellung aus der Beobachtung der Leberwirkung am Knochenmark der Perniciosakranken unmittelbar auf. Wie sollte man sich die explosionsartig in wenigen Tagen nach Zufuhr des Leberstoffs erfolgende Ausreifung der Megaloblasten anders vorstellen? Welcher Art dieser Faktor war, blieb allerdings vorläufig noch völlig unklar und ist es bis zu einem gewissen Grade auch heute noch. WHIPPLE dachte an einen Baustein der Stromasubstanz der Erythrocyten; ISAACS konnte jedoch zeigen, daß auch aus größten Mengen von roten Blutkörperchen der wirksame Faktor nicht gewonnen werden kann. Das wirksame Antiperniciosaprinzip kann also kein materieller Baustein der Erythrocyten sein. Trotzdem ist in dieser Richtung immer wieder gesucht worden. FONTÈS und THIVOLLE glaubten den Faktor in Aminosäuren wie Histidin und Tryptophan gefunden zu haben. Die Nachprüfung dieser Behandlungsmethode ließ jedoch ein völliges Versagen erkennen. Dasselbe galt für das von DAKIN und WEST als wirksam gefundene Oxyprolin und Dioxyglutaminsäure. Der Befund wurde später von ihnen selbst widerrufen.

Alles spricht vielmehr dafür, daß es sich bei dem wirksamen Stoff nicht um einen Baustein, sondern um einen *Katalysator* handelt, welcher in das Stoffwechselgeschehen der Zelle eingreift und dessen Fehlen zur Reifungshemmung und

mangelhaften Zellbildung führt. Damit rückt dieser Stoff den Vitaminen oder Hormonen nahe. Alle Versuche jedoch, ihn mit einem der bisher bekannten Vitamine gleichzusetzen, schlugen fehl. Lediglich zum Vitamin B-Komplex scheinen gewisse Beziehungen zu bestehen. Auch zu den bisher bekannten Hormonen ließ sich keine nähere Verwandtschaft aufdecken, wie überhaupt das Fehlen physiologischer Wirkungen und das ubiquitäre Vorkommen in mehreren Organen prinzipiell gegen die Inkretnatur im engeren Sinne spricht. Es war das große Verdienst von W. B. CASTLE, durch Entdeckung neuer Tatsachen grundlegende Erkenntnisse gewonnen zu haben, welche uns heute eine weitgehend gesicherte Vorstellung der Krankheitspathogenese vermitteln und zu neuen therapeutischen Fortschritten führten.

Wir haben bereits im klinischen Teil eingehend darauf hingewiesen, daß die Bluterkrankung fast ausnahmslos mit einer Störung der Magensaftsekretion verknüpft ist, welche in der überwiegenden Mehrzahl aller Fälle dem Auftreten der Blutsymptome vorausgeht. Andererseits führt bei weitem nicht jede Achylie zu einer p. A. Will man also die Magensaftstörung mit der Bluterkrankung in eine kausale Verbindung bringen, so müssen im Magensaft noch andere Faktoren außer Salzsäure und Pepsin vorhanden sein. Zur Klärung dieser Frage hat CASTLE originelle Versuche unternommen. Er verabreichte zunächst gesunden Versuchspersonen Fleisch, heberte 2 Stunden danach den Magen aus und führte den angedauten Speisebrei den Perniciosakranken mit Hilfe der Magensonde zu. Dabei zeigte sich, daß mit dieser Methode derselbe Behandlungseffekt wie mit Leberdiät erzielt werden konnte. Es mußte also in dem Verdauungsgemisch der wirksame Antiperniciosastoff ebenso wie in der Leber enthalten sein. Die weitere Analyse, welche CASTLE gemeinsam mit LOCKE, TOWNSEND, HEATH und STRAUSS durchgeführt hat, ergab, daß Magensaft oder Fleisch getrennt verabreicht keine Wirkung hervorbrachte. Wurde aber Fleisch und Magensaft im Brutschrank bei 37° 2 Stunden zusammengebracht, so trat die Wirkung auf, während ein künstliches Pepsin-Salzsäuregemisch keine Wirkung zeigte. Ebenso erwies sich Magensaft von perniziös Anämischen bei diesen Versuchen als unwirksam, während Magensaft von Achylikern, die keine p. A. hatten, trotz des völligen Fehlens von Salzsäure und Pepsin im Verdauungsversuch mit Fleisch voll wirksam war. Ebenso waren Magensäfte von Gesunden wirksam, aus welchen Pepsin und Lab völlig entfernt waren. Aus diesen Beobachtungen ergab sich der sichere Schluß, daß im Magensaft von nicht perniziös Anämischen ein unbekannter Faktor enthalten sein mußte, der weder mit Pepsin noch mit Lab oder Salzsäure identisch ist. CASTLE nannte ihn den „*intrinsic factor*“, welcher die Fähigkeit hat, aus einem exogenen im Muskelfleisch oder anderen Nahrungsmitteln enthaltenen Nahrungsfaktor („*extrinsic factor*“) den wirksamen Antiperniciosastoff zu bilden. Es gilt also nach CASTLE folgende Gleichung, wobei ich den einzelnen Faktoren die verschiedenen in der Literatur vorkommenden Bezeichnungen beifüge, ebenso ihre wichtigsten Eigenschaften.



Es mag dahingestellt bleiben, ob das Schema in dieser Einfachheit gilt, zumal CASTLE in neueren Arbeiten gezeigt hat, daß die endgültige Bildung des Antiperniciosaprinzips nicht im Reagensglas, sondern erst im Magen-Darmkanal des Menschen vor sich geht. Auch scheint es, als ob das aktive Leberprinzip in inaktiver Form in der Leber gespeichert wird und ähnlich der Glykogenver-zuckerung je nach Bedarf in die aktive Form rückverwandelt und ans Knochenmark abgegeben wird. REIMANN und FRITSCH vertreten die Vorstellung, daß in

der Leber nur ganz wenig Antiperniciosaprinzip, dagegen sehr viel Hämogen gespeichert ist, welches durch die Hämogenase aktiviert werden kann. Diese Annahme eines intrinsic factors (Hämogenase) in der Leber ist aber vorerst noch hypothetisch. Gestützt wird diese Annahme durch die Beobachtung, daß sich aus ganz frischer Leber keine wirksamen Extrakte gewinnen lassen (ROTH). Die Wirksamkeit wird erst postmortal durch Fermentwirkungen hervorgerufen (KLUMPP), was allerdings CASTLE und STRAUSS bestreiten. CROSETTI, BAJARDIS und MARGILIUS fanden auch in ganz frischen Lebern das Antiperniciosaprinzip, auch dann, wenn alle Fermente sofort zerstört wurden. Wenn daraus keine wirksamen Extrakte hergestellt werden konnten, so deshalb, weil das Antiperniciosaprinzip in solchen Lebern sehr schwer extrahierbar ist.

Gegen die dargestellte Theorie CASTLES (Einzelheiten und Gesamtliteratur bei SINGER) ist von MORRIS und Mitarbeitern, sowie von GREENSPON der Einwand erhoben worden, daß ein extrinsic factor gar nicht nötig sei, daß vielmehr dem im Magensaft enthaltenen Prinzip (Addisin nach MORRIS) allein schon eine Vollwirkung zukomme. Es müsse nur darauf geachtet werden, daß das Pepsin, welches zerstörend auf den intrinsic factor wirke, entfernt werde. Der extrinsic factor wirke nur durch die Bindung des Pepsins und der Salzsäure. Dieser Einwand konnte jedoch von CASTLE und HAM, UNGLEY und MAFFET, FITZ-HUGH jr. und CRESKOFF sowie FOUTS, HELMER und ZERFAS, MORRISON u. a. zurückgewiesen werden. Es konnte gezeigt werden, daß bei sorgfältiger Reinigung und bei Vermeidung auch von Spuren von exogenem Faktor der frische Magensaft allein unwirksam ist. Geringste Mengen von exogenem Faktor sind wahrscheinlich immer im Magensaft enthalten. Aus diesen wird durch den intrinsic factor bei längerem Stehen oder bei dem Vorgang des Einengens im Vakuum wirksames Antiperniciosaprinzip gebildet, während ganz frischer Magensaft auch in größten Mengen peroral stets unwirksam ist. Richtig und von CASTLE neuerdings (1937) anerkannt ist jedoch der Einwand, daß Salzsäure und Pepsin die Wirksamkeit des intrinsic factors im Reagensglas hemmen. Im Prinzip haben aber die von CASTLE entwickelten Vorstellungen heute noch ihre volle Gültigkeit. Im folgenden soll die Natur und das Vorkommen der CASTLESchen Stoffe kurz dargestellt werden.

3. Der exogene Nahrungsfaktor. Er wurde, wie oben geschildert, zuerst im Muskelfleisch des Rindes von CASTLE nachgewiesen. Später wurde er dann auch im Eidotter (SINGER), in Reiskleie (CASTLE), Hefe (STRAUSS und CASTLE, MEULENGRACHT u. a.), Gersten- und Weizenkeimen (CASTLE) gefunden. Besonders wichtig war die Entdeckung von REIMANN, daß die Leber nicht nur das fertige Antiperniciosaprinzip enthält, sondern in noch viel reicheren Maße den exogenen Faktor besitzt, den er Hämogen nannte. Nach den Untersuchungen von REIMANN und FRITSCH enthalten 5—10 g Leber ebensoviel Hämogen wie 200 g Muskelfleisch oder 10—20 Hühnereier. Die Übereinstimmung des Hämogens mit dem Nahrungsfaktor des Fleisches wurde von REIMANN, HEMMICH und STEINER bewiesen. Er ist hitzebeständig und besitzt keine Eiweißnatur, scheint aber meist an Eiweiß gebunden zu sein. Außer der Leber kommt er auch in der Milz (inkonstant), in geringer Menge auch in Niere und Gehirn vor. Reine Eiweißpräparate wie Casein und Weizenglutein enthalten nach CASTLE keinen extrinsic factor, ebensowenig die Nucleoproteide. Auch in den Leberextrakten ist nur mehr sehr wenig exogener Faktor enthalten, sehr viel dagegen in den Rückständen der Extraktbereitung (REIMANN und WABRA). Die chemische Natur des Nahrungsfaktors ist noch völlig unbekannt. Auffällig ist, daß alle Stoffe, welche den Faktor enthalten, reich an Vitamin B-Komplex sind. Die anfängliche Meinung von STRAUSS und CASTLE, daß der Faktor „as a substance closely related to vitamin B₂, if not vitamin B₂ itself“ angesehen werden könne, konnte in verschiedenen Nachuntersuchungen nicht bestätigt werden (STARK und THOMPSON, ASHFORD, KLEIN und WILKINSON u. a.). Er ist mit keinem der bisher bekannten einzelnen Komponenten des Vitamin B-Komplexes identisch. MEULENGRACHT ist aber der Meinung, daß die bisherigen Methoden des Nachweises, vor allem der CASTLESche Inkubationsversuch nicht genügen; er fordert eine neuerliche Prüfung aller in Frage kommenden Substanzen durch Verabfolgung subtherapeutischer Dosen von intrinsic factor in Form seines Pyloruspulvers mit nachfolgendem Zusatz des zu untersuchenden Stoffes. Er konnte mit dieser Versuchstechnik in einem autolytierten Hefextrakt die Anwesenheit

des extrinsic factors nachweisen. Die Frage, inwieweit durch Fehlen des extrinsic factors in der Nahrung eine echte p. A. entstehen kann, läßt sich heute noch nicht endgültig beantworten. Die meisten Mangelanämien dieser Art sind nur perniciosoähnlich, aber nicht identisch (weiteres darüber s. unten S. 213 ff.).

4. **Der endogene Magenfaktor** ist in allen menschlichen Magensäften, außer dem der p. A. enthalten. Er ist außerordentlich hitzeempfindlich; durch Temperaturen von 100° wird er in 5 Min., von 70—80° in einer halben Stunde, von 45° in 3 Stunden vollständig inaktiviert (CASTLE und Mitarbeiter, WILKINSON und KLEIN u. a.). Ferner ist er sehr empfindlich gegen jede chemische Behandlung; Pepsin und Trypsin zerstören ihn bei längerer Einwirkung. In geringer Menge kommt er auch im Speichel vor, in großer Menge in der Magen- und Duodenalschleimhaut und im Duodenalsaft (KÜHNAU), ferner im Dünn- und Dickdarm (UOTILA, SCHEMENSKY). UOTILA stellte folgende Reihe fallender Wirksamkeit auf: Pylorus, Ileum, Duodenum, Jejunum, Kardialia, Colon, Fundus ventriculi. Außer im menschlichen ist er auch im Schweine- und Rindermagensaft enthalten (REIMANN, WILLIAMS und VAN DER VEER), während er im Magensaft von Pferden und Hunden fehlt (REIMANN, STEINER und GRÜNFELD, RICHTER, IVY und MEYER u. a.). GRIFFITH hat zuerst darauf hingewiesen, daß der Magensaft von gesunden Menschen eine eiweißspaltende Wirkung bei pH 6 zeige, die

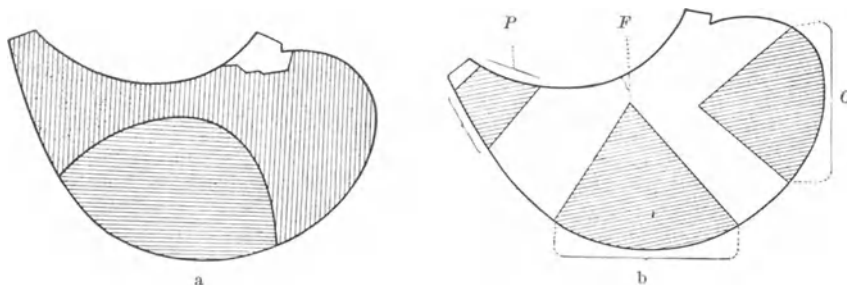


Abb. 90a und b. a Schema der topographischen Verteilung der verschiedenen Drüsentypen im Schweinemagen. (Senkrechte Strichelung Pylorus-Drüsenorgan = Bereich der CASTLE-Fermentabscheidung. Waagrechte Strichelung: Fundusdrüsengebiet = Bereich der HCl- und Pepsinsekretion. b Schema für das Ausschneiden des Versuchsmaterials. P Pylorusgebiet, F Fundusgebiet, C Cardiagebiet. (Nach MEULENGRACHT.)

sicher nicht Pepsinwirkung ist. EMMERSON und HELMER haben diese Versuche nicht bestätigen können. Neuerdings fanden TAYLOR, CASTLE, HEINLE und ADAMS, sowie LASCH nach Ausscheidung von Pepsin und Trypsin in allen menschlichen Magensäften mit Ausnahme des Perniciosamagensaftes ein eiweißspaltendes Ferment und glauben, daß es mit dem CASTLE-Ferment identisch sei. JONES und WILKINSON, PATRONO, VEGTER und MEYLER konnten die Befunde von LASCH jedoch nicht bestätigen und halten seine Methode für unbrauchbar, während HERNBERG brauchbare Ergebnisse erhielt. KARCZAG fand in Ultrafiltraten von Magensäften bei Gesunden eine selektive Absorption im Ultraviolett, die im Perniciosamagensaft fehlt; er glaubt, daß diese Absorption vom CASTLE-Ferment herrühre. Ein sicherer Beweis liegt dafür jedoch noch nicht vor. Die weitere Erforschung des Magenfaktors beschäftigte sich mit der Frage, von welchen Teilen der Magenschleimhaut er gebildet wird. Es liegen darüber Untersuchungen von HENNING und H. BRUGSCH und besonders von MEULENGRACHT vor. Nach letzterem Autor ist das Fundusdrüsengebiet des Schweinemagens, das die Haupt- und Belegzellen enthält und Salzsäure und Pepsin sezerniert, bei der Perniciosabehandlung völlig unwirksam. Das Pylorusdrüsengebiet und das damit histologisch identische Gebiet der BRUNNERSchen Drüsen im Duodenum erwies sich als voll aktiv (Abb. 90a und b). Das Kardialdrüsengebiet ist entsprechend der geringeren Drüsenmenge je Flächeneinheit nur wenig aktiv. Der antiperniziöse Faktor wird also vom Schweinemagen aus den Zellen der Pylorusdrüsen sezerniert, die sich vom Pylorus bis zur Kardialia einerseits und bis ins Duodenum andererseits erstrecken (Pylorusdrüsenorgan). Es ist anzunehmen, daß der Magenfaktor beim Menschen ebenfalls vom Pylorusdrüsenorgan sezerniert wird, das sich beim Menschen jedoch nicht so weit wie beim Schwein ausdehnt. CHENEY erhielt mit Duodenalschleimhaut und Leber eine positive therapeutische Wirkung. Diese auf Grund der übereinstimmenden Untersuchungen von HENNING, CHENEY und MEULENGRACHT gut begründete Vorstellung hat allerdings noch mit der Schwierigkeit zu kämpfen, daß bei p. A. gerade dieses Drüsengebiet histologisch kaum verändert ist (MEULENGRACHT, DEELMAN, MAGNUS und UNGLEY), so daß man eine funktionelle Störung annehmen muß, was auch aus der Möglichkeit spontaner Remissionen zu schließen wäre. MORRISON ist allerdings der Meinung, daß der intrinsic factor den säuresezernierenden Zellen parallel gehe und daß die pyloroduodenale Schleimhaut ein Hormon produziere, welches die Belegzellen zur intrinsic factorsekretion anregt. Der Nachweis des Magenfaktors wurde von CASTLE

ursprünglich in dem eingangs geschilderten Inkubationsversuch durchgeführt. Nachdem aber der Autor gezeigt hat, daß die Bildung des endgültigen Antiperniciosastoffs doch erst im Magen-Darmkanal eintritt, ist es besser, den Nachweis so zu führen, daß man den zu prüfenden Magensaft zusammen mit dem Nahrungsfaktor dem Perniciosakranken ohne vorherige Bebrütung verabreicht. Nachdem REIMANN und Mitarbeiter gezeigt hatten, daß die Leber besonders reich an Nahrungsfaktor ist, erfolgt der Nachweis des intrinsic factors am besten so, daß man eine unerschwellige Lebermenge (10—20 g), die bei perniziös Anämischen noch keine Besserung des Blutbefundes herbeiführt, mit 20 cem des zu prüfenden Magensafts verabreicht. Enthält dieser das CASTLE-Ferment, so tritt danach eine stärkste Retikuloeytenkrise ein. Einen Versuch, das CASTLE-Ferment ohne das menschliche Testobjekt im Tierversuch nachzuweisen, machte SINGER. Er benutzte dazu die Beobachtung, daß nach Injektion von 5 cem eines 30 Min. nach Histamininjektion gewonnenen, neutralisierten Magensaftes bei der Ratte regelmäßig am 3.—5. Tag eine beträchtliche Retikuloeytenvermehrung eintritt (Rattenretikuloeytenreaktion = RRR nach SINGER). Diese Reaktion fehle bei Injektion von Magensaft von p. A.-Kranken, während sie bei Verwendung anderer achylischer Magensäfte prompt eintrete. Die Nachprüfungen ergaben teils Bestätigung (RAUSCHENBERGER, JÉQUIER, STORTI und RETTANI u. a.), teils Ablehnung, weil die Reaktion keineswegs spezifisch sei und häufig auch durch Spontanschwanke der Retikuloeytenzahlen bei der Ratte illusorisch werde (KLAPERZAK, MARK und HAUKE, neuerdings PLAUT und M. DREHER, SCHLICKE). Sicher ist der Ausfall der SINGERSchen Probe nur mit größter Vorsicht zu bewerten und läßt keine endgültigen Schlüsse zu. Sollten sich die neuen Befunde von CASTLE und Mitarbeitern über die eiweißspaltende Funktion des Magenfaktors bestätigen, so wäre ein Nachweis auf chemischem Wege möglich. Die Methode von LASCH muß jedoch vorerst als unsicher bezeichnet werden.

5. Das Antiperniciosaprinzip. Im Gegensatz zum Magenfaktor ist der fertige Perniciosastoff relativ thermostabil, denn er wird durch kurz dauerndes Erhitzen auf 100° nicht zerstört. Seine weitgehende Reinigung wurde durch COHN und Mitarbeiter in Boston durchgeführt. Es würde hier zu weit führen, auf die chemische Seite des Problems im einzelnen einzugehen. Die Arbeiten bis 1934 sind in der zusammenfassenden Darstellung von SINGER referiert. Seitdem haben sich eine große Zahl von Autoren, ich nenne hier vor allem LALAND und KLEM, EISLER, HAMMARSTEN und THEORELL, JAKOBS, SUBBAROW und JACOBSON, TSCHERSCHKE und WOLF, DAKIN und WEST, WILKINSON, MAZZA und PENATI und neuerdings KARRER und Mitarbeiter mit diesem Problem beschäftigt, ohne daß bis heute über die chemische Natur des Antiperniciosaprinzips etwas Bestimmtes ausgesagt werden könnte. Es wird von den verschiedenen Autoren teils als polypeptidähnlicher Stoff oder albumosenartig, teils als Adeninukleotid, teils zur Gruppe der Pterine den gelben Farbstoffen des Zitronenfalters und des Wespenleibs gehörig oder als komplexer Körper, der aus den genannten Stoffen zusammengesetzt ist, angesehen. Nach SUBBAROW wird der eigentlich wirksame Stoff erst durch Hinzutreten von Tyrosin und einem Purinkörper oder dem aus Tyrosin in der Leber entstehenden Chinon, der Dihydro-indolkarbonsäure (JACOBSON) aktiviert. BUGYI fand in spektrographischen und fluorescenzanalytischen Untersuchungen von Leberextrakten Vitamin B₁ und B₂ und ein Gemenge von Flavinen. Das wirksame Prinzip erscheint ihm nicht einheitlich. Doch sind alle diese Befunde noch keineswegs gesichert. Die Reinigung des wirksamen Leberprinzips ist von LALAND und KLEM so weit durchgeführt worden, daß aus 100 g Leber 0,2 mg wirksame Substanz gewonnen worden sind. Mit 2 mg Substanz konnte ein guter Behandlungserfolg erzielt werden. Auch KARRER stellte Präparate her, deren Wirksamkeit 100mal stärker war als die der üblichen Handelspräparate. Auch mit seinen Präparaten gelang es, mit einer Menge von 10—20 mg eine erfolgreiche Behandlung durchzuführen. Die Elementaranalyse ergab folgende Zusammensetzung:

C: 45,6%, H: 6,7%, N: 14,6% (46,8—48,1% C, 6,6—6,8% H, 15,9—16,5% N nach DAKIN.)

Das erinnert sehr an die Zusammensetzung der Eiweißkörper. Die Hydrolyse ergab jedoch keine Aminosäuren, so daß ein andersartiger Bau des scheinbar großen Moleküls (Molekulargewicht 2000—5000 nach DAKIN) vorliegen muß. Sicher ist das wirksame Leberprinzip kein integrierender Bestandteil des Leberprotoplasmas, denn in Lebern von verstorbenen unbehandelten Perniciosafällen ist er nicht enthalten (RICHTER, IVY und KIM), ebenso auch nicht in Lebern von gastrektomierten Schweinen (BENCE, GOODMAN, GEIGER und CLAIBORN).

Die CASTLESche Lehre vom exogenen und endogenen Faktor, die sich zum wirksamen Prinzip vereinigen, wurde von allen Nachprüfern bestätigt. *Das Fehlen des endogenen Faktors ist in den meisten Fällen die Ursache der kryptogenetischen perniziösen Erkrankung.* Auch das wurde von allen Nachprüfern bestätigt (REIMANN, HARTFALL und WITTS, SINGER u. a.). ISAACS und GOLDHAMER konnten nachweisen, daß das CASTLE-Ferment im Magensaft von manchen perniziös Anämischen nicht ganz fehle, sondern nur stark *vermindert* sei. Aus der Tatsache, daß es Fälle von p. A. gibt, welche auf perorale Behandlung mit

Leberextrakten nicht ansprechen, auf parenterale Verabreichung aber sofort reagieren, schloß CASTLE, daß in manchen Fällen auch eine *Resorptionsstörung* für das wirksame Prinzip vorliegen müsse. Aber zweifellos steht in der Pathogenese der Erkrankung das Fehlen oder die starke Verminderung des endogenen Faktors ganz im Vordergrund. Selbst Fälle mit erhaltener Salzsäuresekretion ließen das CASTLE-Ferment vermissen (CASTLE, HEATH und STRAUSS, WOLF und REIMANN, WILKINSON), was ein besonders schöner Beweis für die Bedeutung des endogenen Faktors in der Pathogenese der Perniciosa ist. Nur VERODI sowie JAGIC und KLIMA teilen je einen Fall mit erhaltener Salzsäuresekretion und erhaltenem CASTLE-Ferment mit; das sind bisher die einzigen Ausnahmen in der Weltliteratur! Hier könnte man annehmen, daß die p. A. nur durch eine Resorptionsstörung hervorgerufen wurde oder daß der CASTLE-Faktor, wie SINGER meint, nach anfänglichem Fehlen wieder entstanden ist, wofür es nach Leberbehandlung verschiedene Beispiele gibt. Wenn man an die Spontanremissionen denkt, muß man überhaupt die Möglichkeit von Schwankungen der CASTLE-Fermentproduktion zugeben. Die Bedeutung des CASTLE-Ferments für die Entstehung der p. A. geht auch daraus hervor, daß nach übereinstimmenden Untersuchungen zahlreicher Autoren bei allen nicht perniziösen Achylien das CASTLE-Ferment in normaler Weise gefunden wurde. Nur BARNETT teilt 2 Fälle von histaminrefraktärer Achylie ohne p. A. mit, bei denen er kein CASTLE-Ferment fand. Das könnte daran liegen, daß bis zur Ausbildung der typischen p. A. lange Zeit vergehen kann, da der Gehalt der Leber an wirksamem Antiperniciosastoff etwa für 1 Jahr ausreicht (CASTLE). TROGER, MILLER und RHOADS haben kürzlich im Harn von nicht perniziösen Kranken, sowie von *behandelten* Perniciosafällen eine flavinartige Substanz gefunden, welche das Wachstum von Moskitolarven fördert. Diese fehlt im Harn unbehandelter Fälle. Wieweit diese Substanzen mit dem Antiperniciosastoff in Beziehung stehen, bedarf noch weiterer Aufklärung.

Das Experimentum crucis für die CASTLESche Mangeltheorie wurde von RICHTER, IVY und KIM, sowie von WILKINSON und Mitarbeitern geliefert; es besteht darin, daß Extrakte aus Leichenlebern unbehandelter Fälle sich als völlig wirkungslos in der Perniciosabehandlung erwiesen, während Extrakte aus Lebern behandelter Fälle oder anderer Erkrankungen volle Wirksamkeit zeigten. Ebenso ließen sich aus der Magenschleimhaut von Menschen, die plötzlich durch Unfall oder ähnliches gestorben waren, wirksame Extrakte herstellen, dagegen waren Extrakte, die aus dem Magen behandelter oder unbehandelter Perniciosafälle hergestellt waren, völlig unwirksam (WILKINSON, KLEIN und ASHFORD). Ferner stimmen mit der CASTLESchen Theorie auch die zahlreichen klinischen Beobachtungen von sekundärer p. A. überein, welche nach schweren Magen-Darmerkrankungen manchmal auftreten (s. unten). Auch die perniziöse Bothriocephalusanämie läßt sich, wie unten gezeigt werden wird, restlos durch die CASTLESche Theorie erklären. Endlich konnten auch durch das Tierexperiment die neuen Anschauungen weitgehend bestätigt werden. Zwar gelang es am Hunde nicht, durch totale Gastrektomie, auch nicht durch gleichzeitige Duoden- und partielle Jejunektomie eine p. A. zu erzeugen, sondern nur eine hypochrome Anämie (GUTZEIT, BACHRACH und FOGELSON u. a.). Dieser negative Befund findet aber seine Erklärung durch den Nachweis, daß Hundemagensaft das CASTLE-Ferment nicht enthält (s. oben). Es können also für solche Versuche nur Tiere herangezogen werden, welche in diesem Punkt mit dem Menschen übereinstimmen. In der Tat gelang es BENCE durch totale Gastrektomie beim Schwein zunächst eine hypochrome Anämie, bei längerer Lebensdauer aber einen Umschlag in eine hyperchrome, perniciosoähnliche Anämie zu erzielen. Die Lebern solcher Schweine erwiesen sich dann im Behandlungsversuch am Perniciosakranken als völlig wirkungslos. Nach Herausnahme des Magens konnte also kein Antiperni-

ciosastoff mehr in der Leber gespeichert werden. GOLDHAMER fand nach Magenresektion bei Affen nur eine Neigung zu Makrocytose, sonst sek. Anämie. Überblickt man die gesamten Untersuchungen, so ist kaum mehr ein Zweifel an der Auffassung möglich, daß die Entstehung der p. A. tatsächlich durch das Fehlen oder durch starke Verminderung des CASTLE-Ferments verursacht ist. Ist bis zu diesem Punkte die Pathogenese der Erkrankung als völlig geklärt anzusehen, so herrscht noch völliges Dunkel darüber, wie und warum es zu diesem Versiegen der CASTLE-Ferment-Produktion kommt. Sicher liegen die Dinge nicht so einfach, wie sie meist angesehen werden, nämlich daß es auf dem Boden einer chronischen Gastritis zur Atrophie der Magenschleimhaut und damit zum Versiegen der CASTLE-Ferment-Sekretion kommt. Denn diese Atrophie der Schleimhaut wird in vielen Fällen von p. A. vermißt, oder sie betrifft nur die Orte der Salzsäure-Pepsinsekretion, während gerade diejenigen Schleimhautgebiete, denen wir mit guten Gründen die Sekretion des CASTLE-Ferments zuordnen müssen, anatomisch intakt erscheinen (MEULENGRACHT). Man ist also gezwungen, eine *funktionelle Störung* anzunehmen, für die auch sonst manches spricht: So in erster Linie der Verlauf der unbehandelten Fälle, die stets mehrfache Spontanremissionen zeigen. Da wir heute wissen, daß die Spontanremission genau dieselben Veränderungen im Knochenmark und im Blutfarbstoffwechsel wie die durch den Leberstoff hervorgerufene Remission aufweist, so geht daraus eindeutig hervor, daß im Verlaufe der Erkrankung *periodische Schwankungen der CASTLE-Fermentproduktion* vorkommen müssen. Ebenso können die seltenen Fälle, in denen eine erfolgreiche Leberbehandlung die Krankheit auf Jahre hinaus heilte (STRANDELL, NOTHMANN, SCHULTEN u. a.), nur durch eine funktionelle reversible Störung erklärt werden. Wie meine Rundfrage in der „Medizinischen Klinik“ ergab, sind solche Fälle nicht einmal besonders selten und fast jeder der beteiligten Autoren hat solche gesehen. HENNING konnte unter seinem Material allein 5 Fälle nachweisen, die seit vielen Jahren weder Leber- noch Magenpräparate genommen hatten, ohne daß ein Rückfall eingetreten wäre. Durch die Auffassung einer funktionellen Störung werden auch Fälle verständlich, wie sie vor kurzem BIEDERMANN mitgeteilt hat, der in einem Falle das Auftreten einer p. A. im Anschluß an eine Schädigung des Nervensystems durch eine **CO-Vergiftung** gesehen hat. Eine ähnliche Beobachtung hat schon GRAWITZ (zit. nach SCHAUMANN) mitgeteilt, ebenso neuerdings CHEVALLIER und MOUTIER. Letztere fanden eine eigenartige Gastritis mit Blutungen und Erosionen, die sie als wahrscheinliche Folgen der CO-Vergiftung ansehen. Ein weiterer Fall nach rezidivierender chronischer CO-Vergiftung ist von BERGER und GRILL veröffentlicht, der nach Beseitigung der Vergiftungsgelegenheit ausheilte. Doch ist die Zahl der Beobachtungen vorerst noch zu gering, um hier Endgültiges zu sagen. Man wird sehr an die Verhältnisse beim Diabetes erinnert, wo wir allzu lange an der rein anatomischen Betrachtung des Inselorgans festgehalten haben, während in Wirklichkeit ein kompliziertes Geschehen verschiedenster Organe und Organsysteme vorliegt, das von den verschiedensten Punkten aus geschädigt werden kann. Allerdings wissen wir heute über die nervösen und anderen funktionellen Beziehungen der CASTLE-Ferment-Abscheidung noch so gut wie gar nichts. Hier liegt noch ein weites Forschungsgebiet offen, das erst nach Auffinden quantitativer Methoden zur Erfassung der CASTLE-Ferment-Sekretion erschließbar werden wird. Einen Anhaltspunkt in dieser Richtung liefern die Versuche von DODDS, HILL, NOBLE und WILLIAMS, denen es mit Hypophysenhinterlappenextrakten gelang, die Salzsäuresekretion zu hemmen und dadurch schwere, allerdings normochrome Anämien zu erzeugen. Nach LUCCHESI und ZILIOLI läuft dieser Effekt auf der Bahn des Vagus und bleibt bei Vagusdurchschneidung aus. Die moderne Mangeltheorie muß für die kryptogenetische p. A. mangels jeder exogenen Ursache eine

erbmäßig bedingte konstitutionelle Anlagestörung in den Vordergrund stellen, wofür viele Beweise vorliegen. Aber im Gegensatz zu früher verlegt sie die konstitutionelle Störung vom Knochenmark weg in die Magenfunktion. Damit ist die alte Lehre von MARTIUS über das Primat der Achylie in der Perniciosagenese in modifizierter Form wieder neu erstanden. Was hinter der Magenstörung steht, wissen wir heute noch nicht; aber mit der anatomischen Betrachtung allein kommen wir sicher nicht mehr aus.

Hat die Mangeltheorie die Beziehungen zwischen Blutsystem und Magen besonders eng geknüpft, so steht die dritte Symptomreihe in der NAEGELISCHEN Trias, die Störungen im Nervensystem, vorerst noch etwas isoliert da. Es scheint zwar, als ob auch hier der Mangel an Antiperniciosaprinzip zu einer Degeneration der Nervensubstanz im Rückenmark führe, wie wir Ähnliches von anderen Mangelkrankheiten kennen. Aber die merkwürdige Diskrepanz, die wir so oft zwischen dem Blutbild und den Nervenerscheinungen sehen, gibt immer wieder zu Zweifeln Anlaß. Andererseits ist an dem therapeutischen Effekt der hochkonzentrierten Leberextrakte auch auf die Erkrankung des Nervensystems wenigstens im Sinne einer Verhütung der Progression kaum mehr zu zweifeln (V. SCHILLING u. a.). Vielleicht spielen beim Zustandekommen der Nervenerscheinungen doch auch noch *Toxine* eine Rolle, deren Wirkung im Sinne RHOADS beim Fehlen des Leberstoffs übergewichtig wird. BREMER dachte bei der Genese der funikulären Spinalerkrankung an Capillarstörungen, die bei p. A. in charakteristischer Form nachweisbar sind und sich von denen bei anderen Anämien unterscheiden (JÜRGENSEN). Endlich ist daran zu denken, daß die stets vorhandene Achylie die Ausnutzung der Nahrung beeinträchtigt, so daß verschiedene Mangelzustände, die das Nervensystem schädigen, auftreten können. Die ausgezeichnete Wirkung des Vitamins B₁, die man bei manchen polyneuritischen Störungen der p. A. sieht, scheint mir im Sinne einer B₁-Avitaminose zu sprechen. In anderen Fällen sieht man durch Eisengaben eine auffallende Besserung der Nervenerscheinungen (SARGANT, BICKEL u. a.) Tatsächlich konnten HEILMEYER und Mitarbeiter in allen Fällen eine totale Resorptionsstörung für Eisen nachweisen. UNGLEY berichtet über besonders gute Erfolge nach Kalbshirndiät und vermutet darin einen besonderen Mangelfaktor, der gerade für das Nervensystem Bedeutung hat, wie auch CASTLE und SCHILLING an einen besonderen funikulären Myelosefaktor denken. STEPP fand den Vitamin A-Spiegel bei p. A. erniedrigt, was auf eine Resorptionsstörung auch für diesen Nahrungsfaktor zurückzuführen ist. Das alles scheint mir doch dafür zu sprechen, daß die Nervenstörungen komplexerer Genese sind, als man gemeinhin angenommen hat.

Konstitution und Vererbung.

Das Fehlen jeder exogenen Ursache bei der kryptogenetischen Form der p. A. hat schon frühzeitig die Aufmerksamkeit auf endogene Momente gelenkt. Bereits SCHAUMANN hat die Konstitution der Perniciosakranken einer eingehenden Untersuchung unterzogen und darin besondere endokrine Züge von seiten der Nebennieren, ferner eine gewisse Schwäche der nervösen Konstitution bis zur voll entwickelten Neurose zu erkennen geglaubt. Es mag sein, daß wir heute unter dem Eindruck der erfolgreichen pathogenetischen Erforschung des Krankheitsbildes diese Dinge etwas zu wenig beachten. Vielleicht gewinnen die funktionellen nervösen Störungen einmal wieder Beziehungen zur Pathogenese; vorerst jedoch ist ein klares Konstitutionsbild der p. A. nicht erbracht worden. Die Kranken, die wir sehen, gehören den verschiedensten somatischen und psychischen Typen an. Viel eindeutiger sind die Beobachtungen, welche auf einen *Erbfaktor* hinweisen. Bereits 1891 veröffentlichte A. KLEIN den Fall eines 49jährigen Mannes,

in dessen Familie 2 Geschwister an p. A. gestorben waren. 1899 stellte BRAMWELL eine Familie mit 7 erkrankten Mitgliedern fest, und 1900 begann SCHAUMANN seine Studien über das familiäre Auftreten der Erkrankung, das ihn schließlich zu 24 Familien mit jeweils mehrfachem Auftreten innerhalb der Sippe führte. In der Folgezeit häuften sich die Beobachtungen so, daß ein zufälliges Zusammentreffen ausgeschlossen werden konnte (ältere Literaturzusammenstellung bei SCHAUMANN). NAEGELI, MARTIUS, MEULENGRACHT u. a. weisen auf Grund eigener Beobachtungen auf die Bedeutung des Erbfaktors hin. WILKINSON und BROCKBANK konnten 1930 bereits 127 Familien mit mehrfachem Vorkommen der Erkrankung aus der Literatur zusammenstellen, wobei die Häufung stets nur unter Blutsverwandten zu finden war, und zwar 28mal unter Geschwistern, ebensooft bei Eltern und Kindern und 31mal in einem anderen Verwandtschaftsgrad. Besonders umfangreiche Untersuchungen über die Frage der Erblichkeit sind jüngst von M. WERNER an 117 Sippen von Perniciosakranken durchgeführt worden, wobei 57 Sippen eingehend klinisch und hämatologisch untersucht werden konnten. Dabei fand sich

in 9% der letzteren ein mehrfaches Vorkommen in einer Sippe, was sich gut mit der NAEGELISCHEN Angabe von 8% deckt. Zweifellos gehen diese Zahlen bei einer so seltenen Erkrankung weit über eine zufällige Häufung hinaus. Ein besonderes Augenmerk hat WERNER dem Vorkommen rudimentärer Formen geschenkt. Tatsächlich konnte er bei 15% der Geschwister, dagegen nur bei 1% der entfernteren Verwandten einen solchen „Status praeperniciosus“ feststellen, wobei es dahingestellt bleiben mag, ob es sich dabei tatsächlich um den ersten Anfang der Erkrankung oder um rudimentäre Formen handelt. Die oben stehenden Abbildungen, welcher der Arbeit von WERNER entnommen sind, zeigen, wie häufig die einzelnen Symptome bei nahen und entfernten Verwandten angetroffen worden sind. Sehr eindrucksvoll kommt darin die Tatsache des gehäuften Vorkommens von Anazidität, Magen-Darmstörungen und Cholecystopathien zum Ausdruck, was unzweifelhaft für die Bedeutung konstitutioneller Magen-Darmstörungen bei der Genese der p. A. spricht. Zwei sehr sorgfältig durchgearbeitete Sippen mit mehrfachem Auftreten der Erkrankung wurden von HANGARTER und WOLBERGS veröffentlicht, wobei ebenfalls die rudimentären Formen eine große Rolle spielen. Auffallend bei diesen beiden Familien ist der sippenmäßig festgelegte Habitus des Krankheitsbildes; in der einen Familie erschien die p. A. stets mit ausgeprägter Myelose, in der anderen nur mit Anämie, was für eine ausgesprochene erbliche Disposition zur funikulären Spinalerkrankung spricht. Eine weitere Perniciosasippe hat HARKE mit ähnlichen

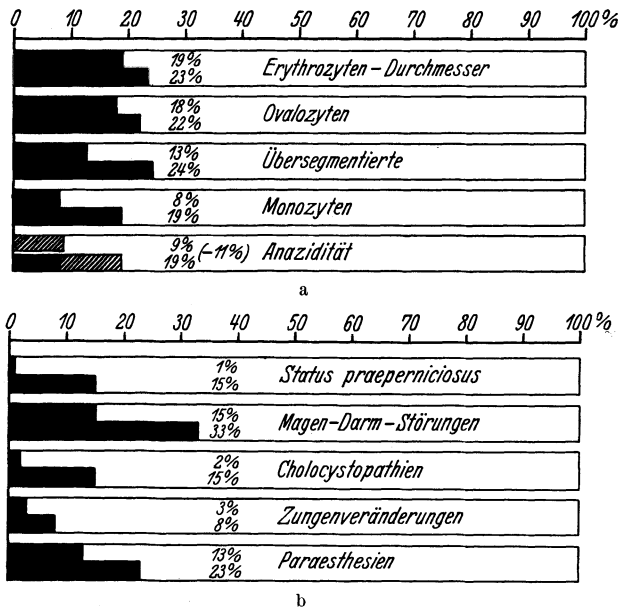


Abb. 91 a und b. Prozentuale Häufigkeit der einzelnen Perniciosasymptome und verwandter Krankheitszustände bei nahen (untere Säulen) und entfernteren (obere Säulen) Verwandten von Perniciosafällen. (Nach WERNER.)

Ergebnissen durchforscht; eine eingehende Durcharbeit der ganzen Frage an dem großen Hamburger Material von 48 Sippen mit 168 Angehörigen stammt von KAUFMANN und THIESSEN. Die beiden Autoren kommen im wesentlichen zu denselben Ergebnissen wie WERNER. In 8 Familien ließ sich eindeutig gehäuftes Vorkommen nachweisen. Viel häufiger fanden sich präperniziöse Veränderungen, so daß die beiden Autoren für etwa die Hälfte aller Fälle eine erbmäßige Bedingtheit der Krankheitsentstehung annehmen. Von besonderer Wichtigkeit für alle Fragen der Erforschung sind Beobachtungen an eineiigen Zwillingen. Solche liegen konkordant bisher von KAUFMANN und THIESSEN sowie von BREMER und von FRANK vor. In der Beobachtung des letzteren erkrankte der eine Bruder mit 57, der andere mit $58\frac{1}{2}$ Jahren an typischer p. A. Auch WERNER teilt den Befund eines eineiigen Zwillingspaars mit, bei welchem der eine Bruder eine vollentwickelte p. A., der andere nur eine Anacidität aufwies. Da dieser in Erkenntnis des Sachverhalts nun auch anfang Leber zu essen, dürfte der Ausbruch der Erkrankung kaum mehr zu erwarten sein. Über die Art des Erbgangs ist bei der Seltenheit der Erkrankung, bei den starken Manifestationsschwankungen und dem hohen Manifestationsalter nichts Sicheres bekannt. WERNER und WETZ vermuten einen dominanten Erbgang. Die von SCHULTEN u. a. hervorgehobene konstitutionelle Beziehung zur hypochromen essentiellen Anämie konnte WERNER an seinem großen Material nicht bestätigen. Doch dürften solche Beziehungen auf dem Boden der beiden Anämien gemeinsamen Magen-Darmstörungen zweifellos bestehen. KAUFMANN und THIESSEN fanden ebenfalls eindeutige Erbbeziehungen der beiden Anämieformen. Rassenhygienische Maßnahmen kommen außer einer Eheberatung wegen der Seltenheit der Erkrankung, dem hohen Manifestationsalter und der guten therapeutischen Beeinflußbarkeit nicht in Frage.

Kombination mit anderen Erkrankungen.

Besonders in der älteren Literatur finden sich viele Mitteilungen über das Zusammentreffen der p. A. mit den verschiedensten anderen Erkrankungen wie Tuberkulose (Literatur bei SCHNEIDERBAUER), Diabetes, chronischer Nephritis, Basedow, rheumatischer Arthritis, Malaria, Typhus und anderen Infekten verschiedenster Art. Zum großen Teil stammen diese Berichte aus einer Zeit, in der die Pathogenese der p. A. noch völlig unklar war oder die Toxintheorie ganz im Vordergrund stand. Dazu kommt, daß die hämatologische Abgrenzung der p. A. noch vor kurzem viel unsicherer war als heute, so daß manche hämolytische Infektanämie oder aplastische Anämie als echte Perniciosa angesehen wurde. Unter der Lupe einer schärferen Kritik gesehen bleibt von diesen Kombinationen nicht viel übrig, wie man aus den sehr widersprechenden Berichten entnehmen kann. Ich verweise hier auf die Literaturangaben bei NAEGELI und SCHAUMANN. Manchmal nimmt die pern. Anämie unter dem Einfluß lang dauernder schwerer Infektionskrankheiten einen hypochromen Charakter an, besonders wenn sie gleichzeitig oder vorher mit Leber wirksam behandelt war (THADDEA und SAUERBRUCH). In neueren Mitteilungen wird das Zusammentreffen mit Basedow von MEULENGRACHT und HARTFALL als auffallend häufig, von ANDREWS, COWLES und WINTROBE als innerhalb der zufälligen Wahrscheinlichkeit liegend bezeichnet. MCGREGOR hält das Zusammentreffen mit Diabetes auf Grund statistischer Untersuchungen für rein zufällig. Auch über Tuberkulose liegen in der deutschen und französischen Literatur sehr gegensätzliche Berichte (SCHNEIDERBAUER) vor. Als sehr fraglich muß auch der Zusammenhang mit Lues bezeichnet werden. Geht man die ältere Literatur durch, so hält nur ein einziger von NAEGELI beschriebener Fall strengerer Kritik stand. Es ist erstaunlich, wie auf Grund dieser einzigen Beobachtung jahrzehntelang die Lues als ätiologisch bedeutsamer

Faktor in der Perniciosa-Pathogenese fast allgemein angesehen wurde. Meine Umfrage in der Medizinischen Klinik hat übereinstimmend ergeben, daß die Lues die ihr früher zugewiesene Rolle nicht spielt, und ein so guter Kenner der Erkrankung wie MEULENGRACHT hält diese frühere Ansicht für eine alte Fabel. Nur HOFF läßt sie noch als auslösende Ursache gelten. Seit Einführung der Lebertherapie wird die Beziehung zur Lues mehr und mehr abgelehnt, da die fraglichen luetischen Anämien sich in vielen Fällen als leberrefraktär und damit sicher als nicht zur p. A. gehörig erwiesen. So beschreibt VESA 2 Fälle mit schwerer Anämie bei Lues, bei denen sich Leber völlig unwirksam zeigte. Einen ähnlichen Fall teilt ROVERSI mit, der ebenfalls eine ätiologische Beziehung der Lues zur p. A. auf Grund kritischer Sichtung ablehnt. Trotzdem muß die Möglichkeit, daß sowohl die Lues, wie andere infektiös-toxische Prozesse eine p. A. durch Schädigung der CASTLE-Ferment-Sekretion erzeugen können, grundsätzlich zugegeben werden, wie vor allem SCHNEIDERBAUER mit Recht betont und dafür zahlreiche, wenn auch nicht absolut beweisende klinische Beobachtungen beibringt. Bedeutungsvoller und sicher über ein zufälliges Zusammentreffen hinausgehend, sind die Beziehungen der p. A. zum Magencarcinom. Schon NÄGELI und LAZARUS sprechen die Vermutung aus, daß die zahlreichen Beobachtungen über ein solches Zusammentreffen am besten so zu erklären sind, daß beide Erkrankungen auf eine gemeinsame Wurzel zurückgehen. Beides seien Erkrankungen des höheren Alters, und bei beiden finden sich Achylie und ähnliche anatomische Veränderungen der Magenschleimhaut. Besonders eindrucksvoll sind die vielen neueren Berichte über das Auftreten eines Magencarcinoms bei leberbehandelten Fällen. Es ist leider nicht ganz selten, daß die durch Lebertherapie geheilten Patienten einige Jahre später an einem Magencarcinom zugrunde gehen. Jeder Perniciosakenner hat solche Fälle gesehen. [Ältere Literatur bei NÄGELI, neuere bei HELMEYER, Erg. inn. Med. 55 (1938).] In den meisten Beobachtungen ging die Perniciosa der Carcinomentwicklung jahrelang voraus. In einigen Beobachtungen waren beide Erkrankungen gleichzeitig vorhanden, so daß man an eine sekundäre symptomatische Perniciosa als Folge der carcinomatösen Zerstörung der Magenwand denken könnte. Viel wahrscheinlicher aber ist eine gemeinsame Wurzel, die in der konstitutionellen Magenschleimhautveränderung zu suchen ist, wofür auch das gemeinsame Auftreten von Magencarcinom, p. A. und essentieller hypochromer Anämie in ein und derselben Familie spricht (THIELE, SCHULTEN). Diagnostisch weisen neu auftretende Magenbeschwerden, Absinken der Blutwerte trotz Leberverabreichung, Entwicklung einer hypochromen Anämie bei bisher gut eingestelltem Blutbild und das Auftreten einer Leukocytose sowie Senkungserhöhung auf die neue Komplikation hin, die durch Röntgenuntersuchung sicher zu stellen ist, was bei den manchmal anzutreffenden Scheintumoren und Magenpolypen manchmal nicht einfach ist. In einer neueren Arbeit hat JENNER auch den statistisch einwandfreien Beweis der gehäuften Magencarcinomerkkrankungen bei p. A. erbracht. Interessanterweise erlebte ich einen Fall, bei dem sich nach jahrelanger erfolgreicher Lebertherapie ein Carcinom des Zungengrundes entwickelte, das sich zuerst durch derbe Lymphdrüsenmetastasen auf der linken Halsseite bemerkbar machte. Ähnlich wie bei der Entwicklung des Magencarcinoms ist hier an eine prädisponierende Schleimhautveränderung in Form der perniziösen Glossitis zu denken.

Eindeutige Beziehungen liegen zur essentiellen hypochromen Anämie vor (SCHITTENHELM, HEATH, SINGER, SCHULTEN, GREPPI u. a.). Diese bildet oft ein Vorstadium der echten p. A. Die gemeinsame Wurzel beider Erkrankungen liegt in der Magen-Darmveränderung, die zuerst eine Störung der Eisenresorption und bei weiterem Fortschreiten eine Störung der CASTLE-Ferment-Produktion bewirkt.

Mit dem Auftreten des perniziösen Blutbildes wird die Eisenmangelstörung überdeckt, da infolge der einsetzenden starken Hämolyse genügend Eisen für die an sich geringe Neubildung der Megalocyten zur Verfügung steht. Ganz selten kommt es aber auch vor, daß umgekehrt die p. A. hinter der hypochromen Facies verborgen bleibt und erst nach vollwirksamer Eisenbehandlung hervortritt. So schildert HEATH zwei Fälle von hypochromer Anämie mit funikulärer Spinalerkrankung, die erst unter der Eisentherapie ein megalocytäres Blutbild annehmen. Daß die beiden Anämieformen auf derselben konstitutionellen Basis entstehen, ist bei der Gemeinsamkeit der pathogenetischen Wurzel gut verständlich. Durch den Nachweis einer Eisenresorptionsstörung, den ich mit meinen Mitarbeitern bei allen Fällen von p. A. führen konnte, ist eine weitere Grundlage für das Verständnis solcher Kombinationsformen von p. A. und hypochromer essentieller Anämie gegeben. Oft kommt die hypochrome Anämie erst dann zum Vorschein, wenn die perniziöse Störung durch eine intensive Lebertherapie beseitigt ist (HEILMEYER und PLÖTNER, KOWALZIG und HEILMEYER). Die Zellzahl nimmt dann stärker zu als das Hb, der F. I. sinkt tief unter 1 und das Serumeisen bleibt dauernd sehr niedrig. Erst durch intensive Eisenzulagen steigt der stehengebliebene Hb-Spiegel wieder an. Weitere Krankheitsbeziehungen s. im Abschnitt über sekundäre perniziöse Anämien und megalocytäre Mangelanämien.

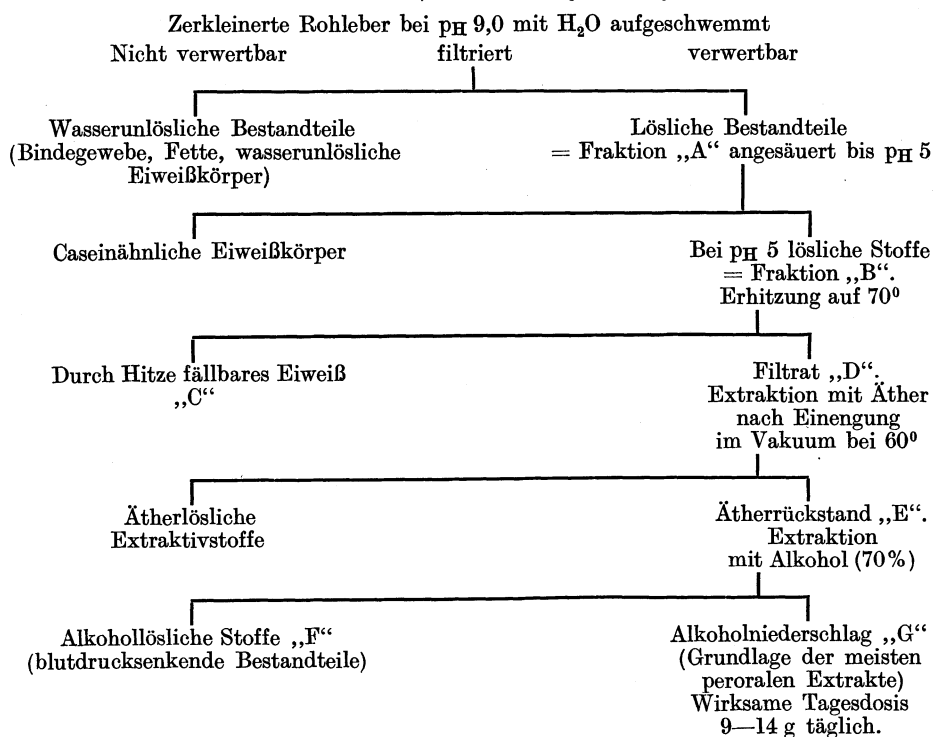
Die Behandlung.

Die Leber und Magentherapie. Die Entdeckung der Lebertherapie der p. A. durch MINOT und MURPHY im Jahre 1925 hat alle bis dahin angewandten Behandlungsverfahren so in den Schatten gestellt, daß diese heute keine Anwendung mehr finden und nur mehr historisches Interesse besitzen. Wie häufig bei großen Entdeckungen in der Medizin finden sich Vorläufer. So haben FENLON, GIBSON und HOWARD, sowie CASTELLANI schon Leberkost bei Anämien verordnet. Aber der durchschlagende Erfolg blieb aus, einmal weil die Behandlungsmethode nicht spezifisch für die p. A. erkannt wurde, zum anderen, weil die verordneten Dosen viel zu gering waren. In der richtigen Erkenntnis dieser beiden Punkte liegt das große Verdienst der Entdecker. Die ersten Anregungen zu dieser neuen Behandlungsmethode erhielten sie von dem Physiologen WHIPPLE, der dabei von ganz anderen Vorstellungen geleitet wurde. WHIPPLE hatte mit seinen Mitarbeitern umfangreiche Untersuchungen über die Schnelligkeit der Blutregeneration bei durch Blutentziehungen anämisch gemachten Hunden unter dem Einfluß verschiedener Nahrungsstoffe angestellt. Sie fanden dabei, daß Leber zu einem außerordentlich raschen Blutersatz führte. WHIPPLE empfahl deshalb diese Diät bei der Behandlung der p. A. zu versuchen. Obwohl die Blutungsanämie von der p. A. völlig verschieden ist, führten MINOT und MURPHY diese Versuche bei ihren Perniciosakranken durch und erkannten sehr bald, daß darin eine für die p. A. spezifische Behandlungsmethode von lebensrettender Wirkung gegeben war. Heute wissen wir, daß der bei der p. A. wirksame Leberstoff in der Behandlung der Blutungsanämie völlig unwirksam ist, während die bei der Blutungsanämie wirksamen Leberfaktoren ohne Einfluß auf die p. A. sind. Diese Unkenntnis der verschiedenen in der Frischleber enthaltenen Wirkstoffe hat zu vielen Irrtümern in der Behandlung der Anämien Anlaß gegeben, die zum Teil auch heute noch nicht allgemein bekannt sind.

Die erste von MINOT und MURPHY empfohlene Behandlungsmethode war eine rein diätetische. Die Leber wurde in leicht gekochtem oder in ganz rohem Zustand verabreicht, da man bald erkannte, daß die Wirksamkeit durch längeres Kochen und Braten vermindert wurde. Außerdem wurde anfangs auf eine mögliche Einschränkung der Fettzufuhr und auf reichliche Gaben frischer Gemüse Wert gelegt, doch stellte sich bald heraus, daß diese Vorschriften jeder

Notwendigkeit entbehrten. Es kommt beim Behandlungserfolg ausschließlich auf die Menge des zugeführten wirksamen Leberstoffes an. So glänzend die Erfolge dieser diätetischen Behandlung im Vergleich zu allen bisherigen Behandlungsverfahren auch waren, so sah man doch in vielen Fällen Versager. Den Kranken war es unmöglich, auf die Dauer Lebermengen von etwa 250 g täglich zu sich zu nehmen, so daß nach anfänglichen Erfolgen sich bald das Rezidiv einstellte. In anderen Fällen verhinderten die Magen-Darmstörungen die Aufnahme und Resorption der Leber. Das war der Grund, warum man danach strebte, möglichst bald Ballaststoffe zu beseitigen und das wirksame Prinzip zu extrahieren. Die für die Folgezeit grundlegenden chemischen Arbeiten über die Leberextraktgewinnung gingen vom Physiologisch-chemischen Institut der Harvarduniversität aus (E. I. COHN). Einen Überblick über die Gewinnung der einfachen Extrakte zeigt folgendes Schema:

Schema der einfachen Extraktgewinnung.



Die Fraktion „G“ bildet den Ausgangspunkt für alle Versuche der weiteren Reinigung.

Aber auch die perorale Extraktbehandlung brachte keine restlose Befriedigung; die Verschiedenartigkeit der Resorption und zum Teil die ungleichmäßige Wirkungsstärke der Leberextrakte selbst führten zu einem mangelhaften Behandlungserfolg, so daß es nicht an Stimmen fehlte, die die Volleber der peroralen Extraktbehandlung als überlegen betrachteten (VARGA, ZADEK u. a.).

Es ist das große Verdienst von GÄNSSLEN, durch die Herstellung eines praktisch brauchbaren, hochwirksamen, eiweißfreien und deshalb parenteral anwendbaren Leberextraktes eine neue Ära in der Lebertherapie herbeigeführt zu haben. GÄNSSLENS Extrakt, das Campolon des Handels, hat weit über Deutschlands Grenzen hinaus bahnbrechend gewirkt. Es gelang jetzt mit Dosen von nur

2 ccm täglich die Verabreichung von 250—500 g Volleber nicht nur zu ersetzen, sondern noch zu übertreffen, wie aus den Untersuchungen von SCHIÖDT deutlich hervorgeht (Abb. 92). Seit Einführung dieser parenteralen Behandlung wurde zum ersten Male nicht nur eine deutliche Einwirkung auf das Blut, sondern auch auf die Nervenstörungen der funikulären Spinalerkrankung, welche bisher der Lebertherapie noch weitgehend unzugänglich war, sichtbar. Die Injektionstherapie hat sich deshalb rasch in allen Ländern der Welt den ersten Platz erobert. Außer GÄNSSLEN haben auch andere Autoren, wie AUBERTIN und VOLLEMIN, ACHARD und HAMBURGER Leberextrakte zur intramuskulären Injektion hergestellt.

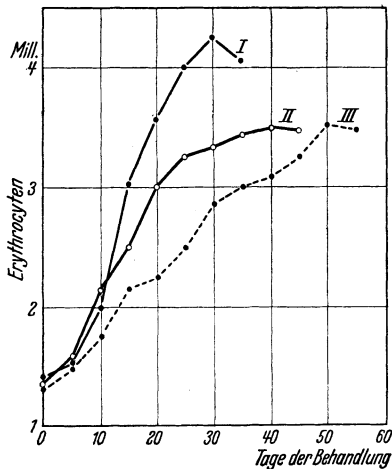


Abb. 92. Verschiedener Behandlungserfolg bei Fällen mit perniziöser Anämie: I Patient unter 50 Jahren, behandelt mit Leberinjektionen. II 6 Patienten über 50 Jahre, behandelt mit Leberinjektionen (Durchschnittskurve). III 5 Patienten behandelt mit peroralen Leberextraktgaben (Durchschnittskurve). (Nach SCHIÖDT.)

Einstimmig wird die prompte Wirkung und gute Verträglichkeit solcher Extrakte hervorgehoben. Sie werden fast ausschließlich aus Rindsleber bereitet; nach neueren Untersuchungen von RICHTER, MEYER und IVY ergeben jedoch auch Pferdeleberextrakte mindestens ebenso gute Erfolge. Wichtig ist die Feststellung von MINOT, NEIDHARDT u. a., daß Überdosierung niemals schadet. Das Zuviel wird dabei nicht abgebaut und auch nicht ausgeschieden (JÉQUIER und APSEY), sondern in der Leber gespeichert. Die Verabreichung einer Extraktmenge aus 1500 g Leber reichte für 100 Tage aus (MILLER). Aus diesen Vorstellungen heraus entstand die Depotbehandlung, welche von vielen Autoren als besonders günstige Form der parenteralen Lebertherapie angesehen wird. Die Dosierung variiert dabei weitgehend. NORPOTH empfiehlt 12 ccm Campolon, SEGERDAHL 40 ccm als erste Dosis. Immer sind zur Einleitung einer Remission größere Dosen erforderlich als zur Erhaltung des Erreichten. MURPHY und

HOWARD haben neuerdings als Erhaltungsdosis die Injektion einer Extraktmenge von 10—15 Einheiten im Abstand von 3,7 Wochen als Erhaltungsdosis im Durchschnitt bei 176 Patienten gefunden, wobei sie als Einheit diejenige Extraktmenge ansehen, die bei täglicher Injektion eine optimale Remission einleitet. Das würde etwa 2 ccm Campolon täglich entsprechen. Die Erhaltungsdosis würde also einer Injektion von 20—30 ccm Campolon im Abstand von 4 Wochen entsprechen. Das stimmt auch zu meinen Erfahrungen im allgemeinen. Aber zweifellos liegt die Erhaltungsdosis bei den einzelnen Fällen sehr verschieden. GLIMM kam mit 4 ccm Pernaemyl Forte für 4 Wochen bei der Mehrzahl seiner Fälle aus. GÄNSSLEN hat jüngst darauf aufmerksam gemacht, daß in manchen Fällen schon kleinste Dosen Campolon eine volle Remission herbeiführen können, wobei er die Vorstellung vertritt, daß die geringen Dosen eine Art Fermentwirkung in Gang setzen, die dann einige Zeit weiterläuft. Da diese Wirkung aber nicht in allen Fällen auftritt, und man sie auch nicht vorhersehen kann, so empfiehlt GÄNSSLEN selbst das Verfahren nicht für die allgemeine Praxis. Auf demselben Standpunkt stehen alle Autoren, die sich in letzter Zeit dazu geäußert haben (siehe meine Umfrage in der Med. Klin.).

Alle Dosierungsangaben bei der Leberextraktbehandlung kranken an der Tatsache einer fehlenden Standardisierungsmöglichkeit im Tierversuch. Die verschiedenen und zahlreichen Versuche, die Leberpräparate an dem Erfolg der Beeinflussung experimentell erzeugter Anämien zu testen (Übersicht bei

MULLI), sind bisher fehlgeschlagen. Wohl zeigen sich auch dabei Wirkungen der Extrakte; diese gehen aber keineswegs der Wirkung am perniciosakranken Menschen parallel. Vielfach sind es andere Wirkungsfaktoren, die in der Leber mit enthalten sind. Es ist eben bisher nicht geglückt, eine echte p. A. im Tierversuch zu erzeugen, vielleicht mit Ausnahme der hyperchromen Anämie der gastrektomierten Schweine (BENCE), die sich jedoch erst nach sehr langer Zeit nach der Gastrektomie im Anschluß an eine hypochrome Phase entwickelt, wobei die Tiere vielfach vorher zugrunde gehen. Die Kollargol-Saponin-Anämie der Kaninchen (GOTTLER) hat sich ebensowenig als brauchbar zur Testung der Leberextrakte erwiesen (SCHALES und REIMER) wie die Phenylhydrazin-anämie (GOTTSEGEN, FRIEDLÄNDER und STEINITZ) oder Bleianämie (FERRARI). Inwieweit sich die Typhusanämie der Kaninchen nach dem Vorschlage von WOLF, H. TSCHESCHE, KRÖGER und WOLF als brauchbar erweist, bedarf noch weiterer Untersuchungen. Nach CRESKOFFS und FITZ-HUGHS Nachprüfungen ist auch diese Methode ungeeignet. Ebensowenig ist die durch Leberextrakte im Tierversuch auszulösende Retikuloocytenreaktion (JACOBSON) zur Standardisierung der Leberextrakte anwendbar (EGE und HAGENS u. a.). Auch die Bartonellenanämie der Ratte ist zur Testung nicht geeignet (REITER, DEICHER u. a.). Ebenso versagten bisher alle chemischen Methoden. Der von DUESBERG angegebene Methämoglobintest stimmt in keiner Weise mit der antiperniziösen Wirksamkeit der Leberpräparate überein (WILKINSON u. DEUTSCH). Einen groben Anhaltspunkt der Wirksamkeit ergibt die Bestimmung des Nicht-Eiweißstickstoffes, doch ist auch dieses Verfahren nicht zuverlässig. Eine biologische Reagensglasmethode fanden OVERBECK und DE JONGH, die den Emigrationshof von bebrüteten Meerschweinchenknochenmarkszellen mit und ohne Leberextrakt prüften. Ob auf diesem oder ähnlichen Wegen einmal eine brauchbare Testung möglich sein wird, bleibt abzuwarten. *Vorerst ist einzig und allein der Behandlungsversuch am perniciosakranken Menschen maßgebend.* Für die Beurteilung der Wertigkeit der Präparate ist dabei die Methode der Feststellung eines doppelten Retikuloocytenanstieges nach MINOT, DAMESHEK und CASTLE immer noch am brauchbarsten. Sie beruht darauf, daß bei Anwendung einer unteroptimalen Dosis durch spätere Verabreichung einer zweiten höheren Dosis ein zweiter Retikuloocytenanstieg ausgelöst wird (siehe Abb. 87, S. 179). War dagegen die erste Dosis schon optimal, so kann ein zweiter Retikuloocytenanstieg nicht erzeugt werden. Dieser Methode hat sich auch KOLLER bei Prüfung der KARRERSchen Extrakte mit Erfolg bedient. Es ist auf diese Weise geglückt, den wirksamen Leberstoff so zu reinigen, daß man mit wenigen Milligramm Substanz eine volle Remission einleiten konnte (LALAND und KLEM, KARRER). Über die chemische Zusammensetzung siehe oben S. 189.

Bei der Leberextraktbehandlung werden manchmal *Nebenerscheinungen* in Form von allergischen Reaktionen wie Urticaria (HERFF) und andere Exantheme, Eosinophilie (v. TRAPPER), Dyspnoe, Asthma (CRIEP), Gelenkschwellungen (SÜSS), Temperaturanstieg (MARKOFF) und Shock beobachtet. Solche Reaktionen kamen auch bei peroraler Therapie vor. Die Eosinophilie ist bei dieser sogar stärker und regelmäßiger und scheint mit zunehmender Reinigung der Extrakte seltener zu werden. Die Stoffe, welche die Eosinophilie und andere allergische Erscheinungen verursachen, haben offenbar nichts mit dem anti-anämischen Wirkstoff zu tun (MASSOBRIO und MARANZANA). Viel erheblicher sind die Nebenerscheinungen bei *intravenöser* Injektion von Leberextrakten, die recht oft Schüttelfröste und Fieberreaktionen auslösen (MURPHY, MULHOLLAND, FOUTS und ZERFAS). Diese Art der Anwendung hat sich deshalb nicht eingebürgert.

Im Anschluß an die Untersuchungen von CASTLE entdeckten SHARP, sowie STURGIS und ISAACS, daß man denselben Behandlungserfolg wie mit Leber auch

durch Verabreichung von frischem oder bei niedriger Temperatur getrocknetem und entfettetem *Schweinemagen* erzielen kann. Letzterer wurde vor allem deshalb gewählt, weil er dem menschlichen Magen im histologischen Bau am ähnlichsten ist. Rindermagen ist aber ebenso wirksam (CROSETTI u. a.). Alle Autoren, welche die Magenbehandlung geprüft haben, bestätigen ihren Wert. Von vielen wurde die Magenbehandlung der peroralen Leber- und Leberextraktbehandlung überlegen gefunden, wenn auch gegenteilige Stimmen nicht ganz fehlen (CHRISTOFFERSEN, BARONE und COSTA, DOMENICI und PENATI). Zum Teil sind solche Versager auf ungeeignete Handelspräparate zurückzuführen (WILKINSON). Die pharmazeutische Industrie aller Länder stellte unter den verschiedensten Namen wie Ventrikulin, Ventraemon, Stomatopson u. a. solche Präparate her, welche meist ein einfaches Magentrockenpulver darstellen. 20—40 g dieser Trockenpulver kommen etwa der Wirksamkeit von 300—600 g Frischleber gleich. Dazu kommt, daß diese Trockenpulver besser verträglich sind als Frischleber und bedeutend billiger sind als Leberextrakte. MEULENGRACHT, ein besonderer Verfechter der Magentherapie, berechnet für Dänemark die jährlichen Kosten einer genügenden Leberextraktbehandlung auf 700—800 Kronen, die einer Behandlung mit Magentrockenpulvern (Ventrikulin Mco) auf nur 200 bis 250 Kronen. Selbstverständlich kann die Magentherapie die Injektionsbehandlung in schweren Fällen nicht ersetzen, auch nicht in jenen, bei welchen Resorptionsstörungen vorliegen. Sie kommt in der Hauptsache als Dauerbehandlung zur Erhaltung des Erreichten in Frage. Hierfür genügen nach den umfangreichen Erfahrungen MEULENGRACHTS 20 g Trockenpulver pro Tag. Andere gehen mit der Dosis auf 30—40 g pro die. Bei Verwendung frischen Schweinemagens beträgt die Erhaltungsmenge etwa 200—300 g täglich. Einen weiteren Fortschritt in der Magentherapie brachten die Entdeckungen von HENNING und MEULENGRACHT, daß das wirksame Prinzip hauptsächlich im Pylorusteil vorliegt. Solche Pylorus und Antrumpulverpräparate sind schon in Dosen von 5—10 g pro die wirksam (HENNING und KEILHACK, MEULENGRACHT). Ein solches Pyloruspräparat stellt das dänische „Pylorin Mco“ dar, das in einer Menge von 10 g täglich einen vollen Dauererfolg garantiert. In Dänemark ist die Magentherapie die verbreitetste Behandlungsmethode, während in Deutschland gegenwärtig die parenterale Extraktbehandlung ganz im Vordergrund steht. Ein Vorzug der Magenpulver liegt auch darin, daß sie keine allergischen Reaktionen, besonders keine Eosinophilie hervorrufen (GOLDHAMER). Der hohe Wert der Magenpulverbehandlung geht auch daraus hervor, daß es gelang, durch einmalige Verabreichung großer Dosen von Ventrikulin eine Depotwirkung wie mit Leberextrakten zu erzielen (KANDEL). Die Wirkungsweise der Magentherapie ist auf Grund der Vorstellungen von CASTLE (siehe oben S. 186) so zu verstehen, daß in der Magenwand sowohl der intrinsic als auch (in der Muskelschicht) der *extrinsic factor* enthalten ist. Durch postmortale Einwirkung der beiden Faktoren aufeinander entsteht mehr oder weniger fertiges Antiperniciosaprinzip. In der Hauptsache dürfte dieses jedoch erst im Magen-Darmkanal zustande kommen. Daher rührt es auch, daß es aus dem Magen viel schwerer gelingt, wirksame Extrakte herzustellen als aus der Leber (MEULENGRACHT, WILKINSON und KLEIN, HENNING und STIEGER). Wenn von GÄNSSLEN, AUBERTIN und HECTOR u. a. auch wirksame parenteral injizierbare Magenextrakte gewonnen werden konnten, so sind diese doch den Leberextrakten unterlegen, weshalb diese auch keine allgemeine Anwendung finden.

Kombinationspräparate. Einen neuen Fortschritt der peroralen Behandlung brachte die oben bereits theoretisch erörterte Entdeckung REIMANNs, daß die Leberwirkung durch Zufügung von Magensaft oder frischem Magen zur Volleber um ein Vielfaches gesteigert werden kann. Diese Beobachtung konnte von zahl-

reichen Nachuntersuchern bestätigt werden (HELMER, FOUTS und ZERFAS u. a.). Auf dieser Grundlage entstanden das Fabrikpräparat „Hepamult“ und das „Hepaventrat“ u. a., welche in der Tat eine ausgezeichnete Wirkung zeigen. Sie sind, wie ich aus eigener Erfahrung bestätigen kann, den gewöhnlichen Leberextrakten überlegen und scheinen vor allem für die Erhaltungstherapie der peroralen Behandlung wieder ein Anwendungsgebiet zurückzugewinnen, das der parenteralen Therapie schon dauernd gewonnen schien.

Hefebehandlung. In jüngster Zeit wurde mehr und mehr erkannt, daß außer der Leber auch die Hefe eine deutliche antianämische Wirkung bei p. A. besitzt (MEULENGRACHT, WINTROBE, BEIGLÖCK), die anscheinend über diejenige der Anwesenheit von extrinsic factor allein hinausgeht. WINTROBE konnte durch große Dosen Bierhefe (etwa 1—2 g pro Kilogramm Körpergewicht täglich) bei einem Teil seiner Perniciosafälle eine volle Remission erzielen. Als Erhaltungsdosis genügten 0,3—0,8 g/kg Körpergewicht. Bäckerhefe hatte eine viel schwächere Wirkung. Hefeextrakte erwiesen sich sowohl parenteral wie oral als wenig wirksam. Der Wert der peroralen Bierhefetherapie wird von ihm etwa der peroralen Vollebertherapie für gleich erachtet.

Nach diesen Versuchen und eigenen Erfahrungen ist Zulage von Bierhefe zur Unterstützung der Lebertherapie sehr zu empfehlen. HEINLE und MILLER, welche die Versuche WINTROBES bestätigen konnten, nehmen an, daß der endogene Faktor bei der p. A. nicht vollständig fehle, sondern nur stark vermindert vorhanden sei. Durch einen großen Überschuß an exogenem Faktor lasse sich deshalb ein therapeutischer Effekt erzielen.

Zusätzliche Eisenbehandlung. In nicht ganz seltenen Fällen beobachtet man, daß die Behandlung mit Leberextrakten oder Magenpulvern zunächst einen vorzüglichen Erfolg aufweist; allmählich aber läßt der Anstieg der Erythrocyten und noch mehr des Hb sehr zu wünschen übrig, und selbst durch Steigerung der Leberdosis läßt sich ein weiterer Anstieg der Blutwerte nicht mehr erzielen. Der anfangs hohe F. I. ist auf normale oder unternormale Werte abgefallen. Gibt man in diesem Zeitpunkt Eisen in gut resorbierbarer Form und hoher Dosierung, so tritt sehr rasch ein Anstieg der Erythrocyten und des Hb bis zur Norm ein. Diese Beobachtung, die zuerst BEBE und LEWIS gemacht haben, wurde von zahlreichen Autoren bestätigt. Eine restlose Klärung dieses Verhaltens brachten meine Untersuchungen des Eisenstoffwechsels bei der p. A. Durch den außerordentlich starken Eisenverbrauch bei der Neubildung des Hb werden die infolge der Resorptionsstörung nur ungenügend gefüllten Eisendepots rasch erschöpft, so daß es zum Stillstand oder zur Verzögerung der Hb-Bildung und schließlich auch der Zellbildung kommt. Bezeichnenderweise handelt es sich bei diesen Fällen hauptsächlich um Frauen, deren Eisendepots durch die menstruellen Blutverluste geschwächt sind. Ich gebe in diesen Fällen 3×5 Pillen Ceferro täglich, wodurch ein rascher Anstieg der Blutwerte erreicht wird.

Sonstige Behandlungsmethoden. Außer Leber und Eisen sind weitere Mittel meist unnötig. Eventuell vorhandene stärkere Verdauungsstörungen werden durch hochkonzentrierte Leberextrakte am besten beeinflußt. Nur selten macht sich ein Zusatz von Pepsin-Salzsäure oder anderen Magen- oder Pankreasfermentpräparaten notwendig. Was sonst noch zur Behandlung der p. A. vorgeschlagen worden ist, hat entweder nur wissenschaftliches Interesse, wie die Behandlung mit Schweinedickdarpulver (SCHEMENSKY) oder Placenta (MUCH), oder beruht auf Irrtümern, wie die Kongorotbehandlung von MASSA und ZOLEZZI, deren Nachprüfung durch LENDVAI, sowie durch BARKER nur Negatives ergab. Auch die Tryptophan-Histidinbehandlung von FONTÈS und THIVOLLE hat keinerlei Bedeutung (TACHOWITZ, DOMINICI und PENATI). Einer Nachprüfung bedarf

noch die Beobachtung von PAL über die günstige Wirkung des Cholins, die auch von DANIELOPOLU und BRAUNER vertreten wird. In manchen seltenen Fällen erweist sich eine Zugabe von Thyroxin ($3 \times$ täglich 2 Tabletten) als sehr förderlich. Es gelingt damit manchmal ähnlich wie durch Eisen eine stockende Blutbildung wieder in Gang zu bringen. Ich habe in solchen Fällen den Eindruck, daß neben der perniziös-anämischen Störung eine leichte Insuffizienz der Schilddrüse vorliegt, deren Bedeutung für die Blutbildung vor allem durch die Untersuchungen von MANSFELD heute klargestellt ist.

In schweren Fällen hat zur Einleitung der Behandlung die *Bluttransfusion* auch heute noch ihren Platz. Sie dient vor allem zur Überbrückung der Latenzperiode bis zum deutlichen Eintreten der Leberwirkung und kann in schweren moribunden Fällen lebensrettend wirken. Manche Autoren, wie SCHITTENHELM und KLAR, bevorzugen zur Vermeidung unangenehmer Reaktionen kleinere Transfusionen von 100—150 ccm und gehen erst in den nächsten Tagen auf 250 — höchstens 350 ccm über. Ich habe von größeren Mengen von $\frac{1}{2}$ —1 l nie nachteilige Folgen gesehen, oft dagegen eine zauberhafte Wirkung auf den Gesamtzustand, namentlich bei Verwendung von Polycythämikerblut. Eine genaue Bestimmung der Blutgruppen mit kreuzweiser Prüfung der Spender- und Empfängererythrocyten ist natürlich eine selbstverständliche Voraussetzung. Bei Erythrocytenzahlen unter 1 Million sollte man die Behandlung stets mit einer Bluttransfusion beginnen.

Die Arsentherapie. Vor der Leberära die beste Behandlungsmethode hat sie heute jede Bedeutung verloren. Die Untersuchung des Knochenmarks unter dem Einfluß der Arsenbehandlung hat gezeigt, daß diese nur einen starken Reiz auf die Blutbildung ausübt ohne die Normalisierung des Megaloblastenmarks zu bewirken. Trotzdem wird sie von manchen Autoren (SEGEL) noch zusätzlich zur Lebertherapie angewandt. Man gibt Arsazetin $3 \times$ täglich 0,05 oder Azid. arsenicos. 1—10 mg täglich steigend subcutan oder bis zu 50 mg steigend peroral.

Wie meine Umfrage in der Medizinischen Klinik gezeigt hat, wird die Behandlung der p. A. heute weitgehend übereinstimmend durchgeführt. In den schwersten Fällen unter 1 Million Erythrocyten Beginn mit Bluttransfusion und gleichzeitigen großen Leberextrakt-dosen intramuskulär, wobei anfangs bis zu 20 ccm pro die gegeben werden. Ich gebe täglich 5 ccm Hepatrat forte, Pernämyl forte oder Campolon. Mit der einsetzenden Wirkung auf das Blutbild geht man langsam mit den parenteralen Dosen zurück, indem man bei unkomplizierten Fällen jeden 2., allmählich jeden 3.—7. Tag 5 ccm der gut wirksamen Extrakte injiziert. Diese Behandlung mit großen Dosen wird bis zur Normalisierung des Blutbildes fortgesetzt. Sie führt zu einer ordentlichen Depotbildung des Antiperniciosaprinzips in der Leber des Kranken und bildet dadurch eine gute Sicherung für die Zukunft. Mit der Erreichung eines normalen Blutbildes wird dann die Erhaltungsdosis in Depotform — etwa alle 14 Tage bis 4 Wochen 5—10 ccm der hochwirksamen Extrakte — oder peroral in Form von Hepamult oder Hepaventrat gegeben ($3 \times$ täglich 1 Teelöffel). Zusätzliche Frischleber mehrmals in der Woche, ferner eine gemüse-, fruchte- und fleischreiche Diät wird den Behandlungserfolg stützen, aber niemals allein sichern. Wichtig ist in allen Fällen die weitere ärztliche Überwachung durch regelmäßige Blutbildkontrollen mindestens alle 8 Wochen, von der allein das Schicksal der Patienten abhängt. Überläßt man die Kranken sich selbst oder gibt man nur die allgemeine Anweisung „fleißig Leber zu nehmen“, so erlebt man früher oder später das Rezidiv. Gegenindikationen gegen die Lebertherapie gibt es nicht. Treten allergische Erscheinungen auf, so wechselt man das Präparat oder geht auf eine andere Anwendungsart über. Das Alter der Patienten spielt für die Behandlung keine

Rolle. Greise sind mit demselben Erfolg zu behandeln wie Jugendliche, wenn auch die Regeneration im Alter zeitlich etwas langsamer erfolgt (SCHJÖDT). Die sog. „Erhaltungsdosis“ hängt natürlich in erster Linie von der Qualität des verwendeten Präparats ab. Aber auch bei ein- und demselben Leberpräparat ist die Erhaltungsdosis sehr verschieden. Mit dem stark wirksamen „Pernaemyl forte“ hat GLIMM in 24% der Fälle eine E. D. von 2—4 ccm i. m. für 4 Wochen, in 45% für 8 Wochen und in 6% für 2—3 Monate festgestellt. Der Rest verhielt sich wechselnd.

Einer besonderen Besprechung bedarf noch die **Behandlung der Nervenerscheinungen**. Der anfängliche Pessimismus ist auch hier durch Einführung der hochwirksamen parenteralen Extrakte einer günstigeren Beurteilung gewichen. Jedoch steht außer Zweifel, daß zur Behandlung der neurologischen Fälle viel größere Dosen als zur Besserung des Blutbildes erforderlich sind. Das zeigt eindringlich der S. 164/165 geschilderte Fall, der trotz annähernder Kompensation des Blutbildes an seiner fortschreitenden funikulären Myelose zugrunde ging. Eine Wiederherstellung zerstörter Rückenmarkselemente ist natürlich mit keiner Behandlungsmethode zu erreichen, aber eine Besserung der funktionellen Erscheinungen wird fast allgemein festgestellt, so besonders der Ataxie, Schwäche, Parästhesien und Psychosen. Diese günstige Wirkung beruht zum großen Teil auf der Hebung des Gesamtzustandes. So erklären sich die vielfach und auch von mir beobachteten Fälle von wiedererlangter Gehfähigkeit. Nicht selten läßt sich auch objektiv eine Besserung durch das Wiederauftreten vorher fehlender Reflexe nachweisen. Ich glaube, daß es sich dabei vielfach um Heilung peripherer neuritischer Störungen handelt. Aber selbst in Fällen, in denen keine objektive Besserung zu erreichen ist, kann durch eine intensive Behandlung ein Stillstand der neurologischen Erscheinungen erreicht werden. Vorbedingung dafür ist die Weiterführung einer überdosierten Leberextrakttherapie auch bei völlig normalem Blutstatus! Ich sehe immer wieder Fälle, bei denen die Lebertherapie angeblich versagt hat und die funikuläre Spinalerkrankung unaufhaltsam bis zum tödlichen Ende fortgeschritten ist. Betrachtet man in solchen Fällen das Blutbild, so sind nur allzudeutlich die Zeichen einer mangelhaften Behandlung, wie Anisocytose, Megalocyten, übersegmentierte Leukocyten, leichte Verminderung der Erythrocytenzahl oder leicht erhöhter Färbeindex sichtbar. Neben der Lebertherapie bedürfen die neurologischen Störungen wegen ihrer sicher *nicht ganz einheitlichen Pathogenese* häufig noch einer zusätzlichen Behandlung. Zweifellos spielen in manchen Fällen noch Resorptionsstörungen wesentlicher Nahrungsstoffe wie von Eisen und Vitaminen mit herein. Es sind deshalb mehrfach Erfolge mit Eisen oder Eisenwässern (REICHEL) berichtet worden, und auch ich habe davon manchmal einen Nutzen gesehen. Eine ähnliche Bedeutung hat eine zusätzliche Behandlung mit Vitamin B₁, das vor allem die neuritische Komponente zur Ausheilung bringt. Neuerdings wurde auch von Nicotinsäureamid ein wesentlicher Erfolg gesehen. Ähnlich wirkt die perorale Hefetherapie, die vor allem von ILLING in Form von 3×1 Teelöffel Levurinose täglich empfohlen wird. UNGLEY glaubt durch eine tägliche Verabreichung von 480 g Ochsenhirnpüree mit Orangensaft besonders günstige Wirkungen erzielt zu haben. Da manche Leberextrakte nicht ganz vollwertig sind, empfahl V. SCHILLING Unterstützung durch Naturleber.

Gesamterfolg der Behandlung. Überblickt man den Gesamterfolg der heutigen Perniciosabehandlung, so muß dieser als ein sehr günstiger bezeichnet werden. Die Erkrankung des Blutsystems ist bei energischer Behandlung in 5—7 Wochen ad integrum ausgeglichen, die allgemeine Kräfteverfassung steigt außerordentlich, die neurologischen Erscheinungen werden funktionell gebessert und ihr Fortschreiten verhindert, auch Magendarmsymptome verschwinden, selbst *die*

Atrophie der Zunge ist einer Restitution fähig, nur die Achylia gastrica bleibt, von wenigen Ausnahmen abgesehen, unverändert bestehen. Dieser Erfolg kommt auch in der Statistik zum Ausdruck, welche ebenso wie für den Diabetes eine durchschnittliche Lebensverlängerung von $3\frac{1}{2}$ Jahren für den perniziös-anämischen errechnet (STOCKS). Wie beim Diabetes liegt das Schicksal des Kranken heute in seiner eigenen Brust. Nicht das Können des Arztes, sondern Mangel an Einsicht und Energie des Kranken vereiteln oft den sonst immer möglichen Erfolg. *Der Glaube, daß es refraktäre Fälle von p. A. gäbe, ist ein Irrtum und ist nach unseren heutigen pathogenetischen Vorstellungen ein Widerspruch in sich selbst.* Eine Unwirksamkeit der Lebertherapie wird lediglich durch schlechte Präparate, ungenügende Dosierung, falsche Diagnosestellung, längerdauernde Latenzzeit oder durch besondere Komplikationen wie Magencarcinom, schwere Infekte oder Knochenmetastasen vorgetäuscht. Besonders häufig werden aplastische Anämien für leberresistente perniziöse Anämien angesehen. Fieberhafte Infekte wirken hemmend, heben aber die Leberwirkung nicht ganz auf (SCHJØDT, WILKINSON u. a.).

Neuerdings haben ISAACS und WILKINSON eine neue Anämieform beschrieben, welche durch ein typisch perniziöses Blutbild, sowie durch ein Megaloblastenmark, aber durch völlige Leberresistenz gekennzeichnet sein soll. Sie bezeichnen diese neue Anämieform als **achrestische Anämie** (von $\chi\rho\epsilon\delta\rho\alpha$ = ausnutzen), weil der CASTLE-Faktor zwar vorhanden sei, das Knochenmark aber die Fähigkeit verloren habe, ihn zu verwerten. Extrakte aus Leichenlebern solcher Fälle zeigten eine volle Wirksamkeit bei Perniciosakranken (WILKINSON, KLEIN und ASHFORD). ZANATY hat das Sternalmark solcher Fälle untersucht, jedoch nur Normoblasten und Makroblasten, aber keinesfalls die typischen Megaloblasten gefunden. Er glaubt deshalb, daß diese Anämien zu den aplastischen Anämien gehören. Auch die von KERSLEY, WAUCHOPE und LESLIE-SMITH beschriebenen der achrestischen Anämie nahestehenden Fälle sind meines Erachtens weit von der typischen Perniciosa entfernt. Die Aufstellung dieses neuen Krankheitsbildes erscheint mir deshalb vorerst noch nicht sicher begründet.

Pathologische Anatomie.

Die Autopsiebefunde bei p. A. sind im Gegensatz zu der Vielheit und Charakteristik der Erscheinungen am Lebenden recht dürftig und keineswegs immer so, daß daraus eine sichere Diagnose gestellt werden könnte. Die Autopsie am Lebenden, wie sie heute in Form der Blutbild- und Sternalmarkuntersuchungen geübt wird, ist zweifellos infolge der Frische und Unversehrtheit der Zellen der postmortalen Untersuchung überlegen. Auch die Befunde am Magen sind nicht so eindeutig und konstant wie die „Achylia gastrica“. Gewiß findet man vielfach aber nicht immer eine Atrophie der Magenschleimhaut, welche aber häufig gerade diejenigen Teile, denen wir die Sekretion des CASTLE-Ferments zuschreiben, unberührt läßt (MEULENGRACHT). Mehrfach wurden geschwürige Veränderungen im Dünn- und Dickdarm gefunden (SÄNGER, WHITE, ZADEK, SCHAIRER), die SCHAIRER als Folge einer verminderten Gewebsresistenz auffaßt. In Leber, Milz und Lymphknoten findet man manchmal metaplastische Blutbildungsherde; auch ist häufig eine Häm siderose in Milz und Leber anzutreffen. Am eindruckvollsten ist das Knochenmark, das sich über alle langen Röhrenknochen erstreckt, die sonst hauptsächlich Fettmark enthalten. Im Herzen, ebenso in den kleinen Arteriolen und Capillaren finden sich ausgedehnte Fetteinlagerungen. Der Herzmuskel zeigt die typische Tigerung. Diese Befunde waren es, welche BIERMER zuerst auf die p. A. als einer besonderen Anämieform aufmerksam machten, und in seiner ersten Mitteilung vom Jahre 1868 ist nur von diesen Verfettungen die Rede. Gerade sie erscheinen uns heute als etwas völlig Unspezifisches und Sekundäres. Die anatomischen Rückenmarksbefunde

wurden bereits oben besprochen (siehe S.166). Kommt eine p. A. während oder nach erfolgreicher Behandlung zur Sektion, so können alle angeführten Befunde fehlen, und die Diagnose ist kaum mehr zu stellen.

Diagnose und Differentialdiagnose. Die Diagnose der p. A. mit ihrer Trias von Erscheinungen am Verdauungs-, Blut- und Nervensystem ist im voll ausgeprägten Bilde leicht und bedarf keiner weiteren Schilderung. Auch wenn das Erscheinungsbild nur das Blut zu betreffen scheint, so deckt doch eine Magensondierung in mindestens 99% der Fälle die Säurelosigkeit des Magensaftes auf. Der Befund von Megaloblasten im Sternalmark und die typische normoblastäre Umwandlung nach Lebergaben ist für die echte p. A. beweisend und sichert die Diagnose auch bei atypischem peripheren Blutbild (THADDEA und BAKALOS). Gegen Verwechslung mit hypochromer essentieller Anämie schützt der hyperchrome Blutbefund, das Megaloblastenmark und das Vorhandensein der hämolytischen Erscheinungen. Das nicht seltene Vorkommen von Kombinationsformen wurde oben bereits besprochen. Manchmal erlebt man Verwechslungen mit Magencarcinomanämien. Diese sind zwar meist hypochrom, doch kommen auch hyperchrome Formen mit echter Megalocytose vereinzelt vor. Es kann sich dabei um ein Zusammentreffen der beiden Erkrankungen auf verwandtem konstitutionellen Boden oder um eine symptomatische p. A. handeln. Auf jeden Fall soll man bei jedem perniziösen Blutbefund eine genaue radiologische Magen-Darmuntersuchung vornehmen. Differentialdiagnostisch spielt noch das Blutbild der Knochenmarkscarcinose eine Rolle, weil diese manchmal mit Bildung sehr großer Zellen, meist allerdings Makrocyten mit niedrigem Färbeindex einhergeht. Schwieriger ist die Entscheidung in den seltenen Fällen, in denen der Färbeindex 1,0 oder darüber erreicht. Das Auftreten zahlreicher Kernhaltiger, besonders vieler Normoblasten sowie eine Leukocytose mit Linksverschiebung bis zu den Myelocytten oder eine starke Retikuloctyose kann als Unterscheidungsmerkmal dienen. Trotzdem kommen vereinzelte Fälle vor, bei denen die Unterscheidung schwierig ist und selbst die Sternalpunktion Zweifel offen läßt. Einen solchen Fall mit F. I. 1,7 habe ich vor kurzem gesehen (primäres Mammacarcinom). Einen ähnlichen Fall beschrieb HOLBOLL (Prostatacarcinom). Eine scharfe Abgrenzung ist heute im Gegensatz zu früher gegenüber den aplastischen Anämien möglich. Diese können keinesfalls mehr als Endzustände der perniziösen A. betrachtet werden, wie selbst NÄGELI noch meinte. Die aplastischen A. sind vom pathogenetischen Standpunkte aus betrachtet wesensverschiedene Anämieformen. Das völlig verschiedene Aussehen des Sternalpunktats, der meist vorhandene saure Magensaft, das Fehlen von Megalocytten und Megaloblasten sind sichere Unterscheidungsmerkmale.

b) Symptomatische perniziöse Anämien.

Eine symptomatische Form der p. A. liegt dann vor, wenn eine bekannte auslösende Ursache vorhanden ist, nach deren Entfernung die Anämie abheilt. Im übrigen kann eine symptomatische p. A. nur dann angenommen werden, wenn Blut- und Knochenmarksbefund, klinisches Gesamtbild und ganz besonders die Ansprechbarkeit auf Leberbehandlung sich genau so verhalten, wie bei der primären kryptogenetischen Form. Das bedeutet aber, daß derselbe pathogenetische Mechanismus vorliegen muß, der jedoch bei der primären Erkrankung allein auf konstitutionellem Boden sich entwickelt, während bei den symptomatischen Formen eine bekannte Ursache ihn auslöst, wobei eine konstitutionelle Bereitschaft auch hier mitsprechen mag.

Die *Bothriocephalusperniciosa*.

F. A. HOFFMANN, BOTKIN, REYHER und RONEBERG haben zuerst in den achtziger Jahren des vorigen Jahrhunderts die Beobachtung gemacht, daß

bei Trägern des breiten Bandwurms eine Anämie auftritt, welche in allen Zügen der kryptogenetischen p. A. gleicht. Gegen diese Auffassung wurden anfangs auch von maßgebenden Autoren Zweifel über die völlige Übereinstimmung mit dem Morbus Biermer vorgebracht, aber die eingehenden Untersuchungen von SCHAUMANN 1894 haben die restlose Übereinstimmung des klinischen, hämatologischen und auch pathologisch-anatomischen Bildes einwandfrei ergeben. Alle späteren Autoren haben das bestätigt, und der Erfolg der Lebertherapie hat vollends den letzten Zweifel beseitigt.

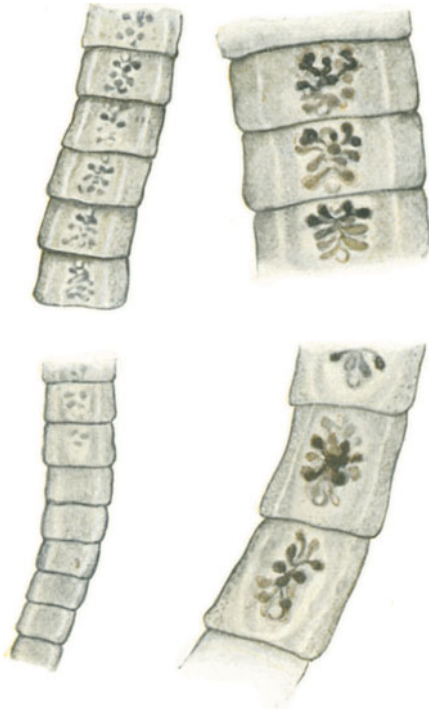


Abb. 93. Glieder von *Dibothriocephalus latus*.
Vergr. 2mal. Präp. M. KOCH.

Trotzdem lassen sich geringe Abweichungen im klinischen Bilde feststellen, die jedoch nicht von grundsätzlicher Bedeutung sind. So findet man häufiger als bei der kryptogenetischen Form freie HCl im Magensaft; auch werden öfters jüngere Personen von der Anämie betroffen. Spinale Erscheinungen scheinen wenigstens in schwererer Form selten vorzukommen, wenn sie auch von SCHAUMANN, LICHTHEIM u. a. beobachtet worden sind. Mit Recht weist NAEGELI darauf hin, daß der akutere Beginn und Verlauf der *Bothriocephalus perniciosus* dem stets chronischen Entwicklungsgang des Nervenleidens keine Zeit läßt.

Der breite Bandwurm oder Grubenkopf (*Bothriocephalus* oder *Dibothriocephalus latus*) wird durch den Genuß von rohem finnenhaltigem Fischfleisch erworben; vor allem kommen Hechte, Barsche und Quappen sowie verschiedene Salmoniden als Überträger in Frage. Der breite Bandwurm erreicht eine Länge von 6—8, selten bis 12 m. Die *Diagnose* ist aus den breiten Gliedern mit dem

rosettenförmigen Uterus und aus den ovalen Eiern, die vielfach, aber nicht immer einen Deckel erkennen lassen, leicht zu stellen (Abb. 93 u. 94). In Europa ist es besonders die Ostseeküste, ferner das kurische Haff, Finnland, Rußland und Teile von Dänemark, deren Bevölkerung vorzugsweise befallen ist. Aber auch an den Westschweizer Seen, in Oberitalien, in Afrika, Asien und Japan kommt der breite Bandwurm häufiger vor. Am kurischen Haff fand HOFF bis zu 50 % der Bevölkerung infiziert; in Finnland sind es 15—20 %, in Archangelsk 40 % (KOLPIKOFF). Trotz dieser ungeheuren Zahl von Wurmträgern kommt es nur relativ selten zum Auftreten einer p. A. EHRSTRÖM fand in Finnland unter 5000 Wurmträgern nur einen Perniciosakranken. Auch in Japan kommt trotz sehr häufiger Wurminfektion fast niemals eine p. A. zur Beobachtung (KUMAGAI und SHIMIZU), was mit der Seltenheit auch der primären p. A. in Japan übereinstimmt. In Amerika erkranken hauptsächlich die finnischen Einwanderer an einer *Bothriocephalus perniciosus* (FELIX). Aus diesen Tatsachen geht hervor, daß auch für die Entstehung der *Bothriocephalus perniciosus* eine konstitutionelle Disposition Vorbedingung ist. Der Bandwurm stellt nur eine auslösende, allerdings maßgebende Ursache dar, denn nach seiner Entfernung heilt die Anämie spontan

wieder aus. Allerdings gibt es Fälle, auf die vor allem SCHAUMANN hingewiesen hat, welche viele Jahre nach Abtreibung des Wurms und nach Ausheilung der Wurmanämie neuerdings an einer kryptogenetischen Perniciosa erkrankten und daran zugrunde gingen. Auch fand SCHAUMANN in der Familie Bothriocephalusperniciosakranker auch kryptogenetische Fälle der Erkrankung. Das beweist noch deutlicher die konstitutionelle Grundlage der Wurmanämie. Daraus erklärt sich auch, daß die Stärke der Wurminfektion keine maßgebende Rolle beim Zustandekommen der Anämie spielt. Häufig findet man bei Wurmträgern mit Anämie nur 1—2 Exemplare, während Personen, welche eine ungeheure Menge von Würmern beherbergen, keinerlei anämische Symptome aufweisen. So berichtet HELLER über einen blutgesunden Fall, der bei der Autopsie 78 Bandwürmer aufwies, und ROUX hat bei einem blühenden 21jährigen Dienstmädchen mit 96% Hb 90 Bothriocephalen (d. s. viele 100 m Bandwurm) abgetrieben.

Nach Entdeckung der Lebertherapie, welche auch die symptomatische Bothriocephalusperniciosa zum vollständigen Verschwinden bringt, hat man dieses verschiedene Verhalten der Wurmträger auf den verschiedenen gleichzeitigen Genuß von Leber zurückzuführen versucht (VOGEL). Man stellte sich vor, daß ein Teil der Wurmträger durch gleichzeitiges Essen von Leber, vor allem von Fischleber, eine unbewußte Prophylaxe gegen die perniziöse Erkrankung trieb. Wer die ausgezeichnete Wirkung von Rohleber bei der Bothriocephalusperniciosa einmal selbst gesehen hat, kann diese Mög-

lichkeit nicht ablehnen, aber HOFF hat gezeigt, daß die Anämie bei nicht Leber essenden Wurmträgern auch nicht häufiger vorkommt als bei Leber essenden. Demnach kommt der Konstitution doch die wesentlichste Bedeutung zu.

Pathogenese. Die Bothriocephalusperniciosa war lange Zeit die wichtigste Stütze der Toxintheorie der p. A. Das Suchen nach dem dabei wirksamen Giftstoff stand viele Jahre im Vordergrund der Perniciosaforschung. SCHAUMANN, TALLQUIST und FAUST stellten bereits Extrakte aus dem breiten Bandwurm her und erhielten bei Hunden eine leicht megalocytäre Anämie. Die beiden letztgenannten Autoren glaubten im ölsauren Cholesterin das wirksame Gift gefunden zu haben. Zahlreiche Nachuntersuchungen verliefen jedoch völlig negativ (Literatur bei SCHAUMANN). Später hat SEYDERHELM aus dem Bandwurm eine andere Substanz, das Bothriocephalin, das jedoch keinen einheitlichen chemischen Stoff darstellt, gewonnen und damit bei Kaninchen eine erhebliche Anämie, jedoch von nicht megalocytärem Charakter erzeugt. Ähnlich wie das von ihm aus den Gastrophiluslarven hergestellte Oestrin, das er für die p. A. der Pferde verantwortlich machte, sollte das Bothriocephalin die menschliche Perniciosa erzeugen. Die Pferdeperniciosa hat aber mit der menschlichen nichts gemein, und man kann sagen, daß alle Versuche ein Bothriocephalusanämiegift zu finden bis heute erfolglos geblieben sind. Einen jüngsten Beitrag zur Toxintheorie brachte TÖTTERMANN (1938), der in Analogie zur Pyramidonagranulocytose einen Überempfindlichkeitsmechanismus vermutete. Er gab 9 Versuchspersonen, die früher einmal eine Wurmanämie durchgemacht hatten, 2—4 Wochen lang 0,3 g getrocknete Wurmsubstanz oder eine entsprechende Menge



Abb. 94. Eier von *Dibothriocephalus latus*.
450mal vergrößert. Präp. M. Koch.

eines alkoholischen Extrakts. 5 davon reagierten mit einer deutlichen Senkung der Erythrocytenzahl und mit Erhöhung des F. I., während 6 Kontrollfälle, darunter 3 mit primärer Perniciosa, danach keine Veränderung des Blutbildes erkennen ließen. Wenn diese Zahlen auch klein sind, so scheint doch eine gewisse Überempfindlichkeit bei den Wurmträgern gegen Wurmstoffe zu bestehen; besondere Schlüsse auf die Genese der Wurmperniciosa können daraus allerdings kaum abgeleitet werden. Denn der Schwerpunkt der pathogenetischen Betrachtung der Wurmperniciosa muß in der Tatsache liegen, daß diese restlos in allen Punkten mit der kryptogenetischen Form identisch ist. Der glänzende Effekt der Leberwirkung zeigt vollends, daß auch der pathogenetische Mechanismus hier wie dort derselbe sein muß. Nimmt man schon eine Giftwirkung des Wurms an, so muß diese an der Produktion oder Resorption des CASTLE-Ferments angreifen. Am wahrscheinlichsten ist mir die Annahme einer Schädigung des Magen-Darmkanals durch den Wurm — eine Ansicht, die früher schon MARCHAND ausgesprochen hat —, wodurch die Sekretion des CASTLE-Ferments vermindert wird. In diesem Sinne hat sich auch HERNBERG ausgesprochen. Er konnte mit der freilich unsicheren Methode von LASCH (siehe S. 188) eine Verminderung des CASTLE-Ferments im Magensaft von Wurmträgern mit Anämie auf etwa $\frac{1}{3}$ des normalen Gehalts nachweisen. Für diese Meinung spricht auch die Beobachtung des Wiederauftretens von freier HCl und damit zweifellos auch der Besserung der CASTLE-Fermentabscheidung nach der Abtreibung des Wurms (HOFF und SAUERSTEIN, BECKER). Doch sind weitere Untersuchungen über das Verhalten des CASTLE-Ferments bei der perniziösen Bothriocephalusanämie noch dringend notwendig. Daß die Pathogenese hier einsetzt, dafür scheinen mir auch die ähnlichen Verhältnisse bei der besser untersuchten Schwangerschaftsperniciosa zu sprechen, ferner die wichtige von HOFF und SAUERSTEIN beobachtete Tatsache, daß bei Bothriocephalusträgern auch hypochrome Anämien, die nicht auf Leber, aber auf Eisen ansprachen, vorkommen. Auf 60 hyperchrome Fälle kamen 26 hypochrome Anämien. Wir wissen heute, daß eine bestimmte Magen-Darmfunktionsstörung, nämlich die der Eisenresorption, auch für das Zustandekommen dieser hypochromen Fälle verantwortlich ist; also auch bei diesen Fällen muß eine Schädigung des Magen-Darmkanals durch den Wurm sicher angenommen werden. Eine besondere konstitutionelle Bereitschaft des Magen-Darmkanals im Sinne einer Resorptionsstörung für Eisen oder einer Hemmung der CASTLE-Fermentproduktion zu erkranken, muß sowohl bei den Wurmanämien, wie bei den folgenden symptomatischen Formen stets vorhanden sein. Vielleicht liegt darin auch die von TÖTTERMANN gefundene Überempfindlichkeit der Wurmträger gegen Wurmstoffe begründet.

Auch andere Bandwürmer sollen nach Angaben der Literatur (siehe bei SCHAUMANN) in seltenen Fällen zu einer symptomatischen Perniciosa führen. Doch erscheint mir nur der von NAEGELI (veröffentlicht von SCHREIBER) beobachtete Fall beweisend, der 28 Jahre nach Beseitigung einer Taenia saginata noch rezidivfrei beobachtet werden konnte. In anderen Fällen dürfte bei der Seltenheit der Beobachtungen ein zufälliges Zusammentreffen nicht auszuschließen sein. Das gilt noch mehr für andere Würmer, die ebenfalls für Perniciosaerreger gehalten worden sind, wie Ascariden, Trichocephalen und Ankylostomen. Die typische Anämie, welche die letzteren hervorrufen, ist aber eine hypochrome Eisenmangelanämie (siehe S. 138). Daß man häufig bei p. A. Würmer findet, habe ich selbst mehrfach beobachtet und scheint mir mit einer gewissen Abwehrschwäche zusammenzuhängen. Eine Bedeutung für die Genese der Erkrankung kam ihnen in keinem meiner Fälle zu.

Die *Behandlung* der perniziösen Wurmanämie erfolgt nach denselben Gesichtspunkten, wie die der kryptogenetischen Form. In schweren Fällen wird

man Abtreibungskuren erst nach Wiederherstellung des Gesamtzustandes und des Blutbildes durchführen. In leichteren Fällen kann man der Wurmkur mit beginnen und zur rascheren Wiederherstellung noch Leber geben. Eine Nachkontrolle nach einigen Monaten ist anzuraten.

Die Schwangerschaftsperniciosa.

Es ist kein Zweifel, daß man unter dieser Bezeichnung früher und auch heute noch sehr heterogene Krankheitsbilder vereinigt hat; aber es steht fest, daß es in der Schwangerschaft und *durch diese verursacht* zu einem echten perniziösen Krankheitsbild kommen kann. Die ersten sicheren Beobachtungen stammen von NÄGELI und seiner Schülerin BEYERGUROWITSCH (Zürich 1912). Für die ursächliche Bedeutung der Gravidität in diesen Fällen sprach die Tatsache, daß nach Beendigung der Schwangerschaft die p. A. spontan abheilte und auch in der Folgezeit kein Rezidiv auftrat. Bei 2 Fällen konnte auch 30 Jahre später die Dauerheilung bestätigt werden. Als sichere perniziös-anämische Zeichen fand NÄGELI die Megalocytose, Zungenbrennen, Achylie, starke Hämolyse, leichte spinale Zeichen sowie einen vollen Erfolg der Lebertherapie. Von zahlreichen Autoren sind teils schon vor, teils nach NÄGELI ähnliche Fälle, meist allerdings mit weniger Kritik geschildert worden. Auffallend häufig sind perniziöse Schwangerschaftsanämien in der Gegend von Zürich, wo an sich die Perniciosa besonders heimisch ist. So hat FILO 1931 5 Fälle aus der NÄGELISCHEN Klinik veröffentlicht, einen weiteren Fall teilt MARKOFF mit. Das spricht für ein konstitutionelles Moment. Mehrfach sind Fälle beobachtet, bei denen die Anämie in späteren Schwangerschaften wiederkehrte (LEQUEUX, PONTANO, ROHR, HENNING). Die Untersuchung des Knochenmarks ergab ebenfalls eine völlige Übereinstimmung mit der kryptogenetischen Form (ABRAMSON). Merkwürdigerweise kommt die perniziöse Schwangerschaftsanämie auch in Japan vor, wo sonst die BIERMERSche Anämie sehr selten ist (KUMAGAI und SHIMIZU). Da bei diesen Fällen Leukopenie und Thrombopenie meist fehlen, erscheint es mir fraglich, ob es sich bei den japanischen Fällen um eine echte Schwangerschaftsperniciosa handelt oder ob nicht Verwechslungen mit der megalocytären Tropenanämie oder toxischen Anämie vorliegen, die nur pernicioso-ähnlich aber nicht identisch sind. So berichtet auch SUWA, daß die toxischen Schwangerschaftsanämien ein perniziös anämisches Blutbild zeigen.

Die **Pathogenese** der echten perniziösen Schwangerschaftsanämie hat durch die grundlegenden Untersuchungen von STRAUSS und CASTLE eine restlose Aufklärung erfahren. Es kommt in der Schwangerschaft zu einer ungenügenden Produktion des intrinsic factors im meist achylischen Magen. Nach der Geburt nimmt die Sekretion des CASTLE-Ferments wieder zu; in manchen Fällen kehrt auch die Salzsäuresekretion wieder. Zweifellos bringt die Schwangerschaft auch einen gesteigerten Verbrauch von Antiperniciosastoff mit sich, da dieser von der Mutter auch für den kindlichen Organismus mit beschafft werden muß. Die kindliche Blutbildung erfolgt dabei auf Kosten der Mutter, und das Kind zeigt trotz schwerer mütterlicher Anämie meist keine Blutveränderungen. Es ist deshalb wahrscheinlich, daß die herabgesetzte CASTLE-Fermentproduktion in nichtschwangeren Zeiten für die mütterliche Blutbildung ausreicht, dagegen nicht mehr für die gesteigerten Ansprüche der Gravidität genügt. ROHR spricht deshalb von einer **Aufbrauchperniciosa**.

Die **Prognose** der Schwangerschaftsperniciosa war vor Einführung der Lebertherapie noch sehr ernst, und die Erkrankung gab eine absolute Indikation zur Unterbrechung der Schwangerschaft. Heute ist das nicht mehr notwendig; unter Lebertherapie heilt die Anämie ab und die Geburt verläuft normal (BENSIS und GOUTTAS, AALKJAER, PERATONER, STRAUSS und CASTLE, EYDING).

Außer der durch Störung der intrinsic factor-Bildung hervorgerufenen echten Schwangerschaftsperniciosa tritt bei schwangeren Frauen, hauptsächlich in den Tropen, eine perniziosiforme Anämie durch mangelhafte Zufuhr Vitamin-B-haltiger Nahrung auf (WILLS), die zu den hyperchromen Mangelanämien gehört (siehe S. 215). Eine weitere hyperchrome Anämieform hämolytischer Natur, die ebenfalls von vielen Autoren als perniziöse Schwangerschaftsanämie zu Unrecht bezeichnet wird (KOTTMEIER, JONESCO und BONCIU), gehört zu den toxischen hyperchromen Anämien (siehe S. 216). Sie ist durch eine wechselnde Retikulo-cytose, häufig auch Leukocytose, immer aber durch toxische Zeichen, wie Übelkeit, Erbrechen, oft plötzlichen Beginn und stürmischen Verlauf gekennzeichnet. Lebertherapie ist bei dieser toxischen Form fast immer wirkungslos, und die Indikation zur Unterbrechung der Schwangerschaft ist in diesen Fällen gegeben. Sie rettet häufig, aber nicht immer, das Leben der Mutter.

Diese kurze Übersicht zeigt, daß in der Schwangerschaft verschiedene Anämien mit perniciosoähnlichem Blutbild vorkommen. Sie haben früher alle als perniziöse Schwangerschaftsanämien gegolten und erst die Lebertherapie hat neben der Sternalpunktion ihre Unterscheidung ermöglicht.

Symptomatische perniziöse Anämien bei primären Magen-Darmerkrankungen.

NAEGELI schließt das Kapitel über die Frage der Entstehung der p. A. auf dem Boden gastrointestinaler Prozesse in der letzten Auflage seines Lehrbuches 1931 mit den Worten: „Ich vertrete daher mit Entschiedenheit die Auffassung: Von irgendeiner Beweisführung, daß Perniciosa durch gastrointestinale Prozesse entsteht, ist keine Rede“. Inzwischen sind viele neue klinische Beobachtungen zu dieser Frage beigebracht worden, so daß der Zusammenhang doch sehr wahrscheinlich geworden ist, wenn auch der Einzelfall selbst oft wenig beweist, da ein zufälliges Zusammentreffen jeweils nicht auszuschließen ist. Auch zeigen viele der mitgeteilten Fälle kein streng pernizioses Blut- oder Markbild. Man darf nicht jede megalocytäre Anämie als perniziöse ansehen, wie dies vielfach kritiklos geschieht. Wie bei den Schwangerschaftsanämien sind es auch hier die verschiedenartigsten pathogenetischen Mechanismen, die zur Anämie führen können. Am häufigsten kommt es zu einer *hypochromen* Eisenmangelanämie (s. S. 137). Daneben gibt es Formen, die weder typisch hypo-, noch hyperchrom sind, meist eine gewisse Makrocytose aufweisen und weder eindeutig auf Eisen, noch auf Leber reagieren. Man hat den Eindruck, daß hier vor allem toxische Momente stark mit hereinspielen. Endlich gibt es echte perniziöse Fälle; sie sind am seltensten. Eindeutig hat CHRISTOFFERSEN an einem Fall gezeigt, daß die Magenerkrankung tatsächlich die auslösende Ursache der p. A. war. Es handelte sich um ein Adenom des Magens, in dessen Gefolge sich eine typische p. A. entwickelt hatte, die auf Leber prompt ansprach. Nach der chirurgischen Entfernung des Adenoms verschwand die p. A. restlos; bei einer Nachuntersuchung 2 Jahre nach der Operation bestand völliges subjektives und objektives Wohlbefinden, der Magensaft blieb allerdings achylisch. Einen weiteren Beweis für den kausalen Zusammenhang von primärer Magenerkrankung und p. A. lieferten SCHENKEN, STASNEY und KNOWLTON HALL. Diese Autoren konnten aus der Leber eines an einem ausgedehnten Carcinom der Pylorusgegend ohne Metastasen Verstorbenen kein Antiperniciosaprinzip extrahieren, während der Kontrollversuch mit einem auf dieselbe Weise hergestellten Extrakt aus der Leber eines Apoplektikers eine prompte Heilwirkung in Form einer deutlichen Retikulo-cytenreaktion und Anstieg der Blutwerte am Perniciosakranken ergab. Diese Beobachtungen sind um so wertvoller, als naturgemäß der Beweis durch Beseitigung der primären Ursache bei Magen-Darmerkrankungen viel seltener

zu erbringen sein wird als bei der Bothriocephalus- oder Graviditätsperniciosa. Eine sichere p. A., die auf Leberbehandlung gut anspricht, teilt PINKE bei einem Fall mit primär entstandenem Magenpolyp mit.

Außer bei Magentumoren wurde auch beiluetischen Magenenerkrankungen sowie nach Magenverätzung (ALSTED, FLEISCHER-HANSEN) das Auftreten einer p. A. in seltenen Fällen beobachtet.

Häufiger als nach Magenenerkrankungen wurde nach *Magenresektionen* das Auftreten einer echten p. A. gesehen. Die häufigste Anämieform ist dabei allerdings die hypochrome Eisenmangelanämie oder eine normochrome aplastische Anämie (MONASTERIO, s. S. 136). Die Störung der Eisenresorption ist viel leichter lädierbar als die Störung der CASTLE-Fermentsekretion und -resorption. Die p. A. entwickelt sich deshalb, wenn überhaupt, viel später als die hypochrome Anämie, wie bereits BENCE im Tierversuch am Schwein (Versuche am Hunde sind unbrauchbar, da der Hund kein CASTLE-Ferment besitzt, s. S. 136 und 188) gezeigt hat. So konnten PLANTEYDT sowie BUCHGRABER und FLEISCHHACKER Fälle beobachten, bei denen nach Magenresektion zuerst eine hypochrome Eisenmangelanämie, später eine typische p. A. mit guter Beeinflussbarkeit durch Leber sich entwickelte. ROWLANDS und LEVI SIMPSON berichten über 15 Fälle der Literatur, bei denen nach totaler und partieller Magenresektion sowie nach Darmanastomosen 2—15 Jahre danach eine p. A. in Erscheinung trat, und über 2 eigene Fälle, von denen einer wegen luischer Gastritis reseziert wurde. 6 Jahre später trat die p. A. auf. Eine ähnliche Zusammenstellung gibt HENSCHEN. SINGER und STEIGMANN, sowie POOLE und FOSTER berichten über p. A. nach Magenresektion bei syphilitischer Schleimhauterkrankung. Weitere Resektionsfälle teilen neuerdings RICHTER, IVY und MEYER, STURGIS und GOLDHAMER, THADDEA (nach 14 Jahren) sowie UNGLEY mit, dessen Fall dadurch bemerkenswert ist, daß die p. A. bereits 5 Monate nach einer totalen Magenresektion mit Ösophagoduodenostomie auftrat, während bei allen übrigen Fällen mehrere Jahre bis zur Entwicklung der p. A. nötig waren. Die p. A. entsteht dabei um so öfter, je umfangreicher die Resektion vorgenommen wurde; am häufigsten tritt die p. A. nach totaler Magenresektion auf, wenn auch lange nicht jede „agastriische Anämie“ eine echte p. A. ist, sondern hypochrome und andere megalocytäre Formen überwiegen. Die Frage, warum nach totaler Magenresektion nicht regelmäßig, sondern nur verhältnismäßig selten eine p. A. auftritt, wie man nach der gastrogenen Theorie vielleicht erwarten könnte, ist dahin zu beantworten: MEULENGRACHT hat gezeigt, daß das CASTLE-Ferment vorwiegend vom Pylorusdrüsenorgan, wozu aber auch die BRUNNERSchen Drüsen des Duodenums gehören, sezerniert wird; diese bleiben aber auch nach totaler Magenresektion erhalten. Die Entstehung einer p. A. wäre nur dann gegeben, wenn auch dieser Apparat eine Schädigung erfahren würde. Es ist wahrscheinlich, daß eine solche Schädigung der BRUNNERSchen Drüsen und vielleicht auch noch anderer Teile des Dünndarms sich nach ausgedehnter Magenresektion infolge der veränderten mechanischen und chemischen Verhältnisse entwickelt. Durch diese Annahme würde auch das große Intervall zwischen Operation und dem Auftreten der Perniciosa verständlich. Eine ähnliche Pathogenese ist auch für die primären, oben geschilderten Magenenerkrankungen anzunehmen.

Ebenso wie nach Magenresektionen wurde nach *Dünndarmstrikturen* eine p. A. beobachtet. FABER hat 1895 den ersten derartigen Fall beschrieben; seitdem sind zahlreiche Fälle dieser Art bekannt geworden (HAWKSLEY und MEULENGRACHT). BARKER und HUMMEL berichten über 49 Fälle der Literatur, sowie über 2 eigene. BUTT und WATKINS machen allerdings bei diesen Fällen auf gewisse Unterschiede im Blutbild gegenüber der echten Perniciosa aufmerksam; auch soll parenterale Leberzufuhr manchmal wenig wirksam sein. Von

einem eigenen Fall kann ich ebenfalls berichten, daß die Leberwirkung wesentlich langsamer eintrat als bei den primären Fällen. Offenbar spielen bei dem Zustandekommen dieser Anämien nicht nur der Mangel an Antiperniciosastoff, sondern auch toxische Wirkungen von Darmgiften mit. Weitere Mitteilungen über p. A. bei Darmstenosen oder Dünndarmresektionen stammen von STRANDELL und BROCK. Mit Recht weist SCHAIRER neuerdings daraufhin, daß solche Stenosen auch als Folge der bei Perniciosa auftretenden geschwürigen Darmentzündungen, also sekundär, entstehen können, so daß der Kausalnexus gerade umgekehrt, wie allgemein angenommen, läge. Neben den Strikturen sind es *Darmanastomosen*, die häufig zu Durchfällen und Fettstühlen führen, so daß Sprue ähnliche Bilder entstehen. Wie bei der Sprue kommt es dabei zur Entwicklung hypochromer, manchmal aber auch zu hyperchromen, perniciosiformen Anämien. FAIRLEY und KILNER berichten über einen Fall mit Magen-Jejunum-Colonfistel, der Sprue ähnliche Stühle aufwies. Die p. A. heilte nach operativer Beseitigung der Fistel aus. Ähnliche Fälle teilen STURGIS und GOLDHAMER mit. PLUM und WARBURG berichten über perniziosiforme Anämien bei Entzündungen des Ileums. Bei diesen p. A. im Gefolge von Darmerkrankungen kann man die Beobachtung machen, daß perorale Zufuhr von Leber oder Leberextrakten oft wirkungslos ist, während parenterale Verabreichung zu einem guten Anstieg der Blutwerte führt. Es handelt sich also bei diesen Fällen um Störungen der Resorption des Antiperniciosaprinzips. Daß die Resorptionsbedingungen für das Antiperniciosaprinzip von sehr großer Bedeutung sind, haben REIMANN, SINEK und FRITSCH gezeigt. Sie fanden bei Einbringung des Antiperniciosaprinzips in den Dickdarm keinerlei Wirkung, bei direkter Zufuhr in den Dünndarm trat zwar eine Wirkung auf, diese war jedoch viel geringer als bei Einbringung in den Magen. Beim Zustandekommen der p. A. im Gefolge von Magen-Darmerkrankungen spielen also mehrere Faktoren zusammen. Neben der Schädigung der CASTLE-Fermentproduktion sind es die Störungen der Resorption und in manchen Fällen daneben noch toxische Wirkungen von Darmgiften. Dazu kommen noch Störungen der Resorption für Eisen, Vitamine und andere wichtige Nahrungsbestandteile. Überlegt man diese Vielheit der Einflüsse, so wird man verstehen, daß die Anämien bei Magen-Darmerkrankungen ein vielseitiges und häufig gemischtes Bild zeigen und daß die reine echte perniziöse Form nur relativ selten zu beobachten ist.

Symptomatische perniziöse (?) Anämien bei Leber- und Pankreaserkrankungen.

Bei verschiedenen Lebererkrankungen, besonders bei Lebercirrhosen werden megalocytäre Blutbilder beobachtet, teils bei normalem oder sogar leicht vermehrtem Erythrocyten- und Hb-Gehalt, teils aber auch bei ausgesprochener Anämie (HOLLER und KUDELKA, SCHULTEN und MALAMOS, FELLINGER und KLIMA, WINTROBE und SHUMAKER, ROSENBERG u. a.). Ausgehend von der Vorstellung, daß die Leber ein Hauptdepotorgan für den antianämischen Faktor ist, welche diesen je nach Bedarf an das Knochenmark weitergibt, hat man sich das Zustandekommen solcher Anämien bei Lebererkrankungen durch eine Zerstörung des Leberdepots oder eine Störung der Abgabefunktion der Leber zu erklären versucht. Wenn das so wäre, so müßte man auch diese megalocytären Anämien bei Leberkrankheiten in die Gruppe der symptomatischen perniziösen Anämien einreihen. Jedoch gilt diese Vorstellung, die wegen der Einfachheit der Theorie bestechend ist, für die Mehrzahl dieser Anämien nicht. Zwar findet man nicht selten bei Lebercirrhosen eine Anämie von hämolytischem Charakter mit Megalocytose, oft sogar auch mit Leukopenie, so daß das periphere Blutbild sehr perniciosoähnlich erscheint. Es fehlt jedoch meist die für Perniciosa typische hochgradige Anisocytose, auch ist die Retikuloctytenzahl oft viel stärker

erhöht als bei echter p. A. Von entscheidender Bedeutung ist das Fehlen des typischen Megaloblastenmarks (TISCHENDORF, SCHULTEN u. a.). Dazu kommt, daß auch parenterale Leberextraktverabreichung in diesen Fällen gar keine oder nur eine sehr geringe Wirkung ausübt, wie ich aus eigener Erfahrung bestätigen kann. Sehr wichtige Untersuchungen über die Frage der Beziehung dieser Anämien zur Perniciosa haben SCHIFF, RIEL und SIMON ausgeführt. Sie haben Perniciosakranke mit Extrakten, welche aus Lebern von Kranken mit chronischen Leberkrankheiten und gleichzeitigen makrocytären Anämien hergestellt waren, behandelt. In allen Fällen trat dabei eine typische Retikuloocytenkrise mit Anstieg der Erythrocyten und des Hb ein. Die menschliche Leber kann also den Antiperniciosastoff auch dann noch speichern, wenn sie schwer und chronisch erkrankt ist. Das Auftreten von megalocytären Anämien in diesen Fällen kann also nicht durch das Fehlen des Antiperniciosastoffs hervorgerufen sein! Nach all dem Gesagten erscheint es mir so gut wie sicher, daß diese megalocytären Leberanämien nichts mit der echten Perniciosa zu tun haben und deshalb auch nicht als symptomatische p. A. aufgefaßt werden können. Nach meiner Auffassung gehören die hyperchromen megalocytären Anämien bei Lebercirrhosen zur Gruppe der toxischen Anämien, die häufig gesteigerten Zellzerfall und gesteigerte Neubildung zeigen. In den Fällen, in denen nur eine Vergrößerung der Zelldurchmesser bei annähernd normalen Blutwerten vorliegt, ist an eine periphere Quellung der Blutkörperchen unter dem Einfluß irgendeines chemischen Stoffes zu denken, wie auch ROSENBERG annimmt.

Daß es trotzdem in seltenen Fällen bei Lebercirrhosen auch eine echte p. A. gibt, hat ROHR gezeigt. Es ist jedoch dabei zu überlegen, ob nicht eine primäre Magen-Darmstörung den Boden sowohl für eine sekundäre Lebercirrhose als auch für das Zustandekommen einer p. A. bereitet, wie WENDT hervorgehoben hat. Auch ist bei solchen vereinzelt Fällen ein zufälliges Zusammentreffen nicht auszuschließen.

Bei der *Behandlung* der hyperchromen Leberanämien wird man trotzdem auf die Anwendung von Leberextrakten nicht verzichten, da diese zweifellos eine allgemein günstige Wirkung auf das Gesamtbefinden der Leberkranken ausüben und auch auf den Blutbefund eine wenn auch geringe Wirkung haben, wie HIGGINS und STASNEY neuerdings im Tierversuch bei durch Tetrachlorkohlenstoff erzeugten Lebercirrhosen mit makrocytären Anämien bei Ratten gezeigt haben. Daneben dürfte die Zufuhr von Vitamin B und C vorteilhaft sein. Die toxischen Erscheinungen lassen sich durch eine Insulin-Traubenzuckerbehandlung oft bessern. In schweren Fällen, besonders solchen mit hämorrhagischer Diathese, sind Bluttransfusionen nützlich.

Auch bei Pankreaserkrankungen kommen in seltenen Fällen megalocytäre hyperchrome Anämien vor. H. BRUGSCH beschrieb 2 Fälle dieser Art, von denen einer einen sehr perniciosoähnlichen Eindruck machte. Auf die Vergrößerung des Zelldurchmessers bei Pankreaserkrankungen haben HOLLER und KUDELKA, ferner CHENEY vor allem hingewiesen. Der F. I. war aber bei den Fällen des letzten Autors deutlich erniedrigt, so daß es sich um hypochrome Anämien handelt und auch hier keine Beziehung zur echten p. A. gegeben ist.

c) Perniciosoähnliche Anämien bei Sprue, Zöliakie, Pellagra und Vitamin B-Mangelerkrankungen.

(Para-Biermer-Anämien, megalocytäre Mangelanämien.)

Bei den bezeichneten Erkrankungen kommt es manchmal, aber nicht immer zu Anämien, die der echten Perniciosa außerordentlich ähnlich sind und zum Teil auch typische Megaloblasten im Mark aufweisen. Allerdings ist die megaloblastische Umwandlung des Knochenmarks nie so hochgradig wie bei der echten

Perniciosa, immer finden sich neben den Megaloblasten noch viele Normoblasten. Bei grundsätzlicher Übereinstimmung ist die Blutstörung bei diesen Para-Biermer-Anämien quantitativ viel geringer ausgeprägt als bei der echten Perniciosa.

Die **Sprue**, hauptsächlich eine Erkrankung der Tropen, kommt nach neueren Untersuchungen von HESS-THAYSEN, HANSEN und v. STAA, ROHR, KESSLER, MARKOFF, FROSTAD u. a. auch in Europa nicht ganz selten vor. Sie ist an den farblosen voluminösen, übelriechenden Fettstühlen, der allmählich hochgradigen Abmagerung, der Osteoporose, den entzündlichen Zungenerscheinungen und den bräunlichen Hautpigmentierungen meist gut zu erkennen. Im Magensaft ist freie HCl vorhanden oder tritt nach Histamin auf (ASHFORD). Die typische perniziosiforme Anämie bildet sich nur in einem Teile der Spruefälle. Andere zeigen normo- oder hypochrome Bilder; letztere sprechen auf Eisen an. Im Magensaft ist der CASTLE-Faktor meist vorhanden (STRAUSS und CASTLE, BARNETT). OLLEROS fand in 38 Fällen, die er gastroskopisch untersuchte, allerdings eine atrophische Gastritis, welche durch Lebertherapie heilbar war. Die Ursache der Sprueperniciosa liegt vermutlich nicht in einer Bildungsstörung des CASTLE-Ferments, sondern in einer Resorptionsstörung, vielleicht auch in dem Fehlen exogener Nahrungsfaktoren. Die Lebertherapie beseitigt die megalocytäre Anämie, wenn auch meist nicht so sicher und rasch, wie bei echter Perniciosa (MURRAY-LYON, ASHFORD). Die parenterale Anwendung ist dabei viel stärker wirksam als die perorale, was ebenfalls im Sinne einer Resorptionsstörung spricht. Trotz der Ähnlichkeit der Sprueperniciosa mit dem Morbus Biermer sei auf leichte Unterschiede aufmerksam gemacht: Der F. I. ist meist nur leicht erhöht, die Hämolyse viel geringer (KELLER), Thrombopenie oft fehlend; zeitweise findet man viele JOLLY-Körper, die auf die nicht seltene Milzatrophy zurückzuführen sind (ENGEL). Neuerdings faßt ALDER Fälle von p. A. mit starker Abmagerung und Durchfällen („magere Perniciosa“) als Frühstadien der einheimischen Sprue auf, die später in das Vollbild der Sprue übergehen. Noch seltener als bei der Sprue werden bei der *Zöliakie* der Kinder megalocytäre perniziosiforme Anämien beobachtet. Diese Erkrankung ist nach der heutigen Auffassung mit der Sprue identisch, gewisse Unterschiede im klinischen Bild sind durch die Besonderheiten des kindlichen Organismus erklärbar (Näheres s. bei LEHNDORFF und MAUTNER). VAUGHAN und HUNTER konnten megalocytäre Anämien bei *Zöliakie* mit Hefeextrakten heilen. Noch seltener kommen bei *Colitis ulcerosa* perniciosaähnliche Anämien vor, die auf Lebertherapie oder Behandlung mit Dickdärmpulver ansprechen (SCHEMENSKY). Auch bei der *Pellagra* kommen selten megalocytäre hyperchrome Anämien mit leicht megaloblastischem Markbild zur Beobachtung; viel häufiger sind jedoch auch hier hypochrome Formen (KRJUKOFF, TURNER, Literatur bei FLINKER). Die Hämolysesteigerung ist bei der Pellagraanämie gering oder fehlt ganz; dagegen sind Glossitis, Achylie, Magen-Darmerscheinungen und Nervenstörungen ähnlich wie bei p. A. vorhanden. Trotz der Achylie wurde der CASTLE-Faktor im Magensaft solcher Pellagraanämien von SPIES und PAYNE, ebenso von GRIGOLO und ZANETTI (mit der RRR nach SINGER) gefunden. Zur Unterscheidung von p. A. ist das Vorhandensein der Pellagradermatitis an den belichteten Hautstellen sehr wichtig. Im Gegensatz zur Perniciosa ist die megalocytäre Pellagraanämie ausgezeichnet durch autolytierte Hefeextrakte beeinflussbar (SPIES, PAYNE und CHINN). Wie weit die megalocytäre Pellagraanämie durch eine Resorptionsstörung des Antiperniciosaprinzips oder durch einen Mangel an Antipellagravitamin, das jetzt in Form des Nicotinsäureamids gefunden ist, bedingt ist, bedarf noch der Aufklärung. NORGAARD, FLEMMING und TOBIASSEN teilten 2 Fälle von sekundärer Pellagra nach Magenoperation und bei echter Perniciosa mit. In beiden traten typische pellagrose Hautveränderungen auf.

In neuerer Zeit haben WILLS und Mitarbeiter die Aufmerksamkeit auf eine megalocytäre hyperchrome perniciosoähnliche Anämieform gelenkt, welche in Indien unter der ärmeren Bevölkerung häufig auftritt, und welche durch Hefeextrakte leicht zu beeinflussen ist (**megalocytäre Tropenanämie**, macrocytic tropical anaemia). Neuerdings wurde diese Anämie auch in Mazedonien festgestellt (FAIRLEY und Mitarbeiter), ferner in Afrika und China. Besonders häufig tritt sie bei Schwangeren auf, die sich qualitativ und quantitativ unzureichend ernähren (megalocytäre tropische Schwangerschaftsanämie). Das Blut- und Markbild dieser Anämien soll der echten Perniciosa sehr ähnlich sein; es fehlen jedoch meist die Bilirubinvermehrung im Serum, die Achylie und die Nervenerscheinungen. Es ist WILLS auch gelungen, diese Anämieform bei Affen durch Vitamin-B-Mangeldiät zu erzeugen (WILLS und STEWARD, WILLS und BILIMORIA) und durch Bierhefe schlagartig zu heilen. Da diese Anämie außer durch Hefe auch durch Leber und Leberextrakte heilbar ist, im Magensaft aber HCl und damit wohl auch der CASTLE-Faktor vorhanden ist, so hat WILLS zunächst angenommen, daß in diesen Fällen der antiperniziöse exogene Nahrungsfaktor fehle. Später haben WILLS und EVANS jedoch gezeigt, daß zwar ungereinigte Leberextrakte dabei vorzüglich wirksam sind, daß aber stark gereinigte Leberextrakte, die bei p. A. noch volle Wirksamkeit zeigen, bei der megalocytären Tropenanämie ebenso wie bei der damit identischen experimentellen Affenanämie unwirksam sind. Diese Anämieformen werden also nicht durch einen Mangel an dem extrinsic factor CASTLES, sondern durch das Fehlen eines besonderen exogenen Nahrungsfaktors, der in der Hefe und ungereinigten Leberextrakten enthalten ist, hervorgerufen. Der Faktor gehört dem Vitamin-B-Komplex an, ist hitzebeständig, ist aber nicht mit dem Vitamin B₁, noch mit dem Laktoflavin, noch mit der Nicotinsäure identisch. Diese Untersuchungen haben eine grundsätzliche Bedeutung deshalb, weil sie erstmalig mit aller Sicherheit zeigen, daß eine perniciosoähnliche Bluterkrankung außer durch Fehlen der CASTLE-Faktoren durch den Mangel an einem anderen Faktor, der sicher nicht ein einziger ist, hervorgerufen werden kann.

Eine ähnliche experimentelle Anämie, wie WILLS bei Affen, konnten SPIES und DOWLING durch eine Vitamin B-Mangeldiät, die das Krankheitsbild der schwarzen Zunge (black tongue) erzeugt, bei Hunden, MILLER und RHOADS bei Schweinen hervorrufen. Es kommt dabei gleichzeitig zu Haarausfall, Hautgeschwüren, schweren Mundentzündungen und Lähmungen. Bei den Schweinen hörte die HCl-Produktion auf und der CASTLE-Faktor verschwand allmählich aus dem Magensaft. Nach DE LANGEN kommt diesen experimentellen Anämien jedoch kein echtes perniziös-anämisches Blutbild zu. Diese Zungenveränderung läßt sich durch Nicotinsäure heilen, die Begleit-anämie heilt erst nach Verabreichung roher Leber, bedarf also eines weiteren Faktors (NICOLAYSEN und LALAND). Eine makrocytäre Anämie konnten WINTROBE, SAMTER und LISCO auch bei jungen Schweinen, die auf eine bestimmte Mangeldiät gesetzt waren, erzeugen. Sie ließ sich regelmäßig durch Hefegaben heilen. Die Anämie war charakterisiert durch Makrocyten, Polychromasie, HOWELL-Körper und kernhaltige Rote, sowie durch eine Hyperplasie des Knochenmarks. Achlorhydrie des Magensaftes, sowie Hyperbilirubinämie kamen jedoch nicht zur Entwicklung.

Eine ähnliche perniziösiforme Anämie liegt wahrscheinlich der **hyperchromen Ziegenmilchanämie** zugrunde, welche ROMINGER und BOMSKOV experimentell auch bei jungen Ratten erzeugen konnten. Bei letzteren entwickelt sich ein sprueähnliches Krankheitsbild mit Fettstühlen, Kugelbauch und nervösen Erscheinungen. Da die Ziegenmilch reich an Vitamin B₂ ist, kann die Ursache nicht an einem B₂-Mangel liegen (SOTHMANN). Die Anämie verschwindet durch

Beseitigung der Diarrhöen oder durch parenterale Leberextraktverabreichung. Auch die hyperchrome Ziegenmilchanämie der Säuglinge ist durch Leberextrakt heilbar, ebenso durch Hefeextrakt (GYÖRGY). TSCHESCHE und WOLF glauben den bei der Ziegemilchanämie der Ratte wirksamen Leberfaktor in Pterinen, dem Farbstoff des Citronenfalters und des Wespenleibs, gefunden zu haben. Durch Pterinzulage von nur 1 γ täglich soll eine Besserung des Blutbildes erreicht werden. Bei echter Perniciosa ist dieser Faktor unwirksam.

Bei Erwachsenen kommen in Mitteleuropa, wie meine Umfrage in der Medizinischen Klinik ergab, megalocytäre Mangelanämien kaum vor. Nur MEULEN-GRACHT berichtete über einen Fall, der fanatisch eine insuffiziente Diät eingehalten hatte. Aus Amerika teilen GROEN und SNAPPER 2 Fälle mit, von denen einer nach Leber, der andere nach Fleisch und vitaminreicher Diät heilte. JAGIC und NAGL berichten über hyperchrome Anämien, die vielleicht Mangelanämien sind, bei Fällen von stenosierendem Ösophaguscarcinom. Es lagen jedoch dabei keine typischen perniziösen Blut- und Markbilder vor.

d) Die toxisch-hämolytischen Hyperchromanämien.

1. **Exogene Gifتانämien.** Seit langem ist bekannt, daß bestimmte hämolytische Gifte, meist aromatischer Natur, schwere hämolytische Anämien verursachen, bei welchen es häufig auch zur Vergrößerung des Zelldurchmessers und zur Erhöhung des F. I. kommt. Ein wesentlicher Unterschied gegenüber der p. A. liegt aber in der starken Regeneration des Knochenmarks, das keine megaloblastische Umwandlung erkennen läßt. Die Retikuloeytenzahlen sind im Gegensatz zur p. A. stark erhöht, auch besteht in der Mehrzahl der Fälle Leukocytose. Bei längerer Dauer der Gifteinwirkung kann allerdings die Regeneration nachlassen und die Leukocytose in eine Leukopenie umschlagen, so daß ein der Perniciosa ähnliches Bild entsteht (MORAWITZ). Auf Grund dieser Ähnlichkeit wurden diese Blutgifتانämien an Tieren schon frühzeitig eingehender studiert (TALLQUIST, v. DOMARUS, MASING u. a.). Auch in neuerer Zeit hat man durch Beobachtung des Einflusses der Lebertherapie auf diese Gifتانämien weitere Beziehungen zur p. A. aufzufinden gehofft und dabei gleichzeitig eine Prüfung der Leberpräparate auf ihre antiperniziöse Wirksamkeit durchzuführen versucht. Wie schon oben (S. 199) erwähnt, sind alle diese Versuche fehlgeschlagen, wenn auch ein gewisser Einfluß von Volleber oder Leberextrakten auf diese Gifتانämien nicht zu leugnen ist.

Das Benzol selbst macht gewöhnlich keine hämolytische Anämie dieser Art; der Prototyp der Benzolanämie ist die aplastische Anämie. Dagegen sind zahlreiche Benzolabkömmlinge starke hämolytische Gifte. Am bekanntesten ist diese Eigenschaft vom *Phenylhydrazin* oder *Pyrodin*; die Anämie kann dabei durch Lebergaben nicht verhindert, wohl aber die Regeneration beschleunigt werden (SUSANNA, GOTTSEGEN u. a.). Bei chronischer Verabreichung tritt im Tierversuch starke Milzhyperplasie auf (LETTERER). Ähnliche hämolytische Anämien werden durch *Phenol*, *Resorcin*, *Toluylendiamin*, *Tyrosin* und *Tyramin* erzeugt (CAMPANACCI und FALZOY, BALDRIDGE, MANZINE, INGRASSIA). Ärztlich wichtig ist die Kenntnis, daß auch Gewerbegifte, wie *Trichloräthyl*en (GÜNTHER), sowie Arzneigifte, wie *extract. filicis* und die heute viel im Gebrauch befindlichen *Sulfanilamide* (Prontosil u. a.), derartige hämolytische Anämien hervorrufen können (HARVEY und JANEVAY).

Besonders interessant sind die schon erwähnten Untersuchungen von RHOADS und Mitarbeitern, welche bei Hunden mit „Schwarz-Zungen-Diät“ durch Indol, das bei normal ernährten Tieren keine Blutbildschädigung macht, eine schwere hämolytische Anämie herbeiführen konnten; diese war durch Hefe und Leberextrakte heilbar. Die Empfindlichkeit gegenüber Indol beruht also auf dem Fehlen eines in Hefe und Leberextrakt enthaltenen Faktors.

Eine besondere Stellung nimmt die *Saponinanämie* insofern ein, als bei ihr eine Störung der Regeneration neben der gesteigerten Hämolyse vorliegt. Sie steht also der p. A. am nächsten (UCKO) und läßt auch eine gewisse Beeinflussung durch Leber erkennen. GOTTLIEB hat deshalb die Saponin-Kollargol-Anämie zur Testierung der Leberextrakte heranzuziehen versucht.

Die **Innenkörperanämie** (Abb. 95). Bei einer Reihe der genannten hämolytischen Gifte werden in den Erythrocyten Zerfallserscheinungen in Form von kugeligen Gebilden beobachtet, die HEINZ zuerst beschrieben hat. Später hat EHRLICH dieselbe Erscheinung bei blutvergifteten Mäusen beobachtet und als „hämoglobinämische Innenkörper“ beschrieben. Mit Recht macht HEUBNER darauf aufmerksam, daß die Bezeichnung Innenkörper nicht sehr glücklich gewählt ist, weil das Körperchen meist am Rande des Erythrocyten sitzt oder sich sogar über den Rand vorbuchtet, sich auch vom Erythrocyten abtrennen und frei in der Blutbahn schwimmen kann (HEINZ). Diese Innenkörperbildung

stellt ein Stadium des Erythrocytenzerfalls dar. Sie findet sich bei Vergiftungen mit vielen Methämoglobin bildenden Blutgiften, wie Anilin, Nitrobenzol und Dinitrobenzol, Acetanilid, p-Amidophenol, Anästhesin, besonders häufig mit Phenylhydrazin und seinen Derivaten [Pyrocin, Cryogenin (ROHR) und Marenin (HEUBNER)]. Neuerdings sind Innenkörperanämien auch nach Anwendung von Sulfonamiden und deren zahlreichen Derivaten beobachtet worden (MOESCHLIN u. a.). Da alle die genannten Gifte Methämoglobinbildner sind, so entstand die Meinung, daß die Innenkörperbildung und die gleichzeitig auftretende Anämie Folge der Methämoglobinbildung seien. Mit guten Gründen ist HEUBNER

dieser Auffassung entgegengetreten. Denn die Methämoglobinbildung ist im Organismus reversibel und führt niemals zum Zerfall des Erythrocyten (JUNG, v. ISSEKUTZ). Die angeführten Gifte bewirken aber eine über die Met-Hb-Bildung hinausgehende, tiefer greifende und deshalb irreversible Oxydation des Blutfarbstoffes und führen daher zum Hämoglobin- und Erythrocytenzerfall. Dabei entstehen wahrscheinlich Verdohämochromogene (s. S. 54), die vielfach auf Grund ihrer Farbe und ihres Spektrums mit Met-Hb verwechselt oder als „Sulf-Hämoglobin“ aufgefaßt wurden (s. HEUBNER und JUNG). Wie S. 53 dargestellt, handelt es sich dabei um eine oxydative Aufspaltung des Hämiringes. Alle zur Innenkörperbildung führenden Gifte wirken im Organismus direkt oder indirekt oxydativ, wobei im intermediären Vorgang auch Wasserstoffsperoxyd entstehen kann. Gegen letzteres ist das Hb in den Erythrocyten durch den hohen Katalasegehalt geschützt. Wie SEIDE und HEUBNER gezeigt haben, ist ein Teil der Blutgifte imstande, den Katalaseschutz zu vermindern, so daß es auch auf diesem indirekten Wege zu einem Hb-Zerfall kommen kann.

Vielfach wird bei diesen Giftwirkungen auch der Eiweißanteil des Hb verändert, woraus wahrscheinlich die Ausflockung und veränderte Färbbarkeit der „Innenkörper“ resultiert (HEUBNER). Da die Innenkörperbildung sich vielfach schon vor Auftreten einer Anämie bemerkbar macht, hat ihr Nachweis große diagnostische Bedeutung.

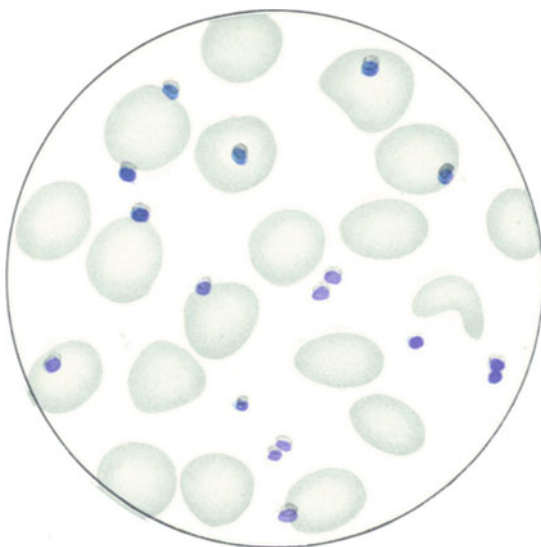


Abb. 95. Blutausschlag einer Innenkörperanämie bei Färbung mit Nilblausulfat. Die HEINZschen Innenkörper liegen größtenteils randständig, teils auch frei neben den Erythrocyten. (Eigene Beobachtung.)

Die *Therapie* der Innenkörperanämie besteht als wichtigstem in der Entfernung der Ursache. Es kommt also alles auf die Ermittlung des wirksamen Giftes an. Einen gewissen Schutz verleihen Leberextrakte in hohen Dosen.

2. Hyperchrome Infektanämien. Eine zweite Gruppe hyperchromer toxischer Anämien mit megalocytärem Blutbild sehen wir manchmal bei schweren Infekten, vor allem bei *Sepsis*, *Lues* (?), *chronischer Malaria*, *Kala-Azar*, *Typhus* und schweren *chronischen Coliinfektionen* (ältere Literatur bei SCHAUMANN und SALTZMANN). Das Blutbild zeigt eine starke Megalocytose mit Anisocytose, so daß auch ein geübter Hämatologe ohne Kenntnis des Falles eine p. A. diagnostizieren würde. TEMPKA und BRAUN fanden im Knochenmark solcher Fälle vereinzelte Megaloblasten und auch SCHRETZENMAYR und LANCASTER stellten bei chronischer Malaria ein der Perniciosa ähnliches, aber nicht identisches Markbild fest.

In der neueren Literatur sind solche pseudoperniziöse Anämien mehrfach geschildert, so von NANU-MUSCEL, IONNESCO und VALTER bei Coli-Sepsis, TOULLEC und JOLLY nach Malaria, von BYKOWA bei generalisierter Tuberkulose, von LOVIBOND bei Streptokokken-sepsis, von LABBÉ, BOULIN und BALMUS bei Staphylokokkensepsis. Auch die von GREPPI und SEMENZA, sowie von CAMPANACCI als febrile akute perniciosiforme Anämie geschilderten Fälle gehören offenbar hierher und sind wohl als septische Erkrankungen zu deuten. Die meist vorhandene freie HCl im Magensaft und das häufig leberrefraktäre Verhalten lassen den Unterschied gegenüber Perniciosa klar erkennen. LUCCHINI, SEGRE und BONIZZI haben neuerdings in Anlehnung an ältere Versuche von SEYDERHELM solche perniciosiforme Anämien mit Coli-Toxin bei Kaninchen experimentell erzeugt. Eine ähnliche Anämie führten H. WOLF und Mitarbeiter mit eiweißfreien Filtraten von Typhusbouillonkulturen bei Kaninchen herbei. Leberextrakte zeigten auch hierbei eine gewisse Wirkung.

3. Hyperchrome Anämie bei Nephritis und Urämie. Unter den vielen Anämieformen, die man bei chronischer Nephritis vorfindet, sind manche hyperchrom und zeigen leicht hämolytische Erscheinungen. Seit BECHER wird in solchen Fällen auf die pathogenetische Bedeutung der vermehrt im Blut auftretenden Phenole und Phenolderivate hingewiesen. Ein strenger Zusammenhang dieser Anämien mit dem Vorkommen dieser aromatischen Gifte im Blut wird jedoch nach den Untersuchungen von MARCOLONGO und ALBONI vermißt, jedoch läßt sich mit dem Ultrafiltrat von Urämieseren bei Kaninchen eine Anämie erzeugen (MARCOLONGO und LEONE).

4. Toxisch-hämolytische Schwangerschaftsanämie. Auf diese Anämieform wurde bereits bei Besprechung der Schwangerschaftsperniciosa hingewiesen, mit der sie früher wegen ihres ähnlichen megalocytären Blutbildes vielfach verwechselt wurde.

Charakteristisch sind die toxischen Symptome, welche der Entwicklung dieser Anämie vorausgehen, wie Erbrechen, Übelkeit, Durchfälle. Das Fehlen der HUNTER-Zunge, der oft plötzliche Ausbruch der hämolytischen Krise mit Retikuloeytenvermehrung, sowie Leukocytose sind deutliche Unterscheidungsmerkmale. In einem von mir beobachteten Fall trat im Anschluß an das Auftreten der Anämie eine schwere Psychose mit Verwirrungszuständen auf, die der zugezogene Psychiater für eine typische Perniciosapsychose hielt. Lebertherapie war jedoch unwirksam und Besserung trat erst nach der Unterbrechung der Schwangerschaft ein. Andere Autoren, wie IONESCO und KOTTMEIER, fanden Lebertherapie auch in diesen toxischen Fällen nützlich. In meinen eigenen Fällen versagte sie stets.

5. Hämolytische Anämien bei Leukämien. Perniciosaähnliche hämolytische Anämien wurden hin und wieder auch bei Leukämien festgestellt. Einer solchen Beobachtung durch v. LEUBE verdankt der unglückliche Begriff der *Leukanämie* seine Entstehung, wobei man sich die Kombination einer echten p. A. mit einer Leukämie oder auch den Übergang der einen Erkrankung in die andere vorstellte. Heute wissen wir, daß ein solcher Übergang bei der wesensverschie-

denen Pathogenese unmöglich ist. Dagegen werden Leukämien recht oft von Anämien der verschiedensten Art begleitet, am häufigsten wohl von aplastischen Formen, die durch direkte Schädigung der Erythropoese infolge der leukämischen Wucherung entstehen. Bei den seltenen megalocytären perniciosoähnlichen hämolytischen (jüngster Fall von CHRISTEN und GREIF) Formen dürfte es sich wohl um Wirkungen von Stoffwechselgiften handeln, die im leukämischen Prozeß entstehen oder vielleicht sogar primär die leukämische Wucherung auslösen.

Überblickt man die gesamten toxischen Anämien, so läßt sich nicht leugnen, daß trotz der scharfen Abgrenzung von der echten p. A. doch gewisse Beziehungen zu dieser bestehen. Nicht nur daß man im peripheren Blutbild oft typische Megalocyten findet, auch im Knochenmark zeigen sich Ansätze — wenn auch nie das typische Bild — zu einem perniciosoähnlichen Mark. Vereinzelt werden manchmal Megaloblasten und Riesenstabkernige angetroffen. Diese Tatsachen legen den Gedanken nahe, daß manche der angeführten Gifte, besonders solche bei chronischen Infekten, in den normalen Zellreifungsvorgang im Knochenmark eingreifen, indem sie vielleicht den antiperniziösen Wirkungsfaktor oder andere Faktoren blockieren. Diese Ansicht wird durch die Tatsache gestützt, daß die Wirkung der Lebertherapie bei der p. A. durch das Auftreten schwerer Infekte eine starke Hemmung erfahren kann, während umgekehrt reichliche Zufuhr von Leberextrakten bei den oben geschilderten toxischen hämolytischen Anämien eine mehr oder weniger deutliche Aufhebung der Giftwirkung erkennen lassen. Endlich ist durch die neuesten Untersuchungen von RHOADS und Mitarbeitern die enge Beziehung von Blutbildungsfaktoren und hämolytischer Giftwirkung besonders eindrucksvoll beleuchtet worden. Von diesen Gesichtspunkten aus gesehen glaube ich, daß es gestattet ist, die verschiedenen Formen der hyperchromen Anämien näher aneinander zu stellen, als dies bisher im allgemeinen geschehen ist, wenn auch an der grundsätzlichen Abtrennung der echten p. A. und ihrer symptomatischen Formen von den Giftanämien selbstverständlich festzuhalten ist.

Anhang: Die Bleianämie. Es ist eine alte Erfahrung, daß zu den Giftwirkungen des Bleis auch eine Schädigung des erythropoetischen Systems gehört. Zwar beruht die äußerliche Blässe des Bleiarbeiters durchaus nicht immer auf einer echten Anämie; sie ist häufig vielmehr eine Scheinanämie, durch die spastische Zusammenziehung der Blutgefäße vorgetäuscht. Aber auch wenn die Erythrocyten- und Hb-Zahlen noch normal sind, lassen sich bereits bestimmte Zeichen der Bleiwirkung auf das Blutbild erkennen. Bei längerer Dauer und starker Einwirkung des Giftes tritt dann die Anämie mehr und mehr hervor, so daß das Hb in schweren Fällen bis auf 30—40% absinken kann. Dann zeigt auch die vorhandene Anisocytose, leichte Poikilocytose und auch Makrocytose mit Rechtsverschiebung der PRICE-JONES-Kurve die schwere Knochenmarksschädigung an.

So zeigt ein von mir beobachteter und von H. STRECKER in einer Dissertation dargestellter Fall eine schwere Anämie mit 55 Hb und 2,6 Millionen Erythrocyten bei starker Anisocytose und deutlicher Makrocytose, wie obenstehende Abb. 96 der PRICE-JONES-Kurve zeigt. Im weißen Blutbild bestand eine Leukocytose von 16700 mit Neutrophilie. Im Harn und Stuhl waren die Urobilinwerte erhöht, so daß ein gesteigerter Blutabbau sicher vorhanden war.

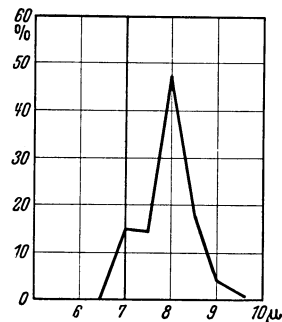


Abb. 96. PRICE-JONES-Kurve eines Falles von schwerer Bleianämie. Man sieht die deutliche Rechtsverschiebung (Makrocytose). (Eigene Beobachtung.)

Die besondere Stellung der Bleianämie unter den toxisch-hämolytischen Anämien ist durch die besondere Art ihrer Knochenmarksreaktion begründet. *Das Blei bewirkt in der ersten Phase eine gesteigerte Hämolyse, welche eine gesteigerte regeneratoische Markfunktion in der besonderen Form der basophil getüpfelten Erythrocyten auslöst* (Abb. 97 und Abb. 2 b, Nr. 8, S. 9). Diese sind schon frühzeitig im Knochenmark zu finden, wo es außerdem zur Wucherung von Erythroblasten und Proerythroblasten kommt (KLIMA und SEYFRIED). Die basophile Tüpfelung, die seit GRAWITZ als typisches Zeichen der Bleivergiftung gilt, ist also ein Regenerationssymptom, was zuerst SABRAZÈS im Tierversuch nachgewiesen hat.

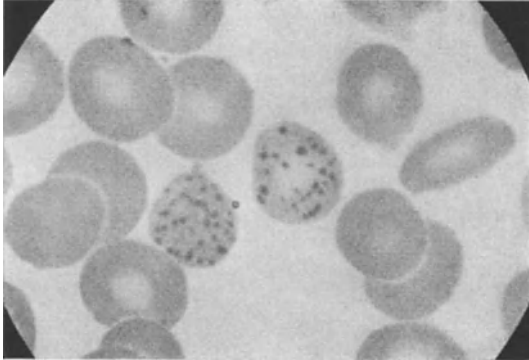


Abb. 97. Getüpfelte Erythrocyten bei Bleivergiftung.

Bei Vitalfärbung repräsentieren sich die basophil getüpfelten Erythrocyten als jüngere Retikuloeytenformen der Gruppen I und II nach HEILMEYER. WHITBY und BRITTON haben in sehr eingehenden Versuchen nachweisen können, daß die Summe der basophil Getüpfelten und Polychromatischen der Gesamtretikuloeytenzahl bei Vitalfärbung gleichkommt. Die basophile Tüpfelung ist zwar für die Bleivergiftung kein spezifisches Zeichen, aber sie ist doch diagnostisch von großer

Bedeutung, namentlich dann, wenn die Erythrocyten- und Hb-Zahlen noch normal sind. Nach probatorischen Jodkaligaben tritt eine Vermehrung der basophil Getüpfelten ein, und man hat dieses Vorgehen zur Diagnose latenter Bleivergiftung empfohlen. Eine besondere Bedeutung kommt jedoch diesem Verfahren nicht zu, da auch bei Gesunden manchmal danach basophil Getüpfelte auftreten und umgekehrt bei der Hälfte der Bleikranken ausbleiben (BÖHM und FELLINGER). Außer bei Bleivergiftung kommen basophil getüpfelte Erythrocyten auch bei vielen anderen Anämien vor, besonders bei p. A. und hämolytischem Ikterus; auch Einatmen von Steinstaub erzeugt eine Vermehrung bei sonst Gesunden (LEHMANN). Vereinzelt getüpfelte Erythrocyten werden bei Gesunden öfter angetroffen, bei Bleigefährdeten und Bleivergifteten jedoch ungleich mehr, wie folgende Tabelle von TRAUTMANN zeigt.

Tabelle 12.

	100 Anämische	100 Gesunde	233 Bleiarbeiter bei proph. Untersuch.	60 Maler bei proph. Untersuch.
Keine punktierte R.	86	79	43,8	30,0
Punktierte R. vorhanden	14	21	56,2	70,0
Über 100 auf 1 Million	2	2	20,6	33,3
Über 200 auf 1 Million	1	—	11,2	21,7

Wie man sieht, kann man aus dem Vorhandensein zahlreicher basophil Punktierter nicht auf eine Bleivergiftung, sondern höchstens auf *Gefährdung* schließen (Pfeil). Das Vorliegen einer Vergiftung kann nur aus dem übrigen klinischen Bild erschlossen werden. Da die basophil Punktierter ein Regenerationssymptom darstellen, können sie am Anfang der Bleiwirkung fehlen oder bei schweren Bleianämien mit starker Knochenmarksschädigung stark

zurückgehen. Dies entspricht der 2. Phase der Bleieinwirkung im Tierexperiment, wobei es zum allmählichen Verfall der Markregeneration kommt (KLIMA und SEYFRIED).

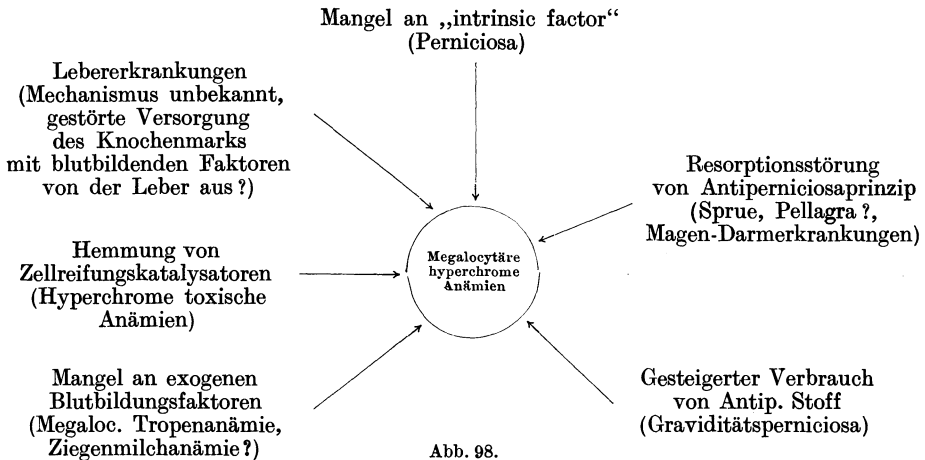
Eine weitere Besonderheit der Bleivergiftung liegt darin, daß die Noxe gleichzeitig auf die Zell- wie auf die Hb-Bildung einwirkt und zwar in wechselndem Maße auch in Abhängigkeit von der Dosierung, wie KIN SHO SEI im Tierversuch gezeigt hat. Der F. I. kann also sowohl unter wie über 1 liegen, meist allerdings um 1 oder etwas darunter (hypochrome Anämie). Durch die Untersuchungen von VANNOTTI wissen wir, daß das Blei störend in die Synthese des Hb eingreift. Der Einbau des Eisens in den Porphyrinring wird gehemmt. Dadurch kommt es zu einem Überschießen des Porphyrins, welches der 3. Isomerenreihe angehört (VIGLIANI und WALDENSTRÖM u. a.), also eisenfreier Blutfarbstoff ist. Es findet sich massenhaft im Knochenmark, in den Erythrocyten und in den Ausscheidungen der Bleikranken. Ein altbekanntes Symptom der Bleivergiftung, das diagnostisch von großer Bedeutung ist, hat damit seine Erklärung gefunden. Da auch bei der p. A. manchmal Porphyrinurie, basophile Tüpfelung, ferner die Zeichen gesteigerter Hämolyse vorhanden sind, kann bei schwerer Bleianämie eine Verwechslung vorkommen. Die Bleianämie zeigt allerdings meist eine Leukocytose; ferner ergibt die Sternalpunktion eine klare Unterscheidung, wenn auch PELLEGRINI in einem Fall ein Megaloblastenmark gefunden haben will. In einem Fall einer schweren Bleivergiftung habe ich auch ein megaloblastenähnliches Markbild gesehen. Praktisch schließt jedoch der Befund eines typischen Megaloblastenmarks eine Bleianämie aus. Im übrigen wird der Nachweis anderer Bleisymptome wie Bleisaum, Bleikoliken und Bleilähmungen die Diagnose sichern.

In der Behandlung der Bleianämie haben sich Leberextrakte sehr bewährt. Die Porphyrinurie geht dabei auch nach eigenen Erfahrungen rasch zurück. Gleichzeitig wird dadurch auch die Regeneration beschleunigt, wie ARTHUS und Mitarbeiter im Tierversuch nachweisen konnten. Damit tritt die Bleianämie auch in therapeutischer Hinsicht zu den Anämien mit gestörter Regeneration (DUESBERG), wenn auch die Leberwirkung weit hinter der bei perniziöser Anämie zurückbleibt. Neuerdings wird auch Nicotinsäureamid empfohlen, das die Porphyrinurie bessert.

Rückblick.

Mit Schilderung der toxisch-hämolytischen Anämien haben wir die Betrachtung der megalocytären hyperchromen Anämien abgeschlossen. Wenn wir auch die Pathogenese der einzelnen Formen noch lange nicht vollständig kennen, so lassen sich doch schon heute verschiedene Mechanismen übersehen, welche zu der diesen Anämien eigentümlichen *Störung der Zellbildung* bei weitgehender Unversehrtheit der Hb-Bildung führen. Eine der wichtigsten und bestbekanntesten Ursachen ist das *Fehlen oder die Verminderung des endogenen Magen-faktors* von CASTLE. Sie liegt dem Morbus Biermer zugrunde und hat auch den Hauptanteil bei der Entstehung der symptomatischen p. A., so bei der Bothriocephalus- und Graviditätsperniciosa, sowie bei der Perniciosa im Gefolge primärer Magen-Darmerkrankungen. Doch spielt bei diesen symptomatischen Formen, besonders bei den letztgenannten, auch eine *Resorptionsstörung* des antiperniziösen Wirkstoffes mit herein. Bei der megalocytären Sprueanämie, vielleicht auch bei der hyperchromen Pellagraanämie scheint eine solche Resorptionsstörung im Vordergrund zu stehen; bei der Schwangerschaftsperniciosa ist noch ein *gesteigerter Verbrauch* an blutbildendem Prinzip anzunehmen (Aufbrauchperniciosa von ROHR). Inwieweit ein *Fehlen des exogenen Nahrungsfaktors* von CASTLE zu einer megalocytären perniciosaähnlichen Anämie führt, ist noch

nicht klar. Zweifellos gibt es außer dem antiperniziösen exogenen Faktor noch andere für die Blutzellbildung integrierende Faktoren, was für die megalocytäre Tropenanämie (WILLS) bewiesen ist; auch der hyperchromen Ziegenmilchanämie liegt wahrscheinlich ein Mangel an einem exogenen Zellbildungsfaktor zugrunde, der nicht mit dem antiperniziösen Faktor identisch ist. Bei den toxischen hyperchromen Anämien endlich ist an eine Blockierung der Zellbildungsfaktoren zu denken. Das folgende Schema mag den Überblick erleichtern:



4. Regeneratorische hämolytische Anämien mit besonderen Erythrocytenformen. (Vererbare Formveränderungen der Erythrocyten.) (Konstitutionelle hämolytische Anämien.)

Die im folgenden zu besprechenden Anämien stehen in mehr als einer Hinsicht einander nahe, so daß ein Recht besteht, sie in einer besonderen Gruppe zusammenzufassen. Es handelt sich stets um hämolytische Anämien, bei welchen also ein *gesteigertes Bluterfall* im Vordergrund steht, der auch in pathogenetischer Beziehung das wesentliche Moment darstellt. Die reichen Hb-Abbauprodukte im Blutserum, in Galle, Stuhl und Harn geben dem klinischen Gesamtbilde in Form eines mehr oder weniger deutlichen *Icterus* das Gepräge. Der wichtigste Vertreter dieser Anämiegruppe, der hämolytische Icterus, läuft sogar unter dieser Bezeichnung. Im Gegensatz zur ebenfalls hämolytischen p. A. ist aber bei diesen Formen das Knochenmark in ganz anderer Weise in der Lage, den erhöhten Zellverlust durch eine *gesteigerte Neubildung* zu ersetzen; das kann so weit gehen, daß eine deutliche Anämie überhaupt nicht mehr in Erscheinung tritt und erst die Untersuchung des Erythrocytenumsatzes deckt die Störung auf. Diese starke Regenerationsleistung des Marks, die immer auch im peripheren Blut an der vermehrten Anwesenheit jugendlicher Zellelemente erkennbar ist, verleiht diesen Anämien ihren besonderen Charakter, welcher bei Betrachtung des Blutfarbstoffumsatzes am deutlichsten hervortritt (s. Abb. 83, S. 175).

Aus dem gesteigerten Zerfall und der vermehrten Neubildung ergibt sich als logische Folge die Tatsache einer besonderen *Kurzlebigkeit der Erythrocyten*; diese erscheinen somit als ausgesprochen „*minderwertig*“, wenn man einen solchen Vergleich mit Organismen ziehen will. Dieser Minderwertigkeit geht interessanterweise eine *morphologische Abartung* parallel, die sich in einer deutlichen Abweichung von der normalen Erythrocytengestalt dokumentiert. Je nach dieser Formgestaltung hat man die einzelnen Anämien dieser Gruppe als

Kugelnzellen-, Sichelzellen- oder Elliptocytenanämie bezeichnet. Es lag nahe, in dieser abnormen Gestaltung den Ausdruck oder die Ursache der Minderwertigkeit und damit des gesteigerten Erythrocytenzerfalls zu sehen, wie das noch NAEGELI getan hat. Die tiefere Kenntnis der klinischen Bilder einerseits, der pathogenetischen Mechanismen andererseits hat aber gezeigt, daß dieser Schluß, so schön und einfach er ist, keineswegs erlaubt ist. Es wurden immer mehr *gesunde Träger* solcher Formveränderungen beobachtet, die keinerlei Zeichen eines gesteigerten Blutumsatzes erkennen ließen. Das gilt besonders für die Sichelzellen- und Elliptocytenträger, läßt sich aber auch bei Kugelnzellenträgern nachweisen, so daß wir in dieser morphologischen Erscheinung kaum mehr als eine Disposition zu einer bestimmten hämolytischen Anämie erkennen dürfen. Am stärksten ist dies bei Elliptocytenträgern der Fall, die viel häufiger nur als Träger eines belanglosen Konstitutionsmerkmals, der Elliptocytose, denn als mit einer „Elliptocytenanämie“ Erkrankte erscheinen. Damit kommen wir zu einem weiteren gemeinsamen Punkt: Alle vier Anämieformen sind *konstitutionell endogen* bedingt. Wenn auch bei der Kugelnzellenanämie *erworbene* Formen vorkommen, so ist auch hier ein konstitutioneller Boden, auf dem diese Formen erwachsen, durchaus denkbar. Mit der konstitutionellen Bedingtheit verknüpft ist die familiäre und zum Teil auch rassenmäßige Gebundenheit. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die vier hierher gehörigen Anämieformen, wobei das Ausmaß und die Häufigkeit hämolytischer Erscheinungen in der angeführten Reihenfolge zunehmen. Bei der zweiten Form sind diese so gering, daß ein Zusammenhang zwischen Anämie und Formveränderung von manchen Autoren überhaupt bezweifelt wird (CHENEY, ROTTER, LEITNER u. a., siehe bei Abschnitt Elliptocytose und Elliptocytenanämie).

Tabelle 13.

Bezeichnung der Anämie	Zellform	Rasse	Milz	Wirkung der Splenektomie	Lebensalter	Prognose
Hämolytischer Ikterus	Sphärocyt	lokale Häufung	vergrößert	heilt	jedes	gut
Elliptocytenanämie	Elliptocyt	lokale Häufung	vergrößert	bessert	jedes	relativ gut
Sichelzellenanämie	Drepanocyt	Neger	anfangs häufig groß, später atrophisch	bessert	vorwiegend Jugendliche	zweifelhaft
Erythroblastenanämie (COOLEY)	Erythroblast und Fragmentocyt	Mittelmeer-völker	sehr groß	fast wirkungslos	nur Kinder	letal

a) Elliptocytose und Elliptocytenanämie (Ovalocytenanämie).

Definition und Geschichtliches. Wir verstehen unter Elliptocytose (Ovalocytose) eine mit elliptischer Formveränderung der Erythrocyten einhergehende familiär erbliche Anomalie, welche gewisse, wenn auch nicht allgemein anerkannte Beziehungen zu einer leichten hämolytischen Anämie (Elliptocyten- oder Ovalocytenanämie) aufweist.

Der erste Fall von Elliptocytose wurde von dem Physiologen DRESBACH in Amerika im Jahre 1904 mitgeteilt. In seinem Praktikum zeichnete ein mulattischer Medizinstudent seine eigenen unter dem Mikroskop beobachteten Blutkörperchen zum Erstaunen der Beteiligten in Ellipsenform auf. Die Nachprüfung

in wiederholt angefertigten Blutausrichen- und -aufschwemmungen ergab bei ihm immer wieder elliptische Erythrocyten in einer Anzahl von etwa 90% aller Zellen. Nach einer Mitteilung von FULD hat schon 40 Jahre früher GOLTZ elliptische Erythrocyten bei einer Frau gesehen und diesen Befund in seinen Vorlesungen wiederholt erwähnt. Es besteht aber die Möglichkeit, daß es sich dabei um Perniciosaovalocyten gehandelt hat. Bereits DRESBACH hielt die Anomalie für angeboren und verneinte einen Zusammenhang mit einer der bis dahin bekannten Blutkrankheiten. 10 Jahre später beschrieb BISHOP die Anomalie neuerdings und stellte ihren familiären Charakter fest. 1928 erfolgte die erste deutsche Darstellung, und in der Folgezeit nahm die Zahl der Beobachtungen

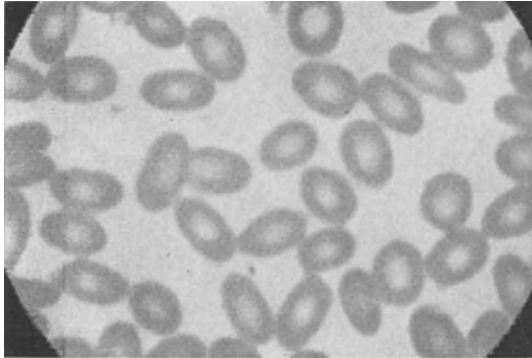


Abb. 99. Blutausricheiner Elliptocytose. (Eigene Beobachtung.)

rasch zu. Eine monographische Darstellung unter Berücksichtigung von 31 Arbeiten hat LAMBRECHT 1938 gegeben. VISCHER berichtet im selben Jahre über 162 Fälle der Literatur. Die Bezeichnung der Anomalie schwankt bei den einzelnen Autoren zwischen Ovalocytose und Elliptocytose, jedoch ist zweifellos der letztere Ausdruck richtiger, da es sich tatsächlich um elliptische und nicht ovale Formen handelt.

Vorkommen. Im Gegensatz zu anderen Formabweichungen

der Erythrocyten scheint die Elliptocytose bei allen Menschenrassen vorzukommen. Sie wurde bisher in Amerika, Deutschland, Italien, Japan, Schweiz, England, Holland, Schweden, Polen und Rußland, also bei Germanen, Slawen, Romanen und Juden, aber auch bei den Angehörigen der gelben und schwarzen Rasse, sowie bei Mischlingen der weißen Rasse mit Negern und Indianern beobachtet. Zu Geschlecht, Alter oder zu einer der 4 Blutgruppen bestehen keine besonderen Beziehungen.

Der **Blutbefund** ist in ausgesprochenen Fällen sehr charakteristisch (s. Abb. 99 und Abb. 2 a, Nr. 6, S. 8). Die überwiegende Mehrzahl aller roten Blutkörperchen, meist 70—90% sind nicht rund, sondern deutlich elliptisch geformt und erinnern an die Blutkörperchen der Cameliden, was schon GOLTZ zu der von ihm allerdings scherzhaft gemeinten Bezeichnung „kameloide Degeneration“ veranlaßt hat. Eine schärfere Erfassung der Morphologie der elliptischen Erythrocyten wurde durch die GÜNTHERsche Berechnung des Exzentrizitätsgrades und seiner Einteilung in 4 Klassen möglich (s. S. 10). Untersucht man auf diese Weise den Grad der Elliptocytose quantitativ, so ergibt sich, daß auch die Erythrocyten Gesunder nicht ganz rund sind und bis zu 10% Elliptocyten aufweisen. Noch stärker tritt eine Elliptocytose bei Anämien, besonders bei der Perniciosa hervor. Es überwiegen hier jedoch die breitelliptischen, also ovalen Formen, während die konstitutionelle Elliptocytose besonders durch das Auftreten schmal-elliptischer Zellen (Klasse IV nach GÜNTHER) gekennzeichnet ist, wie die folgende Zusammenstellung LEITNERS zeigt (s. Tabelle 14).

Die genaue Untersuchung der Erythrocytenmorphologie deckte sehr bald neben Vollträgern mit 70—90% Elliptocyten (der Klassen III und IV) Teilträger der Anomalie auf, welche rund 25—50% Elliptocyten dieser beiden Klassen aufweisen. Dem Ungeübten entgehen solche Fälle leicht, da sie bei oberflächlicher Betrachtung kaum in Erscheinung treten, wie umstehende

Tabelle 14. Prozentualer Anteil der verschiedenen Elliptocytengrade an der Gesamtzellzahl bei Gesunden, verschiedenen Anämien sowie bei Voll- und Teilträgern von konstitutioneller Elliptocytose (nach LEITNER).

Elliptocytengrade nach GÜNTHER	Bei Gesunden	Bei sekundärer Anämie	Bei perniziöser Anämie	Bei konstitutioneller Elliptocytose	
				Vollträger	Teilträger
Klasse I (E=0 bis 0,47) . .	51,7	32,94	17,4	1—7,5	25—32
Klasse II (E bis 0,62) . . .	38,1	44,94	48,2	17,5—33,5	40—47
Klasse III (E bis 0,74) . . .	10,0	20,04	32,4	37—39,5	17—20
Klasse IV (E über 0,74) . .	0,2	2,53	2,0	22—42	8—10

E = Exz.-Grad nach GÜNTHER.

Abb. 100 zeigt. Die Diagnose eines Teilträgers ist gesichert, wenn mindestens 25% Elliptocyten der Klassen III und IV vorhanden sind, während beim Gesunden höchstens 10—20% vorkommen. Fast noch wichtiger ist das Vorhandensein der schmalelliptischen Formen der Klasse IV, die beim Gesunden ganz fehlen. Wesentliche Schwankungen der Elliptocytenzahlen zu verschiedenen Zeiten sind nicht beobachtet. Die genaue Ausmessung der Elliptocyten ergibt eine leichte Verkleinerung des mittleren Durchmessers; es liegt also gleichzeitig eine Mikrocytose vor. Im Gegensatz zu den Sichelzellen sind die Elliptocyten bereits im frischen Nativpräparat deutlich zu sehen. Sie ändern auch bei Bebrütung ihre Form nicht, auch nicht unter dem Einfluß von O₂ und CO₂, welches letzteres die Sichelzellenbildung beschleunigt. Ebenso wenig spielen Serumeigenschaften bei der Elliptocytenbildung eine Rolle. In hypertotonischer Salzlösung nehmen die Elliptocyten Stechapfelform an, in hypotonischer Lösung sind die Blutkörperchenschatten noch nach Eintritt der Hämolyse elliptisch geformt (LAMBRECHT).

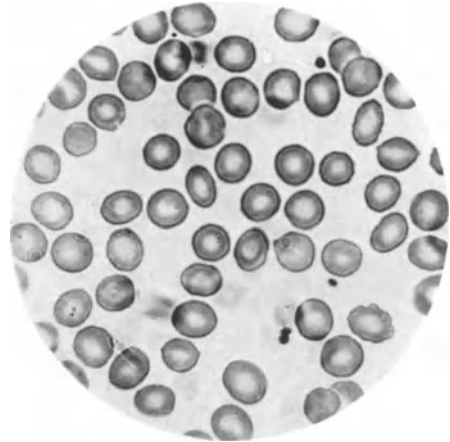


Abb. 100. Blutaussstrich eines Teilträgers. Elliptocytengehalt: 34,4%. (Nach LAMBRECHT.)

Das Verhalten der Retikuloeyten ist uneinheitlich. Während LEITNER in seinen Fällen völlig normale Zahlen mit normaler Gruppierung fand, konnte VISCHER in zahlreichen von ihm untersuchten Fällen seiner umfangreichen Sippe durchweg erhöhte Zahlen feststellen, ohne daß eine Anämie vorlag. In einigen Fällen waren im Ausstrich deutliche Polychromasie und basophile Punktierung vorhanden. LAMBRECHT teilt unter seinen Fällen einen leicht anämischen Fall mit Retikuloeytenvermehrung mit; auch die Fälle von LIEBERHERR zeigen hochnormale Retikuloeytenwerte. Interessant ist die Tatsache, daß die Retikuloeyten fast ausnahmslos rund sind (SCHARTUM-HANSEN, LEITNER, LIEBERHERR). Die Elliptocytenbildung tritt also erst im Laufe der Ausreifung im peripheren Blute ein.

Das Knochenmark zeigt dieses Verhalten noch eindrucksvoller; die kernhaltigen Vorstufen sind sämtlich rund; elliptische Formen im Knochenmark sind nur auf Beimischung peripheren Blutes zurückzuführen. Bei quantitativer Betrachtung der Erythroblasten im Markausstrich sind die gefundenen Werte uneinheitlich; diejenigen Autoren, welche eine Vermehrung der Retikuloeyten fanden, konnten auch eine gesteigerte Knochenmarkstätigkeit feststellen. So fand

VISCHER zwischen 30—51 % Erythroblasten, LAMBRECHT 39 %, während LEITNER im Durchschnitt nur 24 % ermittelte.

Das weiße Blutbild zeigt bei der Elliptocytose keine charakteristischen Veränderungen.

Für die Frage der Beziehung der Elliptocytose zu einer hämolytischen Anämie ist die Prüfung der Erythrocytenresistenz von großer Bedeutung. Aber auch hier sind die Befunde sehr uneinheitlich. Die Mehrzahl der Untersucher fanden eine normale Resistenz, manche sogar eine erhöhte (MCCARTY). Nur GRZEGORZEWSKI (bei 5 von 14 Fällen), LJUDWINOWSKI und LAMBRECHT berichten von deutlicher Resistenzverminderung.

Über die Blutmauserung liegen leider bis heute exakte Untersuchungen nicht vor. Sie sind ein dringendes Erfordernis zur Klärung der Frage der Minderwertigkeit der elliptischen Erythrocyten. Der Befund erhöhter Retikuloeytenwerte sowie einer gesteigerten Markfunktion bei normalen Hb- und Erythrocytenzahlen machen eine gesteigerte Mauserung wahrscheinlich. VISCHER hat

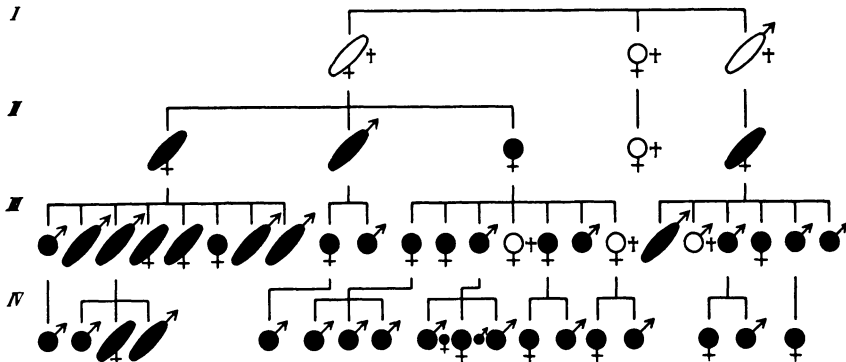


Abb. 101. Stammtafel einer Elliptocytenträgersippe. (Nach VISCHER.)

mit der Bluttransfusionsmethode versucht, eine Verkürzung der Lebensdauer der Elliptocyten nachzuweisen. Er fand bei Übertragung von Elliptocytenblut, daß nach 7—13 Tagen die transfundierten Elliptocyten wieder verschwunden waren und schließt daraus, daß wahrscheinlich eine Verkürzung der Lebensdauer der Elliptocyten gegenüber der Norm vorliegt. LEITNER macht aber mit Recht darauf aufmerksam, daß die Elliptocyten selbst bereits gealterte Zellen sind, da die jungen Formen noch rund sind. Außerdem bestehen gegen Transfusionsversuche Bedenken grundsätzlicher Art, die ich im Abschnitt „Blutfarbstoffwechsel“ näher erörtert habe.

Der Erbgang. Die Vererbung der Anomalie erfolgt nach einheitlicher Ansicht aller Autoren dominant; die Übertragung erfolgt also immer durch Elliptocytenträger, während die von der Anomalie nicht befallenen Familienmitglieder auch stets normale Nachkommen haben, wie der von VISCHER mitgeteilte Stammbaum (Abb. 101) besonders schön zeigt.

Die Elliptocytanämie. Die klinisch wichtigste Frage nach der Beziehung der geschilderten Formanomalie zur Entstehung einer Anämie ist noch völlig unklar. Sicher ist in einer großen Zahl von Fällen keine Anämie nachweisbar; so zeigt die große Sippe von VISCHER mit 14 Fällen durchgehend normale, zum Teil sogar hochnormale Hb- und Erythrocytenwerte. Dasselbe berichtet die Mehrzahl der übrigen Autoren (DRESBACH, BISHOP, MCCARTY, ROTTER, LEITNER u. a.). STEPHENS und TATELBAUM fanden sogar stark polycythämische Werte bis 8 Millionen Erythrocyten. Zu diesen negativen Befunden kommt noch, daß manche der von anderen Autoren beobachteten anämischen Fälle einer

strengen Kritik nicht standhalten insofern, als andere Ursachen für die Entstehung der Anämie nachzuweisen sind, so bei den Fällen von BERNHARDT, SCHARTUM-HANSEN, HUNTER und ADAMS, TERRY und Mitarbeiter. Bei der Häufigkeit von Anämien, die aus den verschiedensten Ursachen entstehen, ist ein zufälliges Zusammentreffen nicht selten, zumal die in ärztliche Beobachtung kommenden Fälle wegen einer anderen Erkrankung und nicht wegen der Anomalie den Arzt aufsuchen. Viel ernster zu nehmen sind dagegen Beobachtungen, bei welchen sich neben der Formanomalie Zeichen eines hämolytischen Ikterus vorfinden. Die Mitteilungen von v. D. BERGH, GRZEGORZEWSKI, LAWRENCE, LAMBRECHT, INTROZZI scheinen mir doch so eindeutig und das Zusammentreffen bei der relativen Seltenheit der Elliptocytose einerseits und des hämolytischen Ikterus andererseits doch so häufig, daß ein Zufall ausgeschlossen scheint. Wenn man außerdem noch die doch von einigen Autoren sicher erhobenen Befunde einer Retikuloctytenvermehrung und einer gesteigerten Knochenmarkstätigkeit mit in Betracht zieht, so ist kaum daran zu zweifeln, daß die Elliptocytose mit einer Disposition zu einem gesteigerten Blutzerfall bis zu einer ausgesprochenen hämolytischen Anämie verknüpft ist, so daß die Bezeichnung „*Elliptocytenanämie*“ für diese Fälle eine Berechtigung hat.

Die anämischen Fälle gehen nun wie der hämolytische Ikterus meist mit Milztumor (v. D. BERGH, INTROZZI, LAMBRECHT), mit Resistenzverminderung, mit Vermehrung der Retikuloctyten und gesteigerter Markfunktion, mit mehr oder weniger Gelbsucht und Urobilinurie einher. Wie beim hämolytischen Ikterus ist die Anämie durch Milzexstirpation zu bessern, während die Formanomalie bestehen bleibt (v. D. BERGH, INTROZZI). Überblickt man die gesamten Literaturergebnisse, so geht daraus folgendes hervor: Es gibt Fälle und diese sind sogar relativ häufig, bei denen trotz ausgesprochener Elliptocytose kein gesteigerter Blutzerfall vorzuliegen scheint. Die Formanomalie ist hierbei eine belanglose Abnormität, die für den Organismus keinerlei Bedeutung besitzt. Man sollte für diese Fälle den Ausdruck Elliptocytose vorbehalten. Weiterhin gibt es Fälle, bei denen eine gesteigerte Blutmauserung wahrscheinlich ist; sie werden durch eine erhöhte Knochenmarkstätigkeit kompensiert, so daß es nicht zur Anämie kommt. Durch Überkompensation kann es sogar zur Polycythämie kommen, was wir auch beim hämolytischen Ikterus kennen. Diese Fälle sind als *kompensierte Elliptocytenanämien* zu betrachten. Endlich gibt es Vollbilder der *Elliptocytenanämie*, bei denen die Anomalie mit einer Anämie vom Typ des hämolytischen Ikterus verknüpft ist. Inwieweit auch die reinen anämiefreien Elliptocytosen eine Anlage zur Anämie in sich tragen, die früher oder später manifest wird, kann erst die Zukunft zeigen. Die Kenntnis der Anomalie ist dafür noch zu kurz.

Völlig unklar ist noch die Frage des Mechanismus der hämolytischen Elliptocytenanämie. Die Formanomalie selbst kann keinesfalls die Ursache für einen gesteigerten Zellerfall sein. Das zeigen die Befunde von LEITNER ganz eindeutig; es muß also noch etwas zu der Formanomalie hinzukommen. Die Ähnlichkeit mit dem hämolytischen Ikterus läßt an einen chemischen Mechanismus denken. Ob dabei die Elliptocyten im Stadium gesteigerter Hämolyse auch einen erhöhten Dickendurchmesser aufweisen, ist leider noch nie untersucht. Vielleicht besteht auch eine genotypische Beziehung der Elliptocytose zum hämolytischen Ikterus; dafür würden die von LAMBRECHT hervorgehobenen Konstitutionsanomalien sprechen, die denjenigen beim hämolytischen Ikterus völlig gleichen, wie breit gesattelte Nase, Stellungsfehler der Zähne, angedeuteter Turmschädel, hoher Gaumen, enger oberer Kieferbogen, leichte innersekretorische Störungen, Psoriasis und in einem Fall sogar Unterschenkelgeschwüre (HUNTER und ADAMS). Diese Befunde legen den Gedanken nahe, daß die hämolytische

Anämie bei der Elliptocytose vielleicht doch mehr eine selbständige Bedeutung im Sinne einer besonderen Erbanlage (vielleicht der des echten hämolytischen Ikterus) hat, die nur relativ häufig zusammen mit Elliptocytose als einem anderen degenerativen Stigma gekoppelt vorkommt.

Differentialdiagnose. Diese macht gewisse Schwierigkeiten gegenüber der Sichelzellenanämie, wie aus der Tatsache hervorgeht, daß Kombinationen der beiden Formen beschrieben worden sind (LAWRENCE, POLLOCK und DAMESHEK). Rein morphologisch können im gefärbten Ausstrichpräparat Sichelzellen und schmale Elliptocyten sehr ähnlich und manchmal nicht unterscheidbar sein. Eine sichere Unterscheidung ermöglicht aber das Frischpräparat: Die Elliptocyten sind von Anfang an vorhanden, die Sichelzellen bilden sich erst nach und nach. Durch Auswaschen und Sauerstoffzufuhr wird die Sichelzellenbildung rückgängig gemacht, die Elliptocytose dagegen bleibt bestehen. Schon daraus geht hervor, daß es sich bei den beiden Formanomalien um scharf getrennte Erscheinungen handelt, die nicht ineinander übergehen können. Eine zweite Verwechslungsmöglichkeit bietet die perniziöse Anämie, namentlich in ihren latenten Formen. Doch kommen hier schmalelliptische Formen nur äußerst selten vor, jedenfalls ist die Verteilung der einzelnen Elliptocytenklassen eine völlig andere wie die oben wiedergegebene Tabelle 14 von LEITNER zeigt (s. S. 225); im Zweifelsfall kann noch die Beeinflussung durch Leber zur Entscheidung herangezogen werden.

Pathologische Anatomie. Hierüber liegt bisher nur ein einziger Bericht von TERRY und Mitarbeitern vor. Die Milz hatte ein normales Gewicht (150 g); sie war von fester Konsistenz. Das perivasculäre Bindegewebe war leicht vermehrt. Besondere Schlüsse können aus diesem einzigen unvollständigen Befund nicht gezogen werden.

Prognose und Therapie. Wie schon betont ist die Elliptocytose in der Mehrzahl der Fälle eine bedeutungslose Anomalie. Aber selbst wenn es zur Elliptocytenanämie kommt, so ist diese meist leicht und gutartig in ihrem Verlauf. Sie bedarf keiner besonderen Behandlung; eventuell sind Höhenluft und Roborantien anzuraten. Tritt sie ausnahmsweise schwer auf, kommt die Milzexstirpation in Frage, die bisher bei 2 Fällen mit Erfolg ausgeführt worden ist (v. D. BERGH, INTROZZI).

Die hyperchrome konstitutionelle Elliptocytenanämie FANCONI.

Als eine besondere Form einer konstitutionellen hämolytischen Anämie hat FANCONI auf Grund eines 13 Jahre von Geburt an beobachteten Falles, der zuerst als leberrefraktäre perniziöse Anämie lief, die Erkrankung bei einem Schweizer Kind unter dem Namen „hyperchrome Elliptocytenanämie“ veröffentlicht. Das periphere Blutbild hat größte Ähnlichkeit mit dem einer echten Perniciosa. Es ist vor allem durch das Vorkommen sehr großer elliptischer Formen, durch starke Anisocytose und Poikilocytose charakterisiert. Die Retikulozytenvermehrung war vor der Splenektomie gering (20—40⁰/₁₀₀) und stieg nach der Operation im Gegensatz zum hämolytischen Ikterus an! Der Färbeindex ist erhöht, die osmotische Resistenz normal. Die Neutrophilen zeigen Übersegmentierung. Im Knochenmark zeigt sich starke Erythroblasten- und Proerythroblastenvermehrung. Die Urobilinausscheidung im Stuhl ging nach Milzexstirpation nicht wie beim hämolytischen Ikterus zurück, sondern stieg sogar weiter an. Von der oben besprochenen Ovalocytenanämie (Elliptocytenanämie) will FANCONI seine Erkrankung streng getrennt wissen.

Eine andere Form familiärer hämolytischer hypochromer Anämie bei 2 Geschwistern mit hochgradiger Milz- und Leberschwellung, Infantilismus, zahlreichen Kernhaltigen im peripheren Blut mit Resistenzverminderung und Heilung

durch Milzexstirpation beobachtete DEBLER. Es gibt offenbar zahlreiche seltene Varianten konstitutioneller hämolytischer Anämieformen.

b) Der konstitutionelle hämolytische Ikterus. (Konstitutionelle hämolytische Anämie — Kugelzellenanämie und verwandte Formen.)

Geschichtliches und Definition. Die Entdeckung der Erkrankung wird gewöhnlich mit dem Namen MINKOWSKIS verknüpft, der im Jahre 1900 auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin in Wiesbaden 8 Fälle (mit 1 Sektionsfall) in 3 Generationen unter der Bezeichnung: „Eine hereditäre, unter dem Bild eines chronischen Ikterus mit Urobilinurie, Splenomegalie und Nierensiderosis verlaufende Affektion“ darstellte. Aber wie so häufig, lassen sich schon vor dem nach allgemeiner Meinung als Erstentdecker anerkannten Forscher frühere Schilderungen des Krankheitsbildes ausfindig machen; so beschrieb MURCHISON 1885 die Erkrankung bei 2 Brüdern, und WILSON lieferte 1890 und 3 Jahre später gemeinsam mit STANLEY einen ausgezeichneten klinischen Bericht über 6 Fälle in 3 Generationen in 1 Familie unter dem Titel: „Some cases showing hereditary enlargement of the spleen.“ Einen wesentlichen Fortschritt in der Erkenntnis des Krankheitsbildes brachte die Entdeckung der „fragilité globulaire“ und der „hématies granuleuses“ durch CHAUFFARD im Jahre 1907. Er hat zuerst die Erkrankung als eine echte Blutkrankheit mit angeborener erblicher Anomalie der Erythrocyten, die durch verminderte Resistenz und Mikrocytose gekennzeichnet ist, festgestellt. Mit Recht ist deshalb von einem „Morbus Minkowski-Chauffard“ zu sprechen. Wenige Jahre nach CHAUFFARDs Arbeit haben MICHELI, BANTI und EPPINGER die ersten Milzexstirpationen ausgeführt, und 1918 stellten ALDER und NAEGELI bei den kleinen Erythrocyten ein unverhältnismäßig großes Volumen fest und erkannten damit an Stelle der CHAUFFARDschen Mikrocyten die *Mikrosphärocyten*. Damit war der Begriff der „Kugelzellenanämie“ geboren, der vor allem für die Pathogenese der Erkrankung bis zur Gegenwart eine große Bedeutung erlangt hat. Die konstitutionelle Seite der Krankheit wurde vor allem durch GÄNSSLEN (1915) wesentlich herausgestellt und mit wichtigen neuen Zügen versehen. Ihm verdanken wir die Kenntnis des vollen Bildes der „hämolytischen Konstitution“.

Heute ist der konstitutionelle Icterus haemolyticus als eine hereditäre Erkrankung mit der Symptomtrias: Anämie, Ikterus und Milztumor und mit den besonderen Erythrocyteneigenschaften einer verminderten osmotischen Resistenz und einer angenäherten Kugelform eines der best definierten Krankheitsbilder. Das Interesse für dieses Übel war von Anfang an ungewöhnlich groß. In den 39 Jahren seiner Kenntnis sind über 1400 Arbeiten darüber erschienen (GÄNSSLEN). Nicht zuletzt trägt die Vielseitigkeit der Erscheinungen und die zum Nachdenken anregende Verknüpfung der klinischen Symptome von seiten des Blutes, der Leber und der Milz daran Schuld.

Vorkommen. Die Krankheit zeigt eine bestimmte regionäre Häufung. In Süddeutschland, besonders in Württemberg, sowie an der Nord- und Ostsee ist die Erkrankung häufiger als in Mittel- und Westdeutschland; auch in der Schweiz, Italien und Dänemark sind viele Fälle beschrieben, ebenso in Amerika. Dagegen scheint die Erkrankung bei Negern zu fehlen und bei Mongolen sehr selten zu sein (GÄNSSLEN). Ein Einfluß des Berufs oder des Geschlechts läßt sich nicht feststellen.

Das klinische Bild. Vorgeschichte. Die Klagen, welche die Kranken zum Arzt führen, bieten ein buntes Bild. Einmal sind es die Erscheinungen der *Blutarmut*, die im Vordergrund stehen, wie auffallende Blässe, Mattigkeit, Schwindel, Kopfschmerz, Ohrensausen, Schwarzsehen, Herzklopfen, Kurzluftigkeit. Einem

anderen Teil fällt zuerst die *Gelbsucht* als Krankheitszeichen auf; sie geht oft bis in die frühe Kindheit zurück und zeigt starke Schwankungen der Intensität, deren Maxima nicht selten als stets neue Erkrankung notiert werden. Immer fehlt in den Schilderungen dabei das Hautjucken des hepatischen Ikterus. Oft besteht aber Druck in der Lebergegend, der sich bis zu den heftigsten Krämpfen nach Art der Gallensteinkoliken steigert. Diese Diagnose wird dann von Arzt und Patient gestellt; sie haftet manchmal so lange, bis ein erstaunter Chirurg im offenen Bauch eine normale Gallenblase findet und links daneben den großen Milztumor, der die Sachlage dann schlagartig erhellt. Daß aber auch wirkliche Gallensteine als Folge eines hämolytischen Ikterus leichter als sonst entstehen, darf dabei nicht vergessen werden.

Manchmal sind es stürmische Erscheinungen, die einer akuten Krankheit gleich das schlummernde ererbte Übel erstmals offenbaren. Nach irgend einem Anlaß — ich finde in unseren Krankenblättern einmal eine Motorradtour, ein andermal ein Flugzeugabsturz und ein drittes Mal eine heftige seelische Erregung — brechen plötzlich ein hochgradiger Schwächezustand bis zu zeitweiser Bewußtseinsstrübung, stärkste Gelbsucht, Anämie und Fieber aus. Der zugezogene Arzt greift zu Bluttransfusionen, die manchmal helfen, oft versagen. Wird die akute hämolytische Krise überwunden, so bleibt oft ein langer Schwächezustand zurück.

Ein dritter Teil der Kranken meldet zuerst Beschwerden im linken Oberbauch, wo der Arzt dann einen großen *Milztumor* feststellt. Sie klagen hier über Druck und Völlegefühl, besonders nach dem Essen, über spannende Schmerzen der Milzkapsel, was sich in Seitenstechen äußert, das besonders bei Bewegungen auftritt.

Endlich hören wir in der Vorgeschichte auch von den *allgemeinen oder konstitutionellen Zügen* der Erkrankung, wie Schwächegefühl, verminderte Arbeitsfähigkeit, bei Jugendlichen zurückbleibende Entwicklung, manchmal auch häufige Übelkeit — einem echten Thüringer Kind war es immer „nicht schön“ — manchmal auch Appetitmangel. In einigen unserer Fälle waren es geschwürige Veränderungen an beiden Unterschenkeln, welche erstmals zu einer ärztlichen Konsultation führten. Alle geschilderten Erscheinungen treten gewöhnlich schon in jungen Jahren, meist im 1.—3. Lebensjahrzehnt in Erscheinung; eine spätere Manifestation ist selten. Daß neben der Individualanamnese der Familienvorgeschichte eine große Bedeutung zukommt, wird im Kapitel Erbllichkeit gezeigt.

Die klinischen Erscheinungen. *Der Ikterus* hat dem ganzen Krankheitsbild den Namen gegeben, obwohl er rein äußerlich gesehen nur in etwa $\frac{2}{3}$ der Fälle hervortritt. Er ist in seiner Intensität von der Größe des Blutzerfalls und der Leistungsfähigkeit der Leber abhängig und deshalb starken Schwankungen unterworfen. Manchmal ist es nur eine leichte Gelbfärbung der Skleren, welche die Vermehrung der Gallenfarbstoffe anzeigt; im Blute selbst ist aber die Bilirubinvermehrung in allen Fällen erkennbar, selbst wenn alle äußeren Anzeichen dafür fehlen (*latenter Ikterus*). Die Bilirubinwerte im Blute liegen gewöhnlich zwischen 1 und 6 mg-%, doch kommen auch höhere Werte vor. WATSON berichtet über einen Fall mit 12 mg-% mit *nur indirekter* Diazoreaktion. Die Farbe des äußeren Ikterus wechselt von einem zarten Hellgelb bis zum dunkeln Braun, wobei außer der Bilirubinverfärbung noch andere Momente, wie Hautfarbe, Hb-Gehalt, Sonnenbräunung u. a. mitspielen. Im Gegensatz zum hepatischen Ikterus vermissen wir stets das Hautjucken und die Pulsverlangsamung, was wohl mit dem *Fehlen der Gallensäuren* im Blut und damit auch im Harn zusammenhängt. Die Besonderheit des hämolytischen Ikterus erklärt sich aus seiner hämatogenen, nicht hepatischen Herkunft. Das Bilirubin gibt nur die indirekte

Diazoreaktion im Serum; es neigt weniger zu Oxydationen, so daß die grünliche Biliverdinfarbe vermißt wird und ist außerdem niemals harnfähig. Die Bilirubinproben sind deshalb im Harn stets negativ, ebenso wie die Proben auf Gallensäuren. Der Harn zeigt daher auch nicht die dunkle hierbraune Farbe des hepatischen Ikterus, sondern die mehr rotbraune des „Urobilinikterus“, wie GERHARDT (1878) diese Gelbsuchtsform genannt hat. Neben Urobilin und Urobilinogen finden wir auch viel Uroerythrin, welches dem oft ausfallenden Ziegelmehlsediment seine charakteristische Färbung verleiht. Da bei dem reichen Zellumsatz auch viel Harnsäure gebildet wird, ist dieses sedimentum lateritium ein häufiger Befund. Wenn einige Autoren behaupten, daß die Harnfarbe auch manchmal normal erscheinen könne, so zeigt doch die Harnfarbmessung ausnahmslos die Farbstoffvermehrung an, und zwar schon beim frisch gelassenen, nicht erst beim lange gestandenen Harn, wie EPPINGER meint.

Das geschilderte Bild des reinen hämatogenen Ikterus kann zeitweise in ein hepatisches Bild umschlagen, wenn es im Gefolge hämolytischer Krisen oder echter oder falscher Gallensteinikoliken zu Störungen des Abflusses der dicken zähflüssigen Galle kommt. Dann wird der Ikterus stärker, die Diazoreaktion im Serum direkt positiv, und nativer Gallenfarbstoff kann im Harn erscheinen. In solchen Zeiten tritt auch eine deutliche Leberschwellung hervor; die Leber ist dann druckempfindlich, größer und konsistenter als gewöhnlich. Außerhalb solcher Krisen ist die Leber meist nicht oder nur wenig vergrößert. Einen weiteren Gegensatz zum hepatischen Ikterus bietet das Verhalten des Stuhles: Er ist niemals acholisch, sondern stets stärker gefärbt als normal. Die Ausscheidung des Sterkobilins ist, wie EPPINGER erstmals gezeigt hat, enorm vermehrt (s. S. 241).

Die Intensitätsschwankungen des Ikterus sind durch die verschiedensten Ursachen körperlicher und seelischer Natur ausgelöst: So können Infektionen, Diätfehler, Magen-Darmverstimnungen, Witterungseinflüsse, Alkoholexzesse, körperliche Überanstrengung, Schwangerschaft und Wochenbett oder ganz allgemein schlechte Lebensbedingungen zu einer Verstärkung der Gelbsucht führen.

Das Vorhandensein von Leber- oder Gallenwegskomplikationen ist häufiger, als man früher dachte. Die außerordentlich eingedickte Galle führt zu Steinbildungen, Bildung von Gallenthromben (EPPINGER), zu Gallenstauung und bereitet damit den Boden für Infektionen der Gallenwege, für Cholecystitis und Cholangitis. MAYO fand bei 69 Splenektomien 68mal Steine in der Gallenblase. Das ist allerdings ein außergewöhnlich hoher Prozentsatz, der in der Regel nicht erreicht wird. Dabei können typische Gallensteinanfänge in der Vorgeschichte vorhanden sein, ohne daß sich Steine finden (*Pseudogallensteinikoliken*). Auch die Leber erweist sich häufig geschädigt; nach PEMBERTON lassen sich etwa in der Hälfte der Fälle Leberschädigungen nachweisen.

Das zweite Kardinalsymptom der Erkrankung ist der *Milztumor*, obwohl er nicht in allen Fällen palpatorisch nachweisbar ist. GÄNSSLEN vermißt ihn in 30%, ich in 10% der Fälle. Auch der Milztumor ist Schwankungen unterworfen. Bei Verschlechterung des Zustandes, also bei wachsendem Ikterus nimmt er gewöhnlich an Größe zu, was bei der bedeutungsvollen Stellung, welche die Milz im Rahmen der Pathogenese einnimmt, verständlich erscheint. Die vergrößerte Milz ist meist nicht druckempfindlich; sie kann schon bei der Geburt vorhanden sein (GÄNSSLEN), gewöhnlich aber entwickelt sie sich allmählich im Laufe des 1.—3. Lebensjahrzehnts zu ihrer vollen Größe. Diese ist in den einzelnen Fällen sehr verschieden, ohne daß darin eine Beziehung zum klinischen Gesamtzustand immer zu erkennen wäre. Von der eben unter dem Rippenbogen im Inspirium an den palpierenden Finger anstoßenden Milz bis

zu gewaltigen Tumoren, welche wie Leukämie milzen fast die ganze Bauchhöhle ausfüllen, sieht man alle Übergänge. Daß große Milztumoren Verdrängungserscheinungen auslösen und manchmal auch eine schmerzhaft Perisplenitis hinzutritt, wurde schon in der Vorgeschichte erwähnt.

Die Prüfung der Reservoirfunktion des hämolytischen Milztumors durch Adrenalininjektionen, wonach eine Erythrocytenzunahme im peripheren Blute eintritt (BENHAMOU), zeitigte wechselnde Ergebnisse und ist diagnostisch ohne Bedeutung, da die Milz weder das wichtigste, noch das einzige Blutdepot darstellt.

Das übrige lymphatische System zeigt meist keine Besonderheiten; von mehreren Autoren wurden Lymphdrüsenvergrößerungen gesehen.

Das Herz ist unter dem Einfluß der Anämie häufig verändert und weist systolische Geräusche und eine mäßige Dilatation auf. Manchmal gehen diese Erscheinungen über das, was man als Anämieherz bezeichnet, hinaus, so in den Fällen von GRETE FREYMANN (s. unten). Im Gegensatz zur perniziösen Anämie fehlen Erscheinungen von seiten des Magen-Darmkanals immer; der Magen zeigte in unseren Fällen stets freie HCl.

Die Konstitutionsanomalien. Das, was den hämolytischen Ikterus vor allem auszeichnet, ist die Verknüpfung der Bluterkrankung mit eigenartigen konstitutionellen Zeichen, deren Kenntnis wir in erster Linie GÄNSSLEN verdanken. Wenn wir die vielen Anomalien, die dieser Autor und nach ihm viele andere bei ihren Kranken gefunden haben, zusammenstellen, so erscheint es mir wichtig, diese Merkmale in 2 prinzipiell verschiedene Gruppen zu scheiden. Einmal in solche, welche mit dem patho-physiologischen Vorgang der Erkrankung in engerer Beziehung stehen; unterbrechen wir den Kreis der pathologischen Vorgänge, wie z. B. durch Entfernung der Milz, so werden diese Anomalien, soweit sie überhaupt änderungsfähig sind, früher oder später verschwinden. In der 2. Gruppe dagegen möchte ich diejenigen Merkmale schildern, die nicht in einer direkten kausalen Beziehung zum pathologischen Vorgang stehen, aber doch häufig zusammen mit der Erkrankung beobachtet werden. Hier ist an eine genotypische Verknüpfung zu denken. Dabei ist es auffallend, daß diese Verknüpfung in manchen Gegenden häufig ist, in anderen dagegen seltener. So betont GRIPWALL an seinem nordischen Material die Seltenheit vieler von GÄNSSLEN geschilderter Konstitutionsanomalien. Er bezweifelt deshalb die Gesetzmäßigkeit dieser Beziehung und erhebt die Forderung, daß man erst die Häufigkeit der verschiedenen Konstitutionsanomalien an einer großen Zahl normaler Menschen eines Landes untersuchen müsse, um eine besondere Häufung beim hämolytischen Ikterus mit Sicherheit feststellen zu können. Gewiß ist diese Forderung berechtigt; aber ich zweifle nicht, daß bestimmte konstitutionelle Züge doch viel häufiger als im Durchschnitt beim h. I. beobachtet werden. Jeder, der mehrere Fälle von h. I. gesehen hat, wird das bestätigen können, vor allem in Thüringen, wo Turmschädel und andere hämolytische Anomalien bei Gesunden selten sind.

Als Beispiel für die 1. Gruppe von Anomalien, die mit dem pathologischen Geschehen eng verknüpft sind, möchte ich die ausgezeichnete Beobachtung von GRETE FREYMANN, welche diese auf Veranlassung von W. H. VEIL bereits 1922 veröffentlicht hat, voranstellen.

Es handelt sich um 3 Geschwister, 2 Söhne und 1 Tochter, die ihre hämolytische Konstitution vom Vater ererbt haben. Alle repräsentieren sie trotz ihres Alters von 28, 18 und 19 Jahren eine Entwicklungsstufe, die weit unterhalb ihres wirklichen Alters liegt. Der Genitalapparat und die sekundären Geschlechtsmerkmale waren noch stark unterentwickelt; die 19jährige Schwester war noch amenorrhöisch; der Uterus entsprach nach fachärztlichem Urteil dem eines 8jährigen Kindes. Außer der hochgradigen Anämie bestand ein starkes Chloasma im Gesicht (Abb. 102). Bei dem älteren 28jährigen Bruder fanden sich ausgedehnte

trophische Geschwüre an den Unterschenkeln (Abb. 103). Ferner zeigten alle 3 Geschwister eine Herzdilatation mit lauten Geräuschen, die an eine Mißbildung erinnerten. Sämtliche Geschwister unterzogen sich der Milzexstirpation, die F. SAUERBRUCH mit ausgezeichnetem Erfolg durchführte. Danach setzte eine konstitutionelle Umwandlung ein, wie wir sie sonst nur etwa beim Myxödem nach Schilddrüsenbehandlung beobachten. Das Chloasma, die *ulcera cruris* und die Anämie verschwanden rasch; die Herzen waren nach 6 Wochen völlig normal geworden. Der röntgenographisch bestimmte Längsdurchmesser des Herzens ging bei den 3 Geschwistern von 15,7—15,2—14,4 cm bereits eine Woche nach der Operation auf 12,6—12,3—12,6 cm zurück. Gleichzeitig schwand der Infantilismus, die Menses traten ein, der Uterus wurde normal, und die sekundären Geschlechtsmerkmale prägten sich im Verlaufe mehrerer Monate voll aus.



Abb. 102. Kopfbildung bei kongenitalem hämolytischen Ikterus (19jähriges Mädchen mit Turmschädel, Chloasma und Amenorrhöe). (Nach W. H. VEIL und FREYMANN.)



Abb. 103. *Ulcera cruris* bei hämolytischem Ikterus (28jähriger Bruder der Abb. 102) mit unvollendeter Sexualentwicklung. (Nach W. H. VEIL und FREYMANN.)

Wir haben hier also eine eindeutige Beziehung der konstitutionellen Zeichen zum Krankheitsgeschehen selbst. Über das Wie dieser Beziehung wissen wir allerdings noch außerordentlich wenig. Man dachte an eine endokrine Funktionsstörung der Milz. Mir scheint es wahrscheinlicher, daß es sich dabei um Störungen der Gewebstrophik handelt, die auf dem Boden der gewaltigen Zellumsatzsteigerungen entstehen. Dabei werden Stoffe, die für den Zellstoffwechsel von fundamentaler Bedeutung sind, übermäßig verbraucht, so daß sie dem übrigen Gewebe weniger zur Verfügung stehen. Zu dieser Vorstellung würde die Tatsache gut passen, daß wir ähnliche trophische Störungen auch bei anderen konstitutionellen hämolytischen Anämien vorfinden, auch wenn kein Milztumor vorliegt. Jedenfalls fände so die Wachstumsverminderung, die man auch mit „hämatischem Infantilismus“ bezeichnet hat (LEHNDORFF), sowie die mangelhafte innersekretorische Tätigkeit und die trophische Störung der Haut ihre einfachste Erklärung.

Die hier geschilderten Unterschenkelgeschwüre sind beim hämolytischen Ikterus recht häufig; sie erreichen oft über 5-Markstückgröße und zeigen einen unterminierten Rand. Wenn sie, oft nach jahrelangem Bestehen, endlich zuheilen, hinterlassen sie meist strahlige Narben in einer dünnen schlecht ernährten Haut. Ich habe öfter aus solchen symmetrischen Narben die

Anhiebdiagnose gestellt. Auch der Hypogenitalismus und Infantilismus ist bei jugendlichen Fällen von h. I. relativ oft anzutreffen; daneben kommen auch andere endokrine Störungen, wie Myxödem, Zwergwuchs, Knochenatrophien, Pigmentanomalien, die auf eine Unterfunktion der Nebenniere hindeuten, Blutdruckhypotonie und Eunuchoidismus vor.

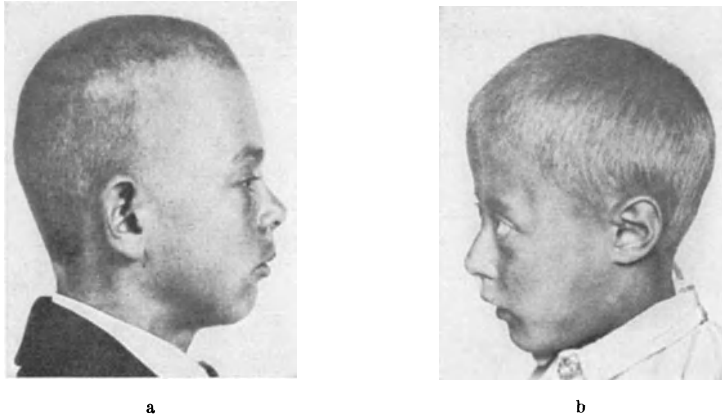


Abb. 104a und b. 2 Turmschädel bei hämolytischem Ikterus; rechts Protrusio bulbi und angedeutete Mikrognathie. (Nach GÄNSSLEN.)

Zu den trophischen Störungen der Haut scheinen mir auch verschiedene Hautkrankheiten zu gehören, die mehrfach beim h. I. beobachtet worden sind, wie Psoriasis, Ichtyosis, Neigung zu Ekzem und Akne; v. BOROS sah ein lange bestehendes Ekzem 6 Wochen nach der Milzexstirpation abheilen.



Abb. 105. Großer Rundschädel bei konstitutionellem hämolytischem Ikterus. (Nach GÄNSSLEN.)

Neben diesen trophischen Störungen sind neuerdings auch die beim h. I. vorkommenden Skeletanomalien in einen direkten Zusammenhang mit den pathologischen Vorgängen gebracht worden. GÄNSSLEN hat als erster auf das häufige Vorkommen von Turmschädel (Abb. 102 und 104) oder eines großen Rundschädels (Abb. 105) beim h. I. in 50—60% seiner Fälle aufmerksam gemacht. Diese Schädelanomalien stehen mit einem anomalen Ablauf der Nahtverknöcherungen im Zusammenhang. So bildet sich der Turmschädel durch frühzeitige Verknöcherung der Coronarnaht aus. Infolge vorzeitiger Verknöcherung der Schädelbasis kommt es zur Einziehung der Nasenwurzel und zur Abflachung des Nasenrückens. Die breitgesattelte Nase führt zu einer Verbreiterung der inneren Lidwinkeldistanz. Infolge Kleinheit der Augenhöhlen kann es zur protrusio Bulbi kommen. „Je nach dem Vorherrschen der einen oder anderen Abweichung ergibt sich dann ein mongolenähnlicher Typ mit breitem Gesicht und vorstehenden Backenknochen oder ein negerähnlicher Typ mit abgeplatteter Nase und wulstigen Lippen (GÄNSSLEN).“ Dazwischen sieht man Übergangsformen. Im Röntgenbild dokumentieren sich die knöchernen Veränderungen durch eine Verbreiterung der Markräume auf Kosten der Compacta (Abb. 106a und b), was

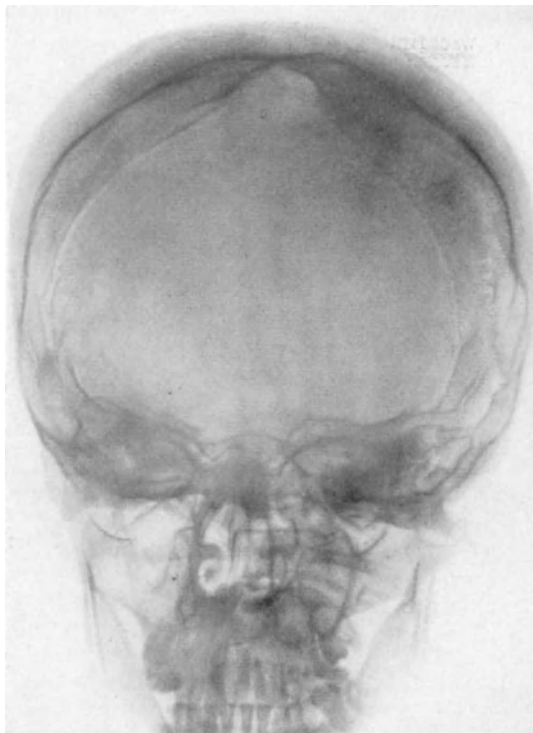


Abb. 106a. Turmschädel bei kongenitalem hämolytischem Ikterus im Röntgenbild. Die verdickte Schädelkalotte wirkt wie ein Heiligenschein. (Nach GÄNSSLEN.)

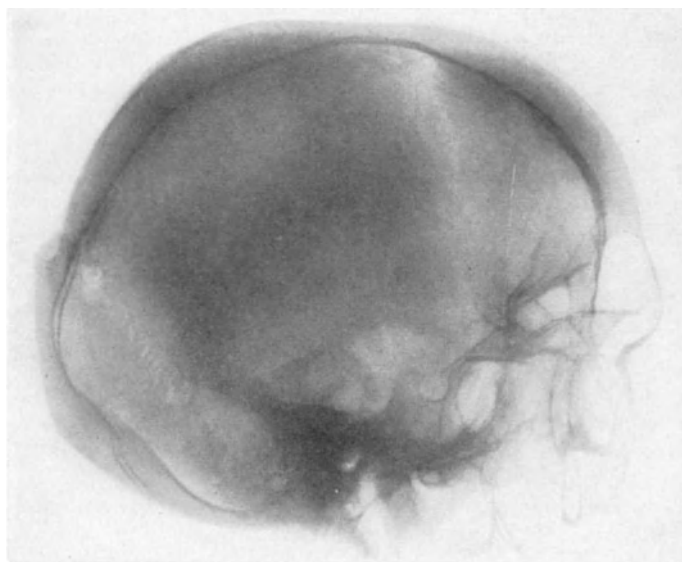


Abb. 106b. Großer Rundschädel mit starker Kalottenverdickung beim hämolytischen Ikterus. (Nach GÄNSSLEN.)

auf die Hyperaktivität und dadurch bedingte Vergrößerung des Knochenmarks bezogen wird. Denn wir finden dieselben Veränderungen auch bei anderen hämolytischen Anämien und zwar um so hochgradiger, je stärker die Markfunktion kompensatorisch gesteigert ist (s. Sichelzellen- und Erythroblastenanämie). Voraussetzung ist natürlich, daß die Hyperaktivität des Knochenmarks schon im Kindesalter manifest wird und lange genug andauert. Die Skeletveränderungen kommen durch enorme Markwucherungen und vorzeitige Nahtsynostosen, wohl als Folge der ungewöhnlichen Durchblutung zustande. Das Knochenmark ist es also, welches letzten Endes Schädel- und Gesichtsausdruck gestaltet. Diese Vorstellungen GÄNSSLENS sind zwar noch nicht bis zum letzten

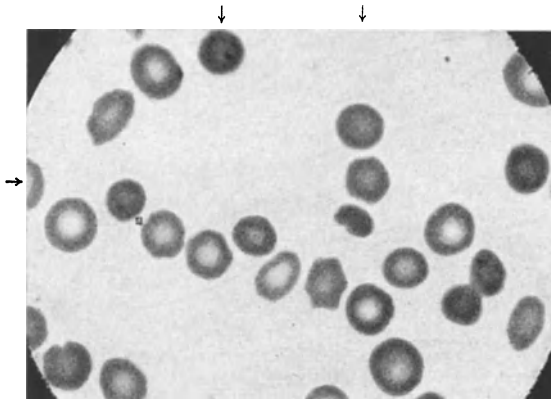


Abb. 107. Peripherer Blutausschlag beim hämolytischen Ikterus. Man erkennt die kleinen „Kugeln“ (bei →).

bewiesen, aber sie erscheinen mir sehr wahrscheinlich und werfen ein neues Licht gedanklicher Verknüpfungen in das bisherige Nebeneinander der pathologischen Erscheinungen des h. I. Im Prinzip dieselben Veränderungen wie am Schädel finden wir auch an den Gesichtsknochen: Es kommt zum hohen steilen Gaumen, zum engen Zahnbogen, zu Stellungsfehlern der Zähne und zum Ausfall von Zahnanlagen.

Die zweite Gruppe konstitutioneller Veränderungen ist schwieriger deutbar; hier müs-

sen wir an genotypische Verknüpfungen denken. Es ist ein ganzes Heer von Abweichungen und Fehlern, das man beim h. I. vorfinden kann. Hierher gehören die Veränderungen an den Augen, wie Mikrophthalmus (Schweinsaugen), Verengung der Lidspalte (Mongolenaugen), Heterochromie, ovale Hornhaut, exzentrische Pupillen, persistierende Pupillenmembran, Linsen- und Hornhauttrübungen, Astigmatismus, Rot-Grünblindheit. Am Ohr wurden abstehende Ohrmuscheln, angewachsene Ohrläppchen, DARWINscher Höcker, Otosklerose, Schwerhörigkeit, Taubheit u. a. beobachtet. Sicher erbmäßig bedingt sind Skeletanomalien wie Brachy-, Syn- und Polydaktylie, ferner Hohl-, Spitz- und Klumpfußbildungen und kongenitale Hüftgelenkluxation. Dazu kommen noch andere Erbfehler, so angeborene Herzfehler, Muskeldystrophien, Epilepsie, Enuresis, Hydrocele, Mißbildungen der Mamma u. a. mehr. Es ist natürlich schwer, für den einzelnen Fall zu beweisen, daß diese oder jene Mißbildung mit dem h. I. zusammenhängt. Aber sicher ist es, daß diese Erkrankung mit vielen genotypisch bedingten Anomalien besonders häufig vergesellschaftet ist. So fand BRÄNDLI in einer h. I.-Sippe eine gleichzeitige Minderwertigkeit des Magens. Aus all dem läßt sich der Schluß ableiten, daß der kongenitale h. I. ebenfalls in die große Reihe der Heredodegenerationen gehört.

Der Blutbefund. Das diagnostisch wesentlichste und zugleich pathogenetisch bedeutsamste Merkmal des h. I. ist die besondere morphologische und funktionelle Veränderung der Erythrocyten, die in der Bildung kleiner Zellen mit Annäherung an die Kugelform (*Mikrosphärocytose*, Abb. 107 und Abb. 2 a Nr. 5, S. 8) und in einer *Verminderung* der *osmotischen Resistenz* zum Ausdruck kommt. Die Zellveränderung ist meist schon kurz nach der Geburt nachweisbar (HAWSKLEY und BAILEY).

Die *Mikrosphärocytose* beruht auf einer Verkleinerung des Kreisdurchmessers bei gleichzeitiger Zunahme des Dickendurchmessers. Die Feststellung dieser

beiden Größen ist deshalb von großer diagnostischer Bedeutung. Die Messung des Dickendurchmessers erfolgt am besten nach dem Vorgehen von HADEN, v. BOROS und HEILMEYER durch Bestimmung des Hämatokritwertes, genaue Zellzählung und Berechnung des Zellvolumens und des mittleren Kreisdurchmessers, woraus sich dann schließlich eine mittlere ideale Erythrocytendicke,

wenn man diese als Zylinderscheiben betrachtet, ergibt. Sie beträgt bei Gesunden rund $2\ \mu$ und steigt beim h. I. bis $4\ \mu$ an. Schon aus diesen Maßen geht hervor, daß der Ausdruck Kugelzellen eine starke Übertreibung darstellt; es handelt sich lediglich um dicke Scheiben. Deutlicher wird die Vergrößerung der Zelldicke erkennbar, wenn man das Verhältnis von Dickendurchmesser und Kreisdurchmesser, den sog. sphärischen Index (HEILMEYER) aufstellt, welcher normalerweise bei $0,30$ ($0,25-0,35$) liegt, und beim h. I. stets erhöht gefunden wird (bis $0,60$), auch dann, wenn die Mikrocytose nicht so deutlich in Erscheinung tritt oder eine starke *Anisocytose* sie verdeckt. Letztere ist beim h. I. meist sehr ausgesprochen, so daß die PRICE-JONES-Kurve (Abb. 108) eine starke

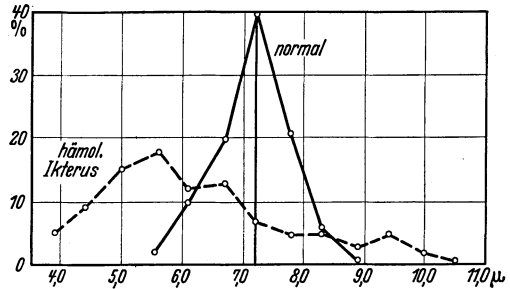


Abb. 108. PRICE-JONES-Kurve bei kongenitalem hämolytischen Ikterus im Vergleich zur normalen Kurve.



Abb. 109a. Geldrollenbildung bei hämolytischem Ikterus. Man sieht die plumpere Geldrollenbildung und größere Dicke der h. I.-Erythrocyten. (Nach GRIPWALL.)

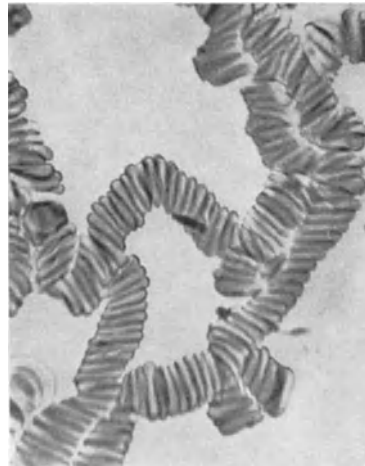


Abb. 109b. Geldrollenbildung bei normalem Blut. (Nach GRIPWALL.)

Verbreiterung der Basis neben dem links verschobenen Gipfelpunkt zeigt. Der mittlere Kreisdurchmesser liegt gewöhnlich zwischen $5-7\ \mu$. Es gibt aber Fälle, in denen neben sehr kleinen Zellen auch stark vergrößerte vorkommen, so daß der mittlere Durchmesser normal oder sogar größer als normal wird. Verwechslungen mit perniziöser Anämie sind dann bei alleiniger Betrachtung des Blutausriches möglich. Der Kenner wird in der fehlenden Ovalocytose und dem stärkeren Hervortreten regenerativer Zeichen den Unterschied herausfinden. Von manchen Autoren wurden diese *makrocytären hämolytischen Anämien* als eine besondere Anämieform herausgestellt und vom h. I. abgetrennt (DYKE und YOUNG). Die vorhandene Resistenzverminderung beweist zum

mindesten, daß sie in die Nähe des h. I. gehören, um so mehr als die tierexperimentellen Untersuchungen von DAMESHEK und SCHWARTZ neben mikrocytären auch makrocytäre hämolytische Anämien ergaben. Auch sei darauf hingewiesen, daß bei gleichzeitiger Lebercirrhose auch eine Makrocytose auftreten kann (DAVIDSON und FULLERTON). GRIPWALL hat darauf aufmerksam gemacht, daß schon im Nativpräparat ein deutlicher Unterschied des hämolytischen Ikterusblutes gegenüber Normalblut hervortritt. Während man normalerweise dabei eine schlanke Geldrollenbildung beobachten kann, ist diese beim h. I. infolge der vermehrten Dicke der einzelnen Blutkörperchen viel plumper und unregelmäßiger. Abb. 109 nach GRIPWALL zeigt diesen Unterschied deutlich und läßt den größeren Dickendurchmesser der Erythrocyten des h. I., der sonst nur indirekt berechenbar ist, auch in direkter Beobachtung erkennen.

Weitgehend, aber durchaus nicht immer streng parallel dieser Formveränderung der Erythrocyten geht die *Herabsetzung der osmotischen Resistenz*, die am besten gegen hypotonische Kochsalzlösung bestimmt wird. Normalerweise liegen die Grenzen der Kochsalzhämolyse zwischen 0,44% beginnend und 0,34% vollendet. Beim h. I. rückt der Hämolysebeginn nach oben zu Werten zwischen 0,48—0,70% NaCl. Die Resistenzverminderung ist jedoch nicht bei allen Fällen vorhanden; sie kann außerdem beim einzelnen Fall stark wechseln und zeitweise ganz verschwinden. In Zweifelsfällen ist deshalb wiederholte Prüfung angezeigt. GÄNSSLEN vermißte die Resistenzverminderung in 10% seiner Fälle. Andererseits sieht man eine leichte Resistenzverminderung auch bei anderen Blutkrankheiten, so bei Leukämien und schweren Infekten (RANDALL, HILREMAN). Neben der oberen Grenze (Minimumresistenz) muß auch die untere Grenze (Maximumresistenz = totale Hämolyse) beachtet werden. Manchmal ist letztere stark heraufgesetzt und liegt bei 0,4% und darüber. Merkwürdig sind jene seltenen Fälle, in denen statt einer Resistenzherabsetzung eine deutliche Resistenzhöhung nachweisbar war (INGRASSIA, GREPPI, RIETTI). Ob es sich dabei um eine besondere resistenzerhöhende Wirkung von Gallenbestandteilen oder um eine sehr starke Ausschüttung jugendlicher Zellen von hoher Resistenz handelt, ist eine unentschiedene Frage; die Tatsache selbst steht fest.

Sind Mikrosphärocytose und Resistenzverminderung die nur mit besonderer Methodik faßbaren *Kardinalsymptome* der Erkrankung, so ergibt doch auch die gewöhnliche Blutuntersuchung wichtige Anhaltspunkte. Die *Anämie* ist meist nicht sehr hochgradig; gewöhnlich sieht man Werte zwischen 50—80% Hb. Schwere Anämien gehören zu den seltenen Ausnahmen, da das regenerationsfähige Knochenmark auch den hochgradigen Zerfall noch relativ weitgehend kompensieren kann. Deshalb kommen auch Fälle ohne Anämie, ja sogar mit Polycythämie (PASCHKIS) vor. Im gefärbten Ausstrich sind die kleinen dicken Zellen an der stärkeren Färbung und der fehlenden weißen Delle erkennbar. Daneben sind alle Regenerationszeichen, wie starke Polychromasie, basophile Punktierung und Kernreste vertreten. Hb-Erythrocytenzahlen sind meist gleichmäßig vermindert, so daß der F. I. um 1,0 liegt; leichte Erhöhungen des F. I. kommen öfter als Verminderungen vor; sie entsprechen dem größeren Zellvolumen. Stärkere Verminderungen nach hämolytischen Krisen habe ich nie gesehen, werden aber von manchen Autoren berichtet. Eine Hypochromie ist bei dem reichen Angebot von Eisen, das aus dem Blutzerfall frei wird und zur Verfügung steht, wenig wahrscheinlich. Einen eindrucksvollen Befund liefert die *Vitalfärbung*. Die enorme Knochenmarksleistung wird an der außerordentlichen Vermehrung der Vitalgranulierten, die schon CHAUFFARD beschrieben hat, erkennbar. Im Gegensatz zu allen anderen Bluterkrankungen ist die Vermehrung der Retikuloocytenzahlen beim h. I. eine *dauernde*. Werte zwischen 70 und

200‰ kann man gewöhnlich finden. Anstiege, besonders nach Blutkrisen, bis 700‰ und darüber kommen vor. In einem meiner Fälle waren es 850‰ (Abb. 110). Aber es gibt seltene Ausnahmen, wie auch GÄNSSLEN betont, in denen die Retikuloocyten kaum vermehrt sind. In solchen Fällen ist auch eine Einschränkung des Blutzerfalls anzunehmen.

Die Retikuloocyten machen im Nativpräparat, wie GRIPWALL zuerst gezeigt hat, eigentümliche Formveränderungen mit Einziehungen der Konturen durch,

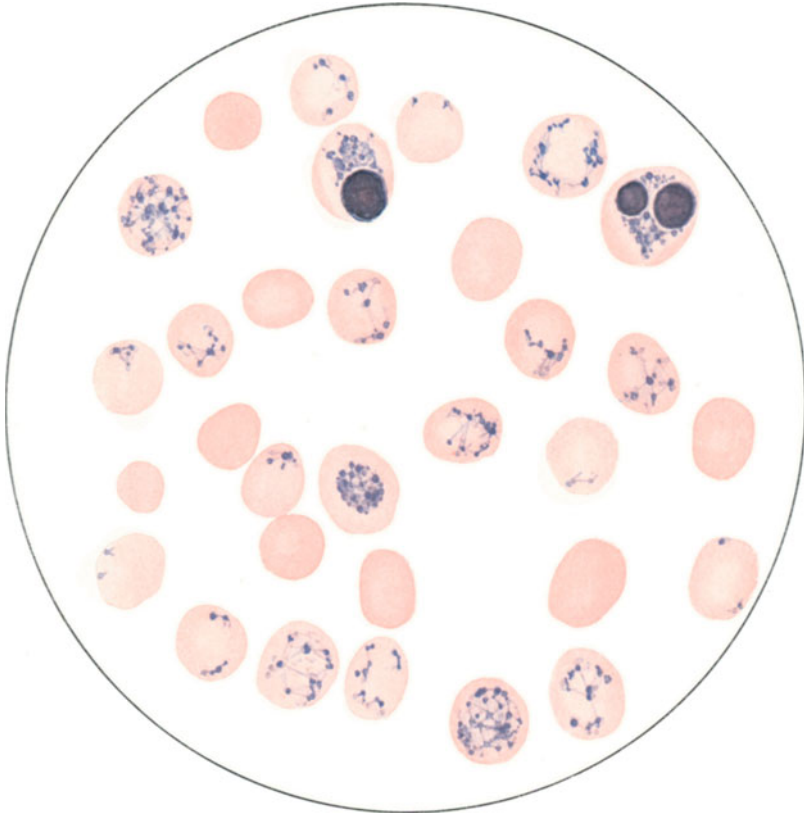


Abb. 110. Vital gefärbter Blutausschlag bei einer hämolytischen Krise (bei konstitutionellem hämolytischen Ikterus). Man sieht die enorme Retikuloocytenvermehrung, dazu zwei Normoblasten.

die dieser Autor als *Hilusformen* bezeichnet hat. Auch bilden die Retikuloocyten bei Anstellung der Blutkörperchensenkungsreaktion infolge ihrer geringen Neigung zur Aggregatbildung und deshalb verringerten Senkungsgeschwindigkeit eine charakteristische Schleierschicht, die über den anderen Erythrocyten schwebt (GRIPWALL).

Das *weiße Blutbild* zeigt zeitweise eine Vermehrung der Neutrophilen, manchmal auch mit Linksverschiebung selbst bis zu Myelocyten. Eine solche Leukocytose tritt besonders bei hämolytischen Krisen hervor. Die gesteigerte Aktivität des Knochenmarks ergreift also zeitweise auch das leukocytäre System; als besonderes Zeichen dafür gilt nach NÄGELI auch der Befund einer Mastzellenvermehrung, der in manchen Fällen zu erheben ist. Seltener wurde Leukopenie beobachtet.

Der *Sternalmarkbefund* bietet eine volle Bestätigung der Auffassung einer hyperregeneratorischen Markfunktion (Abb. 111): Die kernhaltigen Vorstufen wie

Normoblasten, Erythroblasten und Proerythroblasten sind stark vermehrt. Statt 10—30% der weißen Formen finden wir 50—100% und mehr. Niemals begegnen wir typischen Megaloblasten in dem von uns definierten Sinn (s. S. 169 und 170). Es bestehen also keinerlei Beziehungen zur perniziösen Anämie. Ist für diese die Reifungshemmung charakteristisch, so für den h. I. eine gesteigerte Produktion

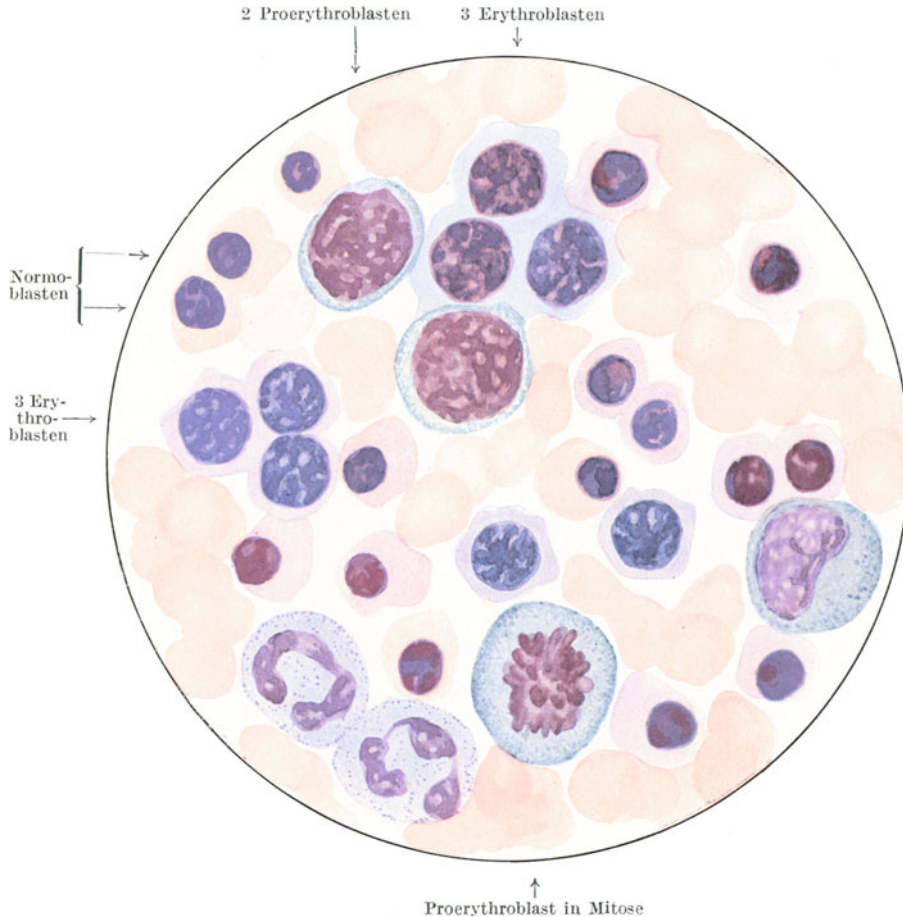


Abb. 111. Übersichtsbild eines Sternalmarkpunkts bei h. Ikterus. Starke Hyperplasie des erythropoetischen Gewebes (Erythroblastenmark).

reifer Formen, welche über die Normoblastenstufe zu den kernlosen und bereits ausschwemmungsfähigen Retikuloeyten führt (DE WEERDT). Deshalb beherrschen die reifen Normoblasten und Erythroblasten das Markbild, wenn auch deren Vorstufen, die Makroblasten und Proerythroblasten nicht fehlen und der Norm gegenüber sicher vermehrt sind. Bedeutungsvoll für die Pathogenese ist die Feststellung von HENSTELL und DAMESHEK, daß die reifen Normoblasten des Knochenmarkes eine normale Größe besitzen. Die Bildung der *Mikrosphärocyten* tritt erst im peripheren Blute ein.

Der Blutfarbstoffwechsel. Seitdem EPPINGER und CHARNASS erstmals 1913 gezeigt haben, daß beim h. I. eine gewaltige Steigerung der Urobilinausfuhr im Harn und Stuhl vorliegt, haben zahlreiche Autoren diesen Befund bestätigen können (PASCHKIS, HEILMEYER, WATSON u. a.). Dabei ergab sich keine direkte

Beziehung zur Größe der Anämie. Das ist ohne weiteres verständlich, da der Erythrocytenbestand ja stets das Ergebnis zweier Komponenten, der Knochenmarksleistung einerseits und der Zerfallsgröße andererseits ist. Exaktere Untersuchungen über diese beiden Größen, die einen rechnerischen Vergleich ermöglichen, wurden erstmals von mir, später von WATSON durchgeführt. Ein Beispiel zeigt folgende Übersicht:

Tabelle 15.

	Ery.	Hb. %	Gesamt- Hb.-Bestand g	Retik. ‰	Tägl. Harn- farbstoffaus- scheidung FXM	Bilir. im Blut mg %	Urobi- lin im Harn mg	Urobi- lin im Stuhl mg	Urobilin- quotient	Urobilin- mause- rungs- index
Hämolyt. Ikterus . . .	3,8	77	485	146	27,6	2 4	12	866	1,39	181
Normal. . . .	5,0	100	800	10	12,0	0,7	1	150	0,5—1,5	10—20

Wie man sieht, ist die Produktion der Erythrocyten gemessen an der Retikulo-cytenzahl um etwa das 10—15fache gegenüber der Norm gesteigert; um denselben Betrag ist auch der Erythrocytenzerfall erhöht, wie der Urobilinmause-rungsindex anzeigt. Wesentlich für das Verständnis der Erkrankung ist die Tatsache, die aus den Untersuchungen von mir und WATSON hervorgeht, daß beim h. I. die physiologischen Beziehungen von Neubildung und Zerfall völlig gewahrt bleiben, und daß nur eine hochgradige Steigerung des Erythrocytenumsatzes vorliegt. Aus dieser gewaltigen Umsatzsteigerung läßt sich die enorme Verkürzung der Erythrocytenlebensdauer berechnen. Nimmt man diese normalerweise mit etwa 100 Tagen an, so ist die durchschnittliche Lebensdauer der h. I.-Erythrocyten mit etwa 7—10 Tagen im obigen Fall anzusetzen. In diesem kurzen Zeitraum wird also der gesamte zirkulierende Erythrocytenbestand vernichtet und durch neue Zellen ersetzt. Dabei handelt es sich im obigen Beispiel nur um einen Durchschnittsfall, und es gibt Kranke, bei denen sich der Zellumsatz in noch viel kürzerer Zeit vollzieht. Man ersieht daraus, welche gewaltigen Leistungen das Knochenmark jahraus, jahrein vollbringt, und man wird ein Verständnis dafür gewinnen, daß die Ernährung anderer Gewebe, die für den Organismus weniger Wichtigkeit besitzen als das Blut, wie etwa die Haut, dabei notleidet und deshalb trophische Störungen auftreten. Andererseits führt die gewaltige Mehrleistung des Marks zu einer enormen Wucherung des Markgewebes, was in der Struktur des Knochens die oben erwähnten Folgen zeitigt.

Daß bei einem derartig gesteigerten Angebot von Urobilin im Darm an die Leber auch eine gewisse Mehrausscheidung im Harn auftritt, erscheint mir selbstverständlich. Das Verhältnis von Stuhl- zu Harnurobin bleibt in vielen Fällen völlig gewahrt, so daß eine besondere Funktionsstörung der Leber zur Erklärung der Urobilinurie keineswegs herangezogen zu werden braucht. In manchen Fällen ist allerdings der Urobilinquotient erhöht und damit eine Leberinsuffizienz nachweisbar. Außer dem Urobilin finden sich im Harn noch massenhaft andere Abbauprodukte des Blutfarbstoffes, wie Urochrom B, Uroerythrin und das Pentdyopent. Eine Porphyrinvermehrung fand ich in meinen Fällen nie, ebenso wenig COTTI. Der Farbstoffwechsel läuft also beim h. I. auch qualitativ in physiologischen Bahnen ab und unterscheidet sich auch darin von der perniziösen Anämie.

Interessant sind die Beobachtungen von PASCHKIS, daß trotz hochgradiger Resistenzverminderung der Farbumsatz völlig normal sein kann. In diesen Fällen

ist dann auch die Retikuloeytenzahl normal, und es besteht kein Ikterus und keine Anämie. Die osmotische Resistenzverminderung braucht also keineswegs einem gesteigerten intravitalen Zerfall parallel zu gehen. Als Folge des gewaltigen Zerfalls ist die Erhöhung des *Serumeisens* zu werten (HEILMEYER und PLÖTNER, SKOUGE u. a.). Nach Milzexstirpation kehren die Serumeisenwerte zur Norm oder darunter zurück (BOGAERT und VAN DAMME).

Verschiedenheiten des klinischen Bildes, Verlauf und Prognose. Das bisher geschilderte Vollbild der Erkrankung kann sowohl im Einzelfall als auch bei verschiedenen Individuen eine verschieden starke Ausprägung der einzelnen Symptome bieten. Unter den verschiedensten Einflüssen tritt eine Störung des Gleichgewichts von Blutbildung und Blutzerfall ein. Dann kommt es zu stärkeren Schwankungen der Erythrocytenzahl und des Hb-Bestandes, so daß eine Anämie verschwindet oder stärker hervortritt. Ähnliche Schwankungen zeigt die Intensität des Ikterus. In derselben Weise sind die individuellen Bilder verschieden: Fälle ohne Anämie, ja sogar mit Polyglobulie (GÄNSSLEN, OETTINGER, ELLIOTT und KANAVAL) stehen neben schwerst anämischen. In anderen Fällen fehlt der Ikterus, wenigstens im äußeren Bild; in seltenen Fällen fehlt beides, und nur ein Milztumor weist auf das Bestehen der Krankheit hin. Daß aber auch dieser nicht ganz selten fehlt, wurde bereits erwähnt. Dazu kommt, daß auch das Kardinalsymptom, die Resistenzverminderung, ausbleiben kann, so daß man die diagnostischen Schwierigkeiten, die sich manchmal bieten, verstehen wird. Die Ausmessung der Zelldicke hat mir in solchen Fällen oft wertvolle Hilfe geleistet, aber auch die Sphärocytose ist nicht absolut konstant. Namentlich bei Komplikationen mit Lebereirrhose kann sie fehlen (HILL), da diese mit großen, dünnen Zellen einhergeht. Ein diagnostisch wichtiges Moment bietet die Familienforschung, die durch Auffinden typischer Fälle den sicheren Weg weist.

Einer besonderen Besprechung bedürfen noch diejenigen Fälle, in denen ein Ikterus allein das Bild beherrscht und alle sonstigen Erscheinungen fehlen. Diese Fälle mit chronischem Ikterus ohne Bilirubinurie und Acholie, ohne Juckreiz und Pulsverlangsamung, dagegen mit Urobilinurie und nur indirekter Diazoreaktion im Serum laufen vielfach unter der Bezeichnung „*konstitutionelle Hyperbilirubinämie*“. Da sie häufig auch familiär auftreten, sind GÄNSSLEN und HIJMANS v. D. BERGH der Meinung, daß sie als rudimentäre Formen des h. I. aufzufassen sind. SCHIJVESCHURDER wendet sich neuerdings gegen diese Auffassung. Er nimmt an, daß der Ikterus dieser Fälle kein hämolytischer sei, sondern daß vielmehr eine Insuffizienz der CUPPERSchen Sternzellen der Leber, welche das von der Milz kommende indirekte Bilirubin nicht auszuschcheiden vermögen und das Darmurobilin nicht genügend verarbeiten können, vorliege. Eine exakte Untersuchung des Blutfarbstoffwechsels kann meines Erachtens hier eine Entscheidung herbeiführen. Ergibt sich dabei kein gesteigerter Farbstoffumsatz, dann handelt es sich um eine Störung der Leberfunktion und nicht um einen h. I. Dieselbe Auffassung vertritt mit guten Gründen TECON.

Der Verlauf des h. I. reicht von der Zeit seiner ersten Manifestation im ersten bis dritten Dezennium mit Schwankungen seiner Intensität bis zum Lebensende; man kann nicht sagen, daß er in seiner durchschnittlichen Form das Leben verkürzt, falls nicht besondere Komplikationen eintreten. Im übrigen ist die Erscheinungsform sowohl im einzelnen Fall wie auch in einzelnen Sippen sehr verschieden. Von den schwersten Fällen, die an einer hämolytischen Krise zugrunde gehen oder fortgesetzt an Milz- und Gallenstörungen leiden, bis zu jenen Fällen, die nach einem alten, schon etwas abgegriffenen Ausdruck CHAUFFARDs „mehr gelb, als krank sind“, gibt es alle Übergänge; und schließlich gibt es eine Reihe von Fällen, die überhaupt nichts von ihrer Krankheit wissen. Der

Allgemeinzustand hängt sehr von der Größe des Blutumsatzes ab. Ist dieser dauernd gesteigert, so besteht gewöhnlich ein gewisser Schwächezustand mit herabgesetzter Arbeitsfähigkeit. Manchmal wird eine Periode relativen Wohlbefindens durch irgend einen seelischen oder körperlichen Anlaß plötzlich gestört, und es entwickelt sich das akute Bild einer hämolytischen Krise: Unter Fiebererscheinungen und zunehmender Mattigkeit tritt der Ikterus stärker hervor, die Hb- und Erythrocytenwerte fallen in wenigen Tagen stark ab, Milz und Leber schwellen an, manchmal unter abdominalen Erscheinungen wie Übelkeit und Brechreiz. In seltenen Fällen setzt die hämolytische Krise so fulminant ein, daß das aus den zerfallenen Erythrocyten freiwerdende Hämoglobin nicht mehr schnell genug in Bilirubin umgewandelt werden kann; es kommt dann zu einer „paroxysmalen Hämoglobinurie“ (BATSCHWAROFF). Der Zustand dauert mehrere Tage, mitunter auch einige Wochen und wird nicht selten als eine akute Krankheit sui generis oft unter der Diagnose eines Icterus catarrhalis oder einer Cholangitis oder Cholecystitis von Patient und Arzt empfunden. Es kommt vor, daß eine solche Krise in unaufhaltsamem, stürmischem Verlauf den Exitus herbeiführt. Gewöhnlich aber erholen sich die Kranken wieder, der Ikterus geht zurück, die Blutwerte steigen an, und nach einem Zustand längerer Ermüdbarkeit und leichter Erschöpfbarkeit kehrt allmählich die alte, gegenüber dem Gesunden doch eingeschränkte Leistungsfähigkeit wieder. Die geschilderten Attacken gehen häufig auch mit Schmerzen einher, die entweder von der rasch an Größe zunehmenden Milz, an deren Kapsel es zu Perisplenitis kommen kann, oder von der Leber ausgehen. Auch hier kann es allein die Schwellung des Organs mit Spannung der Leberkapsel sein, die ursächlich für die Schmerzen in Frage kommt. Häufiger führt die eingedickte Galle zu Entleerungsschwierigkeiten in den Gallenwegen, und es kommt zu richtigen Koliken, welche auch der Erfahrenste nicht von echten Gallensteinkoliken unterscheiden kann. Da Gallensteine häufig auch wirklich da sind, so ist der Ausdruck „Pseudogallensteinkoliken“ so lange problematisch, als nicht eine Laparotomie seine Berechtigung erweist. Die Häufigkeit solcher Attacken ist sehr verschieden; während manche nie daran leiden, stehen sie bei anderen im Mittelpunkt der Krankengeschichte.

Aus dem geschilderten Verlauf der Krankheit ergibt sich die Verschiedenartigkeit der *Prognose*, die aber für die Mehrzahl der Fälle sicher eine benigne ist.

Die Vererbung. Die Erblichkeit des h. I. war bereits den Entdeckern der Krankheit bekannt und wurde in der Folgezeit vor allem durch die systematischen Untersuchungen von MEULENGRACHT, GÄNSSLEN, HANSEN und KLEIN u. a. gründlich erforscht und in ihrer Gesetzmäßigkeit erkannt. Es steht heute fest, daß beim h. I. ein dominanter Erbgang vorliegt. Wie GÄNSSLEN gezeigt hat, ist die Dominanz manchmal dadurch verschleiert, daß scheinbar gesunde Zwischenträger auftreten. Die nähere Untersuchung hat aber ergeben, daß diese scheinbar Gesunden doch einen „Hauch“ der Krankheit in Form irgendwelcher gering ausgeprägter Merkmale in sich tragen; so findet man eine geringe Resistenzverminderung, eine leichte Bilirubinämie, eine leicht vergrößerte Milz, geringe Aniso-Mikrocytose oder einen Turmschädel oder andere konstitutionelle Zeichen. Auch HANSEN und KLEIN machen auf solche formes frustes im Erbgang aufmerksam. So haben die Erbforschungen die Kenntnis des klinischen Bildes gerade im Hinblick auf diese Mikroformen wesentlich bereichert. Die Verfeinerung unserer heutigen Diagnostik durch Ausmessung der Zellgrößen, durch quantitative Bestimmung der Harn- und Serumfarbe, ferner durch Untersuchung des Blutfarbstoffumsatzes wird es leichter wie früher möglich sein, solche latente Formen der Krankheit aufzudecken.

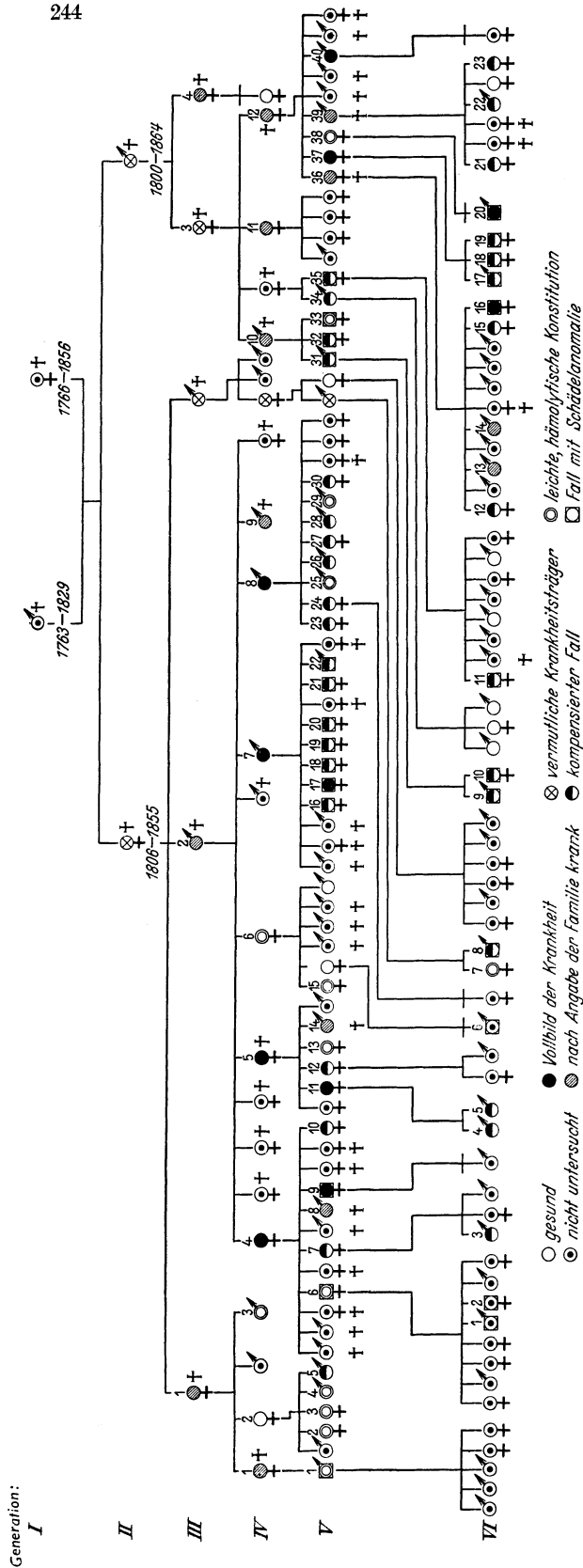


Abb. 112. Sippschaftstafel einer Familie mit hämolytischer Konstitution. (Nach GÄNSSLEN.)

Als Beispiel der Vererbung gebe ich den größten bisher untersuchten Stammbaum von GÄNSSLEN wieder, dessen 2 große Familien bis ins 18. Jahrhundert zurückreichen und dort zusammenstoßen. Er zeigt eindrucksvoll den dominanten Erbgang der Erkrankung in 6 Generationen (Abb. 112).

Bei der relativen Gutartigkeit der Krankheit und bei ihrer Heilbarkeit in schwereren Fällen kommt eine Sterilisation nicht in Frage. Um so mehr hat die Eheberatung dafür zu sorgen, daß der andere Ehepartner frei von einer hämolytischen Erb-anlage ist; das ist vor allem in Inzuchtgebieten, besonders bei gehäuften Vorkommen der Erkrankung wichtig.

Die Pathogenese. Der Streit um die Pathogenese des h. I. ist so alt, wie die Kenntnis der Krankheit; er ist auch heute noch nicht entschieden. Während CHAUFFARD das Wesen der Erkrankung in einer primären Störung des Knochenmarks sah, welches abnorm kleine und fragile Blutkörperchen produziert, die rascher als normal der intravitale Hämolyse zum Opfer fallen, wobei der Milz eine mehr passive Rolle in der Verarbeitung der minderwertigen Erythrocyten zukommt, glaubte MINKOWSKI die Ursache in einer krankhaften Veränderung der Milz zu erkennen, welche in gesteigertem Ausmaß eine aktive Zerstörung der Erythrocyten

bewirkt. Die Erfolge der Splenektomie (BANTI, EPPINGER) brachten der Milztheorie in der Folgezeit eine zunehmende Anerkennung, wenn auch die Vorstellungen über die Art der Milzwirkung sehr auseinandergingen. So sah GILBERT die Ursache der gesteigerten Milzfunktion in einer Hämolysinproduktion, wodurch die gesunden Blutkörperchen angegriffen, in ihrer Resistenz geschwächt und schließlich aufgelöst würden. EPPINGER glaubte, daß durch besondere Gefäßanomalien der Milz die Erythrocyten leichter in das Pulpagewebe gelangten und hier durch die innige Berührung mit den retikulären Elementen geschädigt (angedaut) würden, um dann in der Leber endgültig zu zerfallen. Die Ansicht einer krankhaft gesteigerten Tätigkeit der vergrößerten Milz (*Hypersplenie*) tritt also schon frühzeitig hervor, ohne daß sichere Beweise für eine solche erbracht worden wären, wie LAUDA mit Recht noch vor kurzem hervorgehoben hat. Auch MEULENGRACHT kommt zu der ihm einzig möglich erscheinenden Schlußfolgerung, daß die Krankheit als eine Gleichgewichtsstörung des normalen Blutumsatzes infolge einer primären aktiven Hypersplenie angesehen werden müsse, während die gefundenen Blutkörperchenveränderungen, wie osmotische Resistenzherabsetzung und Mikrocytose, als sekundäre Regenerationsphänomene zu deuten seien. Diese Auffassung wurde durch die Entdeckung der „Kugelfellen“ durch ALDER und NAEGELI erschüttert. In dieser Formgestaltung, die sich für den h. I. als pathognomonisch erwies, sah NAEGELI eine konstitutionelle vererbare Veränderung, die durch Mutation entstanden ist. Die Kugelfellen sind gleichzeitig osmotischen Einflüssen gegenüber viel weniger resistent und allgemein minderwertiger, wodurch sich die gesteigerte Hämolyse zwanglos zu erklären schien. Die Milz rückte damit wiederum in eine mehr sekundäre und passive Stellung, indem sie nur das Organ ist, das die primär minderwertigen Erythrocyten vermehrt abbaut. GÄNSSLEN, der mit vielen anderen Autoren die Auffassung NAEGELIS teilt, weist mit Recht auf ähnliche Verhältnisse bei anderen hämolytischen Anämien, wie der Sichelzellenanämie, der COOLEYSchen Anämie und der Elliptocytenanämie hin, die sämtlich mit einer besonderen Formgestaltung auch eine besondere Minderwertigkeit der Erythrocyten verbinden. Auch betont er, daß in der Kugelform selbst bereits eine Ursache für die verminderte osmotische Resistenz liege, da bekanntlich die Kugelform bei kleinster Oberfläche das größte Volumen umschließe, so daß bei osmotischer Quellung sofort ein Zerreißen der Erythrocytenmembran eintreten müsse, während normale Zellen vor dem Einreißen sich noch bis zur Kugelform ausdehnen könnten und deshalb eine höhere Resistenz aufwiesen. Mit diesen Betrachtungen ist das Schwergewicht der pathogenetischen Vorstellungen wieder völlig auf die Erythrocytenseite verschoben, und die Milz erscheint nur als „dasjenige Organ, das durch seine Tätigkeit besonders dazu beiträgt, die vorhandene Abnormität der roten Blutkörperchen in eine Krankheit zu verwandeln (HELLSTRÖM)“. Damit übereinstimmend ergab die Herausnahme der Milz in den meisten Fällen eine weitgehende Besserung der Erkrankung durch Beseitigung des übermäßigen Erythrocytenzerfalls, ohne daß aber die Abnormität der Erythrocyten in bezug auf ihr morphologisches und osmotisches Verhalten in der Mehrzahl der Fälle eine grundsätzliche Änderung erfährt. Es ist klar, daß diese Vorstellung über die Pathogenese des h. I. wegen ihrer besonderen Einfachheit eine weitgehende Anerkennung gefunden hat. Jedoch zeigen die neueren Forschungsergebnisse, daß die Dinge sicher nicht ganz so einfach liegen.

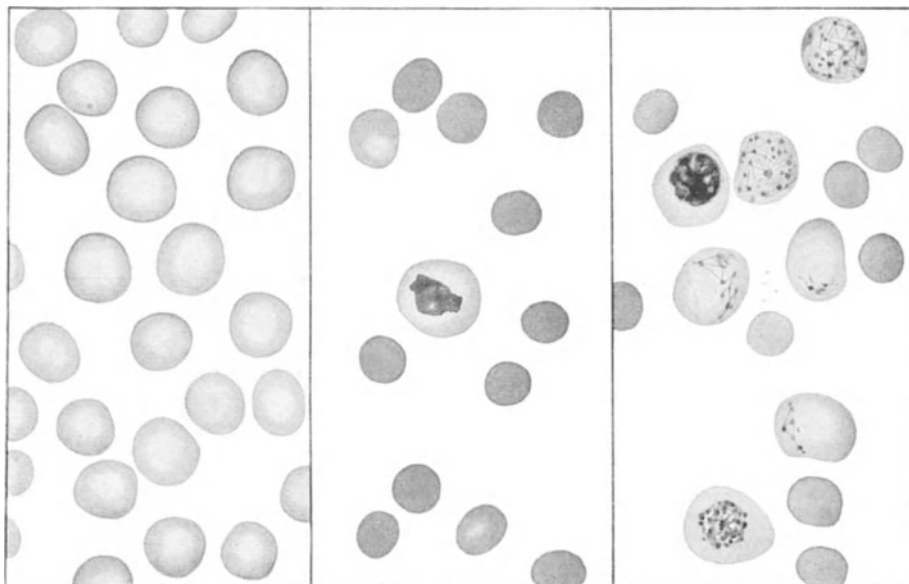
Neuere exakt durchgeführte Untersuchungen über die Erythrocytenmorphologie vor und nach Milzexstirpation ließen doch in vielen Fällen im Gegensatz zu der früheren Annahme eine deutliche Änderung der Erythrocytenform nach der Milzherausnahme erkennen. So beobachteten MOMIGLIANO und BAIRATI nach Splenektomie eine Verminderung der Sphärocytose, in einem Fall sogar ein völliges Verschwinden und gleichzeitig damit eine Besserung

der osmotischen Resistenz. Ferner berichten DOAN, CURTIS und WISEMANN über eine zunehmende Normalisierung der Zellmorphologie und der osmotischen Resistenz nach der Operation an einem größeren Material von 14 splenektomierten Fällen. DOMINICI fand dasselbe und berichtet in einem Fall über das vollständige Verschwinden der pathologischen Erythrocytenformen; WHITCHER fand bei 3 Fällen ein Verschwinden der Mikrocytose und eine annähernd normale Resistenz. Letzteres fand auch Ciuffini bei 2 Fällen. PAXTON stellte an Hand genauer Durchmesserbestimmungen ebenfalls ein allerdings nur vorübergehendes Normalwerden der Erythrocyten in den ersten Wochen nach der Milzexstirpation fest, ähnlich HAWKSLEY und BAILEY. VAUGHAN beobachtete in 5 von 10 untersuchten Fällen ein Verschwinden der Sphärocytose und in einigen Fällen eine Besserung der osmotischen Resistenz. Die Autorin schloß daraus, daß die Sphärocytose nicht eine wesentliche Anomalie der roten Blutkörperchen sei, sondern mit der Funktion der Milz im Zusammenhang stehe. Eine mit quantitativer Methodik durchgeführte Untersuchung, die ich vor 3 Jahren an 3 Fällen von h. I. vor und nach Splenektomie vornahm, ergab eine deutliche Verminderung des sphärischen Index nach Herausnahme der Milz. Auch die osmotische Resistenz wurde leicht gebessert, wenn auch nicht normal. Die erst kürzlich erfolgte Nachuntersuchung eines vierten vor Jahren splenektomierten Falles ergab hierbei eine völlige Normalisierung von Zelldurchmesser, Zelldicke und Resistenz. Die Veränderlichkeit der beiden Erythrocyteneigenschaften geht auch aus Beobachtungen bei hämolytischen Krisen hervor. Dabei nimmt nach neueren Untersuchungen von GRIPWALL die Sphärocytose gleichzeitig mit der Steigerung der hämolytischen Erscheinungen zu. Von besonderer Bedeutung für die Auffassung der Pathogenese ist ferner die Tatsache, welche von italienischen Autoren festgestellt worden ist, daß nämlich gesunde normale Erythrocyten, welche einem hämolytisch Ikteruskranken im Augenblick einer schweren hämolytischen Krise infundiert werden, eine Abnahme ihrer Resistenz erfahren (MOMIGLIANO). Morphologische Untersuchungen liegen darüber leider bisher noch nicht vor.

Aus den angeführten Befunden geht klar hervor, daß Sphärocytose und Resistenzverminderung keine starren angeborenen Eigenschaften der Erythrocyten sein können, sondern daß diese Eigenschaften funktionelle Wandlungen erfahren, an welchen die Milz zweifellos mitbeteiligt ist. Die weiteren Untersuchungen über diese Frage ergaben, daß die Erythrocyten beim Durchtritt durch die Milz bestimmte Veränderungen erfahren. Schon BANTI, GÄNSSLEN und FRENCKELL hatten beobachtet, daß die Milzvenenerythrocyten eine stärkere osmotische Resistenzherabsetzung zeigen als die des übrigen Blutes; dasselbe konnte ich in einem erworbenen Fall von h. I. eindeutig feststellen. Noch wichtiger war die Prüfung des morphologischen Verhaltens. Ich konnte in 3 Fällen feststellen, daß der sphärische Index der Erythrocyten beim Durchtritt durch die Milz eine deutliche Zunahme erfährt. Meine Befunde wurden von GRIPWALL in einer sorgfältigen Studie voll bestätigt. Die Blutkörperchen des Milzreservoirblutes fand er in der Regel deutlich sphärocytischer sowie weniger resistent als die Blutkörperchen des peripheren Kreislaufes. Aus diesen Beobachtungen geht eindeutig hervor, daß die Milz die Fähigkeit hat, die beiden charakteristischen Eigenschaften der Erythrocyten *aktiv* zu steigern. Aus der Tatsache, daß Entfernung der Milz jedoch in der Mehrzahl der Fälle keine volle Normalisierung der Erythrocyten bewirkt, geht hervor, daß außer der Milz noch andere Faktoren oder Gewebe an dem Zustandekommen der Erythrocytenveränderung beteiligt sein müssen.

Die Frage, in welcher Weise die Milz die genannten Veränderungen herbeizuführen vermag, ist in jüngster Zeit von verschiedenen Seiten bearbeitet worden. Einmal haben BERGENHEM und FAHRAEUS gezeigt, daß im stillstehenden Blut, wie es in den Milzsinus anzunehmen ist, bei Körpertemperatur die Erythrocyten nach der Richtung der Kugelzellen verändert werden und bei weiterem Verharren hämolysieren. Der Vorgang beruht darauf, daß im stillstehenden Blut eine enzymatische Bildung von Lysolecithin und ähnlichen hämolytisch wirkenden Körpern eintritt (Endopause-Effekt). In einer Nachprüfung dieses Effekts konnte ich die Angaben dieser Autoren bestätigen, jedoch war der Ausschlag nicht so groß, wie er bei einem Durchtritt durch die hämolytische Ikterusmilz beobachtet wurde. Ich schloß daraus, daß der Endopausemechanismus allein

nicht imstande ist, die Hämolyse beim h. I. zu erklären. Nun taucht schon seit GILBERT immer wieder der Gedanke auf, daß beim Zustandekommen des h. I. Hämolsine eine Rolle spielen könnten. Mehrfach sind solche in vereinzelt Fällen gefunden worden, aber teils wurde die Methodik angezweifelt, teils ergaben Nachprüfungen ein völlig negatives Resultat. In jüngster Zeit hat nun LEPPEL mit einer besonders schonenden Methode mit körperlwarmer Ringerlösung Extrakte aus verschiedenen Organen von Leichen an h. I. Verstorbener hergestellt und damit sowohl bei körpereigenen als auch bei gesunden körperfremden jedoch gruppengleichen Erythrocyten starke Hämolysewirkungen



Vor Behandlung.

Hämolytische Phase.

Regenerative Phase.

Abb. 113. Änderung der Erythrocyten im peripheren Blut des Meerschweinchens nach täglicher Injektion von hämolysierendem Serum. Die hämolytische Phase ist durch ausgesprochene Mikrosphärocytose gekennzeichnet, während die regenerative Phase durch das Erscheinen größerer Zellen, zum Teil Retikulozyten, gekennzeichnet ist. (Nach DAMESHEK und SCHWARTZ.)

erzielt. Besonders bedeutsam war dabei die Beobachtung, daß die Erythrocyten vor Eintritt der Hämolyse im Sinne der Mikrosphärocytose und Resistenzverminderung beeinflußt wurden. In einer neueren Arbeit hat LEPPEL dann gezeigt, daß besonders starke hämolytische Wirkungen durch Verdünnung seiner Extrakte bis $\frac{1}{800}$ oder $\frac{1}{1600}$ erzielt werden. Das von LEPPEL gefundene Hämolsin ist thermostabil, bedarf aber zu seiner Wirkung des Komplexes. Die Hämolsinwirkung war auch von der Temperatur abhängig und bei Körpertemperatur am stärksten. Dieselben Beobachtungen konnte MICHETTI machen. Ich selbst konnte zeigen, daß Heterohämolsine vor Eintritt der Hämolyse eine Mikrosphärocytose hervorrufen. DAMESHEK und SCHWARTZ konnten in sehr schönen experimentellen Tierversuchen nachweisen, daß durch Injektion von hämolysininhaltigem Serum alle Erscheinungen des h. I. hervorgerufen werden können. Es kommt dabei zu klassischer Mikrosphärocytose und Resistenzverminderung der Erythrocyten, ferner zur Retikulozytose, Milztumor und hämolytischer Anämie (s. Abb. 113).

Auf Grund aller dieser Befunde erscheint mir ein Zweifel kaum mehr möglich, daß auch beim h. I. ähnliche Hämolsinwirkungen eine Rolle spielen und

das Wesen der Erkrankung darstellen. *Vererbt wird also nicht eine angeborene minderwertige Zellrasse, sondern ein pathologischer Mechanismus, welcher auf dem Wege über Hämolysinwirkungen zur Sphärocytose, Resistenzverminderung, zur gesteigerten Hämolyse und enormer reaktiver Knochenmarksarbeit führt. Die Milz hat an diesem funktionellen Mechanismus einen wichtigen, aber nicht alleinigen Anteil. Wahrscheinlich ist außer der Milz auch das übrige RES beteiligt.*

Die tierexperimentellen Befunde von DAMESHEK und SCHWARTZ werfen auch ein Licht auf die Verschiedenartigkeit der hämatologischen und klinischen Bilder. Je nach dem Überwiegen der Hämolysinwirkung oder der regenerativen Knochenmarksreaktion entstehen mehr mikrocytäre oder makrocytäre Blutbilder, da die neugebildeten Zellen noch makrocytär sind und erst bei der Reifung in mikrocytäre Sphärocyten unter der Einwirkung der Hämolysine übergehen. Ferner wird das klinische Bild durch die Menge der gebildeten Hämolysine variiert; bei geringer Bildung entsteht nur eine geringe Anämie mit schwachem Ikterus, ja die Anämie kann sogar ganz fehlen; bei plötzlicher Mehrbildung dagegen entsteht eine akute hämolytische Krise, wobei, wie in den klinischen Fällen, Sphärocytose und osmotische Resistenzminderung bedeutend zunehmen. Der häufig beobachtete Parallelismus dieser beiden Erscheinungen wird damit als Ausdruck ein und derselben Noxe verständlich. Weitere gewichtige Stützen für die Hämolysintheorie des h. I. werden wir aus der Betrachtung erworbener Formen der Erkrankung gewinnen (s. S. 253 ff.). So möchte ich die Betrachtung über die Pathogenese des h. I. mit dem Satz schließen, den DAMESHEK und SCHWARTZ an den Schluß ihrer Arbeit setzten: „That the various hemolytic syndromes are due fundamentally to the activity of hemolysins upon mature circulating red blood cells and not to altered cellular formation in the bone marrow has not been definitely proven, although the evidence cited above indicates that the latter possibility is extremely remote.“

Differentialdiagnose. Bei den zahlreichen charakteristischen Zeichen der Erkrankung macht die Differentialdiagnose gewöhnlich keine Schwierigkeiten, wenn man eine genaue Ausmessung des Blutbildes, eine Resistenzbestimmung und Retikuloeytenzählung in fraglichen Fällen vornimmt, sowie auf den Milztumor und die konstitutionellen Zeichen achtet. Symmetrische Unterschenkelgeschwüre, Turmschädel, abgeplattete Nase machen auf das Bestehen der Erkrankung oft zuerst aufmerksam. Einen Fall mit ausgesprochener Protrusio bulbi sah ich einmal mit der Fehldiagnose Basedow sogar in einer namhaften Klinik liegen. Auf die sicheren Unterscheidungsmerkmale gegenüber hepatischem Ikterus wurde schon oben hingewiesen; hier gibt die quantitative Urobilinbestimmung im Stuhl wichtige Anhaltspunkte. Wenn im Blutbilde einmal größere Zellformen auftreten (makrocytäres Blutbild), kann Verwechslung mit perniziöser Anämie vorkommen. Doch macht die Vermehrung der Retikuloeyten und die stärkere Polychromasie einen h. I. wahrscheinlich; auch fehlen die Zungen-, Magen- und Nervenerscheinungen der perniziösen Anämie fast immer. Tritt einmal durch Insuffizienz der Leber oder durch Gallensteine ein hepatischer Ikterus dazu, dann werden Blutbild, Resistenzverminderung, vor allem aber eine genaue Anamnese des Falles einschließlich der Familie das Grundleiden erkennen lassen. Bei verborgenen Formen wird die genaue Ausmessung der Erythrocytengröße, besonders die Bestimmung des sphärischen Index, sowie die Sternalpunktion wertvoll sein. Manchmal erbringen erst mehrmalige Untersuchungen ein positives Ergebnis. In manchen latenten Fällen können Provokationsmethoden die verborgene Erkrankung offenkundig werden lassen. Als solche sind Milzduschen, Röntgenbestrahlung, Faradisation und Massage der Milz empfohlen worden (BECKMANN u. a.). Eine genaue Blutbild- und Harnkontrolle vor und nach diesen Maßnahmen ist wichtig. Neben der Urobilin-

reaktion im Harn ergibt die Betrachtung der Gesamtharnfarbe, gegebenenfalls ihre Messung gute Anhaltspunkte.

Die wichtigsten Fehldiagnosen seien kurz angeführt: Gallensteine, Hepatitis, Icterus catarrhalis, Cholangitis und Cholecystitis, Morbus Banti, perniziöse Anämie, Endokarditis, septischer Ikterus.

Pathologische Anatomie. Die Befunde betreffen vor allem das Knochenmark und die Milz. Ersteres steht im Zeichen der Hyperaktivität; nicht nur zeigt der erythroblastische Markanteil im Verhältnis zum leukoblastischen eine außerordentliche Vermehrung, sondern das blutbildende Markgewebe hat sich auf

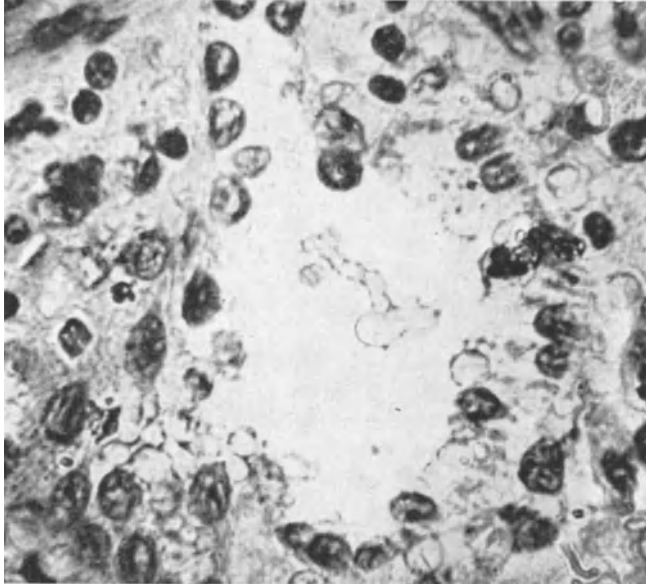


Abb. 114. Histologisches Bild der Milz durch Schnellfixation des lebensfrischen Gewebes erhalten. (Nach GRIPWALL.)

Kosten des Fettmarks weit ausgebreitet; ja selbst die Struktur des Knochens steht unter dem Einfluß der Hypertrophie des Markgewebes, so daß sich die Markräume auf Kosten der Compacta ausdehnen, wie oben bereits ausführlich bei den Schädelveränderungen besprochen wurde. Besonders eingehend ist die Milz anatomisch untersucht worden, weil man hoffte auf diesem Wege die Pathogenese der Krankheit klären zu können. Eine Entscheidung haben aber auch diese Untersuchungen nicht gebracht. Alle Autoren heben den enormen Blutreichtum der Pulpa hervor, welcher so groß ist, daß sich die Struktur schwer erkennen läßt (EPPINGER), während die Venensinus meist auffallend blutleer gefunden wurden. Es muß aber betont werden, daß neuere Untersuchungen von GRIPWALL, bei denen direkt das lebende Gewebe einer sofortigen Schnellfixation unterworfen wurde, genau das Gegenteil ergaben. Die Sinus waren dabei enorm erweitert und bluthaltig. Es ist zweifellos, daß dieser letztere Befund der intravitalen Struktur sicher mehr entspricht als der Leichenbefund. Die Sinusendothelzellen zeigen ein charakteristisches Aussehen mit großen, gegen das Lumen vorspringenden Kernen, umgeben von einer sehr geringen Menge Protoplasma, wodurch die Milzsinus einen drüsenartigen Eindruck erwecken (MEULENGRACHT, THOMPSON, GRIPWALL, Abb. 114). Das Pulpagewebe weist Zeichen der Hypertrophie auf, behält aber seinen normalen cellulären

Typ bei (SjÖVALL). Eine Bindegewebsvermehrung besteht nicht. Die Lymphfollikel sind klein und spärlich und zeigen keinerlei Zeichen von Hyalinisierung oder Fibroadenie, was zur Abgrenzung gegenüber der Bantimilz wichtig ist. Der Eisengehalt ist in Milz und Leber erhöht.

Therapie. Die Behandlung des h. I. hat es nur mit den schwereren Formen zu tun, die eine Anämie aufweisen und eine Abnahme der Kräfte zeigen. Die medikamentöse Behandlung versagt fast immer; von Leberextrakten habe ich mehr Schaden als Nutzen gesehen, ebenso andere Autoren (JEDLICKA und VARADI, ZIMMERMANN, GÄNSSLEN). Dasselbe wird vom Eisen behauptet (MORAWITZ und DENECKE). Am ehesten ist noch Arsen motiviert, das eine gewisse Besserung der Gesamtkonstitution bringen kann. Nach den Erfahrungen LOTZES bei paroxysmaler Hämoglobinurie ist ein Versuch mit Vitamin C-Behandlung angebracht. Zweckmäßiger ist die Schaffung allgemein günstiger Lebensbedingungen, Erholungskuren im waldreichen Mittelgebirge (kein Reizklima!), ferner eine kräftige vitaminreiche Ernährung, Ausschaltung größerer körperlicher oder seelischer Beanspruchungen, was freilich leichter verordnet als durchzuführen ist. Vor allen Versuchen einer Bestrahlungsbehandlung, seien es Ultraviolett-, Röntgenstrahlen oder Kurzwellen ist dringend zu warnen. Sie wirken als Reize und können eine hämolytische Krise auslösen. Ist die Anämie sehr hochgradig, was allerdings nur selten der Fall ist, so wird meist eine Bluttransfusion herangezogen. Die Wirkung ist gewöhnlich nicht von langer Dauer, da im Stadium hämolytischer Krisen trotz Blutgruppengleichheit oft rasch eine Auflösung auch der gesunden gespendeten Erythrocyten eintritt. Diese erfolgt manchmal sogar so stürmisch, daß es zur Hämoglobinurie kommt; mehrfach sind Todesfälle nach einer Bluttransfusion beschrieben worden, so daß also eine gewisse Vorsicht am Platze ist und nur aus vitaler Indikation heraus transfundiert werden soll. Manchmal wird die 1. Transfusion gut vertragen, und nach einer zweiten kommt es zu stürmischen hämolytischen Reaktionen (SHARPE und DAVIS). Gerade diese Tatsachen zeigen, daß der Hämolysemechanismus auch gesunde Erythrocyten angreift, was die von uns vertretene Auffassung der Pathogenese stützt.

Die Behandlungsmethode der Wahl ist die *Milzexstirpation*. Sie greift nach meiner Ansicht tief in das Wesen der Erkrankung ein und beseitigt nicht nur das Organ, das die minderwertigen Erythrocyten abbaut, sondern auch das Organ, das an der Erzeugung minderwertiger Erythrocyten beteiligt ist. Der Erfolg der Splenektomie ist um so größer, je mehr die Milz an der Pathogenese teilhat und um so geringer, je mehr das übrige Retikuloendothel den pathologischen Vorgang beherrscht. Das ist bei den einzelnen Fällen verschieden. Es gibt aber Fälle, bei denen die Herausnahme der Milz nicht nur den gesteigerten Blutzerfall, sondern die ganze Krankheit mit allen ihren Zeichen einschließlich Sphärocytose und Resistenzverminderung beseitigt (s. oben S. 245 und 246), ebenso wie es Fälle gibt, bei denen die Milzexstirpation gar nichts oder nur vorübergehend nützt und die Hämolyse weitergeht (KAZNELSON, GERHARDT, ROTH). In der Mehrzahl der Fälle aber vollzieht sich in wenigen Tagen nach der Operation ein gewaltiger Umschwung zum Besseren, der am besten aus Abb. 115 erkennbar wird: Schlagartig hört der gesteigerte Blutzerfall auf, die Urobilinwerte im Stuhl und Harn sinken auf normale, ja sogar unternormale Werte ab, und gleichzeitig damit läßt die enorm gesteigerte Knochenmarksfunktion nach, was am Absinken der Retikuloeytenwerte eindrucksvoll in Erscheinung tritt. Die Vorstellung von LAUDA, daß durch Herausnahme der Milz das Knochenmark enthemmt, also aktiviert wird, widerspricht den Tatsachen. Berechnet man aus den Retikuloeytenzahlen und ihrer bekannten Reifungszeit, sowie aus der Gesamturobilinausscheidung die Lebensdauer der Erythrocyten vor und nach der Milzexstirpation, so ergeben sich im abgebildeten Falle vor der Operation etwa 16 Tage,

nach der Operation 310 Tage! Durch Herausnahme der Milz wurde also die mittlere Lebensdauer um das 20fache verlängert! Der äußere Erfolg dieser gewaltigen Umstellung ist ein rascher Anstieg der Erythrocyten und des Hämoglobins. Da die Hämolyse vorübergehend im Anschluß an die Milzexstirpation, wie auch der abgebildete Fall zeigt, sogar übermäßig eingeschränkt ist, kommt es zu einer reaktiven Polycythämie, in unserem Falle sogar bis 6,8 Millionen, die oft Monate bis Jahre erhalten bleibt. Im unmittelbaren Anschluß an die Milzentfernung steigen auch die Leukocytenzahlen stark an und erreichen manchmal

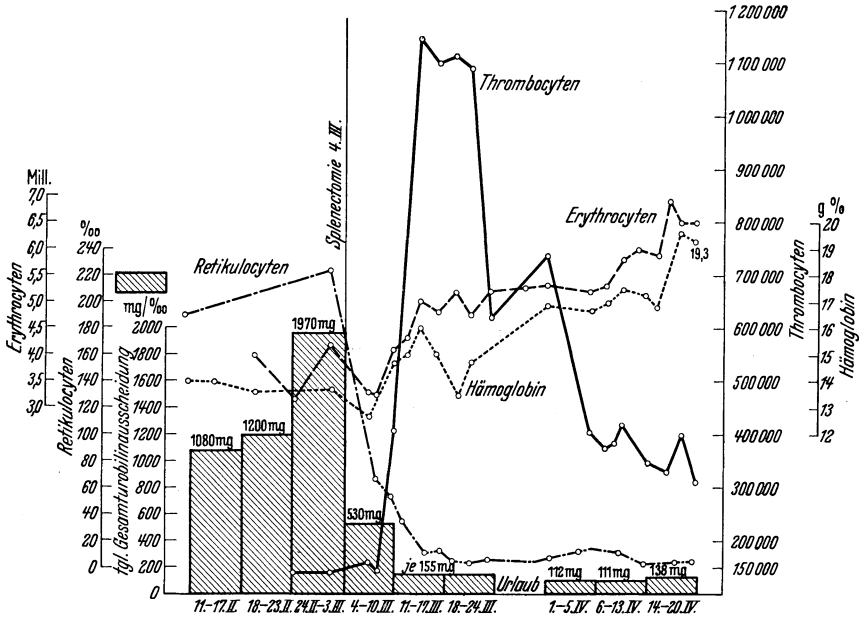


Abb. 115. Umschwung der Knochenmarkstätigkeit und des Blutzerfalls nach Herausnahme der Milz bei einem hämolytischen Ikterus: Man erkennt die Abnahme der überstürzten Erythrocytenneubildung an dem Abfall der Retikulozyten, ferner das Aufhören der enorm gesteigerten Urobilinausscheidung, die relative Thrombocytose, sowie die infolge Aufhörens des Blutzerfalls ansteigenden Erythrocyten- und Hämoglobinwerte. (Eigene Beobachtung.)

40000 und mehr, wobei die Neutrophilen das Bild beherrschen. Die dabei zu beobachtende Linksverschiebung kann bis zu den Myelocyten gehen (postoperative myeloische Reaktion). Die starke Reaktion klingt allmählich ab, die Leukocytenzahlen bleiben aber noch jahrelang auf erhöhtem Niveau. Dasselbe gilt für die Blutplättchen, wie Abb. 115 eindrucksvoll zeigt. Diese Reaktionen sind jedoch nicht für den hämolytischen Ikterus spezifisch; sie treten nach jeder Milzexstirpation auf, ebenso wie der Anstieg des Cholesterins im Blut (EPPINGER). Wenn auch das Knochenmark nach der Herausnahme der Milz seine gewaltige erythroblastische Hyperfunktion einstellt (LÖWINGER) und sich beruhigt, so bleibt doch dauernd nach Herausnahme der Milz eine Störung zurück, die man auf den Wegfall einer hormonalen Milzfunktion bezieht und die sich generell nach jeder Milzentfernung auch bei gesunden Milzen zeigt. Man kann als Zeichen dieser Störung die dauernde Neigung zu Polycythämien, zu Thrombocytose und Leukocytose auffassen; ein sicherer Beweis ist die Störung der normalen Erythrocytenentkernung, die in Form von *Jollykörpern* dauernd nachweisbar bleibt.

Hand in Hand mit der raschen Besserung des Blutbefundes geht die Hebung des Allgemeinzustandes. Diese macht sich schon wenige Tage nach erfolgreicher Operation, nachdem die anfängliche postoperative Temperaturerhöhung

ausgeglichen ist, bemerkbar und steigt rasch zu einer vorher nie geahnten Lebenskraft an. Der Patient, von dem die abgebildete Kurve (Abb. 115) stammt, feierte jedes Jahr den Tag der Milzexstirpation als seinen 2. Geburtstag, weil er erst von diesem Tage an wußte, was leben heißt. Er unternahm 1 Jahr nach der Operation eine Radtour von Thüringen nach Ostpreußen und wieder zurück, während ihm das Radfahren vorher eine unmögliche Anstrengung bedeutete. Der Wegfall der Milz macht sich an der ganzen Gewebstrophik bemerkbar. Die Unterschenkelgeschwüre heilen ab, das zurückgebliebene Wachstum wird rasch eingeholt und geht oft über das Maß des Normalen hinaus (GÄNSSLEN). Die genitale Entwicklung kommt in normale Bahnen und Herz und Kreislauf werden in wenigen Wochen normalisiert (s. S. 233).

Bei richtiger Diagnosestellung ist die Milzexstirpation von sehr seltenen Ausnahmen abgesehen, immer erfolgreich, wenn auch der Erfolg manchmal langsamer eintritt als gewöhnlich. Vom praktischen Gesichtspunkt aus gesehen ist der Erfolg in der Mehrzahl der Fälle auch ein dauernder. Die genaue Prüfung der Milzexstirpierten läßt allerdings recht oft im Laufe der Jahre eine Zunahme der hämolytischen Erscheinungen und wieder eine stärkere Mikrocytose erkennen. Offenbar übernimmt der zurückgebliebene Anteil des Retikuloendothels einen Teil der Milzfunktion, doch tut das dem Gesamtbefinden meist keinen Abbruch. In seltenen Fällen treten schwerere Rückfälle auf, die sogar einen letalen Ausgang noch herbeiführen können. Sie sind manchmal durch Nebenmilzen verursacht, die bei der Operation zurückgeblieben sind und allmählich die Funktion der Hauptmilz übernehmen. Man sollte solche Nebenmilzen deswegen stets mit entfernen. Dasselbe gilt für Gallensteine, die ja häufig anzutreffen sind. In diesem Fall ist bei normaler Beschaffenheit der Gallenblase eine Beseitigung der Steine per vias naturales oder durch Cholecystotomie (GELDEREN) anzuraten. Die Entfernung der Gallenblase kommt nur bei gleichzeitigem Vorhandensein einer Gallenblasenentzündung in Frage.

Die Operationsmortalität hängt von der Erfahrung des Chirurgen ab, beträgt aber in sicherer Hand nur 2—4% (HERFARTH, MEULENGRACHT, GÄNSSLEN u. a.). Ein Teil der unglücklichen Ausgänge ist durch die reaktive Thrombocytose, die leicht zu Thrombosen im Pfortadergebiet und in der Vena cava führt, verursacht (SILBERBERG, GÄNSSLEN, BRUGSCH und GROSS). Auch wir haben einen Kranken auf diese Weise verloren. W. H. VEIL sowie BRUGSCH und GROSS weisen eindringlich darauf hin, daß Infektionsherde, die an sich sehr klein sein können (Zähne, Tonsillen), vor der Operation auszuschalten sind, da sie das Entstehen einer Thrombophlebitis begünstigen können. Wichtig ist die frühzeitige Ausführung der Operation, möglichst noch im jugendlichen Alter, was schon deshalb anzuraten ist, weil dadurch die allgemeine Entwicklungshemmung rechtzeitig beseitigt wird. Auch ist die Operation um so ungefährlicher, je kleiner der Milztumor ist. Die großen Milztumoren mit ihren perisplenitischen Verwachsungen gestalten die Operation auch technisch viel schwieriger. Von ELLIOTT und KANAVAL ist die Injektion von Adrenalin vor Ausführung der Operation empfohlen worden, weil dadurch der Milztumor etwas verkleinert wird. Als Mittel zur Verhütung postoperativer Thrombosen glauben wir von Milzextrakten (SCHLIEPHAKE), wie Prosplen, Günstiges gesehen zu haben; die reaktive Thrombocytose wird dadurch allerdings nicht verhindert. Die Dauerresultate waren im allgemeinen sehr zufriedenstellend, und ebensowenig wie andere Autoren haben wir eine besondere Schwäche Infektionen gegenüber bei unseren milzexstirpierten Fällen, die wir regelmäßig nachkontrollieren, feststellen können. Andere Verfahren als die Milzexstirpation, wie etwa Unterbindung der Milzarterie (ALESSANDRI) oder Röntgenbestrahlung der Milz sind zu unsicher in ihrer Wirkung, als daß sie empfohlen werden könnten.

Dem konstitutionellen hämolytischen Ikterus verwandte Krankheitsbilder. Der symptomatische und erworbene hämolytische Ikterus. — Die hämolytische Hypersplenie. Es gibt viele Noxen, welche zu gesteigerter Hämolyse führen und einen „hämolytischen Ikterus“ hervorrufen. Hierher gehören alle Blutgifte, wie Phenylhydrazin, Toluylendiamin und viele andere. Aber auch der septische Ikterus ist ein hämolytischer, ebenso der durch Zerfall der Malariaplasmodien hervorgerufene. Der Mechanismus der Blutkörperchenauflösung bei den genannten Zuständen ist jedoch ein wesentlich anderer als beim konstitutionellen hämolytischen Ikterus. Auch fehlen die wesentlichen Merkmale des Blutes dieser Erkrankung, die Resistenzverminderung und die Sphärocytose. Man sollte diese genannten Zustände von gesteigertem Blutzerfall besser als „hämatogenen“ und nicht als „hämolytischen“ Ikterus bezeichnen und diesen letzteren Namen nur für diejenigen Fälle reservieren, in denen die charakteristischen Veränderungen des Blutes vorhanden sind.

Gibt es nun erworbene Fälle, welche diese Blutmerkmale zeigen, bei denen also ein Krankheitsbild vorliegt, das weitgehend mit der konstitutionellen Erkrankung übereinstimmt? Diese Frage ist von Anfang an sehr verschieden beantwortet worden und auch heute noch umstritten. Schon 2 Jahre vor der klassischen Erstbeschreibung des konstitutionellen hämolytischen Ikterus durch MINKOWSKI berichtete HAYEMs Schüler LEVY über einen Fall, der weder vererbt noch angeboren war. Später haben französische Autoren noch mehrere solcher Fälle als „iktère hemolytique acquis“ veröffentlicht, und seitdem stellt man dem konstitutionellen Typ CHAUFFARD-MINKOWSKI den erworbenen Typ HAYEM-WIDAL gegenüber. Die Beobachtungen der französischen Autoren wurden in einer Zeit gemacht, in der die charakteristische Kugelzellengestalt der Erythrocyten beim konstitutionellen hämolytischen Ikterus noch nicht bekannt war. Als NÄGELI und ALDER dieses Symptom entdeckten, und als Zeichen einer vererbten Erythrocyteneigenschaft deuteten, da erschien es klar, daß eine solche „durch Mutation“ entstandene Erythrocytenveränderung nicht durch äußere Einflüsse erzeugt werden kann. Unter dem Einfluß von NÄGELIS Lehre wurde der erworbene hämolytische Ikterus von HAYEM und WIDAL von der Mehrzahl der deutschen Autoren gestrichen. GÄNSSLEN, der auch heute noch mit am schärfsten NÄGELIS Standpunkt vertritt, formuliert diesen folgendermaßen (1936): „Wenn wir zu der Erkenntnis gekommen sind, daß beim hämolytischen Ikterus eine Abartung der Erythrocyten vorliegt, die wir durch Generationen sich fortvererben sehen, so wird es uns klar, daß man eine solche Konstitutionskrankheit nicht im gewöhnlichen Sinne des Wortes erwerben kann. Es hat also keinen Sinn, die Existenz eines erworbenen hämolytischen Ikterus als selbständiges Krankheitsbild aufrecht zu erhalten, wie das in vielen Arbeiten immer noch geschieht.“

Unter dem Einfluß solcher dominierender Meinungen ist es um den erworbenen hämolytischen Ikterus stiller geworden. In der Tat haben Nachprüfungen erworbener Fälle nicht selten ergeben, daß bei Untersuchung in der Sippe neue Fälle aufgedeckt werden konnten und damit der Beweis erbracht wurde, daß es sich doch um einen konstitutionellen Fall gehandelt hat (EPINGER). Hat man nun den Einzelfall vor sich, so besteht immer die Möglichkeit, daß die ererbte hämolytische Konstitution vorher unerkannt blieb und die Erkrankung erst durch einen äußeren Anlaß zur Manifestation gekommen ist. Aber selbst in Fällen, in denen eine genaue Familienuntersuchung ein negatives Resultat ergab, läßt sich die Erkrankung immer noch als eine vererbte im Sinne des ersten Auftretens einer neuen Mutation deuten.

Diese Vorstellungen NÄGELIS und GÄNSSLENS von einer mutativ entstandenen vererbten minderwertigen Erythrocytenrasse werden jedoch durch die

neuesten oben dargestellten Forschungen (S. 246 ff.) erschüttert. Die Spärocytose und Resistenzverminderung sind keine starren angeborenen Erythrocyteigenschaften, sondern Ausdruck eines funktionellen Mechanismus. Eine solche Funktionsstörung kann auf angeborener Grundlage entstehen, kann aber ebenso gut auch erworben werden, wobei natürlich immer die Frage offenbleibt, wie weit eine Neigung zu dieser Funktionsstörung konstitutionell bedingt ist. Die Unterscheidung von der angeborenen Form besteht in der Tatsache eines maßgebenden Umwelteinflusses, welcher den hämolytischen Mechanismus hervorrufft, und dessen Entfernung ihn zum Verschwinden bringt. Eine weitere Forderung ist die des Fehlens der Erkrankung bei anderen Mitgliedern der Sippe.

Am klarsten liegen die Verhältnisse da, wo das Symptombild des hämolytischen Ikterus im unmittelbaren Zusammenhang mit einer primären Erkrankung auftritt, mit deren Abheilung er wieder verschwindet (*symptomatischer hämolytischer Ikterus*). Da nach den klinischen und experimentellen Befunden heute kaum noch daran zu zweifeln ist, daß Sphärocytose, Resistenzminderung und der gesteigerte Blutzerfall mit seinen Folgen durch die Produktion von Autohämolysinen hervorgerufen wird, so hat die Vorstellung keinerlei Schwierigkeiten, infektiöse oder andere Noxen für eine Reizung der Milz oder anderer Teile des Retikuloendothels zur Hämolysinbildung verantwortlich zu machen, zumal ein solcher Vorgang eng mit dem Mechanismus der Infektionsabwehr zusammenhängt. In der Tat wurden bei solchen Fällen Hämolysine schon von den französischen Autoren aufgefunden. Ursächlich stehen bei diesen symptomatischen Formen chronische Infekte an der Spitze, vor allem die Lues (P. WEBER, ARCANGELI, HOFF). Letzterer Autor (HOFF) hat mehrere Fälle dieser Art mit Milztumor, Ikterus, Anämie, gesteigertem Blutzerfall und Resistenzminderung der Erythrocyten beschrieben, bei denen die antisiphilitische Therapie besonders mit Jodkali ein völliges Verschwinden der Krankheitserscheinungen und eine Rückkehr der osmotischen Resistenz zur Norm herbeiführte. Hier ist also der ursächliche Zusammenhang mit der primären Infektionskrankheit besonders klar zum Ausdruck gebracht. Daß die luetische Infektion eine besondere Beziehung zur Bildung von Hämolysinen hat, geht ja auch aus der Tatsache der Kältehämoglobinurie hervor, bei der ebenfalls ein, wenn auch andersartiges Autohämolysin im Gefolge der luischen Infektion entsteht. Neben der Lues spielt die chronische Malaria eine Rolle. CURSCHMANN und KÖNIG teilen solche Fälle mit, bei denen nach Verschwinden der Plasmodien der Milztumor bestehen blieb und sich allmählich eine hämolytische Anämie mit Ikterus und Resistenzminderung der Erythrocyten entwickelte. Dieses Bild bestand in einem Falle noch 13 Jahre nach Akquirierung der Malaria. Über ähnliche Fälle berichtet neuerdings MANAI. Auch er kommt zu dem Ergebnis, daß die Ursache der hämolytischen Anämie nicht in der primären Malariainfektion, sondern in der sekundären Veränderung der Milz zu suchen ist. Auch die Malariainfektion zeigt ja eine besondere Neigung zur Hämolyse, wie das Auftreten von Schwarzwasserfieber beweist. Die geschilderten Befunde sind deshalb besonders bedeutsam, weil sie uns zeigen, daß nach dem Erlöschen der primären Erkrankung das hämolytische Syndrom bestehen bleibt und sich sozusagen selbständig gemacht hat. Damit ist eigentlich schon der Übergang der symptomatischen Form zum erworbenen hämolytischen Ikterus vollzogen. Als weitere primäre Ursache scheinen gelegentlich die Lymphogranulomatose, Carcinome (LOEPER, CHARLIER) und in seltenen Fällen die Tuberkulose (WEILL) vorzukommen. Wer regelmäßig Untersuchungen der Erythrocytenresistenz und eine gleichzeitige Dickenmessung der Erythrocyten ausführt, wird zweifellos öfter solche symptomatischen Formen des h. I. entdecken. So sah ich diese Erscheinung bei einem Fall von chronischer Hepatitis, ferner bei einem Absceß

der Milzgegend, bei drei Lymphogranulomatosen (einer davon ist S. 472 geschildert) und einer lymphatischen Leukämie. Erst kürzlich erlebte ich wieder einen neuen Fall einer epidemisch auftretenden Hepatitis (4 gleichzeitige Erkrankungen auf einem Gute). Dabei fand sich eine hochgradige Resistenzherabsetzung von 0,68% NaCl, die dann wieder völlig zurückging. Besonders interessant war ein Fall von Schwangerschaftstoxikose, dessen Blutbilder ich gemeinsam mit ALBERS an der Univ.-Frauenklinik Leipzig beobachten konnte.

Es handelte sich um eine 32jährige Frau, die im präeklampsischen Zustand in die Klinik eingeliefert wurde. Das Blutbild zeigte wenige Tage nach dem Ausbruch der Toxikose eine hochgradige Mikrosphärocytose (s. Abb. 116) mit einem sphärischen Index von 0,53, der zu den höchsten gehört, die ich gesehen habe. Die Resistenz war mit 0,70% NaCl ebenfalls stark herabgesetzt. Es entwickelte sich sehr rasch eine hochgradige hämolytische Anämie mit starkem Ikterus und indirekter Diazoreaktion. Wenige Tage später klangen

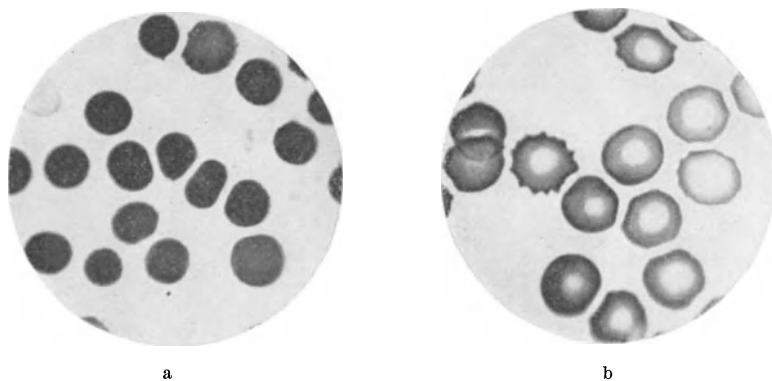


Abb. 116a und b. a Blutkörperchen während einer akuten hämolytischen Krise in einem Falle von erworbenem hämolytischen Ikterus während einer Schwangerschaft: Deutliche Mikrosphärocytose. Kreisdurchmesser $6,0 \mu$, Dicke $3,15 \mu$, sphärischer Index 0,53, Resistenz 0,70—0,42% NaCl. b Derselbe Fall wie Abb. 21a. Blutkörperchen 3 Tage nach Abklingen der hämolytischen Krise. Kreisdurchmesser $7,5 \mu$, Dicke $1,8 \mu$, sphärischer Index 0,24, Resistenz 0,45—0,27% NaCl. Die Mikrosphärocytose ist restlos verschwunden. (Beobachtung von H. ALBERS und HEILMEYER.)

die hämolytischen Erscheinungen wieder ab, und gleichzeitig damit wurde die Erythrocytenmorphologie und die Resistenzverminderung wieder völlig normal. Die Patientin überwand die hämolytische Krise vollständig, starb aber wenige Tage später im urämischen Coma. Die Familienuntersuchung ergab keinen Anhaltspunkt für das Bestehen einer hämolytischen Konstitution.

Dieser Fall ist wegen der raschen Entwicklung und Rückbildung der Mikrosphärocytose und des ganzen hämolytischen Syndroms besonders bemerkenswert. Er stellt ein vollkommenes klinisches Analogon zu den akuten durch Hämolysininjektionen hervorgerufenen tierexperimentellen Bildern von DAMESHEK und SCHWARTZ (Abb. 113, S. 247) dar. Solche Fälle lassen an der Existenz symptomatischer Formen von hämolytischem Ikterus mit allen typischen Erscheinungen nicht mehr zweifeln. Von den symptomatischen Formen zu den erworbenen ist aber, wie oben an den Beispielen der Malariafälle gezeigt, nur ein kleiner Schritt.

Zweifellos ist die Diagnose der erworbenen Fälle schwieriger als die der symptomatischen, da die auslösende Grundkrankheit entweder schon abgeklungen oder überhaupt nicht eruierbar ist. Auch ist der Beweis der nichtkonstitutionellen Natur im einzelnen Fall durch genaueste Durchuntersuchung der Sippe erst zu erbringen. Trotzdem glaube ich, daß es gewisse klinische Hinweise gibt, welche wenigstens mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit die Diagnose einer erworbenen Form erlauben. So spricht das Auftreten der Erkrankung erst im höheren Alter (bei 2 meiner Fälle handelt es sich um Ersterkrankungen im 60. und 77. Jahr), die völlige Symptommfreiheit vor der Erkrankung,

die oft viel schwerere Form der Anämie und vor allem das Fehlen aller konstitutionellen Zeichen im Sinne einer erworbenen Erkrankung. Ein weiterer Unterschied, der allerdings erst aus dem Erfolg der Milzexstirpation zu ersehen ist, liegt in der Tatsache, daß es unter den erworbenen Formen offenbar öfter Fälle gibt, in denen allein die Milz der Ausgangspunkt der Erkrankung zu sein scheint. Das geht daraus hervor, daß nach Milzherausnahme eine vollständige Rückkehr aller Krankheitserscheinungen einschließlich der Sphärocytose und Resistenzminderung eintritt, was bei den konstitutionellen Fällen selten ist, weil bei diesen offenbar eine angeborene Störung des gesamten Retikuloendothels, bei jenen aber nur ein pathologischer Reizzustand oder eine Dysfunktion der Milz vorliegt. Das geht eindeutig aus der Betrachtung der Erythrocytenform und -resistenz vor und nach der Milzexstirpation hervor, wie folgende Tabelle zeigt.

Tabelle 16. Morphologische und Resistenzverhältnisse der Erythrocyten vor und nach Entmilzung bei 2 Fällen von erworbenem hämolytischen Ikterus. (Nach HEILMEYER.)

Fall	Bemerkungen	Ery.-Vol. μ^3	D_k in μ	D_d in μ	Sphäri- scher Ind.	Resistenz
1 Schr.	vor Splenektomie	81	6,5	2,5	0,41	0,72—0,44
	nach Splenektomie (nach 1 Jahr)	93	7,5	2,1	0,28	0,42—0,28
2 (Gr)	vor Splenektomie	108	6,2	3,6	0,58	0,48—0,40
	nach „					
	nach 3 Tagen	103	6,9	2,7	0,39	—
	nach 11 Tagen	80	7,4	1,9	0,26	—
	„ 17 „	78	7,4	1,8	0,24	0,44—0,28
	„ 24 „	78	7,4	1,8	0,24	—
„ 73 „	84	7,4	2,0	0,27	—	

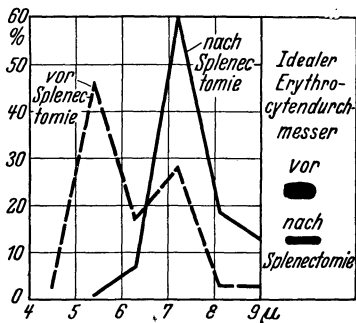


Abb. 117. Verteilungskurven der Erythrocytendurchmesser nach PRICE-JONES in einem Fall von erworbener hämolytischer Hypersplenie vor und nach Milzexstirpation.

Eindeutig zeigt auch die PRICE-JONES-Kurve die völlige Umwandlung der morphologischen Erythrocytenfigur, die sich unter dem Einfluß der Milzexstirpation vollzog (Abb. 117). Besonders eindrucksvoll war in einem der erworbenen Fälle auch die sphärische Veränderung der Erythrocyten beim Durchtritt durch die Milz, wie der Vergleich der Erythrocyten des Milzarterien- und -venenblutes eindeutig zeigt (s. Tabelle 17).

Daraus geht hervor, daß die Milz einen Stoff absondert, welcher die Erythrocyten sphärischer und osmotisch weniger resistent macht. Aus eigenen Untersuchungen, sowie aus denen von DAMESHEK und SCHWARTZ ist die Hämolytinnatur dieses Stoffes

sichergestellt. Da eine solche Einwirkung in gesunden Milzen nur in sehr geringem Grade erfolgt, so liegt hier eine krankhafte Steigerung der Milzfunktion vor. Ich habe des-

Tabelle 17.

Blutart	Ery.-Vol. i. μ^3	D_k (Kreis- durch- messer) μ	D_d (Dicke) μ	Sphäri- scher Ind.
Milzarterienblut .	100	7,2	2,5	0,35
Milzvenenblut . .	119	6,9	3,2	0,46

halb diese Fälle als „hämolytische Hypersplenien“ bezeichnet. Wie meine Untersuchungen beim konstitutionellen hämolytischen Ikterus gezeigt haben, liegen

auch dort prinzipiell dieselben Verhältnisse vor. Nur ist die Einwirkung offenbar auch auf andere Teile des Retikuloendothels ausgedehnt, so daß Entfernung der Milz keine vollständige Beseitigung der Störung bewirkt (s. oben S. 248).

Die Ursachen, die zum erworbenen hämolytischen Ikterus oder zur hämolytischen Hypersplenie führen, scheinen in erster Linie infektiöser Natur zu sein. Einer meiner Fälle erkrankte im Anschluß an eine schwere Grippe mit Streptokokkenbefund im pleuritischen Exsudat. Außerdem spielen offenbar endokrine Korrelationsstörungen eine Rolle. In einem anderen meiner Fälle bestand eine Hypothyreose mit gleichzeitiger Hypophysenstörung im Sinne der Akromegalie und in einem anderen Falle eine Keimdrüsenunterfunktion.

Die Therapie der symptomatischen und erworbenen Formen liegt zunächst in der Behandlung der Grundkrankheit. Nur wenn das nicht mehr möglich ist oder die primäre Erkrankung bereits abgeheilt oder nicht mehr feststellbar ist, so tritt die Milzexstirpation in ihr Recht. Diese soll jedoch nicht zu frühzeitig vorgenommen werden, da eine Rückbildung der Störung oft noch nach längerem Bestehen möglich ist. Im übrigen gelten dieselben Grundsätze wie für die Behandlung der konstitutionellen Erkrankung.

Die akute (febrile) hämolytische Anämie (Typ LEDERER). 1925 beschrieb LEDERER in Amerika 3 Krankheitsfälle (einen 19jährigen Mann, einen 16 Monate alten Knaben und eine 35jährige Frau), die dadurch charakterisiert waren, daß mehr oder weniger plötzlich mit unbestimmten Allgemeinerscheinungen, wie Kopfschmerzen, Diarrhöen oder Rücken- und Gliederschmerzen unter Fieberanstieg eine hämolytische Anämie mit Ikterus, in 2 Fällen mit palpablem Milztumor und Lebervergrößerung sowie allgemeiner Schwäche auftraten. Das Blutbild war stark reaktiv mit zahlreichen Normoblasten und Leukocytose. Bluttransfusionen von 120—360 ccm wirkten sehr günstig und brachten die Erkrankung zum Abheilen. LEDERER selbst nahm eine Infektion mit elektiver Wirkung auf das retikuloendotheliale System als Ursache an. Mit Recht wird von verschiedenen Autoren darauf hingewiesen, daß ähnliche Krankheitsbilder schon vor LEDERERS Beschreibung mehrfach geschildert worden sind. Bereits 1909 haben CHAUFFARD und VINCENT einen Fall dieser Art unter dem Titel „Hémoglobinurie hémolytique avec ictère polycholique aigue“ veröffentlicht, und einen ähnlichen Fall teilte MORAWITZ schon 1907 mit; wahrscheinlich gehörte schon LEUBES Fall von Leukanämie vom Jahre 1901 hierher. Doch hat zweifellos erst LEDERERS Schilderung auf die klinische Eigenart dieser Fälle aufmerksam gemacht und zu zahlreichen ähnlichen Beobachtungen angeregt. GIORDANO und BLUM stellten 1937 bereits 52 Fälle aus der Weltliteratur zusammen und berichteten über 3 eigene. Immer findet sich als Charakteristikum der akute Beginn, meist mit Fieber, oft ohne äußeren Anlaß, rasch stärker werdende Anämie, Färbeindex um 1,0, zahlreiche Kernhaltige, starke Retikulo-cytose und erhebliche Leukocytose, die manchmal zu Verwechslungen mit Leukämie Anlaß gegeben hat. Die osmotische Resistenz der Erythrocyten wurde oft normal gefunden, mehrfach aber auch deutlich herabgesetzt (DEBRÉ, LAMY und BERNARD, FIESSINGER, BRENNER). Ikterus und stark erhöhte Urobilinausscheidung als Zeichen der hochgradigen Hämolyse waren stets vorhanden. Bei Zimmertemperatur fanden GIORDANO und BLUM eine deutliche Autohäm-agglutination, was man wohl als Zeichen des Vorhandenseins von Autohäm-olysinen deuten kann. Bluttransfusion brachte in fast allen Fällen eine schlag-artige Heilung. Der Blutzerfall ist manchmal so hochgradig, daß es, wie in dem Falle von CHAUFFARD und VINCENT zur Hämoglobinurie kommt. Eine solche wurde auch in den Fällen von CASTEX, STEINGART und POLETTI beobachtet. Der hämolytische Anfall zieht gewöhnlich wie ein Gewitter vorüber; in manchen Fällen ist bereits nach 4 Wochen eine völlige Wiederherstellung des Blutbildes

erreicht. Wenn auch in den meisten Fällen die ausgezeichnete Heilwirkung der Bluttransfusionen hervorgehoben wird, so werden doch auch Heilungen mit anderen Mitteln, wie z. B. mit Leberextrakten berichtet (CORELLI). Es scheint, daß die therapeutischen Bemühungen lediglich dazu beitragen, die hämolytische Krise aufzufangen, die dann allmählich von selbst wieder abheilt. Man wird sich bei dieser Anämieform immer fragen müssen, ob nicht eine akute hämolytische Krise eines vorher latenten konstitutionellen h. I. vorliegt. Es ist ja bekannt, daß die verschiedensten Ursachen bei Trägern der hämolytischen Konstitution eine akute hämolytische Krise auslösen können. Leider liegen in den wenigsten Fällen Dickenmessungen der Erythrocyten vor. Im Falle BRENNER war die Dicke normal, es bestand aber eine ausgesprochene Resistenzverminderung, sowie ein Turmschädel mit typischen röntgenologischen Veränderungen der Schädelkalotte. Außerdem läßt die Anamnese eine typische hämolytische Krise bereits einige Monate vorher erkennen. Ich möchte aus all dem schließen, daß es sich im Falle BRENNER um einen konstitutionellen h. I. handelte, bei dem die Sphärocytose durch eine regeneratorsche Makrocytose überdeckt war, was beim h. I. nicht selten vorkommt. Ebenso möchte ich den Fall GOUDSMIT deuten, der eine deutliche Mikrocytose und erhebliche Resistenzverminderung aufwies. Ein sicherer konstitutioneller h. I. liegt bei den beiden Fällen von MURRAY-LYON vor, bei denen es sich um 2 Brüder aus einer typischen Hämolytikerfamilie (der Vater hatte einen typischen h. I.) handelt. Bedeutungsvoll für die Klärung des Krankheitsbildes ist der Befund von Autohämagglutininen und Hämolysinen. Letztere wurden von CHAUFFARD und VINCENT in ihrem Falle nachgewiesen. Neuerdings teilen DAMESHEK und SCHWARTZ 3 Fälle von akuter hämolytischer Anämie mit, auf die ebenfalls die Beschreibung von LEDERER paßt. In allen 3 Fällen konnten sie Hämolysine nachweisen, welche gegen alle Blutkörperchen, auch solche der Gruppe 0, aktiv waren. Diese Fälle verliefen so schwer, daß Bluttransfusionen nicht genügten; erst die Splenektomie brachte eine prompte Heilung. Bei 2 ihrer Fälle konnten sie aus der Milz Hämolysine extrahieren. Das Blutbild zeigte in 2 Fällen eine ausgesprochene polychromatische Makrocytose mit vermehrtem mittleren Zellvolumen, im 3. Fall aber eine typische Mikrosphärocytose mit starker Resistenzverminderung. Nachdem diese Autoren den Wechsel der Erythrocytenform von der destruktiven sphärischen zur regenerativen makrocytären Phase unter der Einwirkung der Hämolysine im Tierexperiment gezeigt haben, dürfte das Vorliegen oder das Fehlen von Sphärocytose kein grundsätzliches Hindernis für die einheitliche Betrachtung dieser Fälle bilden. Von großer Bedeutung für die Erklärung der Heilwirkung der Bluttransfusionen ist die Feststellung von DAMESHEK und SCHWARTZ, daß die Hämolysinwirkung durch Zufügung normalen menschlichen Serums aufgehoben werden kann. Über einen typischen, morphologisch genau durchuntersuchten Fall von LEDERER-Anämie habe ich in meiner Arbeit „Über die Sphärocytose als Ausdruck einer pathologischen Funktion der Milz“ berichtet. Es handelte sich um einen 34jährigen Rechtsanwalt, der im Anschluß an eine schwere seelische Erschütterung innerhalb 7 Tagen mit schwerster hämolytischer Anämie, Ikterus, Milztumor, Fieber bis 40° erkrankte. Das Blutbild war folgendes: 20% Hb, 0,93 Millionen Erythrocyten, 10 200 Leukocyten, 192‰ Retikuloocyten, im Serum nur indirekte Diazoreaktion mit 3,3 mg-% Bilirubin, Resistenz 0,48—0,38% NaCl; Erythrocytenvolumen 86, Kreisdurchmesser 6,2, Dicke 2,9, sphärischer Index 0,47. Nach 2 Bluttransfusionen schlagartige Heilung. Nach 5 Wochen 95% Hb, 5,2 Millionen Erythrocyten. Trotz tadelloser Wiederherstellung des Blutbildes blieben Milztumor und Mikrosphärocytose noch 2 Jahre bestehen, so daß ich den Fall zunächst als eine schwere hämolytische Krise eines konstitutionellen h. I. auffaßte. Die Nachuntersuchung nach

3½ Jahren ergab jedoch zu meiner großen Überraschung eine völlige Rückkehr zur Norm. Milztumor, Erythrocyten waren morphologisch und hinsichtlich der Resistenz vorbildlich normal. Außerdem ergab die Familienanamnese und Untersuchung der beiden Eltern nicht den geringsten Anhaltspunkt für eine hämolytische Konstitution. Mehrere Jahre später wiederholte sich die hämolytische Krise im Anschluß an einen grippalen Infekt.

Der Überblick über alle vorliegenden Beobachtungen läßt erkennen, daß die LEDERER-Anämie mit dem pathologischen Geschehen beim h. I. aufs engste verwandt ist; der Unterschied liegt im wesentlichen nur in der Intensität und Schnelligkeit des Ablaufes. Es erscheint allerdings fraglich, inwieweit den Fällen ein einheitlicher pathogenetischer Mechanismus zugrunde liegt. Neben Fällen, die zweifellos als akute hämolytische Krisen des konstitutionellen h. I. betrachtet werden müssen, liegen Fälle vor, die als akute erworbene Formen aufgefaßt werden können. Hier wie dort spielen Hämolsine mit ihrer bekannten Einwirkung auf die Erythrocyten eine Rolle, die sich einmal mehr im Sinne der Sphärocytose und Resistenzverminderung, ein andermal als regeneratorsche Makrocytose mit oder ohne Resistenzverminderung bemerkbar machen.

Nicht in die Reihe der LEDERER-Anämien gehören die neuerdings von MAINZER und JOEL veröffentlichten Fälle von schweren Kinderanämien, die auf Vitamin-A-Zufuhr abheilten; trotz der äußeren Ähnlichkeit des klinischen Bildes liegt diesen Fällen offenbar ein anderer pathogenetischer Mechanismus zugrunde (Knochenmarkssperre und Reifungshemmung an Stelle des stark regeneratorschen Marks bei der LEDERER-Anämie). Die auslösenden Ursachen der LEDERER-Anämie dürften dieselben sein, wie beim erworbenen h. I. LEDERER selbst dachte an eine intestinale Infektion, die das Retikuloendothel besonders reizt. Es braucht nicht darauf hingewiesen werden, daß das Bestehen einer Infektion aus dem Fieber nicht gefolgert werden kann, da jeder hochgradige und plötzliche Blutzerfall mit Temperatursteigerung einhergeht. BRENNER denkt an das Zusammenwirken eines Infekts tonsillogener Natur mit einer besonderen Überempfindlichkeit; tatsächlich sind mehrfach allergische Erscheinungen im Zusammenhang mit LEDERER-Anämie beobachtet worden (bei BAXTER Attaken von Urticaria mit Erbrechen, bei PARSONS Asthma). Auf die Mitwirkung des vegetativen Nervensystems deutet die Entstehung aus seelischer Ursache, die in meinem Falle unzweifelhaft war.

Makrocytäre hämolytische Anämie mit Resistenzverminderung (Typ DYKE-YOUNG). DYKE und YOUNG stellten an Hand von 6 Fällen 1938 ein Krankheitsbild auf, das zweifellos ebenfalls in die Nähe des erworbenen h. I. gehört, um so mehr als das für charakteristisch gehaltene makrocytäre perniciosiforme Blutbild auch beim h. I. zu beobachten ist. Das Krankheitsbild ist durch folgende Symptome gekennzeichnet: Schwere hämolytische Anämie mit Bilirubinämie und indirekter Diazoreaktion, starke Resistenzverminderung der Erythrocyten, erhöhter mittlerer Zelldurchmesser und dadurch auch etwas erhöhter F. I., protrahierter Verlauf mit Remissionen und Rezidiven, regeneratorsche erythropoetische Aktivität des Knochenmarks mit Markhyperplasie und Retikuloctose, Milztumor mit Endothelwucherung. Das periphere Blutbild zeigt wegen der Makrocytose und starken Anisocytose eine äußerliche Ähnlichkeit mit der perniziösen Anämie. Diese ist aber wegen des völlig anderen Markbefundes, abgesehen von dem Fehlen aller sonstigen Zeichen, leicht davon abzugrenzen. Auch ist die Anämie völlig refraktär gegen Leberbehandlung. Die Autoren glauben, daß ihre Fälle mit den von WILKINSON beschriebenen und als achrestische Anämie (s. S. 204) bezeichneten Fällen verwandt seien. Die Erkrankung beginnt erst jenseits der 30iger Jahre und unterscheidet sich schon dadurch vom konstitutionellen hämolytischen Ikterus. Auch läßt sich in der Familie dieser Fälle keine ähnliche

Erkrankung nachweisen. Die in 4 Fällen ausgeführte Splenektomie brachte jedoch keine grundlegende Besserung; darin liegt ein wichtiger Unterschied zum gewöhnlichen erworbenen hämolytischen Ikterus. Ähnliche Fälle sind von DAVIDSON und FULLERTON, LOVIBOND und THOMPSON beschrieben worden. Ich glaube, daß manche der hämolytischen Schwangerschaftsanämien, die früher vielfach mit perniziöser Anämie verwechselt wurden aber auf Leber nicht reagieren, dagegen hochgradig hämolytisch und makrocytär sind, ebenfalls zu diesen Formen gehören.

Die hämolytische Anämie mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie vom Typ MARCHIAFAVA. 1911 hoben MARCHIAFAVA und NAZARI ein Krankheitsbild aus der Taufe, das durch eine erhebliche hämolytische Anämie, durch Retikuloctyose und vereinzelt Auftreten von Normoblasten, ferner durch eine dauernde Hämoglobinämie, sowie durch Perioden von nächtlicher Hämoglobinurie, die tagsüber jeweils verschwindet, und durch eine dauernde Hämosiderinurie gekennzeichnet ist. Auch dieses Krankheitsbild wurde in der Folgezeit wiederholt beobachtet. HAMBURGER und BERNSTEIN berichten 1936 über 22 Fälle in der Literatur, sowie über 2 eigene. Neuere Mitteilungen stammen von CAIN und CATTAN, HARRISPE und BOUWENS VAN DER BOLJEN, sowie von LOLLI, ferner von DACIE, ISRAELS und WILKINSON. Die letztgenannten 3 Autoren haben eine eingehende serologische Analyse in einem von ihnen mitgeteilten Falle durchgeführt. Dabei ergab sich eine Autohämolyse bei 37°, die je nach der Schwere des klinischen Krankheitszustandes nach 15—60 Minuten nachweisbar war. Die Hämolyse war um so stärker, je sauerstoffärmer und kohlenstoffreicher das Blut war. Es ließ sich eine deutliche Abhängigkeit vom p_{H} des Plasmas nachweisen, die stärkste Hämolyse fand sich bei leicht saurer Verschiebung der Blutreaktion etwa bei p_{H} 7,0. Dieser Befund erklärt auch das vorzugsweise nächtliche Auftreten der Hämoglobinurie, da im Schlaf bekanntlich infolge der Erregbarkeitsminderung des Atemzentrums die Blutreaktion nach der sauren Seite verschoben ist. Die Autoren nehmen als Erklärung an, daß es sich um eine besondere Sensibilisierung der roten Blutkörperchen gegen ein im Plasma enthaltenes normales Lysin handelt. Ähnliche serologische Befunde sind bei solchen Fällen mehrfach in der Literatur berichtet, wenn auch zum Teil mit etwas anderer serologischer Struktur. Die DONATH-LANDSTEINERSche Reaktion ist in allen diesen Fällen negativ. Es handelt sich also sicher nicht um Fälle von Kältehämo-globinurie. Interessanterweise zeigte der von DACIE, ISRAELS und WILKINSON mitgeteilte Fall zwar eine normale Resistenz, jedoch eine deutliche Sphärocytose. Die von mir aus den Angaben der Autoren berechnete Erythrocytendicke ergibt einen Wert von 2,9 μ bei 6,77 μ Durchmesser, also einen sphärischen Index von 0,43! Die Autoren selbst haben diese für die Entstehung der Erkrankung bedeutsame Tatsache nicht erwähnt. Daß auch bei diesem Falle die Milzfunktion eine wichtige Rolle spielte, geht aus der günstigen Wirkung der Splenektomie hervor. Nach derselben traten keine Anfälle von Hämoglobinurie mehr auf. Man sieht also auch hier die nahe pathogenetische Verwandtschaft zum hämolytischen Ikterus bzw. zur hämolytischen Hypersplenie. Auch beim hämolytischen Ikterus kommen ja plötzliche Anfälle von Hämoglobinurie vor. Die von mir vertretene Theorie, daß auch beim hämolytischen Ikterus solche Lysinwirkungen eine wesentliche Rolle spielen und auch die Sphärocytose bedingen, wird dadurch weiter gestützt.

e) Die Sichelzellenanämie (Drepanocytenanämie).

In die Reihe der dem hämolytischen Ikterus ähnlichen Erkrankungen gehört auch die fast nur bei Negern vorkommende Sichelzellenanämie. Die Erkrankung wurde erstmals 1910 von HERRICK unter der Bezeichnung „Peculiar elongated

and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia“ beschrieben. Sie betraf einen 20jährigen Neger, der aus Westindien stammte und mit Husten, leichtem Fieber, Unterschenkelgeschwüren (!) und einer Anämie von 40% Hb und 2,6 Millionen Erythrocyten ins Krankenhaus eingeliefert wurde. Im Blute fanden sich auffallende sichelförmig gestaltete Erythrocyten. HERRICK nahm eine unklare chronische Erkrankung an, welche durch die Neigung der Erythrocyten zur Sichelzellenbildung besonders gekennzeichnet sei. Bereits ein Jahr nach der Veröffentlichung HERRICKS erfolgte eine zweite Beobachtung durch WASHBURN. 1917 veröffentlichte EMMEL seine wichtigen Beobachtungen über die Sichelzellenbildung in der feuchten Kammer bei dieser Erkrankung, und 1922 führte MASON den Namen Sichelzellenanämie ein. 1923/24 entdeckte SYDENSTRICKER die latenten Formen und HUCK stellte die dominante Vererbung dieser Anlage fest.

Verbreitung, Vererbung und latente Formen. Die Erkrankung scheint an die Negerrasse gebunden zu sein, wenn auch mehrfach Erkrankungen bei Nichtnegern, neuerdings auch bei Angehörigen der weißen Rasse (BRANDAU, COOKE und KELLER, HADEN und EVANS, MAKRYCOSTAS, GREENWALD) beobachtet worden sind. Aber die Seltenheit dieser Fälle muß an eine Blutmischung mit Negern in der Ascendenz denken lassen, die in den beobachteten Fällen zwar nicht nachweisbar war, aber auch nicht auszuschließen ist. Die Neigung zur Sichelzellenbildung ist dominant vererbbar; aber es gibt sehr viel latente Fälle (*Drepanocytämie*), welche die Anlage übertragen, die aber nur in einem verhältnismäßig kleinen Teil zur eigentlichen Blutkrankheit, zur *Drepanocytenanämie* ausartet. Die Verhältnisse liegen also ähnlich wie beim konstitutionellen hämolytischen Ikterus und der konstitutionellen Elliptocytose; jedoch sind die latenten Formen viel häufiger. Nach den übereinstimmenden Zahlen verschiedener Untersucher zeigen etwa 6—8% aller Neger eine Sichelzellenbildung ihres Blutes, während die Häufigkeit der Sichelzellenanämie nur etwa 0,6% beträgt (SYDENSTRICKER, COOLEY und LEE). Die Anämie tritt gewöhnlich schon in der Kindheit in Erscheinung, sogar schon im 6. Monat (MAKRYCOSTAS), während sie im Alter abnimmt. Ein Einfluß des Geschlechts besteht nicht.

Das klinische Bild und der Verlauf sind weitgehend dem hämolytischen Ikterus ähnlich. Auch hier ist es der gesteigerte Blutzerfall, welcher das Symptombild beherrscht. Er bedingt die Bilirubinämie und den wechselnden Ikterus, der beim Neger fast nur an den Skleren erkennbar wird, ferner die Urobilinurie und das Fehlen von Bilirubin und Gallensäuren im Harn. Charakteristisch ist ferner der in seiner Größe stark schwankende Milztumor, der allerdings im Laufe der Erkrankung infolge thrombotischen Gefäßverschlusses und Infarktbildung sich verkleinert. Häufig findet sich ein somatischer und psychischer Infantilisimus. Das Knochenmark steht im Zeichen höchster erythroblastischer Tätigkeit; am Schädel machen sich die typischen Skeletveränderungen (Erweiterung der Markräume auf Kosten der Compacta) bemerkbar (GRINNAN). Wie beim h. I. bestehen oft Unterschenkelgeschwüre. Bemerkenswert sind ferner die häufig auftretenden abdominellen Krisen, die mit ihren Schmerzattacken in der Leber- und Milzgegend, mit Übelkeit, Erbrechen und Temperatursteigerung an die hämolytischen Krisen beim h. I. erinnern. Die Schmerzattacken der Milzgegend werden bei der Sichelzellenanämie allerdings auf die hier häufigen Infarktbildungen bezogen. Am Herzen findet man die bekannten Anämiegeräusche oft in so gesteigerter Form, daß Verwechslungen mit Herzfehlern nicht selten sind. YATER und HAUSMANN berichten über eine hochgradige Hypertrophie des rechten Ventrikels infolge zahlreicher thrombotischer Verschlüsse der kleineren und mittleren Lungenarterien. Auch an den Hirngefäßen wurden schwerwiegende Veränderungen beobachtet (BRIDGERS). Eine Besonderheit der

Erkrankung liegt in ihrer *Beziehung zu rheumatischen Erscheinungen*, die sich in schmerzhaften Gelenkschwellungen, Gelenkergüssen und Begleitnephritiden äußern. Dazu kommt noch die Neigung zu Erkrankungen des Respirationstrakts. Auch zeigt im Gegensatz zum h. I. das Lymphdrüsensystem eine Mitbeteiligung in Form allgemeiner Hyperplasie.

Der **Blutbefund** ist so charakteristisch, daß er die Diagnose meist sofort erlaubt. Im gewöhnlichen gefärbten Blutaussstrich sind allerdings die typischen Sichelzellen nur in relativ geringer Zahl zu sehen. Die typische Sichelung tritt erst in der feuchten Kammer auf und erreicht dann Zahlen von 90—100%.

Die Anämie ist meist mäßig. Die Erythrocytenzahlen schwanken zwischen 2—4 Millionen; schwerere Fälle kommen vereinzelt vor. Der F. I. schwankt

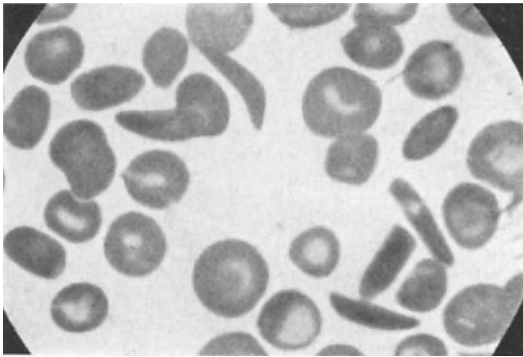


Abb. 118. Gefärbter Blutaussstrich bei Sichelzellenanämie. Das gefärbte Blutbild zeigt außer den erwähnten typischen Sichelzellen auch lang ausgezogene wurstförmige Gebilde oder elliptische Formen.

um 1,0. Das gefärbte Blutbild (Abb. 118) zeigt außer den erwähnten typischen Sichelzellen auch lang ausgezogene wurstförmige Gebilde oder elliptische Formen, ferner starke Anisocytose und Poikilocytose. Entsprechend dem starken Blutzerfall ist auch die Regeneration enorm gesteigert. Es finden sich deshalb massenhaft Retikuloocyten bei Vitalfärbung und im normalen Blutaussstrich massenhaft polychromatische und basophil punktierte Erythrocyten, recht oft auch zahlreiche Kernhaltige von einfachen Normoblasten

bis zu unreifen Makroblasten, dazu Kernreste der verschiedensten Art. Entsprechend dem wechselnden Ablauf der Hämolyse mit krisenartiger Steigerung und zeitweisem Rückgang ist auch das Blutbild einem starken Wechsel unterworfen. *Im Gegensatz zum h. I. ist die Resistenz der Erythrocyten aber meist nicht vermindert, manchmal sogar erhöht*, doch kommen auf dem Höhepunkt hämolytischer Krisen Verminderungen vor (MAKRYCOSTAS). Das *weiße* Blutbild zeigt außer einer wechselnden Leukocytose keine Besonderheiten. Für die Diagnose ist die Untersuchung des Blutes in der feuchten Kammer wichtig, wobei man einen Blutstropfen unter dem Deckglas durch Vaselineumrandung einschließt und bei Zimmer- oder Brutschranktemperatur mikroskopisch untersucht. Dabei tritt im Verlaufe mehrerer Stunden bis Tage die Umformung der Erythrocytenscheibe zur Stern- oder Sichelform ein (Abb. 119). Bei weiterer Beobachtung über viele Tage bis Wochen hin läßt sich allmählich wieder eine Rückbildung zur Norm erkennen. Ein gesetzmäßiger Unterschied der Sichelzellbildung zwischen den latenten und anämischen Formen besteht nicht; bei letzteren ist die Sichelzellbildung allerdings oft stärker ausgeprägt. Die Sichelung ist eine Eigenschaft der Erythrocyten und nicht des Serums; sie tritt auch im Serum von Gesunden und ebenso in physiologischer Kochsalzlösung ein (bestritten von SHARP und SCHLEICHER). Durch Zufuhr von Kohlensäure wird die Sichelzellbildung erheblich beschleunigt, während Sauerstoffzufuhr eine Rückbildung zur Scheibenform herbeiführt (HAHN und GILLESPIE), was auch diagnostisch verwertet werden kann. CO₂-Sichelzellenblut zeigt auch eine verlangsamt Senkung, da die gebildeten Sichelzellen nicht agglutinieren (BUNTING).

Die **Differentialdiagnose** bedarf keiner besonderen Besprechung, da die Merkmale der Erkrankung so eindeutige sind, daß die Diagnose mit Sicherheit leicht zu stellen ist. Für die abdominellen Krisen gelten dieselben differentialdiagnostischen Überlegungen wie bei den hämolytischen Krisen des h. I. (s. dort). Diagnostisch wichtig zum Nachweis der Sichelzellen ist die SCRIVERSche Stauungsmethode. Ein Finger wird mit Gummiring 5 Min. gestaut und dann das

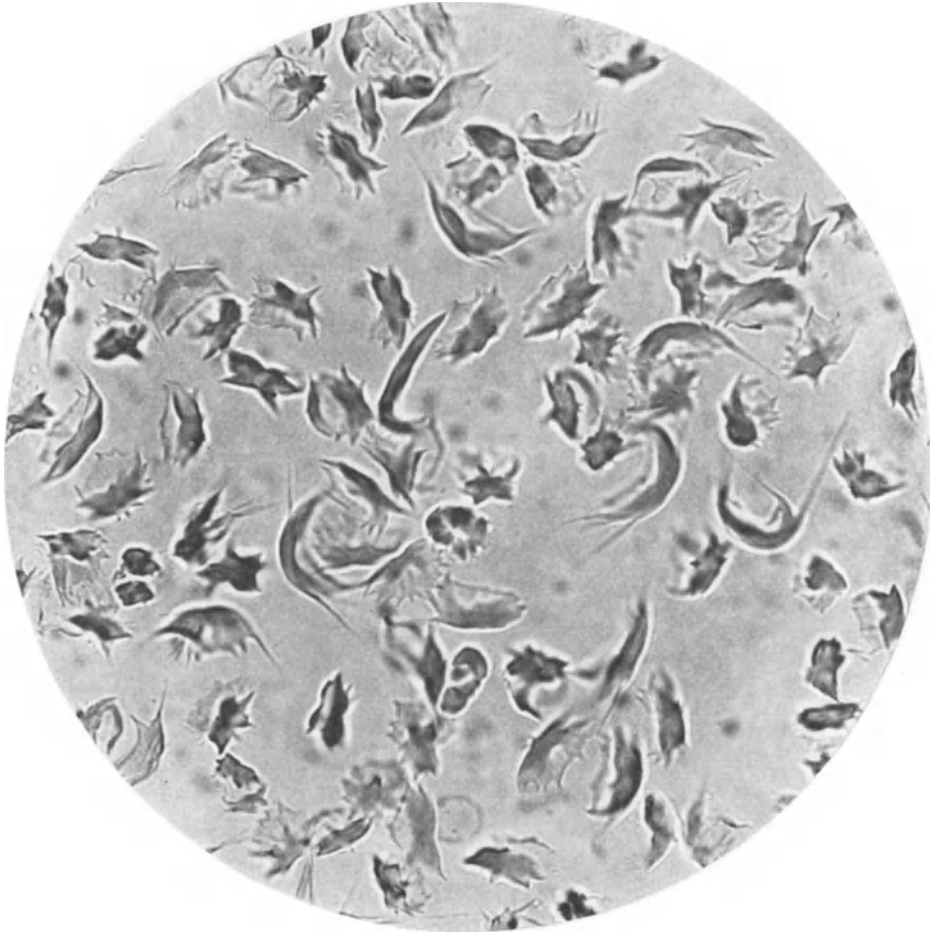


Abb. 119. Natives Blut einer Sichelzellenanämie nach 24 Std. in der feuchten Kammer. Alle Zellen sind verändert. Deutliche Sichelformen mit lang ausgezogenen Fortsätzen, Stern- und Faltformen. Einrollung des Randes der zu feinsten Membranen ausgebreiteten Zellen.

Blut entnommen und in feuchter Kammer luftdicht abgeschlossen (Paraffinring!) untersucht. Endgültige negative Diagnose erst nach 24 Stunden möglich (DIGGS und PETTIT).

Die **Prognose** ist nur in den schweren jugendlichen Fällen ernst. Hier führen interkurrente Infekte oder die schweren abdominellen Krisen nicht selten zum Exitus. Ist aber einmal das 3. Lebensjahrzehnt gut überstanden, dann bessert sich die Prognose zusehends, und im Alter tritt meist Ausheilung ein.

Pathogenese. Gerade die Entdeckung der Sichelzellenanämie hat die Auffassung einer vererbaren Erythrocytenminderwertigkeit auch bei den anderen

konstitutionellen „Erythropathien“ sehr gestützt; ist doch hier die krankhafte Formveränderung der Erythrocyten besonders greifbar. Es muß aber betont werden, daß die Sichelzellenbildung keine primäre anatomische Formbildung, sondern ein sekundäres Kunstprodukt ist, das unter dem Einfluß exogener Faktoren, wie Kohlensäureanhäufung oder Sauerstoffmangel zustande kommt und durch Sauerstoffzufuhr wieder rückbildungsfähig ist. Es kann also höchstens eine angeborene innere Strukturänderung der Erythrocyten vorliegen, welche sie den genannten Einflüssen gegenüber empfindlich macht. Eine solche Strukturänderung kann aber ebenso gut durch Einwirkung chemischer Stoffe, die von den Blutkörperchen absorbiert werden, entstehen. Wenn VAUBEL in seinem zusammenfassenden Referat einen Einfluß der Milz auf die Sichelung gänzlich ablehnt, so steht dieser Meinung die Beobachtung von HAHN und GILLESPIE gegenüber, welche nach Milzexstirpation eine vorübergehende Aufhebung der Sichelzellenbildung sahen. Die Verhältnisse können hier meines Erachtens ebenso wie beim h. I. liegen, und auch die Sichelzellenanämie kann durch eine primäre Störung der Retikuloendothelfunktion durch einen Eingriff in die Lipoidstruktur der Erythrocyten erklärt werden; jedoch fehlen für eine Klärung der Pathogenese in diesem oder jenem Sinne heute noch die Unterlagen.

Die **pathologische Anatomie** zeigt wie beim h. I. die enorme Vermehrung und Aktivitätssteigerung des Knochenmarks, ferner die Zeichen der gesteigerten Hämolyse. Die Milz weist anfangs eine starke Vergrößerung mit Hyperämie der Pulpa und engen kollabierten Sinus sowie kleinen Follikeln auf; im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es zu Blutungen im Milzgewebe mit fibröser Narbenbildung sowie zu Verdickungen der Milzarterienwandungen bis zum völligen Verschuß mit nachfolgender Infarktbildung. Durch die genannten Prozesse kommt es schließlich zur Schrumpfung und Atrophie des Organs.

Die **Therapie** ist wie beim h. I. durchzuführen. Medikamente sind wie dort meist wirkungslos (DIGGS). In schweren Fällen wurde die Milzexstirpation versucht. Sie wirkt zunächst günstig, jedoch treten viel häufiger wie beim h. I. Rezidive auf. DIGGS weist mit Recht darauf hin, daß mit dem Fortschreiten der Erkrankung infolge der oben geschilderten Milzveränderungen, welche zur Milzatrophy führen, allmählich eine Besserung eintritt. „Die Kranken splenektomieren sich selbst.“ Und so kommt es, daß die Erkrankung im Alter meist verschwindet.

d) Die Erythroblastenanämie (COOLEYSche Anämie, Mediterranämie, chronische familiäre Erythrämie).

Eine letzte, zur Gruppe der konstitutionellen hämolytischen Anämien gehörende Erkrankung wurde 1925 von COOLEY in Amerika bei Kindern ausgewanderter Italienerfamilien entdeckt. Später wurde dieselbe Anämie auch in Italien und Griechenland, sowie in Dalmatien (FANCONI), in Bulgarien (PANOFF), neuerdings auch in England (BYWATERS) beobachtet und ist offenbar weiter verbreitet, als ursprünglich angenommen wurde. Das Krankheitsbild ist heute scharf umrissen. Es handelt sich um eine „schwere progrediente Anämieform, die hauptsächlich bei Kindern von Italienern, Griechen und anderen Mittelmeerbewohnern vorkommt, familiär auftritt und durch eine eigenartige Facies, eine besonders große Milzschwellung, durch osteoporotische Vorgänge am Skelet, die radiologisch sehr charakteristische Bilder liefern, und schließlich durch eine unikale Blutalteration einer intensiven und persistenten Erythroblastose gekennzeichnet ist“ (nach LEHNDORFF). Der Vorgang der Blutzerstörung und Blutneubildung, dessen Steigerung ein wesentliches Merkmal aller konstitutionellen hämolytischen Anämien bildet, erreicht bei der COOLEYSchen Anämie einen extremen Grad. Dementsprechend repräsentieren sich die pathologischen Veränderungen des Blutbildes, des Skeletsystems und der Milz in einem Ausmaß,

wie wir es bei den bisher besprochenen Anämien kaum jemals sehen. Die Folge davon ist eine absolut infauste Prognose, da der Organismus einem derartig hochgradigen Erythrocytenzerfall auf die Dauer nicht gewachsen ist.

Vorkommen und Vererbung. Noch vor wenigen Jahren unbekannt, ist die COOLEYSche Anämie heute bei den Kindern der Bewohner der Nordküste des Mittelmeeres keine seltene Erkrankung mehr. Sie tritt in der Regel familiär auf in dem Sinne, daß mehrere Kinder einer Familie befallen sind, wenn auch isolierte Fälle nicht fehlen. Mehrfach sind auch Zwillingkinder (CAREDDU) erkrankt, so daß an der konstitutionellen Natur der Anämie kaum ein Zweifel besteht, zumal äußere Einflüsse zu fehlen scheinen. Man muß also eine vererbte Erkrankung annehmen, wobei der Erbgang rezessiv sein müßte, da eine Fortpflanzung durch die Erkrankten selbst nicht in Frage kommt; denn die Erkrankung führt fast immer schon vor der Pubertät zum Tode. Nur ein Fall von STILLMANN erreichte ein Alter von 25 Jahren und VOLTA beschrieb die Erkrankung bei einem 30jährigen Mann, und VALLISNERI fand den bisher ältesten Fall von 37 Jahren. Auffallend ist, daß die Eltern fast immer völlig gesund befunden wurden. Auch scheinen latente Formen nicht vorzukommen, nur CAMINOPETROS und PANOFF berichten über eine Erhöhung der Erythrocytenresistenz bei den an sich gesunden Eltern (neue Bestätigung von ATKINSON). Neuerdings fand CHINI in der Sippe verschiedene hämopathische Stigmata, sowie Knochen- und Knochenmarksveränderungen, und MALAMOS und DELJANNIS fanden bei Geschwistern und Eltern eine auffallende Vermehrung der roten Vorstufen im Knochenmark.

Das klinische Bild. Die Erkrankung beginnt schleichend, meist schon im 1. oder 2. Lebensjahr. Stets werden die Kinder gesund geboren und entwickeln sich zunächst normal. Allmählich setzen Appetitstörungen ein, die Kinder werden unlustig und zeigen manchmal leichte Temperatursteigerungen. Der Leib nimmt an Umfang zu, während der übrige Körper im Wachstum zurückbleibt. Auf dem Höhepunkt der Erkrankung ist das klinische Bild sehr eindrucksvoll: Das Gesicht zeigt die schon beim h. I. geschilderten Veränderungen der hämolytischen Konstitution in gesteigertem Ausmaß: Turmschädel- und Rundschädelbildung mit verbreiteter Lidwinkeldistanz und platter Nase erzeugen die exotisch anmutenden Gesichtsbildungen, die als Mongolen- oder Negergesichter imponieren (Abb. 121 und 122), was durch den fahlgelben Ton der subikterischen Haut noch gesteigert wird. Fast noch eindrucksvoller treten die Skeletveränderungen im Röntgenbilde hervor: Das mächtig wuchernde Mark bringt die Knochenbälkchen der Markhöhle zum Schwinden, die Rinde wird verdünnt, während die Markräume sich riesenhaft erweitern. So entsteht bei Zunahme der Knochendicke eine Osteoporose besonderer Art, die am Schädel zu der eigenartigen Bürstenzzeichnung führt (Abb. 123 und 125), aber auch an den Röhrenknochen und den flachen Knochen des Beckens, der Rippen und des Schulterblattes sowie an den Fingern (Abb. 124) erkennbar wird. Was beim h. I. nur angedeutet erscheint, ist hier ins Riesenhafte gesteigert.



Abb. 120. Erythroblastenanämie, 19 Jahre alt, Schädeldeformität, Leber- und Milztumor, Entwicklungshemmung. (Nach MALAMOS und DELJANNIS.)

Im übrigen Habitus ist das allgemeine Zurückbleiben des Wachstums und der Entwicklung auffällig, was zu dem Begriff des *hämatischen Infantilismus*



Abb. 121. Erythroblastenanämie, 23 Jahre alt, abgeplatteter Schädel, kurze Nase, Epikanthus. (Nach MALAMOS und DELJANNIS.)



Abb. 122. Erythroblastenanämie, 18 Jahre alt, mongolisches Aussehen. (Nach MALAMOS und DELJANNIS.)



Abb. 123. Schnitt durch das Schädeldach einer Erythroblastenanämie. Verbreiterung der Diploe durch Markwucherung, Usurierung der Tabula externa, Sulcus längs der Sagittalnaht. (Aus der Arbeit von WHIPPLE und BRADFORD.)

durch LEHDORFF geführt hat. Über seine Deutung wurde schon beim h. I. gesprochen. Nur der kugelförmig aufgetriebene Leib erreicht einen großen

Umfang; die Milz nimmt darin einen Hauptplatz ein. Der Milztumor ist von ungewöhnlichem Ausmaß und stets vorhanden (Abb. 120). Auch die Leber ist deutlich vergrößert, während die Lymphdrüsen keine besondere Hyperplasie aufweisen. Am Herzen finden wir die beim h. I. bekannten Erscheinungen, wie starke Geräusche und Dilatation. Der erhöhte Gallenfarbstoffgehalt des Serums und die starke Urobilinvermehrung in dem dunkel, oft eigentümlich olivgrün gefärbten Harn weisen auf die hochgradige Hämolyse hin. Quantitative Urobilinbestimmungen ergaben dementsprechend eine starke Umsatzsteigerung (FANCONI).

Das Blutbild (Abb. 126) ist vor allem durch die charakteristische und stets vorhandene Erythroblastose gekennzeichnet. Sie ist im Gegensatz zu dem krisenhaften Vorkommen kernhaltiger Erythrocyten bei anderen hämolytischen Anämien hier ein *Dauersymptom*; auch zeigen die Erythroblasten bei der COOLEYSchen Anämie einen auffallenden Grad der Unreife, so daß sie von den Autoren mehrfach als Megaloblasten bezeichnet wurden. Besser erscheint mir der Ausdruck Paraerythroblasten, weil sie wie ein Gegenstück zu den pathologischen Stammformen der Myeloblastenleukämie, die man als Paramyeloblasten bezeichnet, anmuten. Aber auch die kernlosen Erythrocyten sind schwer verändert; es besteht höchstgradige



Abb. 124. Röntgenogramm der Hand bei COOLEY-Anämie. Typische Veränderungen. Erweiterte Markräume, verdünnte Rinde, erhöhte Strahlendurchlässigkeit. (Aus BATY, BLACKFAN und DIAMOND.)

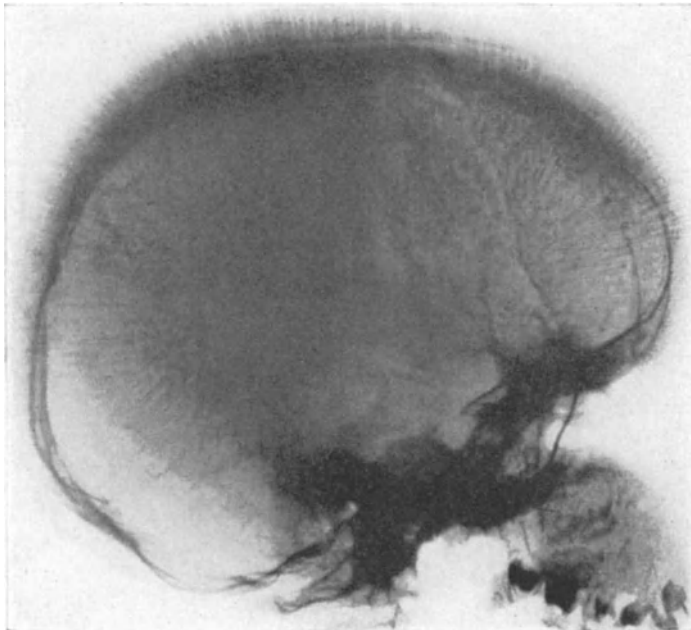


Abb. 125. Charakteristisches Röntgenbild des Schädels bei COOLEY-Anämie. Vorgeschrrittenes Stadium der Krankheit. Zahllose stachelartige Trabekel senkrecht auf der Tabula interna stehend. Beobachtung von COOLEY. (Aus BATY, BLACKFAN und DIAMOND.)

Poikilocytose und Anisocytose. Die PRICE-JONES-Kurve ist enorm verbreitert und umfaßt in den schweren Fällen alle Zellgrößen zwischen 3 und 15 μ . Die

einzelnen Zellformen sind dabei schwer mißgebildet, und man wird bei manchen an Sichelzellen erinnert. Dazu kommt als weiteres Merkmal die hochgradige Anisochromie sowohl der verschiedenen Zellen untereinander als auch innerhalb der einzelnen Zelle selbst, wo neben basophiler Tüpfelung oft eine eigenartige Fleckung zu sehen ist. Das Erythrocytenvolumen ist meist vermindert und liegt nach FIESCHI zwischen $62-75 \mu^3$. PONTONI fand die

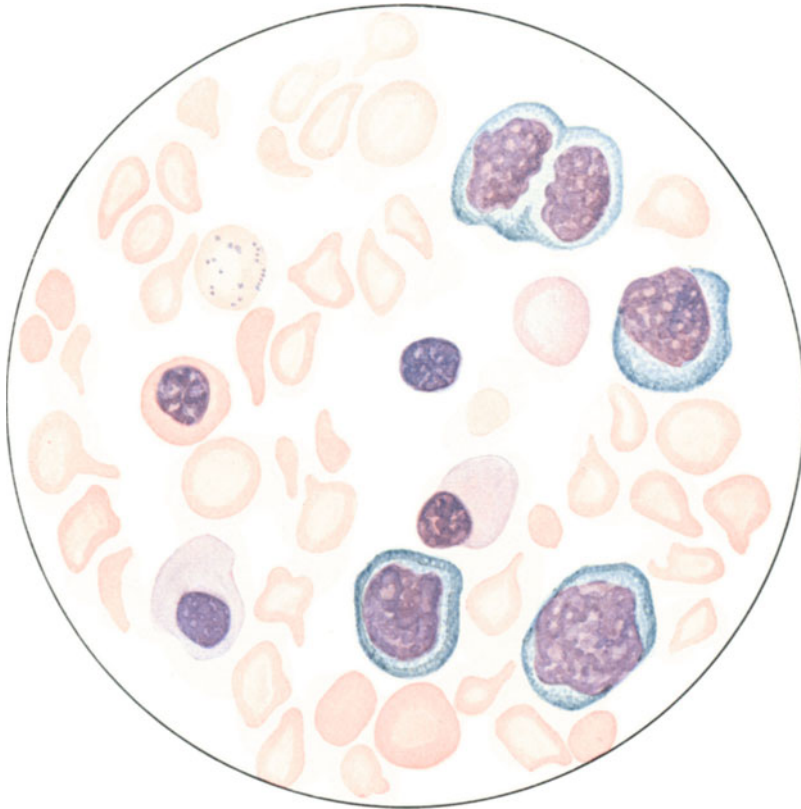


Abb. 126. Peripheres Blut bei COOLEYScher Erythroblastenanämie. (Nach LEHDORFF.)

Erythrocytengröße stark vom Milieu abhängig. Sie werden in der Milz am kleinsten ($7,07 \mu$ im Blut, $6,33 \mu$ in der Milz).

Ähnlich wie bei der Sichelzellenanämie treten bei Betrachtung in der feuchten Kammer bizarre Umbildungen der Erythrocyten ein, die von COOLEY und LEE studiert und als Fragmentation bezeichnet wurden. Der F. I. liegt meist unter, niemals über 1. Die Retikulocyten sind stark vermehrt, ebenso die Leukocyten, oft mit starker Linksverschiebung bis zu Myelocyten und Myeloblasten. KATO und DOWNEY haben auch eine Monocytenvermehrung mit atypischen Formen gesehen. In schwersten Fällen kommen Leukocytosen bis 100000 vor; die seltener zu beobachtende Leukopenie und Thrombopenie wird als Zeichen einer terminalen Markerschöpfung gedeutet.

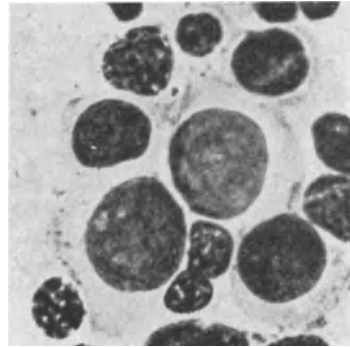
Die Resistenz wird gewöhnlich als erhöht oder normal gedeutet, weil die mittlere Resistenz bei normalen oder erhöhten Werten liegt. Die genauere Analyse ergibt jedoch eine deutliche Herabsetzung der minimalresistenten Zellen bei gleichzeitiger Heraufsetzung der maximalresistenten, so daß die Resistenz-

breite stark erhöht ist: Beginn der Hämolyse 0,50—0,54% NaCl, totale Hämolyse 0,30—0,20%; meines Erachtens liegt also doch eine Resistenzminderung vor, die jedoch durch die enorme Überschwemmung des Blutes mit unreifen Erythrocyten, die resistenter sind, überdeckt wird. Bei Eltern und Geschwistern der Erkrankten wurde öfter eine Heraufsetzung der Maximalresistenz festgestellt (s. oben S. 265).

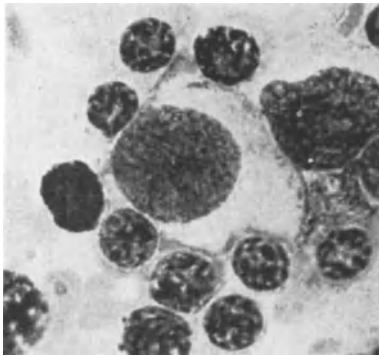
Die Untersuchung des *Knochenmarks* (Abb. 127 a—d) durch Sternalpunktion zeigt eine Steigerung der Erythropoese von gigantischem Ausmaß. PINCHERLE,



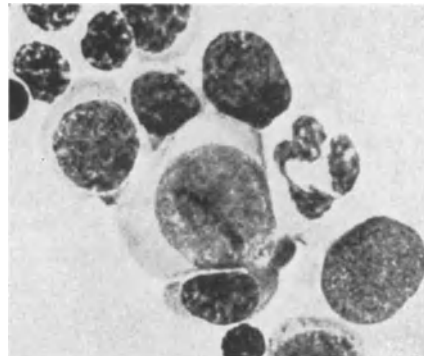
a



b



c



d

Abb. 127a—d. Knochenmarkspunktat bei Erythroblastenanämie. Stärkster Zellreichtum des Marks, das fast ausschließlich aus roten Vorstufen besteht. Auf allen Bildern jeweils in der Mitte große histoide Zellen in proerythroblastischer Umwandlung. Darum herum Erythroblasten in verschiedenen Stadien der Reife. (Nach FRESCHI.)

FANCONI und PANOFF fanden etwa 90% kernhaltige Rote gegenüber nur 8 bis 10% Promyelocyten und Myelocyten. Nach MALAMOS und DELIJANNIS sind dabei der hohe Prozentsatz von Proerythroblasten, sowie die zahlreichen Mitosen auffallend, daneben aber auch zahlreiche altkernige Normoblasten. Ebenso wie beim h. I. kommen auch hier Blutkrisen oft mit abdominellen Erscheinungen (Thrombosierung abdomineller Venen) vor.

Die *pathologische Anatomie* ergab bisher keine wesentlichen Befunde, die über das schon klinisch Erkennbare hinausgehen. Das Knochenmark zeigt überall den Zustand einer höchstgradigen Aktivität des erythropoetischen Systems. WHIPPLE und BRADFORD fanden auch Phagocytose, zum Teil mit einer besonderen Art von Phagocyten, welche an die GAUCHERSchen Schaumzellen erinnern. Diese finden sich auch in der Milz, die sonst ebenfalls eine intensive

Erythropoese aufweist; daneben soll eine häufige Atrophie der Keimzentren und eine auffallende Vermehrung der Eosinophilen in der Pulpa charakteristisch sein. Auch in der Leber wurden erythropoetische Herde gefunden. In Milz-, Leber- und Lymphdrüsen wurden Hämosiderinablagerungen gesehen.

Bezüglich der *Diagnose* erscheint die Abgrenzung gegenüber der JACKSCH-HAYEMschen Anaemia pseudoleucaemica infantum schwierig. Zweifellos ist die COOLEY-Anämie vor ihrer Entdeckung unter diesem Namen gelaufen, und COOLEY selbst hat seine Erkrankung zunächst in Hochachtung vor der Leistung des deutschen Forschers, der zuerst ein ähnliches Krankheitsbild bei Kindern beschrieben hat, als JACKSche Anämie bezeichnet. Es kann aber heute kein Zweifel mehr darüber bestehen, daß das JACKSCH-HAYEMsche Syndrom der Anaemia pseudoleucaemica infantum nur eine äußerliche Zusammenfassung der *verschiedensten* mit ähnlichem Blutbild und Milztumor einhergehenden Erkrankungen des Kindesalters darstellt, bei welchem Ernährungs- und Infektschäden auf dem Boden der besonderen Reaktionsweise des kindlichen Knochenmarks ursächlich in Frage kommen. Aus diesem Grunde kann auch die differentialdiagnostische Abgrenzung der COOLEYSchen Anämie gegen ähnliche exogene Anämien bei Malaria, Lues und Kala-Azar große Schwierigkeiten machen. Das genaue Studium des Blutbildes mit seinen besonderen unreifen Erythroblastenformen, ferner die typischen Skeletveränderungen und der negative Erregernachweis werden jedoch die richtige Abgrenzung sicherstellen. Allerdings haben in jüngster Zeit griechische Autoren darauf hingewiesen, daß sich ähnliche Knochenveränderungen auch bei Malaria und Kala-Azar vorfinden können, und daß die Kinder mit COOLEY-Anämie häufig aus malariaverseuchten Gebieten stammen. Sie haben angeblich sogar bei typischen COOLEY-Fällen Malariaerreger nachweisen und die Erkrankung heilen können (CHOREMIS und SPILIOPOULOS). Man wird weitere Befunde in dieser Richtung abwarten müssen. Es ist auch daran zu denken, daß die Verhältnisse ähnlich wie bei dem verwandten h. I. liegen, wo neben den rein konstitutionellen Fällen auch symptomatische Fälle vorkommen. Unter letzteren spielt gerade auch die Malaria eine wichtige ursächliche Rolle.

Die *Prognose* der COOLEY-Anämie ist absolut infaust; die Erkrankung führt in chronischem Verlauf nach ein bis mehreren Jahren gewöhnlich zum Tode. Der Exitus tritt um so rascher ein, je frühzeitiger das Leiden manifest geworden ist.

Die *Therapie* ist wie bei den anderen konstitutionellen hämolytischen Anämien wenig erfreulich. Medikamentös ist die Erkrankung überhaupt nicht angebar; in schweren Fällen kommen Bluttransfusionen in Frage. Am günstigsten wirkt die Splenektomie; sie ist nach COOLEYS Ansicht absolut lebensverlängernd. Über Fälle, die 6—18 Jahre die Operation überlebten, ist mehrfach berichtet worden; den endgültigen letalen Ausgang kann sie jedoch nicht abwenden. Die postoperative Thrombocytose ist auch bei der COOLEY-Anämie besonders gefürchtet. Trotzdem soll die Milzentfernung in allen Fällen und so frühzeitig wie möglich ausgeführt werden. Nach der Entmilzung kommt es zu einer gewaltigen Erythroblastenvermehrung im peripheren Blut, die oft viele Jahre bestehen bleibt. Die Zahl der kernhaltigen Roten kann dabei 50—100 000 erreichen, wobei 50—90% unreife Erythroblasten sind. Die Blutzerstörung, gemessen an der Gesamturobilinausscheidung sinkt vorübergehend, aber nicht dauernd ab, verhält sich also anders wie beim hämolytischen Ikterus (FANCONI).

Die Auffassung der *Pathogenese* steht noch ganz im Zeichen der Parallele zum h. I. und dessen Deutung als einer Mutation der Erythrocyten. Was dort die Kugelzelle bedeutet, soll hier der unreife Erythroblast sein. Aber schon diese Gegenüberstellung hinkt; denn es wird eine reife Endform mit einer unreifen Regenerationsform verglichen. Das, was bei der COOLEYSchen Anämie

aber hauptsächlich abgebaut wird, ist wohl nicht der Erythroblast, sondern der kernlose Erythrocyt. Die Auflösung der COOLEY-Erythrocyten, die sich in Form der Fragmentation schon im Nativpräparate kundtut, erscheint wie eine weitere Steigerung der Sichelzellenbildung bei der Drepanocytenanämie. Sie stellt wie jene letzten Endes einen chemischen Vorgang dar, über den wir vorerst noch nichts aussagen können. Ich bin aber der Meinung, daß die kommende Forschung auch hier die rein morphologische Vorstellung eines minderwertigen Erythrocytentyps wie beim h. I. verlassen und einer funktionellen Anschauung den Platz bereiten wird. Neuerdings wird die Erkrankung, angeregt durch die Forschungen DI GUGLIELMOS, als eine entartete erythroetische Hyperplasie (in Analogie zur Leukämie) der akuten Erythrämie als chronische Form an die Seite gestellt. Der Gedanke einer infektiösen Ätiologie, den CHOREMIS und SPILIOPILOS mit dem Hinweis auf Malaria- und Kala-Azarinfektionen vertreten haben, hat sich nicht bestätigt (FRANCAVIGLIA u. a.). Übertragung von Erythroblastenanämieblut auf Gesunde hat in keinem Falle zum Auftreten einer Malaria geführt (MALAMOS und DELIJANNIS).

5. Die Erythroblastosen des Erwachsenenalters.

Das Auftreten kernhaltiger Erythrocyten ist als Ausdruck einer besonderen Knochenmarksreaktion schon seit den Anfängen der Hämatologie bekannt. Wir sehen es relativ häufig als vorübergehende Erscheinung nach schweren Blutverlusten, bei hämolytischen Krisen und bei Reizzuständen des Knochenmarks der verschiedensten Art, vor allem bei Knochenmarkscarcinosen.

Man hat das Erscheinen der Kernhaltigen im peripheren Blut meist als Zeichen einer überstürzten Regeneration gedeutet; heute wissen wir, daß das Knochenmark, solange es ganz gesund ist, auch hochgradige Regenerationsleistungen ohne Ausschüttung Kernhaltiger vollbringt. Das Auftreten der letzteren ist also immer schon als eine Knochenmarksschädigung oder als Zeichen extramedullärer Blutbildung zu deuten. Können diese vorübergehenden Ausschüttungen von Kernhaltigen nur als Symptom einer pathologischen Knochenmarksreaktion gewertet werden, der keine selbständige Bedeutung zukommt, so liegt die Sachlage anders, wenn dauernd eine hochgradige Erythroblastenausschüttung ohne erkennbaren Grund im Vordergrund des hämatologischen Bildes steht. Solche Fälle sind in den letzten Jahren mehrfach beobachtet und mit Hilfe von Knochenmarks-, Milz- und Leberpunktionen eingehender studiert worden. Auf diese Weise ist heute schon eine gewisse Scheidung solcher Erythroblastosen beim Erwachsenen möglich geworden. Freilich muß ich dazu bemerken, daß eine solche Aufstellung von Krankheitsbildern nach rein morphologischen Kriterien stets Gefahr läuft, die pathogenetisch und ätiologisch verschiedenartigsten Dinge zu vereinen und gemeinsames eventuell zu trennen. Da wir aber tiefere Einsichten in diese Zustände vorerst noch nicht besitzen, so sollen im folgenden die wichtigsten bisher aufgestellten Typen kurz geschildert werden.

a) Die Anaemia leuco-erythroblastica mit Myelosklerosis (Typ VAUGHAN).

Diese chronische Erkrankung ist durch folgende Befunde charakterisiert: 1. Splenomegalie; der Milztumor ist meist sehr beträchtlich und von leukämieartigem Charakter. 2. Eine besondere Struktur des Knochengewebes, die durch unregelmäßige Dichte der Spongiosa, verknüpft mit abnehmender Dicke der Corticalis besonders an den langen Röhrenknochen, gekennzeichnet ist. Der innere Rand der Corticalis ist unregelmäßig aufgeraut (Abb. 128). An den Enden finden sich oft periostale Wucherungen. 3. Durch ein typisches Blutbild

einer leukoerythroblastischen Anämie mit 3—12% kernhaltigen Erythrocyten, die zum großen Teil sehr unreifer Natur sind (Proerythroblasten, basophile Erythroblasten und megaloblastenähnliche Zellen). Neben den unreifen Roten kommen auch unreife Leukocytenformen in geringer Zahl vor, Myeloblasten, Promyelocyten und Myelocyten. Die Gesamtzahl der Weißen ist sehr schwankend und liegt etwa zwischen 4000 bis über 20000.

Die Anämie ist meist geringgradig zwischen 50—80%, kann aber mit fortschreitender Erkrankung viel schwerere Grade erreichen. Im Beginn liegt oft

eine Polyglobulie vor, so daß die Diagnose auf VAQUEZsche Krankheit lautet. In den von VAUGHAN und HARRISON beschriebenen Fällen liegt auch eine deutliche Resistenzminderung der Erythrocyten (0,50 bis 0,42% NaCl) vor, sowie eine vermehrte Erythrocytendicke (2,46—2,65 μ). Eine Resistenzminderung wurde in einem solchen Falle auch von FIESSINGER und OLIVIER gefunden.

Histologisch findet sich in Milz und Knochenmark eine hochgradige Fibrose (Abb. 129); ferner kommen extramedulläre Blutbildungsherde entweder weit verbreitet in Leber, Milz, Nieren, Nebennieren, Ovarien u. a. Organen oder nur auf die Milz selbst beschränkt, vor. Neben der Wucherung des erythrocytären und leukocytären Gewebes findet sich in ähnlichen Fällen auch eine Wucherung der Megakaryocyten, was zu eigenen Namengebungen Anlaß gegeben hat, wie Spleno-

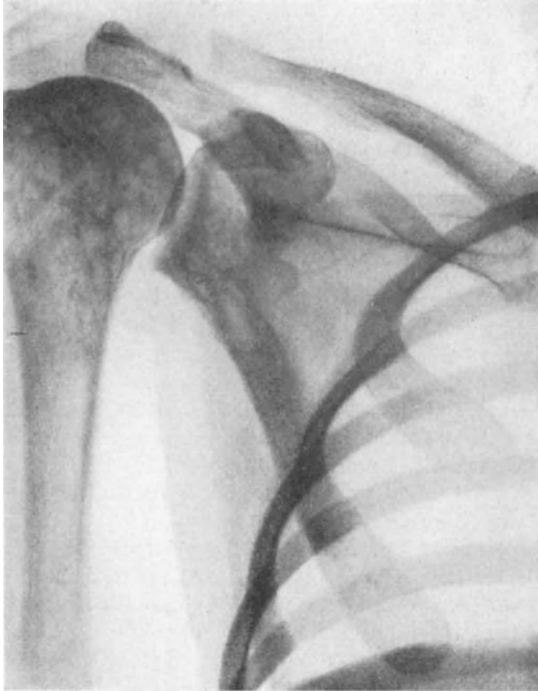


Abb. 128. Knochenstruktur im Röntgenbild bei VAUGHANScher Myelosklerose. (Aus VAUGHAN und HARRISON.)

megalie myeloide megacaryocytaire amyelocytémique (EMILE-WEIL, CHEVALIER und SÉE 1933) oder aleukämische megalocytäre Myelose (WAITZ und WARTER) oder hepatolienale hämatopoetische Endotheliose (LINDEBOOM). Ähnliche Bilder sind schon vor langem von deutschen Autoren, wie ASSMANN, STERNBERG und ASKANAZY beschrieben worden.

Wesen der Erkrankung. Es ist von manchen Autoren angenommen, daß die hierhergehörigen Krankheitsbilder eine deutliche Beziehung zu leukämischen Erkrankungen aufweisen. Sie sind vielfach als atypische Leukämien aufgefaßt worden. Aber die Besonderheit der von VAUGHAN und HARRISON vor allem sorgfältig studierten Veränderungen des Knochengewebes läßt doch eine sichere Unterscheidung zu. Mit Recht machen die genannten beiden Autoren darauf aufmerksam, daß vier Zelltypen dabei betroffen sind: Osteoblasten, Fibroblasten, Hämocytoblasten (= Erythro- und Myeloblasten) und Megacaryocyten. Alle diese vier Zelltypen stammen von demselben primitiven Mesenchymgewebe ab, und ihre gemeinsame Wucherung ist auf ein und denselben unbekanntem Reiz zurückzuführen. Es liegen hier ähnliche Verhältnisse wie bei den osteosklero-

tischen Anämien vor (s. S. 612), zu denen die VAUGHANSche Myelosklerosis nächste Beziehungen hat.

Verlauf und Prognose der Erkrankung sind relativ gutartig, jedenfalls viel gutartiger als die von Leukämien. Auch darin liegt ein wichtiger klinischer Unterschied zu letzteren. In der Mehrzahl der geschilderten Fälle dauerte die Erkrankung viele Jahre. Ätiologisch ist nichts Sicheres bekannt. STONE und WOODMAN machen auf tuberkulöse Herde aufmerksam; bei VAUGHAN und HARRISON lag in einem Fall eine RAYNAUD-ähnliche Gefäßerkrankung, im anderen Falle eine akute rheumatische Arthritis vor.

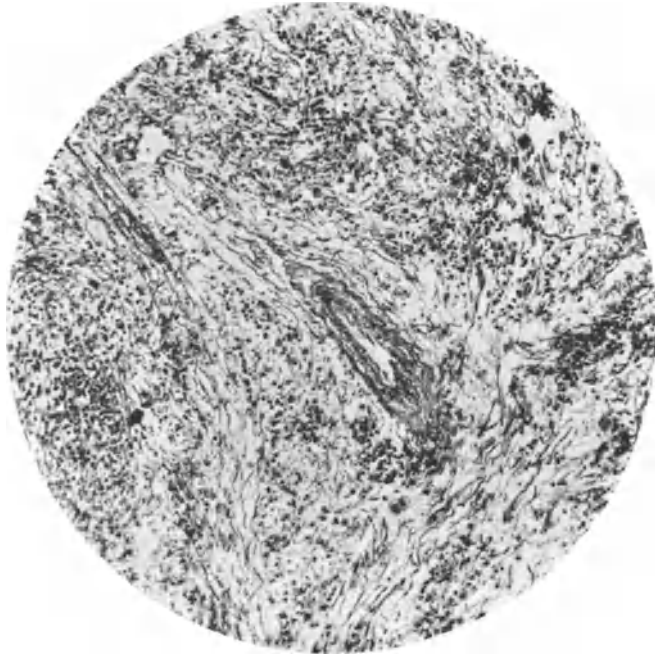


Abb. 129. Histologisches Bild des Knochenmarks bei Myelosklerose mit Fibrillenfärbung, um die Zunahme der Retikulumfasern zu zeigen. (Aus VAUGHAN und HARRISON.)

Die **Therapie** ist mit allgemeinen antianämischen Mitteln ohne Erfolg versucht worden. Röntgenbestrahlungen sind im Gegensatz zu Leukämien völlig erfolglos.

Differentialdiagnostisch kommt vor allem die Knochenmarkscarcinose in Frage, die ähnliche Blut- und Röntgenbilder der Knochen hervorrufen kann. Sorgfältige Durchuntersuchung, besonders im Hinblick auf einen Primärtumor, ist deshalb bei jedem leukoerythroblastischen Blutbild wichtig. Der große Milztumor weist allerdings auf die selbständige Erkrankung des Blutsystems hin.

b) Die akute Erythämie (Myelosis erythraemica, Malattia Di GUGLIELMO).

DI GUGLIELMO beschrieb unter der obengenannten Bezeichnung in den Jahren 1923—1938 ein scharf umrissenes Krankheitsbild, von dem bisher etwa 30 Beobachtungen in der Literatur vorliegen, die von diesem Autor selbst beobachtet oder aus der Literatur gesammelt worden sind. Eine zusammenfassende Darstellung darüber hat BASERGA mit einem Vorwort von FERRATA gegeben. Im Gegensatz zum oben beschriebenen Krankheitsbild setzt diese Erkrankung ganz akut mit höherem Fieber ein. Es findet sich eine starke Vergrößerung

von Milz und Leber. Im Blutbild imponiert eine erhebliche normochrome Anämie mit starker Vermehrung unreifer Erythroblasten, in manchen Fällen bis zu 250000 im Kubikmillimeter. Sie sind meist basophil oder polychromatisch. Häufig sind atypische Formen oft in Mitose mit verschiedenen Entartungszeichen („Paraerythroblasten“), nicht selten solche mit megaloblastenähnlicher Kernstruktur. Oft fehlt von den unreifen Erythroblasten zu den reifen jeder Übergang, so daß man in Parallele zum „Hiatus leucaemicus“ von „Hiatus

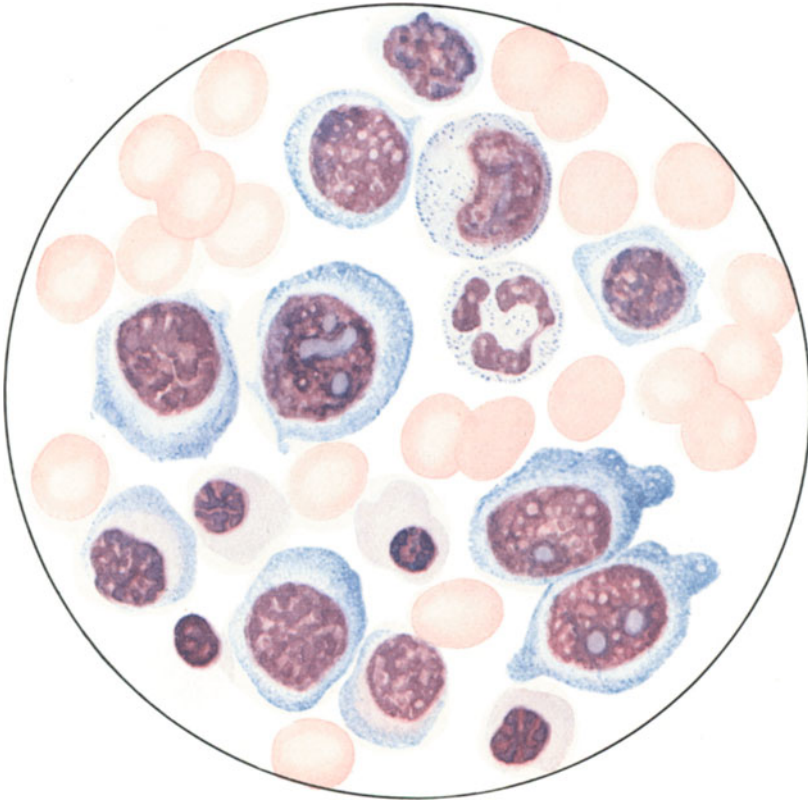


Abb. 130. Knochenmarkspunktat einer akuten Erythroblastose des Erwachsenen (Erythraemia acuta von DI GUGLIELMO). (Nach FIESCHI.)

erythraemicus“ spricht (DI GUGLIELMO). Die kernlosen Erythrocyten zeigen starke Anisocytose, Poikilocytose, JOLLY-Körper und CABOTsche Ringbildungen. Die weißen Blutkörperchen verhalten sich daneben sehr uncharakteristisch. Wohl besteht gewöhnlich eine Leukocytose, sogar bis zu 30000, aber die Differentialzählung ergibt außer einer mehr oder weniger ausgeprägten Linksverschiebung nichts Besonderes. Die Krankheit trifft also fast ausschließlich das erythrocytäre System. Dementsprechend liegt im *Knochenmark* (DI GUGLIELMO) eine starke Hyperplasie des erythropoetischen Gewebes mit Anhäufung unreifer und fehlgebildeter Erythroblasten vor (Abb. 130), daneben noch eine Wucherung der retikuloendothelialen Elemente. Die Granulocyten und ihre Vorstufen sind dagegen stark vermindert, ebenso die Thrombocyten, so daß hämorrhagische Diathesen häufig sind. Auch in Milz und Leber finden sich ähnliche metaplastische erythropoetische Blutbildungsherde von derselben Zusammensetzung wie im Mark. Die Erkrankung nimmt einen raschen Verlauf, der in wenigen

Wochen bis Monaten zum Exitus führt. Die Ursache ist völlig unbekannt; es können beide Geschlechter gleichmäßig und in allen Lebensaltern befallen werden. Die Prognose ist absolut infaust; alle therapeutischen Mittel, wie Leber, Eisen, Arsen oder Bluttransfusionen haben bisher versagt. Einen ersten Fall in Deutschland, der aber vielleicht mehr zu den Erythroleukämien gehört, hat STODTMEISTER mitgeteilt.

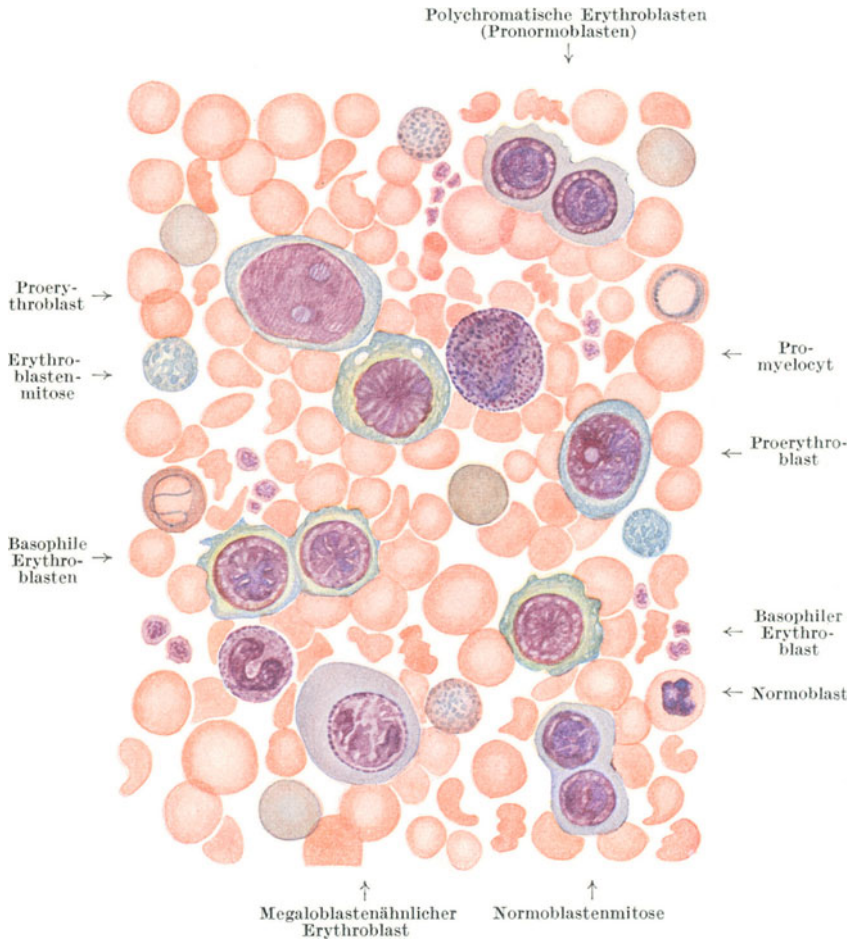


Abb. 131. Kombiniertes Übersichtsbild des peripheren Blutes eines Falles von *chronischer* Erythroblastose: Hochgradige Anisocytose und Poikilocytose, Polychromasie, basophile Tüpfelung, CABOTSche Ringe. (Kombiniertes Bild.) (Nach HEILMEYER und SCHÖNER.)

DI GUGLIELMO faßt diese akute Erythroblastose als das erythrocytäre Gegenstück zur akuten Myeloblastenleukämie auf. Wie dort die unreifen Myeloblasten, so geraten hier die unreifen Erythroblasten in ein plötzliches schrankenloses Wuchern mit metaplastischen Erythroblastenherden in Leber und Milz. ISRAËLS hat neuerdings einen mehr chronisch verlaufenden Fall dieser Art beschrieben; aber auch dieser kam nach über vier Monaten zum Exitus. Er imponierte zunächst als eine atypische myeloische Leukämie mit überwiegender abnormer Ausschwemmung von Erythroblasten; aber die Sternalpunktion ließ eine weitgehend normale Zusammensetzung der weißen Blutzellen

im Knochenmark bei gleichzeitiger enormer Wucherung der Erythroblasten erkennen: Auf 33 weiße Zellen trafen 67 kernhaltige Rote von zum Teil sehr unreifem megaloblastenähnlichen Charakter.

c) Die chronische reine Erythroblastose des Erwachsenen
(Typ HEILMEYER-SCHÖNER).

Das Wesen der DI GUGLIELMOSCHEN Erkrankung liegt in dem fudroyanten, rasch zum Tode führenden Verlauf. Die Krankheitsdauer bei dieser akuten Erythramie beträgt 18 Tage bis 2 Monate. Der Fall FIESCHIS mit 4½ Monaten

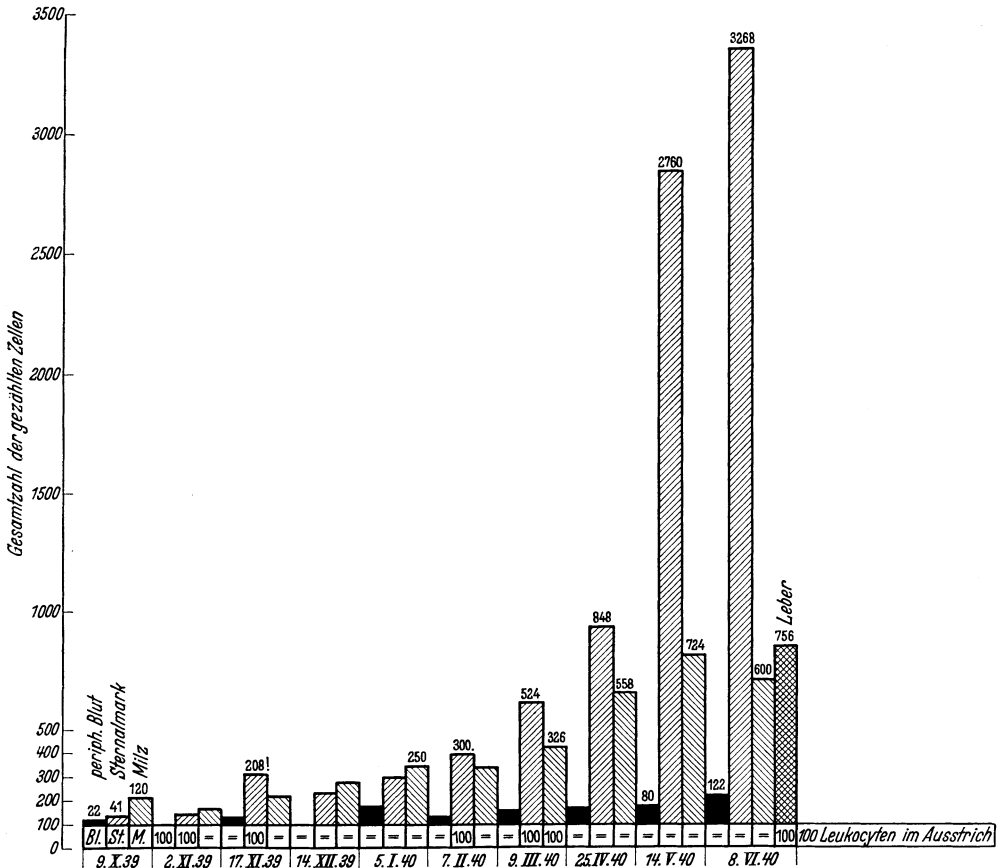


Abb. 132a. Anzahl der kernhaltigen Roten bezogen auf je 100 Weiße im peripheren Blut, im Sternalmarkausstrich und im Milzpunktat (sowie Leberpunktat) im Laufe der 8 Beobachtungsmonte.
(Nach HEILMEYER und SCHÖNER.)

stellt bereits eine Besonderheit dar und bildet vielleicht schon den Übergang zu der chronischen Form, die ihre reinste Ausprägung in dem von mir gemeinsam mit SCHÖNER veröffentlichten Falle zeigt.

Es handelte sich um einen 75jährigen Bäckermeister, der Mitte des Jahres 1938 mit Nasenbluten, allmählichem Appetitmangel, allgemeiner Schwäche und zunehmender Blässe erkrankte. Der Befund ergab einen hochgradigen Milztumor, Lebervergrößerung, allgemeine Abmagerung, leichten acholischen Ikterus, hochgradige Urobilinvermehrung im Harn und Stuhl; Hb 45%, Ery 2,1 Mill., F. I. 1,1, Leukocyten 5200, davon 16% Myelocyten, 10% Jugend, 8% Stab, 20% Segment, 1% Baso, 2% Lympho. Dazu 14% kernhaltige Rote verschiedener Reifegrade und zum Teil mit megaloblastischer Entartung (Abb. 131, S. 275). Besonders auffallend 80%₀₀ Retikulocyten mit vielen der unreifen Gruppen I und II

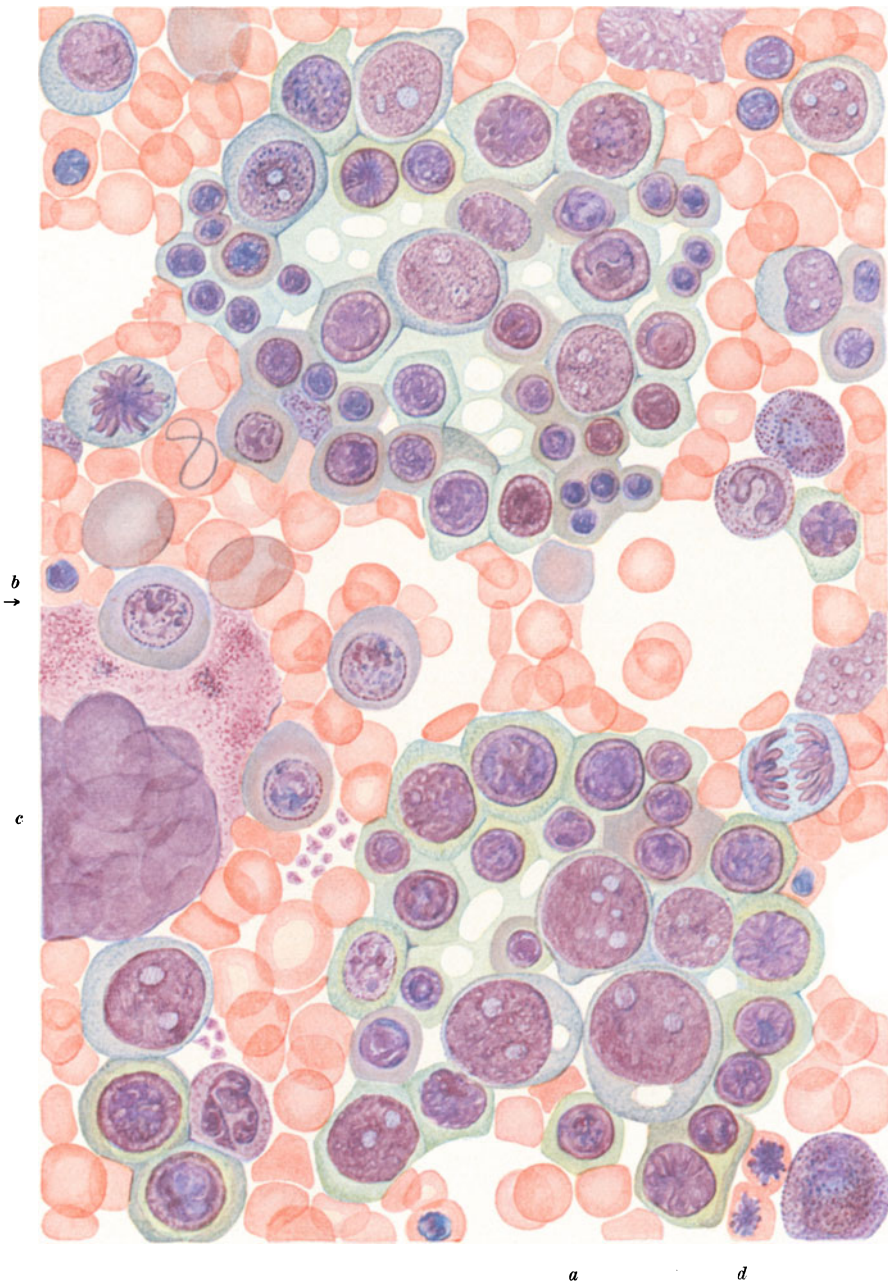


Abb. 133. Tupfpräparat eines Markbröckchens mit zwei Erythroblasteninseln, welche die proerythroblastische und erythroblastische Wucherung besonders deutlich zeigen. *a* Erythroblasteninsel mit 3 Proerythroblasten in der Mitte und Ausreifung nach der Peripherie zu. *b* Megaloblastische Fehlbildung eines Erythroblasten. *c* Riesenzelle. *d* Normoblast in Mitose. *e* Erythroblastenmitosen. (Nach HELMEYER und SCHÖNER.)

Knochenmark zeigt in diesen Fällen manchmal in fortgeschrittenen Stadien eine Neigung zu Atrophie, die auch FIESCHI im Endstadium seines akuten Falles beobachtete.

d) Die Erythroleukämien.

Zu trennen von den eigentlichen Erythroblastosen sind diejenigen Fälle, bei denen das Auftreten kernhaltiger Roter im peripheren Blut nur ein Vorstadium oder eine Begleiterscheinung einer echten Leukämie, meist einer akuten oder subakuten Myeloblastenleukämie darstellt. Die Zahl der kernhaltigen Roten kann im peripheren Blut die Zahl der Leukocyten sogar übersteigen. Auch zeigen die kernhaltigen Roten dabei vielfach die bei den Erythroblastosen beschriebenen pathologischen Entartungszeichen (megaloblastenähnliche Formen). Auch das übrige rote Blutbild ist immer stark alteriert. Es findet sich eine hochgradige Anämie mit starker Anisocytose und Poikilocytose. Färbeindex meist um 1,0, völlige Therapieresistenz. Das Knochenmark zeigt meist keine entsprechende Wucherung der Erythroblasten, sondern meist ein Myeloblastenmark. Die kernhaltigen Roten entstammen in der Hauptsache extramedullären Bildungsherden. Doch kommen auch Fälle zur Beobachtung (MOESCHLIN und ROHR), bei denen primär eine Wucherung der Erythroblasten auch im Knochenmark vorliegt, und erst im weiteren Verlauf kommt es dann zur Zurückdrängung der Erythropoese durch die Wucherung der Myeloblasten; die Zahl der kernhaltigen Roten geht dann auch im peripheren Blut mehr und mehr zurück, während die der Myeloblasten zunimmt, also genau der umgekehrte Prozeß, wie er bei dem oben von mir und SCHÖNER mitgeteilten Fall einer chronischen Erythroblastose vorlag.

Man hat bei manchen solchen Fällen den Eindruck, daß von dem leukotischen Prozeß gleichzeitig das erythropoetische und leukopoetische System ergriffen ist, und daß es dann im weiteren Verlauf erst zum Überwiegen der einen oder anderen Wucherung kommt. In den anderen Fällen, in denen die Erythropoese vorwiegend extramedullär erfolgt, kann es sich aber auch um eine Ersatzleistung für das im Mark bereits stark zurückgedrängte erythropoetische Gewebe handeln.

Die aplastischen und hypoplastischen und osteosklerotischen Anämien werden im Abschnitt „Knochenmarksaplasien“ abgehandelt.

6. Endokrine Anämien.

Für die normale Funktion des Knochenmarks, der Bluterneuerung und des Blutabbaus, ist ein geregeltes Zusammenspiel der endokrinen und vegetativ-nervösen Apparate, wie wir eingangs gezeigt haben (s. S. 38 ff.), eine wichtige Voraussetzung. Man müßte eigentlich auf Grund der physiologischen und tierexperimentellen Kenntnisse viel häufiger Störungen der Blutzusammensetzung bei endokrinen Erkrankungen erwarten. Gewiß sieht man bei Störungen der Keimdrüsenfunktion, der Hypophyse, der Nebennieren manchmal Anämien, in der Mehrzahl der Fälle aber trotz hochgradiger Erkrankungen dieser Drüsen nicht. Es beruht das zweifellos auf dem allgemein biologischen Gesetz der mehrfachen Sicherung, welche der Organismus immer dort zur Verfügung hat, wo lebenswichtige Konstanten — zu denen auch die normale Blutzusammensetzung gehört — aufrecht erhalten werden müssen. Bei Ausfall einer Drüsenfunktion tritt also offenbar eine weitgehende Ersatzleistung von einer anderen Stelle aus ein; dadurch erklären sich zwanglos viele widersprechende Berichte. Dazu kommt, daß nicht jede Anämie als endokrin verursacht angesehen werden darf, wenn man endokrine Züge dabei vorfindet. Solche kommen bei schweren Anämien nicht selten vor und erscheinen mir mehr von sekundärer als von primärer Bedeutung. Ich verweise hier auf die endokrinen Störungen, die man vielfach bei perniziöser Anämie, beim hämolytischen Ikterus und bei den schweren Eisenmangelanämien, besonders der Chlorose, vorfindet. Die hormonale Therapie

beseitigt in diesen Fällen die Anämie nicht, wohl aber bringt die richtige Behandlung der Anämie die endokrinen Abwegigkeiten zum Verschwinden. Hier liegt also eine klare Entscheidung vor, wie der Kausalzusammenhang zu werten ist. Trotzdem aber gibt es Anämien, deren endokrine Bedingtheit zweifelsfrei feststeht; sie sind jedoch viel seltener als der „klinische Blick“ leichthin glauben läßt. Am gesichertsten sind die Beziehungen der *Schilddrüse* zum erythrocytären System. Schilddrüsenentfernung bewirkt im Tierexperiment eine Verminderung der Regenerationsleistung des Knochenmarks, gleichzeitig aber auch eine Verminderung des Blutabbaus, also eine Einschränkung des Erythrocytenumsatzes und eine Senkung des Erythrocytenspiegels. Man kann diese letztere Wirkung als eine Anpassung an den geminderten Sauerstoffverbrauch deuten, und wir hätten darin eine Erklärung für den engen Konnex von Schilddrüse und dem sauerstoffübertragenden Erythrocytenorgan. Aber diese Erklärung reicht nur für die Tatsache der Hebung und Senkung des Erythrocytenspiegels in Abhängigkeit von der Schilddrüsenfunktion aus, während in Wirklichkeit der Schilddrüsen einfluß viel tiefer geht und auch die *Umsatzgröße*, d. h. die mittlere Lebensdauer der Erythrocyten erfaßt. Diese tiefere Wirkung läßt uns verstehen, daß der Ausfall der Schilddrüsenfunktion zu einer weitergehenden Störung Anlaß gibt, so daß nicht nur eine einfache Senkung des Erythrocytenspiegels, sondern eine echte Anämie mit den Zeichen einer ausgesprochenen Dysfunktion des Knochenmarks entsteht. Wir sehen dann eine deutliche Anisocytose, in schweren Fällen sogar Poikilocytose; der F. I. ist manchmal über 1 erhöht, so daß Verwechslungen mit perniziöser Anämie vorkommen (BALDRIDGE und GREENE). BOMFORD hat allerdings mehrfach echte Kombinationen von perniziöser Anämie mit Myxödemanämie beobachtet, die nur auf eine kombinierte Leberschilddrüsenbehandlung ansprechen, während die beiden Medikamente, jedes für sich allein gegeben, wirkungslos waren. Neben diesen hyperchromen Fällen gibt es beim Myxödem auch hypochrome Anämien. Behandelt man diese mit Schilddrüsenpräparaten, so steigt oft die Zellzahl auf normale Werte, während das Hb zurückbleibt. Erst durch Eisenzulage wird auch die Hb-Bildung normal (LERMANN und MEANS). Zweifellos liegt in diesen Fällen gleichzeitig ein Eisenmangelzustand vor, dessen Entstehungsmechanismus vielleicht in der häufigen Sub- und Anacidität des Magens beim Myxödem begründet liegt. Auch BOMFORD hat solche Fälle gesehen, die dabei Zungen- und Nagelveränderungen wie bei der essentiellen hypochromen Anämie aufwiesen, und nur durch kombinierte Eisen-Schilddrüsentherapie zu heilen waren.

Die einfache Myxödemanämie dagegen, die einen F. I. um 1 aufweist, ist durch Schilddrüsenextrakte oder durch Thyroxin allein heilbar, während alle anderen antianämischen Mittel vollkommen versagen. Der Schilddrüsenstoff erweist sich damit neben dem Eisen und dem Antiperniciosastoff als ein weiterer wichtiger Faktor der Blutzellenbildung.

Weniger klar liegen die Verhältnisse beim *Keimdrüsenhormon*. Zwar haben auch hier die Tierexperimente einen deutlichen Einfluß auf die Erythropoese erkennen lassen (s. S. 44), aber der totale Ausfall der Keimdrüsen ruft beim Menschen im allgemeinen keine Anämie hervor und die früher vielfach auf Keimdrüsenunterfunktion bezogenen Anämien, wie etwa die Chlorose halten einer strengen Kritik nicht stand. Aber es gibt vereinzelte Fälle, in denen ein solcher Zusammenhang unzweifelhaft ist. Einen solchen Fall hat F. HOFF in Würzburg in der Medizinischen Gesellschaft vorgestellt und sein Schüler GONNERMANN hat ihn publiziert.

Es handelt sich um einen 17jährigen Bäcker, der wegen einer hochgradigen Anämie von 34% Hb und 3 Millionen Ery. sowie einer Leukocytose von 12000 in die Klinik kam. Die Sternalmarkpunktion ergab eine ausreichende Erythropoese mit reichlich Normoblasten.

Die eingehende Untersuchung des Kranken ließ keine Ursache für die hochgradige Anämie erkennen, lediglich im Magensaft fehlte freie HCl. Es wurde deshalb an eine achylische Chloranämie gedacht und $\frac{1}{4}$ Jahr lang intensiv mit Eisen behandelt. Diese Therapie blieb jedoch, ebenso wie die vorausgegangene Arsen- und Leberbehandlung, völlig erfolglos. Da der pastöse Habitus des Kranken, sowie die unentwickelten Hoden und die fehlende Scham- und Achselbehaarung auffallend waren, wurde ein Behandlungsversuch mit Testikelhormon als Zuzug zu der weitergeführten Eisenbehandlung unternommen. Nun trat plötzlich eine deutliche Zunahme der Hb- und Ery.-Werte auf 76% und 4,4 Millionen ein; gleichzeitig nahmen auch Körpergewicht und Körpergröße zu. Nach Aussetzen der Hormonbehandlung gingen die Blutwerte wieder zurück, um auf neuerliche Behandlung wieder anzusteigen. In einem weiteren Versuch konnte außer mit Keimdrüsenhormon auch mit Hypophysenvorderlappenhormon (Preloban) ein eindeutiger Erfolg erzielt werden.

Ähnliche Fälle finden sich mehrfach in der Literatur (FILO, WERNER u. a.). Es sei auch an die ähnlichen Verhältnisse bei der FANCONI-Anämie (S. 289) erinnert. Da der Erfolg in dem Falle GONNERMANN stets nur im Zusammenhang mit Eisengaben erzielt wurde und die Anämie hochgradig hypochrom war (F. I. 0,6!), muß man annehmen, daß die Hormonwirkung in irgendeiner Weise in die Eisenverwertung für den Blutfarbstoffaufbau eingreift.

Mehrfach liegen Beobachtungen über einen Zusammenhang von Anämieentwicklung und *Hypophyse* bzw. *Hypophysenzwischenhirnsystem* vor. Solche Zusammenhänge erscheinen uns heute verständlich, nachdem wir wissen, daß im Zwischenhirn nervöse Apparate liegen, welche auf die Regulation des leukocyitären und erythrocytären Systems Einfluß haben. Mehrfach sind bei Läsionen Störungen der normalen Blutzusammensetzung geschildert worden, häufiger allerdings im Sinne von Polycythämie (s. S. 303) als von Anämie. Zu letzteren haben SNAPPER und Mitarbeiter mehrere Fälle mit pluriglandulären Störungen beschrieben, die sie auf eine primäre Dysfunktion der Hypophyse beziehen. Auch bei SIMMONDSScher Kachexie und cerebralen Magersuchten werden öfter geringe Anämien beobachtet. Einen schweren offenbar hierher gehörigen Fall habe ich 1933 in der Medizinischen Klinik Jena gesehen:

Der 47jährige Kanzlist kam mit einer schweren hämolytischen Anämie mit 20% Hb in die Klinik. Die Entwicklung seines Leidens konnte zum Teil auch an Hand von Krankengeschichten bis in den Krieg zurückverfolgt werden. Er war damals im Anschluß an eine schwere Grippe mit einem typischen Myxödem erkrankt. Im Laufe der folgenden Jahre traten akromegale Erscheinungen hinzu; die Füße wurden größer, Nase und Kinn nahmen beträchtlich an Größe zu, so daß die spätere versorgungärztliche Diagnose nicht mehr auf Myxödem, sondern auf Akromegalie lautete. Die eindrucksvolle Veränderung seines Gesichts ging auch aus mitgebrachten Photographien hervor. Gleichzeitig mit den akromegalen Veränderungen entwickelte sich eine Anämie, die anfangs wenig, später immer mehr einen hämolytischen Charakter annahm, und an der er schließlich zugrunde ging. Die Autopsie ergab eine starke Hämosiderose in Leber und Nieren, ein dunkelrotes Knochenmark auch in den langen Röhrenknochen, eine Splenomegalie, eine völlige bindegewebige Verödung der Schilddrüse und eine großzellige Hyperplasie des Hypophysenvorderlappens mit besonderer Vermehrung der Hauptzellen (Autopsie Prof. BERBLINGER). Die Resistenz der Erythrocyten war wenig verändert (0,48—0,36% NaCl). Ein sonstiger Grund für die außerordentliche Anämie ließ sich nicht auffinden, auch in der Familie war keine ähnliche Erkrankung zu eruieren, so daß der endokrin bedingte Charakter einen hohen Grad von Wahrscheinlichkeit besitzt.

Wieweit die Anämien, die wir manchmal in Begleitung des *Morbus Addison* sehen auf den Ausfall der Nebennierenfunktion zu beziehen sind, erscheint zweifelhaft, da man recht oft Fälle von Addison ohne jede Beeinträchtigung des roten Blutbildes sieht; denselben Standpunkt vertritt NAEGELI.

Ein Überblick über die Beobachtungen der endokrin bedingten Anämien zeigt, daß es meist polyglanduläre oder zentralnervöse Einflüsse sind, die zur Anämie führen können, während einzelne Drüsenausfälle, von der Schilddrüse abgesehen, meist ausgeglichen werden und deshalb gewöhnlich ohne Störung des roten Blutbildes verlaufen.

7. Avitaminotische Anämien.

Der Einfluß der Vitamine auf die rote Blutbildung und die durch Vitaminmangel hervorgerufene Störung derselben haben bereits mehrfach Erwähnung gefunden. Es sei deshalb hier nur mehr eine kurze Schlußzusammenstellung gegeben.

Über die Bedeutung des *Vitamin A-Mangels* für die Anämieentstehung liegen mehrfache Beobachtungen vor. Wenn auch im Tierversuch die Anämie nicht zu den regelmäßigen Folgen einer Vitamin-A-freien Ernährung gehört, so haben doch v. EULER und MALMBERG eine deutliche Abnahme der Retikuloeyten bei Ratten beobachtet und KÖSSLER, MAURER und LOUGHLIN über Anämien berichtet. Neuerdings fanden BLACKFAN und WOLBACH auch beim Menschen eine Atrophie des Knochenmarks, die durch Vitamin A-Mangel hervorgerufen war. Noch eindeutiger sind die Befunde von schwerer Anämie, über welche MAINZER und JOEL bei 5 Kindern berichten, von denen 2 unter alleiniger Zufuhr von Vitamin A, die 3 anderen in Verbindung mit Bluttransfusionen eine überraschend schnelle Regeneration des roten Blutbildes zeigten.

Die Blutarmut trat in diesen Fällen sehr akut oft mit Fiebererscheinungen, manchmal im Gefolge geringfügiger Infekte, wie Schnupfen und Bronchitis ein. Das klinische Bild erinnerte im Anfang an eine Lederanämie, war aber im Gegensatz zu jener nicht hämolytischer Natur, sondern beruhte auf einem Darniederliegen der Blutbildung. Milz und Leber waren stets vergrößert. Im Blutbild bestand eine ziemlich hochgradige Verminderung des Hb, in allen Fällen auf unter 50%; der F. I. schwankte wenig, zwischen 0,8—1,2. Im gefärbten Ausstrich war eine deutliche Anisocytose, Poikilocytose und leichte Polychromasie vorhanden; Retikuloeyten waren vermindert, Kernhaltige kamen vereinzelt vor, die Resistenz war normal. Die Leukocyten zeigten in der Regel eine Vermehrung, in einem Falle bis zu 40000 mit Linksverschiebung bis zu vereinzelt Myelocyten. Der Knochenmarksbefund ergab zahlreiche unreife Makroblasten und Normoblasten; nach Vitamin A-Zufuhr trat Ausreifung und Retikuloeytenvermehrung im peripheren Blute mit nachfolgendem Anstieg der Hb- und Ery.-Werte ein.

Außer Vitamin A-Gaben erwiesen sich Bluttransfusionen als besonders günstig, und ihre Wirkung ging über die eines reinen Blutersatzes hinaus. Die Verfasser vermuten, daß hierbei der Vitamin A-Gehalt des transfundierten Blutes eine Rolle spiele. Beim Zustandekommen der geschilderten Vitamin A-Mangelanämien scheint ein konstitutioneller Faktor mitzusprechen; denn 3 der von MAINZER und JOEL mitgeteilten Fälle waren Geschwister. Interessanterweise wird auch durch Überdosierung von Vitamin A im Tierexperiment eine Anämie erzeugt.

Bereits mehrfach wurden die Beziehungen des *Vitamin B-Mangels* zu Anämien berührt. Zwar kommt nach den Untersuchungen von SHIMAZONO die Beri-Beri-Anämie nicht durch das Fehlen des eigentlichen B₁-Faktors, sondern durch den Eiweißmangel der Nahrung zustande, was sich sowohl durch klinische Beobachtung wie durch Tierexperimente beweisen läßt. Aber zweifellos finden sich im gesamten Vitamin B-Komplex Faktoren, deren Fehlen die rote Blutbildung schädigt. Es muß hier vor allem an die megalocytäre Tropenanämie und an die tropische Schwangerschaftsanämie erinnert werden (s. S. 215), welche unter Zufuhr Vitamin-B-reicher Nahrung abheilen. Der diese Anämien verhütende Faktor ist jedoch unbekannt, aber nach den neuesten Berichten sicherlich verschieden von dem exogenen Faktor der perniziösen Anämie (L. WILLS), welcher ebenfalls dem Vitamin B-Komplex nahezustehen scheint (s. S. 187).

Für das eigentliche Vitamin B₂ (Laktoflavin) haben WHIPPLE und Mitarbeiter eine die Hb-Produktion fördernde Wirkung im Tierversuch nachgewiesen. Eine Laktoflavinmangelanämie ist jedoch bisher beim Menschen nicht beobachtet. Bei perniziöser Anämie ist das Laktoflavin völlig wirkungslos.

Im Tierexperiment haben neuerdings FOUTS, HELMER und Mitarbeiter bei Hunden durch eine Diät, welche kein Vitamin B₆ (Rattenantidermatitisfaktor)

enthielt, eine mikrocytäre, hypochrome Anämie hervorrufen können. Wieweit ähnliches beim Menschen vorkommt, ist noch nicht bekannt. In der Behandlung von Blutungsanämien und anderer Eisenmangelanämien hat B_6 keine Bedeutung.

Ziemlich klar liegen heute die Verhältnisse beim *Vitamin C*. Vitamin C-Mangel erzeugt eine Anämie, die nicht allein durch die skorbutischen Blutverluste hervorgerufen wird (METTIER, MINOT und TOWNSEND), sondern auf einem echten Mangel der Knochenmarkstätigkeit beruht. Sie wurde neuerdings von v. EULER und MALMBERG im Tierexperiment an Meerschweinchen eingehend studiert. Gaben von Ascorbinsäure, aber auch von Citrin führten dabei zu einer starken Retikuloeytenreaktion. Die Autoren sind der Ansicht, daß das C-Vitamin als Schutzstoff für das Hb fungiere, dessen Fehlen einen beschleunigten Erythrocytenzerfall sowie eine Hemmung der Neubildung bewirken soll. Nach anderer Meinung (ROMINGER, HEILMEYER und PLÖTNER) ist es ein wichtiger Faktor für die Resorption und Verwertung des Eisens.

Weniger klar liegen die Verhältnisse beim *Vitamin D*. Ein eindeutiger Einfluß auf die Blutbildung ist auf Grund klinischer Erfahrungen nicht vorhanden. Zwar ist die schwere Rachitis manchmal auch mit Anämie gepaart, aber ebenso oft kommen Rachitisfälle auch ohne Anämie vor; wahrscheinlich sind häufig bei der Rachitis außer dem Vitamin D-Mangel andere Ernährungsschäden (Eisenmangel, Vitamin A- und C-Mangel) vorhanden. Nach den Untersuchungen von SEYDERHELM und TAMANN ist allerdings ein Einfluß des D-Vitamins auf die Blutbildung wahrscheinlich, da ein dauernder Entzug der die Vitamin D-Resorption fördernden Galle beim Gallenfistelhund zur Anämie führt, welche durch Vitamin D-Gaben wieder geheilt werden kann. SEYDERHELM hat auch an Kranken, bei welchen eine hochgradige Fettresorptionsstörung und damit auch eine Störung der Vitamin D-Resorption vorlag, Anämien beobachtet, welche durch parenterale Vitamin D-Verabreichung etwas gebessert werden konnten. Ähnliches berichten BAAR und STRANSKY bei Kinderanämien mit Lebertranbehandlung.

In jüngster Zeit wurden im Tierversuch bei Kücken Anämien durch Ernährung mit *Vitamin-K-freier* Diät erzielt, welche nach Vitamin K-Zugaben in kurzer Zeit wieder abheilten (THAYER, MACKEE, MCCORQUODALE und DOISY). Ob solche Vitamin K-Mangelanämien auch beim Menschen vorkommen, woran bei Fällen mit langdauerndem Ikterus sehr zu denken wäre, ist vorerst noch nicht sichergestellt, aber wahrscheinlich.

8. Die Anämien des Kindesalters.

Auch die Anämien des Kindesalters wurden bereits mehrfach bei unserer nach pathogenetischen Gesichtspunkten gegliederten Darstellung berührt, und es ist mehr ein praktisches Bedürfnis, an dieser Stelle nochmals eine kurze Zusammenstellung der wichtigsten Formen zu geben und dabei auch jene Anämien des Kindesalters etwas ausführlicher zu schildern, die in unserer bisherigen Darstellung keinen Platz gefunden haben, weil ihre pathogenetische Stellung noch unsicher ist und deshalb eine Einreihung nicht möglich war.

a) Die Neugeborenenanämie

(*Anaemia neonatorum seu congenita, Neugeborenenerythroblastose*).

Anämien in den ersten Lebenstagen können durch die verschiedensten Ursachen ausgelöst werden. Vor allem kommen *Blutungen* der verschiedensten Art und Ursache in Frage, wie: Nabelblutungen, Bluterbrechen, Melaena, hämophile Blutungen und die ganz seltenen Fälle, bei denen ein Kind infolge schwerster Blutverluste der Mutter vor der Geburt mit einer echten kongenitalen

Anämie (wahrscheinlich Eisenmangelanämie) zur Welt kommt (Fall GREEN-THAL). Ferner sind es *bakterielle Infektionen*, die zur septischen Neugeborenenanämie führen. Diese entsteht, wie LEHNDORFF mit Recht betont, erst nach längerem Kranksein. Fieber, Leber- und Milzschwellung, septischer Ikterus, hämorrhagische Diathese, Eiterherde und vor allem der bakterielle Blutbefund sichern die Diagnose. Unter den Infekten bedürfen *Lues* und *Malaria* als Ursachen einer Anämie der besonderen Beachtung. Viel seltener sind es echte Blutkrankheiten, wie hämolytischer *Ikterus*, COOLEYSche Anämie oder *Leukämien*, die sich bereits in den ersten Lebenstagen manifestieren.

Neben diesen symptomatischen Neugeborenenanämien gibt es aber auch ein idiopathisches Krankheitsbild, das man als *Anaemia neonatorum* im engeren Sinne bezeichnet. Diese Erkrankung besitzt nahe pathogenetische Beziehungen zum *Hydrops universalis*, bei dem allerdings die Anämie oft nicht zur Entwicklung kommt, weil das Kind, falls es nicht schon intrauterin abgestorben ist, meist bald nach der Geburt zugrunde geht, ferner zum *Icterus gravis* der immer mit Anämie einhergeht; vom „*Icterus gravis*“ gibt es aber auch mildere Formen (*Icterus gravis non letalis*, FANCONI), bei denen es dem Geschmack des Autors überlassen bleibt, die Erkrankung als Ikterus oder Anämie zu bezeichnen. Hier gibt es einen fließenden Übergang zur A. n. ohne Ikterus. Man kann also nach dem Dargelegten 3 Formen der Neugeborenenanämie unterscheiden: 1. mit Hydrops, 2. mit Ikterus und 3. ohne Hydrops und Ikterus. Die letztere wäre die reine, primäre A. n., deren klinisches Bild in den letzten Jahren schärfer herausgearbeitet wurde, und die wir nach LEHNDORFF, dessen ausgezeichnete Darstellung ich im wesentlichen folge, wie folgt definieren können: „Eine Blutarmut, die meistens um das Ende der ersten Woche einsetzt, sehr oft plötzlich aus voller Gesundheit. Sie ist ein monosymptomatisches Leiden; es gibt außer Blässe kein anderes Krankheitszeichen. Ein weiteres Merkmal ist die ausgesprochene Tendenz zur Heilung, die spontan eintritt und definitiv bleibt; schließlich ist noch ein negatives Moment, das Fehlen aller anämisierenden Faktoren hervorzuheben.“

Vorkommen. Die A. n. ist ein verhältnismäßig seltenes Leiden, wenn auch zugegeben ist, daß es häufig übersehen wird. Die befallenen Kinder stammen fast immer von kräftigen gesunden Eltern ab und kommen zur richtigen Zeit und mit normalem Gewicht ohne Blutarmut zur Welt. Eine Besonderheit, die vielleicht pathogenetisch bedeutsam ist, liegt darin, daß es niemals das erste Kind ist, welches erkrankt, sondern immer erst die später geborenen.

Das klinische Bild ist äußerst symptomarm. Es beschränkt sich auf die Zeichen der Anämie in Form von Blässe der Haut und der Schleimhäute bei Fehlen aller anderen Erscheinungen. Die geringe Störung des Allgemeinbefindens ist auffällig. Die Erkrankung beginnt gewöhnlich am Ende der ersten Lebenswoche, so daß der Ausdruck „kongenital“ unzutreffend ist. Das Einsetzen der Anämie erfolgt ziemlich akut, aber ohne jedes Fieber und ohne sonstige klinische Erscheinungen. Milz und Leber können vergrößert sein, aber bei der einfachen Form gewöhnlich nicht hochgradig, im Gegensatz zu den mit Hydrops oder *Icterus gravis* verlautenden Fällen. Ein leichter Ikterus kommt auch bei der einfachen A. n. vor, schon weil dieser in den ersten Lebenstagen physiologisch ist; aber er kann auch stärker betont sein, wie es überhaupt Übergangsformen zum *Icterus gravis* gibt.

Das **Blutbild** ist durch eine verhältnismäßig geringe Alteration der Erythrocytenformen gekennzeichnet (Abb. 134). Die Anämie ist stets hochgradig, immer unter 50% Hb, die Erythrocytenzahl entsprechend sogar oft unter 1 Million. Der F. I. liegt über 1. Die Anämie ist also hyperchrom und makrocytär. Anisocytose und Poikilocytose fehlen meist, worin sich der große Unter-

schied zur COOLEYSchen Anämie bemerkbar macht. Wechselnd ist das Auftreten der Kernhaltigen; sicher sind diese kein obligates Zeichen. Ihr Auftreten steht auch nicht in strenger Beziehung zur Anämie. Oft sind sie temporär vermehrt, um in anderen Phasen zu fehlen oder nur vereinzelt vorhanden zu sein. Bei den Fällen, die kombiniert mit Icterus gravis auftreten, beherrscht allerdings die *Erythroblastose* zusammen mit dem Milz- und Lebertumor das Bild.

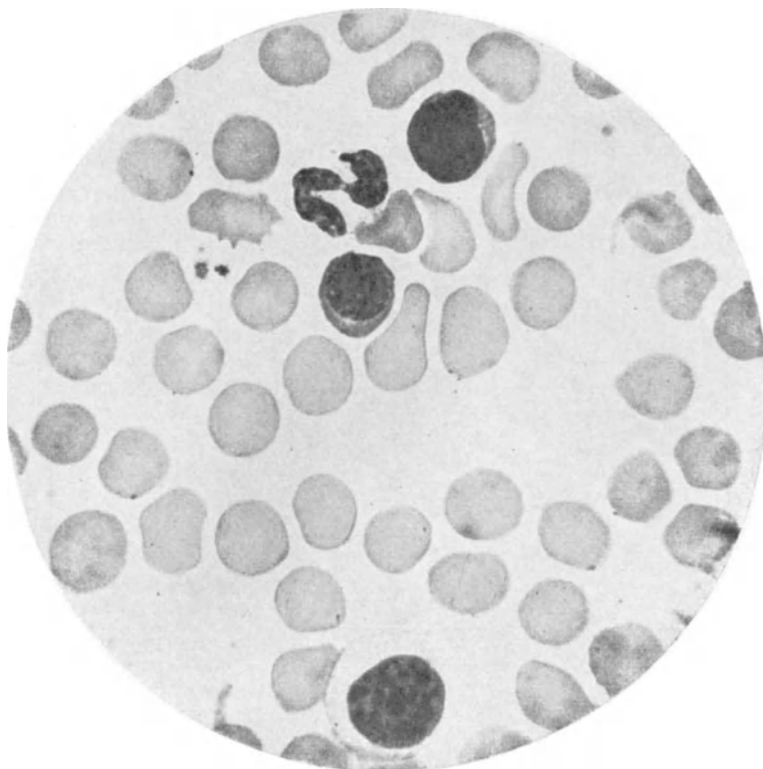


Abb. 134. Peripheres Blut bei Anaemia neonatorum: Trotz schwerer Anämie sind die Erythrocyten gut geformt; in der Mitte ein Normoblast, daneben ein Polymorphkerniger und ein Granulocyt, rechts daneben ein Myelocyt. (Nach PASACHOFF und WILSON.)

Die Zahl und Zusammensetzung der Leucocyten sind ebenfalls nicht gesetzmäßig; die Befunde schwanken zwischen Leukopenie bis zu hochgradiger Leukocytose.

Verlauf und Prognose. Die Prognose der einfachen Form ohne Ikterus ist sehr günstig, wenn auch vereinzelt Todesfälle vorgekommen sind. Die Fälle mit Ikterus sind dagegen sehr ernst zu beurteilen; der Icterus gravis familiaris hat eine Mortalität von 80%, der Hydrops congenitus von 100%. Für die Auffassung der Erkrankung wichtig ist aber die Tatsache, daß auch die mit hochgradiger Erythroblastose einhergehenden ikterischen Fälle vollständig ausheilen können, was uns zeigt, daß die Erythroblastose nur eine reaktive Erscheinung ist, die nichts mit einer leukämieartigen Systemerkrankung zu tun hat. Die einfache A. n. heilt gewöhnlich in wenigen Wochen bis Monaten aus.

Pathologisch-anatomisch zeigt die einfache Form der A. n. lediglich eine Anämie der Organe ohne alle extramedullären Blutbildungsherde, während bei

den Fällen mit Icterus gravis gewöhnlich Leber, Milz und andere Organe von erythroblastischen Herden durchsetzt sind.

Die Therapie der Wahl sind Bluttransfusionen oder Blutinjektionen intraperitoneal oder intramuskulär. Sie sollen bei allen Fällen unter 30% Hb angewandt werden. Auch Lebertherapie soll nützlich sein; daneben wurde Eisen und Kupfer versucht mit fraglicher Wirkung. Die Bluttransfusionen müssen meist mehrmals vorgenommen werden, da anfangs nicht selten die Hb-Zahlen

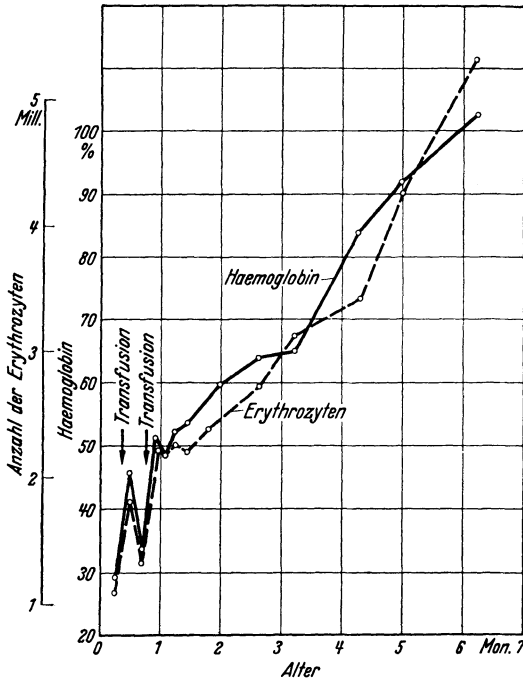


Abb. 135. Kurven für Hämoglobin und Erythrocyten in einem typischen Fall von Neugeborenenanämie nach Behandlung mit Bluttransfusionen. (Beobachtung von PASACHOFF und WILSON.)

wieder absinken (Abb. 135). Beachtung verdient der Vorschlag von BERNHEIM und KARRER, die Mütter in den letzten Schwangerschaftsmonaten Leber essen zu lassen; die Neugeborenenanämie soll sich dadurch verhindern lassen; ein sicherer Beweis dafür dürfte schwer zu erbringen sein.

Die Pathogenese ist noch weitgehend unklar. Es ist an ein temporäres Fehlen des Antiperniciosaprinzipis gedacht worden (WINTROBE und SHUMACKER), womit die Neugeborenenanämie an die Seite der perniziösen Anämie gerückt würde. Andere dachten an die Einwirkung eines Schwangerschaftstoxins (deLANGE), was für den Hydrops congenitus und den Icterus gravis sehr naheliegend ist; aber es ist damit nicht zu erklären, warum die Erkrankung so akut erst am Ende der ersten Lebens-

woche entsteht und dann spontan wieder abheilt. Am besten mit den Tatsachen zu vereinbaren erscheint mir die Erklärung LEHNDORFFS, der die Erkrankung im Sinne einer allergischen Knochenmarksreaktion vielleicht auf Placentareiweiß, mit dem das Neugeborene im Augenblick der Geburt überschüttet wird, auffaßt.

b) Die Frühgeburtenanämie.

Diese steht mit der vorzeitigen Unterbrechung der Schwangerschaft im engsten Zusammenhang. Die Anämie tritt um so hochgradiger auf, je unreifer das Kind zur Welt kommt. Bei Früchten unter 2000 g wird sie fast nie vermißt. Die Ernährung hat auf die Entstehung der Anämie keinen Einfluß. Die Kinder kommen mit normaler Erythrocytenzahl zur Welt. Die physiologische Abnahme der Erythrocytenzahl vom Tage der Geburt an, die normalerweise in der 4. Woche aufhört, schreitet jedoch in diesen Fällen weiter fort und erreicht in 6—10 Wochen gewöhnlich den tiefsten Stand; zu dieser Zeit erreicht auch der Serumeisen Spiegel seinen Tiefpunkt (ALBERS); in dieser Zeit tritt die Frühgeburtenanämie mit einem Hb-Gehalt von 50% und darunter am deutlichsten zutage. Die Erythrocytenwerte liegen gewöhnlich nicht ganz so tief wie die Hb-Werte; die Anämie ist also eine hypochrome. Erythrocytenzahlen unter 3 Millionen müssen

den Verdacht auf andere schädigende Faktoren lenken. Im Blutausschrieb zeigen die Erythrocyten, abgesehen von der Farbstoffarmut keine besondere Abweichung von der Norm; kernhaltige Formen sind selten, die Retikuloocyten leicht vermehrt. Im weißen Blutbild findet man oft eine Leukopenie und Lymphocytose (HERZ).

Bereits STÖLTZNER, der zuerst die Aufmerksamkeit auf die Frühgeburtenanämie gelenkt hat, sah die Ursache in einem Eisenmangel. Da die fetalen BUNGESchen Eisendepots erst in den letzten Schwangerschaftsmonaten angelegt werden, kommt das frühgeborene mit einer mangelhaften Eisenausstattung zur Welt. Diese Depots sind wichtige Reserven für die Blutbildung des heranwachsenden Kindes, deren Fehlen zu einer Eisenmangelanämie führen kann. Zweifellos spielt dieser Faktor bei dem besonders tiefen Abstürzen der Hb-Werte eine Rolle, wie ALBERS eindeutig nachgewiesen hat. Wenn als Gegengrund gegen diese Auffassung die Unwirksamkeit der Eisentherapie angeführt worden ist, so mag das an der mangelhaften Resorbierbarkeit vieler, namentlich älterer Eisenpräparate liegen. Mit Ferropräparaten, eventuell mit Unterstützung durch Vitamin C, gelingt es nach neueren Berichten sicher, das Absinken des Hb unter 70% zu verhüten (SCHOLZ). Bis zu diesem Werte ist aber die Hb-Verminderung „physiologisch“ und vielleicht durch eine gewisse Unreife der Hämatopoese bedingt (MAGNUSSON). In allerneuesten Untersuchungen über das Serum Eisen der Frühgeborenen, die VAHLQUIST (Uppsala 1941) ausgeführt hat, wird die Auffassung der Spätanämie der Frühgeborenen als Eisenmangelanämie voll bestätigt.

c) Die Anaemia pseudoleucaemica infantum (JAKSCH-HAYEM-LUZET).

Die nosologische Stellung dieser Anämieform ist besonders schwierig und lebhaft umstritten; immer noch schwebt über dem ganzen Krankheitsbild ein großes Fragezeichen. Wir stehen hier vor demselben Vorgang, der bei vielen in älterer Zeit geprägten Krankheitsbildern zu beobachten ist: Die moderne analytische Forschung löst einen ursprünglich einheitlich gesehenen Krankheitskomplex in pathogenetisch und ätiologisch verschiedene Bilder auf, die nur äußerliche Merkmale gemeinsam besitzen. So ist auch die JAKSche Anämie heute bereits ein Sammeltopf, in dem allmählich immer weniger zurückbleibt. Die Entdeckung der COOLEYSchen Anämie sowie der osteosklerotischen Anämien hat diese mit demselben Blutbild einhergehenden Formen bereits scharf herausheben lassen. Was zurückbleibt, ist offenbar mehr ein Symptomkomplex als eine Erkrankung sui generis. NÄGELI betrachtete sie als biologische Variante einer beliebigen sekundären Anämie, OPITZ als Ausdruck einer konstitutionsbedingten besonderen Reaktion auf Nahrungsschäden, GITTINS als regeneratoische Phase einer hämolytischen Anämie und ROMINGER wenigstens für einen Teil der Fälle als Antwort der Milz auf einen Infekt, wobei es zu myeloischer Reaktion des Milzgewebes und gesteigerter Hämolyse kommt.

Sicher ist von all dem nur, daß es sich bei der JAKSchen Anämie nicht um eine leukämische Erkrankung handelt, sondern um eine reaktive Eigentümlichkeit des frühen Kindesalters, in welchem die blutbildenden Organe eine gesteigerte Ansprechbarkeit besitzen.

Das Blutbild (Abb. 136, S. 288) der JAKSchen Anämie ist außer durch die Verminderung des Hb und der Erythrocytenzahl mit wechselndem F. I. durch das zahlreiche Auftreten kernhaltiger Roter in Form von Normoblasten und Makroblasten, durch Poikilocytose, Polychromasie und basophile Punktierung, sowie durch starke Leukocytose mit Auftreten unreifer Formen bis zu den Myelocytten, ja selbst Myeloblasten, charakterisiert. Manchmal besteht auch starke Mononukleose.

Die Kinder sehen fahlgelb und welk aus; manchmal bestehen auch Haut- und Schleimhautblutungen. Im Vordergrund steht ein starker, harter, nicht schmerzhafter Milztumor, der meist die Nabellinie überschreitet. Auch die Leber ist deutlich vergrößert, manchmal auch die Lymphdrüsen. Die Erkrankung setzt gewöhnlich zwischen dem 7.—16. Lebensmonat ein und tritt hauptsächlich bei Flaschenkindern und besonders in der ärmeren Bevölkerungsgruppe

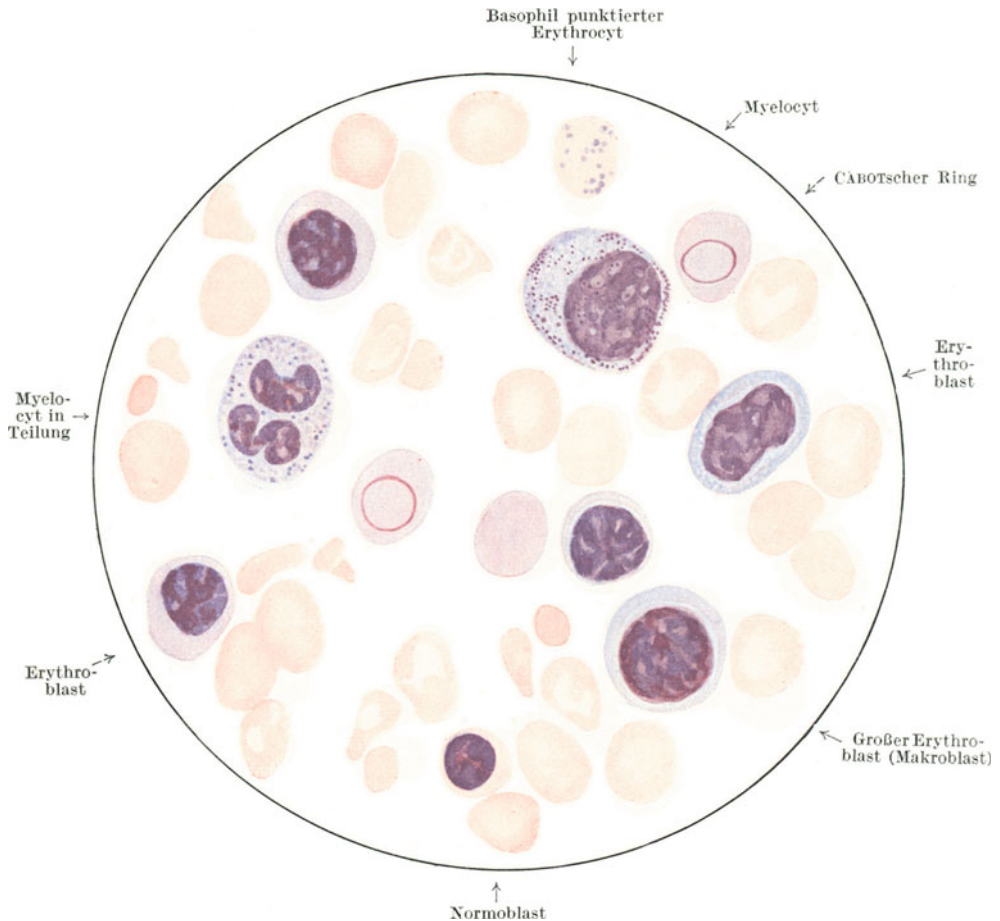


Abb. 136. Blutausstrich einer Anaemia pseudoleucaemia infantum. (Nach OPITZ.)

auf. Sie besteht meist mehrere Monate bis Jahre, um dann allmählich spontan auszuheilen. Recht oft findet sich eine begleitende Rachitis, welche aber ätiologisch nicht in Frage kommt. Gegenüber enteralen und katarrhalischen Infekten der Luftwege sind die Erkrankten besonders anfällig. Es ist kein Zweifel, daß das beschriebene Bild meist rein symptomatisch durch Ernährungs- und Infektionsschäden — manchmal durch einen eindeutigen Kuh- oder Ziegenmilchschaden — wahrscheinlich auf dem Boden einer besonderen Konstitution erzeugt wird, wofür die Befunde KLEINSCHMIDTS an Zwillingen und Drillingen sprechen. Auch Lues und Malaria können das Blutbild der JAKSchen Anämie erzeugen. Ob es außer diesen symptomatischen Formen eine idiopathische Erkrankung gibt, welche nicht der COOLEYSchen Anämie angehört, ist vorerst noch unentschieden, wird aber von manchen Pädiatern bejaht (LEHNDORFF u. a.).

d) Die alimentären Anämien des Kindesalters

wurden — bereits nach pathogenetischen Gesichtspunkten getrennt — gemeinsam mit den Erwachsenen anämien besprochen (s. S. 112 und 216). Sie treten unter zwei verschiedenen Formen auf, welche zwei verschiedenen pathogenetischen Mechanismen entsprechen. Die erste Form ist die der hypochromen-chlorotischen alimentären Anämie, deren Entstehung auf Grund eines Eisenmangels heute nicht mehr zu bezweifeln ist, wofür die jüngsten Untersuchungen von ALBERS und VAHLQUIST mit meiner Methode Beweis genug sind. Unter den Kinderärzten haben vor allem ROMINGER in Deutschland und HELEN MACKAY in England diese Ansicht vertreten und mit Beweisen belegt. Die zweite Form ist die der hyperchromen makrocytären Ernährungsanämie, welche mit dem „embryonalen Blutbildungstyp“ verläuft, um diese alte EHRLICHsche Anschauung, die in der pädiatrischen Literatur noch zu Hause ist, zu gebrauchen. Diese Anämieform tritt am stärksten bei der Ziegenmilchanämie in Erscheinung, von der es aber auch hypochrome Formen gibt. Die hyperchrome Form heilt nicht auf Eisen, sondern auf Lebergaben oder Hefeextrakte ab. Sie geht oft mit spruceartigen Erscheinungen, wie Fettstühlen, einher. Ob die eine oder andere Form der Ziegenmilchanämie auftritt, hängt vielleicht auch von der Beschaffenheit der Ziegenmilch selbst ab, wie ROMINGER aus Tierversuchen schließt. Die alte Auffassung, daß bei der Entstehung der alimentären Anämien ein aktiv schädigendes Gift eine Rolle spiele, ist heute von der Mehrzahl der Autoren zugunsten der Mangeltheorie verlassen. Bei der hyperchromen Anämieform ist an einen Mangel eines in der Hefe und Leber enthaltenen Vitamins zu denken, welches jedoch nicht mit dem Nahrungsfaktor der echten perniziösen Anämie identisch ist.

e) Konstitutionelle infantile perniciosoähnliche Anämie (FANCONI).

Die zuerst von FANCONI 1927 bei 3 Brüdern im Alter zwischen 5—7 Jahren festgestellte Erkrankung stellt eine chronische, zum Teil mit Remissionen fortschreitende Anämie mit Leukopenie und Thrombopenie, aber ohne gesteigerte Hämolyse dar, welche zusammen mit Bildungsfehlern, wie Mikrocephalie, Hodenatrophie und abnormen Pigmentierungen auftritt.

Das Blutbild der FANCONISchen Fälle war hyperchrom, hatte ein hohes Zellvolumen und einen erhöhten F. I. Das Knochenmark zeigte eine unvollständige Atrophie mit Ersatz durch Fettmark und dazwischen eingestreuten Blutbildungsherden. Ähnliche Fälle wurden später von UEHLINGER, VAN LEEUWEN und EMILE-WEIL berichtet, von letzterem unter dem Titel „Aplastische infantile funikuläre Myelose“.

Das familiäre Auftreten, das Fehlen aller Umwelteinflüsse, das Auftreten nur im Kindesalter und die Erfolglosigkeit aller therapeutischen Maßnahmen sprechen eindringlich für eine genotypisch bedingte hypoplastische Markanlage, welche mit anderen Anlagefehlern, wie Hypogenitalismus, Mikrocephalie, Ohr- und Fingeranomalien u. a. gekoppelt auftritt.

II. Die Hämoglobinurien.

Unter Hämoglobinurie versteht man bekanntlich im Gegensatz zur Hämaturie die Ausscheidung eines Harns, der keine Blutkörperchen, sondern nur gelösten Blutfarbstoff enthält. Die Diagnose ist also nur durch die Feststellung des Blutfarbstoffs im Harn entweder spektroskopisch oder mit den bekannten chemischen Proben (Benzidinreaktion) und durch gleichzeitige Mikroskopie des Harnsediments mit der Feststellung des Fehlens der Erythrocyten zu stellen. Seitdem LICHTHEIM (1878) und PONFICK (1883) erstmals auf diese Erscheinung aufmerksam

gemacht und ihre grundsätzliche Abtrennung von dem banaleren Vorgang der Hämaturie durchgeführt haben, hat die Hämoglobinurie ein steigendes theoretisches und klinisches Interesse gefunden.

Schon PONRICK hat eine wichtige Voraussetzung für die Hämoglobinurie in der vorausgehenden Hämoglobinämie erkannt und damit das Wesentliche des Vorgangs in der primären Auflösung der roten Blutkörperchen innerhalb der Blutbahn gesehen. Damit erscheint die Hämoglobinurie als ein Sonderfall des allgemeinen Hämolysevorgangs, und es bedarf der Erklärung, warum es dabei manchmal zum Übertritt des Hb in den Harn kommt, manchmal nicht.

Tritt eine Auflösung der Erythrocyten in der Strombahn ein, wie es z. B. durch Injektion destillierten Wassers experimentell herbeigeführt werden kann, so sehen wir einen raschen Abbau des Hb zu Gallenfarbstoff, ein Vorgang, an dem das RES, besonders Milz und Leber, beteiligt sind; hält sich die Hämolyse dabei in bestimmten Grenzen, so tritt kein Hb in den Harn über. Erst wenn die Leistungsfähigkeit dieses Abbaumechanismus nicht mehr ausreicht, d. h. also mehr Hb in der Zeiteinheit frei wird, als umgesetzt werden kann, so wird das im Blute frei gelöste Hb über einen gewissen renalen Schwellenwert hinaus, sich anhäufen und damit in den Harn übertreten. Wir besitzen neuere tierexperimentelle Untersuchungen von WHIPPLE und seinen Mitarbeitern über diesen renalen Schwellenwert des Hb im Blut. Sie fanden ihn beim Hund bei etwa 150 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Das würde auf den Menschen umgerechnet bedeuten, daß mehr als rund 12 g Hb (d. s. etwa 2% des Gesamt-Hb) im Blute vorhanden sein müssen, um diesen Schwellenwert zu erreichen. Diese Zahl stimmt gut mit älteren Beobachtungen überein (SCHURIG), nach denen Hb-urie dann in Erscheinung tritt, wenn etwa $\frac{1}{60}$ des gesamten Hb-Bestandes frei in der Blutbahn zirkuliert. WHIPPLE und seine Mitarbeiter haben weiterhin gezeigt, daß bei wiederholtem Auftreten der Hb-ämie der Schwellenwert auf annähernd die Hälfte absinken kann, eine Tatsache, die auch bei den menschlichen Hb-urien vielleicht bedeutungsvoll ist. Wie diese Betrachtung zeigt, spielt für das Zustandekommen der Hb-urie neben der Tatsache des intravasalen Blutzerfalls auch der Schwellenwert der Niere und vor allem der Zeitfaktor beim Hämolysevorgang eine ausschlaggebende Rolle. An sich können außerordentlich große Mengen von Hb vom RES verarbeitet werden, wie das Beispiel des hämolytischen Ikterus und seiner Krisen zeigt, wo in wenigen Tagen der gesamte Hb-Bestand zur Auflösung kommt, ohne daß Hb-urie eintritt. Das Studium der Umsätze dieser Fälle zeigt uns, daß dabei 100 g Hb und mehr an einem Tage zum Zerfall gebracht werden können, ohne daß es zum Übertritt des Blutfarbstoffes in den Harn kommt, während umgekehrt bei manchen Hb-urien viel kleinere Beträge von Hb zur Hämolyse gelangen, wie aus der geringen Änderung der Erythrocytenzahl hervorgeht. Es ist also mehr die Plötzlichkeit des Zerfalls, welche zur Anhäufung frei gelösten Hbs über den Schwellenwert führt. Damit sind unsere theoretischen Vorstellungen zu einer wichtigen Voraussetzung der Hb-urie gelangt, die sich klinisch vollauf bestätigt, nämlich der des *Paroxysmus*. Jede Hb-urie ist in Wirklichkeit eine „paroxysmale“. Fehlt dem Ereignis der intravasalen Hämolyse die Plötzlichkeit, so kommt es eben nicht zur Hb-urie, sondern zur Umsetzung des Hb in Gallenfarbstoff und damit zum hämatogenen Ikterus. Eine nicht paroxysmale Hb-urie wäre nur dann denkbar, wenn die Umsetzung des Hb zum Gallenfarbstoff eine schwere Störung erlitten hätte oder wenn der Schwellenwert der Niere abnorm tief vermindert wäre. Beides ist bis heute nicht bekannt, zum Teil allerdings auch deshalb, weil dahingehende Untersuchungen nicht durchgeführt worden sind.

Das klinische Bild des plötzlichen zur Hb-urie führenden Blutzerfalls weist unabhängig von der Ätiologie bei den verschiedensten Fällen eine weitgehende

Ähnlichkeit auf: Unter Frösteln, begleitet von Unbehagen und Übelkeit, die sich bis zum Erbrechen steigern kann, tritt ein mehr oder weniger hoher Fieberanstieg mit Pulsbeschleunigung ein. Nach oft anfänglichem Blutdruckanstieg folgt nicht selten ein Blutdruckabfall, der in schweren Fällen zu bedrohlichem Kollaps führen kann. Auf der Höhe des Fiebers wird eine zunächst geringe Menge eines trüben, dunkelbraunroten bis schwarzen Harns entleert, der reichlich Oxy-Hb, nach längerem Stehen auch Met-Hb und Eiweiß enthält. Allmählich unter Fieberabfall tritt dann eine reichlichere Sekretion eines helleren und rötlicheren Harns ein. Nach 24 Stunden ist der Anfall wieder abgeklungen. In den schwersten Fällen von Hämoglobinurie, wie wir es beim Schwarzwasserfieber sehen, kann es durch Verstopfung der Harnkanälchen zu tödlicher Anurie kommen. Schon wenige Stunden nach dem Einsetzen des Blutzerfalls kommt es regelmäßig zur Schwellung von Leber und Milz, welche der Schwere der Blutzerstörung parallel zu gehen pflegt; gleichzeitig tritt der *hämatogene Ikterus* mit indirekter Diazo-reaktion im Blutserum auf. Mit dem Abklingen der Hb-urie findet sich vermehrt Urobilin und Urobilinogen, daneben auch reichlich Uroerythrin. Das Harnsediment ist auf dem Höhepunkt des Anfalls sehr charakteristisch: Man findet reichlich gelbe bis braune Detritusmassen, daneben hyaline und granuliert Zylinder, sowie vereinzelt Leukocyten und Epithelien. Im Blutserum läßt sich freies Hb nachweisen, welches allmählich dem ansteigenden Bilirubin weicht.

Neben den voll ausgeprägten Formen gibt es auch *abortive Anfälle*, bei denen der Blutzerfall sozusagen unterschwellig bleibt, so daß es nicht zum Übertritt des Hb in den Harn kommt, wohl aber zur Bilirubinämie, zu Leber- und Milzschwellung, zu Urobilinurie, Uroerythrinurie und allgemeiner Hyperchromurie, sowie zu einem leichten hämatogenen Ikterus. Auch die subjektiven Erscheinungen sind in solchen Fällen sehr gering und bestehen nur in leichtem Unbehagen bei fehlender oder nur geringgradiger Temperatursteigerung. In den leichtesten Fällen weist nur die Vermehrung der Serum- und Harnfarbstoffe auf das stattgehabte Ereignis hin.

Hämoglobinurische Anfälle kommen im Gefolge zahlreicher bekannter pathologischer Vorgänge vor, und wir sprechen von symptomatischen Hb-urien; zum anderen steht der hämoglobinurische Paroxysmus so im Mittelpunkt des gesamten Krankheitsgeschehens, das man dieses danach benennt; wir sprechen von idiopathischen Hb-urien.

Die **symptomatischen Hb-urien** sollen hier nur in Kürze zusammengestellt werden, da ihre Kenntnis zur diagnostischen Abgrenzung von den idiopathischen Formen wichtig ist. Wir kennen folgende Gruppen:

1. Am bekanntesten ist die Hb-urie nach Einverleibung artfremden oder gruppenfremden Blutes (s. S. 91). Bei Einverleibung großer Mengen kann es zu schwersten Anfällen mit tödlicher Anurie kommen. Diese Form der Hb-urie ist schon seit Jahrhunderten bekannt und hat immer wieder zur Einstellung von Tierblutübertragungen oder auch von Menschenblutübertragungen vor Entdeckung der Blutgruppen geführt.

2. Sind es exogene Gifte, welche eine besondere hämolytische Fähigkeit besitzen. Hierher gehören Arsenwasserstoff, Schwefelwasserstoff, chlorsaures Kali, gallensaure Salze, Saponine, das Morchelgift (Helvellasäure), das Gift des Knollenblätterschwamms, das Abrin und Rizin, ferner Schlangengifte, sowie das Gift des Wurmfarns, das als *extractum filicis maris* besondere ärztlich praktische Bedeutung hat. Ich habe bereits zweimal einen hämolytischen Paroxysmus danach beobachten können.

3. Endogene Gifte bei manchen Infektionskrankheiten, besonders bei Sepsis, Typhus, Scharlach, Erysipel. Am bekanntesten ist die Hb-urie im Gefolge

der Malaria, bei welcher das „Schwarzwasserfieber“ stets eine schwerste meist tödliche Komplikation darstellt.

4. Als besondere Form einer Graviditätstoxikose.

5. Bei Verbrennungen, wobei offenbar eine echte thermische Schädigung der Erythrocyten vorliegt, sowie bei Verschüttungen und schweren Prellungen [traumatische Hb-urie (BYWATERS, SELBERG)].

6. Bei der Haffkrankheit, welche in Band I dieses Handbuches eine besondere Darstellung durch SCHITTENHELM erfahren hat.

7. Als seltenes Ereignis bei den hämolytischen Anämien, so beim konstitutionellen und erworbenen hämolytischen Ikterus (BATSCHWAROFF, BARTA und GÖRÖG) und seinen Verwandten (MARCHIAFAVA-Anämie). Nach dem eingangs geschilderten Vorgang ist das Auftreten der Hb-urie bei diesen Anämien erklärlich. Es bedarf nur einer plötzlichen Intensivierung des hämolytischen Geschehens, um das Hb in den Harn übertreten zu lassen. Jedenfalls spricht dieses Vorkommnis wiederum für die Hämolysintheorie dieser Anämien. Es ist verständlich, daß im Augenblick solcher akuter Intensivierungen die Hämolyse in höherer Konzentration als gewöhnlich im Blute vorhanden sein müssen und deshalb auch leichter nachweisbar werden (CHAUFFARD und VINCENT, DACIE, ISRAELS und WILKINSON u. a.). Es handelt sich also in diesen Fällen um denselben pathogenetischen Mechanismus, den wir bei den folgenden idiopathischen Formen von paroxysmaler Hb-urie vorfinden.

8. Umstritten ist die Frage der angioneurotischen Hb-urie und Hämaturie bei gesunden Nieren (KLEMPERER). MUMME hat kürzlich einen Fall von Hb-urie bei einer Nephritis mitgeteilt, bei welchem ein Hb-urischer Anfall während einer Ureterencystoskopie auftrat. Es muß daran gedacht werden, daß bei solchen seltenen Fällen durch lokalisierte Gefäßspasmen in der Niere eine Blutstase und dadurch eine Hämolyse in den Nierengefäßen mit folgender Hb-urie ausgelöst wird, wobei im Falle MUMMES die Auslösung der Gefäßspasmen durch den mechanischen Reiz der Cystoskopie bei einer schon geschädigten Niere angenommen wird.

Die idiopathischen Hämoglobinurien. 1. *Die Kältehämoglobinurie.* Nach einer Abkühlung wie etwa nach einem Spaziergang bei kaltem Wetter oder nach einem kalten Bade setzt der oben geschilderte Vorgang des hämoglobinurischen Anfalls ein. Die Kranken klagen dabei über Kopfschmerzen, Übelkeit, heftiges Kältegefühl besonders an Händen und Füßen, Schmerzen im Rücken und der Nierengegend, öfter auch über anginöse Beschwerden (MUMME) sowie über starke Müdigkeit; manchmal kündigt auch Harndrang und Brennen in der Harnröhre die Ausscheidung des Hb-haltigen Harns an. Objektiv findet man nicht selten während des Anfalls umschriebene Hautrötung oder urtikarielle Quaddelbildung. Besonders sind die der Kälte ausgesetzten Körperteile oft blaurötlich verfärbt.

Wie HOFF und KELS gezeigt haben und MUMME im wesentlichen bestätigen konnte, läßt sich ein zweiphasischer Ablauf des Paroxysmus in bezug auf das vegetative System erkennen: In der ersten sympathicotischen Phase findet sich Blutdrucksteigerung, Fieberanstieg, Leukocytose, Neutrophilie mit Linksverschiebung, Absturz der Lymphocyten und Eosinophilen, acidotische Verschiebung, Blutzuckersteigerung, Hämoglobinämie und Hb-urie. In der darauffolgenden parasympathicotischen Phase Abfall des Blutdruckes und des Fiebers, Leukocystensturz, Lymphocytose und Eosinophilie, Rückkehr der Acidose und des Blutzuckerspiegels zum Ausgangswert, Abfall der Hb-ämie und -urie. LOTZB konnte allerdings Blutzuckerschwankungen im Anfall nicht feststellen, auch keine ausgesprochene Leukopenie, wohl aber den Leukocytenanstieg im Anfall.

Im übrigen zeigt das Blutbild entsprechend der Schwere des Anfalls eine Verminderung der Erythrocyten, durchschnittlich um $\frac{1}{2}$ Million, welche meist

rasch wieder ersetzt wird. Häufen sich die Anfälle, so kommt es zur Anämie mit Polychromasie, Anisocytose, ja selbst Poikilocytose. Die PRICE-JONES-Kurve zeigte in dem Fall von LOTZE eine deutliche Rechtsverschiebung mit einem mittleren Durchmesser von fast 8μ ; diese Zunahme des Zelldurchmessers ist wahrscheinlich als Regenerationsmakrocytose zu deuten. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit nimmt im Anfall deutlich zu; übereinstimmend damit läßt sich eine Verschiebung der Eiweißkörper nach der grobdispersen Phase (Globulinvermehrung) nachweisen. Die Gerinnungsfähigkeit des Blutes wurde im Anfall oft verkürzt gefunden (WIDAL, PRIBRAM u. a.). Die Erythrocytenresistenz, ebenso wie die Blutplättchen zeigen keine gesetzmäßigen Abweichungen. Im Blutserum konnte LOTZE außer Hb und Bilirubin auch Hämatin und Met-Hb nachweisen; auch fand er den Katalaseindex stark erhöht.

Mehrfach wurden „frustrane“ Anfälle beobachtet, besonders dann, wenn die Kälteeinwirkung unerschwerlich war oder die Empfindlichkeit abgenommen hatte. Alle subjektiven und objektiven Erscheinungen waren dann stark gemindert, und das Hb fehlte völlig im Harn. An seiner Stelle konnte MUTSUMI NAMBA regelmäßig eine stark vermehrte Ausscheidung von Uroerythrin nachweisen, während PAL einen Fall beobachtet hat, der an Stelle von Hb reichlich Porphyrin im Anfall ausschied, ebenso QUERNER und McMUNN. Ein weiteres Kennzeichen dieser abortiven Fälle ist, wie eingangs schon erwähnt, in der Zunahme des Bilirubins im Serum und des Urobilins im Harn zu erblicken. Manchmal wird der abortive Anfall auch von einer vorübergehenden Albuminurie begleitet.

Vorkommen und Ätiologie. Die Kälte-Hb-urie kommt bei beiden Geschlechtern und in allen Lebensaltern vor. Sie ist eine seltene Erkrankung; BURMEISTER konnte bis 1921 insgesamt 207 veröffentlichte Fälle aus der Gesamtliteratur zusammentragen. Ätiologisch wird von allen Beobachtern auf die Bedeutung der luischen Infektion hingewiesen. Nach der Statistik von BURMEISTER liegt in etwa $\frac{1}{3}$ der Fälle eine luische Erkrankung vor. Viel höher wird die Zahl, wenn man den Ausfall der WaR. zugrunde legt, die in 90—95% der Fälle positiv ist. Aber aus noch zu erörternden Gründen ist die WaR. bei der Kälte-Hb-urie für die Diagnose Lues nicht verwertbar; auch gibt es sicher luesnegative Fälle von Kälte-Hb-urie, sogar mit negativer WaR. (Fall LOTZE). Mehrfach wird das familiäre Vorkommen berichtet (MATSUO), was allerdings nicht auf eine genotypische Bindung hinzuweisen braucht, da in diesen Fällen immer auch eine sichere Lues in der Familie vorhanden war. Eine wichtige klinische Feststellung liegt in der Tatsache der stets vorhandenen vasoneurotischen Konstitution der Befallenen. Man findet bei ihnen auch außerhalb der Anfälle vasomotorische Stigmata, wie Dermographismus, Erythemneigung, Urticaria, Pigmentanomalien, frühzeitiges Ergrauen, kalte Hände und Füße, Akrocyanose u. a. LOTZE konnte in seinem Fall auch capillarmikroskopisch wesentliche Abweichungen von der Norm feststellen. Die genaue Anamnese deckt oft, wie LOTZE meint, eine Häufung belastender Momente auf. Er rechnet dazu außer der schon genannten Vasoneurose Alkoholabusus, vitaminarme Ernährung, schlechte Kautätigkeit und eine Achylie des Magens.

Die *Pathogenese* der Kälte-Hb-urie hat in konsequenter Forschungsarbeit Zug um Zug eine weitgehende Aufklärung erfahren. Der erste Grundversuch stammt von ROSENBAACH, welcher nachwies, daß bereits ein kaltes Fußbad genügt, um einen typischen Anfall auszulösen. EHRLICH konnte dann zeigen, daß die Auflösung der Erythrocyten in dem abgekühlten Körperteil selbst erfolgt, daß es sich also um eine lokale Kälteeinwirkung auf das Blut handelt. Von da war nur ein kleiner Schritt zum Reagensglasversuch, den wir DONATH und LANDSTEINER verdanken. Wird das ungerinnbar gemachte Blut eines

Hb-urikers in Eiswasser getaucht und danach im Brutschrank wieder erwärmt, dann tritt prompt Hämolyse ein (DONATH-LANDSTEINERScher Versuch = DLV). Die genaue Analyse ergab, daß es sich dabei um ein Autohämolsin, bestehend aus dem spezifischen thermostabilen Amboceptor und dem unspezifischen thermolabilen Komplement, handelt. Die Besonderheit dieses Hämolsins liegt darin, daß die Bindung des Amboceptors an die Erythrocyten nur in der Kälte erfolgt. MORO und NODA konnten zeigen, daß diese Kältebindung durch Waschen mit warmer Kochsalzlösung wieder gelöst werden kann, sofern nicht schon vorher Hämolyse eingetreten ist. Interessant ist die Beobachtung, daß im Laufe eines Anfalls Komplementmangel durch Verbrauch eintreten kann, so daß der DLV nur dann positiv ausfällt, wenn neues Komplement in Form eines Normalserums zugesetzt wird. Andererseits gibt es Fälle, wo sich eine antikomplementäre Serumwirkung bemerkbar macht (KUMAGAI und INOUE), so daß erst die Entfernung des Amboceptors aus dem Eigenserum und Ersatz desselben durch Normalserum den DLV positiv macht. Ferner ist auch noch auf Wirkung von Isolysinen bei Anstellung des Versuchs zu achten. Es müssen also zahlreiche Kautelen beim DLV berücksichtigt werden. Geschieht das, dann läßt sich das Hämolsin, welches für die Kälte-Hb-urie absolut spezifisch ist, in allen Fällen nachweisen. E. MEYER hat folgendes sichere Verfahren für den DLV angegeben:

Man entnimmt durch Venenpunktion etwa 10 ccm Blut, läßt einen Teil sofort in ein auf 37° erwärmtes, in warmes Wasser gehaltenes Zentrifugenröhrchen (I) fließen, einen anderen kleineren Teil in ein Kölbchen (II) mit Glasperlen, das ebenfalls auf ungefähr 37° gehalten wird. I dient zur Gewinnung des Serums, II zur Gewinnung der Erythrocyten.

I wird zur Absetzung des Serums in den Brutschrank gestellt und nach erfolgter Abscheidung des Serums rasch zentrifugiert. Sodann wird das Serum abpipettiert und getrennt aufbewahrt. Das Blut aus Kölbchen II wird sofort nach dem Defibrinieren und Filtrieren zentrifugiert, das Serum getrennt und für eventuelle weitere Versuche aufgehoben; die Blutkörperchen werden nun 3mal mit auf 37° erwärmter physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Von den Blutkörperchen stellt man sich eine 10%ige Emulsion in NaCl-Lösung her.

Einen Teil des Serums wird man zweckmäßig durch 1stündiges Erwärmen auf 56° komplementfrei machen. Zur Komplettierung des Systems ist es zweckmäßig, wie auch sonst bei Hämolyseversuchen, $\frac{1}{10}$ Meerschweinchenserum zu verwenden. Gleichzeitig soll man Kontrollen mit Serum und roten Blutkörperchen eines normalen Menschen anstellen. Auch die Mengenverhältnisse, in denen Serum und Blutkörperchen gehalten werden, sind zu berücksichtigen. Man versetzt 0,2 ccm Serum mit 0,1 ccm physiologischer NaCl-Lösung und 0,1 ccm Blutkörperchenaufschwemmung. Bei Verwendung inaktivierten Serums nimmt man zur Komplettierung statt 0,1 ccm NaCl-Lösung ebensoviel Normalserum bzw. Meerschweinkomplement. Man untersucht dann, ob das Hb-urikerserum eigene oder fremde rote Blutkörperchen löst, nachdem die Mischung 5 Min. bis $\frac{1}{2}$ Stunde in Eiswasser gestanden und 1—2 Stunden im Brutschrank aufbewahrt worden ist. Die beste zeitliche Bedingung für die Bindung des Amboceptors an die Erythrocyten muß in jedem Falle ausprobiert werden. Vor Verwechslung mit Isohämolsinen muß man sich bei der Verwendung fremder artgleicher Erythrocyten hüten.

Die Kälte-Hb-urie ist auf Grund der vorstehend aufgeführten Versuche nicht eine Erkrankung der Blutkörperchen, sondern beruht allein auf der pathologischen Eigenschaft des Serums. Durch die Arbeiten von BURMEISTER, MORO und NODA u. a. wurden auch die Beziehungen der Kälte-Hb-urie zur Lues und im besonderen die des Kältehämolsins zur WaR. näher geklärt. Es wurde schon oben betont, daß das Blutserum der Hb-uriker fast regelmäßig eine positive WaR. gibt; umgekehrt haben schon DONATH und LANDSTEINER festgestellt, daß in manchen Fällen von tertiärer Lues, besonders von Paralyse, Kältehämolsine nachweisbar sind, ohne daß Anfälle von Hb-urie aufgetreten wären. Es besteht also in manchen Fällen von Lues eine latente Hb-urie. Die weiteren serologischen Untersuchungen von BURMEISTER ergaben, daß die Kältehämolsine allein imstande sind, eine positive WaR. hervorzurufen; diese ist also bei der Kälte-Hb-urie sicher nicht für Lues beweisend. Eine Bestätigung dieser Anschauung findet sich in der Beobachtung von JEDLIČKA, bei dessen Fall die

vorher positive WaR. nach dem Anfall negativ und dann mit Regeneration des Amboceptors wieder positiv wurde. Aber auch wenn das Kältehämolysin die WaR. — übrigens nicht in allen Fällen — positiv macht, ist noch nichts über die syphilitische Ätiologie, die in $\frac{1}{3}$ der Fälle auch klinisch einwandfrei feststeht, ausgesagt. Auch die Frage der Entstehung des Kältehämolysins, die offenbar auf einem der luischen Amboceptorbildung ähnlichen Vorgang beruhen muß, ist noch nicht geklärt. Zweifellos gibt es Fälle von Kälte-Hb-urie, bei denen die luische Infektion ätiologisch sicher nicht in Frage kommt. Wegen der Beziehungen zur Marchiafava-Hb-urie ist die Tatsache von Belang, daß Einwirkung von Kohlensäure eine Steigerung der Kältehämololyse bewirkt (H. VAN DEN BERGH). Ferner wurde ein vom Kältehämolysin unabhängiges *Autohämotropin*, welches die Erythrocyten der Phagocytose zugänglicher macht, gefunden.

Die dargestellten Ergebnisse lassen zwanglos folgende Erklärung der Entstehung des Hb-urischen Anfalls zu: An den der Abkühlung ausgesetzten Körperstellen tritt die Bindung des Amboceptors an die roten Blutkörperchen ein, während die Hämololyse erst beim Weitertransport der mit dem Amboceptor beladenen Erythrocyten bei der folgenden Wiedererwärmung in warmen Körperteilen auftritt. Diese Vorstellung ist durch zahlreiche Versuche und klinische Beobachtungen erwiesen. Voraussetzung für eine so weitgehende Abkühlung des Blutes, daß es zur Amboceptorbindung kommt, ist allerdings ein besonderes pathologisches Verhalten des Gefäßnervensystems im Sinne einer vasomotorischen Störung, wobei das Blut in den Capillaren vor allem der Haut stagniert und so der Kälteeinwirkung ganz besonders ausgesetzt ist. Daß die Funktion des Gefäßsystems tatsächlich einen großen Einfluß auf das Zustandekommen der Hb-urischen Anfälle hat, beweist auch das Vorkommen latenter Hb-urie bei Luetikern, bei denen trotz Anwesenheit des Kältehämolysins die Anfälle ausbleiben, offenbar weil die vasomotorischen Störungen fehlen. Bei der Stagnation des Blutes in den Capillaren mag auch die Kohlensäureanreicherung, welche den Eintritt der Hämololyse begünstigt, mitspielen, wie schon v. D. BERGH betont hat. Ein Wort noch zur Stellung der Nieren im ganzen Geschehen. Die Tatsache, daß im Hb-urischen Anfall mehr Eiweiß in den Harn übertritt als dem Hb-Gehalt entspricht, ferner das Auftreten einer vorübergehenden Albuminurie während eines frustranen Anfalls, sowie die regelmäßig zu beobachtende Oligurie zeigen, daß die Nieren nicht rein passiv an dem Hb-urischen Geschehen beteiligt sind, wie jüngst auch MUMME wieder betont hat. Die älteren Autoren wie PONFICK u. a. waren der Meinung, daß das durch die Nieren ausgeschiedene Hb einen Reiz auf das Nierenparenchym ausübe und dadurch zur Albuminurie führe. Eine Stütze für diese Ansicht sah man in Hb-Injektionen, die im Tierexperiment ebenfalls Albuminurie auslösten. Die spätere Nachprüfung dieser Versuche durch SCHELLONG und SCHMIDT ergab aber, daß bei Beachtung gewisser Kautelen keine Nierenreizung nach Hb-Injektion zu beobachten war. Es ist deshalb naheliegend, auch hier an vasomotorische Fernreflexe zu denken, wofür BÜRGER stichhaltige Belege beigebracht hat.

Daß bei dem rasch einsetzenden Blutzerfall während des Hb-urischen Anfalls Stoffe frei werden, die zu Sekundärreaktionen Anlaß geben, wobei das gesamte vegetative Nervensystem in der oben geschilderten biphasischen Weise mit teilnimmt, ist für jeden, der biologische Reaktionen dieser Art kennt, eine Selbstverständlichkeit. Hierher gehören die Temperatursteigerungen, die Veränderung des Serumeiweißbildes und anderer Teile des Blutchemismus, sowie die Verschiebung der morphologischen Blutbestandteile. Manches erinnert dabei an den anaphylaktischen Shock. Diese Tatsachen haben Anlaß zu den verschiedensten Theorien des Hb-urischen Anfalls gegeben (WIDAL u. a.), deren

Besprechung sich erübrigt, weil den genannten Erscheinungen nur eine sekundäre Bedeutung zukommt. Daß an diesen Vorgängen die Blutlipide beteiligt sind, insbesondere das Cholesterin, hat insofern ein gewisses Interesse, als letzteres eine Hemmung des DLV bewirkt (PREIBRAM), was auch therapeutisch auszunutzen versucht wurde. Die Lipide sollen eine Bindung mit dem Amboceptor eingehen (BURMEISTER) oder das Komplement fixieren (JEDLIČKA). Die im Anfall auftretende Cholesterinvermehrung soll instande sein, den Anfall zum Stehen zu bringen.

Therapie. Eine viel sicherere Hemmungswirkung im DLV konnte LOTZE neuerdings durch Vitamin C und andere Reduktionsfaktoren, wie Cystein und Glutathion, aber auch durch die nichtreduzierend wirkenden Aminosäuren Glykokoll und Glutaminsäure in gepufferter Lösung erzielen. In Übereinstimmung damit gelang es auch, in absolut beweisenden Versuchen den Hb-urischen Anfall durch Vitamin C-Behandlung (100 mg tgl. i. v.) vollständig zu verhindern. Es scheint mir, daß diese Behandlungsmethode an Wirksamkeit alle bisherigen symptomatischen Behandlungsversuche mit Salzlösungen, Cholesterin, Eigenserum oder Propeptonen an Wirksamkeit wesentlich übertrifft. Bei allen Fällen, bei denen die Lues ätiologisch eine Rolle spielt, ist eine antiluische Behandlung dringend anzuraten. Sie ist nicht in allen Fällen erfolgreich, aber gerade in jüngster Zeit sind wieder mehrfach Besserungen dabei gesehen worden (WITTS, ferner HOWARD, MILLS und TOWNSEND, MUMME). Im übrigen gilt es, durch entsprechenden Schutz gegen Kälteeinwirkungen die Anfälle zu verhüten. Das haben die Befallenen meist selbst schon in langer Erfahrung gelernt. Auch ein Training der Vasomotoren durch vorsichtige Abhärtungskuren ist anzuraten. Die Reizschwelle für Auslösung des Hb-urischen Anfalls wird dadurch oft heraufgesetzt (KLEMPERER, MUMME).

Die Marschhämoglobinurie. Dieses erstmals von FLEISCHER 1881 beschriebene Krankheitsbild ist viel seltener als die Kälte-Hb-urie. Es sind bis jetzt nicht mehr als 25 Fälle bekannt geworden, die, von einem einzigen Fall abgesehen, sämtlich Männer waren.

Der Anfall verläuft viel leichter als bei der Kälte-Hb-urie; nach einem anstrengenden Marsch tritt etwas Harndrang auf, und dabei wird der typische Hb-haltige Harn entleert, meist von Schmerzen in der Lendengegend begleitet. Interessanterweise kommt es nur nach Märschen zur Hb-urie, während jede andersartige Muskeltätigkeit keinen Einfluß ausübt. Zweifellos hat die lordotische Haltung für das Zustandekommen des Anfalls einen entscheidenden Einfluß, wie zuerst PORGES und STRISOWER nachgewiesen haben. Bei weniger langer Einwirkung, etwa nur bei längerem Stehen in lordotischer Haltung oder bei kürzerem Gehen wurde nur eine Albuminurie festgestellt, während größere Marschleistungen stets zu Hb-urie führten. Wie bei der Kälte-Hb-urie, so ist auch hier die Albuminurie das Zeichen eines larvierten Anfalls, was SCHELLONG dadurch beweisen konnte, daß er in dem Sediment solcher lavierten Fälle die typischen gelb gefärbten Eiweißkörnchen des Hb fand. Das Hb tritt also dabei nur mikroskopisch nachweisbar in Erscheinung und wird von der reichlichen Eiweißausscheidung überdeckt. Auch bei den Anfällen der Marsch-Hb-urie läßt sich im Blutserum frei gelöstes Hb nachweisen (ROSENTHAL, MEYER, SCHELLONG). Dementsprechend steigt der Bilirubinspiegel im Blute, auch bei den larvierten Anfällen, an. Der Verlauf der Erkrankung ist dadurch absolut günstig, als die Anfälle immer nach einer Zeitspanne von einigen Wochen bis Monaten allmählich von selbst aufhören. Therapeutisch kommt deshalb lediglich Schonung während dieser Zeit in Frage.

Pathogenese. Im Gegensatz zur Kälte-Hb-urie ist ein Autohämolyysin bei der Marsch-Hb-urie bisher nicht gefunden worden. Vielmehr wurde die Ursache

teils in einer besonderen Widerstandslosigkeit der Erythrocyten (FLEISCHER, BOLLINGER u. a.), teils in einer primären Schädigung der Niere (ROBIN, CHVOSTEK u. a.) gesucht, wofür die larvierten Anfälle mit scheinbar reiner Albuminurie zu sprechen schienen. Nachdem jedoch SCHELLONG gezeigt hat, daß es sich dabei immer um eine, wenn auch nur mikroskopisch nachweisbare Hb-urie handelt und außerdem auch eine Hb-ämie stets nachgewiesen werden konnte, ist die rein renale Theorie nicht mehr haltbar. Die Bedeutung des Lordosefaktors, ferner die Oligurie und starke Begleitalbuminurie zeigt die Bedeutung lokaler Momente im Gefäßgebiet der Nieren. Ich bin mit SCHELLONG der Meinung, daß der Blutzerfall bei der Marsch-Hb-urie im Gebiet der Nierengefäße, wo es durch vasomotorische Störungen zur Stauung oder Stase kommt, vor sich geht. Von dort aus tritt der Blutfarbstoff teils in den Harn, teils in das Blut über. Für den Mechanismus des Vorgangs haben die neueren Entdeckungen von FÄHRÆUS und BERGENHEM (s. S. 19 und S. 246) meines Erachtens eine besondere Bedeutung. Diese Autoren konnten nachweisen, daß es im stillstehenden Blut (Endopause) zu einer fermentativen Aufspaltung verschiedener Lipide kommt, wobei hämolytisch wirkende Stoffe entstehen. Es liegt nahe, anzunehmen, daß es sich bei diesen Fällen um einen gesteigerten Endopauseeffekt in den Gefäßgebieten der Nieren und vielleicht auch noch der Milz, woran schon PORGES und STRISOWER gedacht haben, infolge vasomotorischer Störungen handelt, wobei entweder die Erythrocyten leichter als normal angreifbar sind oder vermehrt hämolytische Lipidabbauprodukte lokal gebildet werden. Die Ansicht von FÖRSTER, daß es sich bei der Marsch-Hb-urie überhaupt nicht um Hb, sondern um Myoglobin handelt, entbehrt vorerst des Beweises, der durch das typische Absorptionsspektrum des Myoglobins, das sich eindeutig vom Blut-Hb unterscheidet, leicht zu erbringen wäre.

Interessanterweise besitzt die Marsch-Hb-urie eine physiologische Schwester in der *Sport-Hb-urie*, die bei maximalen Anstrengungen von Sportsleuten schon mehrfach beobachtet worden ist (FEIGL und QUERNER, DICKINSON).

Die paralytische Myoglobinurie. Von MEYER-BETZ, GÜNTHER, PAUL und neuerdings von HUBER, FLORAND, LIÈVRE und NÉRET sind Fälle mitgeteilt worden, bei denen es im Gefolge plötzlich auftretender Muskellähmungen und Muskeldegenerationen zur Ausscheidung von Hb im Harn kam, bei dem es sich offenbar um *Myoglobin* handelt, das wegen seiner geringeren Nierenschwelle viel leichter als das Blut-Hb in den Harn übertritt (CAMUS und neuerdings WHIPPLE und Mitarbeiter).

Der Fall von MEYER-BETZ (13jähriger Junge) begann akut mit Leibschmerzen und Erbrechen und führte zu schweren Muskelveränderungen, die klinisch große Ähnlichkeit mit dem Bild der *Dystrophia musculi progressiva* aufwiesen. Die Muskelerkrankung trat jeweils anfallsweise, aber stets zusammen mit der Hb-Ausscheidung auf. Bei dem Fall von PAUL handelte es sich um eine 42jährige Frau, welche plötzlich aus vollem Wohlbefinden heraus mit Schüttelfrost, starken Muskelschmerzen und Hb-urie erkrankte. Unter Zunahme der Muskellähmung trat im Verlaufe von 14 Tagen der exitus ein. Die Autopsie ergab in der gesamten Körpermuskulatur diffuse, wachsartige (ZENKERSCHE) Degenerationen und Blutungen. Im GÜNTHERSchen Fall, der ebenfalls zum exitus kam, war der Schwund der roten Farbe in den entzündlich veränderten Muskeln direkt nachzuweisen.

Eine Parallele zu diesen menschlichen Krankheitsfällen ist in der schwarzen *Harnwinde* der Pferde gegeben, bei der plötzlich Lähmungen mit Hb-urie auftreten. Die Muskeln verlieren dabei ihren gesamten Farbstoff und sehen bei der Autopsie wie Fischfleisch aus. Ätiologie und Pathogenese sind unbekannt.

Im Zusammenhang mit den Fällen von Myoglobinurie steht ferner der von VANNOTTI beobachtete Fall von Myoporphyrinurie, bei welchem sozusagen als Äquivalent des Myoglobins als Abbauprodukt desselben ein Porphyrin im Harn erscheint. DRIGALSKI beschrieb einen Fall von typischer akuter Porphyrurie mit

Magendarmstörungen, Polyneuritis und rheumatischer Arthritis, die gleichzeitig eine Hb-urie aufwies.

Die nächtliche Hb-urie nach MARCHIAFAVA. Dieses bereits S. 260 ausführlich dargestellte Krankheitsbild zeigt mehr als eine Parallele zur Kälte-Hb-urie. Auch hier kommt es zur Bildung eines Autohämolsins, das jedoch nicht durch Kälteeinwirkung, sondern durch die Kohlensäure aktiviert wird, deren Zunahme während des Schlafes die nächtliche Hb-urie hervorruft.

III. Die Polyglobulie und Polycythämie. (Erythrocytose und Erythämie).

Geschichte und Definition. Das Zuwenig und Zuviel ist das Grundprinzip vieler Einteilungen der Pathologie, besonders dann, wenn die Norm zahlenmäßig festzulegen ist. Während aber die krankhafte Verminderung der Erythrocytenzahl längst vor ihrer zahlenmäßigen Erfassung auf Grund des charakteristischen Erscheinungsbildes als Krankheit konzipiert worden ist, verdankt die krankhafte Vermehrung der Erythrocyten erst der Einführung der Zählmethoden ihre Entdeckung. 1854 beschrieb VOGEL erstmals das Symptom einer übermäßigen Zunahme der Erythrocyten. In der Folgezeit wurden solche Zustände häufiger beobachtet und bestimmte Ursachen erkannt; so berichten NAUNYN und MALASSEZ über Erythrocytenvermehrung bei Herzkranken mit allgemeiner venöser Stauung und chronischer Dyspnoe, während VIAULT die Höhenpolyglobulie entdeckt. Waren durch diese Beobachtungen bereits die verschiedenen Faktoren, die zur Vermehrung der Erythrocytenzahl führen, bekannt geworden, so wirkte die Mitteilung einer primären Störung durch VAQUEZ um so erstaunlicher. Am 7. Mai 1892 stellte dieser Autor in der Pariser Gesellschaft für Biologie einen Kranken vor, bei dem die Erythrocytenvermehrung auf keine der bisher bekannten Ursachen zurückgeführt werden konnte, und der auch sonst ein besonderes klinisches Bild zu bieten schien. Dabei ist es eigentlich bis heute geblieben, und der *Morbus Vaquez* hat als Krankheit sui generis seinen Eingang in das medizinische Lehrgebäude gefunden, nachdem OSLER das Krankheitsbild ausführlicher dargestellt und monographisch bearbeitet hat.

Es ist immer etwas mißlich, wenn man in der Medizin ein einziges Symptom, wie das der Erythrocytenvermehrung, in den Mittelpunkt der Betrachtung stellt, offenbar nur deshalb, weil es besonders leicht und exakt feststellbar ist. Denn bei der Vielheit der Faktoren, die auf das erythrocytäre System Einfluß haben, können es die allerverschiedensten pathologischen Vorgänge sein, welche dieses Symptom hervorrufen. Da diese verschiedenen pathologischen Vorgänge auch einer ganz verschiedenen therapeutischen Beeinflussung zugänglich sind, so ist es nicht nur ein theoretisches, sondern in erster Linie ein praktisches Interesse, hier eine tiefere Analyse anzustellen.

Wie schon die kurze geschichtliche Betrachtung unseres Problems zeigt, ist schon frühzeitig durch VAQUEZ'S Entdeckung eine wichtige Scheidung erkennbar geworden, nämlich die der idiopathischen Polycythämie und der symptomatischen im Gefolge anderweitiger Erkrankungen auftretenden Erythrocytenvermehrungen.

Es ist verschiedentlich angeregt worden, diese grundsätzliche und ärztlich wichtige Scheidung auch in der Nomenklatur zum Ausdruck zu bringen und die primäre Erkrankung als *Polycythämie*, die symptomatischen Formen als *Polyglobulien* zu bezeichnen (NÄGELI). Ein anderer Vorschlag ging dahin, in Anlehnung an die Verhältnisse beim weißen Blutbild sinngemäß von *Erythämie* und *Erythrocytose* zu sprechen (TÜRK, HIRSCHFELD). Leider haben diese Benennungen keinen allgemeinen Eingang gefunden und die italienischen Hämatologen

setzen neuerdings die Erythämie der Erythroblastenkrankheit gleich, so daß vielfache Irrtümer möglich sind. Aus diesem Grunde ist es immer noch sicherer, von symptomatischer und idiopathischer Polycythämie zu sprechen. Außer diesen beiden wesensverschiedenen Krankheitszuständen gibt es noch eine *dritte Gruppe* pathologischer Störungen, die zur Vermehrung der Erythrocytenzahl in der Volumeneinheit führen. Während bei den bisher besprochenen symptomatischen und idiopathischen Polycythämien eine wirkliche Vermehrung der Erythrocyten im gesamten zirkulierenden Blut vorliegt, die Gesamtblutmenge also im ganzen vermehrt ist, kann die Erythrocytenvermehrung in der Volumeneinheit auch dadurch zustande kommen, daß das Blutplasma vermindert wird, also eine *Bluteindickung* vorliegt. Man spricht in solchen Fällen auch von relativer oder von *Pseudopolyglobulie*. Dabei kann diese Eindickung des Blutes eine universelle sein oder nur bestimmte Gefäßprovinzen betreffen.

Methodische Vorbemerkungen. Zunächst sei vorausgeschickt, daß nicht jede Vermehrung des Hb über 100% und der Erythrocytenzahl über 5 Millionen eine Polycythämie bedeutet. Wie es einen Spielraum der Norm nach unten gibt, so gibt es auch einen nach oben. Ich kenne zahlreiche gesunde Männer, welche 18 g Hb = 113% und 5,6 Millionen Ery. besitzen. Das sind Plusvarianten der Norm, die nichts mit Krankheit zu tun haben. Erst wenn diese Werte *dauernd* überschritten werden, haben wir das Recht, von Polyglobulie oder Polycythämie zu sprechen. Leider wird das in der ärztlichen Praxis, aber auch in der wissenschaftlichen Literatur, vielfach nicht beachtet. Die Erythrocytenzahl ist für die Diagnose maßgebender als der Hb-Gehalt, da letzterer in vielen Fällen von Polycythämie nachhinkt, weil die Zellen eine mangelhafte Hb-Füllung aufweisen. Der Hb-Wert kann aus diesem Grunde oft noch normal sein, während die Zellzahl bereits deutlich die pathologische Störung anzeigt. Da die Fehlergrenzen der Erythrocytenzählung recht groß sind, so halte ich die Ergänzung der Zählmethode durch andere Verfahren für sehr wichtig. Hierbei möchte ich in erster Linie für praktische Zwecke die *Senkungsreaktion* in der Form nach WESTERGREN nennen. Die räumliche Zusammendrängung der Erythrocyten ruft eine erhebliche Senkungsverlangsamung hervor; wenn wir in der ersten Stunde Werte von 1, in der zweiten von 1—3 ablesen, so ist eine Polycythämie außerordentlich wahrscheinlich. Noch sicherer als die Senkungsreaktion ist das *Hämatokritverfahren*. Bei jeder wirklichen Erythrocytenvermehrung ist auch das Gesamterythrocytenvolumen gegenüber der Norm erhöht. Wir finden also statt 42—46 Vol.-% 50% und mehr. Freilich ist die Erythrocytenzahl infolge der mangelhaften Hb-Füllung des einzelnen Blutkörperchens oft stärker erhöht als dem Volumen entspricht; aber ein völlig normales Volumen schließt in der Regel eine Polycythämie aus. Zur Differenzierung der verschiedenen Formen von Polycythämie müssen eventuell noch weitere Methoden herangezogen werden. So läßt sich eine Pseudoglobulie durch gleichzeitige Feststellung des Serum-eiweißgehaltes oder des spezifischen Gewichts des Serums von den echten Vermehrungen der roten Blutkörperchen abtrennen. Noch sicherer ist in solchen Fällen die Bestimmung der zirkulierenden Plasmamenge mit den heute gut ausgebildeten Farbstoffmethoden oder die Bestimmung der Erythrocytenmenge mit der Kohlenoxydmethode. Auch die Untersuchung des Blutfarbstoffwechsels kann wichtige Ergebnisse liefern. Daneben wird die Untersuchung des gefärbten Blutausstriches, ferner die Bestimmung der Leukocytenzahl und der Thrombocyten, sowie der Retikulocyten wichtige diagnostische Hinweise geben; ebenso wie die Ergänzung dieser Verfahren durch die Sternalpunktion, in seltenen Fällen auch durch die Punktion von Leber und Milz, wie das vor allem in Frankreich durch ÉMILE-WEIL ausgebildet und propagiert worden ist.

1. Die Pseudopolyglobulie (Eindickungspolycythämie).

Die roten Blutkörperchen sind, von besonderen pathologischen Bedingungen abgesehen, im Gegensatz zu den Leukocyten und dem Blutplasma, besonders aber dem im Plasma zirkulierenden Wasser, capillarundurchgängig. Wenn es deshalb zu gesteigerter Plasma- oder Wasserabgabe aus dem Blute kommt, tritt eine Eindickung des Blutes ein, die sich am deutlichsten an der Zunahme der Erythrocytenzahl pro Volumeneinheit äußert. So entstehen Erythrocytosen hohen Grades, die nicht einer wirklichen Vermehrung der im Gesamtblute zirkulierenden Erythrocyten entsprechen. Solche Eindickungszustände findet man am häufigsten bei starken Wasserverlusten nach außen, wie bei länger hinziehenden *Durchfällen*, besonders bei der *Cholera*, ferner bei anhaltendem *Erbrechen* und bei hochgradigen *Schweißen*. Derselbe Zustand entwickelt sich bei verminderter Wasseraufnahme aus äußeren oder inneren Gründen, wie bei *Cardia-* oder *Pylorusstenosen*. Auch das *Lungenödem* geht infolge enormer Plasmaabwanderung durch die Lungencapillaren oft mit hochgradiger Polyglobulie einher. Das Lungenödem bei der Phosgengasvergiftung ist das bekannteste Beispiel dafür. Eine leichte Eindickungspolycythämie spielt auch bei der in den Tropen beobachteten Erythrocytenvermehrung eine gewisse Rolle. Selbst die *Höhenpolyglobulie* ist wenigstens in manchen Fällen zum Teil auf eine Plasmaverminderung zurückzuführen, wovon ich mich selbst bei unseren Studien auf der Zugspitze an Hand von Gesamtblutmengenbestimmungen überzeugt habe (HEILMEYER, RECKNAGEL und ALBUS), wenn auch der wichtigste Mechanismus für das Zustandekommen der Höhenpolyglobulie gewöhnlich ein anderer ist. Leichte Eindickungszustände des Blutes finden sich auch manchmal bei *Herzkranken* und bei Fällen mit starkem *Hochdruck*; so erklären sich manche Erythrocytosen bei diesen Erkrankungen.

Alle die genannten Pseudopolyglobulien sind wenigstens in ihren schwereren Formen daran erkennbar, daß neben der Zunahme der Erythrocytenzahl auch der Eiweiß- und Trockensubstanzgehalt des Plasmas und damit auch das spezifische Gewicht des letzteren erhöht sind. Die Gesamtblutmenge dagegen ist auf Kosten des Plasmas vermindert. Ferner findet man klinisch vor allem an der Haut den typischen Elastizitätsverlust, der in Form der stehenbleibenden Hautfalten eine Anhydrämie anzeigt.

Neben den universellen Eindickungszuständen gibt es aber auch solche *lokaler* Natur. Jede Capillarstase von längerer Dauer führt zu gesteigerter Wasserabgabe ins Gewebe. Wir haben deshalb *lokale Pseudoglobulien* bei vasomotorischen Störungen der verschiedensten Art, wie bei der Capillarlähmung im Kollaps, bei venöser Stauung, bei der Kältecyanose und bei den vasomotorischen Störungen der gelähmten Extremitäten. Diagnostisch ist in solchen Fällen die gleichzeitige Untersuchung des Blutes in mehreren verschiedenen Gefäßgebieten wichtig. Eine stärkere Abweichung der Werte macht auf lokale Zirkulationsstörungen aufmerksam. Aus den genannten Gründen soll durch kräftiges Abreiben der Fingerkuppe oder des Ohrläppchens eine aktive Hyperämie an diesen Stellen erzeugt werden, wodurch „falsche“ Blutkörperchenwerte infolge leichterer lokaler vasomotorischer Störungen vermieden werden können.

2. Symptomatische echte Polyglobulien (Erythrocytosen).

Wir behandeln hier diejenigen Fälle mit vermehrter Erythrocytenzahl, bei denen diese nicht auf dem Wege einer Bluteindickung, sondern durch eine echte Vermehrung der gesamten zirkulierenden Zellen hervorgerufen wird. In diesen Fällen liegt also immer eine Vermehrung der Gesamtblutmenge durch Zunahme der Erythrocytenmasse vor, während das Plasma in normaler oder

leicht vermindert Menge zirkuliert. Diese Vermehrung der Erythrocytenmenge ist Ausdruck einer gegenüber der Norm veränderten Regulation, welche unter den verschiedensten pathologischen Vorgängen zustande kommt. Es ist hier nicht der Ort eine ausführliche Darstellung aller symptomatischen Polyglobulien zu geben, da dieses Symptom jeweils im Rahmen der einzelnen Krankheitsbilder in anderen Teilen dieses Handbuches abgehandelt wird. Eine kurze Zusammenstellung ist aber deshalb unerlässlich, weil die Diagnose der idiopathischen Polycythämie den Ausschluß aller symptomatischen Deutungsmöglichkeiten fordert. Gleichzeitig zeigen die symptomatischen Formen die Wege auf, welche zu der krankhaften Vermehrung der Erythrocyten führen. Es ist deshalb versucht worden, die pathogenetischen Gesichtspunkte bei der folgenden Darstellung in den Vordergrund zu rücken.

a) Polyglobulien bei äußerem Sauerstoffmangel.

Die Zunahme der Erythrocytenzahl bei Verminderung des Sauerstoffgehalts der Einatemungsluft ist schon seit den ersten Beobachtungen von VIAULT 1890, GRAWITZ 1895 und SCHAUMANN 1896, die durch Versuche in der pneumatischen Kammer die Ery.-Vermehrung feststellten, bekannt und ist seitdem immer wieder bestätigt worden. Es sind zwei Mechanismen, die dabei in Kraft treten: Bei rascher Verminderung des Sauerstoffs kommt es zur Auspressung von Erythrocyten aus Speichern, bei längerer Einwirkung des Sauerstoffmangels dagegen zu einer gesteigerten Knochenmarkstätigkeit und vermindertem Abbau (s. S. 39 und 73). So entstehen die Erythrocytosen in der Unterdruckkammer, bei der KUHNschen Saugmaskenatmung, bei Fliegern und Ballonfahrern und ferner im Höhenklima. Bei der Höhenpolyglobulie scheinen neben dem Sauerstoffmangel als icherlich wichtigstem Faktor noch Wirkungen der ultravioletten Strahlung und Eindickungswirkungen eine Rolle zu spielen. Auch die *Neugeborenenpolyglobulie* ist wahrscheinlich als Sauerstoffmangelwirkung aufzufassen, denn sie verschwindet bald nach der Geburt mit dem Übergang zur Luftatmung, oft unter Ausbildung eines Blutzerfallsikterus (Icterus neonatorum).

b) Polyglobulien bei innerem Sauerstoffmangel.

Viel häufiger begegnen wir hochgradigen Erythrocytosen als Folge eines inneren Sauerstoffmangels. Das bekannteste Beispiel dafür ist der *Morbus caeruleus*, die Blausucht der angeborenen Vitien, deren hochgradige Cyanose nicht nur die Folge einer erhöhten Menge von reduziertem Hb ist, sondern vor allem auch der enormen Vermehrung der Erythrocyten, die 9—10 Millionen erreichen kann. Aber auch erworbene Herzfehler und Fälle von schwerer Herzinsuffizienz mit Stauungserscheinungen in den Lungen gehen häufig mit echter Vermehrung der Gesamterthrocytenzahl einher. Daß tatsächlich der Sauerstoffmangel der maßgebende Faktor für die Entwicklung der Polyglobulie in solchen Fällen ist, haben KORANYI und BENCE dadurch zeigen können, daß nach Einatmung von reinem Sauerstoff die Polyglobulie zurückging. Auf dieselbe Weise kommen die Polyglobulien infolge Stenosen der Luftwege beim chronischen Asthma bronchiale, beim hochgradigen Emphysem, bei der Pulmonalsklerose, beim Pneumothorax, bei Tumoren der Lunge, bei Einengung der Lungenoberfläche oder der Atemfunktion durch die verschiedensten Erkrankungen wie Tuberkulose, Silikose, Bronchiektasien, Bronchiolitis obliterans u. a. zustande. Die Entwicklung der Polyglobulie hängt dabei weniger von der örtlichen Ausdehnung der Erkrankung als von der funktionellen Leistungsfähigkeit der übrigen Lungenteile und des Kreislaufs ab, nicht zuletzt auch von der Ansprechbarkeit der blutbildenden Gewebe, so daß immer nur ein Teil der Fälle das

Polyglobuliesymptom zeigt, während andere trotz ebenso hochgradiger örtlicher Erkrankung normale Erythrocytenzahlen aufweisen.

c) Polyglobulien durch Einwirkung von Blutgiften oder blutwirksamen Stoffen.

Die hier zusammengefaßten Formen sind sehr verschiedener pathogenetischer Art. Bei manchen handelt es sich um eine Einschränkung des Sauerstofftransports durch Beschlagnahme des Hb, so beim Kohlenoxyd (siehe aber unten) und bei den Met-Hb bildenden Giften, wie Anilin, Antifebrin, Nitrobenzol u. a.; zum Teil liegt eine primäre hämolytische Wirkung vor, wie beim Atoxyl, Arsen, Toluylen-diamin u. a. Diese Gifte machen in großen Dosen eine hämolytische Anämie, in kleinen Dosen eine Polyglobulie. Es liegt also hier eine Überkompensation, vielleicht infolge der Reizwirkung durch die hämolytischen Zerfallsprodukte vor. So kann auch durch kleine Dosen verabreichten Hämolsins eine Polyglobulie experimentell erzeugt werden (CANTACUZÈNE). Bei einer weiteren Reihe von Stoffen handelt es sich offenbar um eine direkte Reizwirkung auf das Knochenmark. Hierher gehören die Polyglobulien nach längerer Einverleibung von Eisen, Kobalt, Mangan, Kupfer, Blei, Quecksilber, Phosphor. Besonders das Kobalt ist als sehr wirksames Knochenmarksreizmittel neuerdings im Tierversuch erkannt worden (ORTEN, UNDERHILL und Mitarbeiter). Ferner gehören hierher auch die Polyglobulien infolge Einwirkung von Radium- oder Röntgenstrahlen, die mehrfach beobachtet worden sind. Ein vierter Mechanismus wirkt durch Auspressung von Erythrocytendepots, wie das nach Einspritzung von Adrenalin geschieht.

Einer besonderen Besprechung bedarf noch die oben schon erwähnte Polyglobulie nach Kohlenoxydvergiftung. Sie ist so häufig beobachtet worden, daß an dem kausalen Zusammenhang kein Zweifel bestehen kann. Man hat gewöhnlich die eingangs genannte Beschlagnahme des Hb als Ursache für den gesteigerten erythroblastischen Reiz verantwortlich gemacht. Das mag für die vorübergehenden Erythrocytosen Geltung haben. Es gibt aber Fälle, bei denen die Polyglobulie noch viele Jahre nach der Vergiftung nachzuweisen ist, und DITTMAR hat vor kurzem einen Fall geschildert, bei dem sich die Polyglobulie im Gefolge sehr geringer nicht akut toxischer Kohlenoxydeinwirkungen im Laufe von Jahren gleichzeitig mit striären Erscheinungen entwickelte. Danach ist anzunehmen, daß das Kohlenoxyd auf dem Wege über eine Schädigung des Zwischenhirns die Polyglobulie herbeiführte. In dem Falle DITTMARS fand sich nicht nur eine Vermehrung der roten Blutkörperchen, sondern außerdem eine hochgradige Leukocytose und Thrombocytose, ferner ein Milztumor und eine Grundumsatzsteigerung, also ein klinisches Bild, das der idiopathischen Form der Erkrankung gleichkommt.

d) Splenogene Polyglobulien.

Mehrfach wurden Polyglobulien im Gefolge von Milzkrankungen festgestellt, die mit Zerstörung oder Funktionsbeeinträchtigung des spezifischen Milzgewebes einhergehen, so bei Milztuberkulose (RENDU und WIDAL, SCHAROLD, COLLET u. a.), bei splenomegalen Lebercirrhosen (MOSSE, UHLHORN u. a.), bei Milzcysten (HIRSCHFELD), ferner bei Sklerosen der Arteria lienalis (SINGER). Wie der letztgenannte Autor betont, führen nur die arteriellen Gefäßkrankungen der Milz zu Polyglobulien, viel seltener dagegen die Milzvenenthrombosen. In einem neueren Falle von GRUHN war es ein großes Sarkom der Milzgegend, welches wahrscheinlich durch Druckwirkung auf das Milzgefäßsystem zur Polyglobulie führte. Man hat die Pathogenese der splenogenen Polyglobulien dadurch zu erklären versucht, daß die genannten Milzkrankungen die hypothetische Hemmungsfunktion der Milz auf das Knochenmark aufheben oder herabsetzen sollen. Ob diese Vorstellung in dieser einfachen Form zutrifft, erscheint mir fraglich; aber zweifellos bestehen zwischen Knochenmark und Milz bestimmte Korrelationen, deren Störung teils zur Anämie, teils zur Polyglobulie führt. Mit

Recht macht HIRSCHFELD darauf aufmerksam, daß für die Diagnose solcher splenogener Polyglobulien das Auftreten von JOLLY-Körpern ein sehr wichtiges Zeichen sein kann. Zu den splenogenen Polyglobulien gehören auch die nach Splenektomie manchmal zu beobachtenden Erythrocytenvermehrungen. Sie sind meist vorübergehender Natur, da der Ausfall der Milzfunktion gewöhnlich von anderen Teilen des RES kompensiert wird. Die Polyglobulien bei allgemeiner Miliartuberkulose beruhen sicher mehr auf Beeinträchtigung der Lungenlüftung (Cyanose!) als auf der Milztuberkulose, wie HEYMANN und BUSSEL mit Recht betonen.

e) Zentrogene und innersekretorische Polyglobulien.

Ein weiterer Mechanismus, der zur Polyglobulie führen kann, ist durch Störung zentraler Regulationen gegeben. Wir haben bereits im allgemeinen Teil (s. S. 42) auf die Bedeutung des Zwischenhirns für die Regulierung der Erythrocytenzahl im peripheren Blut aufmerksam gemacht. Seit den ersten Beobachtungen über zentrale Polyglobulien durch GÜNTHER und seit der tierexperimentellen Erforschung der zentralen Blutregulation durch ROSENOW, HOFF, HEILMEYER u. a. haben sich die Beobachtungen über zentrogene Polyglobulien sehr vermehrt. Es seien hier nur die neuesten Mitteilungen von MEINER, GRAMS, GUILLAIN, LEHELLE und GARCIN, BASERGA, GALÍNDEZ und SANQUINETTI genannt. Besonders eindeutig sind jene Fälle, bei denen die vorher bestehende Polyglobulie nach Operation des Hirntumors wieder restlos verschwand (MEINER, GUILLAIN und Mitarbeiter). Bekannt ist auch die Polyglobulie bei Hypophysenerkrankungen (gewöhnlich bei Tumoren), die meines Erachtens nicht von der Hypophyse selbst, sondern durch Fernwirkung auf die benachbarten Zentren des 3. Ventrikels ausgelöst sind. Deshalb findet sich die Polyglobulie auch nur in einem Teil der Fälle von Akromegalie oder Morbus Cushing. Ich habe erst vor kurzem 2 Fälle der letzteren Erkrankung an der Medizinischen Universitätsklinik Jena gesehen, welche eine völlig normale Erythrocytenzahl trotz klassischer Ausprägung der übrigen Symptome aufwiesen. Im Sternalmark war allerdings eine gesteigerte Erythropoese nachweisbar. Man kann also die Polyglobulien in solchen Fällen nicht ohne weiteres als Zeichen einer innersekretorischen Störung auffassen. Auch bei *Hyperthyreosen* kommt es trotz der starken erythropoetischen Wirkung des Schilddrüsenhormons nur selten zur Polyglobulie, sondern nur zur Steigerung des Erythrocytenumsatzes.

Ebenso sind die seltenen Fälle von Polyglobulie bei Addison (ROMBACH) und bei Tetanie (FALTA und KAHN) keineswegs gesetzmäßig mit der innersekretorischen Störung verknüpft, sondern mehr als parallel geschaltete Symptome einer übergeordneten zentralen Regulationsstörung zu deuten.

Unter dem Polycythämikermaterial der Medizinischen Universitätsklinik Jena finde ich zwei Fälle mit ausgesprochenen thyreotoxischen Erscheinungen und echter Polycythämie.

1. 39jähriger Landwirtschaftsgehilfe, sehr erregbar, Struma, sehr gesteigerte Reflexe, Grundumsatz + 50% Steigerung. Hb 120%, Ery 6,2 Mill., Retikuloeyten 39⁰/₁₀₀! Nach 4wöchiger Klinikbehandlung mit großen Dosen von Chinin und Luminal ausgezeichnete Besserung der thyreotoxischen Erscheinungen. Grundumsatz: + 8%; gleichzeitig kehrten die Blutwerte zur Norm zurück: Hb 95%, Ery 4,7 Mill.

2. 54jähriger Oberlehrer erkrankte mit Nachtschweißen, Angstgefühlen, Erregungszuständen, Exophthalmus, leichte, weiche Struma, urticarielles Exanthem. Grundumsatz: + 30%. Blutbild: Hb 122%, Ery 6,7 Mill., Leukoeyten 14000, davon 15% Stab, 72% Segment, 2% Eo, 2% Baso, 2% Mono, 7% Lympho, Senkung: 1, 1, 2 nach 1., 2. und 24 Stunden. Die Basedowbehandlung erbrachte in diesem Falle eine Besserung der thyreotoxischen Beschwerden, aber keine Änderung des Blutbildes.

Ich habe in beiden Fällen den Eindruck, daß es sich hier nicht um eine kausale Verknüpfung von Basedow und Polycythämie handelt, sondern daß

eine übergeordnete zentrale Störung beide Erscheinungen auslöst. Nur so ist es denkbar, daß die zentrale Beruhigung mit Hirnstammnarkoticis, wie im Falle 1, beide Erscheinungen zum Verschwinden bringt.

f) Gastrogene Polyglobulie.

Schon FRIEDMANN machte 1913 auf das Zusammentreffen von Polyglobulie mit *Ulcus ventriculi* aufmerksam. Nach den neueren Entdeckungen über den Zusammenhang der Magensekretion mit Blutkrankheiten wurde diesem Zusammentreffen erhöhte Beachtung geschenkt. So haben HITZENBERGER, WERNER, SINGER, GALLI, SECCO, SCHNEIDERBAUR u. a. über solche Fälle berichtet. Nicht alle diese Berichte sind überzeugend. Wenn man Werte von 5,5 Millionen Ery. schon als Polyglobulie ansieht, so ist damit natürlich garnichts anzufangen. Aber zweifellos gibt es eine Reihe von Fällen, bei denen wirklich pathologische Erythrocytenzahlen sogar von 7—9 Millionen bei einem *Ulcus* gefunden worden sind. Die Genese der Polyglobulie beim *Ulcus* kann jedoch sehr verschieden sein; beim stenosierenden *Ulcus* kommen Eindickungszustände vor, die oft sehr hochgradig sind, ferner können die chronischen kleinen Blutverluste das Knochenmark zu einer überkompensierenden Ersatzleistung anregen, und endlich können auch zentral-nervöse Momente bei der vegetativen *Ulcus*krankheit am Zustandekommen der Polyglobulie beteiligt sein. Durch HITZENBERGER wurde die Meinung in den Vordergrund gerückt, daß eine vermehrte Sekretion des CASTLE-Ferments Ursache der gastrogenen Polyglobulie sei. Diese Ansicht wurde von vielen Autoren übernommen. Tatsächlich liegt jedoch bis heute kein absolut sicherer Beweis vor, daß eine vermehrte CASTLE-Fermentproduktion eine Polyglobulie herbeiführen kann (s. unten S. 317 ff.).

g) Polyglobulie als Symptom echter Blutkrankheiten.

Der Befund einer echten Vermehrung der Erythrocytenzahl ist ein meist vorübergehendes Symptom zahlreicher verschiedener Erkrankungen des Blutes. So sieht man eine Polyglobulie als eine über das Ziel hinausschießende Reparationsleistung bei optimal behandelten Anämien, besonders bei der Lebertherapie der perniziösen Anämie (*reparative Polyglobulie*) an. Auch kompensierte Fälle von hämolytischem Ikterus gehen manchmal mit Polyglobulie einher, offenbar weil die beim Erythrocytenzerfall frei werdenden Stoffe eine übermäßige Reparationsleistung des Knochenmarks auslösen. Da solche Fälle ebenfalls einen Milztumor und erhöhte Urobilinausscheidung zeigen, so werden sie meist mit dem echten Morbus Vaquez verwechselt. Der Nachweis der Mikrosphärocytose und der osmotischen Resistenzverminderung deckt erst die wahre Natur des Leidens auf. Ferner werden Polyglobulien auch im Gefolge von Leukämien meist vorübergehend beobachtet; teils tritt dabei die Polyglobulie als Frühsymptom in Erscheinung, das oft jahrelang der Entwicklung des echten leukämischen Blutbildes vorausgeht (NAEGELI, MEULENGRACHT, JAFFÉ u. a.), teils kommt es auch erst im Verlaufe der Leukämie zu einer Mitbeteiligung des erythropoetischen Apparates und damit zur Polyglobulie. Eine ähnliche Reizung der Erythropoese sehen wir auch manchmal bei malignen Knochenmarkstumoren, am häufigsten bei Carcinometastasen. Mehr als einmal habe ich erlebt, daß Fälle mit der Diagnose Polycythämie in die Klinik eingewiesen wurden, bei denen dann die eingehende Untersuchung ein verstecktes Prostata-, Mamma- oder Bronchialcarcinom mit ausgedehnter Metastasierung im Skeletsystem ergab.

Endlich tritt die Polyglobulie als Frühsymptom jener vorerst noch unklaren *Wucherungen des erythroblastischen Gewebes* auf, bei denen es zu massenhafter Ausschwemmung unreifer kernhaltiger Roter kommt, die wir unter der Bezeich-

nung *Erythroblastosen* zusammengefaßt und bereits besprochen haben (s. S. 271). Die initiale Polyglobulie weicht dabei meist früher oder später einer Anämie, weil die Produktion reifer Zellen versagt oder die minderwertigen Erythrocyten zu rasch abgebaut werden.

3. Die primäre idiopathische Polycythaemia rubra vera (Morbus VAQUEZ-OSLER oder Erythrämie).

Definition und Abgrenzung. Den symptomatischen Formen stellte VAQUEZ bereits 1892 die idiopathische Erkrankung der Polycythämie gegenüber, welche ohne erkennbare Ursachen mit dauernder und hochgradiger Erythrocytenvermehrung, mit Zunahme der gesamten Blutmenge und damit auch mit Erweiterung der gesamten Blutstrombahn sowie mit Milztumor einhergeht. Hämatologisch ist sie gekennzeichnet durch eine hochgradige Hyperaktivität nicht nur des erythropoetischen, sondern auch des leukopoetischen und thrombopoetischen Systems. Ob dabei gleichzeitig eine Blutdrucksteigerung vorliegt oder nicht, erscheint mir im Hinblick auf das Wesen der Erkrankung, nicht aber für die klinische Bedeutung des einzelnen Falles, belanglos. Die Abgrenzung einer besonderen GAISBÖCKSchen Form mit Blutdrucksteigerung und ohne Milztumor ist nicht berechtigt, zumal es auch Fälle mit Blutdrucksteigerung und mit Milztumor oder ohne beides gibt. Viel wesentlicher — damit stimme ich mit NAEGELI überein — ist der Nachweis der Hyperaktivität aller drei Knochenmarkssysteme. Legt man diesen Maßstab an, dann muß mancher GAISBÖCKSche Fall von Polycythaemia hypertonica unter die symptomatischen Polyglobulien eingereiht werden. Denn nicht selten sehen wir Blutdrucksteigerungen mit Mechanismen verknüpft, die zur Eindickung des Blutes oder zu symptomatischer Polyglobulie führen.

Vorkommen und Verbreitung. Die Polycythämie ist eine Erkrankung des höheren Alters. Die 25 von mir gesehenen Fälle in der Medizinischen Universitätsklinik Jena lagen sämtlich zwischen dem 4.—7. Jahrzehnt, nur einen Frühfall habe ich im Alter von 21 Jahren angetroffen. Es ist überhaupt kein Zweifel, daß die ersten Anfänge der Erkrankung oft Jahre bis Jahrzehnte vor der Diagnosestellung vorausliegen, weil sie meist lange Zeit symptomlos verlaufen. So habe ich unter unserem Material einen Fall, bei dem 20 Jahre vor der Diagnosestellung ein Milztumor als Zufallsbefund im Anschluß an eine militärische Untersuchung festgestellt wurde, welcher damals in seiner Bedeutung aber nicht erkannt worden war. In der Literatur sind auch kindliche Fälle bekannt geworden (KRETSCHMER, WIELAND). Sicher ist die Erkrankung viel öfter beim männlichen Geschlecht als beim weiblichen anzutreffen. Darin stimmen alle neueren Autoren überein, während in älteren Berichten auch gegensätzliche Angaben gemacht werden. In dem Gesamtmaterial der Medizinischen Klinik Jena waren 29 männliche Fälle und nur 2 weibliche. KOPLAU berichtet allerdings über gleiche Häufigkeit bei beiden Geschlechtern. Die Konstitution der einzelnen Fälle ist sehr verschieden und entspricht durchaus nicht immer dem „apoplektischen Habitus“. Unter unserem Material finden sich auffallend viele untergewichtige Astheniker, während Fälle mit ausgesprochener Fettsucht zu den Seltenheiten gehören.

Das klinische Bild. Die *subjektiven Beschwerden*, welche die Kranken zum Arzte führen, sind außerordentlich mannigfaltig. Am häufigsten begegnen wir Kopfschmerzen, Hitzegefühl, Blutwallungen zum Kopf, schwarzen Flecken beim Sehen, sowie Schwindelanfällen bis zum ausgesprochenen MENIÈRESchen Symptomenkomplex. Daneben bestehen oft andere „nervöse“ Symptome, wie Ohrensausen, Schlaflosigkeit, Kribbeln in den Händen, Armen und Beinen,

gesteigerte Erregbarkeit, Angstgefühle, Herzklopfen, leichte Erschöpfbarkeit, Schweißausbrüche und Mattigkeit. Ein anderer Teil der Kranken kommt wegen abdomineller Erscheinungen zum Arzte. Druck und Stiche in der Milzgegend,

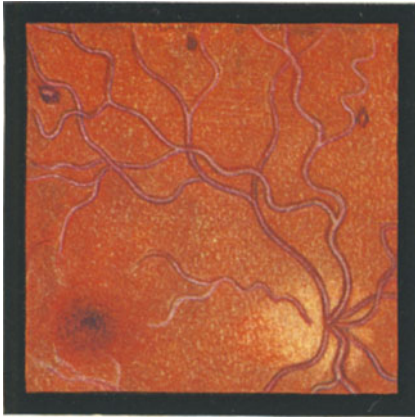


Abb. 137. Polycythämie. Augenhintergrund.

saures Aufstoßen, Erbrechen und Leibschermerzen sind zum großen Teil auf einen großen Milztumor zurückzuführen, der manchmal auch die Atmung behindert. Nicht selten machen Blutungen aus dem Magen, aus der Nase oder Gehirnblutungen auf das Leiden aufmerksam. Bei anderen stehen *periphere Gefäßstörungen* im Vordergrund. So sieht man häufig Schmerzen an den Beinen, an Füßen und Händen, die tiefblaurot verfärbt sind (Erythromelalgie), oder es kommt zu RAYNAUDSchen Arteriospasmen. Die begleitende Gefäßkrankheit führt manchmal zu Geschwürbildungen, die ich in einem Falle am Unterschenkel sah. Nicht selten werden die Gefäßstörungen an den Beinen als rheumatisch angesehen und als solche behandelt.

Der objektive Befund. Die äußere Facies des Polycythämikers ist sehr charakteristisch. Das hochrote Gesicht mit dem leichten Stich ins Blaue, am

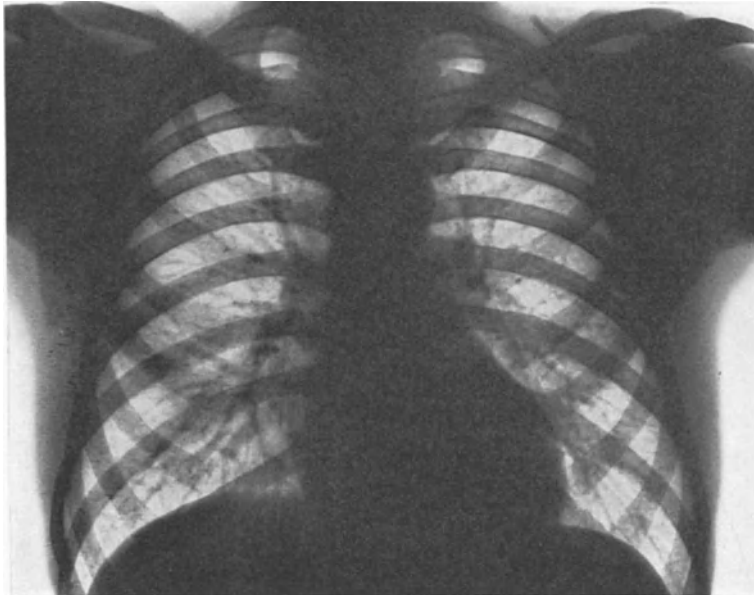


Abb. 138. Röntgenbild des Thorax bei Polycythämie. Man beachte die sehr starke Gefäßzeichnung.

stärksten an Nase, Wangen und Ohren, kann der Kenner vom echauffierten oder Alkoholikergesicht meist unterscheiden. Dazu kommt die tiefrote Verfärbung der Schleimhäute, besonders der Lippen, Augenlider, Zunge, die wir bei rein vasomotorischen Rötungen sonst nicht sehen. Die „rotsträhnigen“ Augen fallen

manchmal schon der Umgebung auf. Von verschiedenen Autoren ist darauf hingewiesen worden, daß nicht allein der Erythrocytenreichtum des Blutes, sondern auch eine abnorme Vermehrung und Erweiterung der Capillaren als Teilerscheinung der Erweiterung der gesamten Strombahn an dieser Rotfärbung von Haut und Schleimhäuten Schuld ist. Sehr deutlich tritt der Blut- und Gefäßreichtum bei Betrachtung der Mundhöhle und besonders des Augenhintergrundes hervor. Der *Fundus polycythaemicus* (ASCHER) zeigt die stark gefüllten Netzhautgefäße auf dunkelrotem Grund, ganz besonders die enorm gefüllten, erweiterten Venen (Abb. 137). Manchmal kommt es zu einer Stauungspapille, die zu Sehstörungen Anlaß gibt.

Das charakteristische rote Gesicht findet sich nicht in allen Fällen. Es gibt echte Fälle, die äußerlich nur wenig auffallen. Am Rumpf tritt die Rotfärbung zurück, während sie an den Extremitäten, besonders an Händen und Füßen betonter erscheint. Hier findet sich oft gleichzeitig eine starke Cyanose als Zeichen peripherer Gefäßstörungen. Auf das häufige Vorkommen solcher in Form der Erythromelalgie oder der RAYNAUDSchen Gangrän wurde oben bereits hingewiesen. In einem meiner Fälle fanden sich umschriebene Hautatrophien an den Beinen und am Gesäß. Ulcera cruris wurden auch von anderen Autoren mehrfach gesehen.

Die Organbefunde im einzelnen sind von dem enormen Blutreichtum und von Störungen der Zirkulation beherrscht. An den Lungen fällt im Röntgenbild (Abb. 138) die enorm vermehrte Gefäßzeichnung auf, welche von dem dichten Hilus aus in die Lungenfelder hinein ausstrahlt. Im Kymogramm läßt sich die pulsatorische Bewegung der stark erweiterten Lungenarterien feststellen (BREDNOW). HIRSCH beschrieb eigenartige, kreisrunde Schatten, welche in kurzer Zeit an Dichte zunahmten und nach drei Wochen oder noch schneller wieder verschwanden. Er glaubt, daß es sich dabei um Blutungen ins Lungengewebe oder um subpleural gelegene Thrombosen handelt. Die Bilder können wie maligne Metastasen aussehen. Ihr rasches Verschwinden sichert die Diagnose. Auch klinisch wurden Lungenblutungen bei Polycythämikern mehrfach beobachtet. Die Schleimhaut der Atemwege ist infolge der Blutüberfüllung oft verdickt und leicht katarrhalisch verändert, was klinisch in einer Neigung zu Bronchitis und Laryngitis zum Ausdruck kommt.

Kreislauf und Kreislauforgane. Der Kreislauf des Polycythämikers steht im Zeichen der gewaltigen Vermehrung der Gesamtblutmenge, welche das Gefäßsystem aufzunehmen und das Herz umzutreiben hat. Die Frage, wie letzteres geschieht, wurde teils durch Bestimmung des Minutenvolumens, teils durch Feststellung der Strömungsgeschwindigkeit zu lösen versucht. Schon vor vielen Jahren habe ich gemeinsam mit RIEMSCHNEIDER zeigen können, daß die Blutströmungsgeschwindigkeit beim Polycythämiker stark verlangsamt ist. Eine Nachprüfung mit der Methode der Minutenvolumbestimmung an der Düsseldorfer Klinik (LAUTER), die auf Veranlassung von W. H. VEIL und mir erfolgt ist, ergab ein normales Minutenvolumen. Dieser Befund ist neuerdings von KLEIN und NONNENBRUCH bestätigt worden, so daß kein Zweifel besteht, daß der Polycythämiker eine starke Verlangsamung seiner Blutströmungsgeschwindigkeit aufweist, wie das der Erweiterung seiner gesamten Strombahn entspricht. Durch den überreichlichen Gehalt an Erythrocyten ist trotzdem die normale Sauerstoffversorgung gesichert. Das Herz leistet also keine vermehrte Kreislaufarbeit und ist deshalb auch organisch weder dilatiert noch hypertrophiert und dementsprechend meist kleiner als das Anämieherz. Dies gilt jedoch nur so lange, als der Blutdruck normal bleibt, wie das bei der Mehrzahl der echten Fälle der Fall ist. Die erhöhte Viscosität des erythrocytenreichen Blutes wird durch die Erweiterung der Strombahn ausgeglichen. Das Auftreten einer

Blutdrucksteigerung bedeutet ein Versagen dieser ausgleichenden Regulation infolge einer zweiten Krankheitskomponente, die nichts mit der Polycythämie, sondern mit dem Gefäßsystem und den Kreislaufregulationsvorgängen zu tun hat. Da die Polycythämie ebenso wie die Blutdruckkrankheit das höhere Alter trifft, so müßte man eigentlich ein häufigeres Zusammentreffen von Blutdrucksteigerung und Polycythämie erwarten. Ich gebe im folgenden die Blutdruckdaten und das Lebensalter von 18 Polycythämiefällen an, welche deutlich zeigen, daß die Blutdruckwerte im allgemeinen eher niedriger liegen als normal, so daß das Auftreten einer Polycythämie infolge Erweiterung der Strombahn eher zu einer Verminderung als zu einer Steigerung des Blutdruckes Anlaß gibt.

Tabelle 18. Blutdruckwerte und Alter bei 18 Polycythämiefällen der Medizinischen Universitätsklinik Jena.

Fall Nr.	mm Hg	Alter	Fall Nr.	mm Hg	Alter
1	115/70	38	10	125/95	45
2	110/65	39	11	130/80	63
3	130/80	35	12	145/90	66
4	150/70	57	13	95/60	50
5	110/85	54	14	195/130	49
6	145/85	57	15	130/70	30
7	135/80	54	16	165/80	32
8	120/90	52	17	140/80	35
9	125/80	49	18	140/80	58

Wie man sieht, zeigen nur zwei Fälle (14 und 16) eine ausgesprochene Hypertonie, ohne daß der klinische oder hämatologische Befund nennenswerte Unterschiede aufgewiesen hätte.

Einer besonderen Beachtung bedürfen die Erscheinungen am peripheren Gefäßsystem, das sehr häufig im Sinne einer Arteriitis oder Thromboarteriitis erkrankt ist. NORMAN fand an dem großen Material der Mayo-Klinik unter 98 Polycythämikern 33mal eine Erkrankung der arteriellen Gefäße, und zwar in den Gefäßgebieten des Abdomens, des Herzens, des Gehirns und der Extremitäten. Mehrfach wurde Gangrän der Gliedmaßen beobachtet (PATRASSI und JONA).

Vor allem sind es zwei Erscheinungsgruppen, welche als Folge von Gefäß-, im besonderen von Epithel- und Capillarläsionen aufzufassen sind, nämlich die *Blutungs- und Thrombosebereitschaft* des Polycythämikers. Übereinstimmend berichten alle Autoren über Spontanblutungen, welche im Laufe der Erkrankung in der Nase, im Mund, in der Rachenhöhle, im Magen-Darmkanal, in den Lungen, im Uterus, in den Harnwegen, nicht zuletzt im Gehirn, ja sogar in den Körperhöhlen sowie innerhalb der Milz auftreten. Zwei von unseren Fällen sind durch Gehirnblutungen zugrunde gegangen. Ein weiterer meiner Fälle bekam eine ungeheuerliche Magenblutung, wobei er einen Putzeimer voll Blut im Verlaufe von zwei Tagen erbrach. Bei der enormen Vermehrung der Gesamtblutmenge sind solche Angaben durchaus glaubhaft. Oft wirken solche profuse Blutungen im Sinne einer Selbstheilung und bewirken lange Zeit eine Besserung aller Beschwerden. Klärer deutbar als diese Blutungsbereitschaft, die sicher nicht humoraler Natur ist, sondern auf Gefäßläsionen beruht, ist die *Thrombosebereitschaft*. Die Reizung des thrombopoetischen Systems führt zu Thrombocytose mit starker Neigung zur Plättchenagglutination (JÜRGENS und BACH). PARENTI spricht von der thrombotischen Diathese des Polycythämikers als Folge der *Zunahme der Megakaryocyten* (Abb. 139), die auch von LÜDEKE bestätigt wird. Mehrfach wurden generalisierte Thrombosen gesehen, häufiger noch die harm-

loseren lokalisierten Venenthrombosen, die ich vor allem im Verlaufe einer Phenylhydrazinkur beobachtet habe.

Im *Abdomen* beherrscht der *Milztumor*, der oft bis zum Nabel reicht, das Bild. Schon VAQUEZ rechnete ihn als Kardinalsymptom der Erkrankung, das selten fehlt. Ist die Milz einmal nicht palpabel, so ist sie doch perkutorisch oder röntgenologisch als deutlich vergrößert nachweisbar. Eine völlig normal große Milz muß berechnete Zweifel an der Diagnose einer echten Polycythämie erwecken und an eine der vielen symptomatischen Formen denken lassen. Der Milztumor selbst ist derb, von glatter Oberfläche und bei einiger Größe mit fühlbaren Milzkerben. Recht oft gehen unangenehme Sensationen vom Milztumor aus, die teils durch Druckwirkung auf die Umgebung, teils durch intrasplenische Vorgänge, wie Blutungen oder Thrombosen der Milzgefäße, oder auch durch eine Perisplenitis bedingt sind. Frägt man sich nach dem Zustandekommen des Milztumors, so scheint er mir in erster Linie als großes Blutreservoir zu dienen, um die gewaltige Erythrocytenmenge aufzunehmen. In der Tat sieht man einen weitgehenden Parallelismus zwischen Blutmenge und Milzgröße. Nach sehr großen Aderlässen nimmt auch der Milztumor ab. Dazu kommt in 2. Linie die (absolut) gesteigerte Hämolysefunktion und in 3. Linie die nur geringe Ausbildung von Blutbildungsherden.

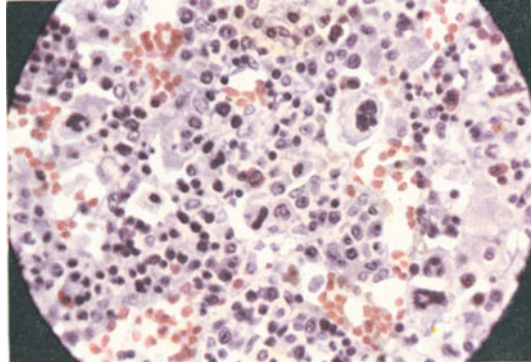


Abb. 139. Femurmark bei Polycythämie mit Megakaryocytenvermehrung. (Histol. Schnitt vom Pathologischen Institut Jena überlassen.)

Neben der Milz zeigt auch die Leber manchmal eine leichte Vergrößerung. In jüngster Zeit wurde mehrfach auf die Beziehungen der Polycythämie zum *Ulcus ventriculi* und *duodeni* hingewiesen, und dafür sogar eine kausale Verknüpfung in Anspruch genommen (s. Abschnitt „Pathogenese“). Größere Beobachtungsreihen an 143 Fällen von Polycythaemia vera liegen von WILBUR und OCHNER vor. Sie fanden nur in 8% ihrer Fälle ein *Ulcus ventriculi* oder *duodeni* und lehnen infolgedessen einen pathogenetischen Zusammenhang ab. Umgekehrt haben GOYENA und COLOMBO 151 Geschwürskranke auf das Vorliegen einer Polycythämie untersucht. Sie fanden in 63% der Fälle weniger als 5 Millionen Erythrocyten, bei 31% zwischen 5 und 5,5 Millionen, nur bei 4% fanden sich Erythrocytenzahlen über 5,5% und bei 2% über 6 Millionen. Eine echte Erythrämie ist also beim *Ulcus duodeni* oder *ventriculi* äußerst selten, was ebenfalls dafür spricht, daß kein tieferer pathogenetischer Zusammenhang vorliegt.

Die *Nieren* weisen nur inkonstant sekundäre Funktionsstörungen auf, die an eine Stauungsnier erinnern, also zeitweise eine geringe Albuminurie mit oder ohne Zylindrurie und mit vereinzelt Erythrocyten. Zu einer Niereninsuffizienz kommt es nie. Die Farbe des Harns ist bei den ausgesprochenen Fällen stets dunkel. Häufig wird die Ausscheidung von Urobilin und anderer Blutfarbstoffabkömmlinge vermehrt gefunden (HEILMEYER).

Der *Grundumsatz* weist oft eine leichte Erhöhung auf. Bei stärkeren Erhöhungen ist an eine Schilddrüsenkomplikation zu denken. Sehr häufig findet sich eine Störung im Purinstoffwechsel, welche sich in einer gesteigerten

Harnsäureausscheidung im Harn und erhöhter Blutharnsäure äußert. Sie ist Ausdruck der gesteigerten Bildung von Zellkernmaterial im Gefolge der gesteigerten Erythropoese. Die *Körpertemperatur* ist immer normal.

Von großer klinischer Bedeutung sind die *Erscheinungen am Zentralnervensystem*, welche bei jedem Fall von echter Polycythämie in mehr oder weniger deutlicher Ausprägung anzutreffen und wohl meist als Ausdruck cerebraler Zirkulationsstörungen aufzufassen sind. Die subjektiven Erscheinungen, wie Kopfschmerzen, Schwindelanfälle, Schlaflosigkeit, aber auch Migräne-, MENIÈREsche Anfälle, wurden schon eingangs erwähnt. Häufig findet sich das Bild der Neurasthenie, dazu kommt eine oft stark depressive Stimmungslage, die sich bis zur Suicidgefahr steigert. So suchte einer unserer Patienten ein Nerven-sanatorium auf, weil er in einer unsagbar gedrückten und ängstlichen Stimmung lebte und kein Interesse mehr für seinen Beruf aufbringen konnte. Er hielt sich für unheilbar krank und wollte deswegen „operiert“ werden. Ein weiteres psychisches Zeichen der polycythämischen Störung ist die oft erhebliche Verminderung der Merkfähigkeit. Einer unserer Patienten schildert eindringlich, daß er bei Besorgungen in der Stadt immer unverrichteter Dinge wieder nach Hause zurückkehre, weil er unterwegs vergessen habe, was er besorgen wollte. Ein zweiter lag im Frühjahr acht Tage in der Medizinischen Klinik Jena. Bei seiner Wiederaufnahme im Oktober desselben Jahres hatte er davon keine Ahnung mehr und antwortete auf Befragen der Schwester, daß er noch nie in dieser Klinik gelegen habe. Mitunter kommt es auch zu Erregbarkeitszuständen oder zu völliger Verwirrtheit bis zu Korsakoff-ähnlichen Bildern. Daneben sind Dämmerzustände und epileptoide Absenzen beobachtet worden. Die Zirkulationsstörungen führen nicht selten auch zu organischen Erkrankungen, wie Lähmungen, Neuritis optica, Stauungspapille, Liquordrucksteigerung oder zu meningealen oder intracerebralen Blutungen, die das Bild eines Hirntumors vortäuschen oder mit den Erscheinungen einer Apoplexie endigen. Dementsprechend findet man Hemiplegien, Hemiparästhesien, Aphasien, Apraxien und ähnliche Bilder mehr. WINKELMANN und BURNS, denen wir eine eingehende neuere Studie über die neuropsychischen Erscheinungen bei Polycythämie verdanken, führen die klinischen Symptome auf Gefäßveränderungen zurück: Schwellung der Endothelien, Verschuß der Capillaren und Blutstasen. In den Ganglienzellen lassen sich vielfach anoxämische Erscheinungen nachweisen.

Der Blutbefund. Im Vordergrund steht die Vermehrung der *Erythrocyten*, die sich in der Mehrzahl der Fälle zwischen 7—9 Millionen bewegen. Zahlen von über 10 Millionen, die in der Literatur mehrfach genannt werden, sind mit Vorsicht zu beurteilen, da ihre Existenz eine merkliche Herabsetzung des Einzelerythrocytenvolumens voraussetzt, wovon der Autor meist nichts mitteilt. Wenn JEDWABNIK bei einem Falle 20 Millionen Erythrocyten gefunden haben will, so müßte es sich um enorm verkleinerte Erythrocyten handeln, da in einem Kubikmillimeter normalerweise nur etwa 12 Millionen Erythrocyten Platz haben. Es ist bedauerlich, daß derartige Zahlen immer wieder kritiklos mitgeteilt werden. Das gilt ebenso für die *Hämoglobinzahlen*. 240% Hämoglobin, die KÖSTER bei einem Fall gefunden haben will, sind beim besten Willen räumlich im Blut nicht unterzubringen, selbst dann nicht, wenn das gesamte Blut nur aus einer Blutkörperchenmasse bestünde. Die höchsten Hb-Zahlen, die ich gesehen habe, waren 170% oder 27 g in 100 ccm Blut. Das Verhältnis von Erythrocyten und Hämoglobin ist in den Frühstadien meist das normale, im weiteren Verlauf sieht man oft eine *Abnahme des Färbeindex*, die zum Teil wohl auch eine Folge der Behandlung durch Aderlässe ist. In solchen Fällen kann der Färbeindex bis auf 0,5 und darunter absinken, was zu dem Begriff der *chlorotischen Polycythämie* geführt hat. So teilt PLATT einen Fall mit 50% Hb und 6,1 Millionen

Erythrocyten mit, der 40mal als Blutspender gedient hatte. Aber auch ohne Blutentziehung läßt sich in manchen Fällen eine Verminderung des Färbeindex, also ein Nachlassen der Hämoglobinbildung bei ungehemmter Zellbildung, nachweisen. Allen diesen Fällen liegt ein relativer *Eisenmangel* zugrunde, wie ich an einem eigenen derartigen Fall durch Bestimmung des Plasmaeisens, die stark verminderte Werte ergab, auch chemisch aufzeigen konnte. Die Erythrocyten solcher Fälle zeigen dann meist auch ein vermindertes Einzelvolumen mit Abnahme ihres Durchmessers und ihrer Dicke. Es sind blasse Mikrocysten. In der Mehrzahl der Fälle ist jedoch der mittlere Durchmesser annähernd normal, die Streubreite der Durchmesserwerte aber vergrößert, wie die Aufnahme der PRICE-JONES-Kurve zeigt (s. Abb. 140). Es besteht also eine *Anisocytose*. Ihr Dasein zeigt, daß die Leistung des Knochenmarks der gewaltigen Mehrbildung nicht mehr voll gewachsen ist. Vielleicht liegt aber in dieser Anisocytose der Ausdruck einer über eine reaktive Hyperplasie hinausgehenden pathologischen Hyperplasie.

Von Bedeutung für die Pathogenese ist der Befund einer erhöhten Zahl von *Reticulocyten*, der bei vielen Fällen zu erheben ist. In meinen Fällen lagen die Werte zwischen

10 und 27‰, oft mit geringer Linksverschiebung. Mitunter ist schon im gewöhnlichen Ausstrichbefund eine gewisse *Polychromasie* zu sehen.

Viel seltener sind *Kernhaltige* vom Normoblastentyp im peripheren Blut zu finden.

Die *osmotische Resistenz* der Erythrocyten ist ganz normal, manchmal wurde sie auch vermindert gefunden (BALESTRIERI und CAMERA). Hierbei ist an Überkompensationsfälle von hämolytischem Ikterus zu denken.

In seltenen Fällen können die Erythrocyten- und Hämoglobinwerte noch annähernd normal sein, während bereits der Milztumor sowie Knochenmarksveränderungen oder eine Leuko- und Thrombocytose auf die bestehende Erkrankung hinweisen. Es handelt sich dabei vielfach um das symptomarme *Vorstadium* der späteren Erkrankung.

Besonders bedeutungsvoll für die Diagnose der echten Polycythämie ist das Verhalten der *Leukocyten*. In der Mehrzahl der Fälle besteht eine deutliche Leukocytose zwischen 10 und 30000 mit Neutrophilie und Linksverschiebung, manchmal bis zu eindeutigen Myelocyten. Für diagnostisch besonders wichtig halte ich den Nachweis vermehrter *Mastzellen*, die ich bei genauer Untersuchung in allen meinen Fällen, wenn nicht immer im Blute, dann doch im Markausstrich oder im Milzpunktat sah. Auch die Eosinophilen sind meist im Rahmen der Gesamtleukocytose vermehrt.

Die Hyperaktivität des Marks ist auch am *Thrombocytensystem* erkennbar. Die Blutplättchen sind häufig stark vermehrt und oft auch qualitativ verändert. In seltenen Fällen sind sogar *Megakaryocyten* im peripheren Blut nachweisbar.

Der *Knochenmarksbefund* (Abb. 139, S. 309) bestätigt den bereits aus dem peripheren Blut erschließbaren Eindruck der Hyperaktivität aller drei Knochenmarkssysteme. Fast alle Autoren berichten über die Zunahme der Normoblasten (WEINER, KAZNELSON, HENNING, ROHR u. a.), was auch ich bestätigen kann. HENNING macht auf die besondere Häufigkeit der erythroblastischen Mitosen

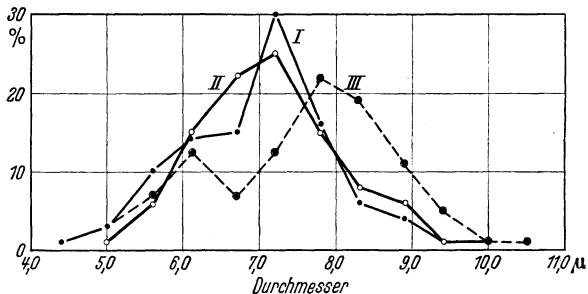


Abb. 140. PRICE-JONES-Kurve von drei Fällen von echter Polycythämie.

aufmerksam. Auch der leukocytaire Markanteil zeigt eine gewisse Vermehrung der Myelocyten und Promyelocyten, und davon besonders auch der eosinophilen und basophilen Gruppe. Auch die Knochenmarksriesenzellen sind meist vermehrt. Bei den symptomatischen Polyglobulien werden derartige Markbilder oft vermißt. ÉMILE-WEIL und Mitarbeiter fanden bei Polyglobulien ohne Milztumor meist keine Normoblastenvermehrung, sondern ein relativ zellarmes Mark. Aber selbst bei zweifellos echten Polycythämien kommen namentlich in höherem Alter zellarme Markbilder zur Beobachtung. So fand ich bei einem 70jährigen, sonst typischen Patienten mit Milztumor, 140% Hb, 9 Millionen Erythrocyten und allen übrigen klinischen Erscheinungen folgenden Sternalmarkbefund: Myelocyten 13%, Jugendliche 16%, Stabkernige 35%, Segmentkernige 30%, Basophile 1%, Lymphocyten 5% und *keinen einzigen Normoblasten*. In diesem Falle ist also im Sternum die Erythropoese erloschen, während an anderen Stellen sicher noch eine starke Hyperaktivität herrscht. Solche Fälle mahnen zur Zurückhaltung in der Bewertung der Sternalmarkbilder.

ÉMILE-WEIL und Mitarbeiter haben neuerdings auf Grund ihrer Befunde bei *kombinierten Pünktionen von Mark, Milz und Leber* vom Bild der echten Polycythämie die sog. *Erythroblastose der Erwachsenen* abgetrennt (s. S. 271 ff.). Sie fanden dabei in Milz und Leber massenhaft erythroblastische Neubildungsherde, während im Sternalmark keine besondere Hyperaktivität nachweisbar war. Es müssen erst weitere Erfahrungen gesammelt werden, ob es sich bei diesen Fällen um eine besondere Erkrankungsform handelt. Denn erythroblastische Neubildungsherde in der Milz sind bereits wiederholt bei sonst typischen Fällen von Polycythaemia vera festgestellt worden (HIRSCHFELD, HUTCHINSON, HAMILTON u. a.). Ich selbst fand bei einem sonst typischen Fall ebenfalls Erythroblasten im Milzpunktat, in einem anderen Falle dagegen keinerlei kernhaltige Rote, dagegen mehrere basophile Myelocyten, die im peripheren Blute sonst nicht nachweisbar waren. Es kommen demnach myeloische Neubildungsherde in beschränktem Umfang in der Milz bei Polycythaemia vera vor.

In schweren Fällen von Polycythämie finden sich manchmal auch die für hochgradige Erythropoese charakteristischen Veränderungen der Knochenstruktur besonders des Schädels, wie sie bei den hämolytisch-konstitutionellen Anämien geschildert wurden (s. S. 234 und 265 ff.). Solche Beobachtungen wurden von GÄNSSLEN, sowie von DIJKSTRA und HALBERTSMA mitgeteilt.

Physikalische und chemische Blutveränderungen. Es ist selbstverständlich, daß ein Blut, welches eine abnorme Menge von Erythrocyten und Hämoglobin in der Volumeneinheit enthält, auch ein höheres spezifisches Gewicht (1060 bis 1080) und eine erhöhte Viscosität ($\eta = 8$ bis 10) besitzen muß. Die Gerinnungszeit wurde verkürzt gefunden, was dem vermehrten Gehalt an Thrombocyten und damit auch an Thrombokinasen entspricht. Der Gesamteisengehalt und das Gasbindungsvermögen entsprechen völlig dem Hämoglobingehalt; alle andersartigen Befunde früherer Autoren beruhen auf fehlerhafter Untersuchungsmethodik. Die vielen anderen chemischen Untersuchungen, die am Polycythämiekerblut durchgeführt worden sind, wie Calcium, Kupfer, Fette, Lipide u. a., lassen eine bestimmte Gesetzmäßigkeit vermissen. Die Harnsäure dagegen ist in der Regel vermehrt.

Gesamtblutmenge und Blutfarbstoffwechsel. Seit den ersten Untersuchungen der Gesamtblutmenge durch SEYDERHELM und Mitarbeiter wurde immer wieder beim Morbus Vaquez eine bedeutende Vermehrung des zirkulierenden Blutes festgestellt, welche aber lediglich durch die Erythrocyten verursacht ist, während das Plasma meist in normaler Menge gefunden wird, wie folgende Abbildung

zeigt (Abb. 141). Besonders eindrucksvoll geht aus der Abbildung der Unterschied zwischen der echten Polycythämie und der durch Eindickung bedingten Pseudopolycythämie hervor, während beide in bezug auf Erythrocytenzahl und Hämatokrit ungefähr denselben Wert ergeben. In eigenen Untersuchungen fand ich Zahlen für die Gesamtblutmenge, welche zwischen 7,7 und 23,1 Litern sich bewegten. GOLDSMITH teilt neuerdings einen Fall mit 14,6 Litern mit. Man ersieht daraus, wie gewaltig die Ausweitung des Gefäßsystems sein muß, das in solchen Fällen den drei- bis vierfachen Blutinhalte zu fassen hat.

Das Studium des Blutfarbstoffwechsels bei der Polycythämie ist von grundlegender Bedeutung für die Frage der Pathogenese. Die Frage, ob das Zustandekommen der pathologischen Erythrocytenvermehrung durch eine gesteigerte Neubildung oder durch einen gehemmten Abbau bewirkt wird, hat schon seit Kenntnis der Erkrankung zu Studien des Hämoglobinumsatzes angeregt. Aber die älteren Untersuchungen, unter denen besonders diejenigen von LOMMEL und SENATOR zu nennen sind, kamen zu widersprechenden Ergebnissen, weil die Methodik damals zur Entscheidung dieser Frage noch nicht reif war. Erst EPPINGER brachte mit besserer Methodik die Frage erneut ins Rollen; er fand bei seinen Fällen zwar eine absolut gesteigerte Urobilinausscheidung, aber im Vergleich zu der starken Vermehrung des gesamten Erythrocytenbestandes schienen ihm die erhaltenen Werte doch zu klein. Zahlreiche weitere Autoren (LICHTENSTEIN und LANDSBERG, PASCHKIS und DIAMANT u. a.) konnten die absolute Vermehrung der Sterkobilinausscheidung bei den echten Fällen von Morbus Vaquez bestätigen, während die symptomatischen Polyglobulien oft normale Werte erkennen ließen. Eine sichere Beantwortung der Frage war jedoch erst durch eine exakte Bestimmung der gesamten Urobilinumsätze und durch gleichzeitige Bestimmung des gesamten zirkulierenden Hämoglobinbestandes möglich, wie sie erstmals von mir und meinem Mitarbeiter OTTO durchgeführt worden sind. Inzwischen konnte ich die Untersuchung einer noch größeren Zahl von Fällen durchführen, deren Ergebnisse ich in der folgenden Tabelle kurz mitteile, da sie noch nicht anderweitig veröffentlicht sind.

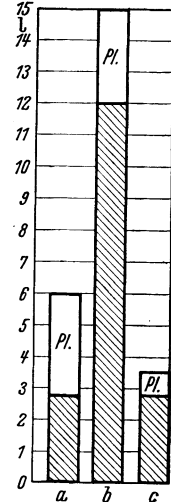


Abb. 141. Darstellung der Gesamtblutmenge und der Plasma-Erythrocytenverteilung: a beim Gesunden; b bei einer Polycythämie; c bei einer Pseudopolycythämie durch Eindickung. Bei b und c dieselbe Vermehrung der Erythrocyten in der Volumeinheit.

Tabelle 19. Blutfarbstoffwechsel bei Polycythämie.

Fall Nr.	Hb g %	Blutm. i. Li.	Ges. Hb- Best. in g	Reti- kulo- cyten in ‰	Urobilin im		Harn- farb- stoffe Fxm	Bili- rubin im Serum	Uro- bilin- mause- rungs- index	Uro- bilin- quo- tient
					Stuhl mg in	Harn 24 St.				
1. Fr. . . .	24,7	19,4	4792	14,5	570	1,5	26	1,4	11,9	0,25
Ders. zu andererZeit	26,3	20,0	5260	18	453	1,5	26	1,6	8,6	0,34
2. Kn. . . .	19,7	9,6	1891	14,3	185	2,4	13,1	0,96	9,9	1,4
Ders. zu andererZeit	22	12,7	2794	—	228	—	31	3,7	8,1	—
3. Ha. . . .	23,8	23,1	5500	—	392	0,9	—	—	7,2	—
4. Bu. . . .	22,7	10,0	2270	27	241	3,6	13,6	0,74	10,8	1,5
5. v. Lu. . .	24,3	14,9	3621	20	169	1,2	14,8	1,2	4,7	0,7

Wie man sieht, sind die absoluten Werte der Sterkobilinausscheidung meist erhöht. Bezieht man jedoch die Sterkobilinausscheidung auf je 100 g zirkulierendes Hämoglobin (Urobilinmauserungsindex = U.M.I.), so ist ein Zurückbleiben des Blutabbaues unverkennbar, was um so mehr in das Gewicht fällt, als die Blutneubildung, gemessen an der Retikuloocytenzahl gegenüber der Norm gesteigert ist. Es ist also das Verhältnis zwischen Neubildung und Zerfall unverkennbar zugunsten der ersteren verschoben. Genau dasselbe fand WATSON auf Grund neuerer Untersuchungen. In zwei von unseren Fällen liegt der Mausexcretionsindex (Fall 1 und 4) jedoch innerhalb der Norm, bei Fall 1 auch die Retikuloocytenzahl, so daß sich in diesem Falle ein *Gleichgewicht* zwischen Blutbildung und Zerfall herausgebildet hat, ebenso in einem Falle WATSONS. Diese Feststellung stimmt mit der klinischen Tatsache überein, daß wir manchmal einen unveränderten Hb- und Erythrocytenspiegel über viele Monate, ja selbst Jahre, beobachten können. In diesen Fällen liegt also sozusagen eine Einstellung auf ein höheres Niveau vor, vergleichbar der höheren Temperatureinstellung bei einer Febris continua.

Aus den Blutfarbstoffwechselbefunden geht also unzweifelhaft hervor, daß nicht eine absolute Insuffizienz des Blutabbaues die Ursache der Polycythämie sein kann; denn der Blutabbau ist der Norm gegenüber sogar gesteigert. Es liegt vielmehr lediglich ein Zurückbleiben der hämolytischen Vorgänge gegenüber der im Vordergrund stehenden gesteigerten Neubildung vor, wodurch es zum Anstieg der Erythrocytenwerte kommt. Hat der Erythrocytenwert eine bestimmte pathologische Höhe erreicht, so scheint sich in manchen Fällen, wie Fall 1 zeigt, ein Gleichgewichtszustand zwischen Neubildung und Zerfall herauszubilden, wodurch das Krankheitsbild stationär wird. Dieses Verhalten deutet darauf hin, daß das Wesen der Polycythämie in einer Störung der feinen Regulation von Blutneubildung und Zerfall begründet liegt. Das wird noch deutlicher, wenn man bei einer Polycythämie Eingriffe vornimmt, welche den erhöhten Erythrocytenspiegel vermindern, wie z. B. Blutentziehungen. Wie ich mit OTTO zeigen konnte, tritt dabei genau wie beim Gesunden auch beim Polycythämiker neben der Zunahme der Knochenmarkstätigkeit eine Verminderung der Sterkobilinausscheidung ein, welche größer ist als der durch den Aderlaß bedingten Abnahme des Hb-Bestandes entspricht. Dieser „*Einsparmechanismus*“ weist eindringlich auf das Eingreifen einer aktiven Regulation hin, deren Ziel die Wiederherstellung des alten, pathologisch hohen Niveaus ist, das dann auch immer wieder erreicht wird, wie folgender Fall zeigt:

Blutwerte eines 2 Jahre hindurch beobachteten Polycythämikers.

Datum	Ery.-Zahl in Millionen:	Hb-Gehalt in Prozent
17. 2. 28	7,5	154
16. 10. 28	7,5	150
26. 2. 29	7,4	155
24. 3. 30	7,3	151

Zwischen den einzelnen Daten waren wiederholt verschiedene therapeutische Maßnahmen durchgeführt worden, welche vorübergehend zu einer Absenkung der Blutwerte geführt haben. Aber immer wieder kam der Patient mit den ursprünglichen Ery.- und Hb-Werten zur Neuaufnahme in die Klinik. Bemerkenswerterweise lagen die Werte aber niemals höher als ursprünglich, auch wenn der Abstand zwischen den einzelnen Beobachtungen, wie bei den letzten beiden Werten, zeitlich sehr viel größer war. Mit der Erreichung der alten Niveaueinstellung blieben die Werte konstant, eine Tatsache, die wir bei Leukämien nicht feststellen können. Die Polycythämie erscheint in viel höherem Maße als die Leukämie als eine *Dysregulationskrankheit*.

Verlauf der Erkrankung. Auf das uncharakteristische und oft lange Zeit symptomlose Anfangsstadium der Erkrankung wurde bereits hingewiesen. Aber auch nach voller Ausprägung aller Symptome ist der Verlauf noch jahrelang stationär, bis durch die verschiedenen, bereits erwähnten Komplikationen, vor allem Blutungen und Thrombosen, besonders im Gehirn, aber auch durch eine eintretende Herzinsuffizienz oder durch interkurrente Infekte dem Leben ein Ende gesetzt wird.

Einer besonderen Schilderung bedürfen diejenigen Fälle, welche nach jahrelangem, unkompliziertem Verlauf ihr hämatologisches Bild wechseln und in eine *Leukämie* oder *Anämie* übergehen.

Der Übergang in *Leukämie* wurde von zahlreichen Autoren, wie BLUMENTHAL, NÄGELI (dort die ältere Literatur), ROSENTHAL und BASSEN, NORDENSON und vielen anderen beobachtet. Es ist heute noch schwer abzuschätzen, ob es sich bei solchen Fällen nicht von vorneherein um eine Leukämie mit besonderer primärer Reizung des erythropoetischen Systems in der aleukämischen Phase handelt. Dann müßte man diese Fälle grundsätzlich bei den Leukämien einreihen. Frühzeitige kombinierte Punktionen von Knochenmark und Milz könnten darüber Aufklärung geben. Bis heute fehlen darüber noch Beobachtungen. Auf der anderen Seite könnte es sich dabei um besonders starke Reizungen des leukocytären Markanteils handeln, welche die primäre erythroblastische Wucherung auslöst. In diesem Falle läge gar keine echte Leukämie, sondern nur eine leukämische Facies der Polycythämie vor. Bei den sicher beobachteten Fällen, in denen eine Polycythämie nach vielen Jahren des Bestehens sogar in Myeloblastenleukämie überging (NORDENSON), ist eine derartige Erklärung aber sicher nicht zutreffend. Endlich ist daran zu denken, ob nicht die vielfach aus therapeutischen Gründen durchgeführten Röntgenbestrahlungen die Entstehung einer Leukämie veranlaßt haben.

Ähnlich liegen die Verhältnisse beim Übergang in *Anämie*. Wir haben bereits bei Besprechung der verschiedenen Formen der Erythroblastosen (s. S. 271) gezeigt, daß dabei eine polycythämische Phase der Anämieentwicklung oft jahrelang vorausgeht, so besonders bei den Fällen von Myelosklerosis, die VAUGHAN mitgeteilt hat. Diese Fälle müssen von der VAQUEZschen Erkrankung vielleicht abgetrennt werden. Der früher vielfach behauptete Übergang einer Polycythämie in perniziöse Anämie ist mit Sicherheit abzulehnen. Dagegen wurde eine aplastische Anämie mit tödlichem Ausgang mehrfach beobachtet. Hierbei ist sehr stark an vorausgegangene Röntgenbestrahlungen als Ursache zu denken (ALDER). Aber auch bei sicher unbestrahlten Fällen wurde ein Ausgang in aplastische Anämie gesehen (DELHOUGNE und Mitarbeiter). SCHÄTZT teilt einen Fall mit finaler Agranulocytose bei einer 70jährigen Frau mit. *Bei all diesen Beobachtungen muß man sich vor Augen halten, daß das Krankheitsbild der primären Polycythämie noch keineswegs als sichere Krankheitseinheit in pathogenetischer Beziehung aufgefaßt werden kann.* Die verschiedenen Verläufe scheinen vielmehr darauf hinzuweisen, daß vorerst noch *heterogene Dinge unter diesem Krankheitsbild zusammengefaßt werden.* Demnach handelt es sich bei den Polycythämien teils um eine fehlerhafte Regulation der Erythropoese, teils aber wohl auch um Fälle, denen eine der Leukämie verwandte pathologische Hyperplasie mit Fehlentwicklung zugrunde liegt. Der Fortschritt der hämatologischen Forschung wird auch hier noch manche Scheidung und Klärung bringen. Über die GAISBÖCKsche Form als besondere Abart der Polycythämie wurde oben bereits gesprochen (s. S. 305). Ich halte die Abtrennung einer *Polycythaemia hypertonica* im Sinne GAISBÖCKs nicht für gerechtfertigt, ebenso wenig die Aufstellung einer besonderen MOSSËschen Form, welche mit Milztumor,

Urobilinikterus und Lebercirrhose einhergehen soll. Milztumor und Urobilinikterus gehören an sich zum Bilde der schweren Polycythämie, und die Lebercirrhose stellt eine wenn auch seltene Komplikation dar. Andererseits können sich auf dem Boden hepato-lienaler Erkrankungen symptomatische Polyglobulien entwickeln (s. splenogene Polyglobulie S. 302).

Pathologische Anatomie. Auch der Obduktionsbefund ist durch die enorme Vermehrung der Gesamtblutmenge, die im Blutreichtum aller Organe zum Ausdruck kommt, charakterisiert. Außerdem finden sich oft Blutungen und Thrombosierungen in den verschiedensten Gefäßgebieten. Die große Milz zeigt eine glatte Oberfläche, abgesehen von nicht seltenen perisplenitischen Veränderungen.

Beim Schnitt quillt die blutreiche Milzpulpa hervor. Mikroskopisch erscheinen die Follikel klein, fast atrophisch, die Pulpa dagegen hypertrophisch. Herdförmige myeloische Umwandlungen kommen in beschränktem Umfange vor. Die einigemal erhobenen Befunde einer Milztuberkulose oder von Milzcysten gehören nicht zum Bilde der primären Polycythämie. Diese Befunde sind vielleicht Ursache symptomatischer Formen, wobei die oft begleitende Lungentuberkulose ebenfalls im Sinne der Erythrocytenvermehrung wirksam ist.

Am eindrucksvollsten ist der Befund des Knochenmarks, das gewöhnlich auch in den langen Röhrenknochen eine erythroblastische Umwandlung erkennen läßt (rotes Mark) (Abb. 142). Die mikroskopischen Befunde decken sich mit den Ergebnissen der Sternalmarkpunktion.

Erblichkeit. Bei der Unkenntnis der Ätiologie der Erkrankung wurde endogenen Faktoren ein besonderes Augenmerk geschenkt. Die Ergebnisse der Erbforschung sind jedoch auf diesem Gebiete bisher gering. Von ENGELKING, WIELAND und KRETSCHMER, NADLER und COHN sind familiäre Polycythämien beschrieben worden, die bei vielen Familienmitgliedern, und zwar auch schon bei Kindern, vorhanden waren. Gerade das letztere Moment weist aber darauf hin, daß bei diesen Fällen vielleicht eine besondere Krankheit vorliegt, wie auch NÄGELI meint. Weitere ältere Beobachtungen über familiäres Auftreten stammen von CURSCHMANN, DOLL und ROTSCHILD, GUTZEIT. In neuerer Zeit fand BROCKMANN in ausgedehnten Untersuchungen in *keiner* Sippe eines Polycythämikers einen zweiten Krankheitsfall, auch keine Häufung leichter, der Polycythämie entsprechender Blutbefunde. Ferner konnte keine Korrelation zu einem bestimmten Konstitutionstyp oder anderen Erkrankungen aufgefunden werden. Dagegen berichten SPODARO und FORKNER von einer ausgesprochen angeborenen Form in einer italienischen Familie. Sie fanden bei den Eltern und 5 Kindern erhöhte Erythrocytenzahlen, 4mal mit gleichzeitigem Milztumor, 1mal mit Milztumor ohne Erythrocytenvermehrung; 5mal waren die Retikulo-cytenwerte höher als 1%. Zweifellos handelt es sich dabei höchstens um eine rudimentäre, nicht fortschreitende Form der Erkrankung, weshalb der Verfasser selbst von „gutartiger familiärer Polycythämie“ spricht. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Mitteilung von MUSSIO-FOURNIER und Mitarbeitern, die in einer Familie mit 3 Brüdern erhöhte Erythrocytenwerte zwischen 5,58 und 5,65



Abb. 142. Rotes Knochenmark im Oberschenkel bei Polycythämie.

entsprechender Blutbefunde. Ferner konnte keine Korrelation zu einem bestimmten Konstitutionstyp oder anderen Erkrankungen aufgefunden werden. Dagegen berichten SPODARO und FORKNER von einer ausgesprochen angeborenen Form in einer italienischen Familie. Sie fanden bei den Eltern und 5 Kindern erhöhte Erythrocytenzahlen, 4mal mit gleichzeitigem Milztumor, 1mal mit Milztumor ohne Erythrocytenvermehrung; 5mal waren die Retikulo-cytenwerte höher als 1%. Zweifellos handelt es sich dabei höchstens um eine rudimentäre, nicht fortschreitende Form der Erkrankung, weshalb der Verfasser selbst von „gutartiger familiärer Polycythämie“ spricht. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Mitteilung von MUSSIO-FOURNIER und Mitarbeitern, die in einer Familie mit 3 Brüdern erhöhte Erythrocytenwerte zwischen 5,58 und 5,65

bei 92—95% Hb fanden. Das sind Plusvarianten normaler Erythrocytenzahlen und haben sicher nichts mit dem Morbus Vaquez zu tun. V. MENTZINGEN glaubte in der Familie eines Polycythämikers Anhaltspunkte für eine erbbedingte Minderwertigkeit der blutbildenden Apparate gefunden zu haben, indem er Blutdruck, Blutungszeit, Thrombocytenzahl, Gerinnungszeit, Erythrocyten- und Leukocytenzahl bei 20 weiteren Mitgliedern untersuchte. Wer so viele subtile Methoden mit äußerst schwankenden Normalwerten anwendet, wird immer etwas finden. Interessanter, besonders in pathogenetischer Hinsicht, ist die Mitteilung von LUNEDI und LIESCH, welche in einer Familie eine Vergesellschaftung von Polycythämie mit diencephalen Funktionsstörungen und Magenulcera aufanden, was möglicherweise auf einen gemeinsamen Sitz dieser Erkrankungen in der Sphäre zentraler Regulationen hinweist.

Pathogenese. Ein in seiner Entstehung so dunkles Krankheitsbild regt stark zum spekulativen Denken an; Erklärungsversuche für das Zustandekommen der Polycythämie sind deshalb außerordentlich zahlreich gemacht worden. Es würde zu weit führen, hier alles aufzuzählen, zumal durch die neueren Forschungen ein Teil der früheren Erklärungsversuche durch Tatsachen widerlegt ist. Jeder Versuch einer pathogenetischen Deutung muß mit folgenden sicheren Tatsachen rechnen: 1. Es liegt eine gesteigerte Tätigkeit der Blutbildungsorgane vor und nicht eine primäre Hemmung des Untergangs; letzterer bleibt lediglich in manchen Fällen hinter der gesteigerten Neubildung zurück. 2. An der gesteigerten Blutneubildung nehmen alle Knochenmarksysteme teil. 3. In manchen Fällen lassen sowohl die Blutfarbstoffwechseluntersuchungen wie auch die Beobachtungen des Erythrocytenspiegels eine Dysregulation im Sinne einer höheren Niveaueinstellung der Erythrocyten erkennen. 4. Die primäre Polycythämie ist fast immer von Störungen der Gefäß- und Endothelfunktionen begleitet, ein Punkt, der bisher am meisten vernachlässigt worden ist.

Sauerstoffmangeltheorie. Als Ursache der gesteigerten Erythrocytenbildung wurde vielfach ein innerer Sauerstoffmangel angenommen, zum Teil auf Grund einer fehlerhaften Sauerstoffbindung des Hb. Alle neueren Untersuchungen zeigen eindeutig, daß das Hb des Polycythämikers in völlig normaler Weise Sauerstoff zu binden vermag. Auch das arterielle Blut ist in normaler Weise mit Sauerstoff gesättigt. Dementsprechend läßt sich durch Sauerstoffeinatmung keine Besserung der Polycythämie erzielen, im Gegensatz zu symptomatischen Formen, die auf Sauerstoffmangel beruhen. Die Reaktion auf Sauerstoffeinatmung kann deshalb direkt zur Differentialdiagnose herangezogen werden.

Gastrogene Theorie. Die Entdeckung des antianämischen Faktors und seine Bildung im Magen lenkte in jüngster Zeit die Aufmerksamkeit auf eine andere Entstehungsmöglichkeit der gesteigerten Erythrocytenproduktion, die vor allem wegen ihrer therapeutischen Konsequenzen eingehender zu erörtern ist. Nachdem erstmals TUCHFELD die Vermutung ausgesprochen hatte, daß eine Beziehung zwischen Achylie und Anämie einerseits, sowie einer Polyglobulie und Superacidität andererseits besteht und das mehrfach beobachtete Zusammentreffen von Polycythämie und Ulcus deshalb pathogenetische Bedeutung haben könnte, wurde dieser Gedanke vielfach aufgegriffen und zu stützen versucht. Danach wäre also die Polycythämie das positive Gegenstück zur perniziösen Anämie. Während bei dieser zu wenig, würde bei jener zu viel Antiperniciosastoff gebildet, was sich in einer vermehrten Erythrocytenproduktion des Knochenmarks ausdrücke. MORRIS, SCHIFF und FOULGER, HITZENBERGER, BARATH und FÜLÖP setzten sich mit besonderem Nachdruck für diese Anschauung ein und zogen daraus auch therapeutische Konsequenzen, welche je nach dem Temperament des

Autoren in Magensaftentziehungen, Röntgenbestrahlung des Magens oder Magenresektion bestanden. Es fehlte nicht an günstigen Berichten über solche Verfahren. HITZENBERGER, sowie OERTING und BRIGGS erzielten durch konsequente Magenspülungen bzw. Magensaftabsaugungen tatsächlich Verminderungen der Erythrocytenzahl. Auch nach Magenresektionen, die wegen gleichzeitig bestehendem Ulcus vorgenommen wurden, wurde mehrfach eine Besserung der Polycythämie beobachtet. BARATH und FÜLÖP glaubten auch einen direkten Beweis für die gastrogene Theorie dadurch erbracht zu haben, daß sie Magensäfte von Polycythämikern Perniciosakranken rectal verabreichten und einen rascheren Anstieg von Retikuloeyten und Erythrocyten dabei erzielten; auch stellten sie fest, daß die RRR von SINGER (s. S. 189) mit Polycythämikermagensäften stärker ausfiel als mit Magensäften von Gesunden. SCHNEIDERBAUR konnte in Nachprüfungen mit Magensäften von 3 echten Polycythämikern diese Befunde nicht bestätigen. Wer die Schwierigkeiten all dieser Prüfungsmethoden kennt, wird die genannten positiven Ergebnisse nicht als beweisend ansehen können, am wenigsten die Erfolge der geschilderten Magentherapie. Daß Magenresektionen anämisierend wirken, wurde in den Anämiekapiteln eingehend erörtert. Wenn schon die normale Erythrocytenproduktion unter solchen Maßnahmen, welche im wesentlichen auf eine schlechtere Ausnutzung der blutbildenden Nahrungsfaktoren hinauslaufen, leidet, um so mehr wird dadurch die gesteigerte Mehrproduktion gehemmt werden können. Noch schwerwiegender ist der grundlegende Gegeneinwand, an dem alle Verfechter der gastrogenen Theorie, wie ERNST VOLHARD richtig betont hat, vorbeigehen; er liegt darin, daß die gesteigerte Zufuhr des Magenfaktors überhaupt nicht imstande ist, eine pathologische Vermehrung der Erythrocyten auf die Dauer herbeizuführen. Denn der endogene Faktor allein ohne äußeren Nahrungsfaktor ist überhaupt kaum wirksam. Aber auch die gesteigerte Zufuhr des fertigen Antiperniciosaprinzip führt keineswegs zur Polycythämie. Die reaktiven Polyglobulien entstehen lediglich bei Perniciosakranken und sind niemals hochgradig. ADLERSBERG und LEINER erzielten durch perorale Zufuhr konzentrierter Leberextrakte im Tierversuch lediglich eine geringe Anämie, bei parenteraler Zufuhr dagegen nicht, in keinem Falle aber eine Polycythämie. MAJOR versuchte durch Leberextrakte die Erythrocytenzahl bei Polycythämikern weiter zu steigern, was ihm in keinem Falle gelang. STEPHAN hat sogar bei 5 Fällen von symptomatischer Polycythämie mit der Lebertherapie eine Verminderung der Erythrocytenzahl erzielt! Auch die Kobaltpolycythämie läßt sich im Tierversuch durch Leberextraktgaben verhindern (MARSHALL, DAVIS). Auch die Überprüfung der Häufigkeit des Zusammentreffens von Ulcus und Polycythämie an dem großen Material der Majo-Klinik ergab keinen Beweis für einen pathogenetischen Zusammenhang (s. S. 304). Dagegen berichtet MICHAELIDES über einen typischen Fall von Polycythaemia vera trotz bestehender totaler Achylie und FLEISCH-HACKER und KLIMA beschrieben einen Fall, bei dem 7 Jahre nach einer Magenresektion erst die Polycythämie auftrat. Alle diese Befunde, vor allem aber das völlig negative Ergebnis einer Polycythämieerzeugung durch Antiperniciosastoffe sprechen mit Entschiedenheit gegen die heute vielfach kritiklos hingegenommene Ansicht der gastrogenen Entstehung der Polycythämie. Man überlege doch auch, wie außerordentlich häufig eine Superacidität des Magensaftes vorkommt und wie selten eine echte Polycythämie ist!

Polycythämie als neoplastischer Prozeß — Beziehung zur Leukämie. Die dauernde abnorme Überproduktion von Zellen und die enorme Ausbreitung der Zellbildung im Knochenmark auf Gebiete, die normalerweise davon frei sind, endlich die vereinzelte extramedulläre Zellbildung legen den Gedanken an einen neoplastischen Prozeß nahe, was von JACOBS, MINOT und BUCKMAN,

LETULLE u. a. mehrfach ausgesprochen worden ist. Eine kritische Sichtung läßt jedoch wesentliche Unterschiede erkennen. Das Endprodukt der Zellwucherung ist hier immer der ausgereifte fertige Erythrocyt, also eine hochdifferenzierte Zelle. Ferner ist die Zellwucherung, wie APITZ hervorhebt — und das scheint mir das bedeutungsvollste Gegenargument zu sein — keineswegs nur auf *eine* Zellart beschränkt, sondern umfaßt ebenso die leukocytäre wie die thrombocytäre Reihe. Das läßt klar erkennen, daß der Wachstumsreiz nicht von *einer* Zellspezies selbst ausgeht, sondern daß er das ganze Organ betrifft, also zweifellos von außen herangezogen wird. Endlich ist der jahrelange Verlauf, manchmal ohne weiteres Fortschreiten unter Beibehaltung eines Spiegels, ja in manchen Fällen der Umschwung zur Anämie ein entscheidender Punkt, der gegen die neoplastische Natur der Polycythämie spricht (APITZ). Dagegen wird die Beziehung zur Leukämie unter Berufung auf die Fälle, in denen eine solche aus einer Polycythämie hervorging, im Sinne einer neoplastischen Genese gewertet. Wir haben diese Beziehungen schon oben eingehend erörtert und ihre heterogene Natur aufgezeigt, so daß man daraus nicht viel für das Verständnis der Polycythämie ableiten kann. Dagegen sind die mehrfach erwähnten Erythroblastosen des Erwachsenenalters, die vielfach mit initialer Polycythämie einhergehen, vielleicht als eine neoplastische Erkrankung des erythrocytären Systems aufzufassen. Es erscheint mir möglich, daß ein kleiner Teil der Polycythämiefälle zu den Erythroblastosen oder Erythroleukämien gehört. Entscheidend ist dafür der weitere Verlauf und der Endausgang.

Dysregulationstheorie. Die eingangs aufgestellten gesicherten Tatsachen lassen sich einheitlich deuten, wenn man die Polycythämie als Ausdruck einer Störung der Erythrocytenregulation ansieht. Die Einstellung auf einen Spiegel und der „Einsparmechanismus“, der bei künstlicher Erythrocytenverminderung auftritt, lassen kaum eine andere Deutung als die einer auf ein pathologisches Niveau verschobenen Regulation zu. Der Sitz der Störung wäre dann in die Gegend des Zwischenhirns bzw. in das Hypophysen-Zwischenhirnsystem zu verlegen. Als Beweis hierfür können die zahlreichen S. 41 erwähnten experimentellen Tatsachen, sowie die mehrfachen Befunde symptomatischer Polyglobulien im Gefolge von primären Erkrankungen des Hypophysen-Zwischenhirnsystems dienen. Ferner sei noch darauf hingewiesen, daß es FLAKS, HIMMEL und ZLOTNIK gelang, bei Ratten durch Verfütterung von Hypophysen eine echte Polycythämie mit Hyperplasie des Knochenmarks zu erzeugen, wobei die bisher bekannten Hormone der Hypophyse sicher keine ursächliche Rolle spielten.

Polycythämie als Folge peripherer Gefäßstörungen. Da bei der primären Polycythämie sichere Erkrankungen der Hypophyse und des Zwischenhirns nicht vorliegen, wäre daran zu denken, ob nicht auf dem Boden der fast immer gleichzeitig vorhandenen Gefäßstörungen eine mangelhafte Durchblutung der die Erythrocytenzahl regulierenden Zentren Anlaß zur polycythämischen Dysregulationsstörung gibt. Das gleichzeitige Auftreten von Zwischenhirnstörungen und Polycythämie im Gefolge einer Kohlenoxydvergiftung, wie es DITTMAR beobachtet hat, würde in dem von uns geäußerten Sinne sprechen. REZNIKOFF, FOOT und BETHEA haben auf die häufigen Veränderungen der Capillarwände und der Arteriolen des Knochenmarks im Sinne einer Verdickung und Fibrose von Intima und Adventitia bei Polycythämie aufmerksam gemacht und daraus auf eine Anoxämie des Knochenmarks als Ursache der polycythämischen Reaktion geschlossen. Die Blutumsatzverhältnisse, der Einsparmechanismus, die Mitbeteiligung der anderen Zellarten sprechen jedoch nicht für eine periphere, sondern für eine zentrale Störung. Das manchmal beobachtete Zusammenreffen mit Ulcus ventriculi sowie die Tatsache, daß die Polycythämie immer erst

im gefäßkranken Alter auftritt, sprechen ebenfalls für eine enge Beziehung zum Gefäßsystem. DIENST machte auf den Zusammenhang mit chronischer venöser Stauung infolge thrombotischer Prozesse besonders in den Beinen aufmerksam. Notwendig zur weiteren Klärung erscheinen mir eingehende histologische Arbeiten über die feineren Gefäßveränderungen besonders im Zwischenhirngebiet. Bis dahin hat auch die Gefäßtheorie der Polycythämie nur hypothetischen Charakter.

Therapie. Wenn wir auch heute gegen die Polycythämie noch keine kausal wirkende Behandlungsmethode besitzen, so gibt es doch zahlreiche therapeutische Möglichkeiten das Leiden wesentlich zu bessern. Voraussetzung dafür ist eine dauernde ärztliche Überwachung. Daß bei solcher „Dauerbehandlung“ auch die Einsicht und die Energie des Kranken ein entscheidendes Wort mitspricht, bedarf kaum der Erwähnung.

Bei der Beurteilung der therapeutischen Mittel müssen die spontanen Schwankungen des Krankheitsbildes und nicht zuletzt die scharfe *Abgrenzung der echten VAQUEZschen Polycythämie* gegenüber symptomatischen Formen berücksichtigt werden. Die vielen Heilerfolge mit untauglichen Mitteln, welche in der Literatur vorliegen, wären nicht möglich, wenn diese Punkte immer genügend berücksichtigt würden. Mehr als einmal habe ich eine Polyglobulie, namentlich bei Hypertonikern unter einfacher Bettruhe verschwinden sehen. Jedes in solchen Fällen angewandte Heilverfahren kann einen scheinbaren Erfolg verzeichnen und bedeutet in Wirklichkeit nichts.

Alle heute angewandten therapeutischen Maßnahmen gehen darauf aus, das *Symptom* der Erythrocytenvermehrung zu beseitigen. Nur der Gedanke der Milzexstirpation geht auf tiefere, aber unrichtige pathogenetische Vorstellungen zurück; sie ist heute verlassen, da sie trotz hoher Gefahren keinen Erfolg bringt, wie HALSE erst neuerdings wieder bestätigt.

Das älteste Verfahren zur Reduktion der Erythrocytenzahl und der Gesamtblutmenge ist der *Aderlaß*. Er drängt sich dem Arzt aus dem Anblick des unter der übermäßigen Blutfülle leidenden Kranken unmittelbar auf und ist außerdem von der Natur durch die nicht seltenen Spontanblutungen vorgezeichnet, die dem Polycythämiker oft wesentliche Erleichterung bringen. Man hat dagegen eingewandt, daß der Blutentzug zu einem Knochenmarksreiz führe, was an sich richtig ist. Aus diesem Grunde haben ein einmaliger Aderlaß oder mehrfache zu kleine Blutentziehungen keinen Sinn. Man muß große Aderlässe von 400 bis 500 ccm an mehreren Tagen nacheinander ausführen. Man kann auf diese Weise 1—2 Liter Blut entziehen, was überraschend gut vertragen wird und wesentliche Erleichterung bringt. Die Verminderung der Erythrocytenzahl hält dann, besonders wenn durch diätetische Maßnahmen einem raschen Blutersatz entgegengearbeitet wird (s. unten), oft lange Zeit an. Wie wir heute wissen, beruht das Prinzip dieser Behandlungsmethode auf der Schaffung eines *künstlichen Eisenmangelzustandes*. Zwar steigen die Erythrocytenzahlen allmählich wieder auf pathologische Höhen an, aber die Zellen bleiben ihrem Volumen nach klein und besitzen eine geringere Hb-Füllung als normal; es entsteht das Bild der *chlorotischen Polycythämie* mit einem F. I. weit unter 1. Man kann bei 80—90% Hb 6—7 Millionen Ery. zählen. Diese Erkenntnis, daß der Aderlaßerfolg letzten Endes auf der Herbeiführung eines Eisenmangelzustandes beruht, den ich selbst an einem Fall durch den Befund einer starken Verminderung des zirkulierenden Plasmaeisens nachweisen konnte, hat zu einer Erneuerung und Intensivierung der Aderlaßtherapie geführt. So gehen STEPHENS und KALTREIDER so vor, daß sie alle 1—3 Tage 500 ccm Blut bis zum Erreichen normaler Erythrocytenwerte entnehmen. Die Besserung hält danach 8 bis

24 Monate an. Ähnlich gehen REIMANN und BREUER vor. Eine kuriose Form der Aderlaßtherapie haben DUVOIR und Mitarbeiter in Form einer *künstlichen Ankylostomuminfektion* durchgeführt. Sie brachten 300 Larven auf die Haut des Oberschenkels und erzielten von der 4. Woche an einen dauernden Abfall bis auf anämische Werte; danach wurde die Behandlung durch eine Wurmkur unterbrochen. FALCONER verbindet die Aderlaßbehandlung mit kleinen Phenylhydrazindosen. Damit kommen wir zu einer weiteren wichtigen Behandlungsmethode, welche an Stelle des Blutentzugs die intravitale Blutzerstörung setzt. Das dafür ursprünglich verwandte Benzol hat wegen seiner Knochenmarkschädigenden Wirkung zu große Gefahren und ist deshalb heute allgemein verlassen, ebenso wie die früher vielfach übliche Behandlung mit hohen toxischen Arsendosen; statt dessen wird heute das von EPPINGER zuerst empfohlene *Phenylhydrazin* oder das chemisch fast identische *Pyrodin* verwendet. In der Hand des Erfahrenen läßt sich mit diesen Mitteln eine absolut sichere Wirkung erzielen, weshalb die Zahl der Anhänger dieser Behandlungsmethode namentlich in den letzten Jahren stark zugenommen hat. Die Dosis ist von Fall zu Fall verschieden und muß jeweils am einzelnen Kranken erprobt werden: Im allgemeinen gibt man 0,1 g Phenylhydrazin, am besten als Pulver in Gelatine kapseln, täglich. Wenn dabei noch keine Senkung der Blutwerte zu erzielen ist, geht man auf $2 \times 0,1$ bis höchstens $3 \times 0,1$ über. Man setzt diese Gaben solange fort, bis die Ery.- und Hb.-Werte deutlich absinken; dann wird abgesetzt. Die Wirkung des Mittels geht jedoch noch weiter. Tritt ein Stillstand im Absinken der Ery.- und Hb.-Werte ein, so wird erneut Phenylhydrazin gegeben, bis auf diese Weise schließlich ein normaler Blutbefund erzielt wird. Neben den Blutwerten kann die Harnfarbe, welche sehr eindrucksvoll Grad und Dauer der Hämolyse anzeigt, zur Kontrolle herangezogen werden (HEILMEYER). Eine zu übermäßige Wirkung, erkennbar an einem zu raschen Hb.-Sturz und an dem Auftreten eines hämatogenen Ikterus wird durch Verabreichung von Leberextrakten abgebremst. Der einmal erhaltene normale Blutbestand kann ferner durch kleinere Dosen, etwa 2mal wöchentlich 0,1—0,3 g, aufrechterhalten werden. Auch diese „*Erhaltungsdosis*“ ist von Fall zu Fall verschieden, weshalb eine ständige Blutbildüberwachung unumgänglich notwendig ist. Es liegen heute bereits Beobachtungen über diese Behandlung vor, die sich über viele Jahre erstrecken (GIFFIN und ALLEN, STEALY u. a.). Eine schädigende Wirkung auf Leber oder Niere ließ sich auch nach 8jähriger Anwendung nicht nachweisen. Gewarnt wird nur bei senilen und kachektischen Personen (EVENSEN, VAQUEZ und MOUQUIN).

Das Phenylhydrazin steigert die intravitale Hämolyse außerordentlich. Im Serum nimmt das Bilirubin zu, im Stuhl und Harn steigen die Urobilinwerte an; auch Uroerythrin und Urochrom B nehmen stark zu. Reaktiv setzt eine vermehrte Knochenmarksarbeit ein, erkennbar an der Vermehrung der Retikuloeyten und begleitet von einer reaktiven Leukocytose und Thrombocytose. Mitunter kommt es im Laufe der Behandlung zu unliebsamen Nebenerscheinungen, wie Appetitlosigkeit, Erbrechen, Durchfällen, psychischen Verwirrheitszuständen. Sie verschwinden meist rasch mit Absetzen des Mittels. Unangenehmer sind Thrombosen, die ich selbst bei zwei Fällen erlebte, und die ihre Ursache in der erhöhten Gerinnungsneigung des Blutes infolge der Blutzerfallsprodukte und der Blutplättchenvermehrung haben. Von TASCHENBERG wurde einmal die Entstehung einer Gangrän im Laufe einer Phenylhydrazinkur beobachtet.

Man hat gehofft, eine Steigerung der Hämolyse schonender und physiologischer als durch Phenylhydrazin durch Verabreichung von Milz oder Milzextrakten herbeiführen zu können, ein Verfahren, das vor allem von LICHTWITZ und seinen Schülern inauguriert worden ist. Ich habe trotz mehrfacher Versuche bei echten Fällen niemals eine Wirkung gesehen und bei Verfolgung

des Blutfarbstoffwechsels auch keinerlei Zeichen einer Hämolysesteigerung beobachten können und halte deshalb diese Behandlungsmethode für aussichtslos. Auch KÄHLER, HOFHEINZ u. a. bestätigen den negativen Effekt.

Die folgenden therapeutischen Verfahren versuchen in erster Linie die *Blutbildung* einzuschränken. Das gilt vor allem für die *Röntgenbestrahlungsbehandlung*. Zur Bestrahlung kommen die langen und kurzen Knochen. HOLFELDER und REISNER geben 6000—12000 r in 4—7 Wochen auf Röhrenknochen, Brustbein, Beckenschaukeln und Wirbelsäule und sahen davon mehrfach eine bis zu 2 Jahren anhaltende Besserung; aber in anderen Fällen wurde jede Wirkung vermißt. KAPLAN gibt 150—200 r jeden 3. Tag auf Rippen und Sternum. SGALITZER empfiehlt die von TESCHENDORF begründete Totalbestrahlung und verabreicht in 5—6 Tagen aus 1½ m Entfernung mit 180 kV $\frac{1}{25}$ HED oder 25 r. Das Genitale wird dabei abgedeckt. BÉTHOUX und MERCOULIDES sahen von dieser Methode jedoch keinerlei Wirkung und gingen wieder zur Phenylhydrazinbehandlung über. SIMON kombiniert sie mit Aderlässen. Auch Grenzstrahlen nach BUCKEY sollen günstig wirken (BOEKELMANN), ebenso Einspritzungen von Thorium X nach ÉMILE-WEIL und MÉNÉTRIER. In jüngster Zeit wurde unter dem Einfluß der gastrogenen Theorie auch der Magen und Zwölffingerdarm bestrahlt. ANDERSEN und Mitarbeiter berichten darüber einen Erfolg in einem Fall. Aus eigenen Erfahrungen möchte ich die Röntgenbestrahlungsbehandlung keineswegs so hoch einschätzen, wie das in der Literatur vielfach geschieht; die Wirkungen sind absolut unsicher und vorher nicht übersehbar. Neben sehr guten Erfolgen sieht man ebenso oft völlige Versager.

Ein anderer Weg, die Blutbildung zu hemmen beruht auf der Einschränkung der Zufuhr blutbildender Faktoren mit der Nahrung. Eine solche anscheinend Erfolg versprechende *Diättherapie* wurde neuerdings von HERZOG vorgeschlagen. Sie geht von der Vorstellung aus, den extrinsic factor in der Nahrung zu beschränken. Da dieser vor allem im Fleisch, in Leber und Eiern enthalten ist, werden diese Nahrungsmittel verboten. Pflanzliches Eiweiß ist dagegen erlaubt, ebenso Milch-, Käse- und Fischeiweiß; alles übrige tierische Eiweiß ist nach Möglichkeit gänzlich auszuschließen. Mit dieser Diät haben HERZOG und nach ihm LASCH, KLEINER u. a. erhebliche Erfolge erzielt. Meines Erachtens beruhen diese Erfolge nicht auf der Beschränkung des extrinsic factors, sondern vieler blutbildender Faktoren, die besonders in Fleisch und Leber enthalten sind. WHIPPLE und Mitarbeiter haben ja gezeigt, daß gerade diese Nahrungsmittel die Blutregeneration am stärksten beschleunigen. Zweifellos kommt dabei auch den Mineralbestandteilen, besonders dem Eisen, eine Bedeutung zu. Ich halte die Diätbehandlung zur Unterstützung der anderen Verfahren für nützlich, habe aber von ihr allein bisher keine überzeugenden Wirkungen gesehen. Ergänzend sei noch erwähnt, daß ROTHMANN schon früher mit einer ganz andersartigen Diätbehandlung hervorgetreten ist, die darin bestand, überreichlich Fette in Form von 200 g Pflanzenfett täglich zuzuführen. Abgesehen von praktischen Schwierigkeiten scheint sich das Verfahren auch sonst nicht bewährt zu haben.

Faßt man die Ergebnisse der Polycythämiebehandlung zusammen, so glaube ich, daß heute die Aderlaß- und Phenylhydrazinbehandlung zusammen mit einer an blutbildenden Faktoren armen Diät (laktovegetabilische Kost, eventuell Rohkost) die Methoden der Wahl sind, um die Blutwerte auf normaler Höhe zu halten, die Beschwerden wesentlich zu bessern und die Leistungsfähigkeit zu steigern. Daneben werden seelische Entspannung, mehrfache Erholungskuren, Vermeidung von Überanstrengungen geistiger und körperlicher Art die zentralnervösen Störungen des Polycythämikers bessern helfen.

Die Erkrankungen des leukocytären und retikuloendothelialen Systems.

A. Die weißen Blutkörperchen und die Retikulumzellen. Morphologie und Physiologie.

I. Herkunft und Einteilung der Leukocyten.

Bereits in früher Embryonalzeit differenzieren sich die Zellen des mittleren Keimblattes nach verschiedenen Richtungen aus: Die mesenchymalen Zellen werden zu den Stammzellen des Bindegewebes, des Knochengewebes und der Muskeln. Ein Teil der Zellen behält seine primitivere Struktur bei und bildet ein lockeres Netzwerk, welches später das Grundstroma der blutbildenden Gewebe, des Knochenmarks, der Lymphknoten und der Milz bildet. In diesem Netzwerk finden sich Bindegewebszellen mit lockerer Fibrillenbildung; andere Zellen behalten den indifferenten Charakter der primitiven Mesenchymzellen bei. Sie haften dem retikulären Bindegewebe nur locker an und sind verhältnismäßig leicht aus diesem frei zu machen. In enger Verbindung mit diesen „Retikulumzellen“ stehen die ebenfalls aus den Mesenchymzellen sich herausdifferenzierenden *Endothelzellen*, die im Bereich des retikulären Stromas eine primitivere embryonalere Struktur aufweisen. Diese beiden Zellelemente, die Retikulumzellen und die primitiveren Endothelzellen, bilden zusammen das retikuloendotheliale System im weiteren Sinne. Gleichzeitig mit der Ausbildung dieser Zellen entwickeln sich an demselben Ort und aus denselben Mesenchymzellen die Stammformen der roten und weißen Blutzellen. Diese enge Verbindung von Retikulumzellen, Endothelzellen und Blutstammzellen bleibt während des ganzen Lebens erhalten, auch dann, wenn die Blutbildung nicht mehr wie beim Embryo ubiquitär erfolgt, sondern auf bestimmte Blutbildungsorgane beschränkt ist. Auch im postfetalen Leben findet die Bildung der verschiedenen Leukocytenarten überall auf dem Boden des retikuloendothelialen Muttergewebes statt. *Diese enge Verknüpfung von Leukocytenbildung und Retikuloendothel ist nicht nur eine morphologisch sichtbare und entwicklungsgeschichtlich begründete, sondern ist auch der Ausdruck einer funktionellen Verbundenheit, welche den gemeinsamen Aufgaben der Infektions- und Intoxikationsabwehr dient.* Die einzelnen Stämme der weißen Blutkörperchen sind nur stärker herausdifferenzierte und deshalb mehr spezialisierte Zellen, denen bestimmtere Einzelaufgaben im Abwehrkampf obliegen, während den retikuloendothelialen Grundelementen allgemeinere Funktionen zufallen; sie können aber unter bestimmten pathologischen Situationen sich auch im postfetalen Leben noch den Bedürfnissen entsprechend weiter spezialisieren und entwickeln. Seitdem der Kliniker in der Lage ist, nicht nur die freien Blutleukocyten, sondern mit Hilfe der Sternal-, Milz- und Lymphdrüsenpunktion auch die Tätigkeit der Muttergewebszellen zu studieren, tritt ihm die enge Verbundenheit der Reaktionen der Leukocyten und ihrer Stammformen mit denen des retikulären Grundgewebes sichtbar vor Augen. Die Betrachtung der weißen Blutkörperchen im strömenden Blut stellt immer nur einen Teil des umfangreichen Geschehens dar, das sich in den gesamten Blutbildungsorganen abspielt. Deshalb sollen in diesem Abschnitt auch die retikuloendothelialen Reaktionen, soweit sie heute klinisch erkennbar sind, besprochen werden.

Bereits EHRlich schied die weißen Blutkörperchen des strömenden Blutes in die zwei streng geschiedenen Gruppen der Granulocyten und Lymphocyten. Die weitere Forschung hat gezeigt, daß hier tatsächlich nicht nur morphologisch

scharf trennbare Formen vorliegen, sondern daß die beiden Zellgruppen auch nach ihrer Herkunft im embryonalen sowie im postembryonalen Leben zu trennen sind, indem die Granulocyten unter physiologischen Verhältnissen sich schon vor den Lymphocyten entwickeln und in postfetalen Zeit ausschließlich im Knochenmark entstehen können, während die Lymphocyten in den lymphatischen Organen erzeugt werden. Diese beiden Zellgruppen sind außerdem auch durch chemische und funktionelle Faktoren weitgehend geschieden und in vieler Hinsicht geradezu Antagonisten. Einen Übergang von entwickelten Zellen der einen Gruppe in die der anderen kennen wir nicht. Damit stimmt überein, daß auch die klinische Beobachtung eine streng verschiedene Reaktion dieser beiden Zellsysteme bei den verschiedensten Erkrankungen erkennen läßt. Das ist der Hauptgrund, warum die klinische Hämatologie an dem grundsätzlichen *Dualismus* der beiden Zellsysteme festhält, der vor allem von NÄGELI eingehend begründet worden ist.

Außerhalb der beiden genannten Leukocytengruppen und in diese nicht einreihbar, steht eine dritte Leukocytenform, die Monocyten, die im pathologischen Geschehen besondere Reaktionen zeigen und auch funktionell und morphologisch eine gewisse Sonderstellung einnehmen. Über ihre Abstammung herrscht bis heute noch keine Klarheit. Aber ohne diese Frage hier schon zu berühren, berechtigt das gesonderte morphologische, funktionelle und reaktive Verhalten die Auffassung ihrer gesonderten Stellung im gesamten Leukocytensystem, so daß die von SCHILLING begründete *trialistische* Lehre wenigstens in den Reihen der klinischen Hämatologen mehr und mehr an Boden gewinnt. Wie schon erwähnt, sind es vorwiegend Beobachtungen pathologischer Gesetzmäßigkeiten, welche den Kliniker zum Anhänger der dualistischen bzw. trialistischen Auffassung machen. An und für sich sind wir heute noch weit entfernt, eine in jeder Hinsicht gesicherte Vorstellung von der Abstammung der einzelnen Leukocytenarten zu besitzen. Der Streit der Meinungen vom extremen *Unitarismus*, nach dem alle weißen Zellen aus *einer Stammform* auch im postembryonalen Leben entstehen, die WEIDENREICH und MAXIMOW im Lymphocyten, PAPPENHEIM in besonderen Stammformen, den Lymphoidocyten, FERRATA im Hämocytoblasten sahen, bis zum extremen *Polyphyletismus*, der sogar für jede Unterart der Granulocyten eine streng spezifizierte Stammzelle vorsieht, werden alle Meinungen mit mehr oder weniger guten Beweisen vertreten. Es hat deshalb für die klinische Betrachtung wenig Sinn, sich in dem Für und Wider der einzelnen Theorien zu verlieren. Das muß den hämatologischen Spezialwerken vorbehalten bleiben. Es scheint mir jedoch nützlich, einige mehr oder weniger gesicherte Leitsätze in der Frage der Abstammung der Leukocyten und ihrer gegenseitigen Beziehungen zueinander als Ergebnis der Einsicht in die umfangreiche Literatur auf diesem Gebiete hier anzuführen:

1. Ontogenetisch leiten sich alle Blutzellen aus undifferenzierten Mesenchymzellen ab, wenn sich auch schon frühzeitig in der embryonalen Entwicklung eine deutliche Scheidung in das im Anschluß an das Gefäßsystem sich entwickelnde myeloische System und das später im Anschluß an die Lymphgefäßentwicklung sich bildende lymphatische System bemerkbar macht.

2. Die einmal ausdifferenzierten lymphatischen und myeloischen Zellen gehen nicht mehr ineinander über. Die älteren Versuche MAXIMOWS, die solche Übergänge zu beweisen schienen, halten einer strengen Kritik nicht mehr stand. Auch scheint mir in den früheren Versuchen vielfach eine Verwechslung undifferenzierter Zellen mit reifen Lymphocyten vorzuliegen. Dagegen ist vielleicht auch nach neuesten Untersuchungen eine Weiterentwicklung von Lymphocyten in der Richtung auf monocytoide Zellen bis zu Fibroblasten wenigstens in Gewebekulturen möglich (BLOOM).

3. Auch im postfetalen Leben wird die ubiquitäre Existenz undifferenzierter Mesenchymzellen (Retikulumzellen) mit omnipotenten prospektiven Potenzen in allen Organen, besonders aber in Leber, Milz und Lymphknoten, mit der Möglichkeit einer weiteren Differenzierung auf besondere Reize hin von allen Autoren anerkannt. Die Unfähigkeit der gegenseitigen Umwandlung schon differenzierter Zellen und die Möglichkeit einer späteren Differenzierung noch undifferenzierter Zellen entspricht einem allgemein gültigen biologischen Grundgesetz und ist schon aus diesem Grunde äußerst wahrscheinlich. Allerdings sind sichere Übergangsformen von undifferenzierten Mesenchymzellen zu differenzierteren Formen bisher kaum gefunden worden, was NÄEGELI durch einen plötzlichen Übergang zu erklären versucht und mit dem Hinweis auf analoge embryonale Verhältnisse belegt. Im Grunde sind also die verschiedenen Auffassungen über die Abstammung der Leukocyten gar nicht so sehr verschieden, da letzten Endes alle Autoren eine Abstammung von einer gemeinsamen Stammzelle anerkennen. Es herrscht nur eine verschiedene Meinung darüber, in welchem Stadium der Differenzierung diese Stammzelle zu suchen ist und wieweit diese Stammzelle auch unter physiologischen Verhältnissen zur Bildung verschiedener differenzierter Zellen fähig ist.

4. Unter physiologischen Verhältnissen entstehen die verschiedenen Leukocytenformen im postfetalen Leben bereits von differenzierten Vorstufen: die myeloischen Zellen von den Myeloblasten und Myelocyten des Knochenmarks, die Lymphocyten aus Lymphoblasten im lymphatischen Gewebe und die Monocyten wahrscheinlich direkt von retikuloendothelialen Elementen.

5. Unter pathologischen Bedingungen ist eine weitgehende Umwandlung der Zellbildung zu beobachten. So ist außerhalb des Knochenmarks die Bildung granulocytärer Zellen in Leber, Milz, Lymphknoten und anderen Geweben häufig zu sehen. Meist geht diese Bildung gleichzeitig mit Bildung roter Blutzellen einher, die ja ebenfalls sich von primitiven Mesenchymzellen ableiten. Das neugebildete Gewebe gleicht deshalb weitgehend dem Knochenmark, was in der Bezeichnung *myeloische Metaplasie* oder *extramedulläre Myelopoese* zum Ausdruck kommt. In diesem Falle ist also die Entstehung myeloischer Zellen aus undifferenzierten Vorstufen des retikulären Grundgewebes sehr wahrscheinlich. Daneben kommt zur Erklärung auch noch die Möglichkeit einer metastatischen Verschleppung und Ansiedlung von teilungsfähigen Knochenmarkszellen (Kolonisation) in Frage, eine Möglichkeit, die bei den Leukämien neuerdings stark an Wahrscheinlichkeit gewonnen hat. Genau dasselbe gilt für die Bildung lymphatischer Herde außerhalb des lymphatischen Systems. Ich bin mit HELLMANN der Ansicht, daß man eine lymphatische Metaplasie mit demselben Recht anerkennen muß, wie eine myeloische Metaplasie. Die neueren Untersuchungen haben gezeigt, daß physiologischer Weise sich keinerlei lymphatische Keimzentren im Knochenmark vorfinden müssen (HELLMANN).

Eine übersichtliche Darstellung der Herkunft und Einteilung der Leukocyten, wie sie heute von der Mehrzahl der klinischen Hämatologen angenommen wird, zeigt folgende Tabelle 20.

Die myeloischen Zellen differenzieren sich in früher Embryonalzeit und nach NÄEGELI schon vor dem Auftreten der Lymphocyten aus dem Mesenchymgewebe im Anschluß an das Gefäßsystem heraus und erscheinen zunächst ubiquitär. Später bilden sich besondere myeloische Blutbildungsorgane, zuerst in der Leber, später in der Milz und schließlich im postfetalen Leben im Knochenmark heraus. Letzteres ist der einzige Sitz der physiologischen postfetalen Granulocytenbildung. Die Entwicklung der myeloischen Leukocytenformen kann im Knochenmarksausstrich bequem verfolgt werden. Man findet dort alle Vorstufen der myeloischen Reihe zahlreich vertreten. Die Stammzelle aller

Tabelle 20.

	1. Myeloische Gruppe	2. Lymphatische Gruppe	3. Retikuloendotheliale Gruppe
Herkunft	Myeloisches Gewebe: Knochenmark	Lymphatisches Gewebe: Lymphdrüsen, Milz, Thymus, Tonsillen, Lymphfollikel in verschiedenen Organen	Retikuloendotheliales System: Retikulumgewebe des Knochenmarks, der Lymphdrüsen, der Milz u. a.
Gesamtbezeichnung der Gruppe	Polymorphkernige L., Polynukleäre L., Granulocyten	Lymphocyten	Monocyten
Stammzellen in den Bildungsstätten	Myeloblast (ohne Granula) ↓ Promyelocyt (undiff. Granula) ↓ Neutrophiler Eosinophiler Basophiler Myelocyt	Lymphoblast ↓ Großer Lymphocyt ↓ Kleiner Lymphocyt	Monoblast ↓ Monocyt (Großer Mononukleärer)
Fertige Formen im normalen Blut	Neutrophile Jugendform ↓ Stabform ↓ Segmentform Eosinophiler Leukocyt Basophiler Leukocyt (Mastzelle)		

Granulocyten ist der NAEGELISCHE Myeloblast. Dieser Satz bedeutet einen Grundpfeiler der Entwicklung der Hämatologie unter dem Primat NAEGELIS und hat ziemlich allgemeine Anerkennung gefunden. Wenn auch heute von verschiedenen Seiten dieser Satz angefochten wird, so scheinen mir doch noch nicht genügend zwingende Gründe vorzuliegen, diese Lehre aufzugeben. NAEGELI sah im Myeloblasten eine bereits im granulocytären Sinn determinierte Zelle, aus der sich die verschiedenen neutrophilen, eosinophilen und basophilen Myelocyten im Laufe der Reifung entwickeln. Keinesfalls entstehen aus dem Myeloblasten rote Blutkörperchen oder Lymphocyten. Einer der Hauptstützen dieser Anschauung liegt darin, daß sich in jedem Knochenmark bequem alle Übergänge vom reinen Myeloblasten zum Myelocyten nachweisen lassen. Auch zeigt die Anwesenheit proteolytischer Fermente sowie die beginnende Oxydasereaktion, die in dem völlig granulafreien Myeloblasten allerdings noch negativ ist, die myeloische Natur dieser Zelle klar auf. Erkennt man diese myeloische Determiniertheit mit NAEGELI an, so ist noch eine Schwierigkeit zu überwinden. Das Studium der Knochenmarkstätigkeit unter normalen und pathologischen Bedingungen am Lebenden zeigt, daß der Myeloblast nur in einer verhältnismäßig sehr geringen Zahl, die etwa 1—2% aller myeloischen Zellen beträgt, dort vorkommt und fast immer ruhend gefunden wird. Teilungsfiguren am Myeloblasten werden im normalen Knochenmarksausstrich kaum je beobachtet, während die nächste granulierten Entwicklungsstufe, der Promyelocyt, bereits sehr viel häufiger vorkommt und auch oft Mitosen zeigt. Daraus ergibt sich der zwingende

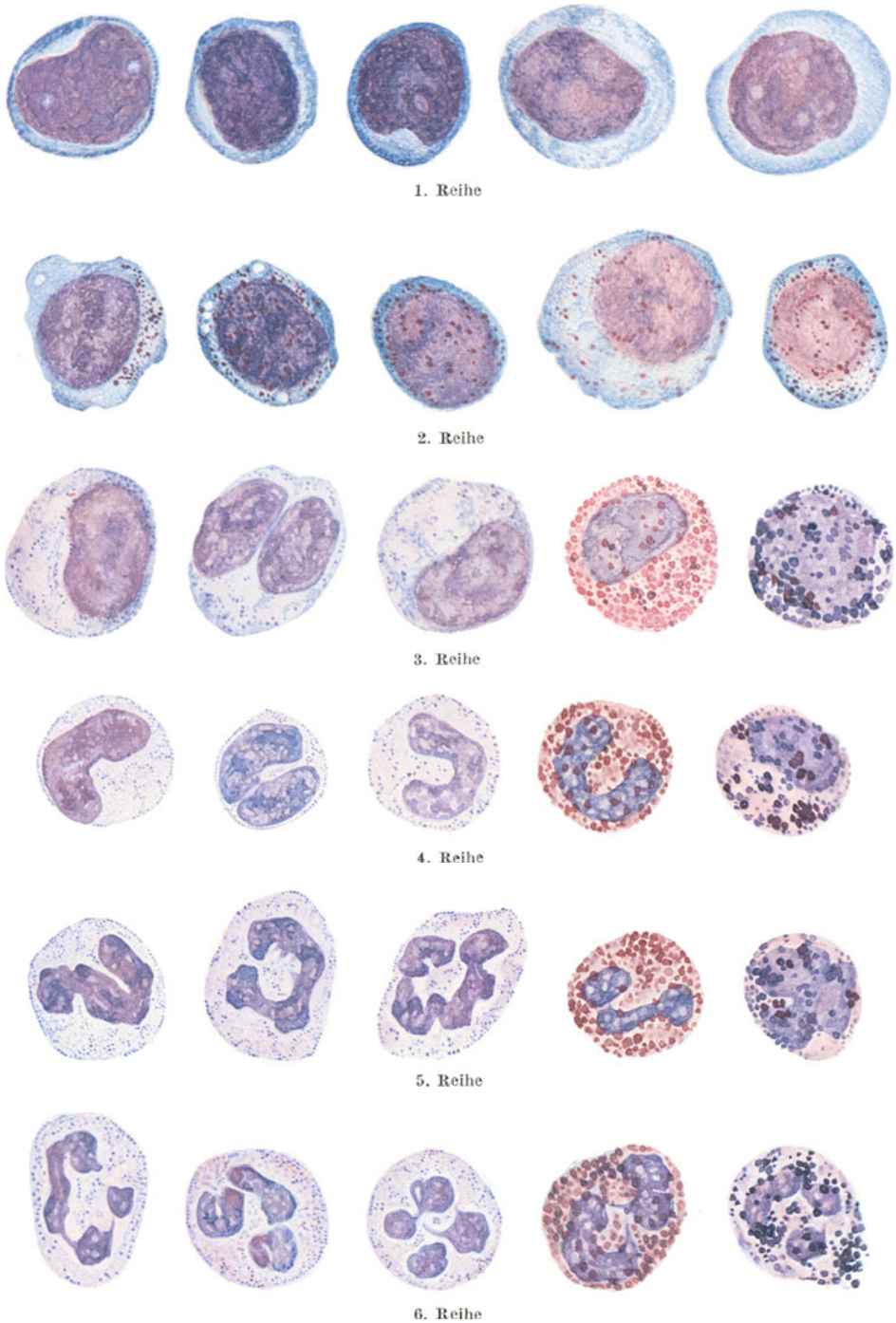


Abb. 143. Leukocytentafel. Reifungsreihe der Granulocyten. 1. Reihe: Myeloblasten; 2. Reihe: Promyelocyten, 3. Reihe: Myelocyten, Zelle 1—3 neutrophile Myelocyten, Zelle 4 eosinophiler Myelocyt, Zelle 5 basophiler Myelocyt; 4. Reihe: Jugendformen; 5. Reihe: Stabkernige; 6. Reihe: Segmentkernige.

Schluß, daß die normale Granulocytenbildung durch Teilung und Reifung der Myelocyten erfolgt, während der Myeloblast offenbar nur im Bedarfsfalle bei Reizzuständen des Knochenmarks in Funktion tritt. Er liegt also in Reservestellung.

Wir sehen aber dasselbe auch im Erythroblastensystem. Auch hier wird normalerweise die rote Zellbildung durch Teilung der Normoblasten und reiferen Erythroblasten bewirkt, während die unreife Stammform, der Proerythroblast, zwar auch im normalen Knochenmark vorkommt, aber kaum jemals eine Teilungsfigur aufweist. Auch er steht in ruhender Reservestellung solange, als besondere Anforderungen fehlen. Das entspricht dem allgemeinen biologischen Gesetz der Sicherung, das sich überall im Organismus findet, und das im Blutssystem bis zur undifferenzierten Mesenchymzelle zurückreicht, die im äußersten Notfall ebenfalls in diesem oder jenem Sinne entsprechend ihrer vielfachen prospektiven Potenz zur Differenzierung kommen kann.

II. Morphologie und Physiologie der Leukocyten.

(Abb. 143, Leukocytentafel).

a) Morphologie der Neutrophilen und ihrer Vorstufen.

Der **Myeloblast** ist eine verhältnismäßig große Zelle von 12—20 μ Durchmesser. Das Protoplasma färbt sich stark basophil. Von einem zarten Hellblau bis zu tiefem Dunkelblau kommen alle Übergänge vor. Das Protoplasma ist frei von Granulis und zeigt nur eine zarte Schummerung. Das Auftreten der Granula bei sonst unveränderter Zellform charakterisiert bereits die nächste Reifungsstufe, den *Promyelocyten*. Der stets kreisrunde, höchstens leicht ovale Kern des Myeloblasten ist groß, so daß das Protoplasma ihn oft nur saumartig umgibt. Er zeigt ein feines, zartes, netzförmiges, aber engmaschiges Chromatingerüst, in dem meist mehrere (2—6) oft leicht bläuliche Nukleolen liegen. Die Oxydasereaktion ist bei ganz granulafreien Myeloblasten meist noch negativ. Eine stärker positive Oxydasereaktion gehört bereits der Stufe des granulierten Promyelocyten an.

Von dieser klassischen Schilderung des physiologischen Myeloblasten gibt es unter pathologischen Bedingungen zahlreiche Abweichungen. Die Zellen können dann sehr viel kleiner auftreten und sich dadurch dem Aussehen von Lymphocyten nähern. Ferner kann der Kern sich einbuchten und Lappung zeigen, so daß sie mit Monocyten vielfach verwechselt werden. Die andersartige Kernstruktur, die mehrfach vorhandenen Nukleolen und das Fehlen der feineren monocytären Azurgranulation schützt vor Verwechslungen. Manchmal kommen besonders bei Myeloblastenleukämien rotgefärbte stäbchenförmige Einschlüsse, sog. *AUER-Stäbchen*, im Protoplasma vor. Alle diese pathologischen Myeloblastenformen, wie sie besonders bei Myeloblastenleukämien auftreten, bezeichnete **NAEGELI** als *Paramyeloblasten*. Mitunter scheint bei überstürzter Neubildung bei Heilung von Granulocytosen das Myeloblastenstadium übersprungen zu werden. Es kommt dann zu Granulaeinlagerung in ganz unreife retikulumzellähnliche Zellen (**FERRATA**-Zellen) (s. S. 348).

Der Promyelocyt. Die nächste Reifungsstufe ist durch das Auftreten einer groben dunklen Granulation, die zuerst in wenigen Körnchen in Erscheinung tritt und sich allmählich über das ganze Protoplasma ausbreitet, gekennzeichnet. Das Protoplasma ist noch ganz basophil, der Kern zeigt noch denselben zarten Bau wie der Myeloblastenkern und ist noch nukleolenhaltig. Die Promyelocyten sind sehr groß, häufig noch größer als die Myeloblasten. Sie stellen, von den Riesenzellen abgesehen, die größten Zellen des Knochenmarks dar. Mitosen kommen häufig vor, wobei sich die Zellen verkleinern. Vielfach sind die Promyelocyten vom Myeloblasten nur durch das Auftreten der Granulierung unterscheidbar, sonst aber völlig identisch, was sehr im Sinne der **NAEGELISCHEN** Myeloblastentheorie spricht. Die Oxydasereaktion ist beim Promyelocyten stets sehr kräftig und eindeutig positiv.

Der neutrophile Myelocyt. Bei weiterer Reifung tritt jetzt die weitere Differenzierung des Promyelocyten in den neutrophilen, eosinophilen und baso-

philen Myelocyten ein, indem an Stelle der groben, dunklen und tiefen Granulation oder aus dieser heraus sich die spezifische neutrophile, eosinophile oder basophile Granulation entwickelt. Gleichzeitig wird die Zelle kleiner, der Kern dichter; die Protoplasmafärbung verliert ihre jugendliche Basophilie und färbt sich je nach Art der Differenzierung in spezifischer Weise. Die Myelocyten bilden die Hauptmasse der Knochenmarkszellen und sind in allen Reifungs- und Differenzierungsstadien massenhaft im Mark vorzufinden. Bei der Reifung zum neutrophilen Myelocyten wird das Protoplasma meist zuerst in der Umgebung des Kerns acidophil, gleichzeitig tritt die grobe Körnelung zurück und die feinere neutrophile Granulation tritt auf. Der Kern wird grobbalkig und verliert seine Nukleolen. Der reife neutrophile Myelocyt besitzt bereits ein oxyphiles Protoplasma mit sehr zarter neutrophiler Granulation, so daß sie manchmal kaum zu sehen ist. Bei weiterer Ausreifung wird der Kern klumpiger und buchtet sich ein. Zellgröße, Granula- und Protoplasmastruktur sind bereits mit den reifen Neutrophilen identisch. Diese überreifen Myelocyten werden als **Metamyelocyten** oder nach SCHILLING auch als **Jugendliche** oder **Jugendformen** bezeichnet. Vereinzelt können sie bereits im normalen peripheren Blut zur Beobachtung kommen. Der nächste Reifegrad ist bereits eine ständige Zelle des peripheren Blutes: Es ist der **stabkernige Neutrophile**. Der Kern ist gegenüber dem jugendlichen pyknotischer, schmaler und gröber strukturiert. Er zeigt da und dort schon beginnende Einschnürungen, läßt aber immer noch eine breite Brücke zwischen den einzelnen Kernteilen bestehen. Erst wenn diese Brücke fadenförmig wird, sprechen wir von **Segmentkernigen**, den fertigen reifen Zellen des peripheren Blutes. Der geschilderte Reifungsvorgang spielt sich nicht immer in gleichem Tempo am Protoplasma und Kern ab. Manchmal sehen wir die Reifung des Plasmas und der Granula der Kernreifung vorausseilen und umgekehrt. Deshalb hat die ganze Einteilung in verschiedene Reifungsstadien etwas sehr Gezwungenes und vom subjektiven Urteil des Beobachters Abhängiges. Daraus erklären sich vielfach die Differenzen in den Zahlenangaben für die einzelnen Zellgruppen bei verschiedenen Autoren. Das gilt vor allem für pathologische Verhältnisse, wo häufig die Divergenz des Reifungstempos der einzelnen Zellteile stark zunimmt.

Es ist das Verdienst von ARNETH (1904), eine Einteilung der neutrophilen Leukocyten nach Zahl und Art der Kernteile gemacht zu haben, die in ihren Grundzügen allgemeine Anerkennung gefunden hat. Sie geht von der Annahme aus, daß die allmähliche Segmentierung des Kerns einen Alterungsprozeß darstellt. Die umstehende Abbildung (Abb. 144) stellt das sehr komplizierte Schema von ARNETH dar, durch welches die Neutrophilen in 20 verschiedene Klassen unterteilt werden, wobei die Zellen mit rundem oder stabförmigem Kern links stehen, während die übersegmentierten Zellen auf der rechten Seite ihren Platz gefunden haben. Von diesem Schema rührt der Ausdruck „Linksverschiebung“ im Sinne der Vermehrung Jugendlicher und Stabkerniger und „Rechtsverschiebung“ im Sinne der Vermehrung Segmentkerniger mit hoher Kernteilungszahl (Klasse 4 und 5 nach ARNETH) her. Durch Anwendung dieses Ausdrucks auch auf andere Zellen, wie z. B. die Retikulocyten, ist die „Links- bzw. Rechtsverschiebung“ zu einem feststehenden Begriff für die ganze Hämatologie geworden. Gegen die ARNETHSche Einteilung hat man den Vorwurf erhoben, daß das ganze System zu kompliziert und unübersichtlich sei und die aufgewandte Mühe in keinem Verhältnis zu den gewonnenen Erkenntniswerten stehe; auch scheint der Schluß aus der Zahl der Segmente auf den Reifungsgrad der Zellen sehr fraglich. Viel wichtiger ist für NÄGELI die Struktur des Kernbaues. Aus allen diesen Gründen heraus hat SCHILLING die ARNETHSche Lehre in eine einfache, aber für praktische Zwecke ausreichende Form gebracht, indem er die ARNETHSchen Klassen 2—5 als Segmentkernige, die T-Zellen als

Stabkernige, die W-Zellen als Jugendliche und die M-Zellen als Myelocyten zusammenfaßte. Normalerweise beträgt das Verhältnis der Stabkernigen zu den Segmentkernigen im strömenden Blut $4/64 = 1:16$; dieses Verhältnis (Stab, Jugendliche und Myelocyten zu Segmentkernigen) ist der sog. *Kernverschiebungsindex nach SCHILLING*. Die Unterscheidung von Jugendlichen und Stabkernigen soll nicht nach der Kernform allein, sondern auch nach der Kernstruktur erfolgen. Zu den Jugendlichen zähle ich auch stabförmig gebogene Kerne, wenn sie einen lockeren Kernbau besitzen (jugendliche Stabkernige nach NAEGELI), während die eigentlichen Stabkernigen bereits einen viel dichteren Kern mit beginnenden Einschnürungen zeigen (reife Stabkernige nach NAEGELI).

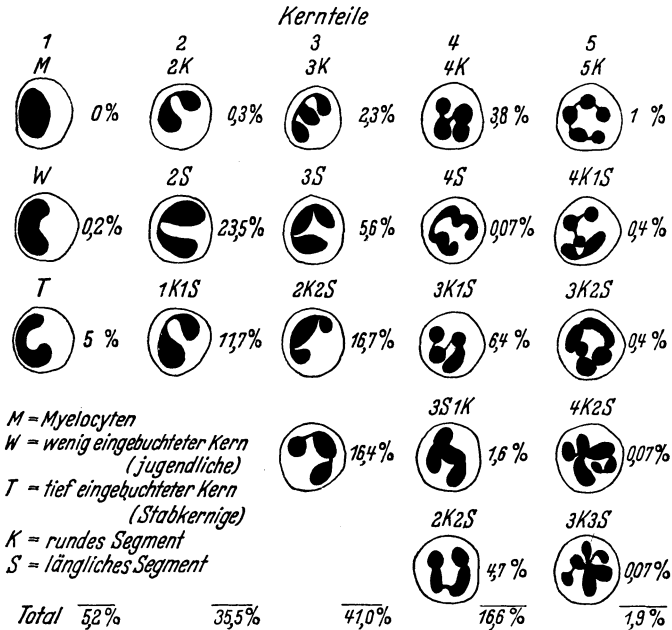


Abb. 144. ARNETHS Einteilung der neutrophilen Leukocyten. Die Zahl jeder Zelltype bei Gesunden ist in Prozent angegeben.

Mit Recht macht SCHULTEN darauf aufmerksam, daß in dem SCHILLINGSchen Schema zwar die Linksverschiebung, nicht aber die Rechtsverschiebung (Übersegmentierung), die bekanntlich ein wichtiges Symptom bei der perniziösen Anämie ist, zum Ausdruck kommt. Für diese Zwecke ist die Anlegung einer statistischen Verteilungskurve über die Häufigkeit der einzelnen Kernsegmente oder die Angabe der mittleren Kernteilzahl nach HYNEK empfehlenswert; letztere erhält man, indem man die Anzahl der Segmente von 100 Zellen zusammenzählt und die Summe durch 100 teilt; sie beträgt normalerweise etwas über 3.

b) Pathologische Formen der Neutrophilen (s. Abb. 145).

Bei den verschiedensten Erkrankungen, besonders bei Infektionskrankheiten, lassen sich pathologische Abweichungen an den Neutrophilen beobachten, auf die zuerst TÜRK aufmerksam gemacht hat. Die Granulierung wird größer und stärker basophil (sog. toxische Granulation), auch das Protoplasma zeigt mehr oder weniger eine stärkere Basophilie, entweder insgesamt oder an umschriebenen Stellen, so daß besondere basophile Zelleinschlüsse vorgetauscht werden, die DOEHLE zuerst beim Scharlach gesehen hat und für Erreger hielt (DOEHLESche Körperchen). Sie imponieren als blaue, scharf umgrenzte Flecken innerhalb des

rot-violetten Plasmas. Ferner treten nicht selten Vakuolen im Protoplasma auf. Mit Sudanfärbung lassen sich Fettkörnchen nachweisen. Auch am Kern sind pathologische Veränderungen erkennbar. Das Chromatin ist stark verklumpt. Der häufig stabförmige unsegmentierte plumpe Kern sieht wie gequollen aus und besitzt eine verwaschene Struktur (degenerative Stabkernige nach SCHILLING). Manchmal sind nur einzelne Segmente des Kerns verklumpt, andere dagegen normal.

Die sog. toxische Granulation läßt sich am besten durch eine besonders saure Färbung nach MOMMSEN (s. S. 351) bei einem p_H von 5,4 nachweisen, während sich die normale Granulation am besten bei p_H 6—7 färbt. Die pathologischen Granula geben zum Teil keine Oxydasereaktion mehr. Die Farbe der toxischen Granula ist meist dunkelblau. Daneben kommt in selteneren Fällen eine leuchtend rot-violette Granulation vor. Die Ursache der toxischen Granulation sieht GLOOR, der sich besonders eingehend mit den pathologischen Leukocytenveränderungen beschäftigt hat, in einer Resorption pathologischer Substanzen

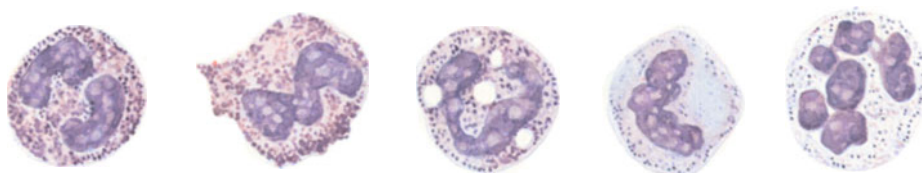


Abb. 145. Pathologische Leukocytenformen. (Zelle 1—2 toxische Granulierung, Zelle 3 Vakuolisierung, Zelle 4 DOEHLEsche Körperchen, Zelle 5 Übersegmentation bei perniziöser Anämie.

aus Entzündungsherden und Speicherung derselben in den Leukocyten. Ähnlicher Ansicht ist BARTA. Am stärksten ist die toxische Granulation bei Pneumonien, sowie bei Infektionskrankheiten des Kindesalters (SCHULTEN). NAEGELI beobachtete die toxische Granulation besonders bei Erkrankungen, die mit besonderer Schädigung mesenchymaler Gewebe einhergehen, während bei ektodermalen Erkrankungen wie Tetanus, Encephalitis, Poliomyelitis die toxische Granulation fehlen soll. STODTMEISTER kommt in einer neueren Studie durch Vergleich der Granulation im peripheren Blut und im Knochenmark zu dem Schluß, daß die toxische Granulation mit der Körnelung der halbreifen Myelocyten identisch ist. Ihr Auftreten bedeutet also ebenso wie die Reste der Basophilie des Protoplasmas in den DOEHLESchen Körperchen eine Reifungshemmung dieser Zellteile. Betrachtet man die pathologischen Neutrophilen von diesem Gesichtspunkt der Reifung aus, so ist zweifellos die oben schon erwähnte Diskrepanz des Reifungstempos der einzelnen Zellteile unverkennbar: einzelne Teile reifen voraus, andere bleiben zurück. Zweifellos trägt die Disharmonie des Reifungsvorgangs zu einem großen Teil an dem Zustandekommen der pathologischen Abweichungen bei. Dasselbe sehen wir auf dem Gebiet der Erythropoese, am deutlichsten am Megaloblasten, dessen jugendlicher Kernbau in krassem Widerspruch zum vorausgereiften Protoplasma steht.

Im engen Zusammenhang mit den pathologischen Leukocytenformen steht die *Jodreaktion* der Leukocyten. Bereits RANVIER und EHRLICH haben gezeigt, daß in den Zellen des Blutes jodempfindliche Substanzen, wahrscheinlich Glykogen, eingelagert sind. Das genauere Studium der Jodreaktion durch KAMINER, ZOLLIKOFER u. a. ergab bei Intoxikationen und Infektionen eine starke Jodophilie der Neutrophilen, während sie normalerweise im Trockenpräparat nur sehr schwach und in geringer Zahl zu beobachten ist. Sie ist am stärksten bei Pneumonie, Scharlach, akuten Eiterungen, selten bei Typhus, Masern und Tuberkulose. Bei Vitalfärbung tritt die Jodophilie auch im normalen Blute ein. Das pathologische Erscheinen liegt also nur darin, daß sie im krankhaften Blut länger

festgehalten wird. Neuerdings haben F. HOFF und BACHMANN gezeigt, daß die Jodophilie der Leukocyten durch humorale Einwirkung der Bakterienstoffe entsteht, während die durch zentralnervöse Reizung ausgelöste Leukocytose ohne Jodophilie auftritt. Die Stärke der Jodophilie ging im Tierversuch der Menge der einverleibten Bakterienstoffe (Pyrifer) parallel. Weitere Hinweise auf eine toxische Schädigung der Leukocyten ergeben sich durch den Nachweis einer verminderten Resistenz (W. SCHULTZ), durch schnellere Absterbeerscheinungen überlebender Leukocyten und verlangsamte oder fehlende amöboide

Bewegungen (v. PHILLIPS-BORN), sowie eine gesteigerte Agglomeration (V. SCHILLING).



Abb. 146. Leukocyten nach Zusatz von Blutserum desselben Menschen, das aber vom allgemeinen Kreislauf gewonnen ist. Geringere Anregung der amöboiden Bewegungen. (Nach BOND: The leucocyte in health and disease. London 1924.)

c) Die Funktionen der neutrophilen Granuloeyten.

Die neutrophilen Leukocyten ragen unter allen weißen Blutkörperchen durch stärkste Vitalität und Aktivität hervor, die sich in der amöboiden Bewegung, in der Phagocytose und der Fermentwirkung äußert. Die amöboide Bewegung läßt sich im Dunkelfeld auf dem geheizten Objektträger deutlich studieren. Es treten dabei Pseudopodien auf, die in der äußeren Schicht homogenhyalin aussehen, während der innere körnige Teil des Protoplasmas langsam nachgeschoben wird. Der

Kern befindet sich dabei im hintersten Teil der Zelle. Die Bewegungsbilder sind außerordentlich mannigfaltig. VON PHILLIPS-BORN hat 7 verschiedene Bewegungsarten beschrieben, wobei neben breiten Protoplasmafortsätzen auch ganz dünne, fadenförmige Fortsätze (Dendriten nach BOND) ausgestreckt werden. In schönen Beobachtungen hat er auch die Schnelligkeit der Fortbewegung gemessen. So legt ein neutrophiler Leucocyt bei 37,5° im Durchschnitt 34 bis maximal 37 μ pro Minute zurück, was ungefähr 3 mm in der Stunde entspricht. Zu ähnlichen Zahlen kommt McCUTCHEON. Bei Infektionskrankheiten nimmt die Schnelligkeit der Bewegungen stark ab. Außerdem haben hormonale Stoffe Einfluß. So konnte BOND, dem wir eine ganze Monographie über die Lebensäußerungen der Leukocyten verdanken, durch Zusatz von Milzvenenserum die Bewegungen stark steigern (s. Abb. 146 und 147). Die Bewegungsfähigkeit ist von der Temperatur abhängig, sie ist bei 40° am höchsten. Zufuhr von Sauerstoff ist nicht notwendig. Auch nach Ausschaltung des Atmungsvorganges durch Blausäure (FLEISCHMANN) bleibt die Lebensfähigkeit erhalten, da der anoxybiotische Stoffwechsel vollkommen genügt. Das erscheint auch biologisch bedeutsam, da die Leukocyten im absterbenden Gewebe sicher häufig unter Sauerstoffmangel stehen und trotzdem ihre Funktion voll ausüben können. Erst nach Ausschaltung auch des anoxybiotischen Stoffwechsels durch Natrium-

fluorid hört jede Lebenstätigkeit auf. Im Organismus dient die amöboide Bewegung zur Auswanderung durch die Endothelspalten in das gefährdete Gewebe. Dabei spielen taktile (Thigmotaxis) und chemische Reize (Chemotaxis) eine wichtige Rolle. Unter Thigmotaxis versteht man die Neigung, nach festen Gegenständen hinzustreben und an ihnen zu haften. So sammeln sich die Leukocyten auf Schrammen, welche in den Objektträger eingeritzt sind, an. Dabei spielt auch ihre Klebrigkeit eine Rolle, die vor allem v. PHILLIPSBORN eingehend studiert hat; er fand sie von zahlreichen Faktoren, die auf den Organismus einwirken, unter anderen auch von klimatischen Einflüssen, stark abhängig. Bei der Chemotaxis, über die der Streit der Meinungen noch nicht abgeschlossen ist, spielen nach neueren Untersuchungen auch Unterschiede der H-Ionenkonzentration eine wesentliche Rolle. Nachdem schon SCHWYZER auf die Bedeutung von Potentialdifferenzen zwischen Blut und Gewebe für den Vorgang der Emigration der Leukocyten aufmerksam gemacht hat, konnten FERINGA und GRÄFF nachweisen, daß die Leukocytenbewegungen vom Blut ins Gewebe von dem Gefälle der H-Ionenkonzentration abhängig sind, wobei die Leukocyten stets dem Ort der höheren H-Ionenkonzentration zuwandern. Ihre Ansammlung in den stets sauer reagierenden Entzündungsgebieten wird dadurch verständlich. Eine weitere bedeutsame Funktion der neutrophilen Leukocyten betrifft ihre Freßtätigkeit, die *Phagocytose*, deren Kenntnisse wir dem grundlegenden Studium METSCHNIKOFFS verdanken. Er unterschied bereits zwischen den hauptsächlich bakterienfressenden Mikrophagen und den Zell- und Gewebstrümmer fressenden Makrophagen. Die neutrophilen Leukocyten sind Mikrophagen. Ihre Phagocytose spielt bereits unter physiologischen Verhältnissen in den Schleimhäuten eine Rolle. Man findet auf allen Schleimhäuten durchgewanderte neutrophile Leukocyten, die mit Bakterien beladen sind. Zweifellos liegt darin ein Teil der Schutzwirkung, welche die neutrophilen Leukocyten für die Schleimhäute ausüben. Denn ihr vollkommenes Fehlen im Blut bei der Agranulocytose (s. S. 627) führt früher oder später durch Wegfall dieser Schutzwirkung zu Schleimhautnekrosen. Durch die Phagocytose werden die meisten Bakterien schwer geschädigt und schließlich im Zelleib aufgelöst. Nur ein Teil der Mikroben (Tuberkel- und Leprabacillen, Gonokokken u. a.) bleiben auch innerhalb der Zelle noch lebensfähig, doch wird auch in diesem Falle die Vermehrung der Bakterien sicher aufgehalten, und es liegt in dieser Tatsache kein Grund, die Bedeutung des Phagocytosevorgangs im Abwehrkampf zu gering einzuschätzen. Durch HAMBURGER,

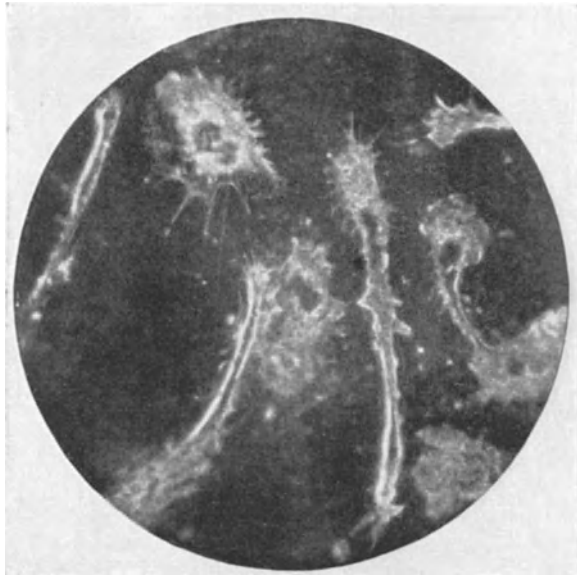


Abb. 147. Leukocyten, deren amöboide Bewegungen durch Zusatz von Blutserum aus der Milzvene stark gesteigert sind. (Nach BOND: The leucocyte in health and disease. London 1924.)

deren Ansammlung in den stets sauer reagierenden Entzündungsgebieten wird dadurch verständlich. Eine weitere bedeutsame Funktion der neutrophilen Leukocyten betrifft ihre Freßtätigkeit, die *Phagocytose*, deren Kenntnisse wir dem grundlegenden Studium METSCHNIKOFFS verdanken. Er unterschied bereits zwischen den hauptsächlich bakterienfressenden Mikrophagen und den Zell- und Gewebstrümmer fressenden Makrophagen. Die neutrophilen Leukocyten sind Mikrophagen. Ihre Phagocytose spielt bereits unter physiologischen Verhältnissen in den Schleimhäuten eine Rolle. Man findet auf allen Schleimhäuten durchgewanderte neutrophile Leukocyten, die mit Bakterien beladen sind. Zweifellos liegt darin ein Teil der Schutzwirkung, welche die neutrophilen Leukocyten für die Schleimhäute ausüben. Denn ihr vollkommenes Fehlen im Blut bei der Agranulocytose (s. S. 627) führt früher oder später durch Wegfall dieser Schutzwirkung zu Schleimhautnekrosen. Durch die Phagocytose werden die meisten Bakterien schwer geschädigt und schließlich im Zelleib aufgelöst. Nur ein Teil der Mikroben (Tuberkel- und Leprabacillen, Gonokokken u. a.) bleiben auch innerhalb der Zelle noch lebensfähig, doch wird auch in diesem Falle die Vermehrung der Bakterien sicher aufgehalten, und es liegt in dieser Tatsache kein Grund, die Bedeutung des Phagocytosevorgangs im Abwehrkampf zu gering einzuschätzen. Durch HAMBURGER,

v. PHILLIPSBORN, DE HAAN u. a. sind die auf die Phagocytose wirksamen Milieueinflüsse eingehender studiert worden. Danach ist die Phagocytose in Ringerlösung herabgesetzt, in Normosal besser und im eigenen Serum optimal. Chinin hemmt die Phagocytose, durch Jodoform wird sie gefördert. Eine deutliche Abhängigkeit besteht von der Temperatur. Das Optimum liegt bei 37°. Vitamine, besonders Vitamin A (TREVISINI), sowie die Inkrete der Schilddrüse und des Ovars fördern die Phagocytose. Die fördernde Wirkung von Lichteinflüssen (AZZI) wurde von FLEISCHMANN zum Teil auf Wärmeeffekte zurückgeführt. Besonders wichtig war die Entdeckung spezifischer, die Phagocytose fördernder Stoffe im Blutserum. NEUFELD und RIMPAU fanden 1904 die thermostabilen *Bakteriotropine* und im selben Jahr entdeckten WRIGHT und DOUGLAS die thermolabilen *Opsonine*. Ihre Anwesenheit ermöglicht erst das Zustandekommen der Phagocytose. Die beiden Stoffe sind im normalen Blutserum in geringer Menge vorhanden, bei Infektionskrankheiten wird ihre Menge jedoch als Ausdruck immunisierender Vorgänge bedeutend erhöht. Die Art der Wirkung ist noch völlig unklar. Offenbar handelt es sich um eine Steigerung der Agglutination an die Leukocytenoberfläche und erst sekundäre Aufnahme in den Zelleib, wobei Änderungen der Oberflächenspannung eine wichtige Rolle spielen. Die Menge der Opsonine wird durch den „opsonischen Index“ bestimmt; man versteht darunter das Verhältnis der Opsoninwirkung des kranken Blutes zu der des normalen Blutes, gemessen an der durchschnittlichen Zahl der von den Leukocyten gefressenen Bakterien.

Außer durch Phagocytose greifen die neutrophilen Leukocyten auch durch Bildung humoraler Abwehrstoffe in den Abwehrkampf ein. Während man früher allgemein der Meinung war, daß die im Blut auftretenden Schutzstoffe von den Leukocyten abstammten, haben BUCHNER und SCHNEIDER gezeigt, daß man zwar aus den Leukocyten baktericide Substanzen gewinnen kann, die sich aber deutlich durch eine geringere Temperaturempfindlichkeit von den Alexinen des Blutserums unterscheiden lassen. Die verschiedene Natur dieser *Leukine*, die erst bei 80—85° zerstört werden, wurde dann später allgemein anerkannt. Neben den Leukinen produzieren die Granulocyten hochaktive *Fermente*. Voran steht ihr Gehalt an *Proteasen*, wie zuerst E. MÜLLER und JOCHMANN nachgewiesen haben. Bringt man im Brutschrank Granulocyten auf eine LÖFFLER-Serumplatte oder eine Gelatineplatte, so entsteht eine Delle. Lymphocyten dagegen haben diese Fähigkeit nicht, und man kann diese Methode zur Differentialdiagnose mit heranziehen. Ein genaueres Studium der Fermentwirkung der Granulocyten wurde von WILLSTÄTTER und seinen Schülern neuerdings durchgeführt. Es konnten Trypsin-, Kathepsin- und Erepsinwirkungen festgestellt werden. Neben den Eiweiß abbauenden Fermenten wurden in den neutrophilen Leukocyten Diastase, Lipase, Katalase, glykolytisches Ferment, ferner Oxydase und Peroxydase nachgewiesen. Der Nachweis der letzteren ist bekanntlich für die Unterscheidung der einzelnen Leukocytenarten sehr wichtig geworden. Unter Oxydase versteht man Sauerstoff übertragende Fermente, unter Peroxydase solche, welche aus Wasserstoffsperoxyd oder Peroxyden Sauerstoff frei machen und auf oxydable Stoffe übertragen. Ob die beiden Wirkungen an dasselbe Substrat gebunden sind, ist noch nicht entschieden, aber wahrscheinlich. Jedenfalls gehen Oxydase- und Peroxydasereaktionen fast immer parallel. Morphologisch ist das Auftreten der Oxydase- bzw. Peroxydasereaktionen an die Granula der Leukocyten geknüpft (Abb. 148). Deshalb sind die neutrophilen, eosinophilen und basophilen Granulocyten sowie ihre Vorstufen, von den unreifsten Myeloblasten abgesehen, oxydasepositiv, während die Lymphocyten stets oxydase-negativ sind. Die Monocyten sind meist schwach positiv; in geringerer Zahl kommen oxydasenegative Formen vor. Über die Ausführung der beiden Reaktionen s. S. 351. Nach neueren japanischen Untersuchungen ist der Gehalt der

neutrophilen Leukocyten an Peroxydase vom Zwischenhirn (Striatum) aus gesteuert. Bei striären Erkrankungen soll die Peroxydasereaktion negativ werden, während die Oxydasereaktion erhalten bleibt (SATO). Nach Entfernung der Hirnrinde soll umgekehrt die Peroxydasereaktion verstärkt werden (KURIBAYASHI).

Die Ausstattung der neutrophilen Granulocyten mit den aktivsten Fermenten, ihre lebhafteste Phagocytosetätigkeit, ihre starke amöboide Eigenbeweglichkeit und ihre Fähigkeit, auch humorale baktericide Stoffe zu bilden, stempelt sie zur Hauptkampffruppe des Organismus, die überall am Ort der Mikrobeninvasion

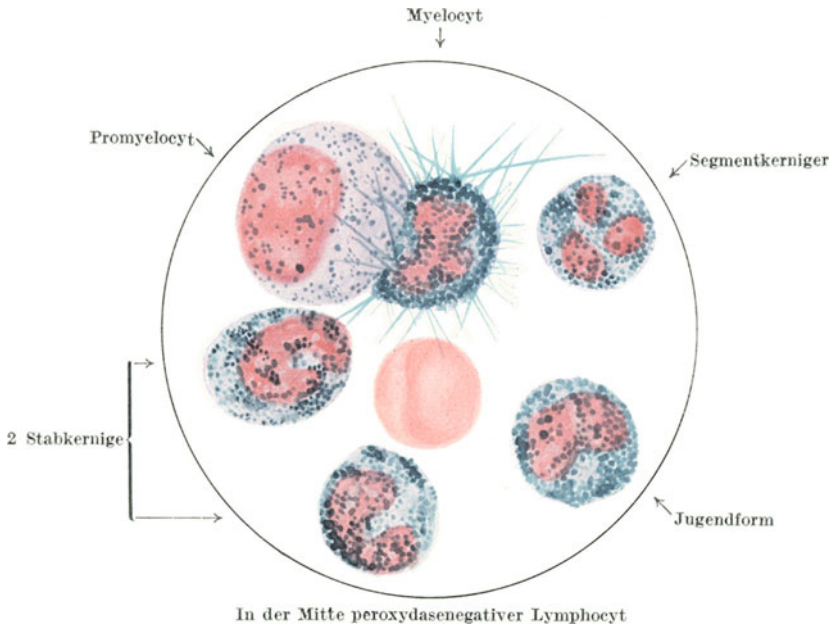


Abb. 148. Peroxydasereaktion der Granulocyten nach SATO.

sowohl wie im Gesamtblut vermehrt auftritt, wenn eine solche stattfindet. Ihre Zunahme im Gesamtblut auf dem Höhepunkt des akuten Infekts wird aus ihren Eigenschaften verständlich und kennzeichnet sie als die Zellen der Kampfphase (V. SCHILLING). Auch außerhalb des Blutes ist ihr Auftreten stets das Kennzeichen eines akuten und sehr heftigen Abwehrgeschehens. Die Gewebseinschmelzung im Absceß und die Lösung des pneumonischen Infiltrats sind ihr Werk. Ihre ständige Anwesenheit in den Schleimhäuten und ihre physiologische Freßtätigkeit läßt bereits unter normalen Bedingungen eine dauernde Schutzwirkung erkennen, die bei ihrem Verschwinden aus dem Blut und den Geweben (Agranulocytose) in Form von Schleimhautnekrosen offenkundig wird. So sind sie nicht nur als eine Hauptkampffruppe im Falle eines bakteriellen Einbruches, sondern auch als eine dauernde Reinigungs- und Polizeitruppe wirksam, deren Abwesenheit den Organismus auf die Dauer lebensunfähig macht. So hat die geniale Konzeption METSCHNIKOFFS auch im Lichte modernster Betrachtungen ihre weitgehende Bestätigung erfahren.

d) Die eosinophilen Leukocyten (s. Abb. 143).

Die Differenzierung zu den Eosinophilen erfolgt im Stadium des Myelocyt. Nach Ansicht der meisten Hämatologen entwickelt sich aus der primitiven

basophilen Granulation des Promyeloocyten die spezifische eosinophile Granulation, die an ihrer großen Körnelung, an ihrer leuchtend roten Farbe bei Eosin-Methylenblaufärbung erkennbar ist. Bei panoptischer Färbung geht die leuchtend rote Farbe zumeist verloren, und die Körnelung erscheint mehr rotbraun. Die unreifen eosinophilen Myeloocyten enthalten neben den roten, häufig noch vereinzelt basophile Körner. Während der Myeloocytenkern meist noch rund oder oval ist, kommt es bei weiterer Reifung zu einer Kerneinbuchtung; der Kern wird schließlich stabförmig und schnürt sich dann in der Mitte ein, so daß gewöhnlich 2 annähernd gleich große Segmente entstehen, die durch eine feine fadenförmige Brücke verbunden sind. Diese 2-Lappung des Kerns ist für die Mehrzahl der Eosinophilen sehr charakteristisch, wenn auch gelegentlich eine mehrfache Segmentierung in 3, 4 oder 5 Segmente vorkommt. Der Kernbau der Eosinophilen ist meist etwas lockerer als derjenige der Neutrophilen. Das basophile Protoplasma ist infolge der starken Granulierung meist nicht zu sehen, manchmal schimmert es durch die Lücken durch. Neben den typischen eosinophilen Körnern, die auch im ungefärbten Präparat durch ihre Größe und ihr starkes Lichtbrechungsvermögen leicht erkennbar sind, sind noch andere granuläre Einschlüsse beschrieben worden (LIEBREICH u. a.), denen aber keine besondere Bedeutung zukommt. Die Größe der reifen Eosinophilen bewegt sich ungefähr in der Größe der Neutrophilen; manche Formen sind etwas größer. Die eosinophilen Granula geben eine starke Oxydase- und Peroxydase-reaktion. Die chemische Grundlage der Granula ist von PETRY und NEUMANN eingehend untersucht worden und stellt ein kompliziertes Eiweißlipoidgemisch dar, das auch reichlich Eisen und Phosphor enthält. Die alte Ansicht von WEIDENREICH, daß es sich dabei um Hämoglobin handelt, kann heute als widerlegt gelten. Klinisch bedeutungsvoll ist die Tatsache, daß die bekannten CHARCOT-LEYDENSchen Krystalle aus einer von den eosinophilen Zellen abgegebenen Substanz stammen; wahrscheinlich handelt es sich um Sperminphosphat. NEUMANN ist der Meinung, daß die Grundsubstanz der CHARCOT-LEYDENSchen Krystalle ein Sekretionsprodukt der Eosinophilen darstellt.

Der besondere Bau der Eosinophilen ist Ausdruck ihrer besonderen *Funktion*. Die Eosinophilen sind die Zellen der Anaphylaxie und Allergie. Ihre Aufgabe liegt offenbar in der Verarbeitung anaphylaktischer und allergischer Antigene, also vor allem offenbar in der Unschädlichmachung artfremden Eiweißes oder anderer höher molekularer Substanzen. Sie treten daher bei allergischen Zuständen vermehrt im Blute auf, ebenso lokal an dem Orte der allergischen Reaktion. Der einzige Entstehungsort der Eosinophilen ist das Knochenmark oder andere Orte myeloischer Metaplasie. Jede reaktive Eosinophilie, ebenso wie jede örtliche Eosinophilie, setzt also ein in dieser Beziehung funktionstüchtiges Markgewebe voraus. Sehr oft können wir im Knochenmarksausstrich die Eosinophilie auch an der Vermehrung eosinophiler Myeloocyten erkennen, unter Umständen auch dann, wenn eine Bluteosinophilie infolge rascher Abwanderung der Eosinophilen an den Ort der allergischen Reaktion nicht nachweisbar ist. Über die krankhafte Vermehrung und Verminderung der Eosinophilen s. S. 376.

e) Die basophilen Granulocyten (Mastzellen) (s. Abb. 143)

haben ihre Vorstufe in den basophilen Myeloocyten, die an den großen klumpigen blauen Granulis erkennbar sind. Bei weiterer Reifung buchtet sich der Kern ein, und die Zellen werden bei der Teilung kleiner; die fertigen Mastzellen besitzen eine Größe von 8—10 μ , sind also durchschnittlich kleiner als die reifen Neutrophilen, wenn auch größere Formen vereinzelt vorkommen. Der Kern zeigt eine eigenartige Lappenform mit mehreren Einziehungen; zu einer eigentlichen Segmentierung wie bei den Neutrophilen kommt es gewöhnlich nicht. Die basische

Kernfärbung ist meist heller als bei anderen Leukocyten. Das Protoplasma ist leicht oxyphil, aber meist völlig durch die groben, klumpigen, blau bis violett sich färbenden Granulis erfüllt. Da die granuläre Substanz wasserlöslich ist, wird sie häufig ausgewaschen, und man sieht dann „leere“ Mastzellen. Entsprechend der starken Granulierung geben die Mastzellen eine starke Oxydase- und Peroxydasereaktion im Gegensatz zu den Gewebsmastzellen, die offenbar etwas grundsätzlich anderes darstellen. Von älteren Autoren wurden die Mastzellen vielfach als degenerative Bildungen angesehen. Wer ihre Vorstufen im normalen Knochenmark kennt und alle Übergänge zu den reifen Zellen beobachtet hat, kann mit NAEGELI nicht daran zweifeln, daß hier eine eigene, spezifische Zellart vorliegt. Ihre besondere Funktion ist allerdings bis heute noch nicht sicher bekannt. Nach den Untersuchungen von HOLMGREN und Mitarbeitern sind die Mastzellen an der Bildung und Speicherung des *Heparins* beteiligt. Durch Fällung mit Toluidinblau läßt sich das Heparin in den Mastzellen nachweisen (JORPES, HOLMGREN und WILANDER).

f) Die Lymphocyten (Abb. 149).

Die Lymphocyten entwickeln sich im Embryonalleben aus primitiven Mesenchymzellen, und zwar im Anschluß an die Bildung der Lymphgefäße, nach NAEGELIS Untersuchungen später als die myeloischen Zellen. So entsteht das lymphatische Gewebe der Solitärfollikel, der Tonsillen und Lymphdrüsen,

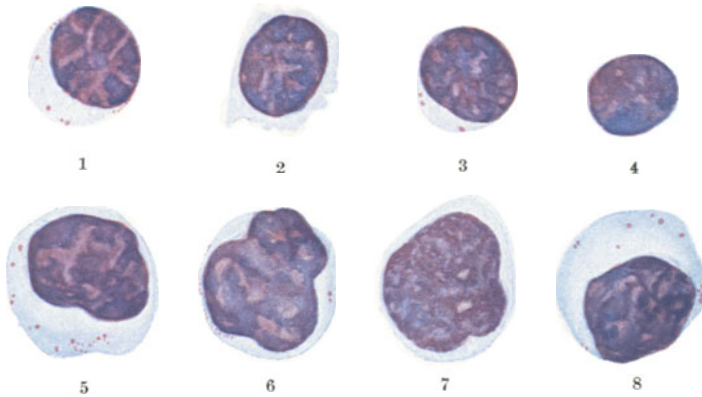


Abb. 149. Lymphocyten. 1—4 kleine, 5—8 große Lymphocyten. Zelle 1, 3, 5, 6 und 8 zeigen Azurgranulierung.

während die weiße Milzpulpa sich im Anschluß an das Gefäßsystem herausbildet. Während in allen genannten lymphatischen Bildungsstätten überall das retikuläre Grundgewebe noch vorliegt, haben die Lymphocyten auch eine außerhalb desselben gelegene Bildungsstätte in der Thymusdrüse, also in einem epithelialen Organ. Hier müssen die Lymphocyten in embryonaler Zeit eingewandert und ortsansässig geworden sein, wo sie sich dauernd aus sich selbst heraus vermehren (HELLMANN), was zeigt, daß die spätere Lymphocytenbildung auch unabhängig vom retikuloendothelialen Grundgewebe erfolgen kann. Die Lymphocyten entstehen unter normalen Bedingungen aus ihren determinierten Vorstufen, den *Lymphoblasten*, die in den Keimzentren der lymphatischen Organe gelegen sind. Damit soll nicht gesagt sein, daß unter pathologischen Bedingungen, wenn besonders starke Reize zur Lymphocytenbildung vorliegen, nicht neue Lymphoblasten aus undifferenzierten Mesenchymzellen entstehen können. Ich habe im Gegenteil einer solchen „lymphatischen Metaplasie“ schon oben das Wort geredet. Ja, man kann sagen, daß schon unter physiologischen Verhältnissen

der Umfang der lymphatischen Bildungsstätten ein sehr wechselnder ist. Seitdem GLIMSTEDT gezeigt hat, daß bei steril aufgezogenen Tieren die lymphatischen Zelleinlagerungen im Darm vollkommen fehlen, wissen wir, wie sehr die Bildung des lymphatischen Apparates den Bedürfnissen angepaßt und funktionellen Gesetzen unterworfen ist. Auch die Lymphocyten sind weitgehend differenzierte Zellen mit besonderen Funktionen, die nicht mehr in eine andere Blutzelle übergehen, es sei denn vielleicht in eine besondere Funktionsvariante, die man als Plasmazelle bezeichnet. Bei der Gewebszüchtung scheint allerdings ein Übergang über eine monocytenartige Entwicklungsstufe zu fibroblastenartigen Zellen vorzukommen (BLOOM), doch ist dieses Ergebnis sehr umstritten. Wahrscheinlich handelt es sich dabei nicht um reife Blutlymphocyten, sondern um lymphoide Retikulumzellen.

Morphologie (Abb. 149). Die jungen, unreifen Lymphocyten, die man als Lymphoblasten bezeichnet, sind große Zellen mit einem großen runden lockeren Kern von regelmäßigem Chromatinbau, in dem 1—3 bläuliche Nukleolen erkennbar sind. Das Protoplasma ist ebenfalls breit, färbt sich von zartblau zu dunkelblau und besitzt meist keine besondere Granulation. Bei weiterer Reifung und Teilung werden die Zellen kleiner. Der reife Lymphocyt hat ungefähr die Größe eines Erythrocyten oder etwas mehr ($8\ \mu$). Die Hauptmasse der Zellen besteht aus dem runden, dunklen, stark basisch sich färbenden, sehr dichten und etwas plumpen Kern, in dem das basische Chromatin stark überwiegt. Leichte Einkerbungen oder Eindellungen des Kerns kommen vor, niemals eine Lappung oder Segmentierung; bei geeigneter Färbung sind 1—2 Kernkörperchen nachweisbar. Das Protoplasma färbt sich ebenfalls stark basisch von hellblau bis zu dunkelblau. Es umgibt den Kern meist nur als schmaler Randstreifen oder nur sichelförmig. Daneben kommen scheinbar nacktkernige Lymphocyten in Blutaussstrichen vor. Ein Teil der Lymphocyten enthält bei gewöhnlicher GIEMSA- oder PAPPENHEIM-Färbung im Protoplasma einige wenige leuchtend rot sich färbende Azurgranula, die zur Unterscheidung gegenüber anderen Zellarten wichtig sein können. Mit besonderer Färbung mit Anilinwasser-Säurefuchsinlösung konnte SCHRIDDE besondere stäbchenförmige Einflüsse im Lymphocytenprotoplasma feststellen (ALTMANN-SCHRIDDESche Granula), welche NÄGELI für spezifisch ansieht. Mit Pyronin-Methylgrün färbt sich das Protoplasma der Lymphocyten leuchtend rot, der Kern blau, die Kernkörperchen rot. Neben den typischen kleinen Lymphocyten gibt es auch größere Formen bis zu $10\ \mu$ mit breiterem Protoplasmasaum. Ist dabei auch gleichzeitig der Kern lockerer gebaut, so sehe ich keinen Grund, sie nicht als jüngere Formen anzusehen, zumal alle Übergänge zu Lymphoblasten zu finden sind. Ist der Kern solcher Lymphocyten etwas eingebuchtet, so werden sie vielfach mit Monocyten verwechselt. Die völlig andere Kernstruktur, das Fehlen der feinen monocytären Azurgranulation, andererseits das Vorhandensein der wenigen lymphocytären Azurgranula schützt mit Sicherheit vor diesem Irrtum.

Pathologische Lymphocytenformen. Es kommen Lymphocyten vor, deren Protoplasma sich tiefer blau färbt, während der Kern Radspeichenstruktur annimmt; um den Kern herum ist dabei oft eine perinukleäre Aufhellung zu sehen. Man nennt diese Formen lymphocytäre Plasmazellen. Sie werden gewöhnlich als besondere Funktionszustände der Lymphocyten angesehen. Es ist aber möglich, daß sie gar nichts mit den Lymphocyten zu tun haben, sondern von den retikulären Plasmazellen (s. S. 347) abstammen. Diese Frage wird in Zukunft noch zu entscheiden sein. Ferner sieht man unter pathologischen Bedingungen häufig auch starke Einbuchtungen oder Ausziehungen des Kerns, Vakuolen im Protoplasma, sowie Protoplasmafortsätze oder Höcker. Solche entartete Zellen werden häufig als *Riederformen* bezeichnet.

Die Erkennung des normalen Lymphocyten ist aus den angeführten Kriterien leicht. Unter pathologischen Bedingungen kommen jedoch Zellen im peripheren Blut vor, deren Abtrennung gegenüber pathologischen Monocyten oder Retikulumzellen außerordentlich schwierig, ja sogar unmöglich sein kann.

Die **Funktion der Lymphocyten** unterscheidet sich scharf von der der Granulocyten. Die Lymphocyten besitzen nicht die Fähigkeiten der Phagocytose, haben ein viel geringeres Bewegungsvermögen und einen viel geringeren Fermentgehalt, der im wesentlichen aus Lipasen besteht. Die lipatische Fermentwirkung ist aber keine Sonderfunktion der Lymphocyten, wie BERGEL ursprünglich geglaubt hat, sondern kommt allen Leukocyten zu. Proteasen besitzen die Lymphocyten überhaupt nicht; sie haben im Gegenteil auf die Proteasenwirkung der Granulocyten einen hemmenden Einfluß. Ihre Emigrationsfähigkeit aus der Blutbahn und ihre Einwanderung in Entzündungsgebiete ist heute eindeutig sichergestellt. Daß die Lymphocyten dabei ebenfalls eine Schutzwirkung gegen Bakterien und Toxine ausüben, erscheint mir fraglos, sonst hätte das ganze Geschehen, das wir ständig auch an den normalen Schleimhäuten beobachten können, keinen Sinn. Diese physiologische lymphocytäre Durchwanderung der Schleimhäute ist ein Teilvorgang im Rahmen der gesamten Schutz- und Abwehrvorgänge der Schleimhäute gegen die dort wohnenden Bakterien. GLIMSTEDT hat gezeigt, daß diese lymphocytäre Schleimhautdurchwanderung im Darm aufhört, wenn man Versuchstiere steril aufzieht. Man muß deshalb mit HELLMANN diese lymphocytären Durchwanderungen als Schutzwälle gegen die im Darmlumen hausenden Bakterien betrachten. Ebenso sind die Lymphocytenwälle in Entzündungsgebieten als Schutzwälle gegen die Erreger und ihre Toxine anzusehen. Wenn es richtig ist, was MAXIMOW, BLOOM u. a. in Gewebekulturen gesehen haben, daß nämlich aus den Lymphocyten makrophagen- und fibroblastenähnliche Zellen werden können, welche imstande sind, auch Bindegewebe aufzubauen, so läge das durchaus in der Richtung dieser Verteidigungsfunktion der Lymphocyten und wäre ihre letzte Vollendung. Doch sind diese Ergebnisse zum großen Teil widerlegt (SEEMANN, PFUHL).

Nach allem, was wir an örtlichen Lymphocytenreaktionen sehen, liegt also ihre Aufgabe mehr in der Verteidigung, Abgrenzung und Wallbildung gegenüber den viel aktiveren, angreifenden und gewebsauflösenden Granulocyten. Das entspricht auch den Beobachtungen im strömenden Blute. Die Granulocyten sind die Zellen der akuten Kampfphase, die Lymphocyten dagegen die Zellen der Reparationsphase oder Heilphase. Sie treten erst nach Abklingen der akuten Erscheinungen vermehrt hervor (postinfektiöse Lymphocytose). Damit übereinstimmend finden wir die Lymphocyten bei chronischen Infekten in dem Blut vermehrt und ebenso örtlich in Exsudaten chronischer Natur angehäuft. Im lymphatischen System der Lymphdrüsen erfolgt ihre Abwehrtätigkeit Hand in Hand mit den Reaktionen des retikulären Grundgewebes. Neuere Untersuchungen haben aber gezeigt, daß diesem dabei die Hauptaufgabe zufällt (HELLMANN).

Als eine neue physiologische Funktion der Lymphocyten muß nach BOMSKOV möglicherweise der Hormontransport angesehen werden. So sollen die Lymphocyten der Thymusdrüse möglicherweise Transporteure des Wachstumshormons sein.

g) Die Monocyten (Abb. 150).

Herkunft. PAPPENHEIM hat einmal vor 30 Jahren den Monocyten im Hinblick auf seine unklare Genese als das „bête noire“ der Hämatologie bezeichnet und dieses „schwarze Schaf“ ist er bis heute geblieben. Die Lehre der Abstammung der Monocyten ist auch heute noch in einem dauernden Wandel

begriffen. Die älteste Auffassung von MAXIMOW, WEIDENREICH, DOWNEY u. a., wonach die Monocyten direkt aus Lymphocyten entstehen und nur ein temporäres Funktionsstadium der Lymphocyten darstellen, ist heute im Kreise der klinischen Hämatologen wohl ziemlich allgemein verlassen. Die feinere Zelldiagnostik, besonders auch das grundsätzlich verschiedene Verhalten der Oxydasereaktion hat in den Monocyten eine streng geschiedene Zellklasse erkennen lassen, welche keinen Übergang zum Lymphocyten oder zu den Granulocyten, wie EHRlich noch meinte, erlaubt. NÄGELI bringt allerdings den Monocyten in engere Beziehung zu den myeloischen Zellen, indem er seine Entstehung aus dem Myeloblasten annimmt. In der positiven Oxydasereaktion, in dem myeloblastenähnlichen Kernbau des jungen Monocyten, ferner in der manchmal zu beobachtenden Segmentierung des Monocytenkerns, sowie in der Art der Azurgranulation

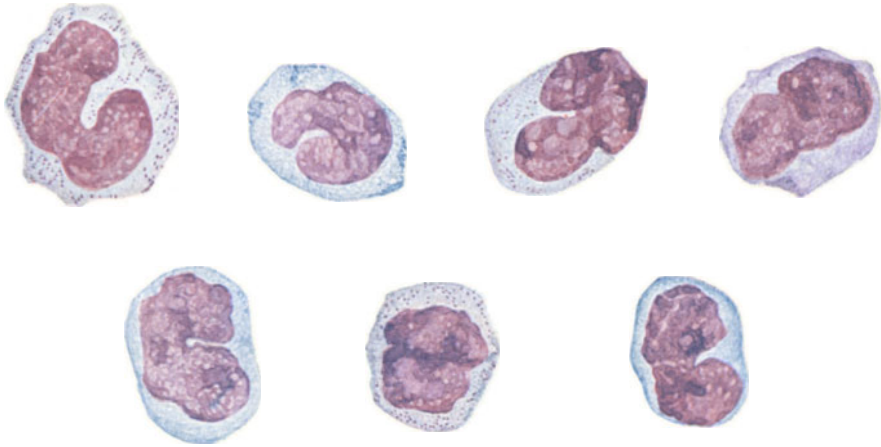


Abb. 150. Monocyten.

und nicht zuletzt in den oft parallelen Reaktionen der Monocyten mit den Granulocyten, sieht er eine wesentliche Stütze seiner Auffassung. Die neuesten Ergebnisse der Sternalpunktion haben jedoch hierfür bisher keinerlei Beweise gebracht. Ich finde typische Monocyten im Sternalpunktat höchst selten, seltener als im peripheren Blut, so daß man das Knochenmark keineswegs als physiologische Bildungsstätte der Monocyten annehmen kann. Dasselbe bestätigt TRAUTMANN auf Grund von Vitalfärbung des Sternalpunktats mit Neutralrot-Janusgrün. Auch sehe ich bei myeloischen Leukämien die Monocyten niemals entsprechend vermehrt. Freilich gibt es vereinzelte Myeloblastenleukämien, wobei massenhaft Monocyten im peripheren Blute auftreten, aber das können Parallelreaktionen sein, die nichts für die Abstammung beweisen. In jüngerer Zeit mehren sich die Stimmen, nach denen die Monocyten sich direkt von den mesenchymalen Stammzellen, besonders von den Retikulumzellen der Lymphknoten und dem lymphatischen Gewebe ableiten (ASCHOFF, SCHITTENHELM und EHRHARDT, FORKNER, SEEMANN, BÜNGELER, MASUGI, PFUHL u. a.). Sie wandern nach FORKNER wahrscheinlich von den Lymphknoten aus direkt ins Blut ein, da in der Lymphe des Ductus thoracicus nur sehr wenig Monocyten zu finden sind. Ihre fertige Differenzierung erfolgt nach SEEMANN erst im peripheren Blut, während ihre Einwanderung in einem prämonocytären Zustande erfolge. MASUGI kommt auf Grund von Auszählung der Monocyten in Milz, Leber, Knochenmark und Lymphknoten zu der Ansicht, daß kein Organ für die Bildung der Monocyten spezifisch ist, sondern daß diese ubiquitär im gesamten Retikuloendothel im weiteren Sinne entstehen. Eine weitere Stütze für diese

Ansicht lieferte neuerdings NORDENSON, der am lebenden Menschen nach intrasternalen Tuscheeinspritzungen tuschespeichernde Monocyten im peripheren Blute fand. Im Sternalmark fand er gleichzeitig tuschespeichernde Retikulumzellen. Auch TEMPKA fand bei Milzpunktaten unter den Retikulumzellen der Milz alle Übergänge zu reifen Blutmonocyten. Damit konvergieren alle neueren Forschungsergebnisse weitgehend nach der Richtung der Monocytenabstammung aus Retikulumzellen. So wird auch von der genetischen Seite her die SCHILLINGSche Lehre eines dritten selbständigen leukocyitären Systems gestützt, wobei allerdings zu beachten ist, daß dieses Monocytensystem viel weniger hoch differenziert ist und dem primitiven Histiocytensystem nähersteht als die beiden anderen Leukocyten-systeme. SATO erhielt durch Einspritzung von Tusche oder Carminlösung bei Kaninchen eine Monocytose, die ausblieb, wenn das große Netz exstirpiert wurde, sowie nach Ausschaltung der Lebervenen, weshalb SATO dort die Bildung einer monocytogenen Substanz vermutet, die auch mit dem Blutserum sich als übertragbar erwies.

Der Anerkennung der Monocytenabstammung aus Retikulumzellen standen lange Zeit die Befunde von SABIN, DOAN und CUNNINGHAM entgegen, welche mit der Vitalfärbung durch Neutralrot eine für die Blutmonocyten typische rosettenförmige Anordnung der Neutralrotgranula an der Einbuchtungsstelle des Kerns beobachteten, welche den Retikulumzellen vollkommen fehlt. In den neueren Arbeiten ist aber diese scharfe morphologische Trennung der Monocyten von den Histiocyten widerlegt worden (MASUGI, FORKNER, M. LEWIS und W. LEWIS, SEEMANN u. a.). Es wurden vielfach Übergänge von Monocyten zu den Histiocyten festgestellt. Die strenge Spezifität der SABINSchen Färbung hat sich als nicht haltbar erwiesen (NAEGELI, SCHILLING u. a.). Neuerdings haben THADDEA und BAKALOS auf Grund eines Falles von Monocytenleukämie den Myeloblasten NAEGELIS den Monoblasten gleichgesetzt und einen lückenlosen Übergang über Promyelocyten zu Monocyten dargelegt. Nach ihrer Meinung ist die Stammzelle der Granulocyten im Myelocyten, aber nicht im Myeloblasten zu suchen. Es ist klar, daß derartig schwere pathologische Störungen, wie sie solche Leukämieformen darstellen, bei denen die verschiedensten Übergänge zu anderen Leukämieformen beobachtet worden sind (s. S. 439) und bei denen es sich offenbar um schwerste Reizwirkungen auf die Stammzellen handelt, für die physiologische Genese der Monocyten wenig Bedeutung haben können. Eine eingehende Darstellung der Monocytenfrage findet sich in Referaten von ASCHOFF, PFUHL und SCHILLING, auf der I. Internationalen Hämatologentagung in Münster, auf die hier bezüglich aller Einzelheiten verwiesen sei.

Morphologie (Abb. 150). Es ist kein Zweifel, daß die reifen Monocyten des Blutes auch rein morphologisch betrachtet eine besondere Zellart darstellen. Sie sind sowohl im Kernbau, wie im Protoplasma, wie durch die Art der Granulationen scharf von den anderen Leukocyten unterschieden. Mit 12—20 μ Größe gehören sie zu den größten Zellen des Normalblutes und besitzen stets ein breites Protoplasma. Der Kern zeigt einen lockeren Bau mit einem eigenartigen Chromatinnetz mit Verdickungen zwischen den Lücken. Die Gestalt des Kerns ist bei den jugendlichen Formen (auch Monoblasten genannt) rund, bei den älteren nierenförmig eingebuchtet oder gelappt (EHRLICH'S Übergangsform). Es kommen aber auch hufeisenförmig gebogene Stäbkernige, ja sogar zweilappig segmentierte Kerne, wenn auch selten, vor. Das Protoplasma zeigt bei GIEMSA-Färbung ein eigenartiges Graublau, in das die feine Azurgranulation eingelagert ist. Diese unterscheidet sich von der Lymphocytengranulation in grundsätzlicher Weise: Die Granula sind viel feiner, mehr stäbchenartig und viel zahlreicher als die relativ groben und vereinzelt Lymphocytengranula. Im Protoplasma der Monocyten können sich schon normalerweise Vakuolen vorfinden. Ein wesentlicher

Unterschied liegt auch in dem Verhalten der Oxydase- und Peroxydasereaktion, die bei den reifen Blutmonocyten stets positiv ausfällt, und zwar entsprechend der Feinheit der Granulierung viel feiner als bei den Granulocyten. Bei etwa 1—4% der Blutmonocyten, besonders aber bei vielen pathologischen Monocytosen fällt die Oxydase- und Peroxydasereaktion negativ aus, wahrscheinlich wegen der Unreife der Zellen. Die Monocyten können bei vitaler Injektion Farbstoffe (Lithium-Carmin, Tusche) ähnlich wie die Histiocyten speichern. Lange Zeit hielt man, wie schon oben berichtet, die Vitalfärbung mit Janusgrün-Neutralrot nach SABIN für die Monocyten als spezifisch, wobei sich die Neutralrotgranula rosettenartig an der Einbuchtungsstelle des Kerns anordnen. Über die Kritik dieses Befundes siehe oben.

Unter pathologischen Verhältnissen erscheinen die Monocyten entsprechend ihrer primitiveren Struktur und der dadurch bedingten Wandlungsfähigkeit außerordentlich verschieden gestaltet, so daß sie vielfach nicht mehr im strengen Sinne als typische Blutmonocyten erkennbar sind, da alle beschriebenen Kriterien fehlen können. Man findet dann große Zellen mit runden oder eingebuchteten Kernen und blauem Protoplasma, die einmal mehr nach Richtung der Lymphocyten oder Plasmazellen, ein anderes Mal mehr in Richtung der Myeloblasten gestaltet sind, ohne daß sie mit diesen Zellen identifiziert werden könnten. Man bezeichnet sie dann vielfach als Monocytoide und deutet damit an, daß sie in die Gruppe der Monocyten gehören, aber nicht streng die geschilderten Kriterien der Blutmonocyten aufweisen. Diese Monocytoide sind im Gegensatz zu den echten Blutmonocyten häufig oxydasenegativ. Es handelt sich meist um undifferenzierte Vorstufen der eigentlichen Monocyten, also um nach verschiedenen Richtungen abgewandelte Retikulum- oder Endothelzellen. Solche Zellen sehen wir vor allem bei infektiösen Mononukleosen und Monocytenleukämien (s. S. 388).

Funktion. Die Monocyten teilen mit den seßhaften retikuloendothelialen Zellen die gemeinsame Fähigkeit der Makrophagie, und man hat darin einen Hinweis eben für ihre Abstammung aus dem letztgenannten Zellsystem erblickt. Jedenfalls geht daraus hervor, daß die Monocyten den primitiven Mesenchymzellen näher stehen als die differenzierteren Lymphocyten und Granulocyten. Da die Gewebskulturen außerdem zeigen, daß sie die Fähigkeit haben, sich unter Verlust ihrer feineren morphologischen Charakterisierung in Gewebsmonocyten (MAXIMOWS Polyblasten), ja sogar in Fibroblasten umzuwandeln (PFUHL) und außerdem als noch junge Zellen vermehrungs- und teilungsfähig sind, so steht der Anschauung nichts im Wege, daß die Monocyten das Blut nur als Durchgangsstraße benutzen, um am Ort des Reizes auszuwandern und sich in richtige Histiocyten umzuwandeln. SEEMANN konnte in experimentell gesetzten Bauchhöhlenexsudaten eine solche Umwandlung der auswandernden Monocyten in Histiocyten eindeutig feststellen. Die Monocyten sind demnach als eine Art Hilfs- und Ersatztruppe für die am Orte der Entzündung kämpfenden ortsansässigen Histiocyten anzusehen. Sie sind mit denselben Waffen wie diese ausgerüstet und genetisch von derselben Art. Auch ihre Reaktionen im Blut gehorchen besonderen Gesetzen, die getrennt vom Reaktionsablauf der Lymphocyten und Granulocyten zu beobachten sind. SCHILLING hat im Verlaufe der Infektion die monocytäre Überwindungsphase geschildert, die sich zwischen die neutrophile Kampfphase und die lymphocytäre Heilphase einschiebt. Das spätere Auftreten der Monocytenvermehrung nach der Krisis entspricht der immunisatorischen Sensibilisierung, die wir am ganzen Retikuloendothel beobachten können. Man kann deshalb mit einem gewissen Recht aus der Beobachtung der Blutmonocytenbewegung einen Rückschluß auf die Reaktionen des Muttergewebes, des Retikulendothels ziehen. Bei den stärksten Reaktionen

desselben finden wir deshalb gewöhnlich auch im Blute eine starke Monocytenvermehrung; umgekehrt rufen Extrakte aus dem RES eine starke Monocytose hervor (ZEN). Auch CREMER und SCHMIDT kommen bei ihren Studien über die Reaktion von Monocyten nach Serumgaben zu demselben Schluß, daß man zu einem Verständnis des Monocytengehaltes im Blute nur kommt, wenn man ihre Reaktionen als Ausdruck funktioneller Vorgänge im Retikuloendothel ansieht. So deckt sich heute in der Frage der Monocytenfunktion die Ansicht des Klinikers, des Pathologen und des Anatomen in erfreulicher Weise, wie SCHILLING jüngst am Schluß der gemeinsamen Monocytenerferate auf der Internationalen Hämatologentagung feststellen konnte.

III. Die Retikuloendothelzellen der blutbildenden Gewebe.

Nachdem schon RANVIER (1890) die beweglichen Zellen des Bindegewebes mit phagocytierenden Eigenschaften erstmals als „Klasmatoocyten“ beschrieben und später MARCHAND (1897) diese Zellen, die er besonders häufig um die Gefäße herum als sog. „adventitielle Zellen“ gefunden hatte, in Beziehung zu den Makrophagen METSCHNIKOFFS gebracht und bereits auf ihr Verhältnis zu den Blutzellen hingewiesen hatte, wurde in der Folgezeit vor allem durch WEIDENREICH, MAXIMOW u. a., ihre Entstehung und ihre Beziehung zu den Blutzellen eingehend erörtert. Ihre Phagocytosefähigkeit wurde als gemeinsame Grundeigenschaft erkannt und auf Grund derselben das ganze Zellsystem als *Makrophagensystem* zusammengefaßt, dem eine wichtige Bedeutung in der Frage der Abwehrwirkung zukommt. Eine schärfere Umgrenzung und Herausschälung dieses Zellsystems vor allem auf Grund der zuerst von RIBBERT eingeführten Vitalfärbung, erfolgte durch ASCHOFF und seine Mitarbeiter, die je nach der Intensität der Speicherung zu folgender, in aufsteigender Reihe angeordneten Einteilung kamen:

1. Die *Endothelien* der Blut- und Lymphgefäße. Sie speichern nur bei besonders hochgetriebener Färbung und nur in Gestalt allerfeinster Körnchen.

2. Die *Fibrocyten* oder gewöhnlichen Bindegewebszellen. Sie speichern bei genügend starker Färbung in wechselnder Stärke, aber doch ziemlich feinkörnig, sind aber leichter zu färben als die Endothelien.

3. Die *Retikulumzellen* der Milzpulpa, der Rindenknötchen und der Markstränge der Lymphknoten und des sonstigen lymphatischen Gewebes. Sie speichern relativ leicht und stärker als die Bindegewebszellen, bleiben aber an Schnelligkeit und Stärke der Speicherung noch gegenüber den folgenden Gruppen deutlich zurück.

4. Die *Retikuloendothelien* der Lymphsinus, der Lymphknoten, der Blutsinus der Milz, der Capillaren der Leberläppchen (KUPFFERSche Sternzellen), der Capillaren des Knochenmarks, der Nebennierenrinde, der Hypophyse.

5. Die *Histiocyten*, das sind die beweglichen Zellen des Bindegewebes (= Klasmatoocyten RANVIERS) im Gegensatz zu den fixen Bindegewebszellen (Fibroblasten und Fibrocyten). Die Histiocyten speichern fast ebenso leicht wie die Gruppe 4, besonders, wenn sie sich in einem Reizzustand befinden.

6. Die *Splenocyten* und die farbstoffspeichernden *Monocyten* (Endotheliroleukocyten, Bluthistiocyten), welche von den Histiocyten der Gruppe 5 und vielleicht auch den Retikuloendothelien der Gruppe 4 ihren Ursprung nehmen.

Retikuloendotheliales System im weiteren Sinne.
 Retikuloendotheliales System im engeren Sinne.

Die Zusammenfassung dieser speichernden Zellen als *Retikuloendotheliales System (RES)* erwies sich in der Folgezeit als eine überaus fruchtbare Idee, welche weit über die Bedeutung als Speicherzellen hinausging. Ließ sich doch zeigen, daß diesem Zellsystem neben der Fähigkeit der Speicherung eine außerordentliche Bedeutung für den Schutz des Organismus gegen stoffliche und bakterielle Einbrüche zukam, also im wesentlichen eine Funktion, welche auch den Leukocyten des Blutes eigen ist. Mit dieser Erkenntnis rückt aber das ganze RES in eine enge funktionelle Verbindung mit den Blutzellen, welche letztere nur als weiter spezifizierte Abkömmlinge dieses Zellsystems aufzufassen sind. Im Bereich der Blutbildungsorgane liegen die phagozytierenden retikuloendothelialen Zellen direkt der Blut- und Lymphbahn in besonderen sinusartigen Erweiterungen als Uferzellen an, in denen das Blut bzw. die Lymphe besonders langsam fließt, so daß die retikuloendothelialen Zellen hier besonders leicht befähigt sind, eine *Schutz- und Reinigungsaktion* für Blut und Lymphe auszuüben. Dazu kommt, daß in denselben Organen gleichzeitig auch die Blutzellen gebildet werden, die als höher differenzierte Gebilde direkt diesem Mutterboden entstammen. Unter besonderen pathologischen Umständen erlangen diese primitiven Retikuloendothelien wieder die Fähigkeit, sich zu höher differenzierten Blutzellen zu entwickeln. So sehen wir überall in den Blutbildungsorganen, im Knochenmark wie in der Milz und in den Lymphdrüsen neben dem eigentlichen blutbildenden Parenchym das retikuloendotheliale Grundgewebe, das nicht nur morphologisch und genetisch engst verwandt, sondern auch funktionell gleichgeschaltet ist und deshalb häufig auch gleichzeitig mit dem Blutzellsystem reagiert. Seitdem der Kliniker in der Lage ist, Teile des RES durch Untersuchung von Punktionsmaterial aus Knochenmark, Lymphdrüsen und Milz unter normalen und pathologischen Verhältnissen mit Hilfe vitaler Färbemethoden einzusehen, hat sich sein Gesichtskreis erweitert und es ist nötig, bei der Darstellung der Blutkrankheiten auch auf dieses Zellsystem, soweit es der Standpunkt der klinischen Hämatologie erlaubt, etwas näher einzugehen.

a) Die Retikulumzellen des Knochenmarks.

Die klinische Forschung muß notgedrungen andere Wege gehen als die Histologie und die pathologische Anatomie. Sie hat kaum die Möglichkeit, Gewebsverbände im histologischen Schnitt zu sehen, sondern muß sich mit Ausstrichen von Punktionsmaterial begnügen, das durch Aspiration gewonnen wird. Das hat den Nachteil, daß die einzelnen Zellen, soweit es sich von vornherein nicht um frei bewegliche Zellen handelt, aus ihrem Gewebsverband herausgerissen werden und dadurch vielfach auch Veränderungen ihrer Struktur erleiden. Auf der anderen Seite steht demgegenüber der große Vorteil, daß die Zellen ganz frisch, ohne jede postmortale Veränderung zur Darstellung gelangen, wodurch sich die Feinheiten der Kern- und Protoplasmastruktur ebenso gut wie bei den Blutzellen zur Darstellung bringen lassen. Dieser letztere Punkt überwiegt die Nachteile. Erst dadurch ist es möglich geworden, die verschiedenen Zellelemente des Retikulums morphologisch schärfer zu erfassen. Die Morphologie des Knochenmarksretikulums rückt seit seiner Erfassung durch die hämatologischen Färbemethoden in eine neue Phase. Den ersten grundlegenden Versuch dafür hat ROHR, der Schüler NAEGELIS, unternommen. Er unterscheidet: 1. Die phagozytierende Retikulumzelle, eine Zelle mit meist kleinem, exzentrisch gelegenen rundlichen Kern und einem großen, unregelmäßig gestalteten und unscharf begrenzten Plasmaleib. 2. Die lymphoide Retikulumzelle, das eigentliche Grundelement des retikulären Stromas. 3. Die plasmacellulären Retikulumzellen mit ihrer besonderen basophilen Plasmafärbung. 4. Die jugendliche Retikulumzelle mit ihrem größeren und locker gebauten Kern, welche zum Teil eine beginnende

feine Granulierung erkennen läßt. Ferner rechnet ROHR zum Knochenstroma noch 5. die Fettzellen und 6. die eigentlichen Capillarendothelien.

Diese Einteilung ist von allen Nachuntersuchern, die sich mit intravitalem Knochenmarksstudien befaßt haben, in ihren Grundzügen angenommen worden, so von HENNING, SCHULTEN, NORDENSON, ALDER u. a. Auch ich möchte im wesentlichen dieser Einteilung folgen. Die jugendlichen Retikulumzellen jedoch, soweit sie ungranuliert sind, möchte ich lediglich als jugendlichere Variante der lymphoiden Retikulumzelle, teils, soweit sie granuliert sind, als FERRATA-Zellen auffassen, womit sie auch ROHR bereits morphologisch identifiziert hat.

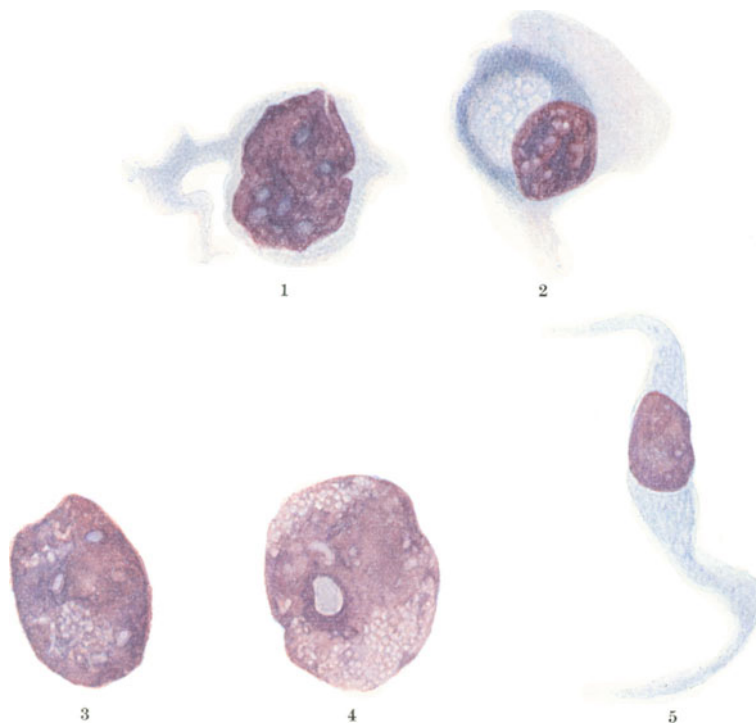


Abb. 151. Lymphoide Retikulumzellen im Knochenmarkspunktat (3 und 4 freie Kerne, 5 Endothelzelle).

1. Die lymphoiden Retikulumzellen (Abb. 151) sind die im Knochenmarksausstrich am häufigsten anzutreffenden Vertreter des Knochenmarksstromas. Sie besitzen einen kreisrunden oder leicht ovalen Kern, mit einem auffallend lockeren Chromatinbau, wobei das Oxychromatin vorherrscht. Sehr charakteristisch ist der blaue Nukleolus, der zwischen den weiten Maschen des Chromatinetzes hervorschaut. Nicht selten findet man auch mehrere blaue Nukleolen. Ein besonderes Charakteristikum der Zelle ist ihre leichte Verletzbarkeit, so daß wir in Markausstrichen die Zellen nur selten ganz unversehrt auffinden. Häufig findet man nackte Kerne, die das Protoplasma ganz abgestreift haben. Letzteres ist außerordentlich zart, färbt sich schwach hellblau, ist nie scharf begrenzt, sondern meist wie ein lockerer Schleier dem Kern anhängend oder ihn umgebend. Sehr häufig wird beim Ausstreichen der Kern zerquetscht und erscheint dann im Ausstrich als unscharf begrenzte Scholle, in der aber immer noch die charakteristischen hellblauen Nukleolen, oft infolge der Quetschung besonders gut erkennbar, vorhanden sind. Derartige Schollen, die man bei Leukämie und

anderen pathologischen Zuständen auch im *peripheren Blut* findet (GUMPRECHTSche Schollen) lassen sich mitunter deutlich als Knochenmarksretikulumzellkerne diagnostizieren, namentlich wenn unzerquetschte Formen daneben vorkommen. Man hat sie früher vielfach als zerquetschte Lymphocyten oder Myeloblasten angesehen. Tatsächlich sieht die Retikulumzelle, wenn sie älter und der Kern dadurch pyknotischer wird, dem Lymphocyten ähnlich, wie auch ROHR betont. Jedoch läßt sie sich durch den anderen Kernbau, durch den blaßblauen Nucleolus und durch das anders gestaltete Protoplasma meist sicher vom Lymphocyten unterscheiden.

Über die *Funktion* der lymphoiden Retikulumzelle läßt sich vorerst noch wenig Sicheres aussagen. Zweifellos fungiert sie unter pathologischen Bedingungen als Stammzelle für die Bildung von Blutzellen. Am deutlichsten geht das aus Präparaten hervor, die man manchmal bei Heilung von Agranulocytosen beobachten kann. Während vorher alle granulocytären Vorstufen einschließlich des Myeloblasten, aus dem Knochenmark verschwunden sind, sind die lymphoiden Retikulumzellen oft enorm vermehrt und bei einsetzender Heilung sieht man Übergänge zu Myeloblasten und Myelocyten mit beginnender Granulainlagerung, aber noch dem ganz unreifen, locker gebauten Retikulumkern (FERRATA-Zellen). Ferner läßt ihre Vermehrung bei schweren Infektionskrankheiten und Tumoren einen deutlichen Zusammenhang mit Abwehrvorgängen erkennen. Eine besonders starke Vermehrung fand ich bei der infektiösen Mononukleose. Es ist eine vorerst noch offene Frage, wie weit die lymphoiden Retikulumzellen zum RES im engeren Sinne gehören. Ob sie mehr endothelialen oder retikulären Charakter haben, erscheint dabei unwesentlich und ist bei der aus dem Verband sich herauslösenden Zelle auch nicht zu entscheiden. Viel wichtiger ist die Frage ihres Speicherungsvermögens. Hierüber verdanken wir NORDENSON eine neuere Studie. Er hat Tusche direkt intrasternal gespritzt und danach bei 11 % der Knochenmarksretikulumzellen eine Tuschespeicherung gefunden. Er glaubt, daß es die schon vorher phagocytierenden Zellen sind, die diese Fähigkeit zur Tuschespeicherung haben. Diese Zellen würden also direkt zum RES im engeren Sinne gehören. Er betont aber, daß die tuschespeichernden Zellen morphologisch nicht von den einfachen Retikulumzellen unterscheidbar sind und faßt sie nur als verschiedene Funktionszustände ein und derselben Zellart auf. Damit dürfte also kein prinzipieller Unterschied bestehen. Bei stärkerem Angebot oder stärkeren Reizen sind wahrscheinlich auch die einfachen Retikulumzellen zur Speicherung zu bringen, wie auch MARKOFF annimmt, der bei Moribunden intravenös Tusche gab und eine deutliche Vermehrung phagocytierender Retikulumzellen im Knochenmark vorfand. Eine solche trat auch 14 Tage nach Röntgenbestrahlung des Sternums auf. Aus diesen Versuchen ist zu schließen, daß die einfachen lymphoiden Retikulumzellen in der Tat ruhende Zellen sind, welche auf Reize hin zu phagocytierenden Retikulumzellen werden. Solche Pigment- oder Fetttropfchen speichernden Retikulumzellen sind auch ohne solche Reizversuche vereinzelt im Knochenmarksausstrich anzutreffen. Eine scharfe Trennung der phagocytierenden und nicht phagocytierenden Retikulumzelle ist nicht durchzuführen. Wenn ROHR die phagocytierende Retikulumzelle mit einem dichteren, kleineren Kern beschreibt als die lymphoide Retikulumzelle, so zeigen andererseits die Beobachtungen von ALDER, NORDENSON u. a., daß die Kernstruktur bei beiden Zellformen sehr wechselnd, aber auch völlig identisch sein kann. Von MARKOFF ist hervorgehoben worden, daß die Retikulumzellen im Gegensatz zu den Plasmazellen niemals ins Blut ausgeschwemmt werden. Demgegenüber verfüge ich über zahlreiche Beobachtungen, wo lymphoide Retikulumzellen im strömenden Blut aufgetreten sind, so daß in diesem Punkte kein prinzipieller Unterschied gegenüber den Plasmazellen vorliegt.

2. Die plasmacellulären Retikulumzellen (Abb. 152). Wenn wir zwischen phagocytierenden jugendlichen und lymphoiden Retikulumzellen keinen prinzipiellen morphologischen Unterschied anerkennen können, so liegt ein solcher sicher zu den plasmacellulären Retikulumzellen vor. Hier handelt es sich um eine sowohl morphologisch wie funktionell scharf trennbare Zellart. Als erster hat ROHR den Schritt gewagt, die im Knochenmarksausstrich stets auch beim Gesunden vorhandenen Plasmazellen als eine besondere zum Knochenmarkstroma gehörende Zellart aufzufassen, welche abstammungsmäßig nichts mit den Lymphocyten, mit denen man die im Blute auftretenden Plasmazellen bisher allein in Zusammenhang brachte, zu tun hat. Diese Auffassung wurde mit seltener Einmütigkeit von allen Autoren, die sich mit intravitalem Knochenmarksuntersuchungen beschäftigt haben, anerkannt. Tatsächlich stehen die im

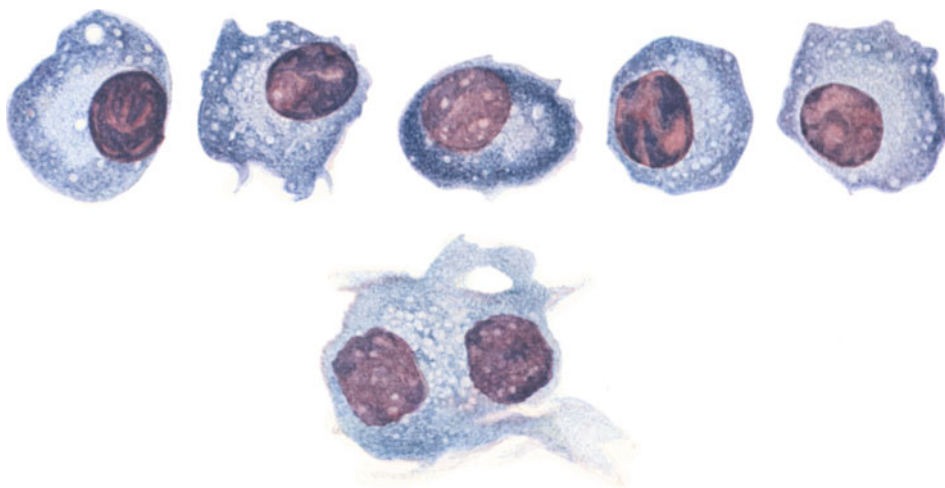


Abb. 152. Plasmacelluläre Retikulumzellen.

Knochenmarksausstrich zu findenden Plasmazellen morphologisch den Retikulumzellen näher als den Lymphocyten. Ferner findet man nicht selten Plasmazellen auch in Verbänden, oft mit gemeinsamem Protoplasma, was ebenfalls ein deutlicher Hinweis auf ihre normale Seßhaftigkeit im Stroma des Knochenmarks ist. Ferner zeigen diese Zellen absolut selbständige Reaktionen, welche mit denen des lymphatischen Systems nichts zu tun haben, und endlich baut sich der spezifische Knochenmarkstumor, das Myelom, aus eben denselben Plasmazellen auf (NAEGELI, ROHR u. a.), wobei ebenfalls das lymphatische System in keiner Weise berührt wird. Alle diese Gründe sprechen mit Entschiedenheit gegen die Abstammung der Knochenmarksplasmazellen von den Lymphocyten. Wieweit die im peripheren Blut unter pathologischen Bedingungen auftretenden Plasmazellen lymphatischer Genese sind, bedarf einer künftigen Klärung. Tatsache ist, daß auch die Plasmazellen des Knochenmarks unter pathologischen Bedingungen in das strömende Blut übertreten können.

Die Knochenmarksplasmazellen sind von sehr verschiedener Größe, besonders was das Protoplasma, weniger was den Kern betrifft. Der Zelleib ist tief dunkelblau gefärbt und enthält häufig mehr oder weniger Vakuolen. Manchmal erscheint das ganze Plasma von kleinen Vakuolen durchsetzt, also schaumig aussehend. Um den Kern herum zeigt sich manchmal eine perinukleäre Aufhellung. Der Kern liegt meist exzentrisch. Er ist dichter als der Kern der lymphoiden

Retikulumzellen und der Nucleolus ist nicht so deutlich sichtbar wie bei letzteren. Nicht ganz selten kommen auch mehrkernige Formen vor.

Funktion. Mit Recht weist MARKOFF auf die völlig andere, oft gegensätzliche Funktion der Plasmazellen gegenüber den einfachen Retikulumzellen hin. Die Plasmazellen zeigen niemals Phagozytose oder Speicherung, dagegen treten mehr und mehr Beziehungen zur Bildung der *Plasmaeiweißkörper* hervor. Ich habe bereits in der Sitzung der Medizinischen Gesellschaft Jena 1933 als Diskussion zum Vortrag von BERBLINGER über das Myelom auf die offensichtlich eiweißbildende Funktion der Myelomzellen hingewiesen, da diese Vorstellung am besten und einfachsten die enorme Eiweißvermehrung im Blute des Myelomkranken erklären kann. Der von uns damals beobachtete Myelomfall hatte 15% Serumeiweiß, aber die Identität der Myelomzelle mit den Plasmazellen des

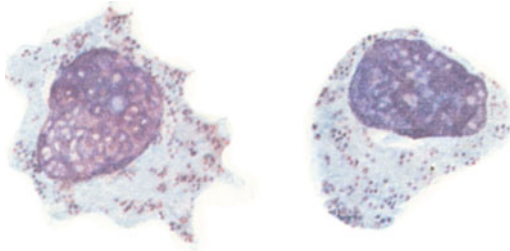


Abb. 153. FERRATA-Zellen.

Knochenmarks war damals noch nicht gesichert. Nun hat neuerdings ROHR mit guten Gründen auf die bluteiweißbildende Funktion der Plasmazellen hingewiesen. Da die Antikörperbildung immer an das Globulin geknüpft ist, so liegt in der Eiweißbildung der Plasmazellen vielleicht auch eine Beziehung zur Antikörperproduktion, die um so wahrscheinlicher ist, als wir plasma-

celluläre Knochenmarksreaktionen bei anaphylaktischen Reaktionen, so besonders bei der Serumkrankheit (MARKOFF), antreffen. Aber auch bei vielen Infektionen und Intoxikationen werden plasmacelluläre Knochenmarksreaktionen im Sternalpunktat beobachtet. Endlich spricht auch der eigenartige Bau des auch normaliter vakuolenhaltigen Protoplasmas mit seiner tiefen Basophilie im Sinne einer Beziehung zu einer sekretorischen, eiweißbildenden Funktion. UNDRITZ hat in vergleichenden anatomischen Untersuchungen in der Tierreihe die Plasmazelle als phylogenetisch älteste Blutzelle nachgewiesen und bringt sie ebenfalls mit der schon bei einfachsten Lebewesen vorhandenen Funktion der Eiweißkörperbildung in Zusammenhang.

Wir werden unten sehen, daß dieselben beiden getrennten Zellelemente des Knochenmarksstromas genau so im Milzstroma und vielleicht auch im Lymphdrüsenstroma zu finden sind, so daß überall das *System der Retikulumzellen* mit dem *System der Plasmazellen* lokal verknüpft, aber morphologisch und funktionell verschieden ist.

3. Capillarendothelien (Abb. 151, Zelle 5). Wir haben schon oben betont, daß man den aus dem Verbände herausgerissenen Retikulumzellen nicht ansehen kann, ob sie Endothelzellen oder Retikulumzellen waren. Mitunter findet man aber in dichten Knochenmarksausstrichen ganz vereinzelt Zellen, oft in mehreren Exemplaren beisammen, die zwar denselben Kernbau wie die lymphoiden Retikulumzellen zeigen, aber ein Protoplasma, das in seiner langgezogenen, geschwänzten Form noch deutlich die Herkunft aus dem Endothelverband verrät. Da solche Zellen auch kräftig speichern können, sind sie echte Zellen des RES. Eine scharfe Trennung von den übrigen Retikulumzellen läßt sich aber aus den angeführten Gründen nicht durchführen.

4. FERRATA-Zellen (Abb. 153). Im Anschluß an die retikuloendothelialen Zellen des Knochenmarks muß noch eine Zellart besprochen werden, deren Deutung äußerst umstritten ist. Vom einfachen Artefakt belangloser Natur bis zur blutbildenden Stammzelle katexochen werden ihr die verschiedensten

Bedeutungen beigelegt. Sie wurde zuerst von FERRATA im Blut und in den Organen besonders bei myeloischer Leukämie beschrieben und als *Hämohistioblast*, d. h. als eine aus der primitiven Mesenchymzelle sich entwickelnde Blutstammzelle mit weitgehenden omnipotenten Entwicklungsmöglichkeiten gedeutet. Es handelt sich um ziemlich große Zellen mit völlig unregelmäßig konfiguriertem Protoplasma, das meist deutlich rötlich granuliert ist und deshalb auch *oxydase-positiv* ist. Mitunter kommt auch eine basophile Granulation vor. Auffallend ist der lockere, schwammartige Kern, der häufig mehrere blaue Nukleolen enthält und zweifellos einen sehr jugendlichen Charakter hat. Er stimmt im Kernbau mit den Retikulumzellen fast völlig überein. Mit diesen gemein hat die FERRATA-Zelle ferner die außerordentlich leichte Verletzbarkeit, sowie das stets unscharf begrenzte Protoplasma. Deshalb wurde sie von vielen Autoren einfach als Kunstprodukt, meist als zerquetschter Promyelozyt oder Myelocyt angesehen (NAEGELI, SEGERDAHL, SCHULTEN u. a.). Ich möchte die FERRATA-Zelle auf Grund des besonderen Kernbaues nicht einfach als gewöhnlichen Promyelozyten oder Myelocyten ansehen, sondern als eine Zelle der Promyelozytenreihe mit abnormer Reifungsdivergenz von Kern und Protoplasma, eine Erscheinung, die wir besonders unter pathologischen Verhältnissen bei der Blutzellbildung immer wieder sehen, und die ich bereits mehrfach erwähnt habe. Danach handelt es sich um einen Myelocyt mit abnorm unreifem Kernbau, der noch an den Retikulumzellkern erinnert, aber in seinem Protoplasma bereits oxydase-positive Granula eingelagert hat, so daß das Stadium des eigentlichen Myeloblasten übersprungen zu sein scheint. Die Tatsache, daß diese FERRATA-Zellen besonders häufig bei pathologischen Vorgängen mit überstürzter Zellreifung auftreten, würde im Sinne meiner Theorie sprechen.

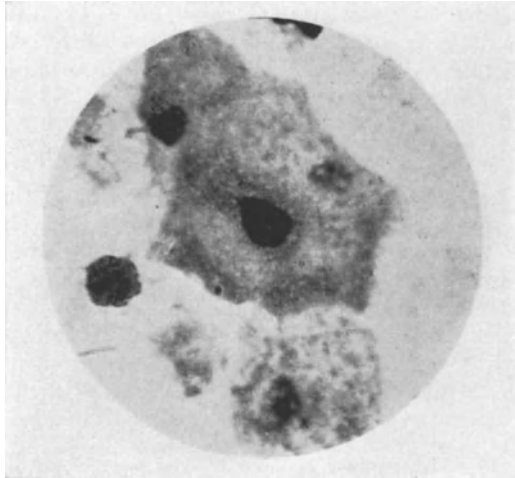


Abb. 154. Sinusendothelzellen der Lymphdrüsen bei unspezifischer Lymphadenitis. (Nach FLEISCHHACKER und LACHNIT.)

b) Die Retikuloendothelzellen der Lymphdrüsen.

Die klinische Anwendung der Lymphdrüsenpunktion, die in jüngster Zeit vor allem von FLEISCHMANN und KLIMA, STAHEL, TISCHENDORF u. a. ausgebaut worden ist, hat auch einen tieferen Einblick in die Reaktion des Lymphdrüsen-systems ermöglicht. Da man gesunde Lymphdrüsen nicht punktiert, sind wir über die normalen Verhältnisse kaum unterrichtet. In Ausstrichen von einfach hyperplastischen Drüsen findet man neben großen und kleinen Lymphocyten sowie Lymphoblasten typische Retikulumzellen, welche morphologisch denen des Knochenmarks sehr ähnlich sind. Daneben sind auch in Lymphdrüsen-ausstrichen plasmacelluläre Retikulumzellen mit ihrer charakteristischen Protoplasmafärbung stets zu finden. TISCHENDORF konnte in tuberkulösen Lymphdrüsen auch phagocytierende Retikulumzellen, welche Kohlepartikelchen enthielten, feststellen. FLEISCHHACKER und LACHNIT fanden in einschmelzenden

unspezifischen Lymphomen besonders große Zellen (bis zu 50 μ) mit basophilem Protoplasma und ungewöhnlich kleinem Kern, die er für abgestoßene Sinusendothelien hält (Abb. 154). Bei tuberkulösen und anderen Drüsen fand er diese Zellen nie und sieht darin ein sicheres Unterscheidungsmerkmal. Eine besondere Wucherung des Retikulumgewebes der Lymphdrüsen liegt bei der *Lymphogranulomatose* vor. Ein Teil der Retikulumzellen wandelt sich dabei zu den bekannten STERNBERG'schen Riesenzellen um, die man nicht selten auch in Punktaten nachweisen kann (Abb., S. 234 und 235). Bei tuberkulösen Lymphdrüsen erscheinen die Retikulumzellen zu Epitheloidzellen umgewandelt, zum Teil auch in Form der LANGERHANS'schen Riesenzellen, die STAHEL auch in Punktaten auffinden konnte. Zweifellos wird die häufigere Anwendung von Lymphdrüsenpunktionen in der Klinik auch unsere Kenntnis von den retikulären Reaktionen im lymphatischen System wesentlich erweitern.

c) Die Retikuloendothelzellen der Milz.

Auch die Milz ist durch die einfache Milzpunktion in den Gesichtskreis der klinisch-hämatologischen Diagnostik gerückt, seitdem INTROZZI in Italien, PITTALUGA in Spanien, EMILE-WEIL in Frankreich und TEMPKA in Krakau die Milzpunktion in diagnostischer und prognostischer Hinsicht ausgearbeitet haben. Unter den retikuloendothelialen Zellen der Milz unterscheiden TEMPKA und KUBICZEK 1. die eigentlichen Retikulumzellen, die denen des Knochenmarks sehr ähnlich, wahrscheinlich mit ihnen identisch sind, 2. Übergangsformen zu typischen Blutmonocyten, 3. die eigentlichen Monocyten, die mit denen des peripheren Blutes identisch sind, 4. die Plasmazellen, von denen auch TEMPKA annimmt, daß sie im retikulären Milzgewebe entstehen und gemeinsam mit den Knochenmarksplasmazellen reagieren, 5. eigentliche Endothelzellen, die sehr selten in Milzpunktaten anzutreffen sind.

Im Prinzip treten also auch im Milzretikulum dieselben Zellelemente wie im Knochenmark hervor, so daß der einheitliche Bau des gesamten retikuloendothelialen Systems auch vom Standpunkt der klinisch-hämatologischen Zell-diagnostik aus deutlich wird.

Der gegebene Überblick über die retikuloendothelialen Zellen des Knochenmarks, der Lymphdrüsen und der Milz läßt deutlich 2 große Gruppen von Zellen unterscheiden, die morphologisch und funktionell verschieden sind. Zur ersten Gruppe gehören die *Retikulumzellen*, welche teils ruhend, teils in Phagocytose befindlich sind. Zur zweiten Gruppe gehören die *Plasmazellen*, die zwar unzweifelhaft zum Retikulumgewebe gehören, aber *niemals* phagocytieren. Ihre Bedeutung liegt wahrscheinlich in der Eiweiß- und Antikörperproduktion. So weit unsere bisherigen Beobachtungen reichen, läßt sich eine Reaktion dieser Plasmazellen nicht selten gleichzeitig in Knochenmark und Milz nachweisen. Es besteht deshalb ein gewisses Recht, von einem *plasmacellulären System* zu sprechen, das seine besondere Aufgabe im Rahmen der mesenchymalen Abwehrreaktionen hat. Es gehört, da es nicht speichert, nicht zum retikuloendothelialen System ASCHOFF's, vielmehr ist die Erkenntnis dieses Zellsystems erst durch die klinisch-hämatologische Forschung angebahnt worden. Wer die Reaktionen dieses plasmacellulären Systems an Hand von Punktionsausstrichen am Krankenbett zu studieren Gelegenheit hat, ist von seiner Bedeutung ebenso überzeugt wie von der durch die experimentelle anatomische Forschung eindrucksvoller und klarer beweisbaren Aufgabe der speichernden Retikulumzellen. Diese Zweiteilung in das einfache *Retikulumzellsystem* und das *Plasmazellsystem* wird besonders auch in der Pathologie deutlich und für die Einteilung wichtig, wie später zu zeigen sein wird.

Anhang.

Die wichtigsten Färbeverfahren der klinisch-hämatologischen Diagnostik.

Die Grundlage für alle hämatologischen Untersuchungen ist heute die schon S. 7 geschilderte panoptische *Färbung nach PAPPENHEIM*. Es ist bei ihr zu beachten, daß der Ausfall der Färbung stark von der H-Ionenzahl des verwendeten Wassers abhängig ist. Zu saures Wasser liefert zu rote Bilder, zu alkalisches Wasser dagegen zu blaue. Den richtigen Säuregrad des Wassers kann man mit Hämatoxylin prüfen. Man gibt einige Körnchen Hämatoxylin in 10 ccm Wasser. Das Auftreten einer schwach violetten Färbung innerhalb 5 Minuten zeigt das richtige p_H an. Sehr leicht wird das Wasser beim Stehen im Laboratorium durch Säuredämpfe, besonders auch durch Kohlensäure zu sauer. In letzterem Falle hilft vorheriges Aufkochen. Genauer läßt sich der richtige Aciditätsgrad bei der Färbung dadurch erreichen, daß man an Stelle von Aqua dest. Pufferlösungen benützt, wofür WEISE folgende Zusammensetzung empfiehlt: 0,49 g Kaliumphosphat und 1,14 g Natriumphosphat in 1 l Wasser; p_H 7,2. Gut verschlossen aufbewahren! Dabei stellen sich die neutrophilen Granulationen deutlich dar, weniger die toxischen Granulationen, für deren Darstellung ein saureres p_H nach MOMMSEN geeigneter ist (1 Teil Giemsa-Lösung, 40 Teile Aqua dest., 50 Teile Pufferlösung von p_H 5,4).

Als *Schnellfärbung* kann man die einfache MAY-GRÜNWARD-Färbung verwenden; das fertige Farbstoffgemisch (Grübler, Leipzig) läßt man 3—5 Minuten einwirken, wobei der bereits in der Farblösung enthaltene Methylalkohol die Fixation bewirkt. Nach Beendigung der Färbung wird die Farblösung durch Zutropfen von Aqua dest. langsam verdünnt und erst nach 1—2 Minuten durch Nachgießen von Wasser abgewaschen. Bei dieser Färbung erscheinen die Granula besonders deutlich; die Eosinophilen leuchtendrot, die Neutrophilen violett, die Basophilen blau. Die Kernfärbung läßt jedoch häufig zu wünschen übrig, weshalb vielfach mit Giemsa-Lösung 1:10 einige Minuten nachgefärbt wird.

Die *Methylgrün-Pyroninfärbung* dient vornehmlich zur Darstellung der Lymphocyten. Die Farblösung besteht aus 2 basischen Farbstoffen: das Pyronin, welches die basophilen Substanzen intensiv rot färbt, und das Methylgrün, welches das Kernchromatin blaugrün färbt. Die vorher fixierten Blutaussstriche werden 5—10 Minuten gefärbt und dann mit gewöhnlichem Wasser abgewaschen. Das Lymphocytenprotoplasma erscheint leuchtendrot, der Kern blaugrün. Zellen, welche kein leuchtendrotes Protoplasma aufweisen, können nicht als Lymphocyten angesprochen werden. Die Nukleolen des Kerns färben sich ebenfalls rot.

Die *Färbung der ALTMANN-SCHRIDDESchen Lymphocytengranula* dient ebenfalls zur Sicherstellung echter lymphatischer Zellen. Es treten dabei leuchtendrote Stäbchen im Protoplasma auf. Die lufttrockenen Präparate werden 1 Stunde unter Lichtabschluß in 1%iger Osmiumsäure fixiert, dann unter leichtem Erwärmen über der Flamme 5 Minuten mit Anilinfuchsin und 15 Minuten mit verdünnter alkoholischer Pikrinsäurelösung behandelt (genaue Färbvorschrift bei NAEGELI). Eine wichtige Methode zur Unterscheidung von Lymphocyten und Granulocyten ist ferner die *Oxydase- und Peroxydasereaktion*.

Die *Oxydasereaktion* beruht auf der Indophenolblausynthese, welche durch die sauerstoffübertragenden Fermente bewirkt wird. Sie wird nach WINKLER, modifiziert nach W. H. SCHULTZE, wie folgt ausgeführt:

1. Fixation in 14%iger Formollösung plus Alcohol absolutus ää 2. Färbung mit folgender Mischung:

Lösung I: Alphanaphthol, gelöst in physiologischer NaCl-Lösung 1,0/100,0. Dazu auf 100,0 1 ccm $\frac{1}{10}$ normale Natronlauge. Lösung II: 1%ige Lösung von Paradimethylparaphenylendiaminbase (Merck) ebenfalls in physiologischer NaCl-Lösung. Ein Teil Lösung I zu 4 Teilen Lösung II (filtrieren).

Die Präparate werden 3 Minuten in die Mischung gelegt und dann mit Giemsa nachgefärbt.

Einfacher ist die *Peroxydasereaktion nach SATO*. Sie beruht auf der Spaltung von H_2O_2 und Oxydation des Benzidins, wobei der blaue Benzidinfarbstoff in den Granulis der Zellen entsteht. Ausführung: Der lufttrockene Blutaussstrich wird eine halbe Minute mit einer $\frac{1}{2}$ %igen Kupfersulfatlösung begossen und nach Abgießen (ohne abzuspülen) die Benzidinlösung aufgetragen (Benzidin 0,2 plus 4 Tropfen H_2O_2 ad 200,0). Nach 2 Minuten wird die Benzidinlösung mit Aqua dest. abgespült und 2 Minuten mit 1%iger Safraninlösung nachgefärbt. Vorsichtig abspülen und lufttrocknen lassen.

Zur Unterscheidung der Monocyten wurde von SABIN die Färbung mit Janusgrün-Neutralrot eingeführt. Die typischen Blutmonocyten zeigen dabei eine Neutralrotrosette um die Zentrosphäre an der Einbuchung des Kerns. Von NAEGELI u. a. wird die Spezifität dieser Charakterisierung abgelehnt.

Ausführung. Lösung I: 0,2% Neutralrot (Grübler) in 96%igem Alkohol. Lösung II: 0,2% Janusgrün (Grübler) in 96%igem Alkohol. Lösung III: 96%iger reiner Alkohol. Mischung: 0,5 ccm Lösung I plus 0,2 ccm Lösung II plus 1 ccm Lösung III. Mit dieser Mischung werden sauber gereinigte Objektträger nach vorherigem leichten Erwärmen mit dünner Schicht beschickt und im Dunklen trocken aufbewahrt. Zur Färbung wird ein kleiner Tropfen Blut auf ein Deckgläschen gebracht und letzteres auf den so vorbereiteten Objektträger gelegt und mit Paraffin eingebettet. Nach 10—20 Minuten Stehen im Brutschrank wird mikroskopiert.

IV. Zahl und Verteilung der weißen Blutkörperchen im peripheren Blut und in den blutbildenden Organen.

a) Die Zählung der Leukocyten erfolgt nach demselben Prinzip wie die der Erythrocyten. Das Blut wird mit einer besonderen Leukocytenpipette bis zur Marke 1,0 bei höheren Leukocytenzahlen bis 0,5 aufgezogen und dann 1:10

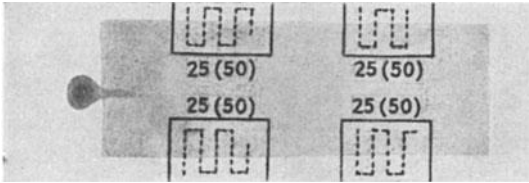


Abb. 155. 4-Feld-Mäander-Methode zur Differenzierung und Auszählung der einzelnen Leukocytenarten. (Nach SCHILLING.)

bzw. 1:20 verdünnt. Als Verdünnungsflüssigkeit dient entweder $\frac{1}{2}$ —1%ige Essigsäure oder noch besser TÜRKSCHE Lösung, bestehend aus 1 Teil Essigsäure und 1 Teil 1%iger wäßriger Gentianaviolettlösung in 100 ccm Wasser. Damit färben sich die Leukocytenkerne dunkelviolett, während

die roten Blutkörperchen aufgelöst werden. *Kernhaltige Erythrocyten dagegen werden nicht aufgelöst und imponieren bei der Zählung als Leukocyten!* Sie müssen nachher auf Grund der Feststellung des Verhältnisses der kernhaltigen Roten zu den Leukocyten im Ausstrichpräparat *in Abzug* gebracht werden. Zur Auszählung der Leukocyten benützt man dieselbe Zählkammer wie für die Erythrocyten, jedoch wird die Auszählung jeweils in 1 qmm Grundfläche vorgenommen; im Ganzen wird der Inhalt von 4 qmm ausgezählt und die Summe durch 4 geteilt. Je nach Art der verwendeten Zählkammer (BÜRCKER, SCHILLING, TÜRK u. a.) wird die Gesamtzahl der in 1 qmm enthaltenen Leukocyten durch Auszählung einer bestimmten Anzahl kleinerer Quadrate (z. B. von 25 kleinen Quadraten mit je $\frac{1}{25}$ qmm Grundfläche) erhalten. Da die Höhe der Kammer 0,1 mm beträgt und die Verdünnung des Blutes in der Leukocytenpipette 1:10 bzw. 1:20 ist, so muß die in 1 qmm gefundene Leukocytenzahl mit 100 bzw. 200 multipliziert werden.

b) Die Differenzierung der einzelnen Leukocytenarten ist in der Zählkammer nicht durchführbar. Lediglich die Zahl der eosinophilen Leukocyten läßt sich in der Zählkammer durch Anwendung einer besonderen Verdünnungsflüssigkeit, welche sie spezifisch färbt, direkt feststellen. DUNGER verwendet hierfür folgende Lösung: Aceton und 1%ige wäßrige Eosinlösung ää 10,0, Aqua dest. ad 100,0. Dabei erscheinen die Eosinophilen deutlich rot gefärbt. Eine weitgehende Unterscheidung der einzelnen Leukocytenarten ermöglicht allein der *gefärbte Blutausstrich*, welcher, wie S. 7 und 351 beschrieben, anzufertigen ist. Die heute allgemein übliche Färbung ist die S. 7 geschilderte kombinierte panoptische Färbung nach PAPPENHEIM. Eine Voraussetzung für die richtige Feststellung der prozentualen Verteilung der einzelnen Leukocytenarten ist eine gleichmäßige Verteilung der Leukocyten im Blutausstrich. Da sehr häufig die Granulocyten mehr am Rande, die Lymphocyten mehr in der Mitte des Ausstrichs zu finden sind, geht man bei der Auszählung am besten nach der 4-Feld-Mäander-Methode nach V. SCHILLING vor (s. Abb. 155). Ausgezählt werden für den

gewöhnlichen klinischen Gebrauch jeweils 100—200 Zellen, in den einzelnen Mäanderfeldern also 25—50 Zellen. Man geht dabei so vor, daß man jede diagnostizierte Zelle in ein Schema einträgt, in welchem in den waagrechten Reihen die einzelnen Zellarten, in den senkrechten Reihen jeweils 10 beobachtete Zellen durch Striche eingetragen werden. Hat man 10 Zellen durchgemustert, so erfolgt die Eintragung der Striche in der nächsten senkrechten Reihe. Dadurch läßt sich ohne Mühe ersehen, wieviel Zellen jeweils durchgemustert sind. Durch Addition der Zählstriche in den waagrechten Reihen erhält man bei Zählung von insgesamt 100 Zellen sofort die Prozentzahl jeder Zellgattung. Derartige Zählchemata sind fertig im Handel zu haben; am bekanntesten ist die Differentialzähltafel nach V. SCHILLING. Für wissenschaftliche Zwecke ist wegen der relativ großen Fehlerstreuung eine größere Zellzahl von mindestens 500 durchzumustern. Kernhaltige Erythrocyten werden am besten gleich mitgezählt und ihre Anzahl auf je 100 Leukocyten angegeben. Die fertige prozentuale Verteilung der einzelnen Leukocytenarten stellt die Leukocytenformel oder das *Hämogramm* (V. SCHILLING) dar. Normalwerte s. S. 355. Neben den prozentualen Relativzahlen ist für manche Fälle auch die Angabe der absoluten Zahlen erwünscht, welche aus der Prozentzahl und der in der Zählkammer festgestellten Gesamtleukocytenzahl zu errechnen sind.

c) Die Leukocytenformel des peripheren Blutes.

Das Studium der krankhaften Abweichungen der Leukocytenzahl und ihre praktisch-diagnostische Verwertung erfordert eine Festlegung der normalen Streuungsbreite der Gesamtzahl und des Anteils der einzelnen Formen im peripheren Blut. In größeren Reihenuntersuchungen wurden diese Werte von verschiedenen Autoren wie folgt festgelegt:

Tabelle 21.

Autoren	Ges.-Zahl	Neutro. %	Eos. %	Baso. %	Lymphoc. %	Mono. %
NAEGELI	6—8000	60—65	2—4	$\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$	20—25	6—8
SCHILLING	6—8000	61—71	2—4	0—1	21—25	4—8
TÜRK	7—9000	55—65	1—3	0,5	20—30	4—8
GRAWITZ	6—8000	60	2—5	0—1	30	5—10
PAPPENHEIM	6—8000	73—75	2—4	0—1	20—22	2—6

Im Prinzip ungefähr dieselben Zahlen werden auch von ARNETH, BUERKER, E. F. MÜLLER u. a. angegeben. Die genannten Werte sind unter konstanten Ruhe-Nüchternbedingungen, also morgens nach Bettruhe gewonnen. Im Laufe des Tages treten erhebliche Schwankungen dieser Werte auf (s. u. S. 369 ff.), sodaß die normale Schwankungsbreite größer als oben angegeben ist. Nach meiner Erfahrung schwankt die Gesamtleukocytenzahl beim Gesunden im Laufe des Tages zwischen 5000—11000. Erst Werte jenseits dieser Grenze können als absolut pathologisch angesehen werden. Die enge Grenzziehung der oben angegebenen Standardwerte gibt deshalb häufig Veranlassung, pathologische Leukocytenwerte anzunehmen, die in Wirklichkeit keine sind. Kleinere Abweichungen dürfen deshalb nicht überwertet werden. In jüngster Zeit sind von verschiedenen Autoren erhebliche Abweichungen von den genannten Standardwerten gefunden worden. So hat GAENSSLEN auf regionäre Verschiebungen aufmerksam gemacht, die er bei der Übersiedlung von Tübingen nach Frankfurt vorfand. Während in Tübingen die oben angegebenen Standardwerte richtig waren, fand er in Frankfurt wesentlich niedrigere Gesamtzahlen zwischen 4000

bis 8500. In 45% seiner Fälle wurde die oben angegebene Normalzahl von 6 bis 8000 unterschritten, dagegen waren die Lymphocytenwerte wesentlich erhöht. Die mittlere Lymphocytenzahl lag nicht bei 20—25% sondern bei 30% (Schwankungsbreite 20—40%). Was die Lymphocytenwerte betrifft, so wurden diese fast von allen neueren Untersuchern wesentlich höher gefunden als oben angegeben, wie folgende Liste nach BRANSCHIED zeigt:

BOCKELMANN und NASSAU (1918)	43%	Lymphocyten
LÄMPE und SAUPE, Dresden (1918)	36%	„
RÖSSLER, Graz (1920)	um 50%	„
HOFFERBARTH, Wiesbaden (1921)	32%	„
SPIETHOFF, Jena (1922)	35%	„
HIRSCHFELD, Berlin	35—45%	„
GAENSSLEN, Frankfurt (1937)	32%	„
GALAMBOS, Budapest	34%	„
SHAW, Newcastle upon Tyne	36%	„
LIANG für Schanghai	38%	„
LIANG für Nordchina	26—30%	„

Demnach scheint es, daß die relativen Lymphocytenzahlen ziemlich allgemein in Deutschland, aber auch im Ausland, in den letzten Jahrzehnten deutlich angestiegen sind, und zwar stets auf Kosten der Neutrophilen. Ich habe mich mit dieser Frage auch für Jena beschäftigt und habe bei 60 völlig gesunden Personen — um jeden Fehler, der durch eine Auswahl kranken Materials entstehen könnte, auszuschließen — durch meine Mitarbeiterin CHARLOTTE MAY Blutbilder auszählen lassen. Dabei ergab sich eine durchschnittliche Gesamtleukocytenzahl von rund 7000 (4000—11000) und eine durchschnittliche Lymphocytenzahl von 37% (15—64%, wobei über $\frac{2}{3}$ zwischen 20 und 45% lagen). Die Neutrophilen waren bei entsprechender Vermehrung der Lymphocyten vermindert. Auch die Monocyten lagen durchschnittlich tiefer als oben angegeben. Gleichzeitig und unabhängig von uns haben sich BRANSCHIED und EHRHARDT an der Med. Univ.-Poliklinik Jena mit der normalen Lymphocytenzahl beschäftigt und dabei im Durchschnitt 40% = absolut 2600 bei einer durchschnittlichen Gesamtzahl von 6500 Leukocyten bei 200 Untersuchungen gefunden, was mit unseren Zahlen gut übereinstimmt. Weiterhin hat mein Schüler DIEKE auch in Berlin dieselben hohen Lymphocytenwerte gefunden und an Hand von Krankengeschichten der Charité zeigen können, daß diese Zunahme kontinuierlich in den letzten 10 Jahren erfolgt ist (Abb. 156).

Die Ursache dieser Veränderung der normalen Leukocytenverteilung ist vorerst noch völlig unbekannt. BRANSCHIED dachte an Einflüsse des Wassers, das in Jena besonders kationenreich ist. Es ließ sich aber kein Zusammenhang mit dem Kationengehalt des Blutserums feststellen. Auch Alter und Geschlecht hatten keinen Einfluß auf die Leukocytenzahl, ebensowenig Unterschiede der Ernährung oder der sozialen Schichtung. GÄNSSLEN dachte an geographisch-klimatische Einflüsse. Ich habe auf die steigende Berührung des modernen Menschen mit Benzol-, Benzin- und Teerprodukten, deren granulocytenschädigende Wirkung bekannt ist, aufmerksam gemacht, und das viel häufigere Auftreten von Agranulocytosen und Panmyelopathien damit in Zusammenhang gebracht. 15 von unseren Versuchspersonen, die stärker mit Benzin und Benzol in Berührung kamen, zeigten etwas höhere Lymphocytenwerte. Doch ließ sich ein endgültiger Beweis für diese Ansicht nicht finden. Da nach diesen Feststellungen die früheren Blutbildwerte, wie wir sie oben nach Angaben der älteren Autoren wiedergegeben haben, keine Gültigkeit mehr besitzen, habe ich durch meinen Mitarbeiter DICK an einem sehr großen Material gesunder Personen (etwa 1100) aus den verschiedensten Ländern Europas Blutbilddifferenzierungen ausführen lassen, wozu sich in einem Gefangenenlager günstige Gelegenheit bot.

Der Einwurf, daß vielleicht die besonderen sanitären oder Ernährungsverhältnisse des Lagers das Blutbild beeinflußt hätten, ist dadurch entkräftet, daß bei einer großen Zahl der Untersuchten das Blutbild beim Eintritt ins Lager und nach mehreren Monaten untersucht wurde. Dabei ergaben sich keinerlei gesetzmäßige Veränderungen. Ferner ergaben die Blutbildwerte eine ausgezeichnete Übereinstimmung mit den in Berlin und Jena durchgeführten Untersuchungen,

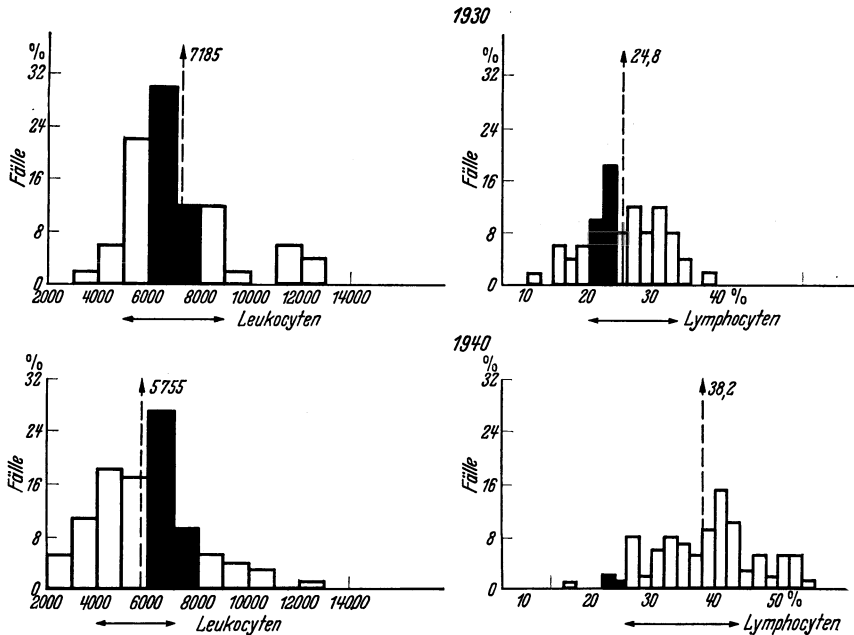


Abb. 156. Statistische Verteilungsbilder der Gesamtleukocytenzahlen und des prozentualen Anteils der Lymphocyten im Jahre 1930 und 1940 auf Grund der Krankenblätter der Charité Berlin (Med. Klinik.) (Nach DIEKE.)

so daß mit Sicherheit gesagt werden kann, daß die besonderen Verhältnisse des Gefangenenlagers keinen Einfluß auf die Zusammensetzung des Blutbildes ausübten. Auf Grund dieser umfangreichen Untersuchungen, die wohl zu den größten bisher an Gesunden durchgeführten Reihenuntersuchungen gehören, möchte ich folgende, für Europa geltende Tabelle der Normalwerte aufstellen:

Tabelle 22. Leukocytengesamtzahl: 4000—11000, im Mittel: 7000.

	Durchschnitt %	Schwankungs- breite %	Durchschnittliche Absolutzahl	Schwankungs- breite der Abso- lutzahl
Neutrophile	55	25—85	3850	2000—8000
Jugendliche	0—1	—	—	0—100
Stabkernige	2—3	1—10	100—200	100—700
Segmentkernige . .	52	23—82	3640	1800—7800
Eosinophile	2,5	1—10	175	40—600
Basophile	0—1	—	—	—
Lymphocyten	36	13—65	2520	1300—5000
Monocyten	4	1—10	280	100—800

Im einzelnen ergeben sich für die einzelnen Bevölkerungsgruppen Europas geringgradige Abweichungen der Mittelwerte, die noch deutlicher in der Verteilungskurve zum Ausdruck kommen, wie sie mein Mitarbeiter Dick für einzelne Volksgruppen im Gefangenenlager Sandbostel aufgestellt hat (s. Abb. 157—160).

Zahl und Verteilung der weißen Blutkörperchen.

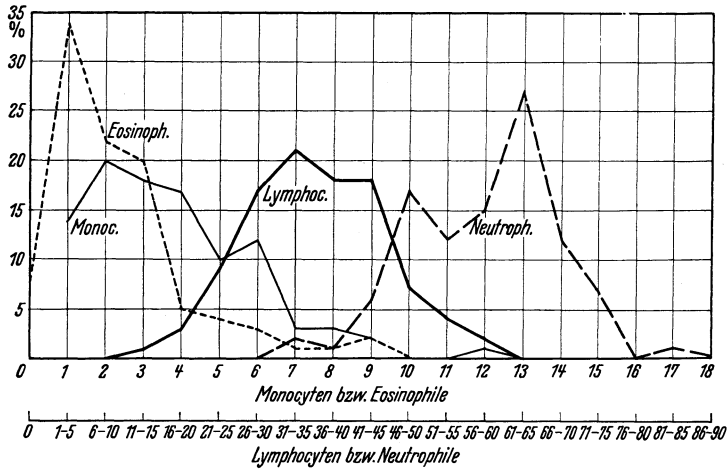


Abb. 157. Verteilungsbilder einzelner Leukocytenarten bei 100 Flamen. (Nach Dick.)

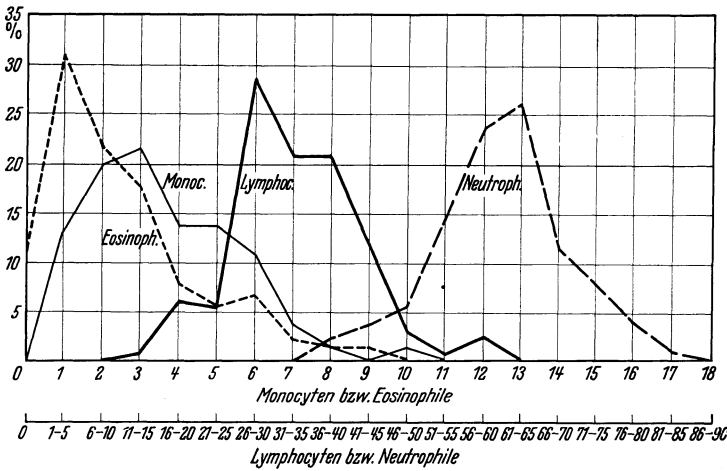


Abb. 158. Verteilungsbild der einzelnen Leukocytenarten bei 145 Südfranzosen. (Nach Dick.)

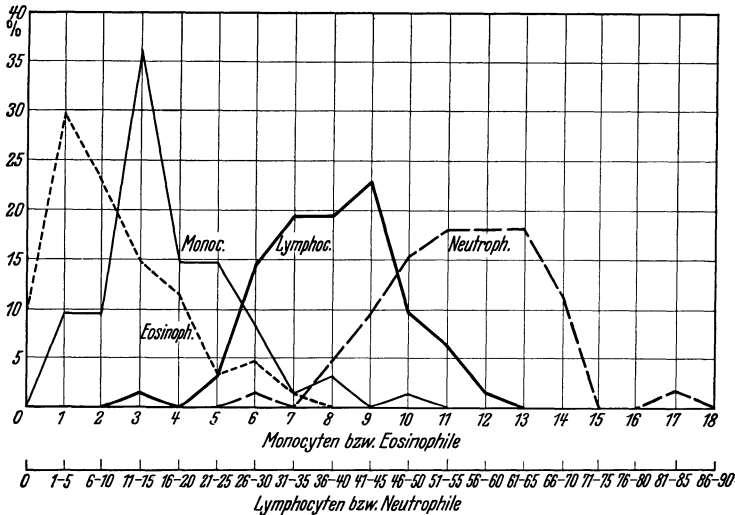


Abb. 159. Verteilungsbild der einzelnen Leukocytenarten bei 61 Polen. (Nach Dick.)

Diese Art der Darstellung gibt am besten die Häufigkeit und Verteilung der einzelnen Leukocytenarten bei einer größeren Bevölkerungsgruppe wieder und sollte künftig bei derartigen Untersuchungen stets angewandt werden.

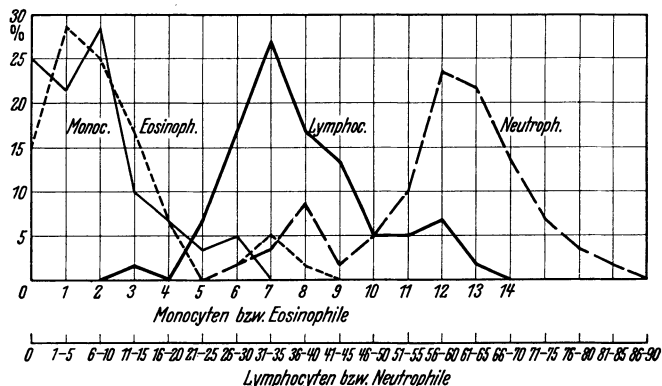


Abb. 160. Verteilungsbild der einzelnen Leukocytenarten bei 60 Deutschen aus Jena. (Nach HEILMEYER-MAY.)

Wie aus der oben angegebenen Gesamttabelle sowie aus den Abb. 157—160 ersichtlich, hat sich das Verhältnis der Neutrophilen zu den Lymphocyten, wie schon oben betont, wesentlich zugunsten der letzteren gegenüber den älteren Angaben verschoben. Bei den einzelnen Bevölkerungsgruppen, die mein Mitarbeiter DICK untersucht hat, ist diese Verschiebung verschieden stark ausgeprägt. Abb. 161

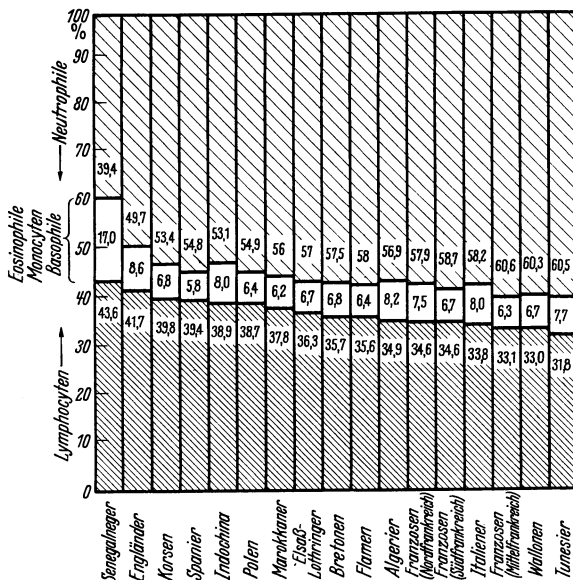


Abb. 161. Verhältnis der Neutrophilen zu den Lymphocyten im Differentialblutbild verschiedener Bevölkerungsgruppen an Hand von 1200 Untersuchungen. (Nach DICK.)

gibt darüber im einzelnen Auskunft. Die stärkste Lymphocytose findet sich bei den Senegalnegern mit einem Durchschnittswert von 43,6%, die geringste bei den Tunesiern mit 31,8%. Bei keiner einzigen Bevölkerungsgruppe kommen aber Lymphocytenwerte vor, welche den Angaben der älteren Autoren entsprechen. Diese Feststellung ist außerordentlich wichtig, weil wir damit den Begriff einer pathologischen Lymphocytose wesentlich anders fassen müssen wie früher. Lymphocytenzahlen von 50% liegen heute noch durchaus im oberen Normalbereich.

d) Die Leukocytenverteilung im Sternalpunktat (Myelogramm).

Die Möglichkeit der Sternalpunktion hat dem Kliniker auch Einblick in die Verteilung der einzelnen Leukocytenformen im Knochenmark verschafft. Technik

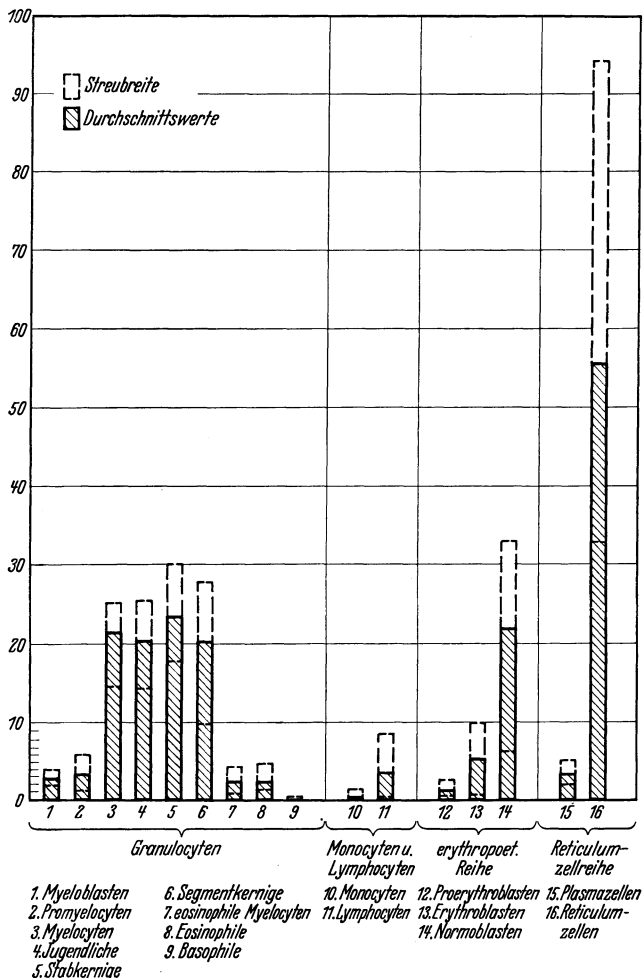


Abb. 162. Verteilung der einzelnen Blut- und Reticulumzellen im Knochenmarkspunktat, untersucht an 20 gesunden Studenten beiderlei Geschlechts. (Nach HEILMEYER und A. HÄCKEL.) Die schraffierten Säulen stellen die Durchschnittswerte, die gestrichelten Konturen die Maximum- und Minimumwerte dar.

und Ergebnisse der Sternalpunktion wurden bereits S. 35 kurz beschrieben. Für manche Fragen ist jedoch eine weitergehende Differenzierung der einzelnen Leukocytenformen erforderlich, weshalb die von der Mehrzahl der neueren Autoren, sowie nach eigenen Erfahrungen gefundenen Ergebnisse hier angeführt seien, wobei die gesamten Leukocyten in Prozent angegeben sind, während die übrigen Elemente des Knochenmarks davon getrennt gezählt und ebenfalls auf je 100 Leukocyten bezogen werden.

Bezogen auf 100 der angeführten Leukocyten fanden wir im Knochenmarksausstrich der 20 gesunden Studenten außerdem 33—94 lymphoide Reticulumzellen und schließlich 30 kernhaltige Rote (s. S. 36). Abb. 163 gibt einen Überblick eines Sternalmarksausstrichs und Abb. 162 zeigt graphisch die Verteilung

der einzelnen Blut- und Retikulumzellen im Sternalpunktat einschließlich ihrer Streubreite an, wie wir sie in gemeinsamen Untersuchungen mit A. HÄCKEL an 20 gesunden Studenten und Studentinnen gefunden haben. Während die Werte für die Zellen der Leukocyten- und Erythrocytenreihe gut mit den Literaturwerten übereinstimmen, fanden wir eine viel höhere Zahl für die Retikulumzellen. Das mag zum Teil daran liegen, daß gerade die lymphoiden Retikulumzellen sehr leicht lädierbar sind und dann von vielen Autoren nicht mitgezählt werden, während diese lädierten Zellen bei uns mit einbegriffen sind. Umstritten ist die

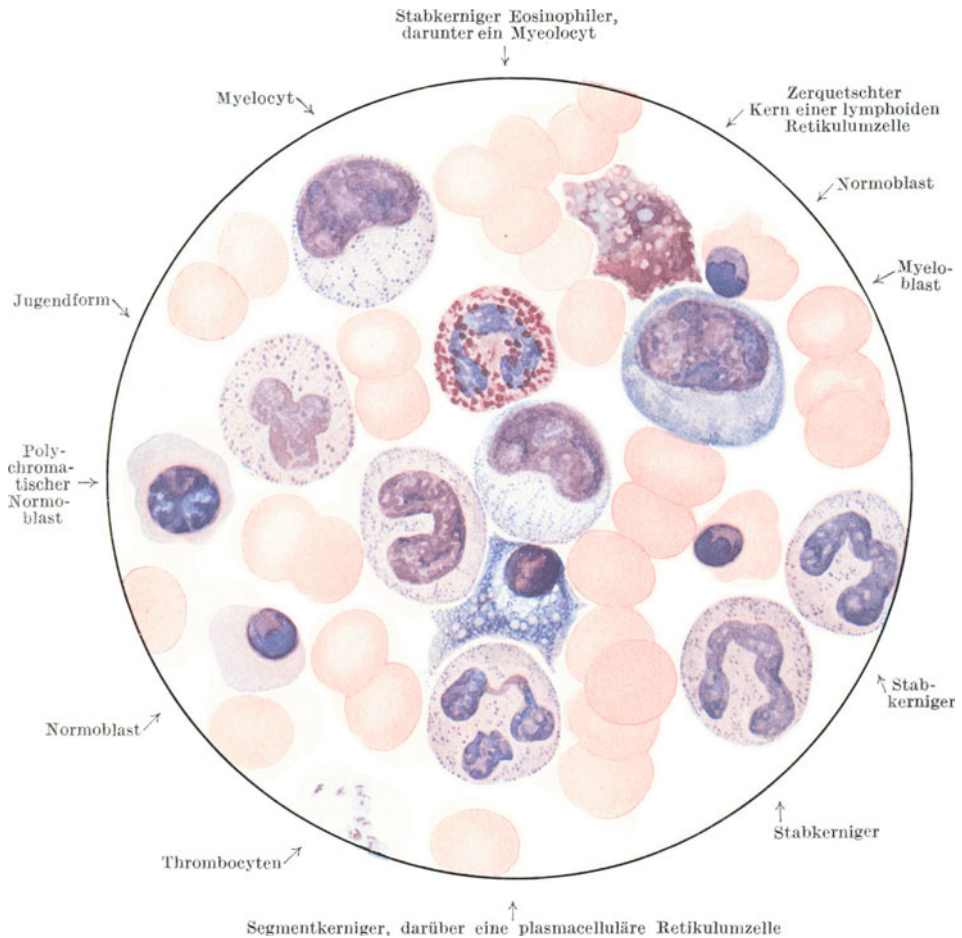


Abb. 163 Normales Knochenmarkspunktat.

Frage, ob die im Markpunktat vorhandenen echten Lymphocyten aus dem Knochenmark oder aus dem peripheren Blut stammen. Ihre Zahl fanden wir so gering, daß das letztere viel wahrscheinlicher ist. Aus umfangreichen histologischen Untersuchungen von HELLMANN und neuerdings von WILLIAMS wissen wir, daß recht häufig im normalen Mark Lymphknötchen völlig fehlen. Nur ein kleiner Teil (30% nach WILLIAMS) der Gesunden läßt sehr vereinzelt Lymphknötchen im Mark erkennen. Demnach dürften die höheren Lymphocytenzahlen, die manche Autoren angeben, entweder auf pathologischer Abweichung oder auf

Tabelle 23.

Leukocytenformen	Schwankungs- breite n. Literatur	Auf Grund eigener Untersuchungen* an 20 Gesunden	Durchschnitts- werte der 20 Gesunden*
Myeloblasten	0,2— 3,0	1,8— 4,0	2,8
Promyelocyten	1 — 8	1,2— 6,0	3,2
Myelocyten, neutrophile	5 —20	14,5—25,2	21,5
Myelocyten, eosinophile	0,5— 3,0	0,8— 4,4	2,4
Myelocyten, basophile	—	—	—
Metamyelocyten, neutrophile (Jugend- formen)	2 —18	14,3—25,5	20
Neutrophile Stabkernige	15 —50	17,8—30,2	23,4
Neutrophile Segmentkernige	5 —30	10 —28	20
Eosinophile	2 — 5	1,3— 4,8	2,4
Lymphocyten	1 —15	0,4— 8,6	3,6
Monocyten	0 — 4	0,4— 1,4	0,4

* Gemeinsam mit ANNEMARIE HÄCKEL.

Verwechslung mit lymphoiden Retikulumzellen beruhen, die manchmal in der Tat morphologisch kaum von echten Lymphocyten abgrenzbar sind (ROHR).

e) Die Leukocytenverteilung im Milzpunktat (Splenogramm).

In ähnlicher Weise wie im Knochenmark wurde von TEMPKA und KUBICZEK die Verteilung der Leukocyten und der retikuloendothelialen Zellen im Milzpunktat ausdifferenziert und dabei an 5 Normalfällen folgende Zahlen gewonnen:

Lymphoblasten	0,3 — 7,0 %	
Lymphocyten	41,0 —59,5 %	
„Nackte“ Lymphocytenkerne	1,15—11,4 %	
Zerfallende Lymphocytenkerne	18,5 —42,1 %	
Neutrophile Granulocyten:	(Durch Beimischung peripheren Blutes)	
polymorphkernige		5,0 — 8,0 %
stabkernige		0,3 — 1,5 %
jungkernige		0,15— 0,15 %
Eosinophile Granulocyten	0,12— 0,6 %	
Basophile Granulocyten	0,12— 0,5 %	
Zerfallende Granulocyten	0,5 — 8,6 %	
Retikulumzellen	0,6 — 2,5 %	
Monocytoide Zellen	0,4 — 1,15 %	
Monocyten	0,5 — 1,5 %	
Plasmazellen	0,25— 0,83 %	
Endothelien	0,03 %	
Nicht differenzierbare Zellen bzw. bloße Kerne	0,15— 0,2 %	

Im normalen Milzpunktat finden sich *keine* kernhaltigen Roten, keine Megakaryocyten und keine unreifen Vorstufen der Granulocyten. Werden trotzdem solche Zellen im Milzpunktat aufgefunden, so handelt es sich entweder um Beimischung von peripherem Blut, das dann auch diese Zellformen enthalten muß. Fehlen aber diese Zellen im peripheren Blut, und werden sie nur im Milzpunktat gefunden, so wird dadurch eine myeloische Metaplasie des Milzgewebes sicher gestellt, ein unter Umständen diagnostisch recht wichtiger Befund.

Anhang.

Technik der Milz- und Lymphdrüsenpunktion.

Im allgemeinen wird man nur eine pathologische vergrößerte Milz punktieren. Übertagt die Milz nicht den Rippenbogen, ist also die Milz nicht deutlich palpabel, so ist der Eingriff nicht ungefährlich und besser zu unterlassen. Die Punktion eines gut palpablen Milztumors dagegen muß auch nach eigenen Erfahrungen als harmlos und kaum schmerzhaft bezeichnet werden. Man legt den Pat. auf die rechte Seite, perkutiert oder palpiert die

Milzgrenzen heraus und geht nach Hautanästhesie, die ich gewöhnlich nur mit Chloräthyl durchführe, unterhalb des Rippenbogens oder im untersten Intercostalraum am besten mit einer Lumbalpunktionsspritze etwa 4—6 cm tief ein, wobei mit angesetzter Rekordspritze leicht angesaugt wird. Zur Untersuchung genügen einige Tröpfchen. Größere Blutbeimengungen sind zu vermeiden, da sie nur das Milzpunkttat verdünnen und die Zellzusammensetzung immer mehr dem peripheren Blute ähnlicher machen. Diagnostisch kommt die Milzpunktion vor allem zur Feststellung einer aleukämischen Myelose in Frage, wobei eine starke myeloische Metaplasie festgestellt wird; ferner hat sie Bedeutung bei Lymphogranulomatose und Speicherkrankheiten. Bei ersterer findet man Riesenzellen, Plasmazellen und Eosinophile, bei den letzteren die typischen Speicherzellen. Bei Drüsenfieber kommen monocytoide Zellen, bei Erythroblastose massenhaft kernhaltige Erythrocyten, die oft sehr megaloblastenähnlich sind, vor. Gefährlich ist die Milzpunktion unter Umständen bei splenomegaler Lebercirrhose oder bei anderen Fällen mit portalem Hochdruck, da es hier zu tödlichen Blutungen oder Kapselrissen der gestauten Milz kommen kann.

Lymphdrüsenpunktion. FLEISCHHACKER und KLIMA, TISCHENDORF u. a. haben in jüngster Zeit die Methode der Lymphdrüsenpunktion zu diagnostischen Zwecken empfohlen und ich habe sie selbst mehrmals in wichtigen Fällen ausgeführt. Ich gehe dabei nach SCHÖNER so vor, daß ich mit einer sehr dünnen Nadel, die mit einer Spritze armiert ist, in die mit der anderen Hand fixierte Drüse einsteche und durch Aspiration etwas Material zu gewinnen suche. Bei harten Drüsen muß man durch mehrmaliges Einstechen das Gewebe etwas lockern. Es genügen kleinste Gewebsteilchen an der Nadelspitze, die man dann auf einem Objektträger ausbreitet und wie ein Blutbild färbt. Wählt man die Nadel sehr fein, so ist der Eingriff fast schmerzlos und macht eine Anästhesie unnötig. In normalen oder einfach hyperplastischen Drüsen findet man große und kleine Lymphocyten, Lymphoblasten und Retikulumzellen. Bei myeloischer Leukämie läßt sich manchmal auch an Lymphdrüsen eine myeloische Metaplasie feststellen. Bei Lymphogranulomatose kann man massenhaft Retikulumzellen, LANGERHANSsche Riesenzellen und eosinophile Leukocyten finden, was ich auch aus eigener Erfahrung bestätigen kann. Schwieriger, aber doch manchmal möglich, ist die Diagnose maligner Tumoren, deren Zellen sich durch Polymorphie, unregelmäßige und häufige Mitosen oder durch größere Zellverbände auszeichnen.

V. Die Leukocytenregulation.

Die angegebenen Zahlen der Leukocyten im Blut sowie ihrer einzelnen Unterarten werden innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite während des ganzen Lebens aufrecht erhalten, obwohl auch die weißen Blutkörperchen ebenso wie die roten einer ständigen Mauserung unterworfen sind. Fortwährend werden Leukocyten in den Sekreten und Exkreten ausgeschieden. Ferner werden in Milz und Leber und anderen Teilen des RES gealterte Leukocyten abgebaut. Als Abbauprodukt erscheint dabei durch Verarbeitung der in den Leukocytenkernen enthaltenen Nukleoproteide die sog. endogene Harnsäure im Harn, welche jedoch auch aus anderen, sich mausernden Zellen gebildet wird und deshalb zur quantitativen Schätzung der Leukocytenmauserung nicht herangezogen werden kann. Wir sind deshalb über den Umsatz und die Lebensdauer der Leukocyten *intra vitam* viel weniger unterrichtet als über die viel besser einzusehenden Verhältnisse bei den Erythrocyten. Sicher ist aber ein dauernder Untergang der Leukocyten im Organismus, welcher eine entsprechende Neubildung zur Voraussetzung hat. Aus der Tatsache, daß trotzdem die Leukocytenzahl des peripheren Blutes sowie der einzelnen Formen weitgehend konstant gehalten wird, ist auf das Vorliegen einer bestimmten Regulation zu schließen, über die wir in den letzten Jahren einige Kenntnisse gewonnen haben. Aber nicht jede Änderung der Leukocytenzahl ist durch eine veränderte Neubildung oder Zerfallsgröße bedingt. Es spielen daneben sicherlich auch noch Änderungen der Leukocytenverteilung innerhalb der verschiedenen Gefäßgebiete eine Rolle. Das wurde schon von SCHULZ 1894 ausgesprochen und von GOLDSCHIEDER und JACOB mit experimentellen Beweisen belegt. Trotzdem ist diese Frage bis heute noch sehr umstritten. Zweifellos müssen wir aber mit solchen Verteilungsänderungen bei den weißen Blutkörperchen viel mehr rechnen als bei den Erythrocyten. Ist doch ihre Anhäufung in Entzündungsgebieten bereits Ausdruck einer

solchen Verteilungsänderung. Als spezifisch leichtere Zellelemente stellen sich die Leukocyten bei Strömungsverlangsamung des Blutes mehr in den Randpartien des Blutstromes ein und gleiten an den Gefäßendothelien entlang, denen sie infolge ihrer wechselnden Klebrigkeit auch direkt anhaften können. Betrachtet man die Leukocytenbewegungen auf diese Weise, so erscheinen sie als eine Funktion der Strömungsgeschwindigkeit, und da letztere wieder eine Funktion der Gefäßweite ist, so ist die Leukocytenverteilung aufs engste mit dem Spiel des Vasomotorenapparates verflochten. In der Tat konnte E. F. MÜLLER, dem wir die eingehendsten Studien über die Verteilung der Leukocyten verdanken, experimentell nachweisen, daß Gefäßerweiterung mit Leukocytenanhäufung, Gefäßverengung mit Leukocytenverminderung einhergeht. Nach diesen Feststellungen muß man also bei vasomotorischen Reaktionen auch mit Änderung der Leukocytenzahl rechnen. Da die Gefäßfunktion auch von der Tätigkeit der Gewebe abhängig ist, so sehen wir an Orten gesteigerter Gewebstätigkeit unter der Einwirkung saurer Stoffwechselprodukte Gefäßerweiterung, Zunahme der Blutmenge und Vermehrung der Leukocyten eintreten. Die Entzündung bedeutet nur eine weitere Steigerung dieses Vorganges. Da nach den oben schon erwähnten Untersuchungen von FERINGA und GRÄFF saure Stoffwechselprodukte auch chemotaktisch auf die Granulocyten einwirken, so wird ihre Anhäufung im Entzündungsgebiet ganz besonders verständlich. Die vasomotorischen Vorgänge führen nach E. F. MÜLLER und seinen Mitarbeitern bereits unter physiologischen Verhältnissen zu einer ungleichmäßigen Verteilung der Leukocyten in den verschiedenen Stromgebieten. So fand MÜLLER in den inneren Organen, besonders in Leber und Milz, eine viel höhere Leukocytenzahl als im peripheren Blut. Dieses *splanchno-periphere Gleichgewicht der Leukocytenverteilung* soll durch vasomotorische Impulse stark beeinflussbar sein und so zu erheblichen Schwankungen der peripheren Leukocytenzahlen führen. Diese Befunde MÜLLERS sind jedoch nicht unbestritten geblieben, und verschiedene Autoren konnten keinen wesentlichen Unterschied der Leukocytenzahlen in den verschiedenen Gefäßprovinzen feststellen (FALUDI u. a.). Der Anteil, den solche Verteilungsänderungen am Zustandekommen krankhafter Leukocytenvermehrungen oder -verminderungen haben, ist deshalb auch heute noch nicht sicher abzuschätzen. Während MÜLLER solchen Verteilungsschwankungen dabei eine sehr große Bedeutung beilegt, halten andere Autoren wie HOFF den Anteil dieses Vorganges bei den klinischen Änderungen der Leukocytenzahl für sehr gering. Lediglich die shockartigen Leukocytenänderungen, wie sie bei Schüttelfrösten oder bei anaphylaktischen Reaktionen auftreten, sind wahrscheinlich durch Verteilungsänderungen bedingt, wobei es übrigens wahrscheinlich ist, daß solche Verteilungsänderungen in Form von Anhäufung in den inneren Organen nur ein Vorstadium des gesteigerten Zerfalls sind, so daß solche Leukopenien in gleicher Weise als Verteilungsleukopenien oder Zerfallsleukopenien angesehen werden können. Auch für die physiologischen Tagesschwankungen, vor allem für die Einflüsse von Ernährung und Muskeltätigkeit, möchte ich vorzugsweise Verteilungsänderungen verantwortlich machen. Für die Mehrzahl der klinischen Veränderungen dagegen spielt zweifellos die Tätigkeit des Knochenmarks und der Verbrauch in der Peripherie eine ausschlaggebende Rolle, wie vergleichende Blut- und Knochenmarksuntersuchungen eindeutig zeigen. Daneben haben wir auch in dem Merkmal der Kernverschiebung ein sicheres Zeichen einer echten Änderung der Knochenmarkstätigkeit, das niemals durch Verteilungsänderungen hervorgerufen werden kann. Vielfach wird jedoch bei infektiösen Vorgängen, wie oben schon dargestellt, mit komplexen Vorgängen, d. h. Änderung der Neubildung und Ausschwemmung sowie der Leukocytenzerstörung und sicherlich auch der Leukocytenverteilung zu rechnen sein. Dieses Gesamtgeschehen erscheint uns

heute als Ausdruck der Antwort eines umfangreichen Regulationsvorganges auf den pathologischen Reiz, den wir zwar noch nicht in allen Gliedern kennen, aber doch schon in bestimmten Umrissen sich abzeichnen sehen. Wir kennen wenigstens eine Anzahl von Faktoren, welche Zahl und Verteilung der Leukocyten des peripheren Blutes wesentlich beeinflussen.

Einfluß von Bakterien, Bakterienstoffen und unspezifischen Reizstoffen.

Beim klinischen Infektionsvorgang sehen wir eine gesetzliche Reaktionsfolge der Leukocytenbewegung, welche durch die Virulenz und Eigenart der Erreger, sowie durch den Abwehrzustand des Organismus im einzelnen Fall modifiziert wird. Genau dieselben Leukocytenbewegungen lassen sich auch im Experiment durch Injektion von Bakterien, Bakterientoxinen und durch artfremde Eiweißkörper sowie deren Abbauprodukte hervorrufen, so daß diese Stoffe die mächtigsten Reizkörper für die Leukocytenregulation darstellen (SCHLESINGER, WALLBACH, SCHITTENHELM, WEICHARDT und GRIESSHAMMER, HOFF, SCHULZ, ARNETH u. a.). In ähnlicher Weise wirken auch viele andere hochmolekulare Stoffe, die wir unter dem Begriff der unspezifischen Reizkörper zusammenfassen können. Jede Infektion solcher Reizstoffe bewirkt bei hoher Dosierung einen primären Absturz der Neutrophilen bei relativer Lymphocytose (lymphocytische Leukopenie), auf welche dann eine neutrophile Leukocytose mit relativer Lymphopenie und schließlich nicht selten eine vorübergehende Monocytose und eine abschließende Lymphocytose folgt. Bei kleiner Dosierung oder geringerer Reizbarkeit des Organismus kann die primäre Leukopenie nur sehr

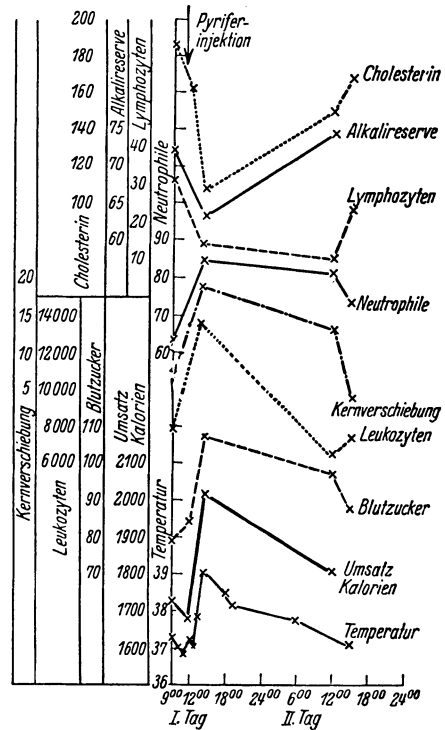


Abb. 164. Blutveränderungen nach Einspritzung von Bakterienstoffen beim Menschen. (Nach HOFF.)

gering und kurzdauernd sein, so daß sie bei gewöhnlicher Untersuchung oft entgeht. Ist andererseits die Dosis übermäßig stark, so tritt der Tod des Versuchstieres im Stadium dieser akuten „Shockleukopenie“ ein. Sie ist durch eine Ansammlung der neutrophilen Leukocyten im Gebiet von Lunge, Milz und Leber bedingt, woran sich dann ein gesteigerter Zerfall im RES anschließt (G. WALLBACH). Die anschließende neutrophile Leukocytose ist eine echte Produktionsleukocytose mit entsprechender Hyperplasie des Knochenmarks. Wie F. HOFF gezeigt hat, ist diese Leukocytenbewegung nur ein Teilvorgang eines umfangreichen Geschehens, an dem zahlreiche andere Funktionen des Organismus teilnehmen. So lassen sich gleichsinnige Veränderungen des Cholesterins, des Blutzuckers, der Alkalireserve, der Körpertemperatur und des Stoffwechsels dabei beobachten (Abb. 162). Genau dieselben Veränderungen treten auch beim plötzlichen Zerfall körpereigener Zellen auf, so bei der paroxysmalen Hämoglobinurie (F. HOFF).

Besonders bedeutsam für das Verständnis der klinischen Leukocytenbewegung ist die Tatsache, daß sich je nach Dosierung der injizierten Bakterienstoffe exorbitante Ausschläge nach der positiven oder negativen Seite erzielen

lassen. So konnte HOFF leukämieähnliche Leukocytosen bis 200 000 und mehr mit Linksverschiebung bis zu Myelocyten und Myeloblasten, ferner Agranulocytosen, letztere durch starke Überhöhung der Dosis, mit ein und demselben Stoff hervorrufen. Daß bei diesen Bewegungen selbstverständlich der jeweilige Zustand des Organismus, vor allem vorausgegangene Immunisierung oder Sensibilisierung eine erhebliche Rolle spielen, bedarf kaum der Erwähnung.

Säurebasengleichgewicht und Mineralhaushalt. Wir verdanken vor allem F. HOFF die Erkenntnis, daß jede Säuerung des Organismus mit einer Neigung zu Leukocytose und Neutrophilie und umgekehrt Alkalisierung mit Neigung zu Leukopenie und relativer Lymphocytose einhergeht, wobei es nicht so sehr auf die absoluten Werte als auf die Verschiebungsrichtung des Säurebasengleichgewichtes ankommt. Diese HOFFSchen Untersuchungen bringen schon bekannte ältere Ergebnisse, wonach viele organische und anorganische Säuren, wie Chromsäure, Salzsäure, Nucleinsäuren, Schwefelsäure, Salicylsäure, Harnsäure, Buttersäure (Literatur bei WALLBACH) zu einer Leukocytose mit Neutrophilie führen, in einen höheren gesetzmäßigen Zusammenhang. Übereinstimmend damit findet sich auch bei der diabetischen Acidose sowie bei Urämie gewöhnlich eine ausgeprägte Leukocytose. Auch im Fieber findet sich eine Acidose des Gesamtorganismus, ebenso wie lokal im Entzündungsgebiet, in dessen saurem Bereich sich die neutrophilen Leukocyten ebenfalls massenhaft ansammeln, so daß in der Tat den Säurebasenverhältnissen sowohl im Gesamtorganismus wie bei den lokalen Entzündungsvorgängen eine große Bedeutung für die Leukocytenproduktion und -verteilung zukommt. Neben dem H-Ion dürften auch andere Ionen einen Einfluß auf die Leukocytenbewegung ausüben. So geht bei der parathyreopriven Tetanie der Verminderung des Calciumions auch eine Erniedrigung der Leukocytenzahl mit relativer Lymphocytose parallel (F. HOFF).

Hormonale Einflüsse und Vitamineinflüsse. Am eingehendsten ist der Einfluß des Adrenalins studiert. Es kommt dabei kurz nach der Injektion zu einer rasch vorübergehenden Lymphocytose (FREY) und Monocytose (HESS, STOCKINGER u. a.), auf welche dann eine neutrophile Leukocytose folgt (FALTA und SCHRENKER und SCHLECHT u. a.). Die Deutung dieser Veränderung ist sehr umstritten. Zweifellos spielen dabei vasomotorische Momente, vor allem aber die Auspressung der Milz eine Rolle. Doch konnten HESS, HITTMAR, BEHR u. a. auch nach Milzexstirpation noch eine deutliche Adrenalinlymphocytose auslösen. KAEGI fand überhaupt ein weitgehend gesetzloses Verhalten der Leukocytenzahl, so daß er sie im wesentlichen als vasomotorische Verteilungsänderungen ansieht. Dagegen konnten aber SHOEN und BERCHTOLD im Blut der Vena nutritia der Tibia bei Hunden in allen Fällen nach Adrenalin die Zahl der Neutrophilen und besonders ihrer Jugendformen ansteigen sehen, und WALTERHÖFER fand nach wiederholten Adrenalininjektionen eine einwandfreie Hypertrophie des Knochenmarks, so daß neben den flüchtigen vasomotorischen Verteilungsänderungen doch auch eine sichere Reizwirkung auf die Blutbildungsstätten vorliegt, wie auch aus Versuchen am kranken Knochenmark hervorgeht, bei welcher die Adrenalinleukocytose ausbleibt (BEHR). Die neutrophile Leukocytose ist nach diesen Untersuchungen als eine Reizwirkung auf das Knochenmark aufzufassen und nicht, wie STOCKINGER meint, durch eine Umwandlung der anfänglich ausgeschwemmten undifferenzierten Lymphocyten und Monocyten bedingt, wofür jeder Beweis fehlt. Daß den Nebennieren eine Bedeutung für die normale Funktion des Knochenmarks zukommt, konnte BORCHARDT an nebennierenlosen Hunden zeigen, welche nach Pneumokokkeninfektion nicht mehr mit Leukocytose reagieren. Neben dem Adrenalin ist seit KOCHER vor allem dem *Schilddrüsenhormon* eine besondere Wirkung auf das weiße Blutbild zugesprochen worden. Doch ist die Spezifität der KOCHERSchen

Lymphocytose beim Morbus Basedow heute sehr verblaßt, zumal beim Myxödem, aber auch bei vielen anderen endokrinen und vegetativen Störungen, sich vielfach dieselben Blutbildveränderungen finden. Dagegen kommt dem Schilddrüsenhormon zweifellos eine allgemeine knochenmarksstimulierende Wirkung zu, wie schon bei Besprechung der Erythrocytenregulation gezeigt wurde. Für das weiße Blutbild liegen hierüber Untersuchungen von BORCHARDT sowie von ASHER und seiner Schule vor. Sie zeigen übereinstimmend, daß bei schilddrüsenlosen Tieren die Neigung, mit Leukocytose zu reagieren, bedeutend herabgesetzt ist. Nach parenteraler Zufuhr von Thyroxin fanden ZONDEK und KOEHLER ebenso wie STOCKINGER nach einem oft anfänglichen Leukocytostenurz eine reaktive neutrophile Leukocytose mit jugendlichen Formen.

Auch bei *hypophysären* Erkrankungen ist das weiße Blutbild uneinheitlich, so daß daraus kein klarer Zusammenhang über die Wirkung der Hypophysenhormone auf die Leukocytoregulation erkennbar wird. Das erscheint begreiflich, wenn man die vielfachen und verschiedenartigen Störungen bei den einzelnen hypophysären Erkrankungen betrachtet und dazu ihre Beziehungen zum nahegelegenen Zwischenhirn, dessen Mitergriffensein ebenfalls zu nicht übersehbaren Einwirkungen auf die Leukocytoregulation führt. Etwas eindeutiger liegen die Verhältnisse beim Morbus CUSHING, der meistens mit einem basophilen Adenom der Hypophyse einhergeht. Man findet dabei nicht nur Reizwirkungen auf das erythropoetische System, sondern auch auf die Granulocytose im Knochenmark, wovon ich mich selbst an Hand von 2 Fällen der Jenaer Klinik, die SUNDERMANN ausführlich beschrieben hat, überzeugen konnte.

Besser überschaubar ist der Einfluß von Hypophysenhormongaben auf das weiße Blutbild. Während über die Hinterlappenhormone noch wenig bekannt ist, liegen über die Wirkungen der Vorderlappenhormone eingehendere Studien von STOCKINGER vor. Dieser Autor fand nach Zufuhr von Hypophysenvorderlappenhormon eine Steigerung der Ansprechbarkeit der gesamten Leukocytoregulation. Die Höhe der täglichen physiologischen Leukocytenschwankungen, besonders der Verdauungsleukocytose traten unter der Hypophysenvorderlappenhormonwirkung in verstärktem Maße auf. Dieselbe Erscheinung ließ sich auch am Verlauf der Adrenalinleukocytose beobachten, besonders in Fällen, in denen sie vorher fehlte oder nur sehr gering vorhanden war (Abb. 165). Da eine qualitative Verschiebung des Zellbildes nicht nachweisbar war, so scheint das Vorderlappenhormon nur die Bereitschaft der Zellsysteme zur Zellbildung und Zellvermehrung zu steigern ohne spezifisch in die Art der Zellbildung einzugreifen (STOCKINGER)!

Pankreas. Auch bei Störungen der inneren Pankreasfunktion finden sich nur uncharakteristische Blutbilder, am häufigsten die ubiquitäre Lymphocytose. Lediglich im Coma diabeticum tritt als gesetzmäßige Erscheinung eine neutrophile Leukocytose hervor, die F. HOFF mit Recht als Ausdruck der Acidose ansieht. Auch im hypoglykämischen Shock treten Veränderungen der Leukocytenzahl- und Verteilung ein: So fand E. F. MÜLLER eine neutrophile Leukocytose, NIELSEN eine Leukopenie, KUGELMANN eine Lymphocytose. STOCKINGER hat diese verschiedenen Ausfälle der Insulinreaktion auf die

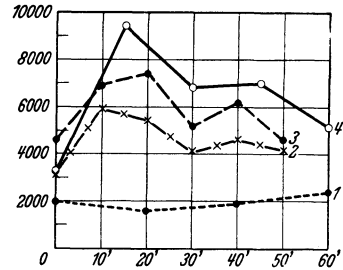


Abb. 165. Leukocytoreaktion vor und nach Hypophysenvorderlappeninjektion. (Nach STOCKINGER). Verlauf der absoluten Leukocytenzahlen nach 0,75 mg Adrenalin bei ein und demselben Fall von Myxödem. Kurve 1 im unbehandelten Zustand, Kurve 2 nach 18tägiger, Kurve 3 nach 24tägiger, Kurve 4 nach 66tägiger peroraler Behandlung mit reinem Präphyson. Grundumsatz und klinischer Befund unter der Behandlung nicht beeinflusst.

verschiedene Reaktionslage des vegetativen Nervensystems und auf einen verschiedenen Funktionszustand der Zellsysteme zurückgeführt. STOCKINGER und Mitarbeiter konnten in zahlreichen Versuchen den verschiedenartigen Ausfall der Leukocytenreaktion nach Insulin bei verschiedenen endokrinen Zustandsbildern nachweisen (Abb. 166). Auch hat das Vorliegen entzündlicher oder fieberhafter Prozesse einen grundlegenden Einfluß auf den Ausfall der leukocytären Insulinreaktion. STOCKINGER konnte auch charakteristische morphologische Veränderungen in Form von Vakuolenbildung und Colliquationserscheinungen an der Zellgranulation feststellen, die denen bei fieberhaften Erkrankungen sehr

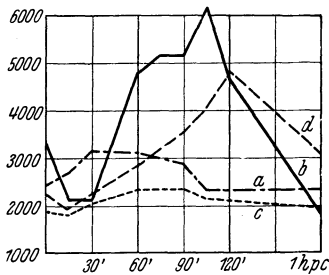


Abb. 166. Verschiedener Ausfall der Leukocytenreaktion nach Insulin. (Nach STOCKINGER.) Reaktion der Leukocyten bei a) Basedow, b) Myxödem, c) hypophysärer Kachexie, d) Addison nach je 10 Einheiten Insulin. (Aus STOCKINGER u. BECKMANN: Klin. Wschr. 1931, Nr. 45.)

ähnlich sind und die er als Ausdruck einer Stoffwechseländerung der Zelle ansieht (Abb. 167).

e) *Keimdrüsen*. Die Wirkung der Keimdrüsenhormone auf das weiße Blutbild ist viel weniger eingehend durchforscht. Kastration geht im allgemeinen mit Lymphocytose einher (ANTONELLI, HEIMANN, GUGGENHEIMER). Damit stimmt überein, daß nach Verabreichung von Keimdrüsenhormon eine myeloische Tendenz des Blutbildes nachweisbar wird (DENECKE und JOSAM, MOLTENI u. a.). Es handelt sich also auch hier um eine knochenmarksstimulierende Wirkung, welche der Mehrzahl der Hormone eigen ist. VARADY konnte allerdings auch mit sehr hohen Dosen von Follikelhormon beim Säugling keine wesentliche Wirkung am Blutbild beobachten.

f) *Vitamine*. Viel weniger eindrucksvoll als die Wirkung der Hormone ist die der Vitamine auf das weiße Blutbild. Exaktere Untersuchungen liegen von A. H. MÜLLER vor, welcher zeigen konnte, daß die Vitamine B₁, B₂ und P keinerlei Wirkung auf Zahl und Verteilung der Leukocyten beim Gesunden erkennen

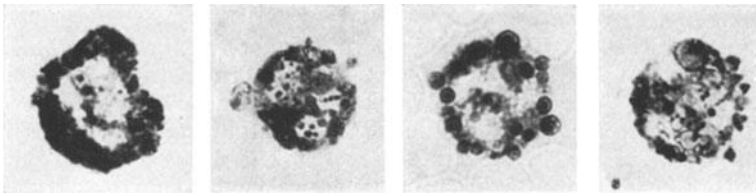


Abb. 167. Vakuolenbildung und Granulaverklumpung der Leukocyten nach Insulin. Eintreten und Fortschreiten der Colliquation der Oxydasegranulation. Leukocyten desselben Menschen im Verlaufe einer Insulinreaktion. Vor Versuch, 30 Min., 45 Min. und 90 Min. nach 10 Einheiten Insulin subcutan. (Aus STOCKINGER: Z. exper. Med. 81.)

lassen. WEIKER und BUBLITZ konnten dagegen mit B₂-Konzentraten einen rascheren Ausgleich der durch Röntgenbestrahlung am Kaninchen erzeugten Leukopenie erzielen. Die Autoren erblicken darin eine besonders günstige Einwirkung auf die Granulocytenproduktion, von der sie sich auch in klinischen Fällen Erfolg versprechen. Im kurzfristigen Versuch konnte A. H. MÜLLER mit Vitamin C 15–30 Minuten nach der Injektion eine deutliche neutrophile Leukocytose beim Gesunden erzeugen. Eine ähnliche Wirkung berichten BLAVA und LUCREZI vom Nicotinsäureamid.

Beeinflussung der Leukocyten durch körpereigene Wirkstoffe. Schon oben bei Besprechung der Eiweißwirkungen wurde darauf hingewiesen, daß körpereigene Zerfallsprodukte, die ja immer eiweißhaltig sind, mit zu den stärksten Aktivatoren des leukocytären Systems gehören. Es ist aber wahrscheinlich, daß die

Zerfallsstoffe der Leukocyten selbst einen noch stärkeren, gewissermaßen spezifischen Einfluß auf die Leukocytenregeneration ausüben. So haben HOEKSTRA und neuerdings NETTLESHIP durch Leukocytenzerfallsprodukte und Knochenmarksextrakte stärkste Leukocytosen erzielt und WALLBACH hat gezeigt, daß fast regelmäßig einer Leukocytose eine kurzdauernde Leukopenie vorausgeht, die durch einen primär gesteigerten Leukocytenzerfall bedingt sei; er sieht darin den Ausdruck eines allgemeinen biologischen Gesetzes, wonach der Zelltod die Ursache für die Erweckung eines neuen Zellebens darstellt. Für ihn

ist deshalb die Leukopenie die Voraussetzung für die nachfolgende Leukocytose. Wenn man auch die Allgemeingültigkeit dieses Satzes bestreiten muß, da wir viele andere Entstehungsmechanismen der Leukocytose kennen, so ist doch zuzugeben, daß mit jedem stärkeren Zellzerfall Stoffe frei werden, welche die Neubildung anregen. Das gilt nicht nur für das leukocytäre, sondern in gleicher Weise auch für das thrombocytäre und erythrocytäre System, wie bereits S. 40 ausgeführt wurde. Als solche leukeretische Zerfallsstoffe der Leukocyten sind auch die Nucleotide und Nucleinsäuren anzusehen, deren leukocytensteigernde Wirkung auch therapeutisch benutzt wird (s. bei Agranulocytose S. 641). Bei der Besprechung körpereigener Wirkstoffe des leukocytären Systems muß auch kurz noch der Milz gedacht werden, welche auf eigen-

artige und noch nicht geklärte Weise einen besonderen Einfluß auf die Granulocytenproduktion des Knochenmarks ausübt. Die Entfernung der Milz führt stets zu vorübergehender Leukocytose, die man als den Wegfall einer Hemmungsfunktion gedeutet hat. MAYR und MONCORPS haben eine besondere Beziehung zur Eosinophilie festgestellt, die ebenfalls im Sinne einer Hemmung sprach. Unter pathologischen Verhältnissen gehen die fibrösen Milztumoren regelmäßig mit einer Verminderung der neutrophilen Leukocyten einher, welche nach der Entfernung des Tumors wieder verschwindet. In allen diesen Fällen liegt es nahe, an hormonartig wirkende Milzstoffe zu denken, welche eine Hemmungswirkung auf das Knochenmark ausüben. Alle Versuche, diese Wirkstoffe zu gewinnen, haben jedoch bisher nicht zu eindeutigen Ergebnissen geführt, weshalb auf ihre Wiedergabe im einzelnen hier verzichtet sei.

Colchicinwirkung. Eine sehr starke leukopoetische Wirkung kommt dem Colchicin zu. Es kommt danach zum Auftreten einer Leukocytose mit zahlreichen Jugendformen im peripheren Blut, aber leider erst bei Dosen, die bereits starke Nebenwirkungen hervorrufen (DAS GUPTA).

Einflüsse des Zentralnervensystems auf die Leukocytenregulation. Die Rückschau auf die bisher dargestellten Ergebnisse drängt bereits zu dem Gedanken, daß das gesamte regulatorische Zusammenspiel der Leukocytenbewegungen einer sinnvollen Zusammenordnung durch das Zentralnervensystem unterliegt.

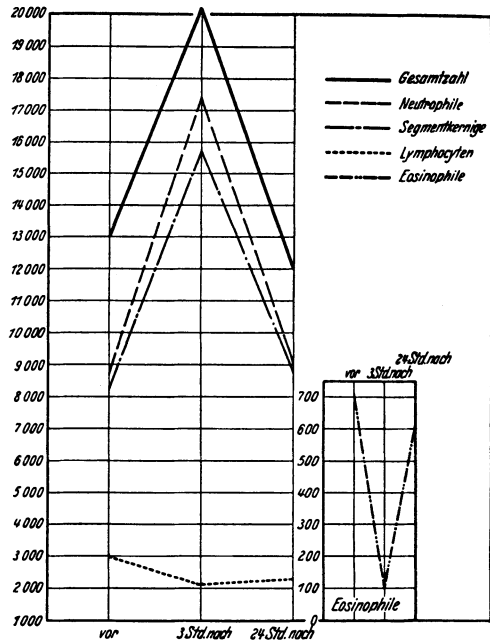


Abb. 168. Leukocytenverschiebung vor und nach Encephalographie. (Nach HEILMEYER-GINZBERG.)

Auch klinische Beobachtungen sprechen in dieser Richtung. So hat bereits FALTA auf den Zusammenhang von sympathikotonischer Erregung mit Leukocytose, Neutrophilie und Abfall der Eosinophilen, umgekehrt von parasympathischer Erregung mit Lymphocytose und Eosinophilie hingewiesen, eine Zusammenordnung, die in der Tat bei vielen klinischen Beobachtungen auftritt; es sei nur an den überwiegenden Sympathicuseinfluß im Fieber, bei körperlicher Anstrengung, bei angiospastischen Zuständen erinnert, die sämtlich mit Leukocytose und Neutrophilie einhergehen, während andererseits Asthma bronchiale, Colitis, Heufieber und andere allergische Erkrankungen auf einem über-

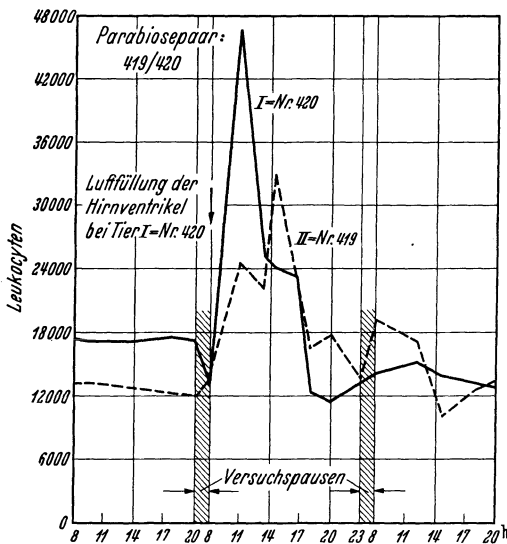


Abb. 169. Leukocytenbewegungen zweier in Parabiose lebender Kaninchen nach zentral-nervösem Reiz eines Tieres bei besonders raschem Säfteaustausch zwischen beiden Parabionten. (Nach HOFF u. BEER.)

wiegenden Vaguseinfluß beruhen, wobei gleichzeitig Lymphocytose und Eosinophilie vorherrschen. Diese klinischen Beobachtungen, welche zuerst eine Regulierung des weißen Blutbildes durch das vegetative Nervensystem wahrscheinlich machten, haben in der Folgezeit durch zahlreiche experimentelle Untersuchungen eine weitgehende Sicherung erfahren. Zuerst haben ROSENOW und F. HOFF gezeigt, daß sowohl im Tierversuch, wie auch am Menschen durch experimentelle Reizung des Hirnstammes eine ausgesprochene und hochgradige Leukocytose erzielt werden kann. HOFF und v. LINHARDT konnten weiterhin nachweisen, daß auch bei der leukocytären Wirkung von Bakterienstoffen zentralnervöse Regulationen beteiligt sind, da nach Durchschneidung des Halsmarks auch die bakterielle Leukocytose

ausbleibt oder viel später und langsamer einsetzt. Ich selbst habe anlässlich meiner Studien über die Erythrocytenregulation mich gemeinsam mit GINZBERG von der außerordentlich starken Wirkung von Eingriffen ins Zentralnervensystem in der Gegend des 3. Ventrikels auf das weiße Blutbild überzeugen können, wie vorstehende Abb. 168 zeigt. Alle diese Befunde wurden später von zahlreichen Nachuntersuchern bestätigt (Literatur bei HOFF). HOFF und Mitarbeiter haben dargetan, daß die Leukocytenbewegungen nach zentralnervösen Eingriffen nur einen Teilfaktor in dem Gesamtgetriebe der vegetativen Regulation darstellen. Die Kenntnis dieses Mechanismus ist auch klinisch bedeutungsvoll, da pathologische Prozesse im Zwischenhirn allein auf nervösem Wege alle Erscheinungen auslösen können, die wir sonst nur nach Einwirkung von Bakterienstoffen sehen. Die Frage, auf welche Weise der zentralnervöse Reiz wirkt, ist in jüngster Zeit von HOFF und seinem Mitarbeiter BEER im Parabioseversuch weiter geklärt worden. Setzt man bei Parabiosetieren, welche durch Bauchhöhlennaht so vereinigt sind, daß sie in bezug auf Nervensystem und Blutkreislauf völlig getrennt bleiben und nur ein gemeinsamer Säfteaustausch durch die verbindende Gewebsbrücke möglich ist, einem Partner durch Luftfüllung des Hirnventrikels einen Leukocytose auslösenden Reiz, so tritt kurz danach auch bei dem anderen Partner eine gleichartige Leukocytose auf, wie Abb. 169 zeigt. Es kann sich bei dieser Reizübertragung nur um einen humoral wirksamen Stoff handeln, wofür auch das etwas spätere Auftreten beim 2. Partner spricht. Denselben

Mechanismus konnte BEER auch für die Erythrocytenregulation nachweisen (s. S. 43). Wir sehen also auch hier wiederum die enge Verknüpfung zentralnervöser und humoraler Reizübertragungen, die uns auf dem Gebiete vegetativer Funktionen weitgehend geläufig ist. Ein solches „Leukhormon“ versuchten bereits WIEBEL und KUNSTREICH dadurch nachzuweisen, daß sie Plasma eines Menschen, bei dem durch NaCl-Injektion oder durch Hyperthermie eine Leukocytose hervorgerufen war, anderen Versuchspersonen injizierten und bei diesen dadurch auch eine stärkere Leukocytenvermehrung erzeugten als mit normalem Plasma. Im Tierexperiment hat auch SACHEKI ein „Neutrophilin“ nachgewiesen, das wahrscheinlich von der Leber sezerniert wird.

Die neue Erkenntnis der zentralnervösen Leukocytenregulation ist bedeutsam, weil daraus hervorgeht, daß auch diese Seite des Abwehrvorganges dem Zentralnervensystem unterstellt ist. Es ist dies eine Parallele zu den interessanten Befunden METALNIKOWS, der zeigen konnte, daß auch die Bildung von Immunkörpern zentralnervösen Einwirkungen unterliegt, welche sogar auf dem Wege eines „bedingten Reflexes“ zu beeinflussen sind. Gewiß ist sowohl die celluläre wie humorale Abwehr auch ohne Nervensystem möglich, aber letzteres sichert die Schnelligkeit des Einsatzes, modifiziert die Art der Antwort gegenüber der Noxe und erhöht damit die Schlagkraft des abwehrenden Organismus. Darin scheint mir der letzte Sinn der neueren Erkenntnisse über die zentralnervöse Steuerung der Abwehrreaktionen zu liegen.

VI. Die physiologischen Leukocytenchwankungen.

1. Tagesschwankungen und Verdauungsleukocytose. Trotz der großen Literatur (zusammengestellt bei NAEGELI und WALLBACH), die auf dem Gebiete der Verdauungsleukocytose heute vorliegt, ist es noch nicht einmal sicher, ob es überhaupt eine Verdauungsleukocytose gibt. Der Grund liegt darin, daß die Leukocytenzahlen im Laufe des Tages auch unabhängig von der Nahrung erhebliche Schwankungen aufweisen, so daß der Kausalzusammenhang einer Leukocytenvermehrung mit der Nahrungsaufnahme unklar bleibt, um so mehr als auch das umgekehrte Verhalten, nämlich eine postcoenale Leukocytenverminderung beobachtet wird (MORO). Wenn man allerdings die schon seit HOFMEISTER und HEIDENHAIN bekannten Veränderungen der lymphatischen Apparate des Darms im Anschluß an Verdauungsvorgänge, die starke Durchsetzung der Darmschleimhaut mit Lymphocyten, Neutrophilen und Eosinophilen, besonders bei Eiweißnahrung betrachtet, so wird man einen gewissen Einfluß der Nahrungsaufnahme auf die Leukocytenverteilung annehmen dürfen. Eine besondere Bedeutung für die Klinik hat die Frage der Verdauungsleukocytose durch die Beobachtungen von WIDAL gewonnen, welcher bei Leberkranken nach Zufuhr von 200 ccm Milch nach 30—60 Minuten an Stelle einer Leukocytenvermehrung eine Verminderung um mindestens 20% beobachtete, was er auf eine abnorme Durchlässigkeit von Darm und Leber gegenüber dem ungespaltenen artfremden Eiweiß bezog, woraus sich der shockartige Leukocytenabfall genau so wie bei parenteraler Eiweißzufuhr erklären würde (WIDALS hämoklasische Krise). Die vielfachen Nachprüfungen dieser Erscheinung, die man auch als Leberfunktionsprüfung verwendet hat, haben jedoch infolge der völlig unregelmäßigen Leukocytenbewegungen im Laufe des Tages keine sichere Gesetzmäßigkeit erkennen lassen. Insbesondere kommen bei vegetativ Labilen größere Leukocytenchwankungen nach Nahrungsaufnahme vor, ohne daß daraus ein Schluß auf die Leberfunktion gezogen werden könnte. Es handelt sich dabei vorwiegend um vasomotorische Reaktionen, die zu einer Verteilungsänderung der Leukocyten Veranlassung geben (E. F. MÜLLER). Umfangreiche Studien über die Verdauungsleukocytose

im Rahmen der gesamten Tagesrhythmik und über die vielseitigen Einflüsse, die hierbei eine Rolle spielen, verdanken wir REGELSBERGER und KINKELIN. Sie zeigen, daß dabei die von bedingten und unbedingten Reflexen abhängige cerebrale Steuerung, ferner Verschiebungen des Säurebasengleichgewichts und andere Stoffwechselforgänge von maßgebender Bedeutung sind.

2. Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett und Menstruation. Im Laufe der Schwangerschaft nimmt die Leukocytenzahl besonders bei Erstgebärenden zu, übersteigt jedoch selten die Grenzen der Norm (ZANGEMEISTER, ARNETH u. a.). Die Zunahme beruht im wesentlichen auf einer Vermehrung der Neutrophilen. Im Laufe der Geburt kann die Leukocytenzahl weiter auch über die Norm beträchtlich ansteigen, wobei Blutverluste und Gewebsquetschungen neben der muskulären Anstrengung eine Rolle spielen. Im Wochenbett tritt dann allmählich eine Rückkehr der Leukocytenzahlen zur Norm ein; inwieweit die Schwangerschaftsleukocytose Ausdruck einer allgemeinen Stoffwechselsteigerung oder einer reaktiven Abwehr gegenüber Stoffwechselprodukten ist, ist umstritten. Daß reaktive Abwehrvorgänge dabei eine Rolle spielen, beweist auch die Zunahme der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, die Vermehrung des Blutkorpers und nicht zuletzt die starke Zunahme all dieser Erscheinungen bei den Schwangerschaftstoxikosen.

Auch in der Menstruation sind leichte Verschiebungen der Leukocytenzahl und -verteilung beobachtet worden. Nach DIRKS findet sich eine Lymphocytose und in einem Teil der Fälle eine leichte Eosinophilie. HOLLER, MELICHER und REITER haben die Leukocytenchwankungen während des ganzen Zyklus untersucht und eine gewisse Zunahme im Prämenstruum feststellen können. Das entspricht den bekannten hormonalen und vegetativ-nervösen zyklischen Schwankungen des Weibes, die auch auf anderen Gebieten zu beobachten sind. Stärkere Ausmaße außerhalb der Norm erreichen sie nur in vereinzelt Ausnahmefällen bei vegetativ besonders Labilen.

3. Körperliche Anstrengungen und thermische Einflüsse. Nach starken körperlichen Anstrengungen besonders Märschen, treten Leukocytenvermehrungen auf, welche gewöhnlich nicht die obere Grenze der Norm übersteigen. Dasselbe findet man nach Krampfanfällen, sowie bei den Schreikrämpfen der Kinder und Säuglinge und bei Erstickung. Wahrscheinlich handelt es sich um die Wirkung von sauren Stoffwechselprodukten, besonders von Milchsäure. Auch nach starken thermischen Einflüssen, sowohl von Kälte wie von Wärme, treten Leukocytenchwankungen in verschiedener Richtung auf, die wohl hauptsächlich auf vasomotorische Vorgänge zu beziehen sind.

4. Alterseinflüsse. Wenn man von der beträchtlichen Neugeborenenleukocytose (10—20000), die in kurzer Zeit zur Norm zurückkehrt, absieht, wird die Leukocytenzahl weitgehend unabhängig vom Alter während des ganzen Lebens konstant gehalten. Lediglich in der Verteilung findet sich im Kindesalter in Form der stärkeren Lymphocytose ein Unterschied zum Blutbild der Erwachsenen.

5. Bestrahlungseinflüsse. Wie alle Reize bewirken auch Lichtstrahlen, besonders solche kurzwelliger Natur, eine Änderung der Leukocytenzahl und ihrer Verteilung, ohne daß sich eine bestimmte Gesetzmäßigkeit dabei feststellen läßt. Die verschiedenen Autoren fanden eine Zu- oder Abnahme der Leukocytenzahl, Neutrophilie oder Lymphocytose, nicht selten auch eine deutliche Eosinophilie. Ähnliche Änderungen wurden nach Einwirkung von Röntgen- oder Radiumstrahlen beobachtet. Es ist klar, daß hierbei Dosierung, Wellenlänge, besonders aber individuelle und konstitutionelle Verhältnisse der betroffenen Personen zu sehr verschiedenen Reaktionsweisen Veranlassung geben. Seit den ersten Reihenuntersuchungen von AUBERTIN (1913), welche an Radiologen durchgeführt worden sind, wird besonders eine Leukopenie mit Lymphocytose

oder Neutrophilie mit Eosinophilie als Ausdruck einer typischen Strahlenreaktion aufgefaßt. Die Durchsicht der großen Gesamtliteratur (zusammengestellt bei HALBERSTAEDTER und SIMONS) zeigt aber, daß alle möglichen Änderungen der Leukocytenformel zu beobachten sind, so daß keinerlei gesetzmäßige Einwirkungen erkennbar werden. Sehr häufig wurden auch geringfügige Blutbildveränderungen beim Röntgenpersonal kritiklos als Bestrahlungsfolgen aufgefaßt, das geht besonders aus den kritischen Untersuchungen von CRAMER hervor, der bei Kontrollpersonen, die im selben Krankenhaus, aber nicht in der Röntgenabteilung arbeiteten, dieselben Blutbildveränderungen beobachtete und deshalb den Röntgenstrahlen keinerlei Bedeutung zumaß. Unsere Darstellung der Bedeutung des vegetativen Nervensystems und endokriner Einwirkungen für das Zustandekommen von Leukocytenverschiebungen hat bereits zur Genüge dargetan, daß geringfügige Verschiebungen der Leukocytenformel keinesfalls als Ausdruck einer *Strahlenschädigung* betrachtet werden dürfen, sondern lediglich als vegetativ-nervöse Reaktionen, wie sie auf alle möglichen Reize hin in Erscheinung treten und bei vielen Menschen auch konstitutionell vorliegen. Diese Meinung vertritt auch neuerdings MARDERSTEIG, der eine sichere Röntgenstrahlenschädigung nur dann als gegeben ansieht, wenn die Leukocytenverminderung stärkere Grade unter 4000 erreicht oder stärkere qualitative Veränderungen des Blutbildes im Sinne einer starken Linksverschiebung bis zu Myelocyten oder Myeloblasten vorliegen. Die Einwirkung massiver Dosen führt, wie schon HEINEKE im Tierexperiment gezeigt hat, zu schweren Zerstörungen der blutbildenden Organe, wobei sich das lymphatische System als empfindlicher erwies. Daneben fallen auch die Leukocyten des peripheren Blutes den Strahlen zum Opfer, so daß eine ausgesprochene Leukopenie schweren Grades entsteht, nicht selten durch eine kurze, vorübergehende Leukocytose eingeleitet. Die durch die Strahlenwirkung ausgelöste Leukocytenzerstörung und Hemmung der Zellbildung ist bei kurzdauernden Einwirkungen reversibel. Übermäßige Dosierung oder länger dauernde Einwirkung kann jedoch zu einem totalen Markschwund, zur Panmyelophthise, führen, eine Radiologenerkrankung, die heute nach Einführung der Strahlenschutzmaßnahmen kaum mehr beobachtet wird.

B. Die Pathologie des leukocytären Systems.

I. Die pathologischen reaktiven Leukocytenverschiebungen im Blut.

1. Die Leukocytenverschiebungen beim akuten Infekt. (V. SCHILLINGS biologische Leukocytenkurve.)

Die Kenntnis der Physiologie des leukocytären Apparates, insbesondere derjenigen Faktoren, welche Leukocytenverschiebungen auslösen, hat uns ein tieferes Verständnis der pathologischen Leukocytenbewegungen gebracht. Dies gilt vor allem für die Vorgänge beim Infekt, welche weitgehend mit den experimentellen Untersuchungen nach Injektion von Bakterienstoffen und Bakterientoxinen übereinstimmen. Es ist vor allem das Verdienst von V. SCHILLING, den gesetzmäßigen Ablauf der Leukocytenbewegungen im Verlaufe eines Infektes eingehend studiert und sinnvoll gedeutet zu haben. Er hat zuerst durch seine biologische Leukocytenkurve die Dynamik des morphologischen Blutgeschehens an Stelle der bisher meist üblichen Einzelblutbilder klar herausgestellt und daraus klinische Schlüsse gezogen. Die Gesetzmäßigkeit des Vorganges, den wir am häufigsten im Verlaufe normal ablaufender akuter Infektionskrankheiten wiederfinden, sei an Hand der von SCHILLING stammenden Abb. 170, S. 372 gezeigt.

Es handelte sich um eine 23jährige Patientin, welche nach einer Geburt eine Mastitis und Iritis als Teilprozesse einer allgemein septischen Erkrankung durchgemacht hat. Im Anschluß daran erkrankte sie an einer Angina mit 39 Grad Fieber, Milzschwellung und anschließendem Erythema nodosum. Die ersten 4 Tage, gekennzeichnet durch die akute Exacerbation des septischen Prozesses mit hohem Fieber und allmählichem Temperaturabfall, sind im Blutbild begleitet von einer sehr starken neutrophilen Reaktion, die am deutlichsten in der Kernverschiebung zum Ausdruck kommt. Am 3. Tag waren bei einer Fieberhöhe von 40 Grad 36% Jugendformen und Stabformen im Blut, was auf enorme neutrophile Neubildung und dementsprechend stark gesteigerten Verbrauch schließen läßt. Da offenbar der Verbrauch sehr groß ist, kommt es nicht zu einem stärkeren Anstieg der Leukocytenzahl, wie in anderen Fällen. Vom 5. Tage an

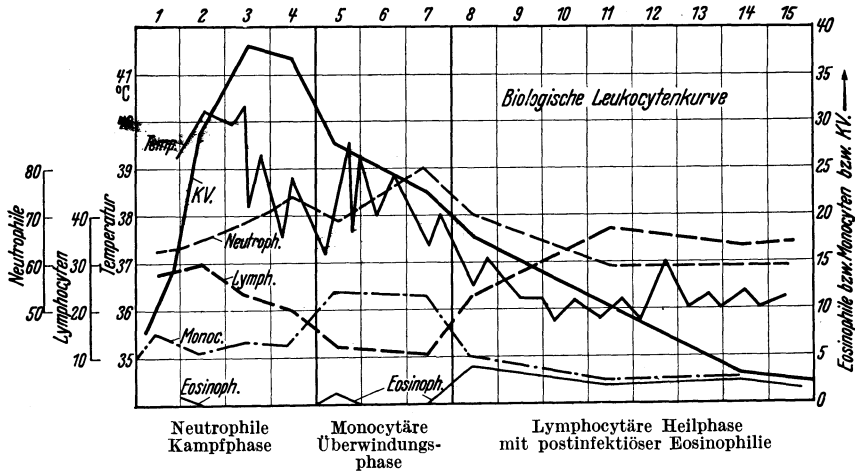


Abb. 170. Verschiebungen des weißen Blutbildes beim akuten Infekt. (Nach V. SCHILLING.)

sinkt die Kernverschiebung ab und wird vom 13. Tage an normal. Auch die vorübergehende Vermehrung der Leukocyten nimmt vom 7. Tage an wieder ab. Aber wie schon betont, ist hier die Kernverschiebung ein viel deutlicherer Ausdruck der Beanspruchung des neutrophilen Systems, als die Gesamtzahl der Leukocyten erkennen läßt. In anderen Fällen tritt in dieser Phase als Zeichen der Beanspruchung des neutrophilen Systems auch die neutrophile Leukocytose mehr hervor. In dieser ersten Phase der Erkrankung tritt die Lymphocytenzahl zurück, und die Eosinophilen verschwinden fast ganz. Diese hochaktive erste Phase des Infektgeschehens ist also durch die neutrophile Reizung, die gewöhnlich mit neutrophiler Leukocytose und Kernverschiebung einhergeht, sowie durch gleichzeitige Verminderung der Lymphocyten und Eosinophilen gekennzeichnet. In der Zeit vom 5.—7. Krankheitstag tritt erneut eine leichte Temperatursteigerung auf; sie ist klinisch durch den Ausbruch eines Erythema nodosum gekennzeichnet. In dieser Zeit tritt als neue Reaktion die Vermehrung der Monocyten von 6 auf 12% hervor. SCHILLING sieht darin mit Recht das Zeichen der Aktivierung des retikuloendothelialen Systems mit stärkster Mobilisierung von Abwehrstoffen, welche zur kritischen Überwindung des Infekts führt, wie aus der folgenden Entfieberung und dem Absinken der Kernverschiebung Hand in Hand mit der klinischen Besserung eindeutig hervorgeht. In dieser letzten Rekonvaleszenzphase erheben sich die Lymphocyten auf übernormale Werte, und gleichzeitig treten die Eosinophilen verstärkt hervor (postinfektiöse Lymphocytose und Eosinophilie).

Die 3 Abschnitte der Kurve, die jeweils einem klinisch verschiedenen Reaktionszustand des Gesamtorganismus entsprechen, hat SCHILLING mit *neutrophiler Kampfphase*, *monocytärer Abwehr- oder Überwindungsphase* und *lymphocytärer-eosinophiler Heilphase* bezeichnet. Solche Namengebungen sind vielleicht etwas gefährlich, weil der weniger Kritische mehr hineinlegt, als SCHILLING selbst damit meinte. Der Autor sagt selbst: „Diese Namen sollen nicht etwa bedeuten, daß die klinischen Phasen durch die Tätigkeit dieser Zellen bedingt seien, sondern nur, daß erfahrungsgemäß neutrophile Reizzustände die Zeit des Anstiegs und der Acme, monocytäre Reizzustände die Zeit der kritischen Überwindung und lymphocytäre und eosinophile Zunahmen die Zeit der Rekonvaleszenz begleiten. Es handelt sich um Symptome, die die Lage der körperlichen Abwehr gegenüber dem Infekt oder der Intoxikation an sich anzeigen, zweifellos mit dem Wesen der einzelnen Abschnitte eines solchen Prozesses irgendwie eng verknüpft sind, aber dennoch nicht etwa den Verlauf des Prozesses bestimmen.“ In dieser Erkenntnis liegt zweifellos die große klinische Bedeutung von SCHILLINGS Studien, die übrigens durch zahlreiche mühevollen Untersuchungen bei den verschiedensten Infektionskrankheiten, vor allem auch bei der künstlichen Malaria-infektion, erhärtet worden sind. Die 3 Phasen, welche beim normalen unkomplizierten Infektionsablauf gesetzmäßig aufeinander folgen, bedeuten also lediglich verschiedene Lagen der Infektionsabwehr, die aber auch ganz verschiedene Zeiträume in Anspruch nehmen können oder aber überhaupt nicht in der dargestellten gesetzmäßigen Weise zum Durchbruch zu kommen brauchen. Wird der Organismus mit dem Infekt nicht fertig, so bleibt die neutrophile Kampfphase I dauernd, unter Umständen bis zum Exitus bestehen, so bei der schweren, nicht heilenden Sepsis oder bei der exsudativ-progredienten Tuberkulose. Seltener verbleibt der Organismus im sensibilisierten Zustand der monocytären Abwehrphase II, welche die ständig labilen, immer wieder zu Remissionen neigenden Infekte charakterisiert. Die neutrophile Kampfphase ist dabei häufig noch nicht verlassen, und das klinische Bild ist das einer dauernden Krise, aus welcher der Organismus nicht herauskommt. Daß die Monocytose dabei in der Tat einem reaktiven Abwehrzustand des RES entspricht, das zeigen auch die schönen experimentellen Untersuchungen von CREMER und SCHMIDT, welche nach Serungaben eine reaktive Monocytose erhielten, wobei es sich um eine unspezifisch aktivierende Eiweißwirkung handelt. Bei schwerster toxischer Diphtherie blieb diese Monocytosenvermehrung entsprechend der Lähmung der Abwehr aus. Die lymphocytäre Heilphase endlich kann als lang hingezogenes Dauerstadium die chronische, wenig aktive Infektion begleiten. Sie ist der mildeste Ausdruck der infektiösen Alterationen des Organismus, aber doch immer das Zeichen des nicht ganz Fertigwerdens, des Versagens auf einem an sich gutartigen Boden, der jedoch keineswegs Gesundheit bedeutet. Die chronische, vorwiegend cirrhotische Tuberkulose, aber auch die chronische Gonorrhöe oder Lues sind die häufigsten Vertreter dieses Zustandes.

Außer der Lymphocytose tritt in der lymphocytären Heilphase auch eine Eosinophilie in mäßigem Grade hervor (postinfektiöse Eosinophilie). Sie bezeichnet jene Stufe des Infektionsablaufs, in welcher der Organismus durch die vorausgegangene Infektion bereits in das Stadium der allergischen Sensibilisierung gerückt ist. Auch dieses Stadium tritt mitunter als Dauerzustand in Erscheinung, so bei vielen rheumatischen Erkrankungen, bei manchen Formen der Tuberkulose und bei allen Wurminfektionen.

Auf eine besondere Erscheinung des Leukocytenverhaltens beim akuten Infekt muß noch hingewiesen werden. Das ist die *initiale neutrophile Leukopenie*, die nicht selten bei einem massigen und plötzlichen Bakterieneinbruch in die Blutbahn und deshalb meist zusammen mit Schüttelfrost, zu sehen ist. E. F.

MÜLLER führt sie auf Verteilungsänderungen der Leukocyten zurück. Die Granulocyten sollen sich in den inneren Organen ansammeln und deshalb aus dem peripheren Blut verschwinden. Wir haben bereits darauf hingewiesen, daß diese Ansammlung in den inneren Organen nur die Vorbereitung des Leukocytenzerfalls darstellt, so daß auch die Ansicht von WALLBACH, der die initiale Infektileukopenie als Folge eines gesteigerten Leukocytenzerfalls betrachtet, zu Recht besteht. Die Zerfallsprodukte der Leukocyten bilden einen Anreiz zur gesteigerten Neubildung, welche in der nachfolgenden neutrophilen Leukocytose zum Ausdruck kommt. Auch die initiale Leukopenie kann zu einem Dauerzustand werden, wenn die Schwere der Infektion oder Intoxikation keine reaktive Leukocytose mehr zuläßt, sondern der Zerfall der Leukocyten und die gleichzeitige Schädigung des Knochenmarks so hochgradig wird, daß ein Überschuß nicht mehr aufgebracht werden kann. Tritt dieser Leukocytensturz nicht initial, sondern im Gefolge einer anfänglichen Leukocytose ein, so betrachtet man dieses Symptom, das man gewöhnlich als septischen Leukocytensturz bezeichnet, als prognostisch ungünstig. Trotzdem kommt es vor, daß auch ein solcher Shockzustand im leukocytären System wieder überwunden wird. Man findet diese Form der Leukopenie nicht selten bei schwersten septischen Erkrankungen, bei Miliartuberkulose, bei toxischer Diphtherie, bei foudroyant verlaufenden Fällen von Appendicitis und Peritonitis.

2. Die einzelnen typischen Reaktionsbilder der Leukocyten.

Die neutrophile Leukocytose, bereits oben als Kampfphase der meisten akuten Infektionskrankheiten dargestellt, zeigt sich besonders ausgeprägt bei den durch Kokken hervorgerufenen Erkrankungen, also besonders bei Eiterungen jeder Art, Phlegmonen, Erysipel, Appendicitis, Gallenwegserkrankungen, Pyelitiden, bei Meningitis, Gonorrhöe, aber auch bei der Cholera, beim Fleckfieber, bei progredienter Tuberkulose, ferner fast regelmäßig bei malignen Tumoren, bei der Lymphogranulomatose, sowie als Ausdruck der Knochenmarksreizung nach akuten Blutverlusten (posthämorrhagische Leukocytose). Ferner findet sie sich bei akuten Blutzerfallsvorgängen, nach blutzerstörenden Giften, wie Phenylhydrazin, Kalium chloricum, ferner nach Vergiftungen mit verschiedenen Säuren, Zimtsäure, Chrom u. a. Bekannt ist die leukocytotische Wirkung der Nucleinsäuren, die auch therapeutisch ausgenutzt wird. Auch bei Schlafmittelvergiftungen wird eine reaktive Leukocytose gesehen, ebenso bei der diabetischen und urämischen Acidose.

Einer besonderen Erwähnung bedürfen die extrem hohen Leukocytosen, die man auch als *Hyperleukocytose*, als *leukämoide Reaktion* oder als *Myelocytose* bezeichnet, da sie meist mit einer hochgradigen Linksverschiebung bis zu Myelocyten und sogar Myeloblasten verknüpft sein können. Es kann dabei zu einer neutrophilen Leukocytose bis zu 100000 und mehr kommen, bei gleichzeitig stärkster Lymphopenie. Das periphere Blutbild erweckt dann zumal bei starker Linksverschiebung den Eindruck einer akuten Leukämie, die in der Tat schwer abgrenzbar ist. NAEGELI glaubte im Hiatus leucaemicus und im Nachweis von Paramyeloblasten ein sicheres Zeichen der leukämischen Erkrankung zu sehen und damit die leukämoide Reaktion ausschließen zu können. Aber auch das ist nicht absolut sicher. Da zudem auch anatomisch in solchen Fällen extramedulläre Blutbildungsherde in Milz, Leber und Lymphdrüsen auftreten können, so ist auch die anatomische Entscheidung manchmal nicht mehr möglich. Das wichtigste Merkmal, das in der Reversibilität des Prozesses gelegen ist, gegenüber der irreversiblen Leukämie läßt sich nur in den seltenen günstigen Ausgängen erkennen, da infolge der meist foudroyanten Infektion häufig vorher der Exitus

eintritt. Wir sehen solche leukämoide Reaktionen am häufigsten bei malignen Tumoren vor allem mit Knochenmetastasen, ferner bei Miliartuberkulose (HEMMERLING und SCHLEUSINGER, LENHARTZ, eigene Beobachtungen), ferner bei dem foudroyanten Bild der Sepsis tuberculosa acutissima oder Typhotuberkulose (Zusammenstellung der Blutbildveränderungen bei HEGLER), ferner bei hepato-lienalen Tuberkulosen (REINWEIN und ROESING), aber auch bei schweren Vergiftungen, so bei der Kohlenoxydvergiftung, sowie im schwersten Coma

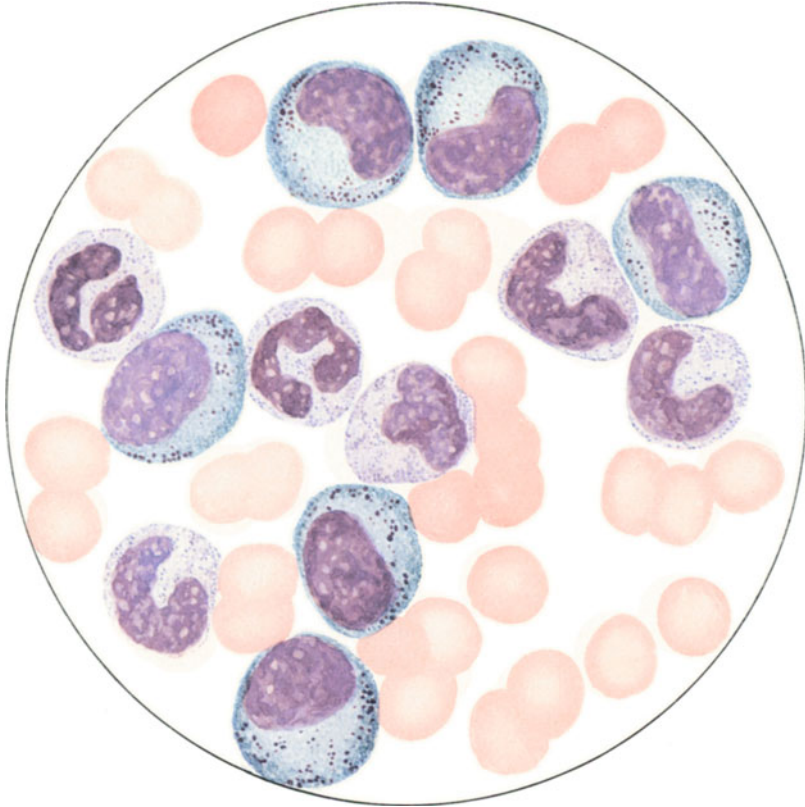


Abb. 171. Promyelocytenmark bei schwerem Infekt (Linksverschiebung im Knochenmark).

diabeticum und uraemicum (Zusammenstellung bei A. SCHWEERS). Bekannt sind die myeloischen Reaktionen in Form sog. Blutkrisen bei Bluterkrankungen, so beim hämolytischen Ikterus, beim Schwarzwasserfieber, bei der paroxysmalen Hämoglobinurie, bei der Heilkrise der Agranulocytose, der perniziösen Anämie, ferner im Verlauf der echten Polycythämie. Wie schon oben bei Besprechung der physiologischen Tatsachen gezeigt, ist das Zustandekommen solcher Reaktionsbilder von der Reaktionsbereitschaft des Organismus, vom Grad seiner Sensibilisierung und von der Virulenz und der Dosis des erregenden Agens abhängig. Dieselbe Ursache kann ebenso gut zu gegenteiligen Reaktionen, also zum Versagen des Markorgans, führen. Im Knochenmark findet man bei diesen schweren infektiösen Reaktionen eine sehr starke Linksverschiebung mit Promyelocytenvermehrung (Promyelocytenmark, Abb. 171).

Die **neutrophile Leukopenie** (Neutropenie, lymphocytotische Leukopenie) wurde bereits oben als Ausdruck eines initialen Infektes oder einer schweren

toxischen Infektwirkung erwähnt. Außerdem kommt sie als besondere Reaktionsart bei spezifischen Infektionen vor, bei denen diese Reaktion keineswegs eine besondere prognostisch ungünstige Bedeutung hat, sondern zum normalen Ablauf der Erkrankung gehört. Es liegt also in der Eigenart des Erregers, ein solches Reaktionsbild zu erzeugen. Das klassische Beispiel dafür ist der Typhus abdominalis und die ihm ähnlichen paratyphösen Erkrankungen. Ferner finden wir dasselbe Bild beim Maltafieber, bei der BANGSchen Krankheit, bei manchen Fällen von epidemischer Grippe, nicht selten aber auch bei einfachen Masern, Röteln, beim Erythema subitum und bei manchen tropischen Erkrankungen, wie Pappataci-Fieber, Dengue-Fieber, Kala-Azar. Die Bedeutung der typhösen Leukopenie hat zu vielerlei Überlegungen Anlaß gegeben, und man hat die Ursache vor allem in einer Insuffizienz des Knochenmarkes gesehen. Eine Stütze dafür sah man in den Befunden von vereinzelt Knochenmarksnekrosen, die FRAENKEL und HARTWIG zuerst bei Typhusleichen festgestellt haben. NÄEGELI hat darauf hingewiesen, daß sich im Beginn des Typhus wie bei anderen Infekten eine neutrophile Leukocytose vorfinde und erst später die Leukopenie auftrete. Der Auffassung, daß eine Markinsuffizienz die Leukopenie erzeuge, widerspricht der Tatsache, daß beim Auftreten von Komplikationen wie z. B. Blutungen oder Eiterungen sofort die Leukocytose in Erscheinung tritt. Es ist mir deshalb wahrscheinlicher, daß die Besonderheit des Typhusgiftes die von den übrigen Infekten abweichende Leukocytenreaktion bedingt und ich sehe darin ein Analogon zu dem Symptom der relativen Pulsverlangsamung. Beide Erscheinungen sind Ausdruck einer mehr vagotonisch gerichteten Einstellung des Typhuskranken im Gegensatz zur mehr sympathicotropen Einstellung der übrigen Infekte. Außerhalb der Infektionskrankheiten finden wir die lymphocytotische Leukopenie als typische Veränderung bei der perniziösen Anämie, aber auch bei schweren Eisenmangelanämien und Avitaminosen. Eine besondere Gruppe bilden ferner die *splenogenen Neutropenien*, die wir beim Morbus Banti, bei splenomegalen Lebercirrhosen und bei Pfortaderthrombosen vorfinden. Auch beim Typhus und den anderen mit Milztumor einhergehenden Infekten mit Neutropenie mag eine splenogene Genese mitspielen. Auf die schweren Fälle der Neutropenie, die wir unter dem Begriff der Agranulocytose zusammenfassen, sei hier nur hingewiesen, da diese in einem besonderen Kapitel der Knochenmarksaplasien besprochen werden. Hierher gehören auch die schweren Leukopenien nach Benzol und anderen Giften, sowie nach Thorium X, Radium- und Röntgenstrahlen.

Die eosinophile Zellreaktion. Die Aufgabe der Eosinophilen als Zellen der Abwehr artfremden Materials wurde bereits oben S. 335 und 336 gekennzeichnet. Ihre Vermehrung bedeutet deshalb eine Reaktion des Organismus, die man mit dem Zustand der Allergie, also der erhöhten Empfindlichkeit gegenüber artfremdem Eiweiß oder anderen artfremden Stoffen oder körpereigenen Zerfallsprodukten in Zusammenhang bringt. Die Bluteosinophilie ist dabei nur die Folge der Produktion vermehrter eosinophiler Zellen im Knochenmark, von wo aus sie vermehrt ins Blut abgegeben werden, um an den Ort der lokalen allergischen Reaktion zu wandern. So sammeln sich die eosinophilen Zellen nach Einspritzung artfremden Eiweißes in die Bauchhöhle von Tieren dort an (HITTMER), ebenso nach Injektion von Bandwurmextrakten subcutan an der Einspritzungsstelle (HOMMA). Im klinischen Bilde tritt die Eosinophilie als allergische Abwehrreaktion besonders klar bei der Serumkrankheit hervor, ferner bei Arzneimittelallergien, besonders häufig in Verbindung mit allergischen Hauterscheinungen (Arzneimittlexanthem). Besonders nach peroraler Verabreichung von Leber und Leberextrakten bei der Perniciosabehandlung kann eine starke Eosinophilie des Blutes auftreten. Im übrigen ist die Eosinophilie die

ständige Begleiterin der typischen allergischen Erkrankungen, wie Heuschnupfen, Migräne, Asthma bronchiale, Colica mucosa, Urticaria, Ekzem und mancher anderer Hauterkrankungen, wie QUINKE-Ödem, Psoriasis, Pemphigus u. a. Von den Infektionskrankheiten ist es vor allem der Scharlach, der vom 2.—3. Tage des Exanthems an durch eine hochgradige Eosinophilie gekennzeichnet ist. Ferner gehören hierher die Erkrankungen der rheumatischen Infektion (VEIL) und allergische Gefäßerkrankungen (Arteriitis nodosa und Thromboarteriitis obliterans). Einen Fall dieser Art mit besonders hochgradiger Eosinophilie beschreibt MUMME. Eine weitere Gruppe umfaßt die Wurminfektionen, am stärksten davon diejenigen, bei denen die Würmer oder ihre Larven in das Blut selbst eindringen, wie bei der Trichinosis, Dystomiasis hepatica, Ankylostomiasis, Bilharziosis und Filariaerkrankung, bei Echinokokken und Ascariden. Da die Larven der letzteren ins Blut eindringen und sich in der Lunge ansiedeln, können auch manche eosinophile Lungeninfiltrate (LÖFFLER), die man sonst gewöhnlich zu den tuberkulösen Frühinfiltraten rechnet, durch Ascariden bedingt sein. Viel geringer ist die Eosinophilie bei Oxyuren, Bandwürmern und Trichocephalen, die nur im Darm schmarotzen. Bei malignen Tumoren ist die selten zu beobachtende Eosinophilie wohl als Ausdruck der Überempfindlichkeit gegenüber dem abgebauten Tumoreiweiß zu werten (GERSTENBERG). Nicht regelmäßig ist die Bluteosinophilie bei Lymphogranulomatose, während sich im lymphogranulomatösen Gewebe stets eosinophile Zellen finden. MAYR und MONCORPS haben Beziehungen der Eosinophilen zur Milzfunktion im Tierexperiment aufgedeckt. Sie konnten nach Entfernung der Milz Eosinophilie beobachten. Eine solche wurde auch beim Menschen nach Splenektomie gesehen. Sie bleibt nach Vagusdurchschneidung aus, weshalb ISHIHARA einen komplizierten Mechanismus annimmt, wonach durch Wegfall der Milz eine eosinotaktische Substanz gebildet wird, deren Bildung vom Zentralnervensystem auf dem Vaguswege gesteuert wird. Die Beziehung zum Vagus wird auch durch die Tatsache der Eosinophilieerzeugung mit vagotonischen Mitteln (Acetylcholin, Digitalis [SMITH und BENNER]) deutlich, die durch Atropin verhindert werden kann (GRANZNER, WENSE).

Eine umstrittene Frage ist die sog. **konstitutionelle Eosinophilie**. Wenn auch von NÄGELI geleugnet, wird doch immer wieder bei scheinbar gesunden Menschen eine Eosinophilie bis zu 30% und mehr beobachtet, für die sich kein Grund finden läßt (BRUGSCH, DALLA PALMA, BECKING, CATTANEO). Oft sind mehrere Mitglieder derselben Familie mit dieser Eigentümlichkeit behaftet (WEISSENLEDER, BELUFFI), die sich anscheinend dominant vererbt. Manchmal läßt sich eine Beziehung zu allergischen Krankheiten nachweisen, so daß nicht die Eosinophilie als solche, sondern eine erhöhte Bereitschaft zur allergischen Reaktion vererbt wird.

Eine besondere Besprechung verdient noch das seltene Krankheitsbild der „**Eosinophilie mit Splenomegalie**“ oder „**Eosinophilia persistens**“. Der erste Fall dieser Art wurde von GIFFIN 1919 unter dem Titel „Persistent eosinophilia with hyperleucocytosis and splenomegaly“ beschrieben. Bei einem 31jährigen Manne mit Milz- und Lymphknotenschwellungen fanden sich 74% Eosinophile im Blut, die nach Milzexstirpation sogar bis 91% anstiegen. FORKNER hat solche Fälle als eosinophile Leukämie gedeutet, d. h. als eine myeloische Leukämie, die durch eine besonders starke Vermehrung eosinophiler Zellen gekennzeichnet ist. Die histologische Untersuchung von Milz und Lymphknoten läßt jedoch eine leukämische Umwandlung vermissen, dagegen tritt in allen daraufhin untersuchten Fällen, wie CREMER in einer sehr gründlichen Studie über die Gesamtliteratur an Hand eines eigenen Falles festgestellt hat, eine deutliche Hyperplasie und Proliferation der Retikuloendothelien in Lymphknoten und Milz hervor. Er bezeichnet die Erkrankung deshalb als „Eosinophilie mit

retikuloendothelialer Reaktion“. Zweifellos ist die Abgrenzung gegenüber eosinophiler Leukämie einerseits, andererseits gegenüber der Lymphogranulomatose mit besonders starker Eosinophilie (HARRISON, BRUMLIK und SIKL, PANTON) ohne eingehende histologische Untersuchung sehr schwierig. Bis 1931 hat WIECK 10 sichere Fälle dieser Art aus dem Weltschrifttum zusammengestellt. Ätiologisch ist bisher nichts bekannt, und man muß das Krankheitsbild als eine besondere allergische Reaktionsform des Retikuloendothels gemeinsam mit dem eosinophilen Apparat auf eine vorerst noch unbekannte Noxe auffassen. Neuerdings hat BÜCHLER einen solchen Fall auf der Grundlage einer mikrobiellen Allergie (Streptokokkeninfektion) mit entsprechenden Myokard- und Gefäßveränderungen mitgeteilt.

Das Fehlen der Eosinophilen (**Aneosinophilie**) ist oft der Ausdruck eines übersteigerten Reizes, vielleicht im Sinne eines übermäßig gesteigerten Verbrauchs in der Peripherie, so im anaphylaktischen Shock und auf dem Höhepunkt akuter Infektionen, besonders bei Typhus, Pneumonie, Diphtherie, Peritonitis u. a. schweren akuten Infekten. Mit der Überwindung des Infektes kehren die Eosinophilen wieder und steigen in der Rekonvaleszenz über die Norm zur postinfektiösen Eosinophilie an. Verminderung der Eosinophilen bewirkt auch *Adrenalin* (ROSEGGER), worin sich die vegetative Regulation für die Zahl der Eosinophilen im Blute dokumentiert.

Lymphocytose und Lymphopenie. Der lymphatische Apparat reagiert bei akuten Infekten im allgemeinen weniger. Deshalb gehen die neutrophilen Leukocytosen meist mit relativer Lymphopenie, die neutrophilen Leukopenien dagegen mit relativer Lymphocytose einher, während die absoluten Lymphocytenzahlen nur wenig von der Norm abweichen. Wie oben bereits geschildert, tritt eine Reaktion des lymphatischen Systems erst dann auf, wenn die Infektion sich auf dem Wege der Heilung befindet (Heilphase, postinfektiöse Lymphocytose). Eine dauernde Lymphocytose kennzeichnet chronische Infektionskrankheiten wie Tuberkulose, Lues, chronischen Rheumatismus, fokale Infekte. Unter den akuten Infektionen sind Keuchhusten, Röteln, die Parotitis epidemica und die HABERFELDSche Zeckenkrankheit durch eine Lymphocytose ausgezeichnet. Konstitutionell finden sich Lymphocytosen bei vegetativ Stigmatisierten, bei Neurasthenikern, Psychopathen und bei vielen endokrinen Erkrankungen. Auch auf die physiologische Lymphocytose des Kindesalters sei hingewiesen. In Deutschland trat eine allgemeine Lymphocytose während der Hungerblockade im Weltkrieg auf, die nach Friedensschluß wieder verschwand. Auch in den letzten Jahren hat sich die Lymphocytenzahl bei Gesunden gegenüber alten Lehrbuchzahlen stark erhöht (s. S. 354—357). Über die Lymphocytose beim PFEIFFERSchen Drüsenfieber s. S. 388. Eine absolute Verminderung der Lymphocyten (*Lymphopenie*) findet sich bei Zerstörung des lymphatischen Gewebes, am häufigsten bei Lymphogranulomatose, seltener beim Lymphosarkom und bei ausgedehnter Lymphdrüsentuberkulose. GROTE und FISCHER-WASELS beschrieben einen Fall von kryptogenetischer Atrophie des gesamten lymphatischen Systems (Alymphocytose). Bei schweren septischen Prozessen kann es ebenfalls zu einem plötzlichen Lymphocytensturz von prognostisch ungünstiger Bedeutung kommen.

Die Monocytose. Die Vermehrung der Monocyten wurde bereits als besondere Abwehrphase im Verlaufe des Infektionsprozesses besprochen. Aber es gibt auch hier besondere Infektionserkrankungen, bei denen die Monocytose im Vordergrund der leukocytären Blutbildveränderungen steht. Auf eine Fehlerquelle muß hier aufmerksam gemacht werden. Nicht selten findet man bei Gesunden oder nur leicht Erkrankten eine stark erhöhte Monocytenzahl, wenn man den ersten Blutstropfen aus dem unberührten, also vorher nicht abgeriebenen Ohrläppchen nimmt. Diese *Ohrblutmonocytose* (LUCEY, WOLLENBERG) beruht

wahrscheinlich auf einer Anschoppung der Monocyten im stagnierenden Capillarblut (V. SCHILLING), vielleicht auch auf einer stärkeren Abschilferung der Capillarendothelien, die dann als Monocyten imponieren (HESS). Durch vorheriges, kräftiges Abreiben des Ohres mit Äther läßt sich diese Täuschung vermeiden. Im übrigen ist eine Monocytose häufig bei Endocarditis lenta, Variola, Flecktyphus, Röteln (hier vor allem Plasmazellen!), Parotitis epidemica, Malaria, Trypanosomiasis, Kala Azar, Recurrens, ferner bei Lymphogranulomatose. Über Monocytenangina und Drüsenfieber (infektiöse Mononukleose s. S. 338). Nach japanischen Autoren bewirken Extrakte aus dem Retikuloendothel eine Monocytenermehrung im Blut, womit die enge Beziehung dieser Zellen zum RES auch auf diese Weise nahegelegt wird (ZEN). Über die monocytogene Substanz von ZEN s. S. 343.

II. Konstitutionelle morphologische Leukocyten-Anomalien.

1. Die PELGER-HUËT'sche familiäre Kernanomalie.

(PELGER'sche Varietät, pseudoregeneratives weißes Blutbild.)

Im Jahre 1930 entdeckte der holländische Arzt PELGER bei zwei Kranken eine eigenartige Veränderung an den Kernen der neutrophilen Leukocyten. Beide Kranke starben, der eine davon an Tuberkulose, so daß PELGER die gefundene Veränderung in Beziehung zu dem schweren Krankheitsbild setzte. Aber zwei

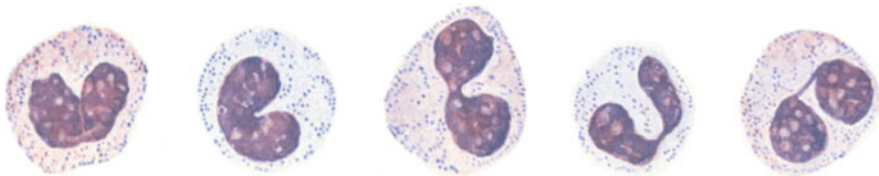


Abb. 172. Zellformen der Neutrophilen bei der PELGER'schen Kernanomalie.

Jahre später konnte HUËT bei einer gesunden Nichte des einen der beiden PELGER'schen Kranken dieselbe Kernveränderung der Neutrophilen im Blutbild feststellen. Damit war erstmals das familiäre Vorkommen der Veränderung erkannt und gleichzeitig bewiesen, daß diese nicht Folge einer anderweitigen Erkrankung war, sondern eine selbständige konstitutionelle Blutveränderung darstellte. Durch die Veröffentlichungen PELGER's und HUËT's angeregt, erschienen in der Folgezeit eine ganze Reihe weiterer Beobachtungen zunächst im Lande der Erstentdecker (BURGER, JORDANS, LEITNER und V. LEEUWEN), später in der Schweiz (UNDRITZ, STAHEL, LEITNER u. a.), in Deutschland (DIETZEL, ZÜNDEL, LORENZ, STODTMEISTER, TISCHENDORF u. a.), in der Tschechoslowakei (V. SCHILLING), und sogar bei einem Eingeborenen in Niederländisch-Indien (HARTOG-JAGER, publ. V. SCHILLING), neuerdings auch Fälle in Japan (KOKUBO). Bis 1938 sind etwa 30 mit der Anomalie behaftete Familien bekannt geworden. LEITNER und GUGELOT berichten allein über 17 Fälle in 3 Familien.

Die PELGER'sche Eigentümlichkeit (Abb. 172) besteht zunächst darin, daß ein extrem hoher Prozentsatz der Leukocyten einen unsegmentierten, stabförmigen Kern besitzt. 20—50% aller Neutrophilen imponieren, nach der Kernform beurteilt, als Stabkernige. Es liegt also anscheinend eine außerordentlich starke Linksverschiebung vor, die in keiner Weise durch das klinische Bild zu erklären ist. Denn sie findet sich ebenso bei Gesunden wie bei Kranken und bleibt anscheinend das ganze Leben hindurch bestehen. UNDRITZ hat deshalb von einem pseudoregenerativen Blutbild gesprochen. Die nicht-stabkernigen Neutrophilen sind fast sämtlich zweigeteilt, wobei die beiden runden Segmente durch eine zarte,

fadenförmige Brücke verbunden sind, so daß die bekannte Brillenform entsteht, die dem Kern der Eosinophilen ähnlich ist. Zellen mit 3 Segmenten sind außerordentlich selten und höher Segmentierte kommen überhaupt nicht vor. Neben der mangelhaften Segmentierung kommt als weiteres Charakteristikum die besondere Struktur der PELGER-Kerne hinzu. Die Kerne sind kürzer und gedrungener als normal, das Chromatin ist grobschollig, pyknotisch. Die Hälfte der Kerne besitzt zentrale verklumpte Nukleolen, die dem Kern ein besonderes Gepräge geben. Beurteilt man die Kernstruktur nach seinem Reifegrad, so hat man den Eindruck, daß es sich nicht um abnorm jugendliche, sondern eher um überreife Zellen handelt. Es liegt also eine scharfe Dissoziation zwischen der Kernform und der Kernstruktur vor, in dem die erstere als besonders jugendlich, die letztere dagegen als gealtert erscheint. Auf diese Dissoziation der formalen und strukturellen Kernreifung hat besonders LEITNER hingewiesen. Er sieht darin das Wesentliche der PELGERSchen Anomalie. Außer den Neutrophilen sind auch die Eosinophilen und Basophilen an der Anomalie beteiligt. Auch sie zeigen ein Zurückbleiben der Segmentierung ihrer Kerne. So fand ZÜNDEL bei seinen Fällen 10% rundkernige Eosinophile und 14% Stabformen. UNDRITZ und LEITNER fanden auch die Mastzellen deutlich weniger polymorph als bei Normalen. Bei den übrigen Leukocytenarten scheinen keine sicheren Veränderungen vorzukommen. UNDRITZ berichtet über das regelmäßige Vorkommen von lymphocytären Plasmaformen. Von besonderer Bedeutung für die Beurteilung der Störung ist die Untersuchung des Knochenmarkes, die von STAHEL, STODTMEISTER, UNDRITZ, LEITNER u. a. durchgeführt worden ist. Es ergibt sich eindeutig auch hier eine starke Linksverschiebung mit deutlicher Vermehrung der Lymphocyten und Metamyelocyten, bei gleichzeitiger Verminderung der Stab- und Segmentkernigen. Auch im Knochenmarksausstrich fällt die typische „PELGER-Struktur“ der Myelocytenkerne mit ihrem kompakten, pyknotischen Chromatinnetz auf, so daß auch diese Kerne als weitgehend ausgereift imponieren. Dasselbe findet sich an den eosinophilen Myelocyten. Mehrfach wurde auch eine Vakuolisierung an den PELGER-Myelocyten beobachtet. Das ganze Knochenmarksbild ist also das eines Myelocytenmarks, das man jedoch wegen der eigenartigen reifen Kernstruktur besser als pseudomyelocytäres Mark bezeichnet. Die PELGERSche Störung kommt beim Übergang der Promyelocyten zu den Myelocyten zum Vorschein. Die merkwürdige Dissoziation zwischen Reifung der Struktur und der äußeren Form der PELGER-Kerne, welche nicht entscheiden läßt, ob man die ganzen Zellen als reif oder unreif bezeichnen soll, hat die Frage nach der funktionellen Leistungsfähigkeit der PELGER-Zellen wachgerufen. Sie wurde von den verschiedensten Autoren an Hand von Reizversuchen mit Pyrufer (ZÜNDEL und STAHEL), mit Tuberkulin (LEITNER), ferner mit Hilfe der Oxydasereaktion sowie durch Phagocytoseversuche (LEITNER) geprüft. Aus allen diesen experimentellen Untersuchungen ergab sich, daß die PELGER-Zellen voll leistungsfähig sind. Natürlich wird in Reizversuchen die Linksverschiebung noch viel stärker; aber die „linksverschobenen“ PELGER-Zellen erweisen sich sowohl in der Oxydasereaktion als auch im Phagocytoseversuch als voll leistungsfähig. Damit stimmt auch überein, daß die anfänglich vertretene Meinung, die PELGER-Fälle seien Infekten, besonders der Tuberkulose gegenüber, sehr anfällig, heute nach Kenntnis einer großen Zahl völlig gesunder Fälle kaum mehr aufrecht erhalten werden kann. Doch ist darüber das letzte Wort wegen der verhältnismäßig kleinen Zahl der bisher bekannten Fälle noch nicht gesprochen. Es scheinen auch keinerlei tiefere Beziehungen zu anderen Blutkrankheiten, etwa zur Leukämie zu bestehen. Bisher ist nur ein einziger Fall mit gleichzeitiger myeloischer Leukämie durch W. HUBER bekannt geworden, der natürlich keinen Schluß zuläßt.

Vererbung, Voll- und Teilträger. In der Mehrzahl aller bekanntgewordenen Fälle ließ sich ein dominanter Erbgang unabhängig vom Geschlecht nachweisen, wie der beigegebene, von LEITNER untersuchte Stammbaum zeigt (Abb. 173). In diesem Sinne spricht auch die Tatsache, daß ungefähr 50% aller Familienmitglieder als mit der Anomalie behaftet, gefunden werden. Die seltenen Fälle, in denen keine Erblichkeit vorlag, könnten durch Neumutation oder außer-eheliche Zeugung bedingt sein. Auch möchte ich aus persönlicher Erfahrung darauf hinweisen, daß man bei schweren Erkrankungen des leukocytären Systems hin und wieder PELGER-ähnliche Zellen in größerer Zahl findet. So sah ich einen solchen Pseudo-PELGER bei einer tödlich verlaufenden Agranulocytose, der dieselbe Dissoziation der formalen und strukturellen Kerneifung aufwies, wie sie

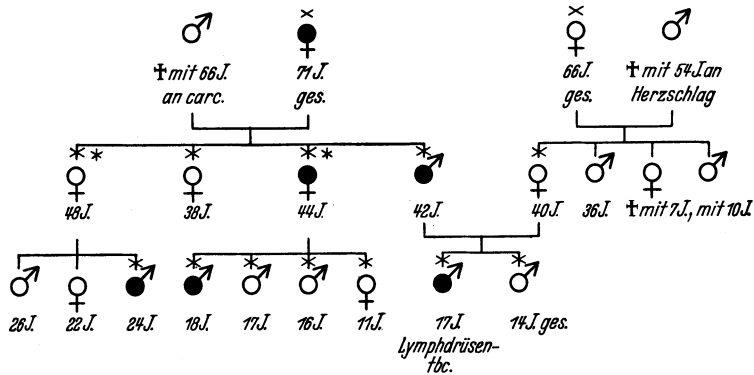


Abb. 173. Sippentafel der Familie Mell mit PELGERScher Kernanomalie. (Nach LEITNER u. GUGELOT.)

für die konstitutionelle Anomalie typisch ist. Daß auch rezessive Vererbung vorzukommen scheint, beweisen 3 Familien, bei welchen die Kinder die Varietät aufweisen, die Eltern aber nicht (UNDRITZ). Von besonderem Interesse ist das Vorkommen von *Teilträgern*, das UNDRITZ an einem aus Graubünden stammenden Falle beobachtete. Er fand regelmäßig bei mehrfacher Auszählung zu verschiedenen Zeiten rund 10% aller Leukocyten oder rund 20% aller Granulocyten als typische PELGER-Zellen. Die extreme Linksverschiebung tritt in solchen Fällen natürlich nicht hervor, und die Diagnose der Teilträger muß sich allein auf die besondere Kernform und Kernstruktur der einzelnen PELGER-Zellen stützen. Später konnten UNDRITZ, ALDER und LEITNER bei manchen nicht Merkmalsträgern von PELGER-Sippen vereinzelte PELGER-Zellen im Blutbild feststellen. Man wird künftig auf solche „Mikroträger“ der Anomalie besonders achten müssen, wenn die Frage der Vererbung zu klären ist. Nach UNDRITZ kommt eine PELGER-Varietät auch bei Kaninchen als vererbbar Anomalie vor.

2. Die ALDERSche konstitutionelle Granulationsanomalie der Leukocyten.

Auf der 1. Internationalen Hämatologentagung in Münster berichtete ALDER über eine eigenartige Granulationsanomalie an den Leukocyten eines Geschwisterpaares, die sich in 2jähriger Beobachtung als völlig konstant erwies (Abb. 174 S. 382). Die neutrophilen und eosinophilen Zellen waren dabei deutlich größer als normal (13 bzw. 16 μ), das Protoplasma nicht ganz ausgereift und die Granulation bei allen Zellarten sehr verstärkt. Bei Färbung mit Pufferlösungen nach MOMMSEN war die Granulation nicht wie normalerweise am deutlichsten bei p_H 6,5 sondern genau so wie die toxische Granulation bei p_H 5 darstellbar. Besonders auffällig war die eosinophile Granulation, die nicht eosinophil, sondern basophil

war und aus großen Körnern bestand, wie sie sonst nur bei ganz jungen Myelocyten vorkommt. Daneben fanden sich in manchen Eosinophilen noch kleinere, grünliche Granula. Interessanterweise war die azurophile Granulation auch in vielen Monocyten und Lymphocyten beträchtlich verstärkt. Das Knochenmark, untersucht durch Sternalpunktion, enthielt 80% myeloische Zellen und war vorwiegend myelocytär und promyelocytär. Die Verstärkung der Granulation kam auch bei diesen Vorstufen deutlich zum Ausdruck. Auch die eosinophilen Myelocyten wiesen an Stelle der roten eine dunkelblaue Granulation auf. ALDER faßt die Erscheinung als eine Reifungsstörung auf, da die massive Granulation alle Zeichen unreifer Granulierung zeigt. Die beiden Träger der Anomalie schienen gesund. Der eine davon, ein neunjähriges Mädchen, machte einen

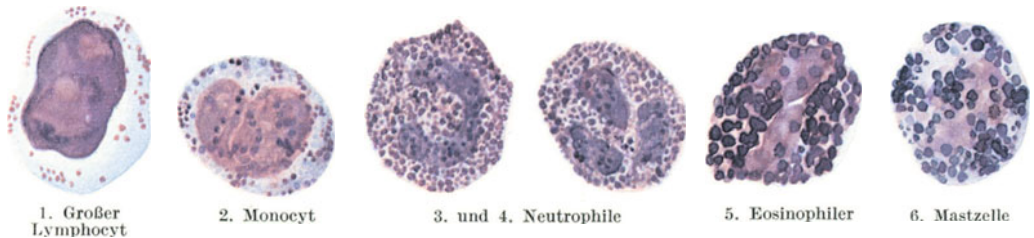


Abb. 174. Zellen mit konstitutioneller ALDERScher Granulationsanomalie. (Nach einem von ALDER zur Verfügung gestellten Präparat).

Scharlach mit normalem Verlauf durch. Die Anomalie scheint also bedeutungslos zu sein. Neben diesen beiden Vollträgern teilte ALDER später noch einen Fall mit *partieller Granulationsanomalie* ähnlicher Art mit, bei dem aber nur ein Teil der Zellen die verstärkte pseudotoxische Granulierung aufwies. Der Befund war über 8 Jahre konstant, ohne daß eine Ursache gefunden werden konnte. Bei der einzigen daraufhin untersuchten Tochter (andere Familienmitglieder waren nicht vorhanden) fehlte diese Veränderung.

III. Die infektiöse Mononukleose, i. M., Morbus PFEIFFER. (PFEIFFERSCHES DRÜSENFIEBER. LYMPHÄMOIDES DRÜSENFIEBER. MONOCYTENANGINA, LYMPHOIDZELLANGINA.)

Geschichte und Definition. Schon die hier gegebene Überschrift mit den Untertiteln bedeutet bereits eine entschiedene Stellungnahme zum vorliegenden Problem. Wie die zahlreichen Bezeichnungen zeigen, wurden die unter den verschiedensten Namen laufenden Erkrankungen hier unter den einheitlichen Krankheitsbegriff der infektiösen Mononukleose oder zu Ehren des ersten Entdeckers, des Morbus PFEIFFER, zusammengefaßt, obwohl noch in der allerneuesten Literatur diese allerdings von vielen Seiten her sich anbahnende Erkenntnis der Einheitlichkeit aller genannten Erkrankungen nicht geteilt wird. Daß ich mich auf diesen Standpunkt stelle, ist einmal der eingehenden Beschäftigung mit der neuesten Literatur, aber auch der eingehenden Betrachtung der selbst erlebten klinischen Bilder zu verdanken, die mehrfach Übergänge der einzelnen Formen der Erkrankung erkennen ließen. Endlich sind es die letzten Ergebnisse der Serologie und Bakteriologie, die eindeutig zeigen, daß hier eine einheitliche Erkrankung vorliegt. Damit hat ein klinischer Erkenntnisprozeß einen vorläufigen Abschluß gefunden in dem Sinne, daß die verschiedenen Krankheitsbilder mit ihrer vorherrschenden Manifestation an den Lymphdrüsen oder an den Tonsillen oder im Blut als eine einheitliche Erkran-

kung zweifellos infektiöser Genese aufgefaßt werden müssen. Eigentlich müßte die Erkrankung im ersten Band dieses Handbuchs im Rahmen der Infektionskrankheiten geschildert werden. Daß ich sie hier ausführlich darstelle, liegt einmal darin, daß sie dort noch vollkommen fehlt und 2. darin, daß die Hämatologie wesentlich zur Erkenntnis der Einheitlichkeit des Krankheitsbildes beigetragen hat.

Das Drüsenbild der Erkrankung wurde erstmals im Jahre 1889 von EMIL PFEIFFER, einem praktischen Arzt aus Wiesbaden, mit genialem klinischen Blick konzipiert und aus der Gruppe der zahlreichen symptomatischen Lymphadenitiden als besonderes Krankheitsbild eigener Art herausgehoben. Das Wesen der Erkrankung erblickte er in der Generalisation der Lymphdrüenschwellungen sowie in der begleitenden Leber- und Milzschwellung. Sein Drüsenfieber ist eine Infektionskrankheit mit stets gleichbleibendem Verlauf. Wenn nur eine Drüse allein erkrankt oder eine Drüse vereitert, dann handelt es sich eben nicht um die Infektionskrankheit „Drüsenfieber“, sondern um eine symptomatische Drüenschwellung, die sekundär nach lokalen Entzündungsprozessen auftritt. PFEIFFERS Erkenntnis wurde in der Folgezeit vielfach mißverstanden, fehlgedeutet und auseinanderdiskutiert, so wie es häufig bei zunächst intuitiv gewonnenen klinischen Erkenntnissen geht, bis die weitere Forschung greifbarere Beweise ihrer Richtigkeit beigebracht hat. So kam es, daß zunächst eine zweite Seite des Krankheitsbildes völlig getrennt davon eine eingehende Betrachtung erfuhr. DEUSSING beschrieb 1918 erstmals diphtherieähnliche Anginen mit lymphatischer Reaktion und 1922 brachte WERNER SCHULTZ seine Darstellung der Monocytenangina heraus, aus der später die lymphoidzellige Angina wurde. SCHULTZ selbst bestreitet auch heute noch den Zusammenhang mit dem PFEIFFERSchen Drüsenfieber, da PFEIFFER selbst in seiner Beschreibung nichts von Anginen erwähnt. Erst spätere Beobachtungen zeigten, daß gar nicht selten das PFEIFFERSche Drüsenfieber mit Anginen verläuft. Aber in Deutschland bricht sich diese Anschauung unter der starren Grenzziehung, die W. SCHULTZ seiner lymphoidzelligen Angina gegeben hat, nur langsam Bahn und ist auch heute noch nicht allgemein anerkannt. Die Einheitsauffassung des ganzen Krankheitsbildes ist nicht auf deutschem, sondern auf anglo-amerikanischem Boden zustande gekommen. SPRUNT und EVANS beschrieben 1920 unter dem Namen „Infectious mononucleosis“ eine besondere Infektionskrankheit bei Erwachsenen, meist Studenten, mit Drüenschwellungen und einem typischen Blutbild, das durch Leukocytose mit Lymphocytose und Monocytose gekennzeichnet ist. Ein Jahr später erkannten TIDY und MORLEY im Bild der infektiösen Mononukleose das alte PFEIFFERSche Drüsenfieber. Seitdem wird in der anglo-amerikanischen Literatur ganz allgemein die infektiöse Mononukleose als besondere Infektionskrankheit, die identisch mit dem PFEIFFERSchen Drüsenfieber ist, angesehen. In Deutschland haben sich vor allem CHEVALIER, GLANZMANN, LEHNDORFF und SCHWARZ dafür eingesetzt. War diese einheitliche Auffassung bis vor wenigen Jahren nur auf Grund klinischer Beobachtungen gewonnen, so brachte die jüngste Zeit die Bestätigung von anderer Seite. HANGANATZIU und DEICHER, PAUL und BUNNEL beschrieben das Auftreten einer besonderen Agglutinationsreaktion gegenüber Hammelblutkörperchen, die sich nur bei infektiöser Mononukleose, und zwar sowohl bei sporadischen wie epidemischen Fällen, bei Kindern sowohl wie bei Erwachsenen, fand. Vor kurzem gelang es BLAND, WISING, VAN DEN BERGHE und LIESSENS die Erkrankung, und zwar sowohl die sporadische wie epidemische Form, in gleicher Weise auf Affen zu übertragen zusammen mit dem Nachweis, daß es sich dabei um ein filtrierbares Virus handelt. Damit ist die Einheitlichkeit der verschiedenen Formen auch von der serologischen und bakteriologischen Seite her sichergestellt.

Wenn bei allen anderen Erkrankungen die angeführte serologische Reaktion negativ ausfällt, aber bei infektiöser Mononukleose, Monocytenangina und PFEIFFERSchem Drüsenfieber in gleicher Weise positiv ist und zudem die genannten klinischen Erscheinungsbilder bei Epidemien im Wechsel auftreten, so ist meines Erachtens an der Zusammengehörigkeit dieser Bilder nicht mehr zu zweifeln.

Das klinische Bild. Verbreitung, Vorkommen. Die i. M. ist, seitdem die Kenntnis dieses Krankheitsbildes bei den Ärzten gewachsen ist, eine sehr verbreitete, anscheinend in allen Ländern vorkommende Erkrankung. Sie scheint das männliche Geschlecht zu bevorzugen. Jedoch sind die Geschlechtsunterschiede nicht so groß, daß man daraus ein sicheres Gesetz ableiten könnte. Die Erkrankung befällt mit Vorliebe das Kindesalter und die jugendlichen Erwachsenen etwa bis zum 30. Lebensjahr. Jenseits dieser Grenze wird sie sehr selten. Im Kindesalter herrscht die reine Drüsenform (PFEIFFERSche Form) vor, während im Erwachsenenalter häufiger anginöse oder die rein febrilen Formen auftreten. Anscheinend bleibt nach dem Überstehen der Erkrankung eine dauernde Immunität zurück, was die Seltenheit der Erkrankung im höheren Alter erklärt. Bei Neueinschleppung der Erkrankung in eine bisher unberührte Bevölkerungsgruppe erkranken alle Altersstufen, wie eine Epidemie auf den Falklandinseln gezeigt hat. Die „lymphatische Reaktion“, mit der die Erkrankung im Blute einhergeht, ist nicht konstitutionell bedingt, sondern Folge der „Lymphotropie“ des Erregers. Das geht aus zahlreichen Beobachtungen hervor, nach welchen nach einer abgeheilten Monocytenangina später eine gewöhnliche Angina mit kräftiger neutrophiler Reaktion ohne Lymphocytose bei ein und derselben Person auftrat. Die Erkrankung tritt sowohl sporadisch als auch epidemisch auf. Wie bei anderen Infektionserkrankungen läßt sich auch beim Drüsenfieber kein Grund angeben, warum die Erkrankung da und dort plötzlich epidemisch auftritt und warum sie einmal wenig, einmal stark ansteckend ist. Epidemien sind vielfach beobachtet: Familienepidemien, wo außer den Kindern auch Erwachsene erkranken, letztere oft mit Angina und so den klinischen Beweis der Einheitlichkeit des klinischen Krankheitsbildes liefernd, ferner Schulepidemien (sogar von einem Lehrer verbreitet [SCHITTENHELM]), nicht selten bei Studenten, was der Erkrankung auch den Namen der „Studentenkrankheit“ eingetragen hat. Wie bei anderen epidemischen Infektionskrankheiten beherrscht auch beim Drüsenfieber der *Genius epidemicus* den Grad der Infektiosität und vielfach auch den Verlauf des klinischen Bildes. Anscheinend tritt die Krankheit im Frühjahr und Herbst gehäuft auf, wie auch HEGLER berichtet.

Verlauf. Nach einer Inkubationszeit von etwa 7—8 Tagen, die sowohl bei klinischen Fällen wie bei künstlichen Infektionen am Affen und Rückinfektion auf den Menschen (WISING) beobachtet wurde, und die mit geringen und verwaschenen Prodromalerscheinungen, wie Appetitabnahme, Kopfschmerz und Gliederschmerzen einhergehen kann, kommt es meist unter Halsschmerzen, Halskratzen oder Husten zum Fieberanstieg. Gleichzeitig treten oft Nackenschmerzen auf, die in einem meiner Fälle so häufig waren, daß die Diagnose Meningitis gestellt wurde. Tatsächlich kommt eine seröse Meningitis schon sehr frühzeitig dabei vor. Daneben bestehen allgemeine Schwäche, Kopf- und Gliederschmerzen, Schwindelgefühl, Erbrechen, Nasenbluten, Schlafstörung und Schweißausbrüche. Das *Fieber* verläuft weitgehend gesetzlos. Es bewegt sich meist auf mittlerer Höhe zwischen 38° und 39°, kann anfangs steil ansteigen und langsam absinken oder längere Zeit in starken Remissionen bestehen. Nicht selten klingt das Fieber im Verlauf von 4—7 Tagen ab, um dann nach einigen fieberfreien Tagen erneut einzusetzen. Die Neigung zu Rückfällen ist bei der i. M. außerordentlich stark. Das Wiederauftreten des Fiebers geht

gewöhnlich mit der Schwellung neuer Lymphdrüsengruppen einher. Das Allgemeinbefinden geht der Höhe des Fiebers weitgehend parallel. Bei Epidemien wurden auch fieberlose Fälle oder solche sehr leichter Art mit Eintagfieber beobachtet. Mit dem Einsetzen des Fiebers wird meist auch die *generalisierte Drüsenschwellung*, das Kardinalsymptom der Erkrankung, bemerkbar; sie ist manchmal das erste, immer aber das letzte klinische Symptom der Krankheit (CHEVALLIER). Es können also die Drüsenschwellungen dem Fieberanstieg vorausgehen, sich mit ihm gleichzeitig entwickeln, oder erst einige Tage später hervortreten. Gewöhnlich schwellen zuerst die Occipital- und Halslymphdrüsen an, später folgen oft unter erneutem Temperaturanstieg die Achsel-, Leisten-, Ellenbogendrüsen sowie die abdominellen und die Inguinaldrüsen nach. Die Drüsenschwellungen sind mittelgroß, von Nuß- oder Kirschgröße, und mittelhart, oft prall elastisch sich anfühlend. Die Drüsenschwellung wird vom Kranken als schmerzhaftes Spannungsgefühl empfunden. Wesentlich ist die Tatsache, daß die erkrankten Drüsen so gut wie niemals vereitern. Während die Entstehung der Drüsenschwellungen meist rasch in wenigen Tagen erfolgt, tritt die Rückbildung langsam, meist erst in mehreren Wochen oder Monaten ein. Oft schwellen die Drüsen erneut wieder an, und zwar in Gruppen systematisiert, was bei anderen Drüsenaffektionen kaum jemals vorkommt (STEFF und WENDT). Die Neigung zu Rezidiven oft noch nach Wochen oder Monaten ist bei keiner anderen Erkrankung so ausgesprochen wie gerade beim Drüsenfieber. Je nach der Lokalisation der befallenen Drüsengruppen hat man eine cervicale, axillare, inuinale, thorakale und abdominale Form der Erkrankung beschrieben. Parallel mit den Drüsenschwellungen tritt der *Milztumor* hervor, der etwa in der Hälfte der Fälle palpabel ist. Er kann ausnahmsweise im Vordergrund der Erkrankung stehen (*forme splénique* nach CHEVALLIER) und erweckt infolge der gleichzeitigen Blutbildveränderungen den Verdacht auf Leukämie; erst die serologische Reaktion oder die rasche Heilung deckt den Unterschied auf.

Gehören Fieber und Drüsenschwellungen zusammen mit den Blutbildveränderungen zu den konstanten gesetzmäßigen klinischen Erscheinungen der i. M., so kommen daneben vielfache variable Manifestationen vor, die das klinische Bild so vielgestaltig machen, daß man lange Zeit die Einheitlichkeit der Erkrankung nicht sah. In erster Linie ist die Lokalisation an den Schleimhäuten zu nennen. Neben einer nicht seltenen *Conjunctivitis* finden wir oft eine *Rhinitis* und *Pharyngitis*, beide nicht selten als Initialsymptome. Beteiligung der tieferen Luftwege ist dagegen sehr selten. Häufig ist die Mundschleimhaut in Form einer allgemeinen *Stomatitis* und *Gingivitis*, oft mit deutlichem *Erythem am Gaumen*, befallen. Die Stomatitis kann auch in Form einer *Aphthenerkrankung* verlaufen; es ist möglich, daß manche Fälle von *Stomatitis aphthosa* mit lymphatischer Reaktion des Blutes hierhergehören. Ich selbst sah einen Fall mit deutlicher Geschwürsbildung an der Zungenspitze, welche den Verdacht auf Agranulocytose erweckte. Über Ulcerationen im Mund berichtet auch OLESEN. Auch die Ohrspeicheldrüse kann miterkranken, wie Beobachtungen bei Epidemien von Drüsenfieber gezeigt haben.

Einer besonderen Besprechung bedürfen die Erscheinungen von seiten der *Tonsillen*, da diese ja vielfach zur Aufstellung besonderer Krankheitsbilder geführt haben, hauptsächlich deshalb, weil PFEIFFER selbst in seiner Erstbeschreibung Anginen nicht erwähnt hat. Beobachtungen bei Epidemien haben aber eindeutig gezeigt, daß Anginen zweifellos zum Bilde der Erkrankung gehören und nicht selten sogar das klinische Bild beherrschen. Nachdem außerdem die serologische Reaktion bei reinen Drüsenfällen sowie bei rein anginösen Fällen völlig identisch ausfällt, während alle anderen Infektionskrankheiten und alle anderen Anginen diese Reaktion nicht zeigen, so kann an einem

Zusammenhang der anginösen mit der PFEIFFERSchen Form heute nicht mehr gezweifelt werden. Die bei der i. M. beobachteten Anginen gehören den verschiedensten Formenkreisen an: Neben der rein katarrhalischen oder follikulären bis lakunären Form kommen pseudomembranöse, diphtheroide und sogar ulceröse Formen vor. Bei letzteren findet man die typische Fusospirillose im Ausstrichpräparat, welcher in diesem Falle die Bedeutung einer Sekundärinfektion zukommt. Sehr selten kommt es jedoch zu *Abscessen* im peritonissillären Gewebe; sie sind ebenso wie die seltene *Otitis media* durch Mischinfektion mit Streptokokken bedingt. Der Zeitpunkt der anginösen Erkrankung ist äußerst wechselnd. Neben Fällen, bei denen die Erkrankung scheinbar mit Angina beginnt, sieht man immer wieder Fälle, bei denen die Angina erst nach einiger Zeit hervortritt; in einem meiner Fälle trat sie als Rezidiv erstmals hervor.

Von seiten des *Verdauungstrakts* gehören Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Obstipation, seltener Durchfälle zu den typischen Erscheinungen. Manchmal bildet eine pseudoappendicitische Attacke den Anfang der Erkrankung. Eine *Leberschwellung* wird schon seit PFEIFFER zu den Hauptsymptomen der Erkrankung gezählt. Sie ist gewöhnlich nicht hochgradig, bei Kindern aber meist deutlich nachweisbar. In seltenen Fällen kommt es zum Bilde eines ausgesprochenen *Ikterus*. Zu den wenigen sicheren Fällen der Literatur kann ich hier einen eigenen anfügen:

25jähriger Mathematikstudent. Seit 4 Wochen Müdigkeit, Schlapheit nach körperlichen Anstrengungen, früher nie vorhandene leichte Gelenkschmerzen. Abnahme des Appetits, plötzliches Auftreten von hohem Fieber mit heftigen Kopf- und Gelenkschmerzen. Die Kopfschmerzen zogen vom Hinterkopf nach dem Nacken zu den Schulterblättern. 6 Tage nach Fieberausbruch trat ein rotleckiges Erythem auf, gleichzeitig schollen die Lymphdrüsen am Hinterkopf und Hals an; das Fieber stieg auf 40,2°, und es entwickelte sich eine Gelbsucht. Im Blutbild Leukocytose von 12500 mit typischer Lymphomonocytose von 72%; Hanganatziu-Deicher 1:160 positiv, Bilirubin 10,1 mg-%; Leber und Milz deutlich vergrößert. Nach 5 Wochen Klinikaufenthalt geheilt entlassen. 1 Woche nach Entlassung Rezidiv mit ulceröser Stomatitis und follikulärer Angina; neue Drüsenschwellungen am Hals, Temperatur 39°; diesmal kein Ikterus, nach 6 Tagen Abfieberung und nach 14 Tagen Heilung. Jedoch bestehen immer noch stark geschwollene Tonsillen und starke Lymphomonocytose von 57% bei normaler Gesamtleukocytenzahl. Erst nach Tonsillektomie tritt eine vollständige Abheilung und Restitutio ad integrum auch im Blutbild ein.

Häufiger als ein Ikterus wird das Drüsenfieber von einer *Nephritis* begleitet. Sie setzt schon frühzeitig in den ersten Krankheitstagen ein und verläuft leicht, aber oft mit einer ausgesprochen starken Hämaturie. Daneben besteht Albuminurie und Zylindrurie. Sie kann in Schüben verlaufen, geht aber immer in Heilung aus ohne ernstere Erscheinungen zu machen. Blutdrucksteigerung, Harnverminderung und Schlackenretention fehlen so gut wie immer. Im Gegensatz zu Streptokokkenerkrankungen verursacht das Drüsenfieber meist keinerlei oder nur geringfügige Erscheinungen am *Gesamtkreislauf*. Auch am *Nervensystem* wurde bis zu LEHNDORFFS zusammenfassender Darstellung 1932 keine organische Beteiligung gesehen. In jüngster Zeit liegen aber mehrfache Beobachtungen von GSELL und SCHMIDT und NYFELDT über eine meningeale Miterkrankung vor. Während LEHNDORFF so wie alle früheren Autoren die oft beobachtete Nackensteifigkeit als einen „Schmerzreflex zum Schutz der geschwollenen Drüsen“ ansieht, haben Lumbalpunktionen eine eindeutige Beteiligung der Meningen erwiesen. Man findet Pleocytose, Eiweißvermehrung und pathologische Kolloidkurven des Liquors. In dem von mir beobachteten oben geschilderten Fall fand sich eine stark pathologische Mastixreaktion von 1, 3, 5, 3, 3, 2, 1, 0, 0, 0 bei sonst normalem Verhalten des Liquors; gleichzeitig bestand zeitweise Benommenheit und Nackensteifigkeit. GSELL berichtet auch über encephalitische Erscheinungen sogar mit vorübergehender Facialisparesse. Einen positiven Kernig hat schon LONGCOPE 1922 beobachtet.

Von seiten der *Haut* wurden häufig Exantheme teils makulöser, teils papulöser Art gesehen; in dem oben geschilderten eigenen Fall handelte es sich um ein kleinfleckiges, scharlachähnliches Exanthem mit deutlichem Enanthem am weichen Gaumen. Vielfach wird der Ausschlag als roseolaartig oder mehr als urticariell oder Erythema multiforme ähnlich oder auch rubeolaartig beschrieben; Hautblutungen gehören nicht zum Bild der i. M.

Die bisherige Aufzählung der einzelnen Manifestationen der Erkrankung mag den Eindruck eines äußerst verschiedenartigen Krankheitsbildes erwecken. Trotzdem treten bestimmte Verlaufsarten und bestimmte Symptomgruppen meist zusammengeordnet hervor, so daß besonders in der anglo-amerikanischen Literatur unter Führung von TIDY 3 verschiedene Verlaufstypen als charakteristisch geschildert werden:

1. Die *klassische PFEIFFERSche Form* oder der *Drüsentyp* tritt hauptsächlich als epidemische Krankheit bei Kindern in den ersten Lebensjahren auf. Hohes Fieber, deutliche Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Lymphdrüsen besonders am Hals. Leber- und Milzschwellung stehen im Vordergrund. Der Verlauf ist meist kurz, die Krankheitsdauer beläuft sich nur auf mehrere Tage bis wenige Wochen.

2. Die *anginöse Form*, welche der *Lymphoidzellenangina (Monocytenangina)* von W. SCHULTZ entspricht, beginnt mit akuter fieberhafter Angina; die begleitende, manchmal auch vorausgehende Lymphdrüsenanschwellung wird oft übersehen oder als lokale sekundäre Lymphadenitis aufgefaßt. Die Angina ist meist pseudomembranös, aber auch lakunär oder ulcerös. Verwechslungen mit Diphtherie sind häufig. Die Fieberdauer ist meist länger als bei der reinen Drüsenform der Kinder. Die anginöse Form findet sich hauptsächlich bei jugendlichen Erwachsenen. Blutbild, serologische Reaktion, systematische Lymphdrüsenanschwellungen, sowie Milzschwellung beweisen aber auch hier die zugrunde liegende mit 1. identische Allgemeinerkrankung.

3. Die *rein febrile Form (Drüsenfiebertyphoid)* setzt ohne Lokalerscheinungen mit Mattigkeit, Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Erbrechen und Fieber ein. Häufig findet sich hier zwischen dem 7. und 8. Tag ein kleinfleckiges Exanthem, das hauptsächlich am Rumpf lokalisiert ist; Hepatitis und Nephritis begleiten diese Form häufiger als die anderen. Der oben geschilderte Fall ist ein typisches Beispiel dieser febrilen Form. Vielfach treten Drüsenanschwellungen und Milztumor hierbei erst im Laufe der Erkrankung deutlicher hervor.

Zweifellos ist die besondere Verlaufsart im Kindesalter durch die vom Erwachsenen verschiedene Reaktionsart des kindlichen Organismus bedingt, aber es herrscht auch heute noch bei manchen Autoren die Ansicht, daß es sich um verschiedene Krankheitsbilder handelt.

Neuerdings sind mir auch rudimentäre Verlaufsformen mit kurzem Fieber, leichter Schwellung der Nackendrüsen ohne charakteristischen Blutbefund zu Gesicht gekommen, die aber durch die eindeutig positive serologische Reaktion als Drüsenfieber erkennbar waren.

Die hämatologischen Befunde. Der Blutuntersuchung kommt beim Drüsenfieber aus mehrfachen Gründen eine besondere Bedeutung zu. Sie hat zuerst die Aufmerksamkeit auf eine einheitliche Betrachtung der vielgestaltigen klinischen Krankheitsbilder gelenkt, weil bei allen geschilderten Formen prinzipiell dieselben charakteristischen Veränderungen des Blutbildes vorliegen; sehr bald hat man erkannt, daß die Blutuntersuchung bei dieser Erkrankung deshalb diagnostisch äußerst wertvoll ist. Allerdings sind die Blutveränderungen bei Kindern im allgemeinen weniger ausgeprägt als bei Erwachsenen. Die Erkrankung alteriert hauptsächlich den leukocytären und reticuloendothelialen Apparat. Das rote Blutbild und die Blutplättchen bleiben in der Regel unberührt. Leichte

Verminderung des Hb und der Ery. kommen allerdings bei längerdauernder Erkrankung vor. Die Leukocytenveränderung dokumentiert sich zunächst in einer Vermehrung der Gesamtzahl, die in der Regel zwischen 10000 und 30000 liegt, aber vereinzelt sogar 80000 erreicht (STEFF und WENDT). An dieser Vermehrung sind die Neutrophilen meist nicht oder nur gering beteiligt, ja es gibt Fälle, in denen sogar eine absolute Neutropenie vorliegt. Auch die Gesamtzahl der Leukocyten kann im Beginn und vorübergehend auch im Verlaufe der Erkrankung auf unternormale Werte absinken. Die Vermehrung betrifft, wie der Name der Erkrankung besagt, die mononukleären Zellen (Lymphomonocyten), deren Zahl gewöhnlich zwischen 50—90% liegt. Der Ausdruck „Mononukleose oder Lymphomonocytose“ wurde deshalb geprägt, weil die Entscheidung über die Natur der vermehrt vorliegenden Zellen auch für den Geübten sehr schwer ist, ja unmöglich sein kann.

Ich erinnere mich noch sehr gut des ersten von mir gesehenen Falles dieser Erkrankung, die einen Kollegen während meiner Medizinalpraktikantenzeit in München 1923 betraf. Er erkrankte mit Angina, und das Blutbild ergab 90% mononukleäre Zellen. Wir drängten uns alle um das Mikroskop, und es entbrannte bald ein heftiger Streit darüber, ob diese Zellen Monocyten, Lymphocyten oder Lymphoblasten seien. Auch die Anrufung aller Autoritäten konnte keine Entscheidung bringen, und meine bis dahin große Hochachtung vor der morphologischen Hämatologie erlitt ihre erste Einbuße. Das Krankheitsbild war damals noch unbekannt, und die Mehrzahl glaubte an eine akute lymphatische Leukämie. Der glatte Verlauf und die baldige Abheilung belehrten uns eines besseren, und wir gaben uns mit dem damals von TÜRK geschaffenen Begriff der „Angina mit lymphatischer Reaktion“ zufrieden.

Zweifellos ist ein großer Teil der mononukleären Zellen zu den echten und reifen Lymphocyten zu rechnen. Daneben finden sich Lymphocyten mit viel größerem Protoplasmaleib, die man als große Lymphocyten bezeichnen kann. Als Besonderheit der Lymphocyten weist OSGOOD auf Bildungen von Höfen und fensterartigen Gebilden in den Lymphocytenkernen hin. Ein Teil der Zellen zeigt einen besonders lockeren Kernbau, der Nukleolen enthält. Man wird sie mit Recht als Lymphoblasten ansprechen. Viele der Lymphocyten sind an der charakteristischen groben vereinzelt Azurgranulation sicher als solche erkennbar. Daneben treten aber Zellen auf, die ein bläuliches Protoplasma ohne Granulation und einen großen oft mehrfach gelappten Kern besitzen. Der erste Eindruck ist der von Monocyten; es fehlt aber die für diese Zellen typische feine Azurbestäubung des Protoplasmas und, was ich für sehr wichtig halte, die feinkörnige Oxydasereaktion der Monocyten. Ich fand die geschilderten pathologischen Zellen stets *oxydasenegativ*. Manche Autoren halten sie für pathologische Lymphocytenformen, so CRÄMER auf Grund des Nachweises der SCHRIDDESchen Granula, andere für Vorstufen der Monocyten (Monoblasten GLANZMANNs). Vielfach werden sie unvoreingenommen als *Monocytoide* bezeichnet. Eine weitere Eigentümlichkeit des Blutbildes liegt in der mehr oder minder deutlichen plasmacellulären Umwandlung aller geschilderten Zellarten. Das Protoplasma ist häufig tiefblau gefärbt, zeigt eine perinukleäre Aufhellung und vereinzelte Vakuolen. Die eigentlichen typischen Blutmonocyten sind gewöhnlich nicht wesentlich vermehrt (Abb. 175).

Eine Klärung des Blutbefundes erbrachte die Untersuchung der erkrankten Lymphdrüsen durch Exstirpation am Lebenden. Wir verdanken darüber vor allem DOWNEY und STASNEY eine gründliche Untersuchung. Sie fanden eine starke Hyperplasie des lymphocytären und des Retikulumgewebes. In den lockeren Abschnitten fanden sich alle atypischen Formen lymphoider Zellen, wie sie auch im Blute vorkommen. In Ausstrichpräparaten dieser Drüsen finden sich freie Retikulumzellen sowie zahlreiche Übergangsformen zwischen diesen und normalen Lymphocyten. Ähnliche Veränderungen sind auch in der Milz beobachtet (SIGON). Ich selbst fand in einem Fall eine starke retikuloendo-

theliale Reaktion auch im Knochenmark, was an sich sehr selten ist. Dabei waren die Retikulumzellen häufig „monocytoid“ verändert und die Plasmazellen vermehrt. Aus all diesen Befunden geht eindeutig hervor, daß der Erreger des Drüsenfiebers eine starke Reizwirkung auf das lymphatische und retikuläre Grundgewebe ausübt. Die Vorstellung NYFELDTs, daß die im Blute auftretenden pathologischen Zellformen Übergänge zwischen Lymphocyten und Monocyten darstellen, muß dahin modifiziert werden, daß es sich nicht um Übergänge

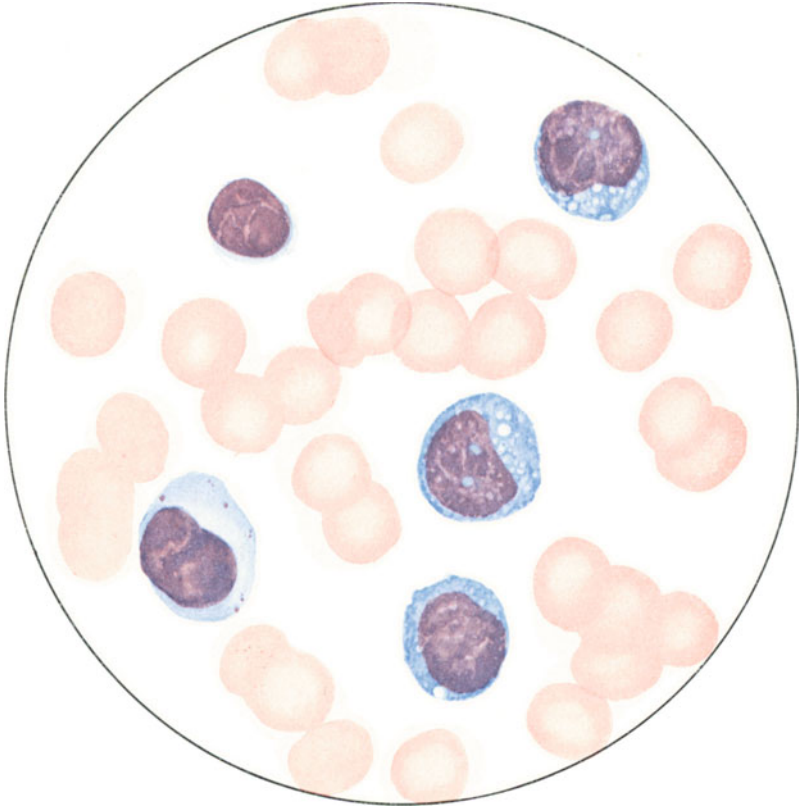


Abb. 175. Infektiöse Mononukleose (periph. Blut).

zwischen den reifen Endformen, sondern um Zwischenstufen in der Entwicklung primitiver retikulärer Zellen zu Lymphocyten und Monocyten handelt. Der spezifisch gerichtete Reiz trifft das retikuläre Grundgewebe der Milz, der Lymphdrüsen, der Leber und in seltenen Fällen auch des Knochenmarks; daraus entspringen Retikulumzellen, die in Richtung zum Lymphocyten, zu Plasmazellen oder zu Monocyten abgewandelt, aber nicht fertig gebildet sind. Im weiteren Verlauf der Erkrankung nehmen die atypischen Formen, entsprechend dem Nachlassen des Reizes, allmählich ab. Die plasmacellulären und monocytoiden Formen verschwinden langsam, und zuletzt beherrschen nur noch die Lymphocyten neben den Neutrophilen das Bild. Die „lymphocytäre Heilphase“ ist besonders hochgradig und langdauernd, oft noch nach Monaten nachzuweisen. Wenn auch die Neutrophilen zahlenmäßig meist wenig hervortreten, zeigen sie doch oft eine starke Linksverschiebung, die namentlich bei Kindern bis zu den Myelocyten gehen kann. Die Eosinophilen sind auf dem Höhepunkt der

Erkrankung meist vermindert, fehlen jedoch nicht ganz und treten in der Heilphase wieder stärker hervor.

Knochenmarksbefunde. Bisher liegen nur vereinzelte Untersuchungen an sporadischen Fällen vor. Die Mehrzahl der Beobachter wie HENNING, SCHULTEN, ROHR und KLIMA fanden lediglich eine Linksverschiebung im Granulocyten-system, aber keine dem peripheren Blut entsprechende Vermehrung mononukleärer Zellen. Im Gegensatz dazu fanden FREEMANN und MARKOFF eine Übereinstimmung von Mark- und Blutbild. In dem einen Falle FREEMANNs lag aber offenbar eine echte lymphatische Leukämie vor. In eigenen Untersuchungen fand ich eine starke Linksverschiebung des Granulocytenapparates, in dem einen oben bereits geschilderten Fall aber gleichzeitig eine starke Reaktion des Retikuloendothels auf dem Höhepunkt der Erkrankung. Die Markzusammensetzung war in diesem Falle folgende: Myeloblasten 3, Promyelo-cyten 9, Myelocyten 28, eosinophile Myelocyten 3, jugendliche 15, Stabkernige 14, Segmentkernige 5, Eosinophile 11, Lymphocyten 1, monocytoide 11, Plasma-zellen 10, lymphoide Retikulumzellen 10. Proerythroblasten 2, Erythroblasten 6, Normoblasten 23. Das fast völlige Fehlen der Lymphocyten im Markpunktat zeigt eindeutig, daß keine nennenswerte Verunreinigung mit peripherem Blut vorlag und die retikuläre Reaktion tatsächlich im Knochenmark bestand. Auch im Mark lag dieselbe Entwicklungsrichtung der Retikulumzellen vor, wie sie oben in den Lymphdrüsen geschildert wurde. Gewöhnlich führt die Erkrankung nur zur Reizung des Retikulums in den lymphatischen Organen, bei besonders starker Reizwirkung aber auch im Knochenmark.

Serologische Befunde. 1924 machten HANGANATZIU und 2 Jahre später unabhängig von ihm DEICHER die Beobachtung, daß Blutserum von Menschen, welche eine Seruminjektion erhalten hatten, artfremde rote Blutkörperchen von Hammel, Rind, Pferd, Kaninchen und Meerschweinchen in viel höherem Maße zu agglutinieren imstande war als Normalserum. Die Reaktion trat am 7.—8. Tage nach der Seruminjektion auf und erreichte am 12.—13. Tage ihren Höhepunkt, um erst nach Monaten allmählich wieder zu verschwinden. Besonders scharf war die Reaktion mit Hammelblutkörperchen, welche von normalen Seren überhaupt nicht oder nur in Verdünnung 1:4, nach Seruminjektion dagegen bis zur Verdünnung 1:250 agglutiniert werden. Die Reaktion (H. D.-Reaktion) schien für Seruminjektionen spezifisch zu sein, da 100 Kontrollen von Gesunden und anderweitig Erkrankten stets negativ ausfielen. Da machten PAUL und BUNNELL in Amerika die Beobachtung (1932), daß 4 Fälle von typischer Monocytenangina, die keine Seruminjektionen erhalten hatten, ebenfalls positiv reagierten. Zahlreiche Nachprüfungen bestätigten diesen Befund. Später ergab sich, daß alle Fälle von i. M., gleichgültig um welche klinische Verlaufsform es sich handelte, eine positive H. D.-Reaktion aufwiesen (POOLE und FINDLAY), während alle anderen Erkrankungen, auch solche, die ein der i. M. ähnliches Blutbild zeigen, wie Masern, Keuchhusten, Malaria, Agranulocytose, Lues, lymphatische Leukämie stets negativ waren. Die Reaktion ist also in hohem Grade für die i. M. pathognomonisch und ist deshalb differentialdiagnostisch von allergrößter Bedeutung. Die Originalmethode DEICHERS sei deshalb hier kurz angeben:

1 ccm der Serumverdünnung, welche 1:1, 1:2, 1:4, 1:8 usw. erfolgt, wird nach $\frac{1}{2}$ stündigem Inaktivieren des Serums bei 56° mit 1 ccm 5%iger Hammelblutkörperchenaufschwemmung gemischt; die Ablesung erfolgt makroskopisch nach 12stündigem Stehen bei Zimmertemperatur. Kontrollen mit Normalseren zeigen meist keine Agglutination oder höchstens eine solche bis zur Verdünnung 1:4. Ein Agglutinationstiter 1:8 ist nach DEICHER bereits als positiv zu werten. Nach unseren und anderen Erfahrungen ist ein Titer von 1:8 als Grenzwert anzusehen, ein Titer von 1:16 und mehr ist für i. M. charakteristisch. Höhere Grenzwerte der Literatur beziehen sich zum Teil auf abgeänderte Methoden.

Die Reaktion wird bei i. M. vom 4. Krankheitstage an positiv und verschwindet erst nach vielen Wochen bis Monaten.

Die Spezifität der Reaktion war bisher lediglich dadurch in Frage gestellt, daß sie auch nach ganz unspezifischen Seruminjektionen, wie geschildert, auftritt. Die allerjüngste Forschung von BAILEY und RAFFEL, STUART und Mitarbeitern, KRISTENSEN u. a. hat aber gezeigt, daß sich die Reaktion nach Seruminjektionen durch den Absorptionsversuch von der Reaktion bei i. M. unterscheiden läßt. Dieser beruht darauf, daß die für i. M. spezifischen Hammelblutkörperchenagglutinine zwar durch Rinderblutkörperchen, aber nicht oder nur in sehr geringem Maße durch Meerschweinchenniere absorbiert werden, während die nach Seruminjektion auftretenden Agglutinine in gleicher Weise durch Rinderblutkörperchen wie durch Meerschweinchenniere agglutiniert werden. *Damit ist der Beweis erbracht, daß bei i. M. tatsächlich spezifische, bei keiner anderen Erkrankung vorkommende heterophile Antikörper im Blutserum auftreten*, ein Befund, der für die weitere Erforschung dieser Erkrankung, aber auch für die Differentialdiagnose von größter Bedeutung sein dürfte. BUNNEL selbst hat 2000 Fälle alle möglichen Erkrankungen untersucht und niemals einen höheren Titer als 1:8 gefunden; dasselbe berichten BUTT und FOOD und zahlreiche andere Nachprüfer.

Ätiologie. Als Ursache der i. M. wurden zahlreiche Erreger angesprochen. So wurde die Erkrankung als eine Allgemeininfektion, bedingt durch die dabei häufig auf Tonsillen oder Ulcerationen wachsenden fusiformen Bacillen und Spirillen, aufgefaßt; teils hat man aus Drüsen Influenzabacillen oder diphtheroide Stäbchen gezüchtet. Aber für keinen dieser Erreger konnte der Beweis ihrer ätiologischen Bedeutung erbracht werden. Stärkere Beachtung fand die Entdeckung von AAGE NYFELDT, der aus dem Blute mehrerer Fälle ein Bakterium züchten konnte, das er *B. monocytogenes hominis* nannte, für das auch die Bezeichnung *Listerella* gebraucht wird. Es gelang damit, beim Kaninchen und Meerschweinchen ein Krankheitsbild zu erzeugen, dessen Identität mit der menschlichen Erkrankung jedoch von zahlreichen Nachuntersuchern bezweifelt wird. Auch konnte die ursprüngliche Angabe NYFELDTs, daß das Serum von an i. M. Erkrankten *Listerella*aufschwemmungen agglutiniere, von Nachuntersuchern nicht voll bestätigt werden. Zwar fand sich in einigen Fällen eine deutliche Agglutination, in anderen sicheren Fällen dagegen wieder nicht (KRISTENSEN). Die *Listerella* kommt also, wenn überhaupt, höchstens für einen Teil der Fälle als Ursache in Frage; wahrscheinlich handelt es sich jedoch nur um eine Mischinfektion. Von größerer Bedeutung ist die Entdeckung BLANDs, dem es 1931 gelang, mit Citratblut von an i. M. Erkrankten eine ähnliche Erkrankung bei Kaninchen zu erzeugen und durch weitere Überimpfung des Blutes der infizierten Kaninchen auf Affen die Erkrankung auf diese Tiere zu übertragen. Letztere zeigten das ausgesprochene Bild der fieberhaften Lymphdrüenschwellung mit Milz- und Leberschwellung, sowie das charakteristische Blutbild. 1939 gelang WISING die direkte Übertragung der Erkrankung auf Affen mit einem aus exstirpierten Lymphdrüsen erkrankter Menschen gewonnenen Material. Die Erkrankung konnte dann von Affe zu Affe in mehrfachen Passagen weiter übertragen werden. Besonders interessant und beweisend in der Arbeit WISINGs ist die Mitteilung einer *Laboratoriumsinfektion*, bei der sich ein Assistent bei Aufschneiden der Lymphdrüse eines infizierten Affen an der Hand verletzte. Nach einer Inkubation von 7 Tagen, welche genau mit der Inkubationszeit eines gleichzeitig neu infizierten Affen übereinstimmte, trat unter Fieberanstieg bis 38,6° zunächst eine Anschwellung der regionären, dann der übrigen Lymphdrüsen ein. Gleichzeitig trat das typische Blutbild auf und die H. D.-Reaktion wurde 1:250 positiv, und ein aus dem Lymphdrüsenmaterial

hergestelltes Antigen rief eine starke Hautreaktion hervor. Alle Versuche, aus dem Material einen Erreger zu züchten, schlugen fehl. Aus diesen geschilderten Versuchen von WISING stammte das Material von Erwachsenenfällen. Unabhängig von WISING gelang es v. D. BERGHE, LIESENS und KOVACS die Erkrankung eines 4jährigen Kindes, das an typischem PFEIFFERSchen Drüsenfieber litt, ebenfalls auf Affen zu übertragen und sogar den unbekanntem Erreger auf einem für Gelbfiebervirus geeigneten Nährboden (Hühnerembryonalgewebe und Tyrodelösung mit menschlichem Serumzusatz) fortzuzüchten; es handelt sich nach diesen Autoren um ein filtrierbares Virus, was die widerspruchsvollen bisherigen Befunde am besten erklären würde.

Eine zweite serologische Besonderheit des Drüsenfiebers liegt darin, daß in manchen Fällen die WASSERMANNsche Reaktion von der 2. Woche an positiv wird, um nach Abheilen der Erkrankung wieder negativ zu werden (HATZ, WAWERSIG, POOLE und FINDLAY). Die gleichzeitige Anstellung der H. D.-Reaktion schützt vor Verwechslungen mit Lues. In dem von mir beobachteten oben geschilderten Fall war auch der Komplementtiter nach VEIL und BUCHHOLZ stark vermindert (0,2), was sonst nur bei stärkster Antigen-Antikörperreaktion (Serumkrankheit, Rheumatismus) der Fall zu sein pflegt. Die Senkungsgeschwindigkeit ist ebenfalls stark erhöht, ebenso der Blutkupfergehalt (HEILMEYER).

Diagnose und Differentialdiagnose. Die Diagnose ist durch die Symptomtrias: Fieber, Drüsenschwellungen und Blutmononukleose auf eine feste klinische Grundlage gestellt und mit Hilfe der H. D.-Reaktion absolut zu sichern. Letztere hat alle früheren und oft erheblichen differentialdiagnostischen Schwierigkeiten, besonders gegenüber akuter lymphatischer Leukämie, Agranulocytose und PLAUT-VINCENTScher Angina, ferner gegenüber Röteln, Lues und anderen Exanthenen restlos beseitigt, so daß es unnötig erscheint, auf die einzelnen sonstigen Unterschiede im klinischen Bilde einzugehen. In Zweifelsfällen ist die H. D.-Reaktion mehrmals anzustellen, da sie vorübergehend negativ sein kann. Mindestens eine leichte Erhöhung des Agglutinationstiters über 1:8 wird man in der überwiegenden Mehrzahl aller Fälle finden; gänzlich negative Fälle sind selten (FOORD und BUTT, GOUNELLE und FOLLIN). Besonders wichtig ist die H. D.-Reaktion für die Frage nach der Stellung der *Monocytenangina*. Es ist kein Zweifel, daß die H. D.-positiven Fälle zur i. M. gehören. Dagegen hat SCHULTEN Fälle von *leukopenischer Monocytenangina* mit negativem Ausfall der H. D.-Reaktion gesehen, die offenbar davon abzutrennen sind. Sie zeigen häufig neben einer ziemlich heftigen Angina eine diffuse Stomatitis mit oberflächlichen Ulcerationen. Im Blute fanden sich dabei ausgesprochene echte Monocyten und nicht die monocytoiden und plasmacellulären Formen der i. M. Dagegen sind die Neutrophilen stark vermindert, so daß Beziehungen zur Agranulocytose bestehen, von der sie aber durch den stets günstigen Ausgang, ferner durch die starke und typische monocytäre Reaktion, die bei Agranulocytose doch sehr selten ist, zu scheiden sind. Erst die Zukunft wird lehren, ob hier ein besonderes Krankheitsbild vorliegt.

Prognose und Therapie. Es gehört mit zu den Wesensmerkmalen der Erkrankung, daß sie immer und fast ohne Ausnahme günstig verläuft. Auch wenn das klinische Bild anfänglich schwer und besorgniserregend aussieht, namentlich bei starker meningeealer Beteiligung, so ist die Prognose doch fast stets günstig zu stellen. Allerdings ist die Rekonvaleszenz besonders langwierig, und recht oft halten Rezidive die endgültige Heilung auf. Vor kurzem wurde mir allerdings ein tödlich verlaufener Fall, der erste bisher sicher beobachtete, bekannt. Es handelte sich um einen Soldaten, der an einer nekrotisierenden Angina mit dem typischen Blutbilde, ebenso einem typischen Lymphdrüsenpunktat,

das reichlich Lymphocyten und Lymphomonocyten enthielt, sowie dem charakteristischen Sternalmarkpunktat, das lediglich eine reaktive myelocytäre Reizung erkennen ließ, erkrankte. Die H. D.-Reaktion fiel 1:128 positiv aus. Er kam mit hohem Fieber, septischem Allgemeinzustand und Kreislaufkollaps ad exitum. Die Autopsie deckte einen retrotonsillären Absceß auf, aus dessen Eiter Streptokokken gezüchtet werden konnten. In diesem tödlich verlaufenen Fall lag also die nur selten beobachtete Mischinfektion mit Streptokokken vor, die für den letalen Ausgang verantwortlich gemacht werden muß (ausführliche Veröffentlichung des Falles erfolgt durch SUNDERMANN). Ein durch Otitis und Sepsis komplizierter, tödlich ausgehender Fall wird auch von TRÉMOLIÈRES und Mitarbeitern erwähnt. Die Drüsenschwellungen und Blutveränderungen bleiben oft noch viele Wochen und Monate nach klinischer Heilung bestehen und zeigen, daß die Infektion noch nicht überwunden ist. Die Therapie beschränkte sich bisher auf eine symptomatische Behandlung der Angina und der Drüsenschwellungen. Bei meningeealen Erscheinungen ist Lumbalpunktion zu empfehlen. Von manchen Autoren werden Arsengaben auch in Form von Salvarsan gerühmt. Sulfonamidpräparate fand ich in eigenen Fällen wirkungslos. Bei stark verzögerter Heilung namentlich der anginösen Formen hat sich uns die Tonsillektomie bewährt. Sie scheint den Heilungsablauf vielleicht durch Entfernung des Eintrittsherdes, wahrscheinlich aber mehr durch Aktivierung der Abwehrkräfte wesentlich zu beschleunigen. LASSEN und THOMSEN berichten neuerdings über günstige Erfolge der Behandlung mit Rekonvaleszentenserum, das rasche Entfieberung bewirkt.

IV. Die Leukämien (Leukosen).

1. Allgemeines.

Historisches. Die Geburtsstunde der Leukämie als neuer Krankheitsbegriff fällt in das Jahr 1845. Wenn auch schon vorher vereinzelte Beobachtungen über weißblütige Veränderungen da und dort isoliert auftauchen, so hat doch erst RUDOLF VIRCHOW am deutlichsten in seiner 2. Mitteilung in der Medizinischen Zeitung vom Jahre 1846 unter dem Titel „Weißes Blut und Milztumoren“ das Wesen der abnormen Vermehrung der weißen Blutkörperchen im Blut im Zusammenhang mit der Wucherung der Milz als Bildungsstätte dieser Zellen gesehen und als pathologische Erscheinung *sui generis* gedeutet. Scharf nimmt er gegen den Engländer BENNET Stellung, der kurz zuvor das Bild der Weißblütigkeit ebenfalls veröffentlichte und als Pyämie ansah. Am Schluß der genannten Mitteilung VIRCHOWS steht der berühmte Satz: „Ich vindiziere damit für die farblosen Blutkörperchen eine Stelle in der Pathologie.“ Zweifellos wäre ohne VIRCHOWS Veröffentlichung der Leukämiebegriff zunächst im Pyämiebegriff untergegangen und damit das besondere Verhalten der Leukämie nicht zur Kenntnis gelangt. Und doch erscheinen uns die beiden Auffassungen der autochthonen leukämischen Wucherung einerseits und der pyämischen Reaktion, d. h. der reaktiven Vermehrung der weißen Blutkörperchen andererseits, noch bis in die Gegenwart herein als ein Gegenstand schärfster Diskussionen und schwierigster Trennungsversuche.

Von seiner ersten Beobachtung 1845 an hat sich VIRCHOW fortgesetzt mit dem Leukämieproblem beschäftigt. Der Name Leukämie tritt erstmals in seiner 4. Veröffentlichung auf, und 1850 unterschied er die beiden Formen einer *lymphatischen* und *lienalen* Leukämie. Im Anschluß an VIRCHOWS Veröffentlichungen wurden bald auch die ersten klinischen Fälle *intra vitam* in Deutschland diagnostiziert, so durch VOGEL 1851, nachdem schon FULLER 1846 und BENNET 1850 die ersten klinischen Fälle in England veröffentlicht hatten. Die Diagnose gründete sich dabei auf die Beobachtung stehen gelassenen, defibrinierten Blutes, wobei sich nach einiger Zeit die stark vermehrten Leukocyten oben ansammeln, eine Methode, die durch die Bestimmung der Blutkörperchensenkung heute wieder neu lebendig wird.

Die weitere Entwicklung über VIRCHOW hinaus ist durch die Entdeckung NEUMANN'S 1870 gekennzeichnet, der die Miterkrankung des Knochenmarks bei „lienaler Leukämie“ erstmals an Hand der grünlich-grauen Verfärbung beobachtete. Diese Zusammenhänge wurden durch die Entdeckung der Färbetechnik (EHRlich) in der Folgezeit weiter geklärt. Scharf ließen sich jetzt die beiden Hauptformen der Leukämie, die *lymphatische* und die *myeloische*, trennen, was zugleich eine letzte Konsequenz der schon von EHRlich angebahnten

dualistischen Auffassung der Blutleukocyten in der Pathologie bedeutete. Ihre Fortentwicklung fanden diese Forschungen in der weiteren, feineren morphologischen Differenzierung der Blutzellen unter GRAWITZ, PAPPENHEIM, NAEGELI u. a.

Eine grundsätzlich neue Stufe in der Entwicklung des Leukämiebegriffes brachte die Entdeckung COHNHEIMS vom Jahre 1860 des Inhaltes, daß es Erkrankungen gibt, welche zwar dieselben Veränderungen an den Lymphdrüsen hervorrufen, wie wir sie bei lymphatischer Leukämie sehen, bei denen sich aber das Blut nicht als leukämisch verändert erweist. Er nannte diese Fälle Pseudoleukämien. Freilich waren unter diesem Begriff zunächst die verschiedenartigsten Erkrankungen wie spezifische Lymphome, Lymphosarkome und vor allem die Lymphogranulomatose zusammengeworfen, welche erst eine spätere Forschung klar getrennt hat. Aber die Tatsache, daß es echte leukämische Organveränderungen gibt, ohne daß die Leukocyten in das Blut ausgeworfen werden, wurde bald allgemein als richtig anerkannt. Damit war der Leukämiebegriff in seiner ursprünglichen Bedeutung ins Wanken geraten, denn die Weißblütigkeit erschien jetzt nurmehr als ein Symptom, das keineswegs wesentlich ist und ebenso gut fehlen kann. Neben die eigentliche Leukämie trat als wesensgleiche Erkrankung die aleukämische Lymphadenose und Myelose. Es fehlte nicht an Stimmen, die auf Grund dieser neuen Erkenntnis den Namen Leukämie überhaupt aufzugeben rieten und ihn durch Leukoblastose oder Leukose ersetzen wollten. Aber wie so häufig in der Geschichte der Nomenklaturen blieb auch hier der Name bestehen, obwohl sich sein begrifflicher Inhalt durch die neuen Erkenntnisse verschoben hatte.

Die letzte Etappe der Leukämiefrage betrifft die Erforschung ihrer Pathogenese. In ihr stehen wir heute. Sie hat in den letzten Jahren unter dem Eindruck einer Fülle experimenteller Arbeiten, welche vor allem die Tierleukämien betrafen, eine neue Wendung erfahren. Freilich ist trotz aller Arbeit das Doppelgesicht der Leukämie — als hyperplastische Systemerkrankung einerseits und als tumorartige Wucherung von Blutzellen mit metastatischer Ausbreitung andererseits — auch heute noch keineswegs in einer Richtung entschieden, wenn auch das Schwergewicht der experimentellen Forschungsergebnisse die Waage zugunsten der letzteren Anschauung stark zum Ausschlag gebracht hat.

Definition. Aus der geschilderten Entwicklung heraus ist das Krankheitsbild der Leukämie wie folgt zu definieren: Unter Leukämie verstehen wir heute ein Krankheitsbild, das durch eine irreversible Wucherung leukocytärer Zellen in verschiedenen Graden der Reife und der Abartung sowohl in den normalen Bildungsstätten aber auch außerhalb derselben mit oder ohne Ausschwemmung in das strömende Blut gekennzeichnet ist.

Einteilung der Leukämien. Wie alle Einteilungsversuche sind auch die bei Leukämien unternommenen unzulänglich, aber für eine geordnete Darstellung des Gebietes ein notwendiges Übel. Von rein klinischen Gesichtspunkten aus hat man von Anfang an zwischen den chronischen und akuten Formen unterschieden. Hämatologisch entsprechen die akuten Formen meist einem unreiferen Zellcharakter. Viel weniger bedeutungsvoll im Hinblick auf das Wesen der Erkrankung ist die Trennung in leukämische und aleukämische Formen, zwischen denen die subleukämischen mit nur geringer Ausschwemmung der Zellen ins Blut stehen. Das schärfste Einteilungsprinzip hat seit Einführung der hämatologischen Färbemethoden die Morphologie der leukämischen Zellen abgegeben. Danach unterschied man von Anfang an entsprechend der dualistischen Anschauung eine myeloische und lymphatische Leukämie, zu der unter dem Einfluß der trichocytären Lehre (V. SCHILLING) noch die Monocytenleukämie kam. Wegen der besonderen klinischen Verlaufsform wurde die Myeloblastenleukämie aus dem Rahmen der myeloischen Leukämie herausgehoben und als besondere Leukämieform zur Darstellung gebracht. Da es Myelosen gibt, bei denen eine besondere Untergruppe der myeloischen Zellen besonders stark im Vordergrund des Bildes steht, so hat man als selteneren Unterarten eine eosinophile, basophile Leukämie, ferner eine Erythroblastenleukämie und Megakaryocytenleukämie unterschieden. Eine besondere Stellung nehmen wenig-

stens klinisch diejenigen Leukämieformen ein, die mit tumorartigen Bildungen kombiniert sind. Hierbei gibt es solche der lymphatischen Reihe, also leukämische Lymphosarkomatosen, und solche der myeloischen Reihe, als deren typischer Vertreter das Chlorom zu nennen wäre. Unter Einbeziehung der leukämieartigen Erkrankungen des Retikuloendothels wären hier noch die Plasmazellenleukämie und als deren aleukämische Form das Myelom zu nennen, ferner die eigentlichen Retikuloendotheliosen, deren leukämische Formen in naher Beziehung zur Monocytenleukämie stehen. Sie sollen jedoch im Abschnitt der Erkrankungen des Retikuloendothels besprochen werden. Für die Zwecke der klinischen Darstellung der einzelnen Leukämieformen habe ich folgende Einteilung gewählt:

1. Myelosen:

- a) Chronische myeloische Leukämie (leukämische Myelose).
- b) Aleukämische Myelose (subleukämische Myelose).
- c) Chronische Myelose mit Hervortreten besonderer Zellformen:
Eosinophile Leukämie. — Basophile Leukämie. — Erythroblastenleukämie. — Megakaryocytenleukämie.
- d) Akute myeloische Leukämie (Myeloblastenleukämie).
- e) Myeloblastenleukämie mit Tumorbildung (Chlorom).

2. Lymphadenosen.

- a) Chronisch-lymphatische Leukämie (chronische leukämische Lymphadenose).
- b) Aleukämische Lymphadenose (subleukämische Lymphadenose).
- c) Akute lymphatische Leukämie.
- d) Lymphatische Leukämie mit Tumorbildung (Lympholeukosarkomatose).

3. Monocytenleukämie und Retikuloendotheliosen.

Vorkommen und Häufigkeit der Leukämien. Die leukämischen Erkrankungen sind zweifellos in starker Zunahme begriffen. In alten Statistiken, etwa der von v. LIMBECK aus dem Jahre 1896 wird berichtet, daß in den deutschen Universitätskliniken auf 10000 Erkrankte etwa 4 Leukämiefälle kamen, EICHHORST in Zürich fand zur selben Zeit etwa 10 auf 10000. Heute kommen in den meisten Kliniken etwa 50—200 Fälle auf 10000 Kranke. Man kann zwar eine Reihe von Faktoren aufzählen, die gegen eine echte Vermehrung der Erkrankung ins Feld zu führen sind, wie bessere Diagnostik, Verschiebung der Altersschichtung der Bevölkerung, ferner die Tatsache, daß heute Leukämien viel häufiger ins Krankenhaus eingeliefert werden, weil die früher unbekannte Bestrahlungstherapie nur dort sachgemäß durchgeführt werden kann.

Aber alle diese Gründe haben nur wenig Geltung, wenn man die Leukämiehäufigkeit in den letzten 12 Jahren betrachtet. Schon in dieser relativ kurzen Zeitspanne ergibt sich eine bedeutende Zunahme der Leukämiefälle, wie die vorstehende Statistik (Abb. 176) der Leukämiehäufigkeit an der Medizinischen Universitätsklinik Jena (nach Zusammenstellung meines Schülers JACOB) zeigt. Man könnte das für einen Zufall halten, wenn nicht auch anderenorts genau dieselbe Zunahme beobachtet worden wäre. So konnte CURSCHMANN vom Jahre 1918—1934 eine Vervierfachung der Leukämiefälle an seiner Klinik in Rostock feststellen. Denselben Anstieg beobachtete STAGELSCHMIDT an der Tübinger Klinik vom Jahre 1920—1933. LEAVELL berichtet über dasselbe in drei verschiedenen Krankenhäusern Amerikas, wobei die Zunahme von 1905—1914 bis 1924—1935 rund 100% betrug. Mir scheint bei aller Kritik der möglichen Fehlerquellen diese Übereinstimmung so zahlreicher Beobachtungen, wobei sich die äußeren

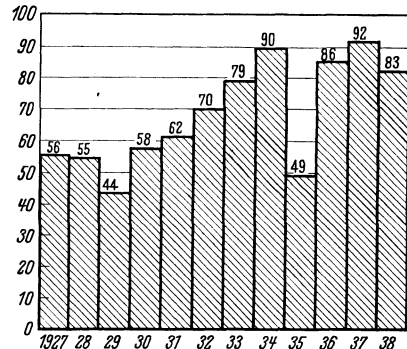


Abb. 176. Darstellung der Häufigkeit der Leukämie in den Jahren 1927—1938 an der Med. Univ.-Klinik Jena, berechnet auf 10000 Kranke.

Umstände der Diagnostik, der Altersschichtung, der Therapieeinwirkungen wie hier in Jena kaum geändert haben, doch für eine wirkliche Zunahme zu sprechen, wie sie auch für manche Carcinome, etwa die Lungencarcinome, heute eindeutig

feststeht. Nach gut übereinstimmenden Statistiken betragen die Leukämietodesfälle in den letzten Jahren 1—2 auf 100000 Einwohner (NIELSEN u. a.).

Geschlecht. Zahlreiche statistische Beobachtungen berichten übereinstimmend, daß Männer häufiger befallen werden als Frauen, etwa im Verhältnis 60:40. Am Material der Medizinischen Universitätsklinik Jena (100 Fälle) fanden sich 63% Männer und 37% Frauen. Für die lymphatischen Leukämien fanden wir sogar 68% Männer und 32% Frauen.

Alter. Hinsichtlich der Verteilung auf die verschiedenen Altersklassen besteht ein Unterschied zwischen den lymphatischen und myeloischen Leukämien. Während die myeloischen Leukämien das mittlere Alter bevorzugen, sehen wir

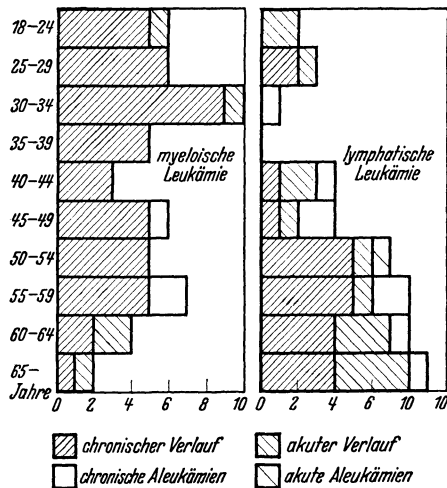


Abb. 177. Verteilung der Leukämiefälle der Med. Univ.-Klinik Jena auf die Altersklassen.

lymphatische Leukämien häufiger in höherem Alter, wie auch folgende Verteilungsstatistik der Fälle der Medizinischen Klinik Jena Abb. 177 zeigt, die gut mit den übrigen Beobachtungen übereinstimmt. Bei den Patienten über 60 Jahren findet sich in unserem Material die lymphatische Leukämie fast dreimal so oft wie

die myeloische Leukämie (17:6). Im allgemeinen werden akut verlaufende Leukämien im Kindesalter häufiger gefunden als im Erwachsenenalter. In der oben wiedergegebenen Altersstatistik der Medizinischen Universitätsklinik Jena kommt das nicht deutlich zum Ausdruck, da Patienten unter 18 Jahren gewöhnlich in der Kinderklinik Aufnahme finden. ENGELBRETH-HOLM fand unter 95 akuten Leukämien 26 Fälle unter 14 Jahren. Im Erwachsenenalter werden die akuten Leukämieformen seltener, um nach dem 50. Lebensjahr wieder stark zuzunehmen, was auch aus unserer

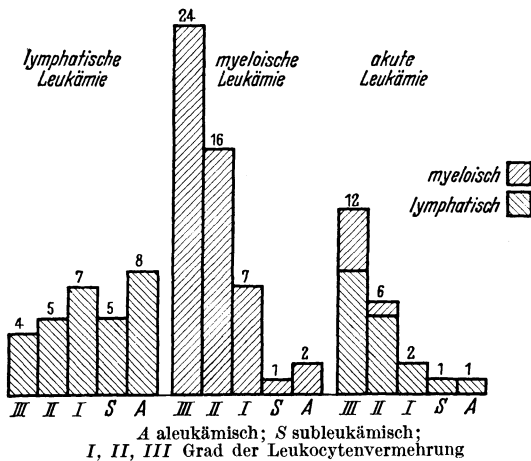


Abb. 178. Vergleich der einzelnen Leukämien in bezug auf die Anzahl der Leukozyten im Blut. (Material der Med. Univ.-Klinik Jena.)

Statistik hervorgeht. Im übrigen ist die absolute Häufigkeit aller Leukämien im Kindesalter etwa dieselbe wie bei Erwachsenen. Auch hier werden Knaben häufiger befallen als Mädchen in etwa derselben Verteilung (64:36). Dagegen ist der Anteil der lymphatischen Leukämien ganz bedeutend stärker, etwa 80% (WILLI). Auch verlaufen die Fälle viel häufiger aleukämisch.

Verteilung der einzelnen Formen. Von den sämtlichen Leukämiefällen der Medizinischen Klinik verliefen 22% akut, 78% chronisch. In anderen Statistiken

schwanken die Zahlen der akuten Fälle zwischen 14 und 38%, doch ist die Schätzung zwischen den beiden Formen stark von subjektiven Momenten abhängig. Im ganzen sind die myeloischen Leukämien häufiger als die lymphatischen. In unserem Material betrug das Verhältnis 54:46, KRUMBHAR und OSGOOD fanden 62:33, ROSENTHAL und HARRIS 67:28. Alle anderen Leukämieformen sind extrem selten. Was die Verteilung der leukämischen, sub- und aleukämischen Fälle betrifft, so überwiegen bei den Lymphadenosen die letzteren, bei den Myelosen dagegen die leukämischen, wie die Abb. 178 zeigt.

Bei Kindern sind dementsprechend die aleukämischen Lymphadenosen besonders häufig (WILLI).

Milieueinflüsse. MOSLER und ältere Autoren waren der Meinung, die Leukämie bevorzuge die unbegüterten Volksgruppen. CURSCHMANN dagegen fand sie gerade bei Notleidenden, Vagabunden und Obdachlosen ausgesprochen selten. Er hielt die Leukämie für eine Erkrankung der gesicherten Existenzen. In der Statistik der Medizinischen Klinik Jena findet sich eine ziemlich gleichmäßige Verteilung auf alle Berufsgruppen. Weder mangelhafte Hygiene, noch übertrieben üppige Ernährungsweise lassen sich bei den menschlichen Leukämien als verantwortliche Faktoren anführen. Bei den Tierleukosen ist ein deutlicher Einfluß der Eiweißmast unverkennbar (DOBBERSTEIN).

Dauer der Erkrankung. Für die chronischen Leukämien rechnet man von dem allerdings meist späten Zeitpunkt der Erkennung an im allgemeinen mit einer durchschnittlichen Lebensdauer von 3—4 Jahren. Doch sind Fälle bis zu 16 Jahren und mehr beobachtet worden (LEAVELL, MINOT u. a.). Die akuten Fälle gehen im allgemeinen in wenigen Monaten zugrunde. Doch ist der Übergang zu den chronischen Leukämien mit einer Dauer von 3—9 Monaten ein fließender.

2. Das Wesen der Leukämien.

Die Auffassung über die Natur der Leukämie dreht sich schon seit den ersten Anfängen dieser Erkrankung um zwei Pole: Der systematischen Hyperplasie einerseits und der metastasierenden, tumorähnlichen Natur andererseits. Wir finden beide Auffassungen im Keime bereits bei EHRLICH 1862 vertreten, der die lymphatische Leukämie als Systemerkrankung des lymphatischen Apparates ansah, in der myeloischen Leukämie dagegen eine ursprüngliche lokale Erkrankung erblickte, die erst auf „metastatischem Wege“ allmählich die anderen Organe ergreife. Erst um die Jahrhundertwende bricht sich unter Führung von PAPPENHEIM, HIRSCHFELD, SCHRIDDE, MEYER und HEINEKE, M. B. SCHMIDT u. a. die Auffassung der Systemerkrankung auch für die myeloische Leukämie Bahn, die dann von NAEGELI für alle Leukämien besonders scharf vertreten und bis vor wenigen Jahren zur fast allgemein anerkannten, herrschenden Ansicht gebracht worden ist. Diese Lehre wird von der Vorstellung beherrscht, daß das gesamte myeloische bzw. lymphatische Gewebe, wo es auch im Körper verstreut liege, unter der Einwirkung eines unbekanntes Reizes zu wuchern anfange. Darüber hinaus seien die alten embryonalen Blutbildungsorgane unter dem Einfluß dieses Reizes befähigt, im lymphatischen oder myeloischen Sinne wieder Zellen zu produzieren, also besonders in Leber, Milz und Lymphdrüsen. Aber auch sonst im Körper verstreute, primitive mesenchymale Zellen seien zu dieser Wucherung unter dem Einflusse des pathologischen Reizes befähigt. So erklärten sich die leukämischen Infiltrate, die man in den verschiedensten Stellen des Körpers auch außerhalb der embryonalen Blutbildungsorgane im Bindegewebe oder in der Muskulatur antreffe.

Gegenüber dieser Lehre der „hyperplastischen Systemerkrankung“ wurde von Anfang an eine zweite, gänzlich andere Auffassung der metastasierenden, tumorartigen Ausbreitung zuerst wohl von BANTI (1905) und RIBBERT (1907)

vertreten. Sie sahen das Wesen der Leukämie in einer primären, sarkomartigen Wucherung, von der aus dann die Zellen in die Blutbahn metastasieren, um sich dann „koloniasatorisch“ oder durch „Innidation“ (HELLY, ZIEGLER) in den befallenen Organen einzunisten. Auch bereits NEUMANN hatte die Vorstellung, daß die Leukämie aus der Wucherung *einer* Zelle des Knochenmarks entstehe. Demgegenüber wurde immer wieder auf das gleichzeitige Ergriffensein des ganzen Systems hingewiesen und auf die Gleichheit der leukämischen Metaplasie mit reversiblen reaktiven hyperplastischen Prozessen, wie sie sich bei der kindlichen Anaemia pseudoleucaemica und bei vielen Anämien und Infektionskrankheiten finde.

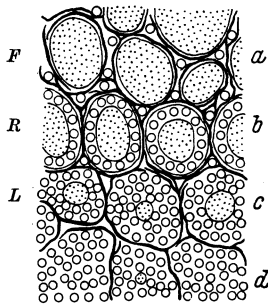


Abb. 179. Wucherung lymphatisch-leukämischer Zellen im Fettgewebe. (Nach APITZ.)

a–d bezeichnen die aufeinanderfolgenden Stadien. F Fettzellen, R Retikulumfasern, L Lymphocyten.

„Es kann daher die Ansicht, daß die myeloische Leukämie ein maligner Tumor sei, der auf dem Blutwege metastasiere, nicht einen Augenblick ernstlich in Frage kommen“ (NÄGGLI). Als besonders entscheidend wird auch der Umstand angeführt, daß die Metaplasie bei vielen Affektionen recht ausgedehnt angetroffen wird, ohne daß man jemals im Blute die dort wuchernden Myeloblasten oder Myelocyten beobachtet hätte. Daß die Dinge so schwierig liegen, ist auf Grund der Tatsache verständlich, daß die Grenze zwischen leukämischer und nichtleukämischer reaktiver Wucherung in vielen Fällen praktisch kaum zu ziehen ist.

Diesen Einwänden gegenüber stehen nun eine Reihe neuerer Beobachtungen, welche die Lehre der Systemkrankheit stark erschüttert haben. Wenn auch in der Mehrzahl der Fälle, die der Arzt oder Anatom zu Gesicht bekommt, bereits „das ganze System“ befallen ist, so

haben die modernen Untersuchungsmethoden, namentlich die intravitalen Punktionen gezeigt, daß der Beginn der leukämischen Erkrankung doch nicht so selten circumscrip lokal ist. So hat man vielerorts Formen von lymphatischer Leukämie gefunden, in denen nur eine einzige Lymphdrüsengruppe oder nur das Knochenmark ergriffen war. Besonders sind es die Fälle von Lympho-Leukosarkomatosen, die fließende Übergänge von Tumorbildung zu leukämischer Ausbreitung darstellen und die schon von STERNBERG als echte maligne Tumoren betrachtet wurden. Diese Fälle bilden auch heute die Hauptstütze für die Tumortheorie (s. S. 444). Auch histologisch läßt sich das Lymphosarkom nicht von der Lymphadenose trennen und das Vorwuchern der lymphatisch-leukämischen Zellen in manchen Geweben erinnert stark an das aggressive Wachstum maligner Tumoren, welche das befallene Gewebe zur Erdrückung bringt (Abb. 179).

Ein weiterer Punkt, der gegen die Theorie der Geschwulstbildung der Leukämie vorgebracht wird, ist der, daß die leukämischen Prozesse nicht wie maligne Tumoren metastasieren. Mit Recht wird aber auch hier auf die verschiedene Natur der tumorös wuchernden Zellarten hingewiesen: Bei der Leukämie wuchern nicht in Gewebsverbänden liegende Zellen, sondern Blutzellen, die gar nicht die Fähigkeit zur Bildung zusammenhängender Gewebe haben und damit knotenförmige Wucherungen im Sinne gewöhnlicher Metastasen gar nicht bilden können oder nur in Ausnahmefällen bilden (Chlorome, Lymphosarkome). Der Tumorcharakter der Leukämie trägt eben den Stempel der besonderen in diesem Falle tumorbildenden Zellen, die nicht Gewebszellen, sondern freie Blutzellen mit allen Besonderheiten ihrer Art sind. Eine weitere Stütze der Geschwulstnatur der Leukämien hat man in dem besonderen Verhalten des *Stoffwechsels* der Leukämiezellen gesucht. Irgendetwas Beweisendes ist aber aus diesen Untersuchungen, die meistens mit der WARBURGSchen Apparatur durchgeführt

wurden, nicht gewonnen worden, da die Blutzellen bereits unter normalen Verhältnissen von den übrigen Körperzellen abweichen und in bezug auf Atmung und Gärung sich wie embryonales Gewebe verhalten. Im übrigen sind die Resultate widersprechend (DALAND und ISAACS, FUJITA), was bei der besonders leichten Lädierbarkeit des Stoffwechsels der Blutzellen schon durch geringste Einflüsse ohne weiteres erklärlich ist. Ein wichtiges Merkmal maligner Tumorzellen, das den Stoffwechsel der Aminosäuren in bezug auf ihre sterische Konfiguration betrifft (KÖGEL) ist meines Wissens bisher für Leukämiezellen noch nicht untersucht worden. Auch ist die Tumorspezifität des KÖGELschen Befundes noch nicht genügend gesichert.

Daneben wurden auch morphologische Kriterien zur Entscheidung der Geschwulstnatur der Leukämiezellen herangezogen, so die Verschiebung des Verhältnisses von Kern zu Protoplasma und von Nukleolus zu Kern.

Es ist bekannt, daß Geschwulstzellen oft eine besondere Vergrößerung des Kerns und des Nukleolus aufweisen (CARPENTER und MAC CARTY). Ferner wurden Mitoseabnormitäten, wie asymmetrische und multipolare Mitosen, Versprengung von Chromosomen, Änderungen des Mitosewinkels, wie sie bei malignen Tumoren vorkommen, beobachtet (ANDRES und SHIWAGO, HITTMAR). Endlich sind die bekannten Reifungshemmungen und mangelnde Differenzierung der Tumorzellen auch bei Leukämiezellen, besonders bei der Myeloblastenleukämie zu beobachten. Trotzdem geht es nicht an, in diesen morphologischen Zeichen schon einen strikten Beweis für die neoplastische Natur der Leukämie zu erblicken. Alle die genannten Gründe hätten wohl schwerlich für die Tumornatur der Leukämien überzeugt, wenn nicht die allerjüngste experimentelle Erforschung der Tierleukämien eindeutige Beweise geliefert hätte.

Nachdem es ELLERMANN und BANG schon 1908 gelungen war, die Hühnerleukämie von Tier zu Tier zu übertragen, ist in den letzten Jahren auch die Übertragung bei Säugetieren möglich. Bereits bei der spontan auftretenden Mäuseleukämie kommen alle möglichen Übergänge zwischen echter Leukämie und lokalisierten Geschwülsten vor, wofür letztere aus denselben Zellen wie die Leukämiezellen bestehen. Auch bei den übertragbaren Hühnerleukämien erzeugt ein und dasselbe filtrierbare Agens teils Leukämie, teils Sarkome (FURTH, ROTHE, MEYER und ENGELBRETH-HOLM u. a.). Meist führt die intravenöse Injektion zur Leukämie, subcutane und intramuskuläre Injektionen dagegen zu örtlicher Geschwulstbildung. Die Mäuseleukämien können durch Zellen transplantiert werden, wobei diese auch bei lange fortgeführter Transplantation ihre spezifischen Merkmale hinsichtlich Morphologie, Blutinvasion und Bevorzugung bestimmter Organe beibehalten. So gibt es Stämme, welche die Leber gar nicht, andere, welche sie stark befallen. Auch hinsichtlich der Infiltration der Nieren, des Blutbildes, dem Vorkommen lokaler Tumorbildungen bestehen für jeden Zellstamm charakteristische und stets gleichbleibende Unterschiede (RICHTER und MAC DOWELL, FURTH, SEIBOLD und RATHBONE). Bei manchen Zellstämmen entstehen nach intravenöser Injektion Leukämien, bei subcutaner Injektion örtliche Geschwulstbildungen. Es erkrankt also nicht ein „System“ des Wirtsorganismus, sondern es entstehen Veränderungen, deren Ausbreitung und Charakter von der Art des transplantierten Zellstammes abhängig sind. Die weitere Ausbreitung erfolgt eindeutig auf dem Wege der Metastasierung. Das ist besonders deutlich von FURTH und KAHN bewiesen worden, welche durch Überimpfung einer einzigen Zelle eine Leukämie erzeugen konnten. Daß manche Organe, wie Milz, Leber, Lymphdrüsen besonders leicht befallen werden, hängt damit zusammen, daß diese Räume für die Ansiedlung von Blutzellen besonders gut geeignet sind, da sie ja schon den physiologischen Mutterboden für die Blutzellen darstellen. Die buchtenreichen Gefäßräume der retikulär

gebauten Gewebe bilden einen präformierten günstigen Lebensraum für die sich dort ansiedelnden tumorösen Blutzellen. Einen weiteren Beweis für die enge genetische Zusammengehörigkeit der Tierleukosen mit den malignen Geschwülsten haben die Versuche mit carcinogenen Substanzen erbracht. So ist es bei Mäusen geglückt, mit carcinogenen Stoffen (Benzpyren, Methylcholanthren) echte Leukosen zu erzeugen (FURTH und FURTH, MORTON und MIDER). In ähnlicher Weise wie die carcinogenen Stoffe, wirken auch Röntgenstrahlen Krebs und Leukämie erzeugend. In diesem Zusammenhang erscheint es deshalb wichtig, darauf hinzuweisen, daß Leukämiefälle beim Röntgenpersonal wiederholt beobachtet worden sind, und daß es KREBS, RASK-NIELSEN und WAGNER, sowie FURTH und FURTH geglückt ist, die Leukosemorbidity von Mäusen durch Röntgenbestrahlung erheblich zu steigern.

Betrachtet man diese Fülle experimenteller Ergebnisse, so muß man ohne weiteres zugeben, daß für die Tierleukosen der Beweis ihrer tumorösen Natur erbracht ist. Auch für die menschlichen Leukämien, die mit Tumorbildung einhergehen, wie Lympho-Leukosarkome und Chlorome, besteht an der Tumornatur wohl kein Zweifel. Da solche tumorbildenden Fälle, sowohl beim Tier, wie beim Menschen, durch zahlreiche Übergänge mit scheinbar rein systematisierten Leukämien verknüpft sind, so liegt es nahe, auch für diese eine neoplastische Genese anzunehmen. Freilich endgültig bewiesen ist diese Auffassung für die chronischen Leukämien noch nicht. Trotz der beobachteten Übergänge zu den tumorösen Formen läßt sich namentlich für die chronische Myelose aus der menschlichen Erkrankung kein Beweis ihrer neoplastischen Natur gewinnen, wie auch APITZ als Ergebnis seiner sehr gründlichen Studie betont. Was das Beweismittel der sog. Übergangsfälle betrifft, so kommt diesem keine allzu große Bedeutung zu. Man könnte damit ebenso gut den rein hyperplastischen Charakter der Leukämie beweisen, da es Übergänge von reaktiven hyperplastischen Prozessen in Leukämien mindestens ebenso viele gibt, als solche zu tumorösen Formen. Eine Hauptschwierigkeit für die Tumorauffassung der chronischen Myelose liegt in folgendem: Es gibt zahlreiche Fälle von chronischer Myelose, bei denen das metaplastische Milzgewebe genau denselben Aufbau wie das normale Knochenmarksgewebe zeigt, was ich auch auf Grund zahlreicher Milzpunktionen solcher Fälle bestätigen kann. Man findet darin die Zellen der weißen und roten Reihe, dazu Knochenmarksriesenzellen in ungefähr demselben Verhältnis wie normal, und man fragt sich, welche Zellart hier durch Metastasierung verschleppt sein soll und cancerös wuchern soll; man müßte also eine Stammzelle im Sinne der Unitarier annehmen, aus der alle Knochenmarkszellen sich dann herausdifferenzieren. Diese Stammzelle ist aber als wuchernde Zelle selbst in diesen chronischen Fällen kaum zu finden. Dieser Unterschied zwischen echter canceröser Wucherung einer bestimmten Leukämiezelle und metaplastischer nicht tumoröser Hyperplasie mit Wucherung verschiedener Zellarten wie Erythroblasten und Riesenzellen ist auch bei der Mäuseleukämie deutlich, die immer nur dann gegeben ist, wenn eine bestimmte Leukämiezelle, die übertragen wird, wuchert, im Gegensatz zur nicht übertragbaren myeloischen Metaplasie mit Wucherung *aller* Knochenmarkselemente (s. BARNES und LISMAN). Dieser Punkt war auch für NAEGELI das entscheidende Gegenargument gegen die Tumornatur der Leukämien „für die Auffassung der Myelosen ist es entscheidend, daß die gleiche myeloische Milz auch beim normalen Embryo und bei der heilbaren Anaemia pseudoleucaemica infantum nachgewiesen wird und dabei in einem so hohen Grade, daß niemand einen Unterschied gegenüber leukämischen Veränderungen feststellen könnte“. Die myeloisch leukämische Milz ist also oft von einer reaktiven metaplastischen Milz nicht unterscheidbar. Der einzige Unterschied liegt in der Irreversibilität des leukämischen Prozesses.

Betrachtet man aber die Endausgänge der chronischen Myelose, so tritt oft nach einem jahrelangen rein hyperplastisch erscheinenden Vorstadium die myeloblastische Wucherung hervor und führt zu einer Vernichtung der ursprünglich sich vermehrenden Knochenmarkszellen. Man sieht ein Zurücktreten der normalen reiferen Zellbildung, ein Verschwinden der Knochenmarksriesenzellen und dadurch das Auftreten einer hämorrhagischen Diathese, ferner eine Herabminderung der Erythropoese. Man hat also den Eindruck, daß der finalen tumorösen Myeloblastenwucherung ein jahrelanges hyperplastisches Vorstadium, das mehr den Charakter einer Systemkrankheit hat, vorausgeht. Die experimentellen Forschungen geben für diese Auffassung einige Hinweise. So ist es bekannt, daß die carcinogenen Stoffe in vielen Fällen zunächst nur eine Hyperplasie des leukopoetischen Apparates auslösen, bevor es zur übertragbaren Cancerisierung der einzelnen Zelle kommt. In den Versuchen von MACDOWELL, POTTER und VICTOR ließen sich zu der Zeit, in der die Spontanleukose ihrer Mäusestämme gewöhnlich auftrat, etwa in einem Lebensalter von 6 Monaten, ein steiler Anstieg des Stoffwechsels und charakteristische Veränderungen an den Retikulumzellen der Lymphdrüsen als erste präcanceröse Erscheinungen nachweisen. Es wäre also durchaus denkbar, daß die chronische Myelose und Lymphadenose erst das präcanceröse, zunächst rein hyperplastische Stadium der Leukämie darstellen, sozusagen als erste Antwort der blutbildenden Gewebe auf das unbekannte leukoseerregende Virus. Erst später kommt es bei weiterer Einwirkung zur eigentlichen Cancerisierung der Einzelzelle, die uns bei der chronischen Myelose in Form der Wucherung pathologischer Myeloblasten eindrucksvoll entgegentritt. Bei der Durchsicht eines Vortrages von RÖSSLE über vergleichende Statistik der Blutkrankheiten finde ich fast dieselbe Auffassung der chronischen Leukämien als präcanceröse Stadien vertreten.

Eine ähnliche Auffassung tritt uns bei MOESCHLIN und ROHR entgegen, der die chronische Myelose mehr für eine benigne Bildung hält, im Gegensatz zur malignen Myeloblastenleukämie. Eine ähnliche Meinung äußert auch WISEMAN, der auf dem Gebiete der lymphatischen Leukämien nur die Lymphosarkome und Leukosarkome als maligne Neubildungen ansieht, dagegen die lymphatischen Leukosen als mehr benigne Hyperplasien betrachtet wissen will, die durch eine erhebliche Neubildung ohne gleichzeitige Reifung charakterisiert sind, wobei er eine Stoffwechselanomalie ätiologisch annimmt. Bei den zahlreichen unzweifelhaften Übergängen, die zwischen diesen beiden Formen tatsächlich existieren, ist jedoch eine grundsätzliche Trennung mit völlig verschiedener Ätiologie kaum anzunehmen.

3. Ätiologie der Leukämien.

a) Erbllichkeit.

Bei einer Erkrankung, bei welcher wie bei den Leukosen exogene Ursachen in der Mehrzahl der Fälle nicht erkennbar sind, richtet sich naturgemäß die Aufmerksamkeit auf endogene Momente, die allerdings bei den Leukämien nicht viel deutlicher in Erscheinung treten, als exogene Faktoren. So bemerkt noch NAEGELI dieser Frage gegenüber skeptisch, daß bei der erheblichen Zahl leukämischer Erkrankungen allein nach den Gesetzen der Wahrscheinlichkeit ein Zusammentreffen mehrerer Fälle in einer Familie dann und wann einmal zu beobachten sein wird, ohne daß daraus auf eine sichere Erbbedingtheit der Erkrankung zu schließen wäre. In der Tat ist das meiste, was die klinische Beobachtung zu dieser Frage bis vor kurzem beigesteuert hat, keineswegs als entscheidend anzusehen. So kam PETRI 1933, der die bis dahin veröffentlichten

33 familiären Fälle der Literatur kritisch gesichtet hat, zu dem Schluß, daß man sich vorläufig weder für noch gegen die Bedeutung eines Vererbungsfaktors mit Bestimmtheit aussprechen könne. In 11 Fällen von 33 erscheint ihm allerdings die mehrfache Häufung innerhalb einer Familie als gesichert. Seitdem hat sich jedoch die Zahl der sicheren familiären Fälle erheblich vermehrt. So berichtet MORAWITZ über 2 Brüder mit chronischer lymphatischer Leukämie, STEINER über 2 Brüder mit chronischer aleukämischer bzw. subleukämischer Myelose, CURSCHMANN über chronische lymphatische Leukämie bei Vater und Sohn, WÜLLENWEBER über Myelose und Lymphadenose bei 2 Schwestern. Ähnliche Beobachtungen teilt ARDASHNIKOV mit, der zugleich auf Grund statistischer Berechnungen zeigt, daß das familiäre Zusammentreffen bei Leukämien doch wesentlich häufiger ist, als nach dem Zufall erwartet werden kann. Auffallend ist die Häufung lymphatischer Leukämien bei diesen familiären Beobachtungen. In allerjüngster Zeit teilten GOTTLIBE 1938 und LAUB 1939 Fälle von akuter bzw. subakuter Myeloblastose bei 2 Schwestern bzw. Mutter und Tochter mit.

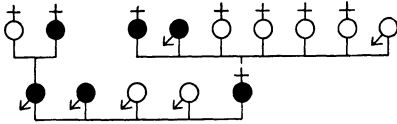


Abb. 180. Sippenfamilie einer Leukämikerfamilie nach DECASTELLO-WEISS.

Auch an der Med. Klinik Jena konnten wir eine akute lymphatische Leukämie bei Bruder und Schwester beobachten, die jeweils im selben Alter zum Ausbruch kam und in wenigen Wochen unter ganz ähnlichen Erscheinungen tödlich verlief. JELKE berichtet über eineiige Zwillinge, die beide im Alter von 5 Monaten kurz hintereinander an akuter lymphatischer Leukämie erkrankten und in wenigen Wochen ad exitum kamen. Die eindrucksvollste Beobachtung erbgesetzlicher Zusammenhänge stammt von I. WEISS aus dem Jahre 1927, die bisher wie DECASTELLO hervorhebt, gänzlich übersehen worden ist. Letzterer Autor ergänzte die Beobachtung von WEISS durch einen 6. Fall in dieser Familie. Wie vorstehende Abb. 180 zeigt, erkrankten in 2 Generationen 6 Mitglieder an chronischer lymphatischer Leukämie. Obwohl nur ein Fall zur Autopsie kam, erscheint die Diagnose überall gesichert, außer bei Fall 5, der aleukämisch und subakut im Alter von 14 Jahren verlief. Bei allen übrigen brach das Leiden im Alter zwischen 40 und 50 Jahren aus und verlief in einem Zeitraum zwischen 2 und 4 Jahren. Diese klinischen Beobachtungen haben durch die Erfahrungen der experimentellen Leukoseforschung an Tieren eine neue Beleuchtung erfahren. Die Untersuchungen an rein gezüchteten Mäusestämmen haben mit absoluter Sicherheit gezeigt, daß die Entwicklung der Leukosen erbgesetzlichen Verhältnissen entspricht. Bei systematischer Inzucht von Mäusestämmen konnte z. B. erreicht werden, daß in 18 Generationen bei 90% aller Mäuse, die über 6 Monate alt werden, eine Leukose in Erscheinung tritt (MACDOWELL). Kreuzte man das Männchen dieses Mäusestammes mit dem Weibchen eines anderen Stammes, bei dem nur in 1% Leukose auftrat, so entstanden in der nächsten Generation 43% Leukosefälle. Der Erbgang ist nicht rein chromosomal bedingt, da bei Verwendung eines Weibchens (statt Männchens) des Leukosestammes zur Kreuzung mit dem annähernd leukosefreien Stamm sich um 20% höhere Leukoseerkrankungsziffern ergaben. Die Zahl der Leukosen, die durch Weibchen vererbt werden, ist also höher als die durch Männchen vererbte. Auch die Leukämie bei Rindern läßt sich nach DOBBERTSTEIN bei manchen Rinderherden einwandfrei auf Erbeeinflüsse zurückführen. Überblickt man diese Studien bei Tierleukosen, so gewinnen die Beobachtungen am Menschen zweifellos ein anderes Bild, und die Frage des Vererbungseinflusses nimmt bestimmtere Formen an, ist aber im ganzen gesehen kaum größer als bei den meisten Infektionskrankheiten.

b) Exogene Einflüsse.

a) **Der Infekt.** Die Entdeckung der Leukämie durch VIRCHOW erfolgte auf dem Boden einer scharfen Abgrenzung gegenüber der Pyämie. VIRCHOWs Intuition einer autochthonen Wucherung der Leukocyten gegenüber der pyämischen Leukocytose schenkte dem Leukämiebegriff das Leben. Aber wenn auch VIRCHOW gegenüber dem Engländer BENNET, der die Leukämie der Pyämie gleichsetzte, den Sieg davontrug, so bewegte diese Frage doch immer wieder alle späteren Kliniker und Pathologen bis zur Gegenwart. Der Grund ist leicht einzusehen. Ist doch gerade das Verhalten der Leukocytenbildung am allerstärksten von Infektionen abhängig; beobachten wir doch immer wieder im Gefolge schwerer Infekte leukämoide Blutveränderungen bis zu 100000 Leukocyten und mehr, und dabei gleichzeitig auch leukämoide Metaplasien in den Organen, die von denen bei echten chronischen Leukämien nur schwer oder gar nicht unterscheidbar sind. Solange man in primitiver Weise den Leukämiebegriff nur im Sinne einer abnormen quantitativen Vermehrung der weißen Blutkörperchen im Blute auffaßte, war eine Trennung zwischen solchen extremen Infektleukocytosen und der Leukämie sicher nicht durchführbar, und man mußte den Infekt als Ursache mindestens der akuten Leukämien ohne weiteres anerkennen. Es erhebt sich aber heute auf Grund unserer tieferen Kenntnisse die Frage: Ist das, was klinisch und pathologisch gleich aussieht, auch wirklich wesensgleich? Die moderne Leukoseforschung, die in der Leukämie die Folge einer Cancerisierung der leukämischen Zelle sieht, ist natürlich der Auffassung eines Infektvorganges, wenigstens eines solchen durch banale Erreger, abgeneigt, während die Auffassung der Leukämie als Systemerkrankung oder als Korrelationsstörung der ätiologischen Bedeutung von Infekten einen viel größeren Spielraum läßt. Trotzdem hat NAEGELI, der am stärksten die Auffassung der Leukämie als Korrelationsstörung vertreten hat, mit 9 Gegenargumenten gegen die Infektnatur der Leukämie Stellung genommen (Blutkrankheiten 1931). Aber keiner von den 9 Gründen NAEGELIS ist wirklich beweisend. Am schwierigsten schien die Entscheidung bei den akuten Leukämien, welche schon STERNBERG als septische Erkrankungen von den übrigen Leukämien abgetrennt hat, und bei denen sich auch häufig Krankheitserreger aus dem Blute züchten ließen. In der Tat wird es dem Kliniker und in manchen Fällen auch dem Pathologen unmöglich sein, hier leukämoide Reaktionen und Leukämie zu trennen, wenigstens mit den bisherigen rein morphologischen Methoden. Freilich, die akute Paramyeloblastenleukämie hebt sich mehr und mehr als besondere Erkrankung aus der Schar leukämoider Reaktionen heraus. Hier treten stets ganz besonders entartete pathologische Zellformen auf, die keine geradlinige Beziehung mehr zu den normalen Leukocytenformen und -vorstufen erkennen lassen. Hier handelt es sich um eine Zellform, welche besonders stark die Zeichen maligner Entartung trägt, die durch den „Hiatus leucaemicus“ von den übrigen Leukocytenreifstadien geschieden ist, und die immer unheilbar ist. Der einzige „geheilte“ Fall von GLOOR zeigt aber auch hier, wie schwierig trotz allem die Unterscheidung gegenüber myeloischen Reaktionen, besonders bei der Agranulocytose, jener schwersten Markstörung mit myeloischer Heilreaktion, sein kann, und wie verschwommen die Grenzen klinischer Erkenntnis liegen. Freilich ist vieles, was früher unbedenklich als akute Leukämie gedeutet worden ist, heute mit Sicherheit davon zu trennen. So sind reaktive akute Lymphocytosen, wie sie etwa bei der infektiösen Mononukleose vorliegen, scharf unterscheidbar, wozu die Methode der intravitalen Punktionen wesentlich beigetragen hat. Auch die genauere morphologische Diffrenzierung der Zellformen läßt viele früher als akute lymphatische Leukämie gedeutete Fälle heute als Myeloblastenleukämie erkennen.

Was die Erregerbefunde bei Leukämien betrifft, so können diese schwerlich als ein eindeutiger Beweis der Infektgenese herangezogen werden. Ganz abgesehen davon, daß eine außerordentlich bunte Reihe der verschiedensten Erreger aus dem Leukämikerblute gezüchtet worden ist, ist in der Mehrzahl der Fälle ein Erregernachweis nicht geglückt. Bei der Schwere der Erkrankung, der Schwächung des Gesamtorganismus und besonders der mangelhaften Abwehrtätigkeit der pathologischen Leukocyten, ist eine sekundäre Bakterienbesiedlung ohne weiteres verständlich und erklärt die positiven Befunde zur Genüge. Daß freilich der Leukämieablauf durch Infekte beeinflussbar ist, zeigen die interessanten Beobachtungen, die neuerdings W. H. VEIL in seinem Werk über die streptomycotische Symbiose veröffentlicht hat. Freilich entscheidend ist dieser Einfluß auf den endgültigen Ausgang der Leukämie nicht. Als Beweis für die Infektnatur der Leukämien wurde vielfach auch auf das seltene endemische Vorkommen hingewiesen, für das ARNSPERGER im Enztal bei Pforzheim und NANTA in der Gegend von Toulouse Beobachtungen mitgeteilt haben. Da diese Beobachtungen jedoch gänzlich vereinzelt geblieben und außerdem bezüglich der Diagnose angreifbar sind (APITZ), so kann auch darin kein überzeugender Beweis gesehen werden.

Betrachtet man mit der modernen Leukoseforschung die Leukämien als Krebse der blutbildenden Gewebe, so müssen ätiologisch auch alle diejenigen Faktoren berücksichtigt werden, die zur Krebsentstehung in Beziehung stehen. Es würde hier zu weit führen, alle die sehr hypothetischen Krebstheorien anzuführen, aber im Zusammenhang mit der Frage des Infektes müssen doch einige Worte zur Virusgenese gesagt werden. Es ist bekannt, daß die Hühnerleukämien, ebenso wie Sarkome, wahrscheinlich durch ein und dasselbe ultraviolette Virus erzeugt werden können (STORTI und BROTTO). Da bei den Leukosen der Säugetiere eine Übertragung der Krankheit mit zellfreiem Material bisher nicht gelang, so sah man in der Hühnerleukämie etwas grundsätzlich anderes. Seitdem man aber auch bei Säugetiergeschwülsten ein Geschwulstvirus nachgewiesen hat und umgekehrt das Virus der Hühnersarkome sich zeitweise dem Nachweis entziehen kann, ist die scharfe prinzipielle Trennung gefallen. ENGELBRETH-HOLM und FREDERIKSEN ist es inzwischen außerdem geglückt, mit einem zellfreien Material, das unter anaeroben Bedingungen hergestellt war, Leukosen bei Tieren hervorzurufen oder wenigstens die spontane Leukoseentstehung bedeutend zu beschleunigen. Der gleiche zellfreie Extrakt wurde wirkungslos, wenn er vor der Injektion Sauerstoff ausgesetzt war. Weiterhin sprechen die immunologischen Verhältnisse bei den experimentellen Säugetierleukosen dafür, daß der Gedanke an ein erregendes Virus zum mindesten sehr naheliegend ist. Ob ein solches Virus, das nach den neuesten Untersuchungen kaum viel größer als ein Eiweißmolekül ist, freilich noch im Sinne eines „lebenden Erregers“ zu betrachten ist, oder nur mehr als ein katalytisches Agens, das sich innerhalb der cancerisierten Zelle vermehrt, gehört zu den noch schwebenden Problemen, zu denen die experimentelle Krebs- und Leukoseforschung vorgedrungen ist, und an denen auch der Kliniker nicht mehr achtlos vorbeigehen kann.

b) Benzol und Röntgenstrahlen. Die Beziehung der Leukämie zu den malignen Tumoren geht nicht nur aus der experimentellen Forschung hervor, sondern auch aus der Betrachtung derjenigen Noxen, welche in gleicher Weise Leukämien und Tumoren auszulösen imstande sind. Hierher gehören die cancerogenen Stoffe, deren Bedeutung für die experimentelle Leukoseerzeugung am Tier bereits geschildert wurde. In die Nähe dieser Stoffe gehört als einfachster Körper das Benzol. Für einen Zusammenhang von Benzol und Leukämie liegen verschiedene Beobachtungen vor. So teilt ÉMILE-WEIL einen Fall mit, der 15 Jahre Benzoldämpfen ausgesetzt war und 2 Jahre vor dem Tod mit Müdigkeit,

Mattigkeit und später mit dem typischen Bild einer myeloischen Leukämie erkrankte. In einem anderen Fall trat nach 5jähriger Arbeit mit Benzol eine akute Leukämie auf. Ähnliche Beobachtungen wurden von DELORE und BORGOMANO, SABRAZÈS, BIDEAU und GLANNÈS gemacht. FALCONER berichtet über eine typische lymphatische Leukämie nach Benzolvergiftung. Einen eigenen Fall möchte ich hier noch erwähnen. Es handelt sich um einen 19jährigen Holzbildhauer, der bei seiner Arbeit in seinem Atelier ständig einen Benzinmotor mit Benzolmischungen betrieb, wobei Benzin-Benzoldämpfe austraten, deren Geruch ihm oft unerträglich war. Er erkrankte an einer zunächst aleukämischen und später leukämischen Myeloblastose. Gleichzeitig lag eine rheumatische Endokarditis der Aortenklappen vor. W. H. VEIL hält dieses Zusammentreffen nicht für ein zufälliges, sondern für den Boden, auf dem die Benzoleinwirkung im Sinne einer Sensibilisierung des Organismus wirksam wird. Auch PENATI und VIGLIANI reihen unter die Erscheinungsformen der Blutbildveränderungen nach Benzol die Benzolleukämie ein. Ebenso ist auch APITZ von der ätiologischen Bedeutung des Benzols überzeugt, obwohl die Fälle recht selten sind und ein zufälliges Zusammentreffen keineswegs ausgeschlossen ist. Die Anerkennung des Benzols als leukämieerzeugendes Agens wäre schwerlich erfolgt, wenn nicht die tierexperimentellen Ergebnisse von LIGNAC und BÜNGELER auf die ätiologische Bedeutung dieses Giftes für die Entstehung der Leukämie hingewiesen hätten, obwohl diese Befunde von scharfen Kritikern, wie APITZ, als nicht ganz zweifelsfrei gewertet werden.

Mehr als die Benzolleukämie erscheint die Leukämie der Radiologen gesichert. NIELSEN fand bis 1932 16 beschriebene Fälle, wozu später noch weitere von EMILE-WEIL, WEITZ, LAUBRY und MARCHAL, sowie ENGELBRETH HOLM kamen. Besonders beweisend ist der Fall, den MAINGOT, GIRARD und BOUSSER mitteilen, weil er vorher einer dauernden Blutbildkontrolle unterlegen hat und die ersten Anfänge der Leukämie deshalb deutlich zu ersehen waren. Es handelte sich um eine Angestellte einer elektroradiologischen Firma, die von 1908—1933 ohne Unterbrechung dauernd röntgenologisch gearbeitet hatte. Die Leukämie entwickelte sich aus einer Leukocytose heraus, die zuerst zeitweilig, später dauernd vorhanden war. Die Entwicklung der Leukämie war sehr langsam und ging über 5 Jahre hin. Die ersten Blutbildveränderungen bestanden in starker Neutrophilie und Eosinophilie. In dem Fall von WEITZ (von SPINDLER als Röntgenschädigung bestritten) fand sich als Frühsymptom eine Baso- und Eosinophilie, daneben einige Myelocyten. Außer den angeführten 20 menschlichen Fällen liegen eindeutige tierexperimentelle Ergebnisse vor. KREBS, NIELSEN und WAGNER, sowie FURTH und FURTH zeigten, daß die Leukosemorbidity unter Mäusen bei universeller Röntgenbestrahlung bis auf das 8fache gegenüber den Kontrolltieren ansteigt. Gleichzeitig wuchs die Zahl der Sarkome auf das 7fache. Es ist nach diesen Beobachtungen kaum ein Zweifel darüber möglich, daß den Röntgenstrahlen eine ätiologische Bedeutung für die Leukoseentstehung zukommt.

4. Die klinischen Bilder.

a) Die chronische leukämische Myelose. (Chronische myeloische Leukämie.)

Die chronische myeloische Leukämie ist die häufigste und älteste bekannte Form der Leukämien, welche bereits den Erstbeschreibern VIRCHOW und BENNET vorgelegen hat. Sie wurde von VIRCHOW als lienale Leukämie bezeichnet und lief bis zur Entdeckung der Erkrankung des Knochenmarks durch NEUMANN unter diesem Namen. Erst danach wurden die „Milzzellen“ als „Knochenmarkszellen“ erkannt und die Erkrankung als Wucherung der „myelogenen Zellen“ gedeutet, welche erst sekundär in der Milz sich ansiedeln.

Vorgeschichte. Die Erkrankung setzt gewöhnlich so schleichend und unbemerkt ein, daß der Anfang des Leidens nicht feststellbar ist. Wenn die Kranken erstmals zum Arzt kommen, so findet sich fast regelmäßig schon ein ausgedehnter anatomischer Befund, der darauf schließen läßt, daß die Erkrankung schon viele Monate bis Jahre in ihren Anfängen zurückliegen muß. Wir wissen deshalb über die wirkliche Dauer der Erkrankung, sowie über die Art ihrer Entwicklung außerordentlich wenig. Unter dem Material der Medizinischen Klinik findet sich eine Krankengeschichte, die einiges Licht auf eine lange Entwicklung wirft.

Es handelt sich um einen 55jährigen Fabrikanten, der im Juli 1925 mit dem voll ausgeprägten Bild einer myeloischen Leukämie in die Klinik kam. Der sehr exakt angehende Patient berichtete spontan, daß bei ihm bereits vor 15 Jahren erstmals bei einer ärztlichen Untersuchung eine große Milz festgestellt worden sei. Bei Kriegsbeginn 1914 wurde dieser Milztumor bei der Einstellungsuntersuchung wiederum gefunden, und er wurde deswegen vom aktiven Dienst zurückgestellt. Er hatte schon damals zeitweise einen leichten Druck in der linken Bauchseite verspürt. Allmählich ist der Milztumor immer größer geworden und entpuppte sich als chronische Leukämie.

Man sieht daraus, daß in manchen Fällen die Entwicklung der Krankheit doch viele Jahre beansprucht. Das ist für unsere Angabe über die Dauer des Leidens wichtig, die sich gewöhnlich auf die Zeit vom vollentwickelten Bilde bis zum Exitus bezieht.

Unter den subjektiven Empfindungen, welche die Kranken zum Arzt führen, stehen die Beschwerden von seiten des großen Milztumors ganz im Vordergrund. Ich fand sie in unserem Material von 50 Fällen 38mal als Frühsymptom angegeben (76%). Gewöhnlich wird ein Druck- oder Völlegefühl im linken Oberbauch bemerkt, sehr häufig auch Schmerzen, die drückend, reißend oder stechend, manchmal auch als krampfartig geschildert werden. Sie strahlen den Rippen entlang nach hinten aus, fast nie dagegen in die Leistengegend oder Blase. Manchmal werden die Beschwerden mehr in die Nabelgegend, ja sogar nach rechts verlegt. Häufig ist es ein Gefühl der Enge im ganzen Leib, besonders beim Bücken und Sitzen; nicht selten ist es die allgemeine Anschwellung des ganzen Leibes, die zuerst auftritt: der Rockbund spannt beim Sitzen, der Leib drückt beim Bücken und ähnliche Angaben mehr. Die eigentliche Milzgeschwulst wird manchmal aber auch zufällig bei irgendeiner Untersuchung entdeckt oder der gut beobachtende Patient findet den Milztumor selbst: „Meine Milz wurde so groß, daß ich sie richtig in die Hand nehmen kann“, berichtete einer unserer Kranken, und ein anderer Patient konnte nachts nur mehr auf der linken Seite liegen, weil die große Milz bei Rechtsseitenlage auf den ganzen Leib drückte. Sehr häufig ist es der Druck auf die Nachbarorgane, der zu heftigen Beschwerden führt, in erster Linie von seiten des Magens. Über $\frac{1}{5}$ unserer Fälle (22%) klagte über Magensymptome in Form von Druck- und Völlegefühl in der Magengegend, besonders nach dem Essen, häufigem Aufstoßen und ähnlichem mehr. In 38% beherrschte starke Appetitlosigkeit das Bild, und in 16% wurde Erbrechen angegeben. Kein Wunder, daß recht häufig die Einweisungsdiagnose auf Magenleiden lautete und zunächst eine Röntgenuntersuchung des Magens ausgeführt wurde. Der Druck der Milz auf den Darm bewirkt Störungen in der Motorik in Form von Obstipation oder auch von Durchfällen. Daß die große leukämische Milz auch nach oben Druckerscheinungen auslöst und die Zwerchfellbewegung hindert, ist nicht selten und äußert sich in Atemnot, die freilich nicht nur mechanisch bedingt ist. Sie stand bei 16% unserer Fälle im Selbstbericht des Kranken. Aus älteren Berichten, die aus der Zeit stammen, in der die Leukämie noch zu den großen Seltenheiten gehörte, werden Milztumoren genannt, welche zur Diagnose Schwangerschaft Veranlassung gaben. Und ich selbst habe einen alten Gynäkologen gekannt, der einen großen Uterustumor operativ anging, und der zu seiner Überraschung eine riesige Milz vorfand, die bis ins kleine Becken

reichte. Daß der große Milztumor nicht selten auch durch Druck auf die abdominellen Gefäße Schwellungen der Beine auslöst, haben wir bei 18% unserer Fälle beobachtet.

Neben den Erscheinungen der abdominellen Raumbeengung ist es die hochgradige Mattigkeit, Müdigkeit und Schwäche, die zu den häufigsten subjektiven Symptomen der Leukämie gehört. Sie wurde 36mal unter unseren 50 Fällen (also in 72%) als Hauptsymptom angegeben. In einigen Fällen war sie so groß, daß die Patienten sich nicht außerhalb des Bettes halten konnten oder sich mühselig von Stuhl zu Stuhl schleppten und das nicht nur in den finalen Stadien der Erkrankung. Diese enorme Schwäche findet ihren objektiven Ausdruck auch in einer starken Gewichtsabnahme, die ich in 36% ausdrücklich anamnestisch angegeben fand. Sie beträgt nicht selten 20—40 Pfund und mehr. Die chronische Leukämie ist eine zehrende Krankheit, so daß nicht selten zuerst an Tuberkulose gedacht wird. Die Ähnlichkeit mit dieser Seuche wird noch größer, wenn die Kranken über häufige und sehr lästige Nachtschweiße klagen, was bei über einem Drittel unserer Kranken der Fall war. Wenn dazu Husten und subfebrile Temperaturen kommen, so versteht man, daß manche Patienten in Tuberkuloseheilstätten landeten, was ich zweimal erlebte.

Nicht ganz selten sind es Blutungen, die zuerst auf das Leiden aufmerksam machen. So fand bei 3 unserer Fälle die Entdeckung der Erkrankung durch den Zahnarzt statt, weil die Blutung nach einer Zahnextraktion sich kaum stillen ließ; 4mal war es Nasenbluten, das den Kranken zum Arzt führte, einmal bestand eine subkonjunktivale Blutung und 2mal eine Hautblutung. Ein Fall kam zum Gynäkologen wegen einer genitalen Blutung, die zur unvermeidlichen Curettage Veranlassung gab.

Daneben bestehen eine Reihe nervöser Symptome, wie wir sie auch bei Anämien finden, wie sie aber auch bei nicht anämischen Myelosen nicht selten sind. Hierher gehören: Kopfschmerzen, Ohrensausen, Gehörstörungen, Schwindel, Herzklopfen und Beklemmungsgefühle auf der Brust, schlechter Schlaf, Hautjucken, letzteres aber lange nicht so häufig wie bei der Lymphogranulomatose. In einem unserer Fälle wurde über schmerzhaftere Erektionen geklagt, und 2 kamen wegen Hämaturie infolge von Harnsäuresteinen in die Klinik.

Der objektive Befund. Das Äußere der Kranken bietet zu der Zeit, in der sie dem Arzt begegnen, meist schon deutliche Zeichen der zehrenden Erkrankung. Blässe, Abmagerung und Schwäche sind oft schon erkennbar, wenn es auch manchmal noch gut aussehende Myelosen gibt. Die Körpertemperatur ist häufig leicht erhöht, und manchmal kommen stärkere Temperatursteigerungen ohne bekannte Ursache vor. Letztere fast regelmäßig, bei stärkerem Zellerfall, häufig im Gefolge von Bestrahlungen. Völlig fieberfreie Fälle sind unter unserem Material eine Seltenheit. Das wichtigste Ergebnis der körperlichen Untersuchung ist der große *Milztumor*, dessen Fehlen zu den größten Seltenheiten gehört. Nur ÉMILE-WEIL und Mitarbeiter haben in der neueren Literatur eine echte myeloische Leukämie mit 109000 Zellen beschrieben, bei der keine palpable Milz-, Leber- und Drüsenschwellung vorlag, jedoch ergab die Punktion der nicht vergrößerten Milz bereits einen myeloischen Ausstrichbefund. Einen älteren Fall ohne fühlbare Milz teilten JAGIC und KLIMA sowie HIRSCHFELD mit. Aber im allgemeinen gehört der Milztumor zum konstantesten Symptom der *chronischen* myeloischen Leukämie, das viel häufiger ist, als der leukämische Blutbefund selbst. Er ist von beträchtlicher Größe und erreicht nach kurzem meist die Nabellinie. Die Auftreibung des Leibes, besonders der linken Oberbauchgegend, läßt schon bei der Inspektion das vergrößerte Organ vermuten oder erkennen. Bei der Palpation zeigt der Milztumor eine glatte Oberfläche, und die oft deutlich fühlbaren Milzkerben sichern die Diagnose. Im allgemeinen spricht

ein sehr großer Milztumor für Myelose, da die Milzen der Lymphadenose im Durchschnitt viel kleiner sind. Auf der Oberfläche des großen Milztumors finden sich nicht selten perisplenitische Auflagerungen, die palpatorisch und perkutorisch feststellbar und oft sehr schmerzhaft sind. Als weitere Milzveränderung sind Milzinfarkte vorhanden, die oft zu starken peritonealen Reizungen führen. So schildert NÄGELI einen Fall, der mit der Diagnose Perforationsperitonitis in die Klinik kam, bis bei Nachlassen der akuten Bauchspannung der leukämische Milztumor fühlbar wurde. Seltener sind Blutungen in die Milz, sowie Rupturen, die schon infolge geringfügiger Traumen eintreten können (HAMMESFAHR). Der große Milztumor bewirkt recht häufig Gefäßkompressionen und dadurch Stauungen im Leib und in den Beinen mit Ascites und Beinödemen. In der Ascitesflüssigkeit lassen sich leukämische Zellen, besonders Mastzellen nachweisen (MILCHNER, FURNESS und STEBBING).

Außer der Milz ist gewöhnlich auch die *Leber* an der myeloischen Metaplasie beteiligt und deshalb meist deutlich vergrößert und tastbar. Über eine leukämische Infiltration der Gallenblase berichtet GLOGGENGIESSER. Viel seltener sind die Lymphdrüsen befallen, das Fehlen von Lymphdrüsenanschwellungen gilt bei der myeloischen Leukämie als Regel. Trotzdem sind mehrfach myeloische Wucherungen in den Lymphdrüsen festgestellt worden, und Fälle mit ausgesprochenen Lymphdrüsentumoren wurden früher meist als gemischte Leukämien angesehen, was sich auf Grund des histologischen Befundes, welcher deutlich die myeloische Wucherung zeigt, keineswegs rechtfertigen läßt (LOPEZ FERNANDEZ und FUSTE).

Im *Skeletsystem* sind die Krankheitserscheinungen trotz der hochgradigen Ausdehnung der Myelopoese selten. Neben leichter Druckschmerzhaftigkeit von Sternum und Tibia wurden neuerdings auch objektive, röntgenologisch nachweisbare Veränderungen in Form feiner, periostaler Beläge in Verbindung mit fleckenförmigen Aufhellungen vor allen in den proximalen Enden der langen Röhrenknochen gefunden (DOUB und HARTMANN). Am Herzen und Kreislauf finden sich keine spezifischen Veränderungen, die über das, was man bei Anämien sieht, hinausgehen. Herzklopfen, Tachykardie, Dilatation und Herzgeräusche sind hier wie dort vorhanden.

In den *Lungen*, sowie auf der Pleura kommen seltene myeloische Infiltrationen vor, welche Anlaß zu Bronchitiden und zu exsudativer Pleuritis mit myeloischen Exsudatzellen geben können (ROEMHELD). Recht häufig finde ich in unserem Material Bronchitiden und Bronchopneumonien verzeichnet (15%). Es ist mir kein Zweifel, daß der Leukämiker dafür eine besondere Disposition zeigt. An Nieren und Harnwegen rufen klinisch weniger die häufigen leukämischen Infiltrate als vielmehr Reizungen durch das starke Uratsediment Erscheinungen hervor. Von leichten ziehenden Schmerzen entlang der Ureteren und in die Harnblase mit Abgabe von kleinen Harnsäurekrystallen bis zu großen Nierensteinanfällen findet man alle Übergänge. Schon VIRCHOW hat in seinem ersten veröffentlichten Fall einen Nierenstein festgestellt. Und auch in unserem Material finden sich mehrfach Angaben und Befunde von Nierensteinen. Sie sind Ausdruck des außergewöhnlich hochgradigen Leukocytenumsatzes, wobei die Zellkernsubstanzen als Harnsäure zum Vorschein kommen. Dementsprechend ist der Harnsäuregehalt des Harns stark erhöht, und ebenso ist die Blutharnsäure über die Norm gesteigert. Werte von 10 mg.-% und darüber sind keine Seltenheit. Wenn trotzdem gichtische Erscheinungen bei Leukämie kaum beobachtet werden, so erscheint mir das als ein Beweis, daß die Harnsäurevermehrung keineswegs die alleinige Ursache der Gicht ist. Im Harnsediment findet man außer den Harnsäurekrystallen häufig einzelne Zylinderbruchstücke und im Harn eine leichte Eiweißtrübung. Vereinzelt wurden Albumosen und sogar BENCE-JONESSche

Eiweißkörper (Verwechslung mit Plasmazellenleukämie oder Myelom?) gesehen (VON NOORDEN, BOGGS und GUTHRIE).

An den *Verdauungsorganen* bilden die durch Druck des Milztumors ausgelösten, bereits in der Vorgeschichte geschilderten Kompressionserscheinungen das Hauptsymptom. Über die seltenen leukämischen Infiltrate des Magendarmkanals berichten OTT und GLOGGENGIESSER (s. Abb. 181).

In der Mundhöhle finden wir bei der chronischen Myelose im Gegensatz zur akuten meist keine Infiltrate, sondern nur unspezifische Entzündungen der



Abb. 181. Leukämisches Infiltrat der Magenwand. (Nach GLOGGENGIESSER.)

Schleimhaut, Zahnfleischhämorrhagien oder Tonsillenschwellungen. Nur vereinzelt wurden echte myeloische Infiltrate der Tonsillen in der Pharynxschleimhaut und im Kehlkopf festgestellt (v. MÜLLERN und GROSSMANN, GLOGGENGIESSER, HIRSCHLAFF).

Hautveränderungen sind bei den Myelosen im allgemeinen selten. Neben unspezifischen Erscheinungen, wie Hautjucken, Hautblutungen, Urticaria wurde vereinzelt auch Herpes zoster gesehen, wofür man Blutungen oder leukämische Infiltrate in den Spinalganglien angeschuldigt hat. Hin und wieder kommen echte leukämische Infiltrationen der Haut in Form von linsen- bis erbsengroßen Knötchen vor. Sie scheinen im Gesicht, an Händen und Armen am häufigsten zu sitzen. Ich selbst sah einen Fall mit kleinen furunkelähnlichen Infiltraten an beiden Handrücken, sowie im Gesicht, die histologisch aus myeloischem Gewebe bestanden und auf BUCKY-Bestrahlungen gut abheilten. v. GOTTRON und HALLE wurde auf die traumatogene Entstehung der leukämischen Hautinfiltrate aufmerksam gemacht. So wurden sie besonders an Orten von Mückenstichen, an Kneif- und Stoßstellen, sowie an Verbrennungsstellen gesehen. PARADE und VOEGT beobachteten vor kurzem einen Fall, der im Bereich früher gesetzter Schröpfköpfe leukämische Hautbeete bekam (Abb. 183). PIERINI und DECO beobachteten eigenartige kokardenähnlich aussehende Hautinfiltrate.



Abb. 182. Plattenförmig konfluente Hautinfiltrate der spärlich behaarten Kopfhaut im Bereich des Stirnhirns. An der Stirn- und in der Schläfengegend einzelstehende, knötchenförmige leukämische Hautinfiltrate. Unter dem rechten Auge sieht man deutlich das von einem Mückenstich herrührende warzenförmige Infiltrat. (Nach PARADE und VOEGT.)



Abb. 183. Fünfmarkstückgroße, erhabene, scharf begrenzte leukämische „Hautbeete“ im Bereich der vorher gesetzten Schröpfköpfe. (Nach PARADE und VOEGT.)

Unter den *Sinnesorganen* wird am häufigsten das *Gehör* von der leukämischen Erkrankung betroffen. Schon bei Durchsicht unseres Klinikmaterials wurden in 20% aller Fälle Gehörstörungen in Form von Schwerhörigkeit, Ohrensausen, Schwindel angegeben. In der Literatur findet sich in 3—4% der Fälle die Angabe von Taubheit (Zusammenstellung bei HIRSCHFELD). LINDT teilt einen Fall mit, bei dem das plötzliche Ausbrechen von Ohrensausen, Schwindel und nachfolgender Ertaubung zuerst auf die Leukämie aufmerksam machte. Auch ich verfüge über einen derartigen Fall: Eine 63jährige Ehefrau machte eine leichte „Grippe“ durch und wurde im Anschluß daran schlagartig schwerhörig und in kurzer Zeit völlig taub. Dabei klagte sie über sehr starkes, dauernd bestehendes Ohrensausen: „es braust wie ein Schnellzug im Ohr“, und sie kann keine Ruhe mehr finden.

Die Blutuntersuchung ergab 804000 Leukocyten und im Ausstrich das typische myeloische Bild. Nicht ganz selten sind auch echte MENIÈRESche Anfälle, die bis zum Erbrechen führen.

Pathologisch-anatomisch liegen ihnen teils Blutungen, teils echte leukämische Infiltrate in den verschiedensten Abschnitten des Gehörorgans zugrunde. Auch das *Auge* wird von leukämischen Infiltrationen heimgesucht, und zwar sowohl Haut, wie Schleimhaut der Augenlider, ferner das retrobulbäre Gewebe der Orbita, was zu Exophthalmus führt. Aber auch der Bulbus selbst, sowie der Sehnerv bleiben nicht verschont. LIEBREICH hat zuerst auf Augenhintergrundsveränderungen hingewiesen, die er als Retinitis

leucaemica bezeichnet. Die Netzhaut ist dabei trübe und oft eigentümlich orange bis braunrot verfärbt. Manchmal sind weiße Beete als direkte

Netzhautinfiltrate erkennbar. Viel häufiger sind Augenhintergrundsblutungen, die zu Sehstörungen, ja bis zur Erblindung führen können. SAEMISCH sah eine Zerstörung des Glaskörpers durch eine massive Blutung. Am Sehnerven wurden leukämische Infiltrate, Stauungspapille und Atrophie beobachtet.

Am *Nervensystem* sind gröbere klinische Erscheinungen selten. Eine genaue neurologische Durchuntersuchung fördert jedoch leichtere Abweichungen häufiger zutage. Neuere amerikanische Autoren kommen bis auf 20%. Zweifellos hängt das sehr vom Eifer des untersuchenden Neurologen ab. Sie entbehren



Abb. 184. Leukämische Infiltration in einer spinalen Wurzel. (Nach TROEMNER und WOHLWILL.)

aber nicht objektiver anatomischer Befunde, wie die Arbeit von TROEMNER und WOHLWILL zeigt. Es handelt sich dabei teils um Blutungen, teils um echte leukämische Infiltrate im Gehirn, Rückenmark und in den peripheren Nerven. Bereits VIRCHOW schilderte bei seinem ersten Fall die multiplen und großen Gehirnblutungen. Wir haben einen Fall mit einer großen Blutung im Marklager des rechten Parietalhirns verloren. Er starb unter zunehmender Benommenheit im tiefsten Coma. Im Rückenmark wurden vereinzelt parenchymatöse Veränderungen gefunden. Häufiger sind Drückerscheinungen am peripheren Nerven durch Drüsenpakete, welche allerdings häufiger bei lymphatischer als myeloischer Leukämie vorkommen. Einbrüche in die Liquorräume wurden von BARKER, SCHWAB und WEISS, sowie von ROEMHELD gesehen. Der von dem letztgenannten Autor mitgeteilte Fall bot das Bild einer doppelseitigen Ischias mit Reflexausfällen, was durch Einmauerung der beiden Nervi ischiadici infolge enormer Wucherungen myeloischen Gewebes im Becken hervorgerufen war. Viel häufiger als die chronische Leukämie zeigt die akute Myeloblastenleukämie neurologische Komplikationen, wie dort geschildert wird.

Geschlechtsorgane. Beim Manne spielt der *leukämische Priapismus* eine große Rolle in der Literatur. In unseren Fällen wurden 2mal quälende und lang anhaltende Erektionen angegeben. Sie werden gewöhnlich auf thrombotische Vorgänge in den Venengeflechten der Corpora cavernosa zurückgeführt. Das kann für diejenigen Fälle zutreffen, in denen der Priapismus viele Wochen anhält

(KLEMMER, SALZER, BLUM) und alle nervösen Betäubungsmittel versagten, so daß sogar zum chirurgischen Eingriff (doppelseitige Incision der Corpora cavernosa) (WINIWARTER) geschritten werden mußte. In anderen Fällen läßt sich jedoch mit Belladonna-Opium u. ä. eine Besserung erzielen. Hier mögen nervöse Irritationen durch leukämische Infiltrate eine Rolle in der Genese spielen.

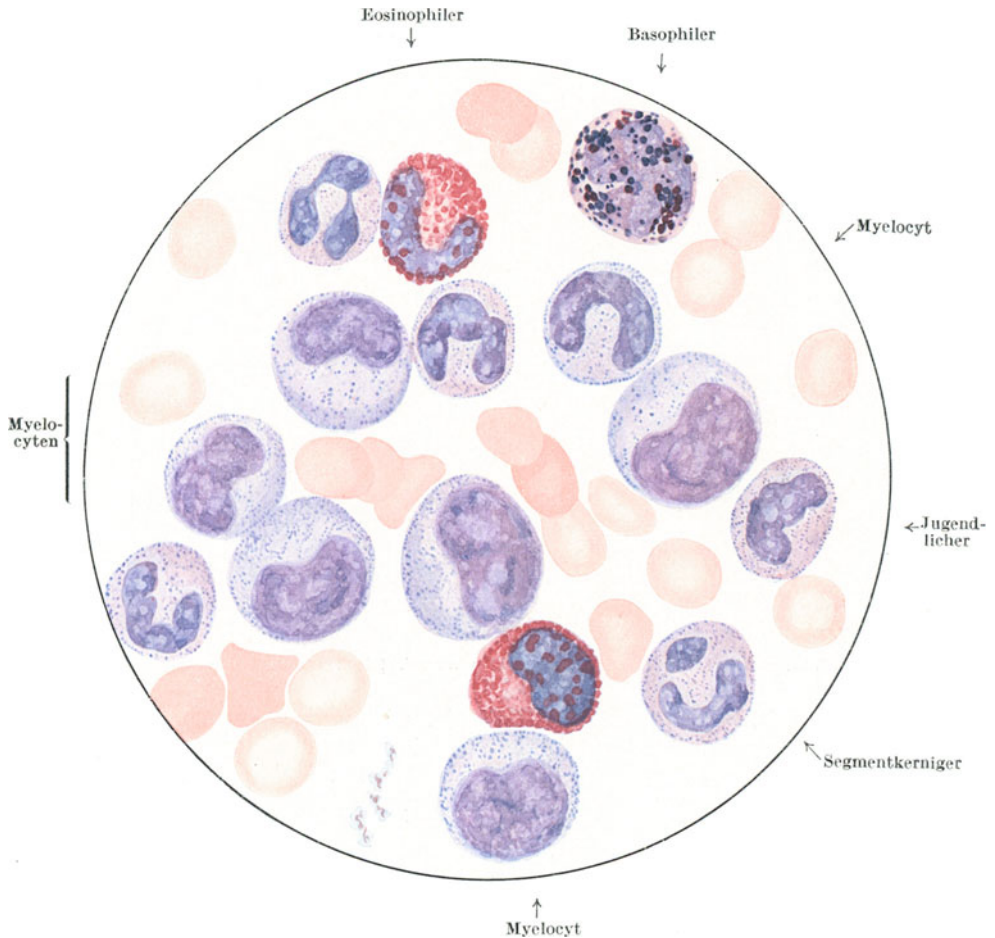


Abb. 185. Chronische myeloische Leukämie (peripheres Blut).

Häufig findet man bei Leukämikern ein allmähliches Erlöschen der Geschlechtsfunktion entsprechend der allgemeinen Schwere der Erkrankung. Bei der Frau spielen Menstruationsstörungen in Form von Fehlen oder Verstärkung der Regelblutung die Hauptrolle. Die Konzeption ist bei bestehender Leukämie meist herabgesetzt, und die Fälle von Schwangerschaft bei Leukämie sind extrem selten (SÄNGER, HERMAN u. a.). Eine Übertragung auf das Kind wurde niemals beobachtet. Schwangerschaft und Geburt können völlig normal verlaufen. Eine Unterbrechung der Schwangerschaft kommt nur bei lebensbedrohlichen Komplikationen oder schwerer Kachexie in Frage. Über eine akute Verschlimmerung mit Übergang in Myeloblastenleukämie unter einer Gravidität berichtet TSCHOPP.

Der Blutbefund. Das hervorstechendste und namengebende Symptom ist die hochgradige Vermehrung der Leukocyten. Wenn auch die „weiße“ Farbe des Blutes eine starke Übertreibung darstellt, so ist doch die Leukocytenvermehrung in manchen Fällen schon makroskopisch an dem blassen und klebrigen Blute erkennbar. Beim Verdünnen mit Wasser erscheint die sonst klare Blutlösung trübe, und beim Stehen ungerinnbar gemachten Blutes scheidet sich oben die weiße, gelbliche, oft ins Grünliche spielende Masse der Leukocyten ab, am schönsten erkennbar im WESTERGRENSCHEN Senkungsröhrchen. Bei mikroskopischer Betrachtung ist schon im Nativpräparat die Vermehrung der granulierten weißen Blutzellen zu sehen und bereits die Diagnose zu stellen. Bei

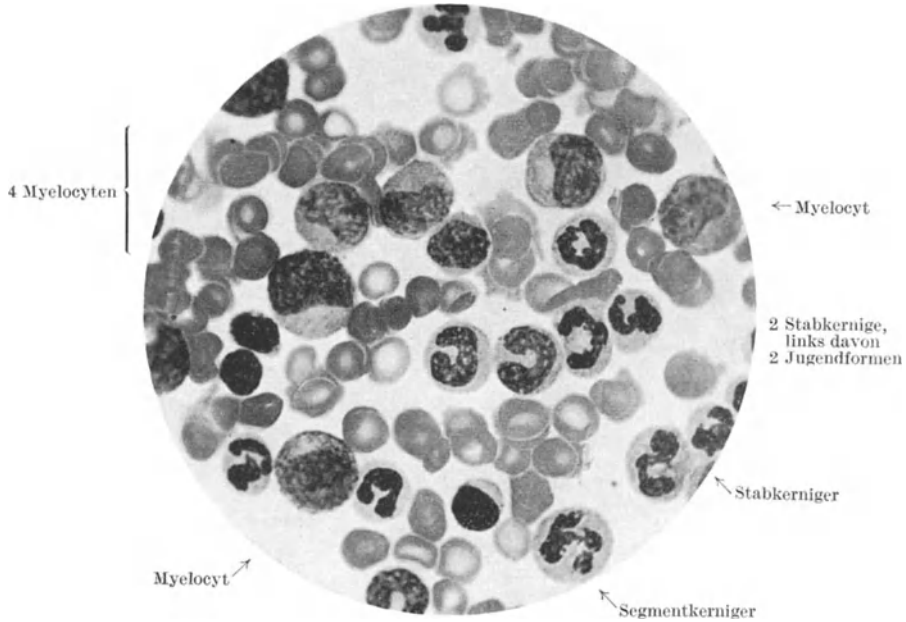


Abb. 186. Peripheres Blut bei chronischer myeloischer Leukämie.

längerem Stehen solcher vor Austrocknung geschützten Präparate schießen die aus der Granulasubstanz der Eosinophilen stammenden CHARCOT-LEYDENSCHEN *Krystalle* auf. Bei Zählung der Leukocyten findet man die enormen Zahlen bis 500000 und mehr. Das gefärbte Ausstrichpräparat (Abb. 185 und 186) läßt das bunte Bild der myeloischen Zellen erkennen. Vom Myeloblasten über die verschiedenen Myelocytenformen sehen wir alle Ausreifungsstadien bis zu den fertigen Neutrophilen, Basophilen und Eosinophilen. Die letzteren beiden Zellgruppen sind meist stärker als normal vertreten, und besonders das Auftreten einer größeren Zahl von Basophilen ist für die myeloische Leukämie schon als Frühsymptom charakteristisch. Die Lymphocyten treten im Blutausstrich hinter der enormen Menge myeloischer Zellen gänzlich zurück und sind beim Auszählen kaum mehr auffindbar. Die granulfreien Myeloblasten sind namentlich früher vielfach mit großen Lymphocyten verwechselt worden und haben dadurch zur Auffassung gemischtzelliger Leukämien Veranlassung gegeben. Die Monocyten treten ebenfalls im voll entwickelten Bild der myeloischen Leukämie ganz in den Hintergrund; manchmal ist ihre Abgrenzung gegenüber pathologisch veränderten Myeloblasten schwierig. Die verschiedenen Formen der myeloischen Zellen zeigen nicht selten einige Atypien in der Zellgröße und in der Ausbildung der

Granulationen. Eine Diskrepanz zwischen Kern- und Protoplasmareifung ist bei manchen Myelocysten unverkennbar. Mitunter sind auch Mitosen der Myeloblasten und Myelocysten im peripheren Blute anzutreffen. Die überwiegende Mehrzahl der Zellen gibt eine positive Oxydase- und Peroxydasereaktion. Nur ein Teil der Myeloblasten ist oxydasenegativ. Neben den Leukocyten finden sich im Blute der myeloischen Leukämie fast stets auch kernhaltige Rote (Normoblasten oder Erythroblasten, aber keine Megaloblasten), und zwar nicht nur bei Bestehen einer stärkeren Anämie. Ihre Anwesenheit, sowie das Vorkommen von

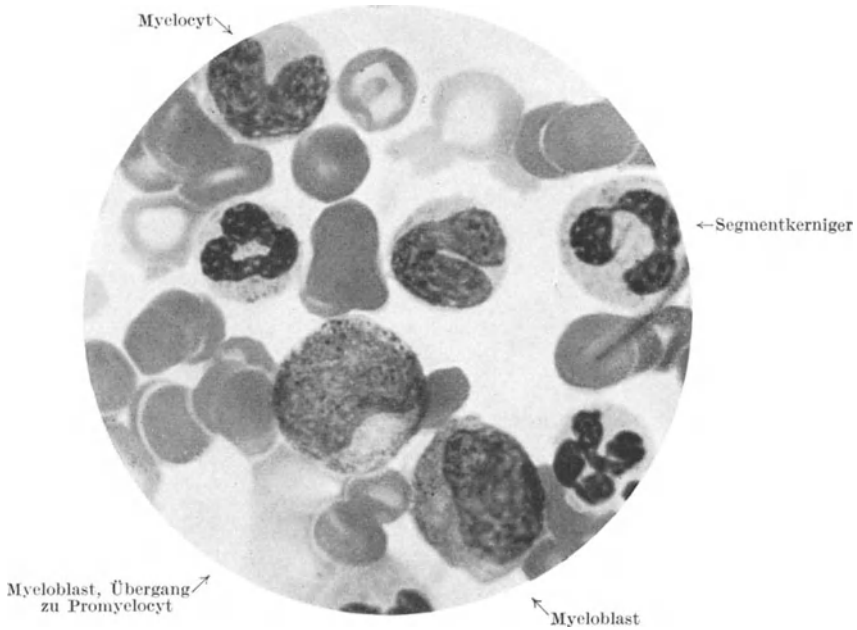


Abb. 187. Peripheres Blut bei chronischer myeloischer Leukämie.

Riesenzellen oder Bruchstücken derselben, zeigt die allgemeine schwere Störung des gesamten myeloischen Apparates, nicht nur der Leukocytenbildung an.

Der *Hämoglobingehalt* und die *Erythrocytenzahl* sind anfangs meist noch wenig verändert; in fortgeschrittenen Fällen entwickelt sich eine zunehmende Anämie mit einem Färbeindex um 1,0. An den Erythrocyten bemerkt man eine Anisocytose, in schweren Fällen auch eine Poikilocytose. Zweifellos ist der Untergang der schlecht gebildeten Erythrocyten beschleunigt. MORELLI und D'AMBROSIO haben das neuerdings durch die exakte Bestimmung der Umsatzfaktoren bewiesen. Trotzdem ist die Hauptursache der Anämie nicht in der gesteigerten Hämolyse, sondern in der primären Markstörung zu suchen. Manchmal geht die Anämie der Leukämieentwicklung voraus und präsentiert sich als schwer beeinflussbare „aplastische Anämie“, hinter der sich eine aleukämische Myelose verbirgt, deren leukämisches Bild oft erst im Endstadium offenkundig wird. Aber auch jahrelange polycytämische Vorstadien, die als Reizung des erythroblastischen Markgewebes durch die leukämische Wucherung oder die leukämische Noxe zu deuten sind oder eine parallele Mitbeteiligung des erythropoetischen Systems darstellen, sind bei myeloischen Leukämien mehrfach beobachtet worden (Literaturzusammenstellung dieser Fälle bei NAEGELI). Zum Teil liegt auch ein Eisenmangel im Blutserum vor, wie STODTMEISTER und

BÜCHMANN jüngst gezeigt haben, so daß auch an eine Anämiegenese ähnlich der Infektanämie gedacht werden muß.

In verschiedener Weise ist auch der *plättchenbildende* Apparat mit befallen: Anfänglich, auch oft noch in sehr fortgeschrittenen Fällen, sieht man Vermehrung der Plättchen, oft auf eine Million und darüber; ihr entspricht die Zunahme der Megacaryocyten auch in den extramedullären Bildungsstätten und das nicht seltene Vorkommen von Thrombosen. Beim weiteren Fortschreiten der Erkrankung, insbesondere beim Übergang in Myeloblastenleukämien, nimmt die Plättchenzahl ab. Hand in Hand damit kann man das Auftreten einer hämorrhagischen Diathese beobachten.

Das Verhalten des Blutbildes ist bei den einzelnen Fällen oft sehr verschieden und läßt bis zu einem gewissen Grade prognostische Schlüsse zu: Je größer die Zahl der relativ reifen Formen (Segment- und Stabkernige) im Blutausschlag ist, um so günstiger ist die Prognose, um so chronischer der Verlauf. Finale Fälle oder plötzliche Verschlimmerungen dokumentieren sich im Blutbild fast immer durch ein Überhandnehmen der unreifen Formen, besonders der Myeloblasten und Promyelozyten. Gleichzeitig nimmt die Anämie zu und die Plättchenzahl ab. Aber auch beim einzelnen Fall kann der Blutbefund, besonders die Zahl der Leukocyten, stark variieren. So berichten neuerdings KÄMMERER und WEISSHAAR über außerordentlich starke spontane Schwankungen der Leukocytenzahl zwischen 100000 und 3000 ohne besonderen Grund. Solche spontanen Remissionen des leukämischen Blutbildes werden immer wieder mit irgendeiner angewandten Therapie in Zusammenhang gebracht, so neuerdings mit der Wirkung von Gemüsepreßsäften und Vitamin C. Eine Nachprüfung dieser Behandlungsmethoden ließ nicht den geringsten Einfluß erkennen (HOFF) und beweist damit die Zufälligkeit solcher Beobachtungen. Eine zweifellose Einwirkung auf den Rückgang der Leukocytenzahlen kommt nur den Röntgen- und Radiumstrahlen, manchmal auch interkurrenten Infektionskrankheiten zu. So wurde das vorübergehende Verschwinden leukämischer Blutveränderungen im Verlauf eines Erysipels, septischer Erkrankungen, Grippe und Tuberkulose (Fall KRÜCKENMEYER) mehrfach beobachtet. (Zusammenstellung der Literatur bei NÄGELI und DOCK.) Das leukämische Blutbild kann dabei ganz verschwinden und dem typischen Blutbefund der Infektionskrankheit Platz machen. Jedoch ist diese Änderung nur vorübergehend. Nach Ablauf der Erkrankung kommt die leukämische Blutveränderung allmählich wieder zum Vorschein.

Sternalmarkbefund. Außerordentlich wenig sagt bei der chronischen myeloischen Leukämie im Gegensatz zu anderen Blutkrankheiten der Befund im Sternalmark aus. Es rührt das daher, daß das Markbild der chronischen Myelose von dem bei Infektionen vorkommenden reaktiven Markbild nicht unterschieden werden kann. Ich stimme darin mit SCHULTEN, HENNING, NORDENSON und vielen anderen überein. Erst in den finalen Stadien kommt es zu einem bevorzugten Ansteigen der Myeloblastenzahlen im Knochenmark, das schließlich mit einer völlig myeloblastischen Umwandlung des Marks mit zahlreichen pathologischen Formen endigen kann. Hand in Hand damit geht eine völlige Wandlung des klinischen Bildes, wie es im folgenden zu schildern ist.

Chemische Blutbefunde. Außer dem erwähnten hohen Harnsäuregehalt und dem Fermentreichtum des Blutes bei myeloischer Leukämie wurde von GINGOLD neuerdings ein ganz besonders hoher Histamingehalt entdeckt, der nur bei lymphatischer Leukämie fehlen soll. Eine Bestätigung dieses Befundes steht noch aus.

Verlauf. Die myeloische Leukämie gilt als eine langsam hinschleichende allmählich durch Kachexie oder interkurrente Erkrankungen zum unaufhalt-samen Ende führende Krankheit. Ihre Dauer wird nach zahlreichen älteren wie neueren Beobachtungen (MINOT, LEAVELL u. a.) auf durchschnittlich 3 Jahre

geschätzt. An Hand von 20 eigenen Beobachtungen, die allerdings immer wieder durch Bestrahlung gebessert wurden, ergab sich uns eine mittlere Krankheitsdauer von 4 Jahren; 5 Fälle davon lebten 5—9 Jahre. Da jedoch der erste Anfang des Leidens unbemerkt bleibt und dieses prämorbid Latenzstadium oft jahrelang bestehen kann, wie der eingangs geschilderte Fall eines 15 Jahre lang bestehenden Milztumors vor Beginn der eigentlichen Erkrankung beweist, so wird in der Mehrzahl der Fälle die Krankheitsentwicklung eine wesentlich längere sein. Verhältnismäßig wenig wurde bisher über die *Endausgänge* berichtet. Ich habe deshalb unser Material eingehend daraufhin durchgesehen und davon 9 Fälle im finalen Stadium ante exitum beobachten können. Sie bieten sämtlich ein erstaunlich übereinstimmendes Bild. Nach jahrelangem relativen Wohlergehen — es finden sich dabei Fälle, die bis zu 7 Jahren in unserer Beobachtung standen —, zeitweise unterbrochen durch vorübergehende Verschlechterungen, die aber jedesmal durch Röntgenbestrahlung wieder gebessert werden konnten, bricht mit einem Male das oft im Verlaufe weniger Wochen bis Monate zum Tode führende Ereignis herein. Die Mattigkeit und Hinfalligkeit nimmt plötzlich stark zu; es melden sich starke Magen-Darm-Erscheinungen, die manchmal zu schweren, unstillbarem Erbrechen führen. Die vorher jahrelang normalen oder subfebrilen Temperaturen steigen ohne jeden äußeren Grund steil an, die Milz nimmt an Größe zu und zeigt dabei perisplenitische Zeichen. Das Fieber kann stark remittieren und erinnert an septische Kurvenbilder. Im Blutbild zeigt sich in allen Fällen konstant eine stärkere Abnahme des Hämoglobins und der Erythrocyten, oft ziemlich rasch. In einem unserer Fälle sank das Hämoglobin von 70% auf 45% innerhalb dreier Wochen ab. Der Bilirubinspiegel steigt an, und ein leichter Subikterus der Skleren tritt in Erscheinung. Die Zahl der Leukocyten verhält sich dabei ganz uneinheitlich. Sie kann in diesen kritischen Wochen stark ansteigen, aber auch abfallen. Die Höhe der Leukocytenzahl ist für den Eintritt dieses finalen Zustandes in *keiner Weise* maßgebend. In unserem Material finden sich solche Endausgänge bei 24000, aber auch bei 600000 Leukocyten. Trotz Bestrahlungsversuchen oder Bluttransfusionen wird der Verfall nicht aufgehalten. Es kommt jetzt zu einer hämorrhagischen Diathese, meist verknüpft mit starker Verminderung der Plättchenzahl. Die qualitative Beschaffenheit der Leukocyten zeigt in allen Fällen eine deutliche Veränderung: Das Verhältnis der reiferen Formen zu den unreifen kehrt sich um, die letzteren nehmen an Zahl zu. Der Kranke verfällt zusehends, er wird unruhig und verliert schließlich Orientierung und Besinnung. Oft leitet eine hochgradige Atemnot und das Nachlassen des Pulses das Ende ein. Meist kommt es jedoch schon vorher zur völligen Bewußtlosigkeit, und der Tod erfolgt im Coma. Der Pathologe fand als letzte Todesursache und als Erklärung des cerebralen Bildes bei 4 unserer Fälle Blutungsherde im Gehirn. In anderen Fällen fehlen solche trotz klinisch gleichen Verlaufes. In einem dieser Fälle konnte ein starkes Hirnödem für das Coma mit verantwortlich gemacht werden. Man hat in diesem Endstadium oft den Eindruck eines *Vergiftungsbildes*, und man wird an urämische Zustände erinnert. Tatsächlich findet man in diesen finalen Stadien nicht selten einen erheblichen Anstieg des Reststickstoffes und besonders der Harnsäure. Für letztere fand ich Werte von 14—16 mg.%. Die Ursache dafür dürfte in der enormen Aktivierung des Leukocytenzerfalls liegen, deren Abbauprodukte den Organismus überschwemmen und vielleicht das schwere Vergiftungsbild hervorrufen. Ob dabei die starke Verschiebung der Leukocyten nach der unreifen Seite Ursache oder Folge ist, läßt sich aus der Betrachtung des klinischen Bildes nicht entscheiden. Das periphere Blutbild gibt jedenfalls keinen sicheren Anhaltspunkt dafür. Dieser schwere Endzustand trat sowohl bei geringen Myeloblastenzahlen, wie bei starker Vermehrung der-

selben ein. Gegenüber dem Blutbild vor Eintritt dieses Stadiums ist allerdings die Linksverschiebung bis zu den unreifsten Formen immer deutlich nachweisbar. Die hohen Temperaturen lassen an infektiöse Prozesse denken, die das Endstadium herbeiführen. Bei 2 unserer Fälle fanden sich finale Bronchopneumonien mit Pleuritis, in einem Fall eine hämorrhagisch-fibrinöse Perikarditis. Aber das sind ganz finale Erscheinungen vergleichbar der urämischen Perikarditis. Blutkulturen, die mehrfach gemacht wurden, blieben stets steril. Aber selbst ein positiver Bakterienbefund hätte wenig zu sagen: Daß der schwer in seiner Resistenz erschütterte Organismus einem finalen Infekt anheimfällt, erscheint begreiflich. Zweifellos wird das geschilderte Ereignis manchmal durch einen Bestrahlungsversuch ausgelöst; bei 2 unserer Fälle möchte ich das annehmen. Aber in der Mehrzahl führte die leukämische Krise erst zur Klinikaufnahme, und eine Bestrahlung war lange Zeit nicht vorausgegangen. In einem unserer Fälle ging eine starke Sonnenbestrahlung dem Eintritt dieser Krise voraus. In einem von TSCHOPP beobachteten Falle trat der Umschlag unter einer Gravidität auf. In mancher Hinsicht ist der plötzliche Wandel des Bildes dem diabetischen Coma vergleichbar. Plötzlich kommt es zu schwer-

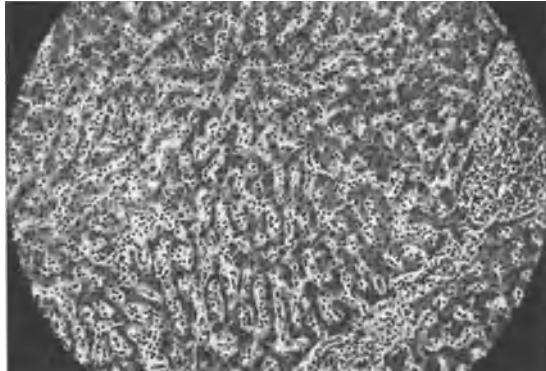


Abb. 188. Histologisches Bild der Leber bei myeloischer Leukämie. Zwischen den auseinandergedrängten Leberzellbalken findet sich überall myeloische Zellbildung.

ster Bilanzstörung im Umsatz der Zellen, und ihr gewaltiger Zerfall macht Giftstoffe frei, die das schwere klinische Bild mit Erbrechen, Unruhe, Benommenheit und Coma herbeiführen. Vom Standpunkt der modernen experimentellen Leukoseforschung aus ist man vielleicht geneigt, diesen plötzlichen Wandel des klinischen Bildes auf die plötzliche maligne Wucherung und den rapiden Zerfall der cancerisierten Myeloblasten zurückzuführen; wir hätten dann das Beispiel des Umschlages einer relativ benignen Hyperplasie in das maligne Bild der cancerösen Entartung der unreifsten Zellformen vor uns.

Pathologische Anatomie. Die anatomischen Befunde wurden bereits weitgehend bei Besprechung der Symptome berührt. Im Vordergrund steht die starke Vergrößerung der Milz, die häufig persplenitische Verwachsungen und thrombotisch bedingte Infarkte aufweist. Histologisch ist sie durch die vollständige myeloische Umwandlung gekennzeichnet, die alle Knochenmarkszellen, meist auch viele Megacaryocyten enthält. Ebenso wie die Milz, ist auch die Leber myeloisch durchsetzt (Abb. 188). Nicht selten finden sich auch myeloische Herde in den Lymphdrüsen, in den Nieren und in den Verdauungsorganen; sehr selten sind sie in den Lungen und auf der Pleura zu finden. Das Knochenmark zeigt makroskopisch die bekannte pyoide, ins Grau-gelblich spielende Verfärbung.

Myelosen mit Vorherrschen besonderer Zellformen.

Schon im Verlauf der gewöhnlichen myeloischen Leukämien beobachtet man zeitweise ein stärkeres Hervortreten der einzelnen Zellformen. So ist von verschiedenen Autoren auf die zeitweise starke Vermehrung der Mastzellen — in einem Fall von LAZARUS waren es 47% — oder der Eosinophilen hingewiesen

worden. In manchen Fällen dominierten diese Zellen so sehr, daß man sich veranlaßt sah, eine besondere Leukämieform aufzustellen. So teilte JOACHIM das Bild einer *Mastzellenleukämie* mit, bei welchem sich in einem Falle 54, in einem anderen sogar zeitweise 80% Mastzellen im peripheren Blute vorfanden. Neuerdings schilderten GROAT, WYATT, ZIMMER und FIELD eine akute basophile Leukämie, die sie aber selbst als eine Abart einer Myeloblastenleukämie auffassen. In anderen Fällen imponierte das Blutbild als eine *eosinophile Leukämie*, so in den Beobachtungen von MCCOWEN und PARKER, FORKNER und Mitarbeiter, sowie von STEPHENS und neuerdings von THOMSEN, STIG und PLUM. Es ist jedoch fraglich, wie weit die Auffassung einer Leukämie in allen diesen Fällen berechtigt ist. CREMER hat in einer sehr schönen Studie nachgewiesen, daß manche dieser Fälle zweifellos als reaktive Erscheinungen mit gleichzeitiger Reaktion des Retikuloendothels aufzufassen sind (s. Abschnitt Eosinophilie). In dem Fall von THOMSEN, STIG und PLUM handelt es sich offenbar um eine Myeloblastenleukämie mit besonders starker Eosinophilie, die man vielleicht als reaktiv gegenüber der tumorösen Myeloblastenwucherung ansehen kann, also ähnlich wie die oft hochgradige Eosinophilie bei anderen malignen Tumoren.

Eine weitere besondere Leukämieform wurde als *Megakaryocytenleukämie* beschrieben. Bereits 1901 hat SCHWARZ Megakaryocyten im Blute von myelotischer Leukämie gefunden und NAEGELI erklärte deren Vorkommen für einen fast regelmäßigen Befund. Später berichten KAZNELSON, RICCI, REITANO, MINOT u. a. über Leukämien mit auffallend vielen Megakaryocyten. In neuerer Zeit hat besonders HEWER die Auffassung einer besonderen Megakaryocytenleukämie vertreten. MATTHAEUS hat hierzu jüngst pathologisch-anatomische Befunde von 2 subakuten Fällen beigebracht. In verschiedenen Organen wurden zahlreiche Knochenmarksriesenzellen gefunden und ihre extramedulläre Bildung an Ort und Stelle angenommen. Von BOROS und KORÉNYI berichteten sogar von einem akuten Fall einer Megakaryoblastenleukämie. Die der Arbeit beigegebenen Abbildungen scheinen mir jedoch in keiner Weise diese Auffassung zu stützen. Zum Teil sind die abgebildeten Zellen als typische Paramyeloblasten, wie man sie bei vielen Myeloblastosen findet, anzusehen.

In jüngster Zeit haben DUSTIN und vor allem LINDEBOOM das besondere Bild der aleukämischen megakaryocytären Myelose herausgestellt, also ein aleukämisches Gegenstück zur Megakaryocytenleukämie. Sie glauben, daß doch gewisse Abweichungen gegenüber dem typischen Bilde der aleukämischen Myelose bestehen. Die Erkrankungen kommen vor allem im mittleren Lebensalter, mehr bei Frauen als bei Männern, vor. Es fand sich ein großer Milz- und Lebertumor, geringe Anämie, oft mit zahlreichen Erythroblasten im peripheren Blut, mit normaler oder nur wenig erhöhter Leukozytenzahl, mit starker Linksverschiebung. Der Verlauf sei langsamer und gutartiger als bei den gewöhnlichen Myelosen. Pathologisch-anatomisch fanden sich in Milz und Leber myelotische Herde, mit zahlreichen Erythroblasten und Riesenzellen, letztere oft in besonderen Herden zusammengefaßt, getrennt von dem übrigen myelotischen Gewebe. Das Knochenmark sei an der Affektion wenig beteiligt; dagegen bestehe oft eine gleichzeitige Retikuloendothelwucherung. Sie weisen der Erkrankung deswegen eine Sonderstellung zwischen Leukämien und Endotheliosen zu und sprechen von einer „hepatolienalen hämatopoetischen Endotheliose“. Neben 2 eigenen Fällen hat LINDEBOOM 13 Fälle des ganzen Schrifttums gesammelt. Zweifellos gehören in diese Gruppe auch manche Fälle, die unter der Diagnose „Erythroblastose der Erwachsenen“ oder „Erythroleukämie“ mitgeteilt sind (s. darüber S. 271 ff.). Ausführlich schildern neuerdings auch DOWNY und NORDLAND den klinischen und pathologisch-anatomischen Befund eines solchen Falles von „myelotischer megakaryocytärer Hepatosplenomegalie“. Sie betonen in

ihrem Fall die schon von LINDEBOOM beobachtete strenge örtliche Trennung von Megakaryocytenherden einerseits und myeloischen Infiltraten andererseits in Milz und Leber. Milzexstirpation wirkte verschlechternd auf das Krankheitsbild ein.

Die aleukämische Myelose.

Das aleukämische Bild der chronischen Myelose erscheint nur als eine seltene Variante der myeloischen Leukämie. Ihr klinischer Verlauf ist nicht anders als bei der leukämischen Form; Wesen und Ätiologie sind mit letzterer identisch. Auch bei der aleukämischen Myelose stehen die leukämischen Allgemeinerscheinungen, die Beschwerden von seiten des oft sehr großen Milztumors, später eine sich entwickelnde Anämie oft mit hämorrhagischer Diathese im Mittelpunkt des Krankheitsbildes. Die Diagnose Leukämie erscheint dem klinischen Blick bereits als sicher, bis die Blutuntersuchung das Fehlen der Leukocytenvermehrung aufdeckt. Aber wenn auch im quantitativen Verhalten des Blutes die Leukämie nicht zum Ausdruck kommt, so spricht doch meist seine qualitative Zusammensetzung in diesem Sinne. Die Zellen der myeloischen Reihe sind gewöhnlich vermehrt und zeigen eine starke Linksverschiebung bis zu den Myelocyten, ja sogar bis zu Myeloblasten. Zeitweise kann jedoch auch das qualitative Blutbild normal sein, so daß die Diagnose schwierig ist. Die Milzpunktion bringt auch dann die Entscheidung. Am roten Blutbild fällt neben der häufig gleichmäßigen Verminderung der Erythrocyten und des Hb meist eine Anisocytose, Polychromasie oder sogar Poikilocytose auf; mehrfach finden sich auch kernhaltige Erythrocyten in Form von Normoblasten und Makroblasten im peripheren Blut. Es kommen Fälle vor, welche nur eine geringe Veränderung der weißen Blutkörperchen, dagegen eine erhebliche Erkrankung des roten Blutbildes zeigen. Dann glaubt man eine autochtone Anämie von aplastischem oder hypoplastischem Typ vor sich zu haben. Finden sich dabei noch sehr viele Kernhaltige im peripheren Blut, so wird das Krankheitsbild nicht selten als eine „erythrämische Erkrankung“ im Sinne einer Erythroblastose der Erwachsenen (s. S. 271 ff.) aufgefaßt. Man sollte diese Fälle besser als Erythroleukämien bezeichnen; sie zeigen fließende Übergänge zu den gewöhnlichen aleukämischen Myelosen. Mehrfach sind neuerdings Myelosen mit starker Verminderung der Leukocytenzahl (leukopenische Myelosen) beobachtet worden, deren Haupterscheinung eine fortschreitende Anämie ist. Meist handelt es sich dabei jedoch um Myeloblastenleukämien mit akuterem Verlauf (SCOTT). Für die Diagnose der a. M. ist weniger das Blut oder das Knochenmark, als das Milzpunktat von entscheidender Bedeutung. Man findet darin alle myeloischen Zellen in verschiedenen Reifestadien, also neben den Granulocyten auch kernhaltige Rote und Knochenmarksriesenzellen. Das Punktat spiegelt die myeloische Metaplasie der Milz in ausgezeichneter Weise wieder. Dadurch wird die sichere Unterscheidung gegenüber anderen Milztumoren, wie bei der Lymphogranulomatose oder beim M. Banti garantiert.

Bei manchen Formen der a. M. finden sich histologisch größere Anhäufungen von Riesenzellen in Milz, Leber und anderen extramedullären Herden, was oft zu einer besonderen Auffassung solcher Fälle im Sinne einer Megakaryocytenleukämie geführt hat (s. S. 418). Die neueste Mitteilung eines solchen pathologisch-anatomisch genau geschilderten Falles stammt von ESSBACH. Jedoch sind diese Fälle ebenso wie die Erythroleukämien, bei denen die Erythroblastenvermehrung in den extramedullären Herden im Vordergrund steht, nur als Varianten der aleukämischen Myelose aufzufassen. Der klinische Verlauf bietet meist keine besondere Abweichung vom gewöhnlichen Bild.

Eine andere Stellung nehmen dagegen diejenigen Fälle ein, die mit einer knöchernen oder bindegewebigen Sklerosierung (Osteosklerose oder Myelosklerose) des Knochenmarks einhergehen. Hier liegt eine Knochenmarkserkrankung im aplastischen Sinne vor, und die extramedullären Herde erscheinen weniger als Ausdruck einer abnormen Wucherung, sondern mehr als Ersatzleistung der normalen Knochenmarksfunktion. Es erscheint deshalb mehr als fraglich, ob diese Fälle überhaupt etwas mit den leukämischen Erkrankungen zu tun haben. Vertritt man diese Auffassung einer Ersatzleistung, so wird man mit der Röntgenbestrahlung solcher Fälle zurückhaltend sein. Doch ist das letzte Wort über die Stellung dieser seltenen Erkrankung noch nicht gesprochen, und ich neige neuerdings wieder mehr der erythroblastösen Auffassung dieser Fälle zu (s. S. 616).

b) Die chronische leukämische Lymphadenose (chronische lymphatische Leukämie).

Die chronische lymphatische Leukämie ist etwas seltener als die myeloische Leukämie und mehr eine Erkrankung des höheren Alters (s. S. 396). Sie erscheint im ganzen gesehen als gutartiger; jedenfalls kommen Fälle, die viele Jahre ohne besondere Beschwerden verlaufen, häufiger vor. Im Vordergrund des klinischen Bildes steht die Schwellung der Lymphdrüsen, was schon VIRCHOW zur Unterscheidung der lymphatischen gegenüber der „lienenalen“ Leukämie veranlaßt hat.

Vorgeschichte. Auch hier sind es die allgemeinen Erscheinungen, wie Müdigkeit und Mattigkeit, Gewichtsabnahme, Kopfschmerzen, blasses Aussehen, manchmal auch Herzklopfen und Atemnot, die einen Teil der Patienten zum Arzt führen. Ein anderer Teil kommt wegen der am Hals, in den Achselhöhlen oder in der Leistenbeuge auftretenden Lymphdrüsenanschwellungen, die meist keine besonderen Schmerzen bewirken, deren zunehmende Vergrößerung aber auffällt. In den selteneren Fällen ist es eine hämorrhagische Diathese an Haut oder Schleimhäuten, derentwegen ärztlicher Rat eingeholt wird. Mitunter ist es der besondere Sitz der Drüsenpakete mit ihren Druckwirkungen auf die Umgebung, welche in Form von Neuralgien, Ischias, ja sogar der Einmauerung von Ureteren oder Druckerscheinungen im Mediastinum die erste ärztliche Hilfe veranlassen. Manchmal erscheinen die Kranken zuerst beim Hautarzt wegen Hautjucken, chronischem Ekzem, Furunkulosen oder spezifischer leukämischer Infiltrate, welche bei lymphatischer Leukämie häufiger sind als bei myeloischer.

Der klinische Befund. Der Allgemeinzustand ist bei den Lymphadenosen oft lange Zeit nicht so schwer alteriert wie bei myeloischer Leukämie. Man sieht häufiger als dort Fälle, bei denen die Arbeitsfähigkeit und das Allgemeinbefinden kaum leiden. Allmählich macht sich aber doch eine allgemeine Mattigkeit, Gewichtsabnahme und Erschöpfung bemerkbar, und die finale Kachexie bleibt auch hier schließlich nicht aus. Die Körpertemperatur ist oft lange Zeit normal, was bei myeloischer Leukämie viel seltener ist. Auch die Blutkörperchensenkung wird bei lymphatischer Leukämie viel weniger beeinflusst als bei myeloischer; Senkungszahlen zwischen 5—10 in der ersten Stunde (nach WESTERGREN) sind häufig zu beobachten.

Unter den *Lokalerscheinungen* stehen die Lymphdrüsenanschwellungen im Vordergrund, die nur in ganz seltenen Fällen einmal fehlen (BLUMER und GORDINER, HIRSCHFELD). Am häufigsten sind es die Lymphdrüsen des Halses, der Achselhöhlen und der Leistenbeuge, welche befallen sind. Im voll entwickelten Bild sind fast alle Lymphdrüsen vergrößert, woraus sich die Anschauung der lymphatischen Systemerkrankung entwickelt hat. Sieht man aber

Frühfälle der Erkrankung, so sind die Drüenschwellungen nicht selten lokalisiert anzutreffen, und erst im weiteren Verlauf der Erkrankung werden allmählich alle Drüsen befallen. Die Drüsen fühlen sich weich bis mittelhart an, sind gut abgrenzbar, meist nicht mit der Umgebung verwachsen und gegeneinander gut verschieblich. Die Größe der Schwellung schwankt zwischen Bohnen- bis Apfelgröße. Außer den äußeren Lymphdrüsen sind häufig auch die inneren im Mediastinum und im Bauchraum befallen, besonders die Lymphdrüsen des

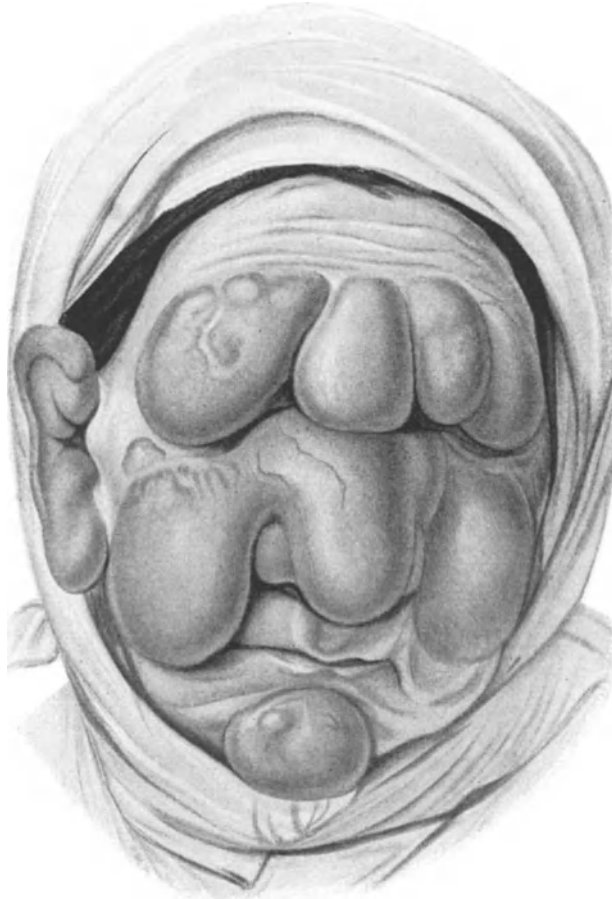


Abb. 189. Lymphatische Hautinfiltrate des Gesichts bei lymphatischer Leukämie. (Nach KREIBICH).

Mesenteriums und die paraaortalen Drüsen. Auf die vielfachen Druckerscheinungen, welche größere Drüsenpakete an den verschiedensten Stellen auslösen können und dadurch Stauungserscheinungen in den verschiedensten Gefäßgebieten sowie neuritische Symptome hervorrufen, sei nur kurz hingewiesen. Sie sind im allgemeinen selten. Eine Einschmelzung und Erweichung von Lymphdrüsen kommt bei der lymphatischen Leukämie nicht vor. Eine besondere Lokalisation von lymphatischen Infiltraten bilden die Speichel- und Tränendrüsen, so daß der MIKULICZSche Symptomkomplex entsteht. Außer den Lymphdrüsen ist fast immer auch die *Milz* vergrößert, jedoch bei weitem nicht so regelmäßig und nicht in so hohem Grade wie bei myeloischer Leukämie. Unter unseren Fällen

finden sich 3, bei denen eine klinisch nachweisbare Milzvergrößerung fehlte. Gewöhnlich steht der lymphatisch-leukämische Milztumor nur wenig unterhalb des Rippenbogens; eine bis zum Nabel oder bis ins kleine Becken reichende Milz gehört jedenfalls zu den größten Seltenheiten. Perisplenitische Erscheinungen, Milzinfarkte und Milzblutungen kommen bei lymphadenotischen Milzen zwar auch vor, sind aber viel seltener als bei den Myelosen.

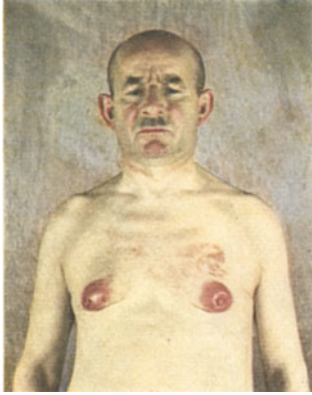


Abb. 190. Hautinfiltrate in beiden Mammae und in der Haut darüber bei einer chronischen lymphatischen Leukämie.

An den anderen Organen können sich dieselben leukämischen Veränderungen finden, wie sie bei myeloischer Leukämie geschildert sind, nur besteht die leukämische Infiltration in diesem Falle aus Lymphocyten. Eine Aufzählung im einzelnen erübrigt sich deshalb. Häufiger als bei myeloischer Leukämie sind Schwellungen des lymphatischen Rachenringes, ferner leukämische Infiltrationen der PAYERschen Plaques im Magendarmkanal, welche oft die Ursache hartnäckiger Darmkatarrhe bilden oder sogar ein Magen-carcinom röntgenologisch vortäuschen können,

wie STEINBRINK in 2 Fällen kürzlich zeigte. Eine Seltenheit ist die Bildung eines lymphatischen Thymustumors, den AMBO und NAKAMURA bei einem 11jährigen Knaben mit sonst klassischer lymphatischer Leukämie feststellten. Dasselbe sah ich bei der Autopsie eines eigenen Falles.

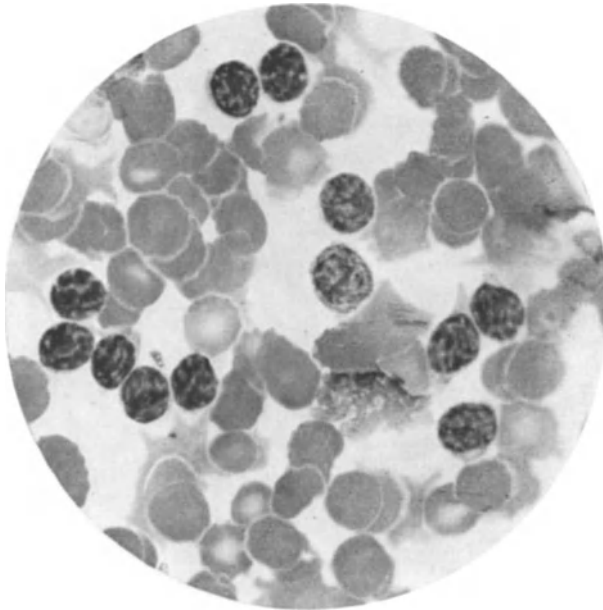


Abb. 191. Chronische lymphatische Leukämie (peripheres Blut). Typische Lymphocyten, in der Mitte GUMPRECHTSche Scholle.

Die Hauterscheinungen (Abb. 189 und 190) sind bei lymphatischer Leukämie häufiger und ausgedehnter als bei Myelosen, wenn sie auch gewöhnlich beim Dermatologen landen. Unter den unspezifischen Hauterscheinungen steht ein heftiger Pruritus manchmal im Vordergrund, er fand sich auch in einem unserer Fälle. Dazu kommen allergische Erscheinungen wie Urticaria, Ekzem, sowie Neigung zu Furunkulosen und anderen Pyodermien.

Die echten lymphatischen Hautinfiltrate nehmen im Gesicht oft gigantische Ausmaße an, wie die umstehende berühmt gewordene Abbildung (Abb. 189) von KREIBICH zeigt. Bei einem unserer Fälle fanden sich symmetrische Hautinfiltrate in beiden Mammae, die dadurch ein fast weibliches Aussehen annahmen (Abb. 190). Inwieweit die lymphatischen Erythrodermien spezifi-

Die echten lymphatischen Hautinfiltrate nehmen im Gesicht oft gigantische Ausmaße an, wie die umstehende berühmt gewordene Abbildung (Abb. 189) von KREIBICH zeigt.

scher oder unspezifischer Art sind, entscheidet oft erst die histologische Untersuchung.

Was das Befallensein der Sinnesorgane und des Nervensystems betrifft, so kommen hier dieselben Lokalisationen und Erscheinungen wie bei myeloischer Leukämie in Frage, auf deren Schilderung deshalb hier verwiesen sei (s. S. 410 und 411).

Der Blutbefund. Auch bei der lymphatischen Leukämie steht die enorme Vermehrung der Leukocyten bis über 500000 und mehr im Vordergrund der

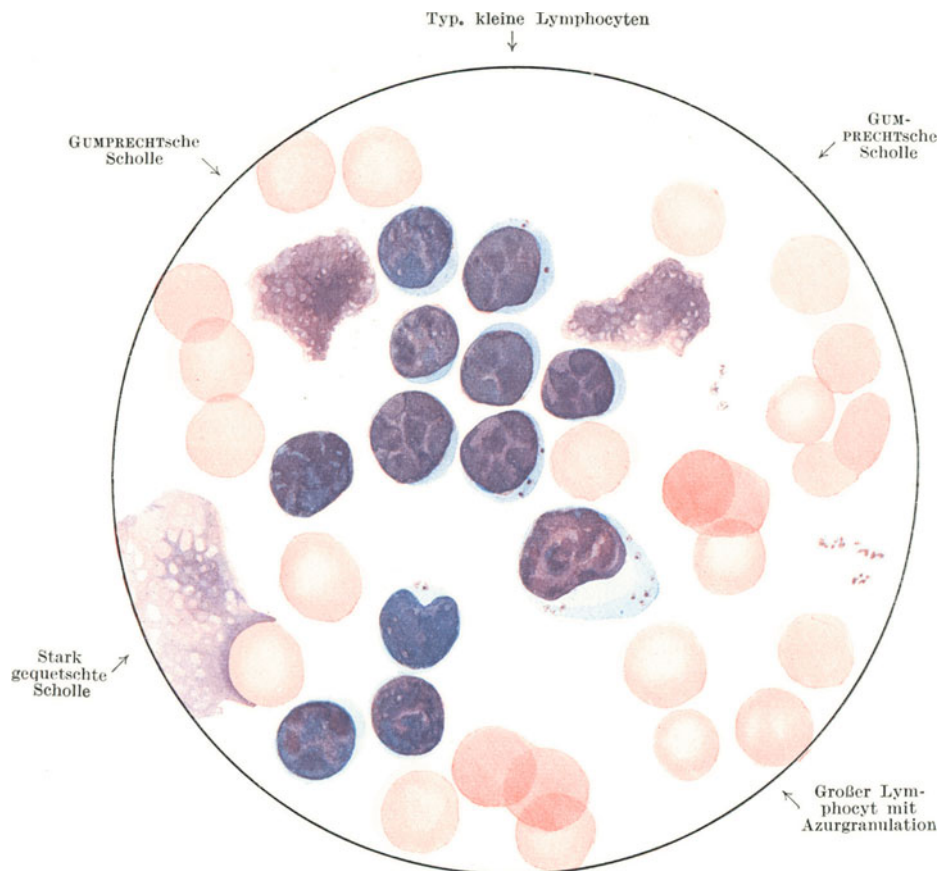


Abb. 192. Chronische lymphatische Leukämie (peripheres Blut).

Blutveränderungen. Die Zahl der Leukocyten kann auch hier im Laufe der Erkrankung einem starken Wechsel unterliegen; ein spontaner Rückgang der Leukocytenzahl oft bis zur Norm kommt nicht selten vor; besonders wird ein solcher unter dem Einfluß von Infekten und regelmäßig nach Röntgenbestrahlung beobachtet. Die Differenzierung der Leukocyten im gefärbten Ausstrichpräparat läßt ausschließlich die rundkernigen Lymphocyten erkennen (Abb. 191 und 192). Nur ganz vereinzelt findet man dazwischen Granulocyten. Das Bild ist also viel eintöniger als bei der myeloischen Leukämie. In den langsam verlaufenden, prognostisch günstigen Fällen handelt es sich meist um die normalen kleinen Lymphocyten, die aber doch oft eine leichte Abweichung von der Norm wie Vakuolen im Protoplasma, stärkere Größenunterschiede der Zellen, Einbuchtungen des

Kerns (Riederformen), Verlust der Azurgranulation und ähnliches erkennen lassen. Neben den kleinen Lymphocyten finden sich vereinzelt auch große Lymphocyten mit lockerem Kernbau, die als Lymphoblasten anzusprechen sind. Sie können manchmal vermehrt auftreten und das Blutbild auch in chronischen Fällen beherrschen. Außer den gut erhaltenen Zellformen gehören zum typischen Bild der lymphatischen Leukämie stets auch zerquetschte, mit Vakuolen durchsetzte Zellen, sog. „GUMPRECHTSche Schollen“, die meist als zerquetschte, besonders leicht lädierbare Lymphocyten gedeutet werden. Ich bin der Meinung, daß es sich dabei zum Teil wenigstens um ausgeschwemmte Retikulumzellen handelt, deren große Lädierbarkeit bereits im normalen Knochenmarksausstrich besonders charakteristisch ist. In derselben Richtung liegt auch der Befund von typischen Plasmazellen, den auch NÄGELI betont und die wahrscheinlich nicht von Lymphocyten, sondern ebenfalls von dem retikulären Gewebe abstammen.

Viel häufiger und früher als bei der myeloischen Leukämie macht sich eine *Anämie* bemerkbar. Sie fehlte in keinem einzigen unserer Fälle, wenn sie auch manchmal nur andeutungsweise vorhanden ist. Offenbar ist es die frühzeitige und universelle lymphatische Infiltration des Knochenmarks, welche die Neubildung der roten Blutkörperchen von Anfang an stark beeinträchtigt. Sie erreicht häufig auch schwere Grade, und Fälle mit 20% Hämoglobin sind nicht selten. Manchmal werden auch kernhaltige Rote beobachtet, jedoch seltener als bei myeloischer Leukämie. Vereinzelt werden auch Myelocyten als Ausdruck der Knochenmarksschädigung im peripheren Blut gesehen. Die Natur der Anämie bei Lymphadenosen ist verschieden: neben aplastischen Formen mit einem F. I. um 1,0, welche direkt durch die infiltrative Wucherung der Lymphocyten im Knochenmark hervorgerufen werden, finden sich bei lymphatischer Leukämie recht häufig auch typisch hypochrome Formen mit starker Erniedrigung des F. I., deren Ursache in der oft hochgradigen Senkung des Serum-eisenspiegels, bedingt durch die Eisenfixation im RES zu suchen ist. Vereinzelt kommen aber auch hämolytische Anämien bei chronischen Lymphadenosen zur Beobachtung mit Hyperchromie, Subikterus und starker Hyperchromurie, so daß das Bild an eine perniziöse Anämie erinnert, mit der es jedoch nichts wesensgemein hat. Warum in einen Falle die Anämie hypochromen Charakter, im anderen Falle mehr aplastischen oder hyperchromen Charakter annimmt, ist noch weitgehend unklar.

Neben der Verminderung der Erythrocyten bildet in den fortgeschrittenen Fällen die Abnahme der Zahl der *Blutplättchen* ein typisches Symptom, das ebenfalls als ein Zeichen der Knochenmarksschädigung durch die lymphatische Infiltration zu werten ist. Sie tritt bei den Lymphadenosen schon in einem viel früheren Stadium auf als bei den Myelosen, die am Anfang ja nicht selten sogar eine Vermehrung der Plättchen zeigen. Als Folge der Thrombopenie kommt es zu hämorrhagischer Diathese, die nicht selten als erstes Zeichen der Erkrankung den Patienten zum Arzt führt.

Der Knochenmarksbefund. Von wesentlicher diagnostischer Bedeutung vor allem für die Erkennung aleukämischer Fälle, ist die Knochenmarkspunktion. Sie zeigt schon frühzeitig die lymphatische Durchsetzung des Knochenmarks an. Es gibt sogar Fälle mit ausschließlicher Lokalisation im Knochenmark (KLIMA und SEYFRIED, STORTI), wobei jedoch auch an die Möglichkeit einer Verwechslung mit Mikromyeloblasten zu denken ist. Während normalerweise die Lymphocyten im Knochenmarksausstrich so gut wie fehlen, findet sich bei lymphatischer Leukämie und Aleukämie ein Überwiegen der Lymphocyten im Markpunktat, was in den aleukämischen Fällen für die lymphatische Infiltration des Marks beweisend ist. Bei den leukämischen Fällen ist schwer zu

entscheiden, wieviele von den Lymphocyten durch Beimengung peripheren Blutes in das Markpunktat gelangt sind. Freilich gibt es auch vereinzelte Fälle von Lymphadenosen, in denen das Sternalmark *keine* lymphatische Infiltrierung zeigt (SACK, WEINER und KAZNELSON). Einen weiteren derartigen Fall habe auch ich erlebt. Diese Fälle sind aber große Ausnahmen und mindern den diagnostischen Wert der Sternalpunktion zur Erkennung aleukämischer Lymphadenosen kaum. Viel weniger bedeutungsvoll ist die Milzpunktion, da die Milz schon normalerweise überwiegend lymphatische Zellen enthält. Höchstens gegenüber der Lymphogranulomatose kann sie Bedeutung haben (MONTES).

Prognose und Verlauf. Die Krankheitsdauer der chronischen Lymphadenose wird im allgemeinen mit 3—5 Jahren bemessen, doch kommen länger dauernde Fälle häufiger als bei der myeloischen Leukämie zur Beobachtung, namentlich im höheren Alter. Unter unserem Material findet sich ein Fall, der bereits 8 Jahre unter ärztlicher Beobachtung steht. Ähnliche Zahlen wurden von den verschiedensten Autoren genannt. KLEIN und v. NOORDEN berichten über einen 13jährigen Verlauf, MCGAVRAN über einen 20jährigen Verlauf, und GRAFF beobachtete den schubweisen Verlauf eines Falles, dessen erster Schub 30 Jahre vor dem tödlichen Ende einsetzte. Schlechter wird die Prognose, wenn größere Drüsentumoren, eine starke Abmagerung, eine schwere Anämie, höhere Temperaturen und eine hämorrhagische Diathese auftreten; sie lassen nurmehr einen kurzzeitigen Verlauf von Monaten bis höchstens 1—2 Jahren erwarten. Nicht selten kommt es im Verlauf der Erkrankung zu weitgehenden Remissionen, nicht nur mit Rückgang der Lymphocytenzahlen, sondern mit Besserung des Allgemeinzustandes, Rückgang der Drüenschwellungen und Besserung des roten Blutbildes. Solche vorübergehenden Scheinheilungen können spontan auftreten, häufiger sind sie durch interkurrente Infekte oder durch Röntgen- und Radiumstrahlen ausgelöst. Die folgende Abb. 193, S. 426 der Kurve eines über 6 Jahre beobachteten Falles einer chronischen Lymphadenose zeigt das sehr eindrucksvoll. Man sieht den Rückgang der Lymphocytenzahlen nach jeweiliger Röntgenbestrahlung, aber auch ohne Röntgenbestrahlungen unter dem Einfluß eines allergisierenden rheumatischen Infekts mit Polyarthrit und Polyneuritis, welche die Lymphadenose hämatologisch und klinisch für viele Wochen zum völligen Verschwinden brachte, während eine vorausgegangene Furunkulose sich ungünstig auf den Verlauf der leukämischen Erkrankung auswirkte. Nach Abheilung der rheumatischen Erscheinungen trat die leukämische Erkrankung jedoch wieder deutlich hervor. Mitunter können Infekte aber auch das Ende beschleunigen. Mehrfach wurden finale, schwere Streptokokkeninfektionen aus nichtigen Ursachen heraus beobachtet (NAEGELI). Die mangelnde Abwehr durch Zerstörung des Granulocytenapparates spielt dabei sicher eine wesentliche Rolle. Regelmäßig bewirken die Röntgenstrahlen einen Rückgang der leukämischen Erkrankung wie der oben geschilderte Fall besonders eindrucksvoll zeigt.

Die subleukämische und aleukämische Lymphadenose. Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß die Vermehrung der Lymphocyten im peripheren Blut bei den Lymphadenosen zeitweise fehlen kann, so daß die Gesamtleukocytenzahl normal wird. Dasselbe sehen wir nicht selten von Anfang an über Jahre des Verlaufs, manchmal bis zum Ende. Gewöhnlich kommt es allerdings oft einmal früher oder später zur Ausschwemmung der gewucherten Zellen aus ihren Bildungsstätten. Ist auch die Gesamtleukocytenzahl häufig normal, so tritt doch im Differentialblutbild das Überwiegen der relativen Lymphocytenzahl meist deutlich in Erscheinung (subleukämische Lymphadenosen). Aber wie der oben mitgeteilte Fall der Abb. 193, S. 426 zeigt, kann vorübergehend auch das Differentialblutbild völlig der Norm entsprechen, die Lymphocytenzahl sogar niedrig

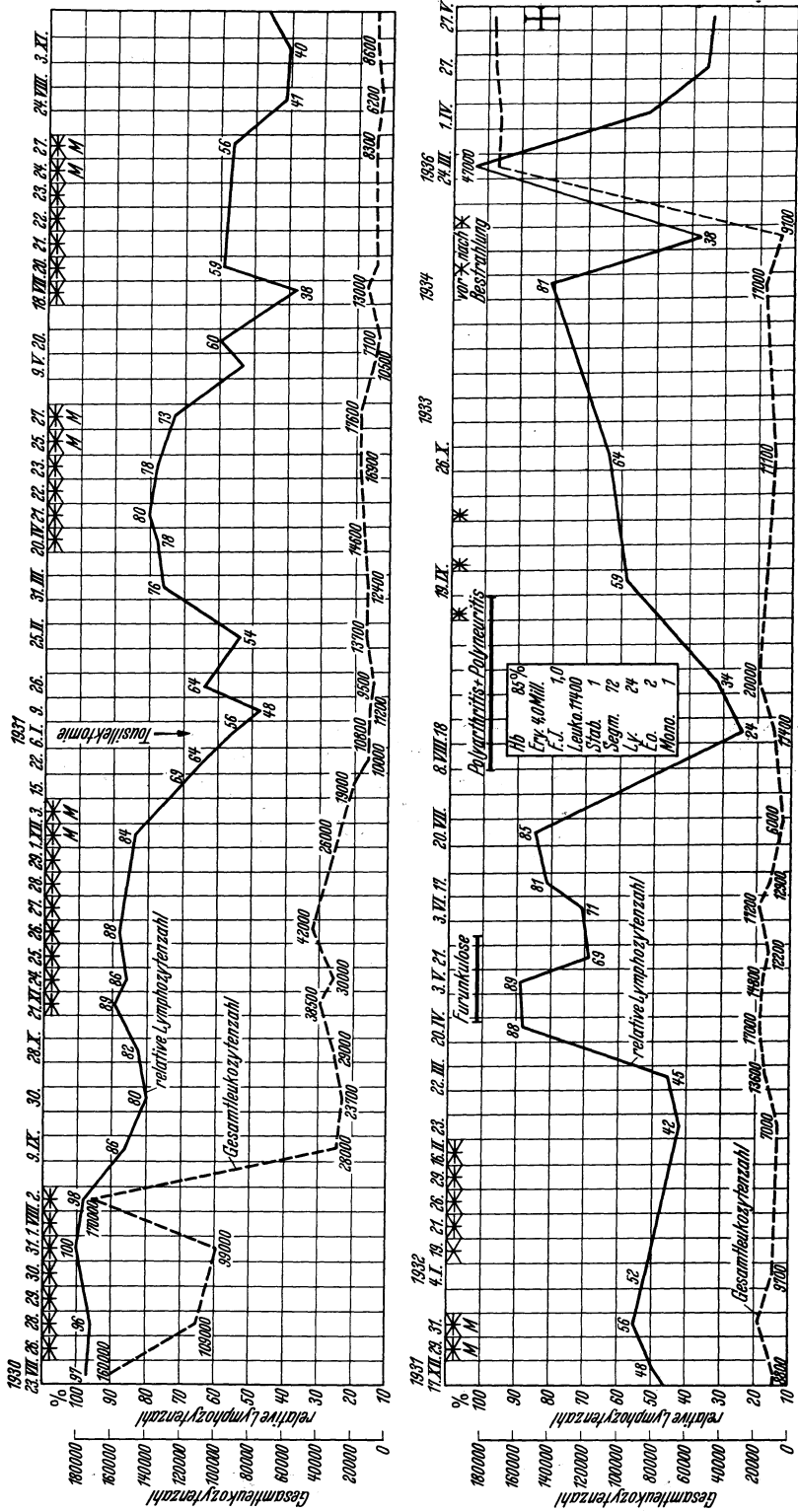


Abb. 193. Kurve eines 6 Jahre beobachteten Falles von lymphatischer Leukämie.

sein (echte aleukämische Lymphadenosen). Bei den von Anfang an sub- oder aleukämisch verlaufenden Fällen ist meist auch die Schwellung der Lymphdrüsen etwas geringer oder mehr lokalisiert. So wurden aleukämische Lymphadenosen mit ausschließlich abdominellem Sitz der Drüenschwellungen oder mit ausschließlich mediastinaler Lokalisation beobachtet. Auch sind Fälle mit alleinigem Befallensein des Rachenringes oder der Milz mit Fehlen von peripheren Drüenschwellungen beschrieben. Die Diagnose solcher Fälle ist heute mit Hilfe der Sternalpunktion leicht zu stellen. Sie bieten im Knochenmark meist das typische Bild der lymphadenotischen Infiltration.

Eine gewisse Besonderheit bieten die Fälle aleukämischer Lymphadenosen, die unter dem Bilde einer schweren aplastischen Anämie verlaufen. Da Lymphknotenschwellungen dabei völlig fehlen können, so deckt erst die Sternalpunktion den wahren Charakter der Erkrankung auf. Einen solchen Fall beschrieb neuerdings ROELSEN. Wenn nur ein Milztumor ohne Drüenschwellungen vorliegt, so sind Verwechslungen mit Lymphogranulomatose, Banti und anderen splenogenen Anämien häufig. Wenn das rote Blutbild solcher aleukämischer Lymphadenosen mit Hyperchromie, Megalocytose und Subikterus einhergeht, so wird an perniziöse Anämie gedacht. TOUW und GRAAFLAND haben eine solche kürzlich bei einer 76jährigen Frau veröffentlicht, welche generalisierte Lymphknotenschwellungen ohne Leber- und Milztumor aufwies und dabei ein Blutbild von 33% Hb, 1,57 Mill. Ery., F. I. 1,3, 4700 Leukocyten ohne relative Lymphocytose bot. Das perniziöse Blutbild wurde von den Autoren mit einer leukämischen Infiltration der Magenwand, die bei der Obduktion gefunden wurde, in Zusammenhang gebracht. Einen ähnlichen Fall beschrieb STORTI.

Die akute lymphatische Leukämie. Die typische leukämische oder aleukämische Lymphadenose zeigt, wie besprochen, im allgemeinen einen chronischen Verlauf von 3—5 Jahren. Wieweit es auch akut verlaufende Fälle gibt, ist umstritten, da gewöhnlich Verwechslungen mit Mikromyeloblastenleukämien vorliegen, deren Zellbild oft kaum von dem atypischer Lymphocyten unterschieden werden kann. Doch spricht der primäre Sitz dieser akuten Leukämien ausschließlich im Knochenmark bei oft fehlender Lymphdrüenschwellung eindeutig für ihre myelogene Genese. Seitdem ich die Blutbilder aller Fälle sog. akuter lymphatischer Leukämien selbst durchsehe und diese Fälle sternalpunktiere, habe ich in Übereinstimmung mit NÄGELI, ROHR u. a. viele Fälle von akuter lymphatischer Leukämie als Myeloblastenleukämien identifizieren können. Bei einigen jedoch handelte es sich sicher um echte akute lymphatische Leukämien mit typischer Lokalisation der Leukämiezellen in der Leber. Da aber die akuten lymphatischen Leukämien klinisch identisch mit den Myeloblastenleukämien verlaufen, so sei bezüglich der Schilderung solcher Fälle auf den Abschnitt „Akute Leukämien“ verwiesen.

Eine besondere Form der Lymphadenosen stellen die tumorbildenden Fälle dar, welche Übergänge zu den Lymphosarkomen bzw. zu den Leukosarkomatosen aufweisen oder mit diesen identisch sind. Sie werden im Abschnitt „Tumorbildende Leukämieformen“ abgehandelt.

Pathologische Anatomie der Lymphadenosen. Die meist weichen lymphadenotischen Drüsen sehen auf dem Schnitt grau bis graurot aus, auf der Schnittfläche läßt sich der Zellbrei leicht abstreifen. Manchmal sind weißliche Nekroseherde auf den Schnitt zu sehen (Abb. 194, S. 428). Histologisch ist die Struktur der Lymphdrüsen völlig verwischt und alles von typischen Lymphocyten erfüllt; eigentliche Keimzentren fehlen. Manchmal kommt eine geringe myeloische Metaplasie (als Ersatzwucherung für das zerstörte Knochenmark?) vor. Nicht selten ist auch die Kapsel der Lymphdrüsen infiltriert, so daß eine scharfe Grenze zu den bösartigen Lymphosarkomen nicht gegeben ist. Auch die mäßig

vergrößerte Milz zeigt eine Verwischung ihrer typischen Struktur. Das Knochenmark, auch das der langen Röhrenknochen, zeigt eine rote bis graurote Farbe. Die Spongiosa ist rarefiziert. Die lymphatischen Herde sind manchmal circumscript



Abb. 194. Lymphdrüsen bei lymphatischer Leukämie. Man erkennt die weißen Nekroseherde. (Buntaufnahme des Pathologischen Instituts Jena.)

vorhanden, so daß auch dadurch das Fehlen lymphatischer Infiltrationen im Sternalpunktat zu erklären ist. Die infiltrierenden Lymphocyten führen zur völligen Verdrängung des myeloischen Gewebes,

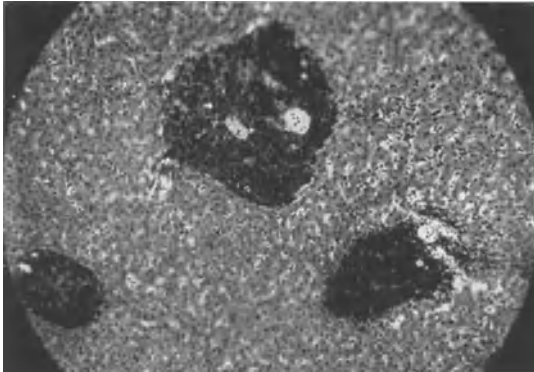


Abb. 195. Lymphatische Infiltration der Leber in periportal angeordneten Herden. (Präparat des Pathol. Instituts Jena.)

und Riesenzellen, so daß dadurch die Entstehung der Anämie und Thrombopenie ohne weiteres zu verstehen ist. Von den übrigen Organen ist am regelmäßigsten die Leber befallen. Am häufigsten finden sich die Lymphocytenherde im periportalen Gewebe, dort manchmal große, sogar makroskopisch erkennbare Knoten bildend (Abb. 195).

Neben der Leber sind die Nieren recht häufig lymphatisch infiltriert. Alle übrigen Organe können ebenfalls befallen sein, am häufigsten Rachen-

ring und Magendarmkanal, aber auch Pleura, Lungen, Bronchien, Muskeln, Haut, Auge, Hoden, Nervensystem u. a.

e) Die Therapie der chronischen Leukämien.

Die Hauptwaffe im Kampf gegen die Leukämie sind die Röntgenstrahlen. Voraussetzung ihrer Wirkung ist eine strenge Kritik ihrer Anwendung, eine genaue Kenntnis des Falles und eine ständige Kontrolle des klinischen und

hämatologischen Zustandes, in dem sich der Kranke befindet. Werden diese Voraussetzungen nicht erfüllt, so kann man mehr Schaden als Nutzen sehen. Ich möchte im folgenden die heute fast allgemein gültigen Leitsätze der leukämischen Strahlenbehandlung anführen, die sich auch nach eigenen Erfahrungen am besten bewährt haben:

1. Man sei mit der Handhabung der Röntgenstrahlen bei chronischen Leukämien zurückhaltend. Je länger nicht bestrahlt wird, desto besser für den Kranken, da die erste Bestrahlung am besten wirkt, jede weitere aber in ihrer Wirkung schwächer wird und schließlich zu Schädigung führt.

2. Die Indikation zur Bestrahlung richtet sich nicht nach der Höhe der Leukocytenzahlen, sondern nach dem Allgemeinzustand. Ist dieser subjektiv und objektiv gut, so wird mit der Bestrahlung gewartet und vorerst nur eine Vitamin-, Eisen- oder Arsenbehandlung durchgeführt.

3. Die Indikation zur Bestrahlung ist gegeben, wenn das rote Blutbild vermindert ist, das Allgemeinbefinden leidet, der Milztumor oder die Drüenschwellungen besonders hochgradige sind und zu Beschwerden Anlaß geben.

4. Fälle mit schwerster Anämie, mit hohem Fieber, mit allgemeinem Verfall werden nicht bestrahlt. Hier wird zunächst durch Bluttransfusionen und Vitaminbehandlung eine Besserung des Allgemeinzustandes zu erreichen versucht.

5. Die beste Methode der Bestrahlung ist die fraktionierte Dosierung auf verschiedene Felder, zuerst der Milz oder der Lymphdrüsentumoren und, wenn noch nötig, auch der Röhrenknochen. Vor und nach jeder Sitzung wird das Blutbild kontrolliert. Solange die Leukocyten abfallen, wird keine neue Bestrahlung durchgeführt. Diese folgt erst, wenn die Leukocytenzahl gleichbleibt oder wieder ansteigt.

6. Reagiert der Patient auf die Bestrahlung mit höherem Fieber, Verschlechterung des Allgemeinbefindens, mit Abnahme von Hb und Erythrocyten oder Auftreten einer hämorrhagischen Diathese, so wird die Bestrahlung abgebrochen. Nach Rückgang der bedrohlichen Erscheinungen kann ein neuer Versuch gemacht werden.

7. Besondere Vorsicht ist bei aleukämischen Fällen und bei hohen Myeloblastenzahlen geboten. Je unreifer das Blutbild, je akuter der Verlauf, um so geringer im allgemeinen der Bestrahlungserfolg und um so häufiger schädliche Wirkungen.

Technik der Bestrahlung (Dr. MARDERSTEIG, Leiter der Röntgenabteilung der Med. Klinik Jena).

Technik der Bestrahlung der chronischen Leukämien.

Die Strahlenbehandlung der Leukämien wird von uns mit einer Spannung von 180 kV, einer Stromstärke von 6 mA und einer Filterung von 0,7 mm Cu bei einem Fokushautabstand von 40 cm durchgeführt. In der Höhe der Dosierung können keine feststehenden Angaben, sondern nur allgemeine Richtlinien angezeigt werden, da Höhe und Verteilung der Dosen sich jedem einzelnen Krankheitsfall anpassen müssen.

Bei der myeloischen Form sind wir schon seit vielen Jahren von der Kleinfeldermethode abgekommen und dem Vorschlag von HOLFELDER gefolgt, die Milz in toto homogen zu bestrahlen. Dabei wird die Milz abwechselnd von vorn und hinten mit einem Tubus von 20mal 24 cm Größe angegangen, der derart auf die Milzgegend aufgesetzt wird, daß eine Ecke über die seitliche Körpergrenze herausragt und der freie Raum mit Bolussäcken aufgefüllt wird. Mit dieser Großfeldermethode haben wir zwar im Endeffekt keine besseren Resultate erhalten, aber wegen der wesentlich niedrigeren Dosen eine bessere Verträglichkeit hinsichtlich der Allgemeinreaktion beobachtet. Zugleich wird eine größere Hautschonung erzielt, wodurch der Weg für den späteren Verlauf frei ist, wenn häufiger und intensiver bestrahlt werden muß. Wir beginnen die Milzbestrahlung mit einer Dosis von 50 r auf die Oberfläche. Dann wird jeden zweiten Tag das Blutbild kontrolliert und bei gleichzeitiger Beachtung des Allgemeinzustandes erst erneut mit gleicher Dosis bestrahlt, wenn der Leukocytenabfall zum Stillstand gekommen ist. Sobald diese Dosis nicht mehr zum Ziel führt, wird eine Erhöhung der Oberflächendosis von 30 r vorgenommen. Das gilt auch für die

weiteren Sitzungen, deren Zahl individuell großen Schwankungen unterworfen ist. Im Durchschnitt beläuft sich zu Beginn der Erkrankung die Gesamtoberflächendosis auf rund 500 r. Die Bestrahlungsserie wird beendet, sobald die Leukocytenzahl auf 20000 herabsinkt, da ein weiterer Rückgang unter der nachhaltigen Strahlenwirkung fast regelmäßig zu beobachten ist.

Bei der lymphatischen Leukämie werden unter stetiger Kontrolle des Blutbildes die befallenen Drüsen nacheinander bestrahlt, täglich ein Feld mit einer Herddosis von 125 bis 150 r. Die Feldgröße richtet sich nach der Größe der Drüsenschwellung. Wenn nicht schon diese eine Sitzung genügt, wird dieser Turnus ein- bis zweimal wiederholt. Die Milz wird zusätzlich bei hoher Leukocytenzahl nach der oben geschilderten Methode angegangen, nur mit dem Unterschied, daß im allgemeinen höhere Einzeldosen als bei der myeloischen Leukämie notwendig sind, und daher schon mit einer Oberflächendosis von 80 r begonnen wird.

Bei gleichzeitigem Bestehen einer schweren Anämie werden zur Unterstützung der Bluttransfusionen Knochenmarkreizbestrahlungen ausgeführt. Nach Applikation einer Herddosis von 25 r mit dem Tubus 20mal 24 cm auf einen langen Röhrenknochen oder tangential auf das Brustbein wird das weitere strahlentherapeutische Vorgehen durch das Verhalten der Retikulocyten bestimmt. Bei steigender Retikulocytenzahl werden die Reizbestrahlungen mit gleicher Dosis und mehrtägigen Pausen fortgesetzt, während sie bei absinkendem Wert abgebrochen werden.

In späteren Stadien beider Leukämieformen sind höhere und häufigere Einzeldosen erforderlich, für die sich keine festen Regeln aufstellen lassen.

Neben der Tiefenbestrahlung der befallenen Organe ist TESCHENDORF neuerdings erfolgreich mit Ganzbestrahlungen des Körpers hervorgetreten. Er gibt 6—15 r auf den ganzen Körper vorne und hinten (etwa 5—10 Minuten 6 mA und 170 kV mit Filterung im Abstand von 1,8—2 m). Diese Bestrahlungen werden anfangs wöchentlich 1—2mal und später in Abständen von mehreren Wochen durchgeführt. Es sollen darauf noch manche Fälle ansprechen, welche auf Organbestrahlung nicht mehr reagieren. DALE hält auf Grund eines Vergleichs von 52 lokal bestrahlten Fällen mit 59 ganz bestrahlten die letztere Methode für überlegen. Er findet eine eindeutige Verlängerung der Lebensdauer und eine Verminderung der Mortalität mit der letztgenannten Methode.

Gegenüber der Röntgenbestrahlung tritt die Behandlung mit radioaktiven Stoffen in den Hintergrund. Bisher wurde Thorium X, Mesothorium und Radiothorium (ZADEK) mit mehr oder weniger Erfolg versucht. Überlegen ist diese Behandlung der Röntgenbestrahlung sicherlich nicht. Von LAWRENCE, SCOTT und TRUTTLE wurde neuerdings künstlich radioaktiv gemachter Phosphor als Natriumphosphat, das sich direkt im Knochenmark ablagert, verwendet. Auf Grund einer Behandlung von 6 Fällen wird das Verfahren empfohlen.

Der Erfolg der Strahlentherapie ist im einzelnen Falle oft unbestreitbar. Die Besserung des Blutbildes, der Rückgang der Lymphdrüsen- und Milzschwellung, die Zunahme des Hämoglobins sowie des allgemeinen Kräftezustandes sind bei einer richtig durchgeführten Bestrahlung unverkennbar. Jedoch folgt nach dieser erfreulichen Besserung früher oder später der neue Verfall mit Zunahme aller pathologischen Erscheinungen. Die nun folgenden Bestrahlungen sind in ihrer Wirkung meist viel geringer und nicht selten zuletzt wirkungslos oder sogar schädigend. Die Ähnlichkeit mit der Strahlenbehandlung maligner Tumoren liegt auf der Hand. Hier wie dort erhebt sich die Frage, inwieweit die Strahlentherapie die Lebensdauer verlängern kann. In dieser Beziehung ist der Erfolg der Strahlentherapie viel bescheidener zu bewerten. Nach einer größeren Statistik von MINOT lebten seine bestrahlten Fälle im Durchschnitt 3,5, die unbestrahlten 3,04 Jahre. Eine geringe Lebensverlängerung scheint daraus hervorzugehen. Das wird auch von NÄGELI behauptet, und entspricht auch unseren eigenen Erfahrungen. Von anderer Seite, so von CURSCHMANN, von KLEWITZ und SCHUSTER, HOLZKNECHT, EPSTEIN u. a. ist aber der Wert der Bestrahlung bedeutend schlechter beurteilt worden. Zweifellos spielt die angewandte Technik dabei eine wichtige Rolle.

Als Ersatz der Strahlentherapie wurde das blutzerstörende Benzol empfohlen (0,5 g mit Olivenöl in Geloduratkapseln 2×2 bis 2×5 Kapseln täglich). Die Benzolbehandlung, die zweifellos manchmal günstig wirkt, ist jedoch viel schwerer beherrschbar als die Strahlenbehandlung und mehrfach wurde daraufhin eine schwerste Knochenmarksschädigung mit totaler Markzerstörung beobachtet, was die allgemeine Anwendung dieser Behandlungsmethode beeinträchtigt.

Ein solcher Übergang der Leukämie in tödliche aplastische Anämie oder Panmyelophthise wird auch im Gefolge der Strahlenbehandlung in seltenen Fällen beobachtet. Ich sah einen 41jährigen Patienten mit klassischer myeloischer Leukämie, die, nach der Anamnese zu schließen, etwa seit 2 Jahren bestand. Er kam noch in verhältnismäßig gutem Allgemeinzustand mit einem Blutbild von 75% Hb, 4 Millionen Erythrocyten und 97000 Leukocyten, darunter 7 Myeloblasten, 32 Myelocyten, 4 Jugend, 9 Stab, 43 Segment, 1 Eo., 1 Lympho zur Strahlenbehandlung. Im Laufe der sehr vorsichtig durchgeführten Strahlentherapie (im ganzen 5 Sitzungen) ging die Leukocytenzahl im Verlaufe von 6 Wochen auf Normalwerte zurück. Er wurde mit einem Blutbild von 80% Hb, 4 Millionen Erythrocyten, 9000 Leukocyten, darunter 1 Myeloblast, 12 Myelocyten, 9 Jugend, 5 Stab und 58 Segment, 12 Lympho und 3 Mono entlassen. 4 Wochen später kam er wieder in die Klinik, hatte hohe Temperaturen bis 39,5°, das Blutbild war wesentlich verschlechtert: Hb 64%, Ery. 3,0 Millionen, F. I. 1,1, Leuko 24000. Myelocyten 12, Jugend 9, Stab 6, Segment 58, Lympho 12, Mono 3. 6 Tage später stürzte das Hb auf 33%, Erythrocytenzahl auf 1,4 Millionen, die Leukocytenzahl auf 1800 ab. Gleichzeitig traten massenhaft Mikromyeloblasten im peripheren Blut auf, und das Sternalpunkat ergab eine weitgehende Verödung des Marks, das nur mehr undifferenzierte Retikulumzellen enthielt, die teilweise noch Ansätze zur Myeloblastenbildung erkennen ließen. Riesenzellen fehlten völlig, ebenso lag die Erythropoese ganz darnieder. Dementsprechend fanden sich im peripheren Blut nur mehr 2⁰/₁₀₀ Retikulocyten und 4000 Thrombocyten. Der Patient ging im Coma zugrunde. Die Autopsie ergab Blutungen in den Stammganglien des Gehirns.

Solche Fälle zeigen die Gefahr der Strahlenbehandlung und weisen darauf hin, mit der Bestrahlung so sparsam wie möglich umzugehen.

Zur Überbrückung der strahlenfreien Perioden und zur Besserung des Allgemeinzustandes vor und nach der Bestrahlung ist eine medikamentöse Behandlung angezeigt. NAEGELI u. a. sehen im Arsen das beste Mittel. NAEGELI gibt Arsacetin 2—3 Monate lang $3 \times$ täglich 0,05 oder Arsylen 3×1 —2 Tabl. oder eine Injektionskur mit Acidum arsenicosum 1 mg täglich, allmählich steigend auf 10—15 mg täglich. Diese Höchstdosis wird 6 Tage gegeben und dann allmählich wieder zurückgegangen. Recht Günstiges habe ich in vielen Fällen auch von einer Eisentherapie gesehen, wobei große Dosen gut resorbierbarer Präparate wie Ceferro, Ferrostabil u. a. zu verwenden sind. Die Anämie bessert sich vor allem, wenn sie hypochromer Art ist. Auch das Allgemeinbefinden wird verbessert. Unterstützt werden diese Allgemeinwirkungen durch eine vitaminreiche Kost oder durch Zufuhr von Vitaminpräparaten, in erster Linie von Vitamin C (300 mg täglich) und von Leberextrakten. Ein Heilmittel gegen die Leukämie sind sie natürlich ebensowenig wie die Gemüsesäfte, welche KUNSTMANN neuerdings sehr empfiehlt. Er gibt bei fleischarmer Kost täglich 500—1000 ccm Gemüsesäfte, die mit der Buchnerpresse aus Salaten, Rotkohl, Löwenzahn, Kresse und ähnlichem Gemüse gewonnen werden. KUNSTMANN selbst sah verblüffende Besserungen. Eine Nachprüfung durch ALTHOFF in 9 Fällen und durch SCHRADER in 2 Fällen, sowie durch STODTMEISTER und BÜCHMANN ließ keinerlei Einfluß erkennen. Klimatotherapeutisch sah NAEGELI von Höhenkuren Günstiges. Die Klimatotherapie wird durch eine sachgemäß und vorsichtig durchgeführte Heliotherapie unterstützt. Zur Hebung der Anämie und Besserung des Allgemeinzustandes haben wir auch von Bluttransfusionen trotz der Warnung von JAGIC und KLIMA oft Gutes gesehen. Sie sind in schweren Fällen oft das einzige Mittel, um noch eine Wendung zum Besseren zu erzielen und den Kranken bestrahlungsfähig zu machen.

Eine chirurgische Behandlung in Form der Splenektomie wird nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse fast allgemein abgelehnt. Abgesehen von

der hohen Mortalität des Eingriffes wurde vielfach über Verschlimmerungen berichtet und ein endgültiger Nutzen wohl niemals gesehen (LINDNER, DELHOUGNE u. a.).

d) Die akuten Leukämien.

Das klinische Bild der akuten Leukämien ist so weitgehend von dem der chronischen Leukämien verschieden, daß man wiederholt ihre völlige Abtrennung als eigenes Krankheitsbild gefordert hat (STERNBERG, FERRATA u. a.). Aber

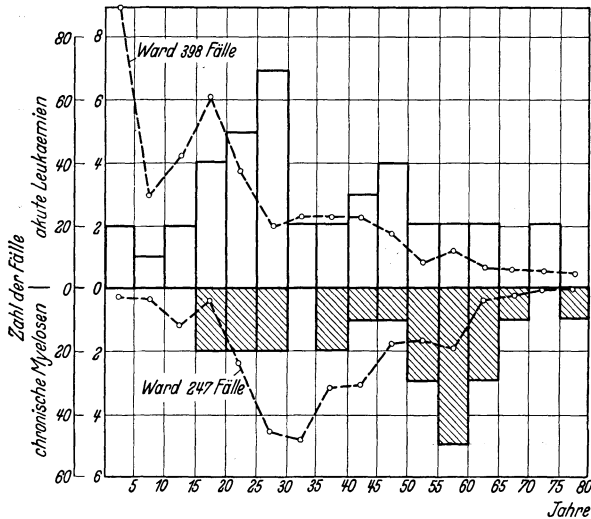


Abb. 196. Verteilung der akuten und chronischen Myelosen auf die verschiedenen Altersstufen. (Nach FORKNER und WARD.)

auf der anderen Seite finden wir bei chronischen Leukämien Krankheitsphasen, die völlig dem Bilde der akuten Leukämie, klinisch und hämatologisch, gleichen. Ferner gibt es subakute Fälle, die morphologisch und klinisch so zwischen den beiden Formen stehen, daß ihre Einreihung in die chronische oder akute Erkrankung nur willkürlich möglich ist. Aus diesen Betrachtungen ergibt sich die Wesensverwandtschaft der chronischen und akuten Leukämie trotz der Verschiedenheit des äußeren klinischen Bildes. Auf der anderen Seite führt diese Betrachtung notgedrungen zu einer schärferen Definition dessen, was wir unter akuter Leukämie verstehen, und gerade darin hat sich in den letzten Jahren ein starker Wandel vollzogen. Wir dürfen den Begriff der akuten Leukämie heute nicht mehr allein quantitativ fassen, sondern müssen die Blutveränderungen qualitativ definieren. Nicht die Zahl der Leukocyten im peripheren Blut, sondern ihre morphologische Struktur kennzeichnet das Bild der akuten Leukämie oder besser der *akuten Leukose*. Es gibt akute Infektionen, welche eine enorme Leukocytenvermehrung mit stärkster Linksverschiebung bewirken, die man noch vor wenigen Jahren unbedenklich als akute Leukämie bezeichnet hätte; hier handelt es sich aber lediglich um leukämoide Reaktionen. Die Zellen, die hier auftreten, sind vielfach von normaler Art oder zeigen einige für die Infektion charakteristische Veränderungen, wie z. B. toxische Granulierung. Die Zellen der akuten Leukose dagegen weisen alle Zeichen der malignen Entartung, wie Verschiebung des Kernprotoplasmaverhältnisses, enorme Vergrößerung der Nucleolen, stärkste Unreife mit Fehlen aller Übergänge zwischen reifen Formen (Hiatus leucaemicus) und andere Atypien auf, welche die Zelle zur echten akuten Leukämiezelle stempeln. Freilich gibt es vereinzelt auch reaktive Zustände, bei welchen die morphologische Umwandlung der Zellen in ähnlicher Weise auftritt, so daß deren Abgrenzung äußerst schwierig sein kann. Die Anzahl der Leukocyten im Blut spielt für die Diagnose einer akuten Leukämie gar keine Rolle. Es gibt ebenso viele akute Leukämien mit erhöhter Leukocytenzahl, wie solche mit normaler oder verminderter Zahl. Nach der neuesten Statistik, die MOESCHLIN und ROHR aufgestellt haben, fanden sich unter 40 Fällen 23 aleukämische, 4 subleukämische und 13 leukämische Fälle. Die Verteilung

auf die beiden Geschlechter ist ähnlich wie bei den chronischen Leukämien. Es überwiegt das männliche Geschlecht mit etwa 62% (MOESCHLIN und ROHR) nach MINOT und ISAACS sogar mit 79%. Dagegen ist die Altersverteilung eine andere. Die Mehrzahl der akuten Leukämien betrifft das jugendliche Alter, wie vorstehende Kurven nach FORKNER und WARD (Abb. 196, S. 432) zeigt.

Was die Abgrenzung der akuten Leukämie gegenüber der chronischen betrifft, so ist sie aus dem typischen klinischen Bild, sowie aus dem Blutbild meist ohne weiteres durchführbar. Die akute Leukämie führt meist in mehreren Wochen bis Monaten zum Tode. Fälle, die länger als ein Jahr leben, gehören zu den großen Seltenheiten und bilden Übergänge zu den chronischen Formen.

Große Schwierigkeiten macht die Einreihung der bei den akuten Leukämien jeweils auftretenden Blutzellen unter die bekannten Formen, da ihre Unreife und Atypie oft so stark ist, daß eine sichere Entscheidung kaum möglich erscheint. Da es sich immer um verhältnismäßig einfache, rundkernige und meist ungranulierte Zellen handelt, die den Lymphocyten am ähnlichsten sehen, so wurde die akute Leukämie früher zumeist als akute Lymphadenose angesehen (FRAENKEL, ARNETH u. a.). Als dann NAEGELI den Myeloblasten als die undifferenzierte Stammzelle der myeloischen Reihe aufstellte und die Oxydase-reaktion in vielen Fällen von akuten Leukämien zum großen Teil positiv ausfiel, da schlug die Meinung ins Gegenteil um, und man glaubte nur akute myeloische Leukämien vor sich zu haben (AUBERTIN, ZIEGLER, ROHR u. a.). Diejenigen Autoren, welche für alle Blutzellen eine gemeinsame Stammzelle annehmen (FERRATA, PAPPENHEIM, MAXIMOW) sahen in den undifferenzierten Zellformen der akuten Leukämien die typischen Stammzellen (Hämocytoblastenleukämie oder Stammzellenleukämie). Als besondere Formen kamen unter dem Einfluß der tripartistischen Lehre die echte Monocytenleukämie SCHILLINGS im Sinne einer leukämischen Retikuloendotheliose (s. S. 493 ff.) und die erythämische Myelose DI GUGLIELMOs (s. S. 273) dazu.

Für die klinische Diagnostik kommt es nur darauf an, die vorkommenden Zellformen der akuten Leukämie überhaupt zu kennen. Die Frage ihrer Abstammung ist daneben von rein theoretischem Interesse. Das klinische Bild ist von der Art der vorkommenden Zellen weitgehend unabhängig und zeigt seinen eigenen gesetzmäßigen Ablauf. Aus diesem Grunde soll zunächst das gemeinsame klinische Bild geschildert und erst daran anschließend die Hämatologie der einzelnen Zellformen besprochen werden.

Das klinische Bild. Die Erkrankung tritt meist plötzlich aus einem scheinbaren Wohlbefinden heraus mit alarmierenden Erscheinungen hervor, die an eine Infektionskrankheit erinnern. Neben einer starken Mattigkeit, Abgeschlagenheit, schwerem Krankheitsgefühl, klagen die Kranken über Schmerzen in den Knochen und Gelenken, Halsschmerzen, Schweißausbrüche, Kopfschmerzen, über Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und Atemnot. Sie zeigen eine auffallende Blässe und fiebern meist hoch. Besonders charakteristisch sind die nekrotischen Veränderungen der Mund- und Rachenschleimhaut und die starke Blutungsneigung. Die Erkrankung im Mund wird oft für eine harmlose Parulis oder Stomatitis gehalten. Nicht selten tritt zuerst eine Angina als Lokalerscheinung der Leukämie auf. Einige typische Krankengeschichten aus unserem Beobachtungsgut zeigen die Entwicklung des Krankheitsbildes:

Fall 1. Der 31jährige Fabrikarbeiter erkrankte an einer Mandelentzündung, die sich allmählich über die Wangen ausbreitete. Die ganze rechte Backe schwell stark an, ebenso die Gegend des rechten Unterkiefers. Schließlich wurde die ganze Mundhöhle befallen und der Pat. konnte den Mund wegen der starken Kieferklemme nicht mehr öffnen. Das Fieber stieg auf 40°, die Halslymphdrüsen schwellen stark an; es kam zu Hautblutungen. Das Blutbild zeigte eine schwere Anämie von 32% Hb und 1,34 Millionen Erythrocyten bei

51700 Leukocyten, fast ausschließlich pathologische Myeloblasten. Die Blutkultur blieb steril, Exitus 2 Monate nach Beginn der Erkrankung.

Fall 2. 24-jähriger Angestellter bricht plötzlich mittags während der Arbeit mit einem heftigen Schmerz im rechten Oberschenkel zusammen. Er wird nach Hause getragen, der behandelnde Arzt stellt eine Sehnenverzerrung mit Bluterguß im rechten Bein fest und behandelt mit Moorpäckungen. Nach 4 Tagen steht er auf, hat aber immer noch heftige Beinschmerzen. Im Anschluß an einen heftigen Nießreiz kommt es zu Nasenbluten, das 5 Stunden anhält, und erst durch eine Höllensteinätzung zum Stehen gebracht wird; aber einen Tag später blutet es neuerdings. In der Folgezeit tritt fast täglich Nasenbluten ein. Er wird zusehends schlapper, schläft tagsüber oft ein und klagt über Schmerzen in Knie- und Fußgelenken. Das Blutbild ergibt eine hochgradige Anämie mit leichter Leber- und Milzschwellung, Hb 18%, Ery. 0,8 Millionen, 109000 Leukocyten, darunter 25% Myeloblasten und 34% Promyelocyten, Temperatur 39,5°, Exitus 2 Monate nach dem ersten Zusammenbruch bei der Arbeit.



Abb. 197. Akute Myeloblastenleukämie mit Nekrosen an Auge, Lippen und Nase.

Fall 3. 62-jähriger Postbote, der sich seit 9 Tagen im Anschluß an einen plötzlich auftretenden Schüttelfrost krank fühlt. Er hat seitdem immer etwas Fieber, fühlt sich sehr schwach und abgeschlagen, leidet unter Herzklopfen, Luftmangel und völliger Appetitlosigkeit. Das Blutbild bei der Aufnahme ergibt eine starke Anämie ohne Milz- und Lebertumor, Hb 55%, Ery. 2,5 Millionen, Färbeindex 1,2, 35500 Leukocyten, fast nur pathologische Myeloblasten und Promyelocyten. Exitus 11 Tage nach Beginn der ersten Krankheitserscheinungen.

Symptomatologie im einzelnen. Das häufigste und wichtigste Symptom ist die *hämorrhagische Diathese*. Sie führt zu Blutungen in der Haut und den Schleimhäuten, wie Nasenbluten, Zahn-

fleischblutungen, Blutungen der Zungenschleimhaut und der Wangen. Besonders häufig werden unstillbare Blutungen nach Zahnextraktionen, aber auch Blutungen im Ohr, im Auge, in den Luftwegen, im Verdauungskanal, in den Harnwegen, nicht selten auch unstillbare Genitalblutungen beobachtet; Blutungen im Rückenmark und Gehirn führen zu schweren neurologischen Erscheinungen, von denen unten noch die Rede sein soll. Die Ursache der leukämischen Blutungsbereitschaft ist zum Teil in der meist vorhandenen Thrombopenie infolge Erdrückung des Megakaryocytenapparates, zum Teil aber auch in vasculären Faktoren zu suchen. Als zweite Erscheinung sind die schwere *Stomatitis* und die *Schleimhautnekrosen* zu nennen. Man sieht eine schwere nekrotisierende Entzündung der Tonsillen, eine Nekrose des Zahnfleisches mit Zahnausfall, Nekrose der Wangenschleimhaut in Form der Noma, Nekrosen im Kehlkopf und Gangrän des harten Gaumens. An den Schleimhautumschlagstellen greifen die Nekrosen manchmal auch auf die Gesichtshaut und auf tiefere Gewebsschichten von Lippen, Nase oder Augenlidern über (Abb. 197). Diese Nekrosen sind denen bei Agranulocytose sehr ähnlich und beruhen wie diese auf einem Wegfall der Gewebsschutzfunktion durch die minderwertigen, völlig untüchtigen, unreifen und entarteten Leukämiezellen. Im Anschluß an die Mundnekrosen finden wir oft stark schmerzhaftes Drüsenschwellungen in den Kieferwinkeln und am Hals. Auf demselben Boden wie die Mundnekrosen entstehen wohl auch die mehrfach beobachteten Darmgeschwüre, welche in einem unserer Fälle selbst den Pathologen zur irrthümlichen Annahme eines Typhus verleiteten, und die manchmal heftige Durchfälle oder Darmblutungen auslösen. Einen ähnlichen Fall mit Perforationsperitonitis aus einem Darmgeschwür schildert JONES.

An den inneren Organen findet sich konstant eine leichte Vergrößerung der *Milz* und *Leber*. Der Milztumor ist jedoch im Vergleich zu den chronischen Leukämien gering und erreicht häufig nicht einmal den Rippenbogen. Die Milz fühlt sich auch meist weicher an als bei der chronischen Leukämie. Ein großer, harter Milztumor bei dem sonst akuten Bild spricht fast immer für eine akute Phase einer chronischen Leukämie. In der Leber finden sich oft mächtige leukämische Infiltrationen, daneben nicht selten Nekroseherde (Abb. 198). An Herz und Lungen treten nicht selten perikarditische und pleuritische Veränderungen, oft mit hämorrhagischen Ergüssen auf. Dazu kommen die üblichen anämischen Erscheinungen.

Im *Harn* findet sich häufig etwas Eiweiß mit Zylindern und chemisch eine starke Vermehrung der Harnsäure, die oft in Krystallen ausfällt. Die Diazoreaktion ist stets negativ.

Die *Knochen* sind oft druckempfindlich, besonders Brustbein und Rippen.

Besondere Beachtung verdienen die Erscheinungen von seiten des *Nervensystems*. Das Sensorium ist häufig leicht getrübt und zuletzt komatös.

Als Ursache wurden Gehirnblutungen und Gehirnödem beobachtet, wobei der Anstieg von Eiweißschlacken im Blut (Rest-N!) beteiligt sein mag. Ein starker Exophthalmus weist auf leukämische Infiltrate in der Orbita hin. Im Rückenmark können Kompressionssymptome infolge spinaler Blutungen oder tumorartiger Einbrüche leukämischer Infiltrate auftreten, so daß die Erkrankung unter dem Bilde einer plötzlich auftretenden, oft fieberhaften Querschnittsmyelitis verläuft. Solche Fälle wurden von WEIL, EICHHORST, STURSBURG, NORDENSON u. a. beobachtet. Ein eigener an der Medizinischen Klinik Jena gesehener Fall, den bereits W. H. VEIL in seinem Rheumatismuswerk geschildert hat, sei im folgenden kurz wiedergegeben:

Der 19jährige Franz B. wurde am 19. Mai 1938 wegen Paraparese beider Beine, die am 12. 5. unter dem Gefühl des Elektrisierens, Kribbelns und Ameisenlaufens bis in die Zehen auftrat, in die Klinik aufgenommen. Am 14. Mai war die Lähmung so weit fortgeschritten, daß er nicht mehr gehen konnte. Der Befund ergab eine totale Querschnittsmyelitis zwischen D 7—D 9 und einzelne Petechien am Rumpf. Im Blutbild 70% Hb, 3,5 Millionen Ery., 7600 Leukocyten, darunter 66% Myeloblasten, 2% Jugend, 10% Stab, 3% Segment, 13% Lympo. Im Sternum reines Myeloblasten-Promyeloctenmark, 123000 Thrombocyten. Unter Entwicklung eines gewaltigen Dekubitus verfiel der Pat. in wenigen Tagen und kam bereits am 1. Juni ad exitum. Vom 29. Mai ab war er stark benommen, der Rest-N stieg auf 80 mg, die Harnsäure auf 9,5 mg an. Das Blutbild kurz ante exitum ergab 70000 Leukocyten, darunter 71% Myeloblasten, 4% Myelocyten, 10% Jugend, 5% Stab, 7% Segment und 3% Lymphocyten. Bei der Autopsie fand sich eine Querschnittserweichung von D 7—D 9 mit nicht mehr ganz frischen Blutungsherden in der Umgebung, ferner eine allgemeine Myeloblastose im Knochenmark, in Milz und Leber, sowie tumorartige myeloische Wucherungen in beiden Nieren, sowie chloromyeloische Wucherungen der Dura mit Druck auf Gehirn und Resorptionsercheinungen am Schädeldach, sowie eine allgemeine hämorrhagische Diathese.

Neben der Querschnittsmyelitis, die unter den spinalen Erscheinungen am häufigsten beobachtet wird, wurden auch spinale Muskelatrophien (MICHELI) und eine LANDRYsche Paralyse (GORDIN) im Verlaufe akuter Leukämien gesehen.

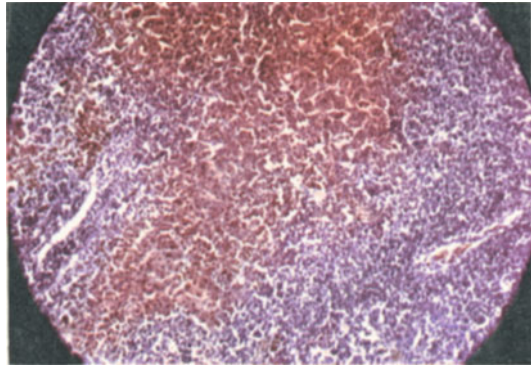


Abb. 198. Akute Leukämie mit Nekrosen der Leber. (Präparat des Pathol. Instituts der Universität Jena.)

Neben Blutungen und Druckwirkungen durch leukämische Infiltrate wurden Erweichungen der nervösen Substanz auch infolge einer Verstopfung der Capillaren mit den leukämischen Zellen als Ursache der Nervenerscheinungen angenommen (WEIL).

Das Blutbild. Die akuten Leukämien gehen so gut wie immer mit Anämie einher. Oft sieht man im Verlaufe weniger Tage bis Wochen einen starken Abfall der Erythrocyten und des Hämoglobins. Der Färbeindex liegt immer

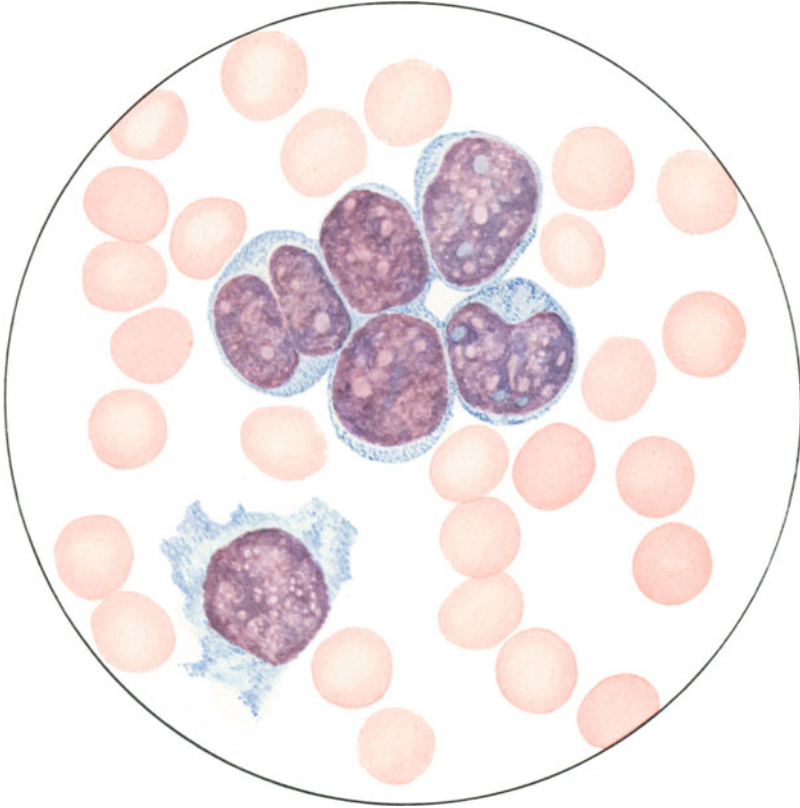


Abb. 199. Paramyeloblastenleukämie. Man beachte die großen Nukleolen als Zeichen maligner Entartung. Hierzu gehört auch die amitotische Kernteilung der Zelle links oben.

um 1,0 und beweist damit, daß es sich um eine echte Bildungsstörung im erkrankten Mark handelt. Freilich ist kein Zweifel, daß auch der Zerfall erhöht ist; aber eigentliche hämolytische Symptome mit stärkerem Subikterus sind doch selten. Sehr deutlich tritt immer die Anisocytose hervor mit vielen Mikrocyten und oft polychromatischen Makrocyten, nicht selten auch Poikilocytose. Als Zeichen der Blutbildungsstörung ist die niedrige Zahl der Retikuloeyten zwischen 5—25/100 aufzufassen. Kernhaltige Rote, meist in Form von Erythroblasten oder Makroblasten, die nicht selten mit Megaloblasten verwechselt werden, kommen in den meisten Fällen vor. MOESCHLIN und ROHR fanden 0,5—16 kernhaltige Rote auf 100 Leukocyten. Neben den Erythrocyten sind auch die Thrombocyten stets vermindert, bei den leukämischen Formen im Beginn noch wenig, bei den aleukämischen stärker. Die Blutplättchen sind auch qualitativ verändert, nicht selten in Form von Riesenplättchen und Plättchenschwänzen.

Den charakteristischsten Befund im Blute bilden die pathologisch veränderten, schwer *atypischen Leukämiezellen*, deren Einordnung in das System der normalen Leukocyten und ihrer normalen Vorstufen die größten Schwierigkeiten bereitet (Abb. 199—202). Wir haben bereits eingangs betont, daß die akuten Leukämiezellen bei den einzelnen Autoren teils als lymphatisch, als myeloisch, teils als undifferenzierte Stammzellen aufgefaßt werden. Unter dem Einfluß der NÄGELISCHEN Myeloblastenlehre wurden die Zellen der akuten

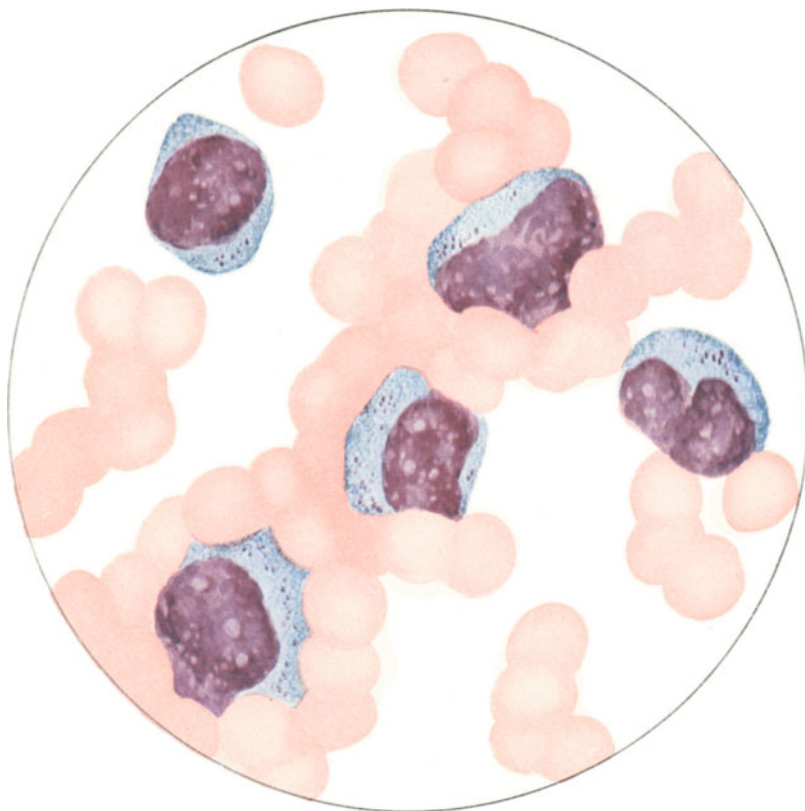


Abb. 200. Akute Myeloblastenleukämie mit monocytoiden Promyelocyten (peripheres Blut).

Leukämie meist als pathologische Myeloblasten (Paramyeloblasten) betrachtet, eine Ansicht, die in der wenigstens zum Teil positiven Oxydasereaktion und in den zahlreichen Übergängen zu pathologischen Promyelocyten, sowie in dem häufig zu beobachtenden Übergang einer chronischen myeloischen Leukämie in akute Myeloblastenleukämie eine starke Stütze findet. Doch gibt es, wenn auch sehr selten, sicher echte akute lymphatische Leukämien mit typischen periportalen lymphatischen Zellinfiltraten in der Leber und vorzugsweisem Befallensein der Lymphdrüsen in mächtigen Paketen (Abb. 194, S. 428 Sowohl beim einzelnen Fall, wie bei den verschiedenen akuten Leukämiefällen findet sich eine außerordentlich starke Polymorphie der Zellen. Fast jeder Fall zeigt einen mehr oder weniger individuellen vorherrschenden Typus. MOESCHLIN und ROHR haben versucht, die bei akuten Leukämien auftretenden charakteristischen myeloischen Zellen in die folgenden 4 Zelltypen einzureihen: a) Kleinzellige Paramyeloblasten (Mikromyeloblasten), b) promyelocytoide Paramyeloblasten, c) monocytoide Paramyeloblasten, d) hochpolymorphe Paramyeloblasten

ohne Überwiegen eines bestimmten Zelltyps. Manchmal läßt sich der myeloblastische Charakter der Zellen durch künstliche Ausreifung in „Zellkulturen“ nach BICKEL nachweisen. Dabei entwickeln sich aus den Myeloblasten Myelocyten und Metamyelocyten.

Auf die zahlreichen Atypien dieser Zellen, wie Kern- und Zellpolymorphie, Verschiebung des Plasmakernverhältnisses zugunsten des Kerns, auf die abnorm großen und sehr ungleichen Nukleolen, auf Vakuolisierung von Kern und Plasma,

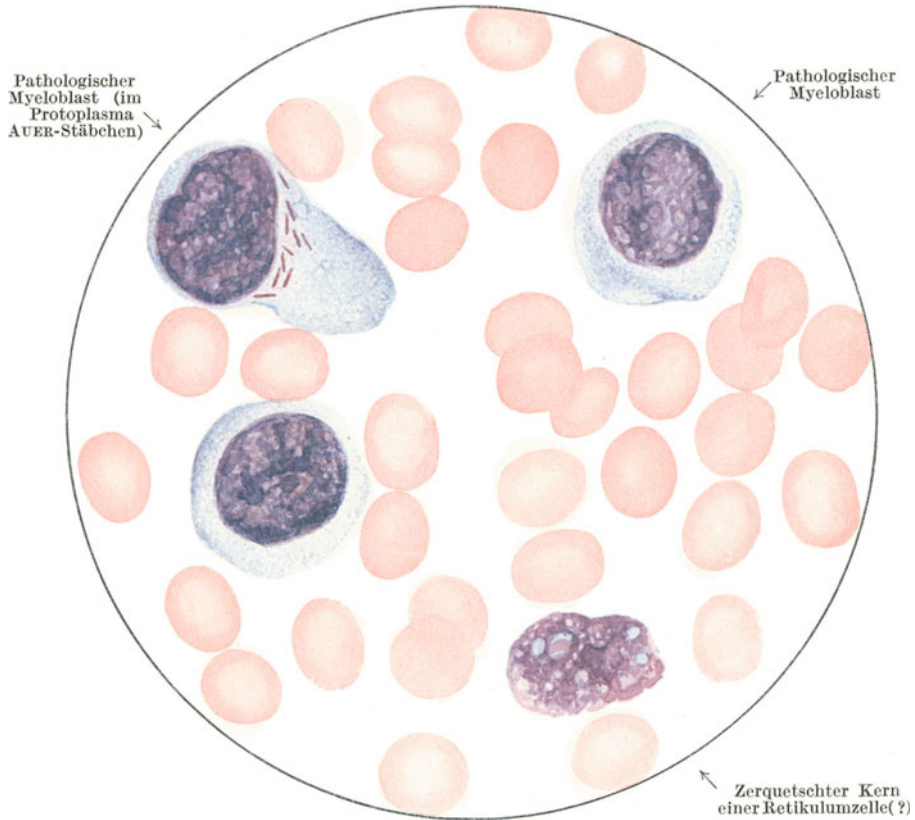


Abb. 201. Akute Myeloblastenleukämie (Markausstrich).

auf das Vorkommen haploider Mitosen und anderer Entgleisungen der Zellteilung, auf die enorme Lädierbarkeit des Plasmas wurde oben bereits hingewiesen. Alle diese Symptome wurden von MOESCHLIN und ROHR besonders eingehend studiert und dabei die restlose Übereinstimmung mit den Merkmalen der Carcinomzellen gefunden. Die typischen Zellen der akuten Leukämie tragen alle morphologischen Merkmale maligner Entartung. Für die Auffassung der Leukämien ist es von größter Wichtigkeit, daß neben den maligne entarteten Zellen völlig normale Zellen in allen Reifestadien vorkommen, die hauptsächlich extramedullären Blutbildungsherden entstammen. Der von mir vertretene Standpunkt, daß es sich bei der Leukämie nicht nur um die Wirkung einer malignen Entartung, sondern um eine gleichzeitige Wirkung der Noxe auf das ganze Blutbildungssystem im Sinne einer hyperplastischen Wucherung handelt, die bei den chronischen Formen im Vordergrund, bei den akuten im Hintergrund

steht, wird dadurch weiterhin bestätigt. Dieses Nebeneinandervorkommen der pathologischen entarteten Paramyeloblasten und der normalen Reifungsreihe bildet den „Hiatus leukämicus“ NÄGELIS in einem weiteren Sinne als bloß in dem eines Sprungs in der Entwicklungsreihe, wie er von NÄGELI selbst betrachtet wurde. Was die Morphologie der einzelnen Paramyeloblastenformen betrifft, so geht diese aus den beigegebenen Abbildungen 199—201 zur Genüge hervor. Nicht selten zeigen die Myeloblasten typische Einschlüsse in Form

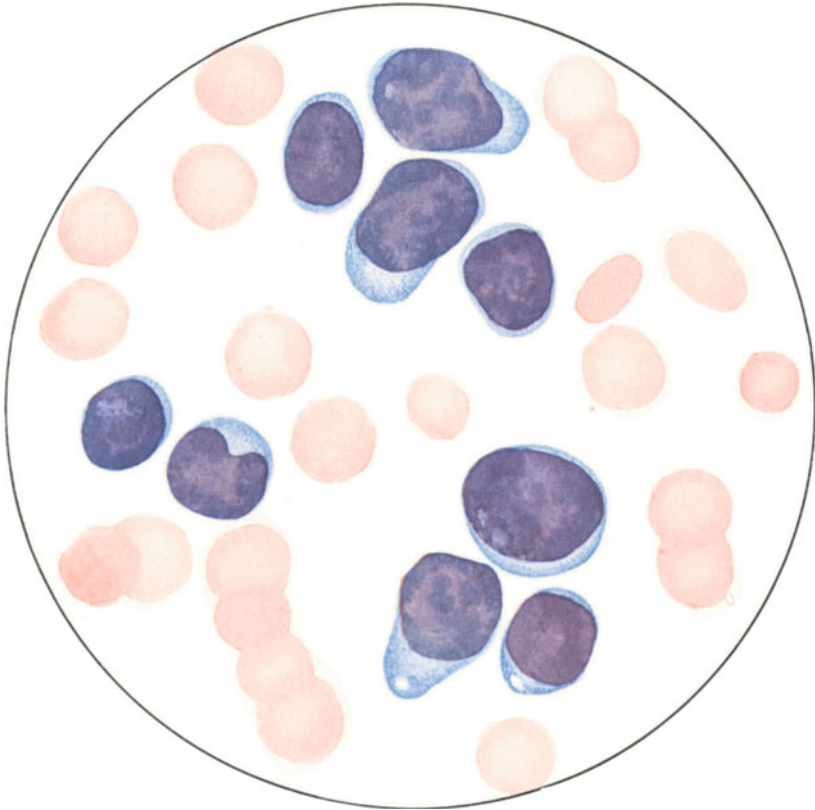


Abb. 202. Akute lymphatische Leukämie (Markpunktat). Man beachte die starken Größenunterschiede der Zellen als Zeichen maligner Entartung.

der sog. AUER-Stäbchen (Abb. 201). Einer besonderen Besprechung bedürfen nur die Fälle mit monocytoiden Paramyeloblasten (Abb. 200, S. 437), weil sie vielfach zur Aufstellung eines besonderen Krankheitsbildes, der *Monocytenleukämie* geführt haben bzw. mit dieser verwechselt wurden.

Bereits NÄGELI hat aber betont, daß es monocytoide Paramyeloblasten gibt, die von normalen Monocyten oft nicht unterschieden werden können. Zahlreiche Übergänge solcher monocytoiden Zellen zu Paramyeloblasten manchmal in ein und demselben Blutbild oder der Befund eines Paramyeloblastenmarks bei gleichzeitig reichlich vorkommenden monocytoiden Zellen im peripheren Blut, weisen jedoch eindringlich auf die Genese dieser monocytoiden Zellen hin und lassen diese als Ausdruck einer besonderen pathologischen Differenzierungstendenz der Leukämiezellen erkennen. Es sind Zellen, welche noch die Fähigkeit zur Kernlappung und zur oxyphilen Umwandlung des Protoplasmas unter Bildung von Granulis bewahrt haben. Wir finden sie vereinzelt bei vielen

Paramyeloblastenleukämien; in manchen Fällen beherrschen sie aber überwiegend das Bild, und diese Fälle sind es dann, die vielfach unter dem Namen einer Monocytenleukämie veröffentlicht werden (wie jüngst ein Fall von THADDEA und BAKALOS). Die echte Monocytenleukämie im Sinne SCHILLINGS ist jedoch als eine leukämische Retikuloendotheliose aufzufassen und soll in einem späteren Abschnitt erörtert werden (s. S. 493 ff.). V. SCHILLING selbst hat die monocytoiden Myeloblastenleukämien scharf davon abgetrennt, ebenso HITTMAIR, KRUMMEL und STODTMEISTER, SABRAZÈS, RIETTI, MOESCHLIN und ROHR erkennen mit NÄGELI das Krankheitsbild der Monocytenleukämie überhaupt nicht an, und glauben, daß diese Fälle, soweit es sich nicht um rein reaktive Monocytosen handelt, unter die Gruppe der Myeloblastenleukämie gehören.

Auf einen besonderen Zellbefund bei Paramyeloblastenleukämien möchte ich noch hinweisen. Wir finden nicht selten neben den typischen Paramyeloblasten im peripheren Blut Zellen mit einem völlig anders gearteten, viel lockereren Kernbau, mit deutlichem blauen Nukleolus, der im Gegensatz zu dem hellen, weißlichen Nukleolus der echten Paramyeloblasten steht. Ferner zeigt das Protoplasma eine besonders zarte schaumige Struktur. Diese Zellen sind identisch mit den großen lymphoiden Retikulumzellen des Knochenmarks. Sie werden bei manchen Paramyeloblastenleukämien in großer Zahl ins periphere Blut ausgeschwemmt, erscheinen aber infolge ihrer viel stärkeren Verletzbarkeit häufig nur als Kernschatten oder GUMPRECHTSche Schollen (Abb. 201). Sie sind Ausdruck der gleichzeitigen Reizung des Retikuloendothels. Manche dieser Zellen zeigen allerdings in ihrer Kernstruktur bereits gewisse Umwandlungsvorgänge in Richtung zum Paramyeloblasten und sind als die noch undifferenzierte Urform dieser pathologischen Zellgruppe anzusehen. Es scheint mir im Hinblick auf die Genese der Erkrankung nicht unwichtig, auf diese Befunde, die bisher kaum bekannt sind, hinzuweisen. Lediglich HITTMAIR hat auf die oft starke Beteiligung des Retikuloendothels bei Myelosen aufmerksam gemacht.

Einer besonderen Betrachtung bedarf noch das Verhalten der *Gesamtleucocytenzahl* im peripheren Blut. Im Frühstadium erscheint die akute Leukämie gewöhnlich als aleukämisch. Die Neubildung der Zelle bleibt auf das Knochenmark oder auf extramedulläre Bildungsstätten beschränkt. Durch die Myeloblastenwucherung im Mark wird dieses Organ für die Blutbildung insuffizient, und es entsteht die präleukämische Anämie, oft mit Thrombopenie und hämorrhagischer Diathese. Vielfach werden solche Fälle zunächst als aplastische Anämien oder hämorrhagische Aleukien angesehen. Nicht selten findet man aber in manchen Markbezirken noch verhältnismäßig niedrige Myeloblastenwerte, ja in manchen Fällen sogar ein Markbild, das dem einer Panmyelophthase entspricht, während in anderen Markabschnitten die Myeloblastenwucherung bereits sehr eindrucksvoll in Erscheinung tritt. Man könnte aus diesen Befunden schließen, daß ein und dasselbe Agens teils eine Markzerstörung, teils eine enorme Myeloblastenwucherung auslöst. Eine exakte Diagnosestellung ist in solchen Fällen dann kaum möglich. Nicht selten geht die aleukämische Phase in finalen Stadium in eine leukämische über, viele bleiben aber bis zuletzt aleukämisch oder sogar leukopenisch (SCOTT). Die pathologischen, in den Organen stark angehäuften Zellen erscheinen dann mit einem Male massenhaft im Blut. Vorübergehende Remissionen mit Besserung des Allgemeinzustandes und des Blutbefundes kommen auch bei akuten Leukämien manchmal vor; aber sie sind kürzer und das tödliche Ende tritt nur allzu rasch ein.

Das Wesen der akuten Leukämien und ihre Beziehungen zum Infekt und zur Knochenmarksaplasie. Das Problem der akuten Leukämien gehört zu den umstrittensten der Hämatologie. Die gegensätzlichen Meinungen treffen hier besonders hart aufeinander, da die verschiedensten Ansichten gerade in dieser

Erkrankung ihre stärksten Stützen zu finden glauben. So erscheinen viele Fälle von akuter Leukämie als Ausdruck einer infektabedingten Markreaktion, während die Tumorbildungen, die gerade bei einer akuten Leukämie besonders häufig und eindrucksvoll sind, alle Zeichen eines cancerösen Geschwulstwachstums aufweisen und so die canceröse Auffassung der Leukämie besonders deutlich darzustellen scheinen. Die Dinge liegen hier besonders eng verflochten und schwer trennbar. Wenn man die Frage ganz unbeeinflusst beurteilt, so muß man zugeben, daß es zweifellos seltene myeloblastische Reaktionen gibt, die morphologisch kaum von der essentiellen Myeloblastenleukämie, die selbst wiederum in mehr als einer Beziehung mit der chronischen myeloischen Leukämie verbunden ist, zu trennen sind. Der berühmte Fall von GLOOR, den NAEGELI selbst für eine geheilte Myeloblastenleukämie hielt, wird jetzt von ROHR als reine Myeloblastenreaktion angesehen. Der Ausgang in Heilung spricht ihm entscheidend für die Ansicht einer Reaktion, da die maligne Entartung den Begriff der Irreversibilität einschließt. Solche Myeloblastenreaktionen, die in Heilung ausgingen, sind auch von anderen (HENNING, STODTMEISTER) und auch von mir selbst in einem Falle beobachtet worden. Es ist nun zweifellos eine mißliche Sache, die Diagnose von dem nicht vorherzusehenden Ausgang abhängig zu machen. LACHNIT, der erst vor kurzem die gesamten Myeloblastosen der JAGICschen Klinik zusammengestellt hat, zieht sich aus der schwierigen Situation mit dem Vorschlag, von klinischer Seite nur die Diagnose „Myeloblastose“ zu stellen, und es dem Pathologen zu überlassen, entweder eine unentdeckt gebliebene Ursache zu finden, oder bei entsprechendem Befund und Fehlen einer Ursache eine Myeloblastenleukämie anzunehmen. Zweifellos läßt sich nach dem heutigen Stand der Dinge die Frage noch nicht endgültig klären. Aber eines ist auf Grund aller Beobachtungen sicher: *das massenhafte Auftreten von Myeloblasten im Knochenmark und noch mehr in den extramedullären Herden* ist in allen Fällen eine äußerst maligne Reaktion, gleichgültig, ob man darin nur ein einfach reaktives Verhalten, oder bereits den Ausdruck einer Cancerisierung der Knochenmarkszellen sieht. Vielleicht ist die Frage, ob Reaktion oder Tumor, überhaupt falsch gestellt, weil auf dem Boden gerade des Blutbildungsgewebes die Übergänge der einen zur anderen Form viel fließendere sind, als bei allen anderen Geweben. Vielleicht liegt gerade darin die Besonderheit der Blutzellen. Es müssen ja auch die strengsten Verfechter der Tumorthorie zugeben, daß dem „Leukämietumor“ viele Besonderheiten, entsprechend der Eigenart des Grundgewebes anhaften. Auch aus dem Nachweis von Erregern oder aus der Feststellung einer bestimmten Infektionskrankheit läßt sich eine sichere Entscheidung nach der Richtung einer Reaktion ebensowenig wie bei den chronischen Leukämien treffen. Gewiß ist es naheliegend, den Befund einer Myeloblastose im Blut oder Knochenmark bei einer vorliegenden Sepsis, einem Typhus, einer Tuberkulose, besonders einer Miliartuberkulose, als Ausdruck einer reaktiven Erscheinung zu werten. Diese Vorstellung liegt unserem gewohnten ärztlichen Denken am nächsten. Aber ebensogut läßt sich behaupten, daß die vorausgegangene und meist bis dahin unbemerkt gebliebene schwere Knochenmarkserkrankung den Grund für die Widerstandslosigkeit des Organismus gelegt hat, so daß daraus erst sekundär die finale Infektion entstanden ist. Das trifft für die septischen und vielfach anginös-ulcerösen Erscheinungen an den Schleimhäuten sicher zu. Es ist auch kaum zu leugnen, daß auch eine Tuberkulose durch die Schwächung der Abwehr aufflackern kann und stürmisch in eine Miliartuberkulose übergeht, die wir heute mehr als früher nicht einfach auf einen massiven Bacilleneinbruch in die Blutbahn beziehen; denn solches kommt oft vor, ohne daß sich eine Miliartuberkulose entwickelt. Letztere muß vielmehr als Folge einer Änderung des Bacillenwirtsverhältnisses angesehen

werden. Gerade das häufige Zusammentreffen von Miliartuberkulose mit dem Bilde einer akuten Leukose oder mit Panmyelophthise, das von so vielen Seiten beobachtet ist (VEIL, HEMMERLING und SCHLEUSINGER, LENHARTZ jr., LACHNIT, ROHR, neuerdings SIEGMUND) spricht für die zuletzt dargelegte Anschauung. Wenn endlich die schwerste Tuberkuloseform, die der LANDOUZYschen „Typhobacillose“ besonders häufig mit Leukämie (ECKEL, GOSAU u. a.) vergesellschaftet ist, bei der es bekanntlich nur zu Nekroseherden ohne jede Abwehr des Retikuloendothels kommt, so muß hier die besondere Reaktionslage des Organismus allein die Schuld tragen. Diese ist aber durch die enorm verminderte Abwehrfähigkeit des leukämischen Organismus am einfachsten erklärt. Während in ECKELs Fall eine aleukämische Mikromyeloblastenleukämie vorlag, handelte es sich bei GOSAUs Fall um eine typische chronische Myelose mit großem Milztumor, welche zunächst erfolgreich röntgenbestrahlt wurde. Zwei Monate später trat septisches Fieber mit leichtem Ikterus und positiver Diazoreaktion im Harn auf. Die Leukocyten verminderten sich auf 12000 bei stärkster Linksverschiebung mit 12% Myeloblasten. Exitus nach einigen Wochen. Die Autopsie ergab eine typische Sepsis tuberculosa akutissima mit zahlreichen Nekroseherden in Lungen, Leber und Nieren. In den nekrotischen Partien fanden sich massenhaft Tuberkelbacillen ohne jede Reaktion des umgebenden Gewebes. Im Oberlappen fand sich ein alter tuberkulöser Primärkomplex. In diesem Fall liegen die Kausalzusammenhänge besonders klar. Zuerst bestand eine chronische Leukämie, und sekundär trat die Tuberkulose hinzu, welche auf dem Boden des resistenzverminderten Organismus in Form der besonderen anergischen Bacillensepsis in Erscheinung trat. Keinesfalls kann hier die Tuberkulose als Ursache der Leukämie gedeutet werden.

Hierzu möchte ich noch eine eigene Beobachtung anfügen. Die etwa 50jährige Pat. kam mit dem klinischen Bild einer ausgesprochenen Panmyelophthise in die Klinik. Im Blutbild fanden sich 1300 Leukocyten, 20% Hb, 1 Million Erythrocyten und 4500 Thrombocyten. Dabei hochgradige Schwäche, Blässe, hohes remittierendes Fieber bis 39°. Die Punktion des Sternums ergab das typische Bild einer Markphthise mit sehr wenig Zellen, zahlreichen Retikuloendothelien und vereinzelt Myeloblasten. Nach wenigen Tagen Exitus. Die Autopsie ergab in allen Organen zahlreiche Nekroseherde mit Tuberkelbacillen, daneben aber auch Streptokokkenherde mit nekrotisierenden Abscessen. In verschiedenen Knochenmarksschnitten enorme Myeloblastenwucherungen, ebenso in extramedullären Herden in Leber und Milz, woraus auf eine Myeloblastenleukämie geschlossen wurde. Es lag in diesem Falle also sozusagen eine kombinierte Streptokokken- und Tuberkelbacillensepsis ohne jede Abwehrreaktion bei einer Myeloblastenleukämie vor. Daß diese die Resistenz des Organismus hochgradig herabgesetzt und dem Einbruch zweier verschiedener Erreger Eingang verschafft hat, ist besonders augenscheinlich.

Die gleichzeitige Verfolgung der Kupfer- und Eisenverschiebungen im Blutplasma, die sich als besonders feiner Indicator der Abwehrlage des Organismus bewährt haben, läßt in diesen Fällen ebenfalls manchmal das Versagen jeder reaktiven Abwehr klar erkennen. Ich möchte aus all diesen Beobachtungen den Schluß ziehen, daß in der Mehrzahl der Fälle doch die Bluterkrankung als die primäre anzusehen ist, auf deren Boden sich erst sekundär die verschiedensten Infektionen entwickeln können. Auch der Fall von KRUMMEL und STODTMEISTER, bei dem eine Myeloblastose bei gleichzeitiger Paratyphussepsis vorlag, kann sehr wohl in diesem Sinne gedeutet werden.

Neben der Beziehung zum Infekt bedarf noch die mehrfach beobachtete Verwandtschaft von Myeloblastosen zu Knochenmarksaplasien (SCHAEFER, BORCHARDT, PONS, VOIT und LANDES, KRUMMEL und STODTMEISTER, VOTH, VEIL) einer kurzen Erörterung. Ich selbst habe allein 4 Fälle dieser Art beobachtet. Allen diesen Fällen ist das Vorliegen eines aplastischen Blutbildes mit Granulocytopenie, häufig auch mit Anämie und Thrombopenie im ersten Stadium und mit einer typischen Myeloblastenleukämie im zweiten Stadium

gemeinsam. Diese Fälle haben noch vor wenigen Jahren viel Kopfzerbrechen gemacht und zu zahlreichen Spekulationen Anlaß gegeben. Meist wurde von einem Übergang der Knochenmarksaplasie in Leukämie gesprochen. Nachdem wir aber aus dem Tierexperiment wissen, wie häufig eine Myeloblastenleukämie nicht nur aleukämisch, sondern mit stark verminderter Zelllieferung ins periphere Blut verläuft, und seitdem die intravitale Sternalpunktion in vielen Fällen von aplastischem Blutbild eine Myeloblastose des Marks erkennen ließ, ist der Zusammenhang viel klarer geworden. Die myeloblastische Entartung des Marks geht eben häufig zunächst mit einer Hemmung der Ausschwemmung von Leukozyten und mit einer gleichzeitigen Zerstörung des erythro- und thrombopoetischen Systems einher, so daß im peripheren Blut das Bild einer aplastischen Anämie entsteht. Im weiter vorgerückten Stadium kommt es dann häufig zu einer massenhaften Ausschwemmung der Myeloblasten, wie ROHR meint, hauptsächlich aus den extramedullären Herden, aber sicher auch aus dem Knochenmark, wie aus Fällen, bei denen extramedulläre Herde fehlen, zu ersehen ist. So entsteht das periphere Blutbild der Myeloblastenleukämie. Zweifellos handelt es sich dabei um einen einheitlichen Prozeß der myeloblastischen Markumwandlung, in dessen Verlauf das Erscheinungsbild im peripheren Blut wechselt.

Viel schwieriger deutbar sind diejenigen Fälle, bei denen die Sternalpunktion in Übereinstimmung mit dem peripheren Blut eine *Panmyelophthise* ergibt, bei der aber schließlich doch eine finale Myeloblastenleukämie zum Vorschein kommt oder die Autopsie in anderen Knochenmarksabschnitten und in extramedullären Herden eine Myeloblastenwucherung erkennen läßt. Es liegt hier also in einem Teil des Marks eine Phthise, in anderen Teilen eine Myeloblastose vor. Ob es sich hier um den verschiedenen Ausdruck ein und derselben Noxe oder um kausal verknüpfte Zusammenhänge der einen Erscheinung mit der anderen handelt, ist vorerst noch kaum entscheidbar. Eine bestimmte genetische Beziehung der Myelophthise zur Myeloblastose ist anzunehmen. Das geht schon aus der Tatsache hervor, daß genau dieselben Noxen, welche eine Leukämie zu erzeugen imstande sind, auch eine Knochenmarksaplasie hervorrufen; ich nenne hier vor allem das Benzol und die Röntgenstrahlen. Auch im Tierexperiment lassen sich mit denselben Stoffen Knochenmarksaplasien und Leukämien hervorrufen, wie BÜNGELER gezeigt hat.

Endlich ist noch daran zu erinnern, daß bei der Heilung einer Knochenmarksaplasie Reaktionen vorkommen, die einer Myeloblastenleukämie außerordentlich ähnlich sind. Es kommt dabei zu enormen Leukozytenzahlen mit stärkster Linksverschiebung im peripheren Blut. Aber die Reaktion klingt allmählich wieder ab und bedeutet die Einleitung des Heilvorganges, der zur Gesundung führt. Die Differentialdiagnose dieser biologisch so verschiedenwertigen, morphologisch aber fast identischen Bilder erscheint naturgemäß außerordentlich schwierig.

e) Tumorbildende Leukämieformen.

Daß es Leukämien gibt, welche mit umschriebenen Geschwulstbildungen einhergehen, ist schon lange bekannt. EICHHORST hat bereits 1898 eine Zusammenstellung gegeben. In neuerer Zeit sind vor allem von NAEGELI, FORKNER, APITZ, MOESCHLIN und ROHR zahlreiche Fälle eingehend untersucht und dargestellt worden. Für die Frage der Tumornatur der Leukämien spielen diese Fälle natürlich eine besondere Rolle; das ist der Grund, warum gerade in letzter Zeit ihnen ein erhöhtes Interesse zugewandt wird. Aber schon STERNBERG hat diese tumorbildenden Leukämien als Leukosarkomatosen, als echte maligne Entartungen des blutbildenden Gewebes dargestellt, sie aber von den übrigen

Leukämien scharf getrennt. Die neueren hämatologischen und pathologisch-anatomischen Untersuchungen solcher Fälle durch APITZ und MOESCHLIN-ROHR zeigen aber, daß diese tumorbildenden Leukämien keinen Unterschied, weder im Zellaufbau, noch in der Art der Ausbreitung gegenüber den übrigen Leukämieformen erkennen lassen. Ihrem Aufbau nach lassen sich 3 Arten von tumorbildenden Leukämieformen unterscheiden: 1. Tumorbildungen bei

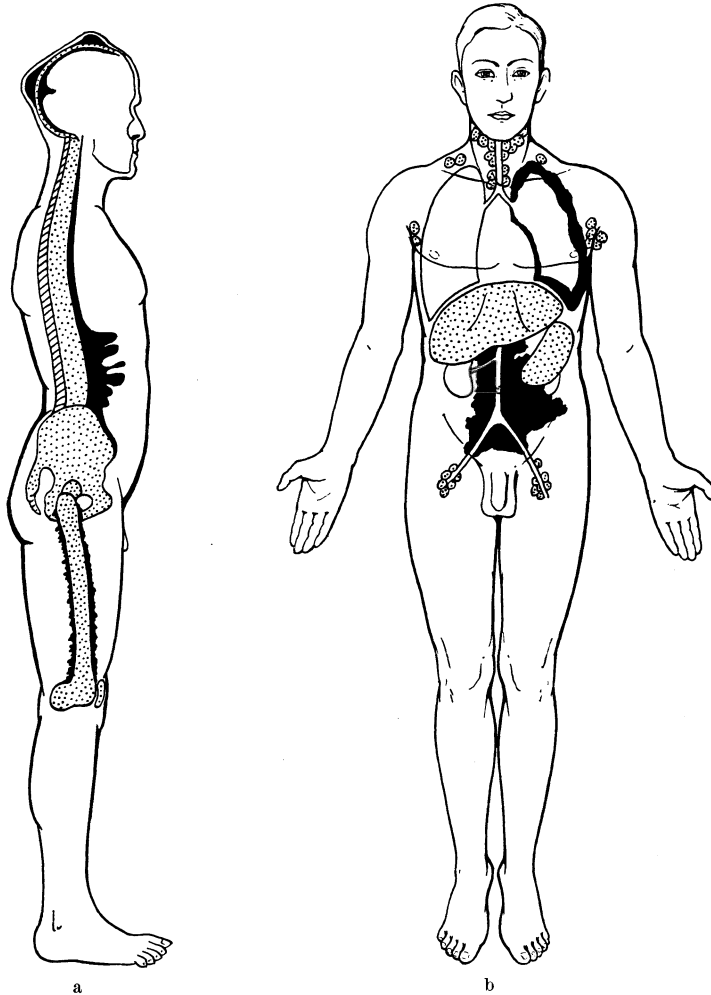


Abb. 203 a und b. Sektionsergebnis tumorbildender lymphatischer Leukämie. (Leukämisch veränderte Organe punktiert, Tumorwucherung schwarz). (Nach APITZ.)

Lymphadenosen und Lymphosarkome mit lymphatisch-leukämischem Blutbild (Lympho-Leukosarkomatosen). 2. Myeloblastome, deren Kenntnis und Abtrennung von den Lymphosarkomen wir besonders der Arbeit von MOESCHLIN und ROHR verdanken. 3. Die Chlorome (Chloroleukämien).

1. **Lymphadenotische Tumoren, Lympho-Leukosarkomatosen.** Es wurde bereits bei Besprechung der Lymphadenosen darauf hingewiesen, daß die Lymphdrüsentumoren eine erhebliche Größe erreichen können und daß manchmal auch echte Durchbrechungen der Drüsenkapsel, also ein infiltrierendes Wachstum beobachtet werden kann, so daß sich alle Übergänge zum Lymphosarkom

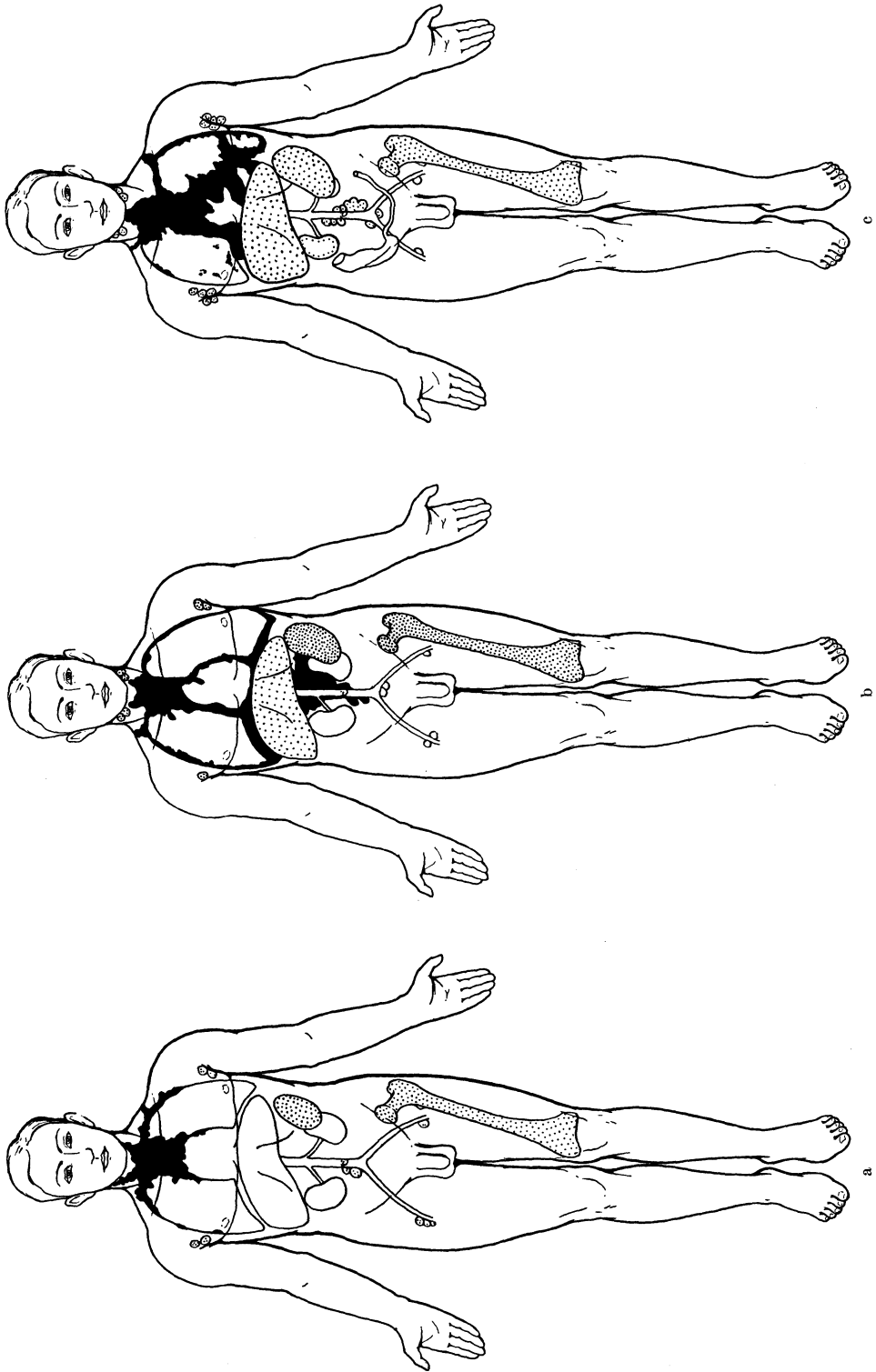


Abb. 204a—c. Drei Sektionsfälle von mediastinalem Lymphosarkom (schwarz), mit metastatischer Leukämie (punktiert). Links die frühesten Organveränderungen, rechts vollentwickelte Leukämie. (Nach APTZ.)

vorfinden, das auch histologisch in seinem Aufbau nicht von den lymphadenotischen Tumoren unterschieden werden kann (APITZ). Aus diesem Grunde hat bereits M. B. SCHMIDT die Forderung aufgestellt, den makroskopischen Eindruck darüber entscheiden zu lassen, ob ein Sarkom oder eine Leukämie vorliegt. Neben der einfachen Vergrößerung einzelner Lymphdrüsenpakete im Verlauf der Lymphadenosen sind ausgesprochene Tumorbildungen mehrfach beobachtet worden. COOKE hat 74 Fälle der Literatur zusammengestellt; ebenso haben FLEISCHHACKER und SEYFRIED solche Beobachtungen mitgeteilt. Eine ausführliche Darstellung solcher Tumorbilder findet sich bei APITZ. Dabei gibt es Fälle, bei



Abb. 205. Vor Bestrahlung.

Abb. 205 und 206. Röntgenbild einer tumorbildenden lymphatischen Leukämie.

denen im Verlaufe der vorhandenen lymphatischen Leukämie eine umschriebene Tumorbildung auftritt, aber auch umgekehrte Fälle, bei denen eine *primäre* Tumorbildung nach Art eines Lymphosarkoms und von diesem pathologisch-anatomisch nicht unterscheidbar, eine echte lymphatische Leukämie ausgeht. Die vorstehenden Abbildungen von APITZ (Abb. 203 a und b und 204 a—c) lassen deutlich die Ausbreitung des Tumors und die metastatische Leukämie erkennen. Ein eigener, an der Medizinischen Klinik Jena beobachteter Fall ist folgender:

Die 34jährige Pat. bemerkte eine Geschwulst an der rechten Halsseite, von der starke Schmerzen in den rechten Oberarm ausstrahlten. Gleichzeitig entwickelte sich starke Atemnot und Hustenreiz. Die Untersuchung ergab auf der rechten Halsseite ein taubeneigroßes Drüsenpaket, das nicht schmerzhaft und unverschieblich war. Auf der Brust, vom Jugulum abwärts, massive Dämpfung. Röntgenologisch riesige Verschattung im Mediastinum (Abb. 205), welche breitbasig dem Herzen aufsitzt und weit in die Lungenfelder hinein sich ausdehnt. Vom linken Lungenfeld ist nur ein 2 Querfinger breiter Raum in den lateralen Partien von oben bis unten frei. Auf der rechten Seite setzt sich der Mediastinaltumor mit breiten Grenzen ab und ragt bis in die Mitte des Ober- und Mittelfeldes hinein. Vom Röntgenologen wurde auf Grund dieses Befundes zunächst ein Lymphogranulom angenommen. Das Blutbild war völlig indifferent und nichtssagend: 70% Hb, 3,6 Millionen Ery., 8600 Leuko, darunter 1 Stab, 67 Segment, 29 Lympho, 3 Mono. Daraufhin wurde eine Probeexcision der Lymphdrüse am Hals vorgenommen. Diese ergab: „Keinesfalls Lymphogranulom; dagegen mächtige lymphatische Hyperplasie. Die Vermehrung der Lymphocyten ist so

stark, daß die Struktur des Lymphknotens vollkommen verwischt ist. Auch die Lymphknotenkapself ist ganz von Lymphocyten durchsetzt. Differentialdiagnostisch kommt eine aleukämische Lymphadenose oder ein echtes Lymphosarkom in Frage.“ Die Entscheidung brachte die Sternalpunktion. Diese ergab: Promyelocyten 2, Myelocyten 7, Eo. 1, Jugend 8, Stab 5, Segment 4, *Lymphocyten 74*, in der Mehrzahl typische kleine und zahlreiche GUMPRECHTSche Schollen. 7% kernhaltige Rote. Damit erwies sich also das Knochenmark des Sternums als vollständig lymphatisch infiltriert, wie es nur bei Lymphadenosen vorkommt. Durch entsprechende Bestrahlung ging der Mediastinaltumor rasch zurück, und die Patientin erholte sich gut. Leider ist sie später nicht mehr in die Klinik gekommen. Wir konnten aber in Erfahrung bringen, daß sie nach etwa einem Jahre verstorben ist. Einen 2. und 3. ganz ähnlichen Fall beobachteten wir erst vor kurzem.

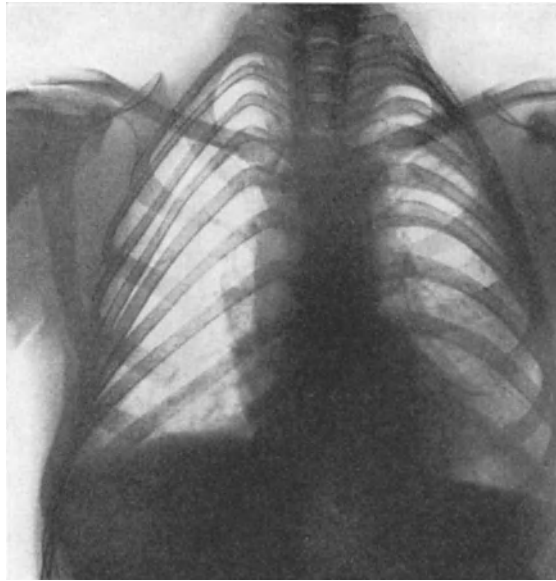


Abb. 206. Nach Bestrahlung.

Diese lymphatischen, tumorbildenden Leukämien verlaufen im allgemeinen subakut, meist rascher als die nichttumorbildenden Fälle. Im Blutbild und im Knochenmark finden sich meist die typischen kleinzelligen Lymphocyten. Das Blutbild kann aber auch, wie unser eigener mitgeteilter Fall zeigt, völlig normal sein (aleukämische tumorbildende Lymphadenose).

2. Myeloblastome bei Myelosen. Im Gegensatz zu den Tumoren der Lymphadenosen verlaufen die myeloblastischen Tumoren meist unter dem Bilde der akuten Leukämie. Bei den chronischen Myelosen werden Tumorbildungen, von einigen seltenen Fällen abgesehen (APITZ, FRUGONI, ROEMHELD, FORCONI), gewöhnlich vermißt. Bei den akuten Myelosen treten die Tumoren in 2 Formen, den Chloromen und den Myeloblastomen, auf. Letztere sind von MOESCHLIN und ROHR eingehend geschildert worden. Ihre wahre Natur wird nur bei Färbung von Punktaten, die am Lebenden gewonnen sind, deutlich, da postmortal der myeloblastische Zellecharakter — es handelt sich meist um Mikromyeloblasten — nicht erkannt werden kann; deshalb laufen diese Fälle meist als Lymphosarkome oder auch als akute Lymphadenosen mit Tumorbildung. Ein hierhergehöriger eigener Fall sei kurz mitgeteilt:

Der 25jährige Reichsbahninspektor H. klagt seit 3 Wochen über drückende Schmerzen in der Rückengegend, über Hustenreiz, Schlaflosigkeit und Schweißausbrüche an Schultern, Hals und Kopf. Die Untersuchung ergab am Hals und in der Achselhöhle einige kleine

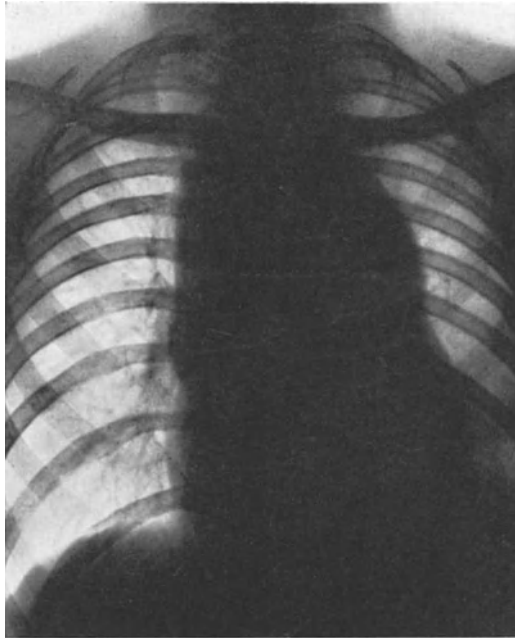


Abb. 207. Vor Bestrahlung.

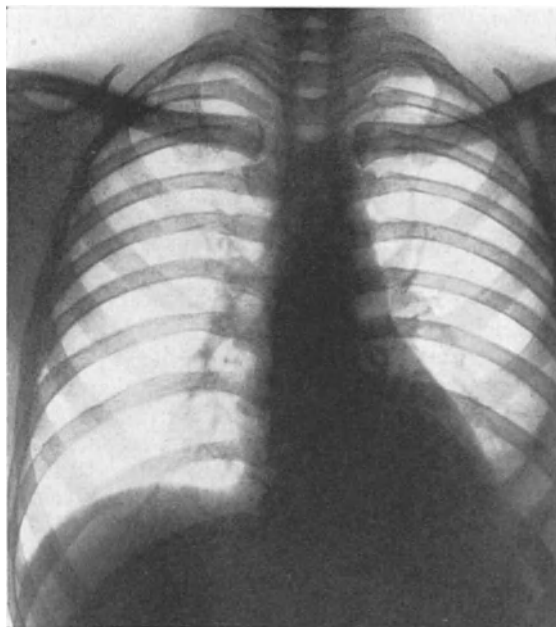


Abb. 208. Nach Bestrahlung.

Abb. 207 und 208. Röntgenbild eines mediastinalen Myeloblastoms mit sekundärer Myeloblastenleukämie im peripheren Blut.

mittelharte Drüsen. Die Röntgenaufnahme ließ im Mediastinum einen riesigen Tumor mit einem kleinen linksseitigen Pleuraerguß erkennen. Der Tumor ummauerte die großen Gefäße und setzte sich mit scharfen Grenzen rechts geradlinig, links bogenförmig gegen die

Lungenfelder ab (Abb. 207 und 208). Der Röntgenologe nahm zunächst ein Lymphogranulom oder Lymphosarkom an. Die Untersuchung einer excidierten Halslymphdrüse durch den Pathologen ergab folgendes: „Der Lymphknoten zeigt neben entzündlichen Veränderungen eine auffallende Vermehrung von ‚großen Lymphocyten‘. Die Retikulumzellen sind unbeteiligt. Ich würde am meisten an eine lymphatische Leukämie, ein leukämisches Lymphom denken. Gegen Lymphosarkom spricht das Fehlen einer Polymorphie der Zellen“ (BERBLINGER). Im Laufe der durchgeführten Röntgenbestrahlung schwand der Tumor, wobei sich ein auffallender Wechsel im Blutbild einstellte. Dieses zeigte zuerst eine starke neutrophile Leukocytose von 22600, davon 7 Jugend., 5 Stab., 61 Segm., 3 Eo., 1 Baso., 8 Mono., 15 Lympho. Im Gefolge der Bestrahlung traten an Stelle der reifen neutrophilen Leukocyten immer mehr einkernige, zum Teil große lockere Zellen, die zunächst als Lymphoblasten gedeutet wurden, nachträglich aber als Mikroparamyeloblasten angesehen werden müssen. Die Gesamt-leukocytenzahl schwankte dabei zwischen 3000 und 46000.



Abb. 209. Chlorome des Schädels bei myeloischer Chloroleukämie. (Nach APTZ.)



Abb. 210. Subakute Myeloblastenleukämie. 9 Jahre alt. Schwerhörig. Hb140%. Rote 2,4 Mill. Weiße 150000. Neutr. 13%, Lymph. (?) 24%, Myelocyten 3,6%, Myeloblasten 46%. Protrusio bulbi mit Chemosis und Blutungen der Konjunktiven. (Nach NÄEGEL.)



Abb. 211. Typisches Chlorom mit periostalen Tumoren des Gesichtsschädels sowie mit punktförmigen Hautblutungen. (Eigene Beobachtung.)

Ähnliche Fälle wurden von MOESCHLIN und ROHR mitgeteilt.

3. Chlorome und Chloroleukämien. Seit langem bekannt sind die grünlich wachsenden, meist multiplen Chlorome, die ebenfalls unter dem Bilde einer akuten Leukämie leukämisch wie aleukämisch verlaufen. Neuere Darstellungen wurden von LEHNDORFF, BRANNAN und KANDEL gegeben. Die Chlorome unterscheiden sich von den Myeloblastomen lediglich durch ihre Grünfärbung, welche auf einen porphyrinähnlichen Farbstoff mit typischem Porphyrinspektrum zurückzuführen ist (HAGIO). Im klinischen Bild findet sich kein Unterschied zu Myeloblastomen. Die Chlorome entwickeln sich hauptsächlich im Periost, vor allem am Schädel (Abb. 209). Sie sind fast immer multipel. Ihre Malignität geht aus Gefäßeinbrüchen mit der Bildung von Geschwulstthromben, aus Zerstörungen des Knochens, aus Einbrüchen in den Wirbelkanal mit Kompression des Rückenmarks (SAUER, SALTYKOW) genügend klar hervor. Besonders bedeutungsvoll für das Verständnis dieser Geschwülste ist die Beobachtung, daß in seltenen Fällen auch lokalisierte umschriebene Chlorome ohne leukämische Verbreitung vorkommen, die durch Bestrahlung oder Operation beseitigt werden können (WASHBURN, LECÈNE). Die Diagnose wird meist erst vom pathologischen Anatomen gestellt, da das klinische Bild von dem der gewöhnlichen akuten Leukämie mit Fieber, raschem Verfall, Anämie, hämorrhagischer Diathese und Ulcerationen der Schleimhäute nicht zu unterscheiden ist. Höchstens eine Protrusio Bulbi (Abb. 210) oder andere raumbeengende Erscheinungen (Rückenmarkskompression) lassen den Verdacht auf Chlorom zu.

f) Die Therapie der akuten Leukämien.

Die Behandlung der akuten Leukämien ist leider mit wenigen Sätzen abzutun, da das biologische Geschehen, das hierbei abläuft, so gut wie niemals eine Änderung durch äußere Eingriffe zuläßt. Die Röntgen- und Radiumbestrahlung, die bei den chronischen Formen überzeugende Wirkungen hat, versagt hierbei stets und beschleunigt nicht selten den tödlichen Ausgang. Am besten scheinen noch Bluttransfusionen, vielleicht kombiniert mit hohen Dosen von Vitamin C und Leberextrakte eine vorübergehende Hemmung des malignen Verlaufs zu bewirken. NÄEGELI schätzt auch bei den akuten Leukämien das Arsen. Aber leider sind alle diese Behandlungsmethoden meist nur von dem Bestreben des „ut aliquid fiat“ diktiert. Einen sehr günstigen Einfluß sah ich von intravenösem Eisen (Ceferro) in Verbindung mit Progynon in hohen Dosen (W. H. VEIL).

Neuerdings klingen Berichte von J. COOKE über eine Behandlung akuter Leukämien mit wäßrigen Knochenmarksextrakten aus Rippen frisch getöteter Rinder hoffnungsvoll. 2—20 ccm dieser Extrakte wiederholt gegeben riefen in 8 Fällen deutliche Besserungen hervor. Nachprüfungen stehen noch aus.

C. Die Pathologie des Retikulo-endothelialen Systems.

Die Pathologie des RES (in seinem weitesten Sinne) umfaßt eigentlich die gesamte Pathologie überhaupt; denn es gibt kaum eine Erkrankung, an der dieses primitive, pluripotente, mesenchymale Grundgewebe, dessen Aufgabe in einer allgemeinen und umfassenden Schutzfunktion des gesamten Organismus liegt, nicht Anteil nimmt. Es kann sich deshalb im eng gespannten Rahmen dieses Handbuchabschnitts nur darum handeln, die Reaktionen dieses Systems im Zusammenhang mit denen des Blutes und der blutbildenden Organe darzustellen, soweit sie heute dem Kliniker und Hämatologen zugänglich sind. Es wurde bereits bei Besprechung der Morphologie und Physiologie der Retikulumzellen (s. S. 343 ff.) darauf hingewiesen, daß ein solcher Einblick in dieses

im allgemeinen seßhafte Abwehrzellsystem des Organismus durch die Methoden der intravitalen Punktationen von Knochenmark, Milz und Lymphdrüsen heute auch dem Arzte am Krankenbett und nicht nur dem Pathologen post mortem möglich ist. Morphologisch differenzieren sich dabei die retikulären Zellen, die man aus solchen Punktaten erhält, in zwei große Gruppen: In die *einfachen Retikulumzellen*, die in mancher Phase ihrer Funktion auch als Speicherzellen auftreten und auf besondere Reize hin sich zu Riesenzellen entwickeln können, und in die 2. Gruppe der *basophilen Plasmazellen*, die keine Speicherfunktionen, dafür aber eine eiweiß- und abwehrkörperbildende Funktion besitzen. Auch in der Pathologie läßt sich die verschiedene Reaktion dieser beiden Zellsysteme vielfach getrennt beobachten.

Bei der Darstellung der pathologischen Erkrankungen des RES folgen wir demselben Einteilungsprinzip, wie beim leukocyitären System, welches ja letzten Endes nur eine höher differenzierte Weiterentwicklung des RES darstellt. Am einfachsten verständlich erscheinen die reaktiven Vorgänge auf infektiöse, toxische oder Blutbildungsreize, welche genau wie das Blutzellsystem auch das seßhafte retikuläre Muttergewebe treffen und dieses zur Sprossung, Vermehrung und Funktionsänderung anregen. Dabei spielen die Fragen der Sensibilisierung und Immunität eine sehr wesentliche Rolle. Das besondere Verhalten des Retikulumgewebes liegt in seiner Fähigkeit zur Speicherung. Ins Pathologische gewandelt, tritt diese in den *Speicherkrankheiten* hervor. Einen weiteren Formkreis umfassen die gewaltigen Wucherungen des retikulären Gewebes in Lymphknoten und Milz, die man als *Granulome* bezeichnet und deren wichtigsten Vertreter die STERNBERGSche Lymphogranulomatose darstellt. Ein weiterer Abschnitt umfaßt die systematisierten Erkrankungen, die man als leukämische und aleukämische *Retikuloendotheliosen* den Leukämien an die Seite stellt, und im letzten Abschnitt sollen die echten Tumorbildungen des RES kurz dargestellt werden.

I. Die symptomatischen reaktiven Erscheinungen am Retikulumzellsystem.

a) Reaktionen auf blutbildende Reize.

Da das RES des Knochenmarks das Muttergewebe der Blutzellbildung darstellt, so scheint es verständlich, daß Blutzellbildungsreize auch das Muttergewebe treffen und zu gesteigerter Sprossung anregen. Das gilt ebenso für die erythropoetischen wie die leukopoetischen Reize. So sieht man beim hämolytischen Ikterus, bei schweren chronischen Anämien, ganz besonders und regelmäßig aber bei der perniziösen Anämie eine starke Wucherung jugendlicher lymphoider Retikulumzellen (ROHR, NORDENSON u. a.). An vielen Stellen habn ich oft in Sternalmarkpunktaten bei solchen Fällen den Eindruck, daß mae Übergänge zu Promegalo- bzw. Proerythroblasten beobachten kann, so daß de Stammzellcharakter der Retikulumzellen für die Erythropoese daraus unmittelbar hervorzugehen scheint, wie das FERRATA und seine Schule schon immer angenommen haben. Aber dasselbe sehen wir auch bei extremer Reizwirkung auf das leukocytäre System, besonders dann, wenn infolge einer Reifungsstörung die Bildung der Leukocyten versagt, wie bei vielen Fällen von Agranulocytose und Panmyelophthise. In solchen Fällen setzt eine starke Wucherung der Retikulumzellen des Knochenmarks ein; in einem in Heilung ausgehenden Falle von Agranulocytose war der Übergang von Retikulumzellen in ebensolche Zellen, die aber bereits oxydase-positive Granula in ihrem Protoplasma einlagerten, unmittelbar nachzuweisen (s. S. 636), so daß auch für diese Entwicklung

nach der Seite der Granulocyten der langgesuchte morphologische Übergang in solchen seltenen Fällen nachweisbar ist.

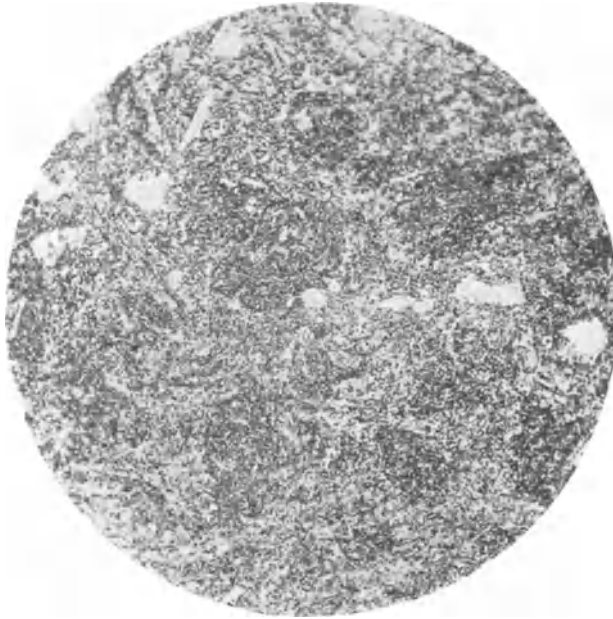


Abb. 212. Normale Kaninchenmilz. Lichtbild. (Vergr. 120fach.)

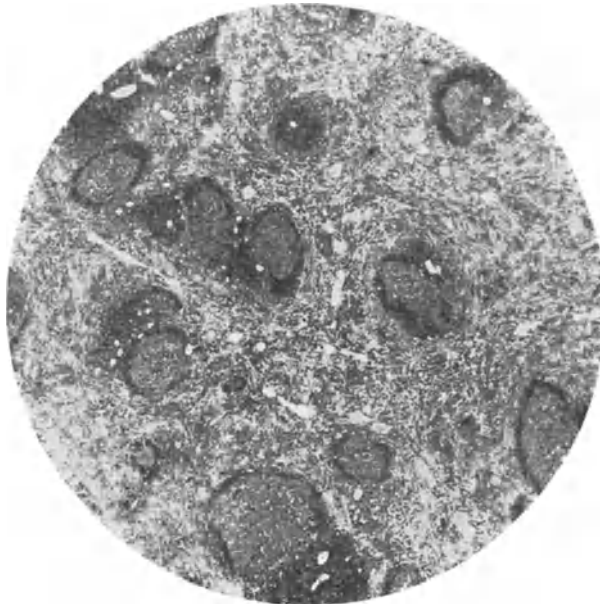


Abb. 213. Milz des gegen arteigenes Herzextraktlipoid immunisierten Kaninchens. Lichtbild. (Vergr. 120fach.)

Abb. 212 und 213. Reaktion des Milzretikuloendothels beim Immunisierungsvorgang. (Nach EPSTEIN.)

b) Immunreaktionen des RES:

Seitdem die experimentelle Pathologie (SIEGMUND, EPSTEIN, DOMAGK, BIELING, KLINGE u. a.) gezeigt hat, daß die immunisierenden Antikörperreak-

tionen mit einer lebhaften Sprossung der retikuloendothelialen Zellen in den verschiedensten Organen einhergehen, ist die ungeheure Bedeutung dieses Zellsystems im Rahmen der gesamten Infektions- und Intoxikationsabwehr klar geworden. Die vorstehenden beiden Abbildungen (212 und 213), die ich der Arbeit von EPSTEIN entnommen habe, zeigen das Wesen des Vorgangs. Werden Kaninchen durch parenterale Gaben von Antigenen (im vorliegenden Falle Herzextraktlipoide + Schweineserum) in ansteigenden Dosen immunisiert, so treten

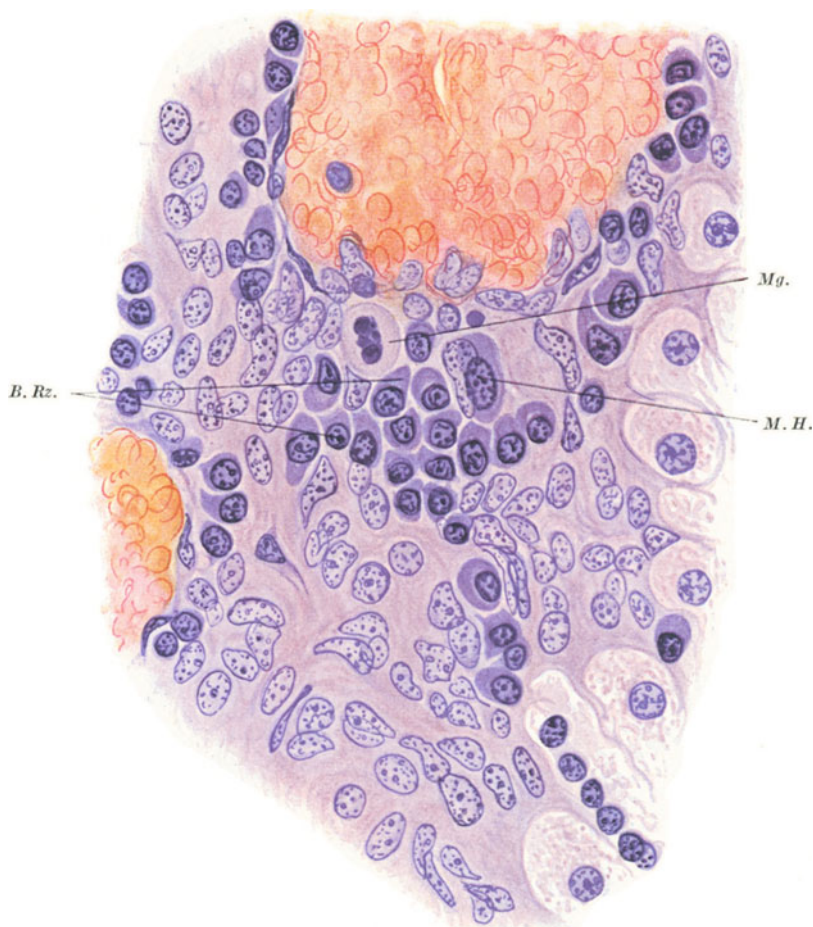


Abb. 214. Zusammensetzung periductueller Zellhäufchen in der Leber des Immuntieres. Zeiß-Trockensystem. Vergr. 630fach. *B. Rz.* basophile Rundzellen; *Mg.* megakaryocytenähnliche Zellformen; *M. H.* Makrohistiocyten. (Nach E. EPSTEIN.)

unter Bildung von Lipoidantikörpern und unter Positivwerden der bekannten Lipoidflockungsreaktionen, die sonst für Lues charakteristisch sind (also der WaR. und MTR), deutliche Veränderungen am Retikuloendothel in Erscheinung: In der Milz springt die mächtige Wucherung der Milzknötchen in den Keimzentren deutlich in die Augen. Sie zeigen sich enorm vergrößert, mit hellen Zellen in der Mitte, deren Kerne geschwollen sind und vielfach Teilungen zeigen. Am Rande findet sich eine dunklere Schicht von lymphoiden Zellen und an diese anschließend Bindegewebsfasern in konzentrischer Anordnung, zwischen

denen sich plasmareiche, im Carminversuch speichernde Zellen finden. Das ursprüngliche lymphoide Gewebe der Milzknötchen ist sowohl durch Druck der von außen eindringenden „aktivierten“ Retikulumzellen, als auch durch die von innen nach außen wuchernden Zellen der Reaktionszentren teilweise zum Schwund gebracht. Genau dasselbe Bild sehen wir in den „aktivierten“ Lymphdrüsen, wie etwa bei einer unspezifischen Lymphadenitis. Auch hier treten die Keimzentren stark hervor, die sich, wie schon HELLMANN zeigte, aus einer

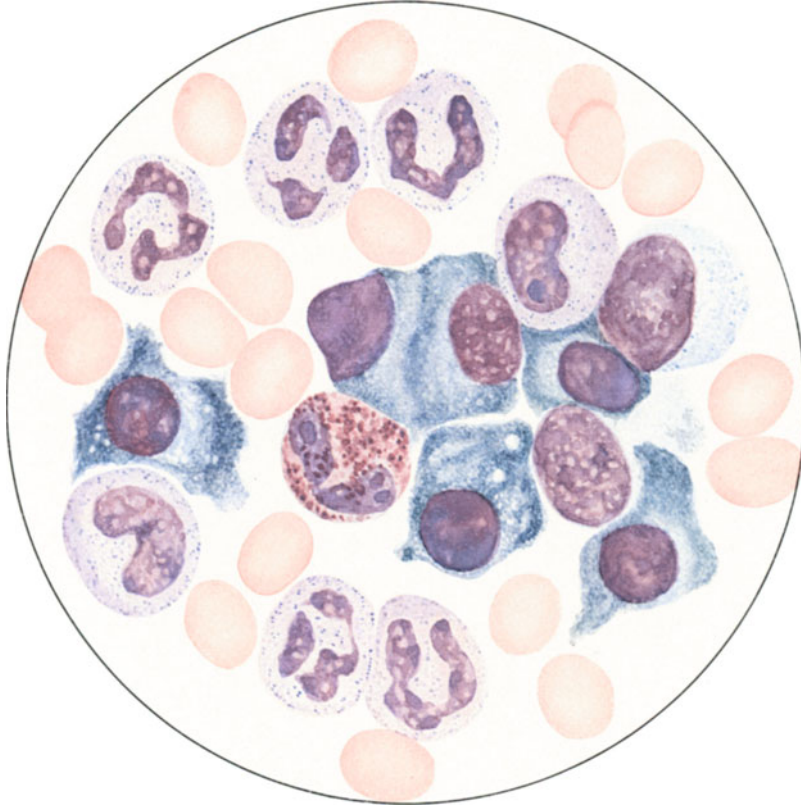


Abb. 215. Plasmacelluläre Reaktion bei Pneumonie.

Wucherung der Retikulumzellen und nicht aus Lymphoblasten zusammensetzen. Genau derselbe Vorgang der Wucherungen des retikulären Zellsystems spielt sich in der Leber ab, besonders im periportalen Grundgewebe, teils intracapillär, teils periadventitiell. Die Betrachtung der Abb. 214 zeigt, daß es sich dabei hauptsächlich um 2 verschiedene Arten von Zellen handelt: Neben den einfachen periadventitiellen Histiocyten, die den gewöhnlichen lymphoiden Retikulumzellen entsprechen und die man auch in der normalen Leber an diesen Stellen vorfindet, treten stark basophil sich färbende Zellen nicht selten mit perinukleärer Aufhellung hervor, deren Deutung als Plasmazellen schon EPSTEIN selbst diskutiert hat. Nachdem auf Grund der Vitalpunktionen die Reaktion der Plasmazellen auf immunisatorische Vorgänge erkannt wurde, dürfte diese Deutung heute kaum mehr zweifelhaft sein.

Die Wucherung der retikulären Plasmazellen konnte mit Hilfe der vitalen Markpunktionen im Gefolge zahlreicher akuter und chronischer Infektions-

und Intoxikationskrankheiten beobachtet werden, so bei der Pneumonie, bei der Polyarthrit, bei der Sepsis, beim Lymphogranuloma inguinale, bei der Lymphogranulomatose und besonders bei vielen Lebercirrhosen.

Die Abb. 215 zeigt diese starke plasmacelluläre Reaktion bei einem Fall von Pneumonie sehr klar. Daß diese Reaktion mit immunisatorischen Abwehrvorgängen zusammenhängt, geht eindrucksvoll aus einem Befund hervor, den MARKOFF im Verlaufe eines Falles von Serumkrankheit erhoben hat.

Es handelte sich um eine Poliomyelitis acuta anterior, bei der sich im Anschluß an die Serumbehandlung am 9. Tage eine ungewöhnlich starke Serumkrankheit entwickelte. Das Sternalpunktat ergab neben einer Linksverschiebung im Granulocytenapparat eine starke Vermehrung der Plasmazellen, die in den nächsten Tagen auch im peripheren Blute nachweisbar war. Es fanden sich bis zu 18% Plasmazellen (Abb. 216). Damit ist der Beweis

geliefert, daß die retikulären Plasmazellen auch ins periphere Blut ausgeschwemmt werden können. Eine besonders starke plasmacelluläre Reaktion sehen wir bekanntlich bei den Röteln und beim PFEIFFERSchen Drüsenfieber. Hier dürfte die Plasmazellvermehrung vorwiegend in den Lymphdrüsen in Erscheinung treten; aber wie unser eigener, S. 390 geschilderter Fall zeigt, tritt auch im Knochenmark in schweren Fällen die Reaktion des Retikulumgewebes deutlich in Erscheinung, was auch MARKOFF und ROHR bestätigen.

Über die enorme Wucherung der Plasmazellen beim Myelom, die als tumorartig aufgefaßt werden muß s. S. 514.

Diesen Fällen von plasmacellulärer Abwehrreaktion bei Röteln und PFEIFFERSchem Drüsenfieber stehen morphologisch anders geartete Abwehrreaktionen bei den verschiedensten Infektionskrankheiten gegenüber. So zeigen der Typhus, der Morbus Bang, die Tuberkulose, die Lues, der streptomycotische Rheumatismus, jede in ihrer Art, ein morphologisch besonders geformtes Gesicht der retikulären Abwehrreaktion, das so charakteristisch ist, daß man daraus bekanntlich auf die Natur des Erregers schließen kann. Das dem Retikulumsystem entstammende epitheloide Knötchen, das der Tuberkulose den Namen gegeben hat, ist für diese Erkrankung ebenso charakteristisch, wie das gummöse Gewebe des Luetikers, oder das typhöse oder rheumatische Knötchen für diesen Infektionskreis. Die Art des Erregers und seines Toxins ruft nicht nur humoral spezifische Abwehrkörper, sondern auch histologisch spezifische Reaktionen des Retikulumzellsystems hervor. Die spezifische Abwehrfunktion wird sozusagen morphologisch sichtbar. Es soll an dieser Stelle auch von klinischer Seite auf die unspezifischen Abwehrreaktionen des Retikuloendothels der Lymphdrüsen und der Milz hingewiesen werden, die man als Arzt nicht selten, zwar nur in geringem Umfange, aber doch deutlich, bei rheumatischen und gutartigen septischen Prozessen beobachten kann. Man sieht als Ausdruck dieser Reaktion oft eine leichte Schwellung der Lymphdrüsen, die auch von Patienten manchmal empfunden wird.

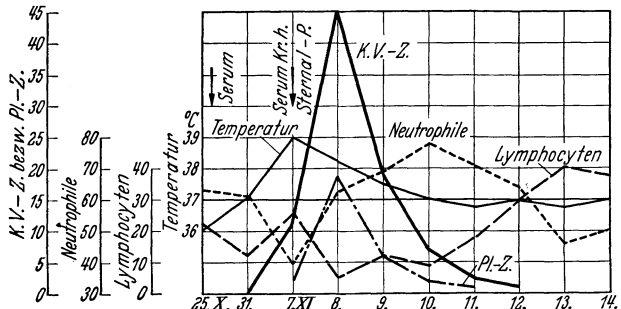


Abb. 216. Plasmazellreaktion im peripheren Blut bei Serumkrankheit. (Nach MARKOFF.)

e) Die humoralen Reaktionen des RES.

Außer den morphologisch faßbaren Zellreaktionen lassen sich, diesen parallel gehend, im Blutplasma Veränderungen nachweisen, die als Ausdruck der Zell-tätigkeit des RES gedeutet werden müssen. Diese Veränderungen sind teils spezifische, teils unspezifische. Die *spezifischen* bestehen in der Produktion der

bekannten Abwehrkörper, also der Antitoxine, Agglutinine, Bakteriolyse und anderer. Sie setzen sich bekanntlich meist aus 2 Faktoren zusammen, die man seit EHRlich als Komplement und Amboceptor bezeichnet. Bei sehr heftigen Reaktionen des RES (hyperergische Reaktionen) kann es zur starken Verminderung oder zum völligen Schwund des Komplements kommen, wie VEIL und BUCHHOLZ bei rheumatischen Erkrankungen festgestellt haben. Die unspezifischen humoralen Reaktionen, die mit den spezifischen jedoch eng gekoppelt sind, äußern sich in einer Änderung der Zusammensetzung der Plasmaeiweißkörper. Meist kommt es zu einer Vermehrung der grobdispersen Kolloide, also der Globuline und des Fibrinogens. Parallel dazu und zum großen Teil

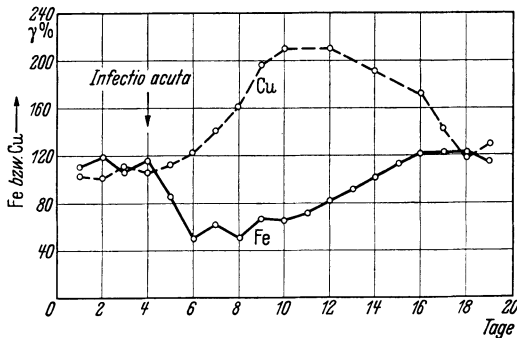


Abb. 217. Die Kupfer-Eisenverschiebung als Ausdruck der Abwehrreaktion beim Infekt. (Nach HEILMEYER, STÜWE und KEIDERLING.)

dadurch ausgelöst, erweist sich die Stabilität der Erythrocytensuspension als vermindert, und es kommt so zur beschleunigten *Blutkörperchensenkung*, einer Reaktion, welche am einfachsten und für den Arzt am schnellsten die Aktivierung des Retikulumzellsystems anzeigt. Hand in Hand damit erfolgt eine Verschiebung der beiden Schwermetalle, des Kupfers und Eisens im Blutplasma, in dem Sinn, daß der Kupfergehalt zu-, der Eisengehalt abfällt (HEILMEYER und STÜWE). Diese Reaktionen verlaufen bei

klinisch und experimentell erzeugten Infektionen und Intoxikationen so gesetzmäßig, daß sie als besonders charakteristischer Ausdruck der retikulären Abwehrreaktion anzusehen sind, was auch diagnostisch bedeutungsvoll ist (Abb. 217).

d) Die Retikulumreaktionen bei malignen Tumoren, besonders bei Knochenmarksmetastasen.

In ausgedehnten Untersuchungen an einem größeren Material konnte NORDENSON bei malignen Tumoren eine leichte Proliferation des Retikulumgewebes im Sternalmark feststellen. Viel eindrucksvoller wird das Bild bei ins Knochenmark metastasierenden Krebsen. Hier kann man oft eine enorme Wucherung der Knochenmarksretikulumzellen feststellen und zwar auch in Gebieten, in denen makroskopisch keine Krebsmetastasen erkennbar sind. Ich bin mit NORDENSON der Meinung, daß es sich dabei um die Reaktion des Knochenmarkretikulums gegen die eingeschwemmten Krebszellen oder deren Abbauprodukte handelt. Mitunter ist das Mark in diesem Gebiet weitgehend panmyelophthisisch verändert, und nur das Knochenmarksretikulum beherrscht neben den metastasierenden Krebszellen das Bild, so daß es oft recht schwierig, wenn nicht unmöglich ist, die Krebszellen von den proliferierenden Knochenmarksretikulumzellen zu unterscheiden. Ich sah dieses Verhalten mehrmals bei metastasierenden Prostatacarcinomen und bei einem Bronchialcarcinom (Abb. 218.) Meist war in diesen Fällen eine aplastische Anämie vorhanden und die Sternalpunktion ergab ein völliges Erlöschen der normalen Markfunktion. Das ganze Mark war mit retikulären Zellen von starker Polymorphie erfüllt, zwischen denen in Verbänden liegende Krebszellen eingestreut waren. Die Tumorzellen werden an ihren starken Größenunterschieden, an der ungewöhnlichen Größe des Zellkerns, an der starken Verschiebung der Kern-Kernkörperchenrelation erkannt. Am wichtigsten für die Diagnose erscheint mir

das Auftreten großer Zellverbände, die bei keiner anderen Knochenmarkserkrankung sonst im Sternalpunktat vorkommen.

Wie hier die Knochenmarksretikulumreaktion auf Knochenmarksmetastasen, so ist dem Pathologen die Retikulumzellwucherung in den regionären Lymphdrüsen eines malignen Tumors noch vor der eigentlichen Krebsmetastasierung eine oft beobachtete Erscheinung (STERNBERG).

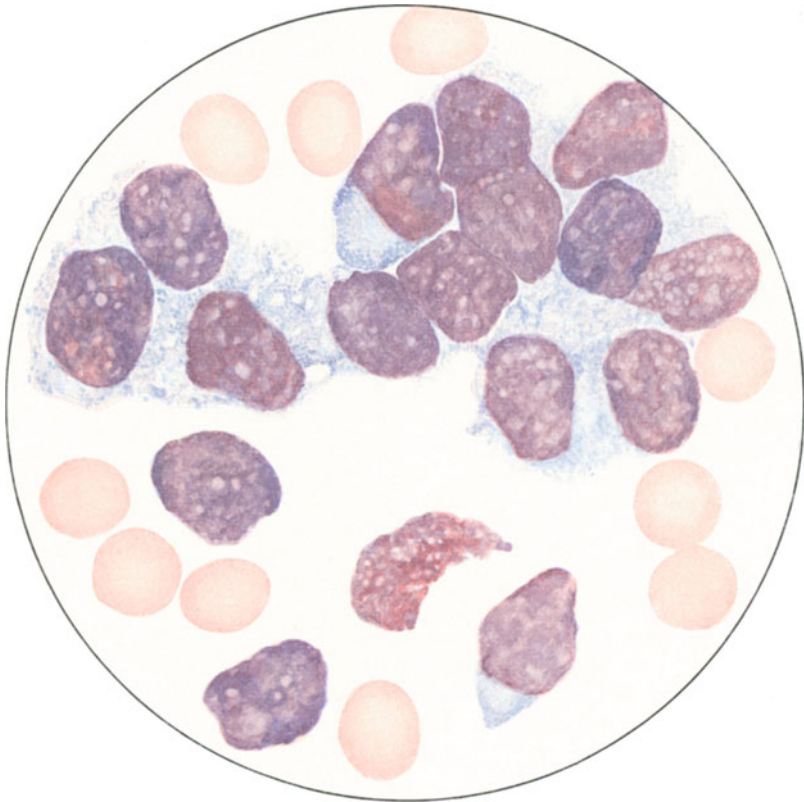


Abb. 218. Tumorzellmark bei primärem Bronchialcarcinom.

II. Die granulomatösen Retikulumwucherungen.

Unter dieser Krankheitsgruppe verstehen wir meist generalisiert auftretende, hochgradige, aus einem Granulationsgewebe bestehende Wucherungen, vor allem der Lymphdrüsen, aber auch der Milz, sowie auch anderer Teile des Retikulumzellsystems. Einem Teil dieser Erkrankungen liegt ein bekannter Erreger zugrunde, so den tuberkulösen, syphilitischen und leprösen Granulomen, deren Natur durch die spezifisch histologische Veränderung des Gewebes, sowie durch den Nachweis der Erreger klargestellt ist. Diese *symptomatischen Granulome* bekannter Krankheitsursachen sollen hier nicht eingehender beschrieben werden. Sie werden bei Besprechung der Differentialdiagnose des Lymphogranuloms gestreift. Diesen symptomatischen Granulomen steht ein klinisch und histologisch scharf umrissenes Krankheitsbild mit vorerst unbekannter Ätiologie gegenüber, das durch STERNBERG aus dem Sammeltopf der HODGKINSchen Drüsenkrankheit scharf herausgehoben und streng histologisch definiert wurde. Es soll im folgenden eingehend behandelt werden. Anhangsweise soll dann noch

eine zweite Granulomkrankheit, deren Einheit erst in neuerer Zeit Beachtung findet, kurz dargestellt werden, das BOECKSche Sarkoid oder SCHAUMANNs benignes Lymphogranulom.

1. Die Lymphogranulomatose (Morbus STERNBERG, malignes Granulom. HODGKINSche Krankheit im engeren Sinne).

Historisches und Begriffsbestimmung. Im Jahre 1832 veröffentlichte HODGKIN unter dem Titel „On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen“, eine Arbeit über Erkrankungen, welche durch Schwellung der Lymphdrüsen und der Milz gekennzeichnet waren, und mit Fieber, hochgradiger Abmagerung und schließlich malignem Ausgang einhergingen. Aber bereits VIRCHOW sprach sich dahin aus, daß die „HODGKINSche Zusammenstellung wenig kritisch ist, denn es finden sich darunter Tuberkulose, krebsige und möglicherweise syphilitische Fälle, und der Rest ist wenig genau beschrieben“. VIRCHOW selbst trennte 1843 die leukämischen Erkrankungen davon ab, die äußerlich und auch ihrem Verlauf nach vielfach ein ähnliches Bild darbieten. Der nach Ausscheiden der leukämischen Erkrankungen zurückbleibende Rest wurde von COHNHEIM 1865 zunächst als „Pseudoleukämie“ bezeichnet, bis KUNDRAT 1893 davon die Lymphosarkomatose abtrennte. Das Krankheitsbild der Lymphogranulomatose wurde wenige Jahre später von PALTAUF (1897) und STERNBERG (1898) auf Grund histologischer Unterscheidungsmerkmale aus der Taufe gehoben, wenn auch zunächst in nahe Beziehung zur Tuberkulose gebracht. Obwohl nach dem Gesagten unter dem Begriff der HODGKINSchen Krankheit ursprünglich die verschiedenartigsten Lymphdrüsenerkrankungen zusammengefaßt wurden, ist diese Benennung allmählich auf das häufigste Krankheitsbild dieser Gruppe, auf die Lymphogranulomatose übergegangen. Diese ist heute *als eine mit Fieberschüben verlaufende, mit spezifischer entzündlicher granulomatöser Wucherung des Retikulumzellsystems vorzugsweise in den Lymphdrüsen und in der Milz, aber auch in vielen anderen Organen einhergehende, stets zu Kachexie und Tod führende Erkrankung mit vorerst unbekannter Ätiologie, aber doch mit spezifischer histologischer Struktur zu definieren.*

Häufigkeit, Vorkommen und Verbreitung. Über die Häufigkeit der Lymphogranulomatose (Lg) liegen in den neuesten Darstellungen von HIRSCHFELD, RATKÓCZY, STERNBERG u. a. keine näheren Angaben vor. MORAWITZ hält sie für etwa ebenso häufig wie die Leukämie. Auf Grund eigener Beobachtungen an der Medizinischen Klinik Jena, aus den Jahren 1925—1940, zusammengestellt von ANNELIESE ARNDT (Dissertation Jena 1940), kommen auf je 10 000 Patienten der Klinik 13 Lg-Fälle. Sie ist also etwa 5mal seltener als die Leukämie. Auch ist im Gegensatz zu den Leukämien keine Zunahme in den letzten Jahren zu sehen. Die Jahresstatistik zeigt vielmehr nur unregelmäßige Schwankungen der Häufigkeit.

Geschlechtsverteilung. Schaltet man aus der Statistik den Fehler der kleinen Zahl, wie er z. B. bei BABAIANTZ und DAUTWITZ vorliegt, aus, so überwiegt eindeutig die Erkrankung der Männer. In unserem eigenen Material von 60 Fällen fanden wir 54% Männer und 46% Frauen befallen. Faßt man die Beobachtungsreihen aller größeren Statistiken zusammen, so ergeben sich an einem Material von 1273 Fällen 60% männliche und 40% weibliche Erkrankungen. Das Verhältnis der Geschlechter ist also ungefähr dasselbe wie bei den leukämischen Erkrankungen.

Lebensalter. Die Häufigkeit der Erkrankung in den einzelnen Lebensaltern geht aus beistehender Abb. 219 hervor, welche das große Material von

UDDSTRÖMER (536 Fälle) in Schweden und unser eigenes Material in der Medizinischen Klinik Jena aus den Jahren 1925—1940 umfaßt (60 Fälle). Man sieht eine ausgezeichnete Übereinstimmung der beiden Verteilungskurven mit einem Häufigkeitsgipfel im 3. Dezennium und einem raschen Abfall der Häufigkeit bis zum Greisenalter. Über die Lg im Kindesalter liegt eine Zusammenstellung von FEER vor, die sich auf 9 eigene und 45 Fälle der Literatur stützt, und welche zeigt, daß im Kindesalter die Erkrankung zwischen dem 3. und 6. Jahre am häufigsten zu sein scheint. FEER nimmt an, daß $\frac{1}{3}$ aller Fälle von Lg bereits im Kindesalter erkranken, was nach anderen Statistiken zu hoch gegriffen ist, nach denen die Häufigkeit im Kindesalter auf unter 10% fällt (MANKIN, BURNAM, UDDSTRÖMER). Das Durchschnittsalter für den Krankheitsbeginn ist in unserem Material das 30. Lebensjahr.

Die Krankheitsdauer. Im allgemeinen wird die Lebensdauer der Lg mit 3—4 Jahren angegeben, wenn man die akut verlaufenden Fälle dabei unberücksichtigt läßt. Doch gibt es eine Reihe von Fällen, die bedeutend länger am Leben bleiben. Nach der großen Statistik LEUCUTIAS erreichen 15—33% das 5. Jahr, 8% sogar das 10. Jahr. Eine längere Lebensdauer über 10 Jahre gehört zu seltenen Ausnahmen (BOTTALIGA 14 Jahre, GILBERT 17 und 19 Jahre). In unserem eigenen Material, das 21 in der Klinik ad exitum gekommene Fälle umfaßt, betrug die mittlere Lebensdauer nur 2 Jahre, wobei allerdings akute Fälle mit eingeschlossen sind. Im einzelnen fand sich folgende Verteilung:

bis 1 Jahr 36%	3—4 Jahre 9%
bis 2 Jahre 27%	4—6 Jahre 9%
2—3 Jahre 14%	über 6 Jahre 5%

Beruf. Ein Einfluß des Berufs und des äußeren Milieus auf die Entstehung der Erkrankung ließ sich in unserem Material nicht nachweisen. Die Erkrankung kam in allen Berufsschichten vor. Die Häufigkeit bei der Landbevölkerung war geringer als bei der Stadtbevölkerung, was nichts besagen will, da die Klinik überwiegend von der Stadtbevölkerung frequentiert wird.

a) Das klinische Bild.

Vorgeschichte. Die Angaben und Beobachtungen der Kranken bieten entsprechend dem bunten Wechsel der Symptomatologie ein sehr verschiedenartiges Bild. Am häufigsten sind es die Drüsenschwellungen, besonders am Hals, welche zuerst auf die Erkrankung aufmerksam machen und die Kranken zum Arzt führen. Gleichzeitig damit, manchmal aber auch schon vor Erscheinen von Drüsenschwellungen, wird über ein allgemeines Krankheitsgefühl mit Schwäche, Leistungsunfähigkeit, starker Gewichtsabnahme, Blässe, Kopfschmerzen oder anderen nervösen Erscheinungen, häufig auch über starke Schweiß, besonders bei Nacht und über zeitweises Fieber geklagt. Je nach dem Sitz der Drüsenschwellungen treten Lokalsymptome in den Vordergrund der Anamnese, so am häufigsten ein starker Reizhusten, Atemnot, Bruststechen, Rückenschmerzen, welche auf den mediastinalen Sitz der Drüsenschwellungen hinweisen. In einem anderen Teil der Fälle stehen abdominelle Klagen wie Leibschmerzen, Brechreiz, Sodbrennen, Zungenbrennen und Durchfälle im Vordergrund. Manchmal sind es lokale Ödeme, die als Folge der Lymphstauung im

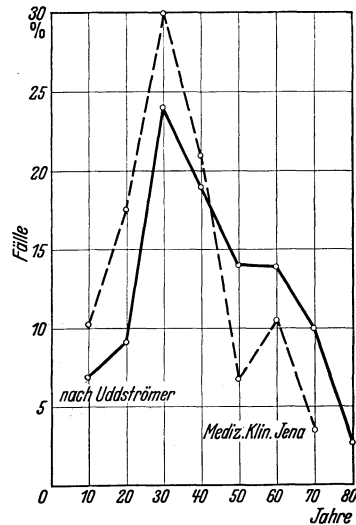


Abb. 219. Altersverteilung bei Lymphogranulomatose. (Nach UDDSTRÖMER und nach eigener Beobachtung in der Medizinischen Klinik Jena.)

Gesicht oder an den Gliedmaßen zuerst in Erscheinung treten. Als charakteristisch gilt das *Hautjucken*, das nicht ganz selten auch als Frühsymptom erscheint, in unserem Material aber nur in einem Fünftel der Fälle angegeben wurde. Die Häufigkeit der einzelnen Beschwerden in unserem Material wurde von A. ARNDT wie folgt festgestellt:

Drüenschwellungen	70%	Rückenschmerzen	10,5%
Allgemeine Schwäche	49%	Zeitweilige Ödeme	10,5%
Reizhusten	45,5%	Bruststechen	9%
Gewichtsabnahme	45,5%	Brechreiz	7%
Temperaturen	33%	Durchfälle	5%
Starkes Schwitzen	31,5%	Ekzem	5%
Atemnot	23%	Sodbrennen	3,5%
Leibschmerzen	19%	Zungenbrennen	3,5%
Juckreiz	17,5%		

Die am ersten beobachteten Drüenschwellungen finden sich weitaus am häufigsten an den Halsdrüsen. Viel seltener werden andere Drüenschwellungen beobachtet, wie folgende Tabelle aus unserem Material zeigt.

Halsdrüsen	56%	Mediastinale Drüsen	8%
Axilläre Drüsen	18%	Inguinale Drüsen	8%
Subclaviculare Drüsen	14%	Postaurikuläre Drüsen	6%
Submandibulare Drüsen	10%		

Bei 2 unserer Fälle wurde spontan angegeben, daß die Halsdrüsenpakete während der Menstruation anschwellen und nach derselben wieder kleiner wurden, eine Beobachtung, die auch BOTTALIGA 1934 von einer Patientin mitteilt.

Symptomatologie. Im ersten Stadium der Krankheit ist der *Allgemeinzustand* noch gut, erst mit der Generalisation der Erkrankung entsteht das schwere Allgemeinbild mit Abmagerung, Erschöpfung, Blässe und schließlich Kachexie. Die Hautfarbe ist dabei häufig leicht subikterisch, die Nahrungsaufnahme ist stark beeinträchtigt. Der Erschöpfungszustand am Tage, die Schlaflosigkeit bei Nacht, welche durch Hautjucken und Schweißausbrüche dem Kranken zur Qual wird, kennzeichnen das Bild der schweren fortgeschrittenen Erkrankung. Unter den Allgemeinerscheinungen hat das *Fieber* durch seinen intermittierenden Verlauf die Aufmerksamkeit vieler Autoren erregt. Von PEL und EBSTEIN wurde zuerst auf den intermittierenden Charakter aufmerksam gemacht. Dabei wechseln fieberhafte Perioden von 3—20 Tagen mit oft eben so langen fieberfreien Perioden ab. In der fieberhaften Zeit sieht man nicht selten eine Zunahme der Lymphdrüsen- und Milzschwellung. RATKOCZY hat in seiner jüngsten monographischen Darstellung den Wert dieser Beobachtung unter Hinweis auf die außerordentlich verschiedenen Fieberabläufe nur sehr gering eingeschätzt. Eine Durchsicht unserer Fälle zeigt aber doch, daß der rhythmische undulierende Fieberverlauf, wie wir ihn ähnlich nur beim Morbus Bang finden, für die Lg äußerst charakteristisch ist und in diagnostischer Hinsicht einen wertvollen Anhaltspunkt bietet. NICHON macht darauf aufmerksam, daß bei Lg meist Fieberfreiheit zwischen den Perioden vorliege, beim Morbus Bang dagegen nicht. Man muß nur lange genug beobachten, dann tritt der rhythmische Wechsel der Temperaturen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle deutlich zutage. Die beistehenden Abb. 220—222, die nur herausgegriffene Typen unseres Materials darstellen, zeigen die Verschiedenheit dieses Rhythmus, aber der Rhythmus selbst ist immer da. Manchmal kommt er nur in subfebrilen Schwankungen zum Ausdruck, in anderen Fällen liegen lange dauernde septische Fieberperioden vor, die aber doch wieder durch fieberfreie Intervalle unterbrochen sind. In wieder anderen handelt es sich um ganz kurz dauernde Fieberzacken, die aber immer wiederkehren. Der Fieberanstieg kann so rasch erfolgen, daß er sogar mit starkem Frost einhergeht. Ein ausgesprochener Schüttelfrost gehört jedoch

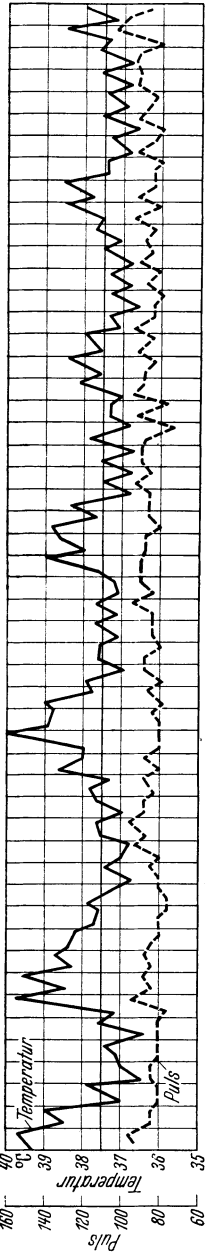


Abb. 220. Typischer intermittierender Fiebertyp bei Lymphogranulomatose (eigene Beobachtung).

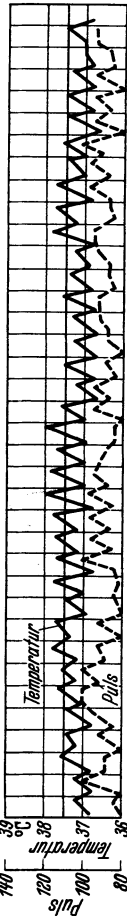


Abb. 221. Subfebrile Temperaturen bei Lymphogranulomatose; trotzdem kommt der intermittierende Charakter bei Betrachtung langer Perioden zum Vorschein (eigene Beobachtung).

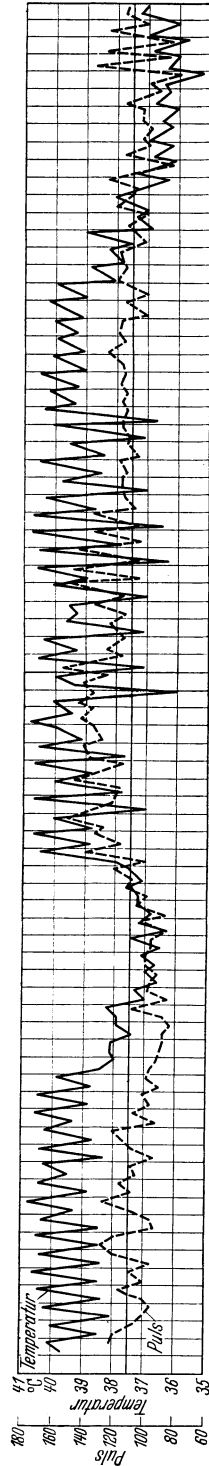


Abb. 222. Intermittierendes Lymphogranulomiefieber mit sehr langen Fieberperioden (über 1 Monat); während der Fieberperioden stark remittierende Temperaturen von septischem Charakter (eigene Beobachtung).

tet fort und führt schließlich zu einer ausgesprochenen Kachexie mit hochgradiger Anämie, die an Tumorkachexie erinnert. Das starke Hautjucken, die auffallende Trockenheit und Derbheit der Haut, die zu Ekzem und ähnlichen Ausschlägen

zu den größten Seltenheiten. In sehr gutartigen chronischen Fällen kann allerdings lange Zeit die Temperatur normal sein. Auffällig ist, daß der Puls nicht immer den Fieberbewegungen parallel geht, und daß der Allgemeinzustand manchmal wenig alteriert ist. Die Entfieberung geht oft mit stärksten Schweißausbrüchen einher, die äußerst lästig sind. Bei langer Fieberdauer leidet der Allgemeinzustand mehr und mehr. Der durch Appetitmangel und durch den gesteigerten Stoffwechsel bedingte Gewichtsverlust schrei-

neigt, geben einen Begriff von der Schwere der Stoffwechselstörung, die auch der *positiven Diazoreaktion im Harn* zum Ausdruck kommt. Schließlich geht in der Kranke an allgemeiner Kachexie und finaler Kreislaufschwäche zugrunde, falls nicht schon vorher eine interkurrente Erkrankung dem Leben ein Ende gesetzt hat.

Die Drüsenschwellungen bilden das hervorstechendste Lokalsymptom. Sie sind fast immer multipel und in der Mehrzahl der fortgeschrittenen Fälle generalisiert; so fand STERNBERG in 70% seiner Fälle den größten Teil der Lymphknoten befallen. Am häufigsten sind die Halslymphdrüsen und die mediastinalen Drüsen ergriffen. Die übrigen Drüsen sind in wechselndem Maße befallen,

wie nebenstehende Zusammenstellungen nach BUDAY, RATKÓCZY und unserem eigenen Material zeigen.

Tabelle 24.

	BUDAY	RATKÓCZY	Eigenes Material
	%	%	%
Cervical . . .	86	95	58
Axillar . . .	32	70	54
Mediastinal . .	42	35	68
Inguinal . . .	36	65	60
Abdominal . .	64	50	46

Die Häufigkeit der einzelnen Regionen wird also in den verschiedenen Statistiken sehr verschieden angegeben. Das hängt zum Teil von der Art der Untersuchung ab. Aber zweifellos werden im allgemeinen die Hals-

und Brustdrüsen zuerst befallen. Am seltensten sieht man die Lymphknoten der Ellenbeuge und der Kniekehle ergriffen. Die Ausbreitung der Erkrankung überspringt dabei nicht selten nahegelegene Drüsenregionen und greift auf entferntere über. Manchmal bleiben bestimmte Regionen ständig verschont. Irgendein gesetzmäßiger Ablauf läßt sich nicht erkennen. Die Schwellung der Lymphdrüsen erfolgt gewöhnlich ohne Schmerzempfindung, soweit nicht nahegelegene Nerven oder Gefäßstämme komprimiert werden. Die Größe der Schwellung wechselt von Erbsen- bis Pflaumengröße. Nahegelegene Drüsen verbacken miteinander, so daß größere Drüsenpakete entstehen, wobei die Kapselgrenzen der einzelnen Drüsen meist noch erhalten bleiben. Die Konsistenz der Drüsenschwellungen ist wechselnd, am Anfang meist mehr weich und elastisch, in dem späteren fibrösen Stadium derber. Die Haut über den Drüsenschwellungen ist immer verschieblich. Eine Erweichung, eitrig-einschmelzende oder Fistelbildung kommt nur selten vor, was differentialdiagnostisch vor allem gegenüber Tuberkeldrüsen wichtig ist. Immerhin haben auch wir in unserem Material in 2 Fällen eine Einschmelzung beobachtet. In dem einen Fall war es ein Achseldrüsenpaket, das mit vorangehender rötlich-blauer Verfärbung die Haut durchbrach, in einem zweiten Fall waren es submandibuläre Drüsen, die nach der Mundhöhle zu aufbrachen und eitrigem Inhalt entleerten. Ähnliche Beobachtungen sind von MASCHER, HERZ u. a. gemacht worden.

Einer besonderen Besprechung bedürfen wegen ihrer diagnostischen Bedeutung die Lymphdrüsenschwellungen des *Mediastinum*s und des Bauchraumes. Die mediastinalen Drüsenpakete (Abb. 223 und 224) sind, wie aus unseren eigenen Beobachtungen hervorgeht, recht häufig der erste Sitz der Erkrankung. Sie werden nicht selten als Zufallsbefund beim Röntgen entdeckt oder das bisherige „kryptogenetische Fieber“, der Husten, die Abmagerung, das Hautjucken und die Schweiße erfahren durch ihre Entdeckung eine schlagartige Aufklärung. Das Röntgenbild ist sehr charakteristisch. Es springt ein homogener Schatten mit scharfem Rand mauerartig gegen die Lungenfelder, meist nach beiden Seiten, vor. Die Randlinie ist häufig ziemlich gerade oder entsprechend der Form der Drüsenpakete konvex herausgebogen. Nur selten sieht man die von SCHILLING beschriebene Schmetterlingsfigur. Meist ist die

Drüsenanschwellung asymmetrisch, rechts oder links stärker ausgeprägt. Als Folge der Drüsenwucherung kann man im Röntgenbild nicht selten Pleuraergüsse ein- oder doppelseitig, Atelektasen oder Phrenicuslähmung mit Zwerchfellhochstand und paradoxer Bewegung beobachten. Klinisch machen sich die mediastinalen Drüsenwucherungen erst von einer bestimmten Größe an bemerkbar. Perkutorisch wird die Dämpfung hinter dem Brustbein, mehr oder weniger in die rechte oder linke Lunge hinein vorspringend, deutlich. Durch Kompression der oberen Hohlvene entsteht das charakteristische Symptom des Mediastinaltumors: Stauung der Halsvenen, ödematöse Schwellung und blaurote

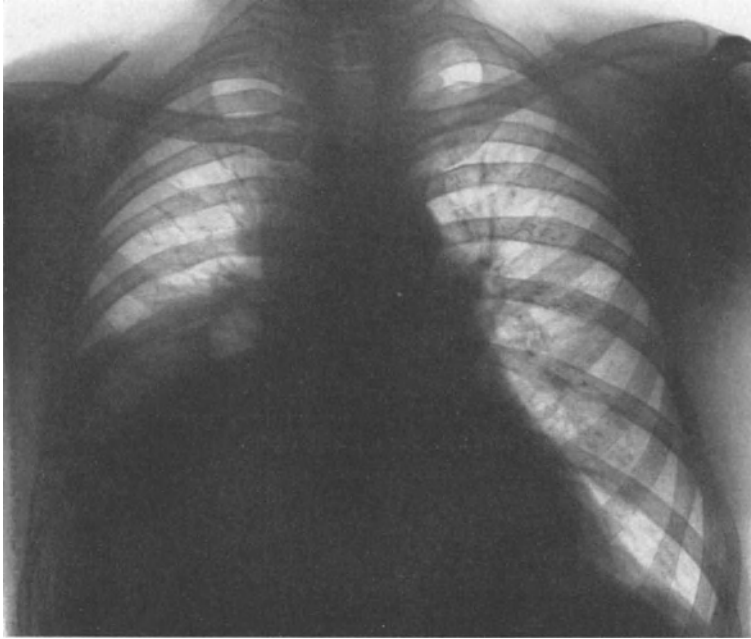


Abb. 223. Röntgenbild des Thorax bei einer mediastinalen Lymphogranulomatose mit rechtsseitigem Pleuraerguß (Beobachtung der Medizinischen Klinik Jena).

Verfärbung von Kopf und Hals. Auf der Brusthaut zeichnen sich die erweiterten und gestauten Venen ab, im Blut kommt es dabei manchmal zur Polycythämie in den gestauten Gefäßgebieten. Selten wird die Trachea komprimiert, häufiger dagegen die wichtigen Halsnerven, wie Recurrens und Phrenicus. Die recht häufig zu beobachtenden pleuritischen Ergüsse sind teils durch Stauung infolge Kompression der abführenden Venen, teils aber auch durch Entwicklung pleuraler Herde zu erklären. Am Herzen fällt oft eine wohl durch Druck der Drüsenpakete auf Vagus- und Sympathicusäste oder auf die herznahen großen Gefäße ausgelöste hochgradige Tachykardie oder ein starker Wechsel der Pulsfrequenz auf.

Schwieriger erkennbar ist die Erkrankung der *Bauchlymphdrüsen*, die teils retroperitoneal, teils im Mesenterium liegen. Wie die eingangs geschilderte Verteilungsübersicht über die Drüsenanschwellungen zeigt, sind sie sehr häufig betroffen, und ich stimme RATKÓCZY bei, daß sie keinesfalls erst im letzten Stadium erkranken oder ihr Erscheinen den Anfang vom Ende bedeutet, wie man vielfach behauptet. In vielen unserer Fälle gehören abdominelle Beschwerden sogar zu den Frühsymptomen der Erkrankung. Tastbar werden diese

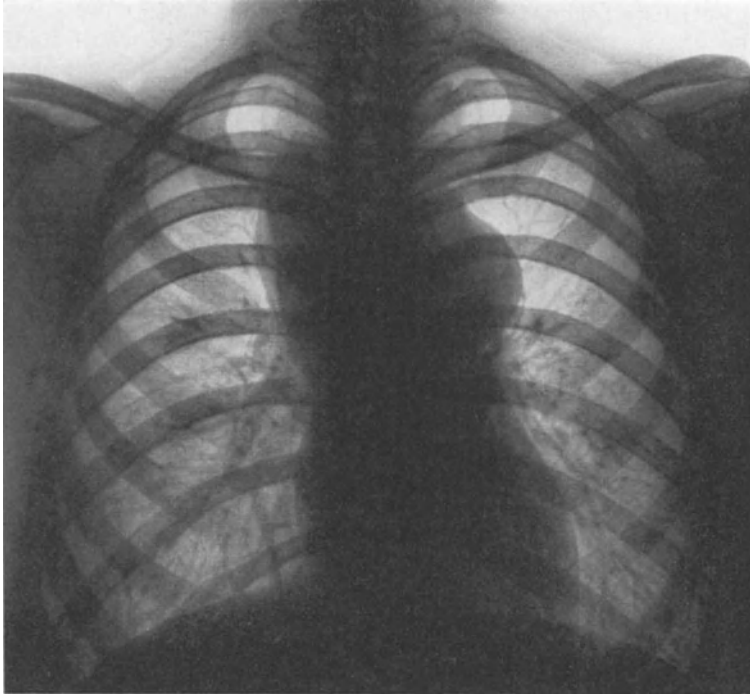


Abb. 224. Vor der Bestrahlung.

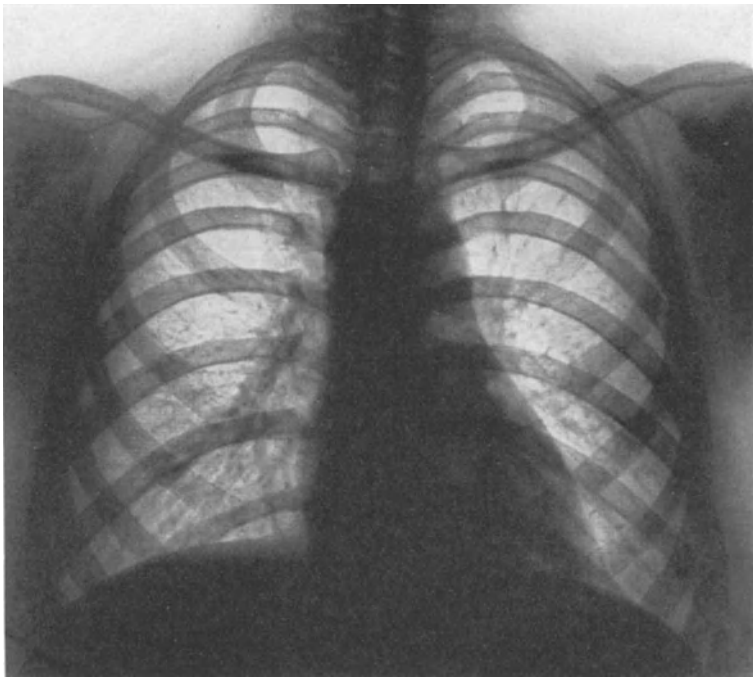


Abb. 225. Nach Bestrahlung.

Abb. 224 und 225. Röntgenbild des Thorax bei mediastinaler Lymphogranulomatose.
(Aus der Medizinischen Klinik Jena.)

Drüsen natürlich erst dann, wenn sie eine gewisse Größe erreicht haben. Doch sind gerade im Bauchraum Drüsenpakete von Hühnerei- bis Kindskopfgröße zu beobachten. Die durch den abdominellen Sitz der Erkrankung ausgelösten Erscheinungen sind naturgemäß unscharfer Art: Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Brechreiz, Meteorismus, ziehende und wenig definierbare Leibscherzen, manchmal eine Ischias oder Beinödeme durch Druck auf Nervenwurzeln und Gefäße des Beckens, ein meist nicht hochgradiger Ascites, der fast nie eine Punktion nötig macht, aber doch stets ein ernstes Zeichen darstellt, sind die wesentlichen abdominellen Erscheinungen. In einem einzelnen Falle war der Ascites jedoch sehr stark und machte Punktion nötig. Eine seltene Folge des Druckes periportal Lymphdrüsenanschwellungen auf die Gallenwege ist der *Ikterus*, der merkwürdigerweise nie durch die retikuläre Wucherung im Lebergewebe, sondern nach den bisher vorliegenden Beobachtungen immer nur mechanisch durch Stauung entsteht. RATKÓCZY teilt 3 solche Fälle ausführlich mit.

Die *Leber* ist auch ohne *Ikterus* meist vergrößert und etwas derber wie normal, was in unserem Material in 60% der Fälle deutlich war. Zu den Kardinalerscheinungen der Krankheit gehört seit HODGKINs erster Beschreibung der *Milztumor*. Freilich ist auch er kein 100%iges Symptom. Wir fanden ihn in $\frac{2}{3}$ aller Fälle. Eine sorgfältige Perkussion kann vielleicht noch öfter eine leichte Vergrößerung der Milz nachweisen, aber in 16% unserer autoptisch kontrollierten Fälle wies die Milz eine normale Größe und Beschaffenheit auf. Ähnlich lauten die Ergebnisse anderer Autoren. So fand STERNBERG eine Milzbeteiligung in 80%, TERPLAN in 65%, UDDSTRÖMER in 63%. Der Milztumor fühlt sich derb und hart an. Die Kapsel ist glatt; die Milzgröße erreicht selten diejenige der Myelosen und ist etwa dem Milztumor der chronischen Lymphadenosen vergleichbar. Subjektiv macht sie selten Erscheinungen. Bei plötzlicher Größenzunahme tritt ein spannender Kapselschmerz ein, während eine dazukommende Perisplenitis oft zu einem plötzlichen stechenden Schmerzanfall führt.

Die extraglandulären Herde. Wenn auch das Lymphdrüsen system als Hauptsitz der Erkrankung anzusehen ist, so finden sich extraglanduläre Herde entsprechend der universellen Verbreitung der Retikulumzellen im Organismus doch sehr häufig, so daß es kaum ein Organ gibt, in dem nicht lymphogranulomatöse Veränderungen beobachtet worden sind. Meist treten diese Veränderungen im Gefolge der gewöhnlichen generalisierten Lg auf; in selteneren Fällen aber erscheinen sie als primäre, mehr lokalisierte Erkrankungen und bilden



Abb. 226. Knochenherde in der Lendenwirbelsäule bei Lymphogranulom. Der 1. und 2. Lendenwirbel zeigt eine leichte, der 3. Lendenwirbel eine sehr starke Aufhellung in der Mitte des Wirbelkörpers. (Aus der Medizinischen Klinik, Jena.)

oft die erste Erscheinungsform der Krankheit. Der häufigste extraglanduläre Sitz ist in der *Leber* zu suchen, welche nach TERPLAN in 50%, nach STERNBERG in 40%, nach BUDAY in 30% spezifische Veränderungen aufweist. In unserem autoptisch kontrollierten Material wurden dort granulomatöse Veränderungen in 53% der Fälle gefunden. Die Größe und Form der Leberherde wechselt von miliaren und mikroskopischen Herdchen bis zu haselnußgroßen Knoten. Nicht

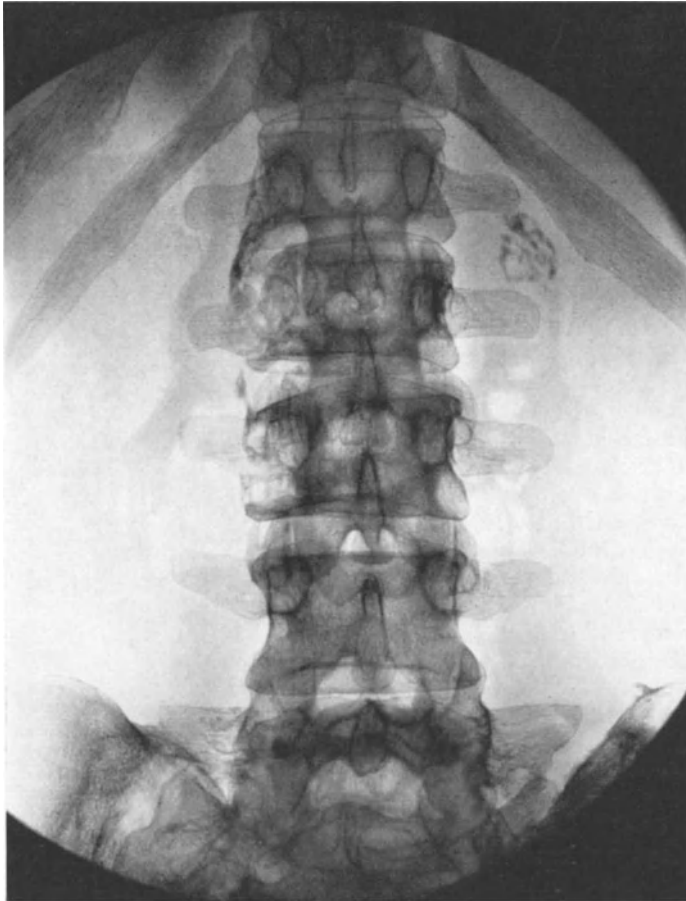


Abb. 227. Lymphogranulomatöse Knochenherde in der Lendenwirbelsäule. Am 1., 2. und 3. Lendenwirbel starke Knochenzerstörung mit sekundären kallösen Wucherungen besonders zwischen 1. und 2. Lendenwirbel.

selten ist die ganze Leber von einem feinen netzartigen Infiltrat durchsetzt. Klinisch ist die Erkrankung der Leber nur in der Vergrößerung und etwas derberen Konsistenz feststellbar. Größere Funktionsstörungen sind nicht nachweisbar.

Zu dem zweithäufigsten Sitz extraglandulärer Herde zählt das *Knochen-system*, das in unserem Material in 16% befallen war. Ähnliche Zahlen fanden andere Autoren (1—47%, Zusammenstellung bei RAKÓCZY). Die Erkrankung der Knochen erfolgt entweder durch ein Übergreifen von der Nachbarschaft her, oder durch autochthone Herdbildung im Knochenmark, was die meisten Autoren als hämatogene Metastasierung bezeichnen, was aber durch nichts zu beweisen ist. Am häufigsten sind die Wirbel befallen (63%), dann folgen Becken

(22%), Brustbein (16%), Rippen (11%), zuletzt Schulterblatt und Schlüsselbein (zu je 2,5%) nach UEHLLINGER. Die anderen Knochen sind nur ausnahmsweise befallen. Die Lg-Herde bewirken eine lokale oder auch mehr diffuse Destruktion des Knochens, die nicht selten zu Spontanfrakturen führt; aber auch osteosklerotische Prozesse kommen daneben vor. Auch das Periost kann beteiligt sein und erscheint dann im Röntgenbild verdickt und engt durch Knochenproduktion den Markraum ein. In einem von SCHINZ-UHLLINGER beschriebenen Fall wurde sogar ein Osteosarkom vorgetäuscht. Am Wirbel bedingt der Lg-Prozeß eine weitgehende Zerstörung mit Keilwirbelbildung oder Bandscheibeneinbruch, wobei es nicht selten zur Rückenmarkskompression kommt. Die Struktur des Wirbels erscheint im Röntgenbild infolge der wechselnden osteopotorischen und osteosklerotischen Prozesse marmoriert. Im Gegensatz zur Tuberkulose bleiben die Zwischenwirbelscheiben stets erhalten. Am häufigsten sind Lenden- und Brustwirbel befallen (Abb. 226 und 227). Die Beckenknochen werden meist durch Übergreifen der in der Nähe befindlichen Lymphknoten, also am häufigsten in der Nähe des Darmbeinkamms und der Ileosacralgelenke, ergriffen. Im Röntgenbild sind die Beckenherde meist als große Aufhellungen erkennbar. In ähnlicher Weise werden auch Herde im Brustbein sichtbar. Die Rippenherde dokumentieren sich röntgenologisch meist in Form einer spindelförmigen Auftreibung mit darin befindlicher Aufhellung. Die Herde sind also denen echter Tumoren sehr ähnlich und vielfach kaum davon unterscheidbar. Hier wie dort überwiegen die osteolytischen Prozesse. Eine Einschmelzung der Knochenherde mit Bildung von Senkungsabscessen kommt bei der Lg im Gegensatz zur Tuberkulose so gut wie nie vor.

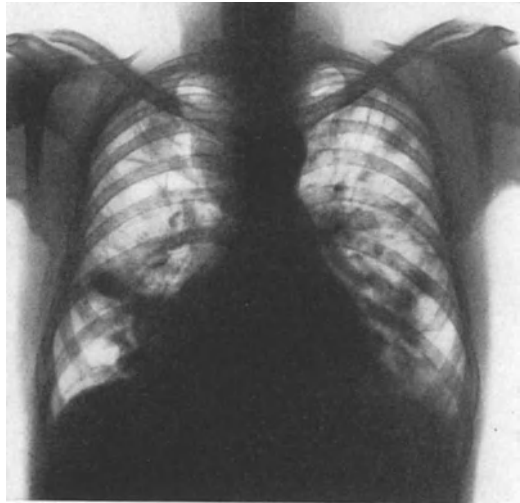


Abb. 8. 22 Röntgenbild der Lungenherde bei Lymphogranulomatose. (Aus der Medizinischen Klinik, Jena.)

Recht häufig finden sich Lg-Herde in den *Atmungsorganen*, vor allem in *Lungen* und *Bronchien*. Die Autopsie ergibt in etwa 30% der Fälle eine Lungenbeteiligung (VERSÉ). Auch hier erfolgt der Einbruch teils per continuitatem durch Übergreifen von den mediastinalen Lymphdrüsen aus, teils durch direkte Entstehung im Lungengewebe selbst. Die dabei auftretenden Bilder sind entsprechend den verschiedenen Entstehungs- und Ausbreitungswegen äußerst verschiedenartig. Ein Teil der Fälle zeigt einen massiven von der Lungenwurzel ausgehenden Einbruch vom Granulationsgewebe mit verwaschenen Grenzen, also ein Bild, das kaum von einem Bronchialcarcinom röntgenologisch oder makroskopisch autoptisch unterscheidbar ist (Abb. 228 und 229). Die Stränge können aber auch zusammenfließen und ein pneumonisches oder bronchopneumonisches Bild vortäuschen. Bei weiterem Fortschreiten des Prozesses in den Bronchien können durch Atelektasen zugehöriger Lungenpartien weitere differentialdiagnostische Schwierigkeiten entstehen. Bei peribronchialer Ausbreitung auf dem Lymphwege entsteht das Bild einer Lymphangitis carcinomatosa; wieder andere Formen liefern Bilder, welche der proliferativ-cirrhosischen oder

grobknotigen Lungentuberkulose entsprechen. Es gibt auch eine seltene, miliare Aussaat, die von einer echten Miliartuberkulose kaum unterscheidbar ist (Abb. 230). Ebenso wie bei Tuberkulose oder beim Lungentumor kommt es auch bei der Lg der Lungen zu einem nekrotischen Zerfall, so daß echte Kavernen entstehen, die keineswegs, wie man früher glaubte, auf tuberkulöser Mischinfektion beruhen. Das haben neuere Untersuchungen einwandfrei gezeigt (JACOB, VERSÉ, WEBER, SCHÄFER und WURM u. a.). Alle diese Lungenherde bestehen histologisch aus dem typischen spezifischen lymphogranulomatösen Gewebe

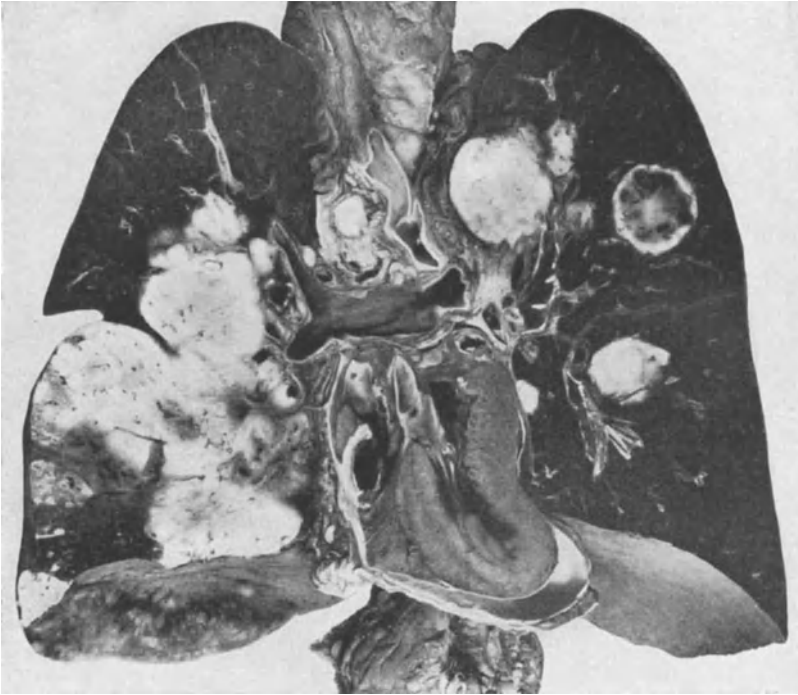


Abb. 229. Lymphogranulomatose der Lungen. Fall 11 (Marburg, S.-Nr. 127/31, 31jähriger Mann). Frontaler Durchschnitt durch die gehärteten Brustorgane, die beiden Hauptäste der Arteria pulmonalis längs durchtrennend. Ansicht der hinteren Hälfte. Ausgedehnte knotenförmige Infiltration des rechten Unterlappens und des anstoßenden Teils des Oberlappens sowie des unteren lateralen Randes des Unterlappens. Isolierte Knoten in der linken Lunge am medialen Teil des Oberlappens über dem Hilus, im mittleren Teil des Oberlappens zwischen Hilus und Pleura mit zahlreichen kleineren Höhlenbildungen und im oberen Teil des Unterlappens sowohl in der Mitte wie medial unter der Pleura. (Nach VERSÉ.)

(s. S. 479). Klinisch bestehen nur geringe oder gar keine Erscheinungen; nur mitunter macht ein Reizhusten, ein blutiger Auswurf oder starke Atemnot auf die Lungenveränderungen aufmerksam. Der physikalische Befund über der Lunge ist wie beim Lungentumor meist gering und ist ebensowenig wie das Röntgenbild charakteristisch. Manchmal ergibt die Tomographie, welche die Verschattungen oft in verschiedene knotenförmige Schattenflecke in verschiedenen Ebenen auflöst, einen wichtigen diagnostischen Fingerzeig (HENN). Für die Diagnose ist der Nachweis der übrigen lymphogranulomatösen Drüenschwellungen und Krankheitszeichen, besonders aber der Nachweis der meist großen mediastinalen Lymphdrüsen, sehr wichtig. Von der Lunge oder von benachbarten Lymphdrüsen, manchmal auch von befallenen Rippen aus, greift der Prozeß recht häufig auf die *Pleura* über und tritt klinisch als pleuritisches Exsudat in Erscheinung. Es wurde schon oben darauf hingewiesen, daß solche mehr oder

weniger entzündlichen Flüssigkeitsansammlungen im Brustfellraum auch durch Stauung der abführenden Venen infolge Kompression durch die mediastinalen Lymphdrüsen entstehen können, also keineswegs für eine lymphogranulomatöse Pleuritis beweisend sind. Aber recht häufig läßt sich autoptisch doch eine spezifische Entzündung der Pleura feststellen, in unserem Material in 37% der Fälle. Wenn auch die Lg der Pleura nicht immer zu Exsudatbildung führt, so ist letztere doch eine für die Erkrankung recht charakteristische Erscheinung, die wir in einem Fünftel unserer Fälle beobachtet haben. Wenn man dazu noch die recht häufigen Pleuraschwarten und pleuritischen Adhäsionen hinzurechnet,

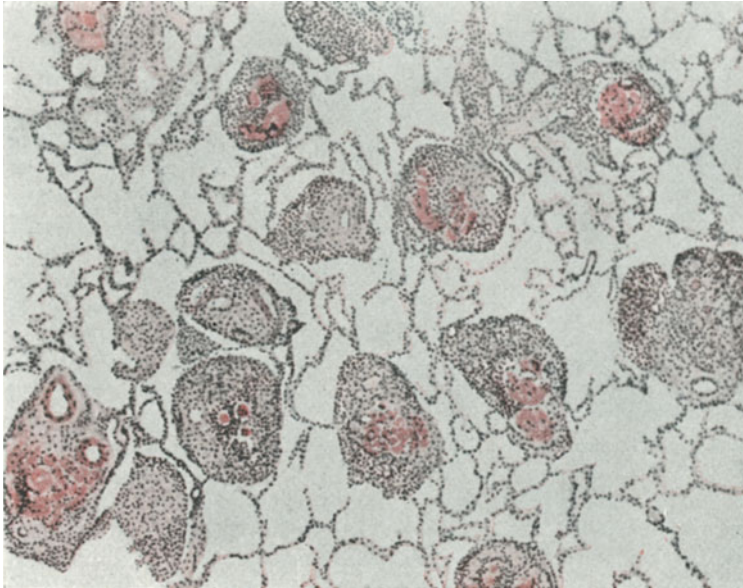


Abb. 230. Miliare Granulome in der Lunge. (Aus GSELL: Miliare generalisierte Lymphogranulomatose mit eingelagertem Amyloid. Beitr. path. Anat. 81.) Färbung Hämatoxylin-Eosin.

die in kaum einem Falle vermißt werden, so muß die Pleurabeteiligung als ein recht häufiger Lg-Befund bewertet werden, der bisher, wie mir die Durchsicht der Literatur zeigt, noch wenig Beachtung gefunden hat. Die pleuritischen Ergüsse sind gewöhnlich seröser oder serofibrinöser Natur, selten hämorrhagisch. Der Zellgehalt ist meist lymphocytärer Art, doch kommen auch polymorphkernige Leukocyten darin vor. Das spezifische Gewicht schwankte in unseren Fällen zwischen 1019 und 1022; die RIVALTASche Probe war in allen Fällen positiv.

Nicht selten befällt die Lg auch den *Verdauungskanal* (neuere Zusammenstellung von 73 Fällen bei SHERMANN). Am Oesophagus kann ein Bild entstehen, das an krebsige Infiltrierung erinnert und zu Stenoseerscheinungen führen kann (CHOLERO, LIGNAC). Am häufigsten findet sich die Lg im *Magen*, auch hier teils durch Übergreifen aus der Umgebung, teils durch direkte Entstehung in der Magenschleimhaut selbst. Sie bildet hier zum Teil kraterförmige Geschwüre mit wallartig aufgeworfenem Rand (Abb. 231, S. 470) oder mehr oder weniger großen Knoten, die sich gegen das Lumen vorwölben und auf der Kuppe oft kleine Geschwüre tragen (KAZNELSON und JUNGHAGEN, KLIMA, MITTELBACH, BUKOWSKI, BRASS u. a.). Im Röntgenbild erwecken sie Verdacht auf Carcinom und

werden bei den primär lokalisierten Formen meist als solche operiert (STEINDL, FROBOESE, DUDITS). Erst die histologische Untersuchung deckt ihren wahren Charakter auf. Mehrfach sind nach operativer Entfernung solcher lokalisierter Formen Heilungen beobachtet worden (COMANDO u. a.), nicht selten kommt es aber doch zur Generalisation der Erkrankung.

Die Lg des *Darms* befällt hauptsächlich die oberen Abschnitte des Duodenums und Jejunums, doch sind auch Lg-Veränderungen im unteren Dünn- und im Dickdarm mehrfach beschrieben worden. EFSKIND stellte kürzlich 13 Fälle von isolierter Dünndarmlg. aus der Literatur zusammen und berichtet



Abb. 231. Lymphogranulomatose des Magens. (Nach BRASS.)

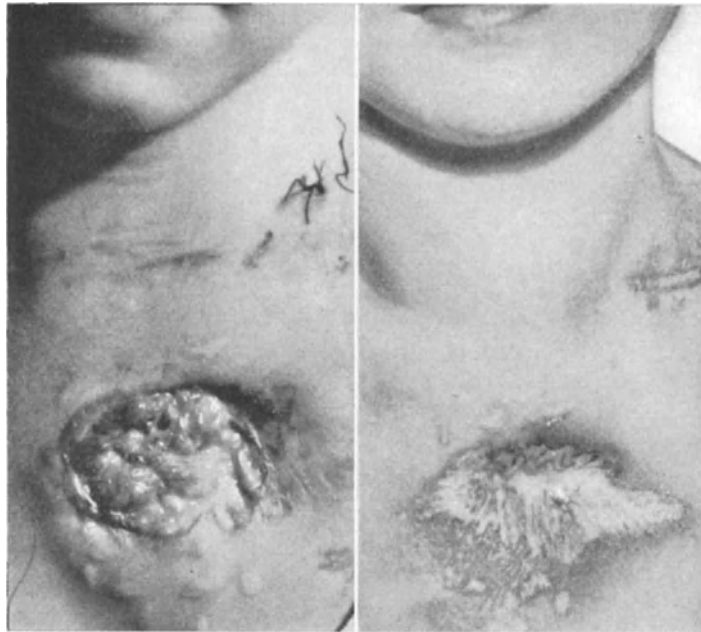
über 2 eigene Fälle. Sie erscheinen als ringförmige Geschwüre mit wallartigem Rand oder als tumoröse, stenosierende Bildung (SIEGMUND, CORONINI, KLIMA, JOSSELIN DE JONG, EFSKIND u. a.). Darmblutungen und Perforationen wurden als seltene Komplikationen beobachtet. Auch im *Pankreas* sind lymphogranulomatöse Veränderungen gefunden worden (TERPLAN und MITTELBACH, UDDSTRÖMER, BRAITENBERG u. a.).

Das *Nervensystem* nimmt meist nur sekundär an der Erkrankung teil. Die klini-

sehen Erscheinungen werden durch Kompression peripherer Nerven oder des Rückenmarks ausgelöst. So entstehen Neuralgien von außerordentlicher Heftigkeit. Die Lg-Wucherungen an den Rückenmarkshäuten können zu totaler Querschnittsläsion führen (OEHLECKER, HAGEN). KÖRNYEY berichtet über eine Degeneration des Rückenmarks wie bei funikulärer Myelose. Durch Infiltration der Nervenaustrittsstellen, besonders der Spinalganglien, kommt es nicht selten zu den Erscheinungen eines Herpes zoster (RATKÓCZY), ähnlich wie bei leukämischen Infiltraten dieser Gegend. Auch an den Gehirnnerven sind mehrfach Lg-Infiltrationen gesehen worden, so daß Ptose der Augenlider, Exophthalmus, Seh- und Gehörstörungen, HORNERscher Symptomenkomplex verursacht werden. Auch das Gehirn bleibt nicht verschont, sei es infolge Kompression durch Lg-Wucherungen der Gehirnhäute, oder durch Infiltrate in der Gehirnschicht selbst (EUGÉNIS). Die in schweren Fällen zu beobachtenden Sehstörungen, Psychosen und Delirien weisen auf solche cerebrale Herde hin und sind durch frühzeitige Röntgenbestrahlung günstig beeinflussbar. KÖRNYEY teilte einen Fall mit schwerer KORSAKOWscher Psychose, SEREBRANJIK einen solchen unter dem Bilde einer Meningoencephalitis verlaufenden mit Gehirnnervenlähmung (III, IV und VIII), mit Ataxie, Parese der unteren Gliedmaßen und psychotischen Erscheinungen mit, welcher neben Infiltraten um die genannten Hirnnerven zahlreiche Herde in der Brücke, im Corpus striatum und in der weißen Substanz der Hemisphären aufwies. Auch in unserem Material fand sich ein Fall mit Herden in der Dura, die intra vitam keine Erscheinungen machten.

Die Erscheinungen an der *Haut* sind in der Mehrzahl der Fälle unspezifischer Natur. Hier steht an erster Stelle das außerordentlich heftige *Hautjucken*,

das nicht selten als Frühsymptom auftritt. Im weiteren Verlauf wird die Haut nicht selten sehr trocken und fühlt sich eigenartig derb an; es besteht eine besondere Neigung zu Ekzemen und ekzemähnlichen Erythrodermien. Manchmal kommt es zu übermäßiger Verhornung oder zu Pigmentstörungen und Haar-ausfall. Über die außerordentlich starken Schweißse wurde schon berichtet. Im Gegensatz zu den Leukämien kommen Hautblutungen praktisch nicht vor, was diagnostisch recht wichtig ist. Verhältnismäßig selten kommt es zu spezifischen Infiltraten. Seit der ersten Beobachtung von GROSS 1906 wurden nach einer jüngsten Zusammenstellung von SENEAR und CARO 26 Fälle beschrieben,



a Vor Bestrahlung

b Nach Bestrahlung

Abb. 232. Lymphogranulomatose der Haut vor und nach Bestrahlung.

denen RATKÓCZY 7 weitere selbst beobachtete anfügt. In der medizinischen Klinik Jena habe ich selbst 2 Fälle mit Hautinfiltraten gesehen. Es handelt sich dabei entweder um flächenhafte Infiltrate oder mehr um knotige Bildungen bis zu Kindskopfgröße, die zu Exulceration neigen, oder von vornherein um chronische Geschwüre mit verdickten Rändern, die auf Röntgenbestrahlung gut reagieren (PESSIN und POHLE, Abb. 232a und b.) Mitunter verlaufen die Hauterscheinungen unter dem Bilde der *Mycosis fungoides*, mit welcher Erkrankung ZIEGLER und neuerdings MOUSSON eine nahe Verwandtschaft oder gar Identität annehmen. PALTAUF und ZUMBUSCH, ARZT, STERNBERG u. a. halten jedoch an der Wesensverschiedenheit dieser beiden Erkrankungen fest, wenn auch die histologische Unterscheidung manchmal äußerst schwierig sein kann. Neuerdings ist auch der Gordontest zur Unterscheidung herangezogen worden. Er war in einem Fall von *Mucosis fungoides* histopathologisch (am Kaninchengehirn) negativ, klinisch jedoch zweifelhaft (GAUPF).

Die übrigen bisher nicht genannten Organe, wie Muskeln, Herz, Herzbeutel, Schilddrüse, Nieren und Nebennieren, Ureteren, Speicheldrüsen, Rachenorgane bs. Tonsillen, Thymus, Mamma sind vereinzelt als Sitz lymphogranulomatöser

Veränderungen beschrieben worden. Es kann an dieser Stelle nicht auf die umfangreiche Literatur dieser seltenen Lokalisationen im einzelnen eingegangen werden. Sie zeigen nur, daß die Lg eine *universelle Erkrankung* ist, die sich überall, wo sich mesenchymale Retikulumzellen finden, entwickeln kann, wenn die unbekannte Noxe dort wirksam wird.

Der Harnbefund. Im Harn findet sich namentlich in den fieberhaften Fällen nicht selten eine leichte Albuminurie mit vereinzelt hyalinen und granulierten Zylindern. Auch die Aldehydreaktion ist manchmal positiv. Diagnostisch bedeutungsvoller ist die *positive Diazoreaktion*, die bei unserem Material in 33% der Fälle, und zwar vorwiegend in den Fieberperioden, vorhanden war. Oft wechselt im Verlaufe eines Falles die Diazoreaktion; in Zeiten von Verschlimmerungen und Fieber wird sie positiv, bei Besserung und Fieberabfall wieder negativ. Die seltene Lokalisation der Lg in der Niere bleibt klinisch meist unbemerkt und wird erst bei der Autopsie entdeckt (BUDAY u. a.).

Der **Blutbefund** hat gerade in letzter Zeit Anlaß zu zahlreichen Untersuchungen gegeben, welche die große Variationsbreite der Blutbildveränderungen über die klassische Formulierung des Blutbildes durch NÄGELI hinaus aufweisen und auch gewisse Beziehungen zur Lokalisation und zur Aktivität des Prozesses aufzeigen (KLIMA, GOJA, SCHILLING, RATKÓCZY, GEBAUER u. a.).

Das *rote* Blutbild zeigt in der ersten Phase der Erkrankung, solange ein guter Allgemeinzustand besteht, meist keine Veränderungen. Mit weiterem Fortschreiten kommt es recht häufig zu einer *Anämie*, welche in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle einen sekundären *hypochromen* Charakter hat. Meine Eisenstoffwechseluntersuchungen haben in solchen Fällen gezeigt, daß dabei eine *schwere Eisenverarmung* des Blutplasmas infolge starker Eisenspeicherung durch die gewucherten retikulo-endothelialen Zellen besteht, wie überhaupt die humoralen Erscheinungen bei dieser ausgesprochenen retikulo-endothelialen Erkrankung sehr ausgeprägt sind. So findet sich entsprechend der Eisensenkung eine sehr starke Zunahme des *Blutkupfers*, sowie eine starke Beschleunigung der *Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit*. Senkungszahlen unter 40 in der ersten Stunde (nach WESTERGREN) sind äußerst selten, Werte über 100 recht häufig. Eine normale Senkungszahl wurde in keinem einzigen unserer Fälle beobachtet. Dabei ist wesentlich, daß die Senkungsbeschleunigung auch im fieberfreien Intervall vorhanden ist, so daß ihr auch diagnostisch eine Bedeutung zukommt.

Die *hypochrome Anämie* erreicht im fortgeschrittenen Stadium oft hohe Grade. Fälle mit 20% Hb und weniger wurden auch von uns mehrfach gesehen. Im Blutausschlag findet man dann auch eine oft starke Alterierung der Zellen mit Anisocytose, Poikilocytose und Polychromasie. Es muß aber betont werden, daß in unserem Material $\frac{1}{3}$ der Fälle auch noch im schwersten finalen Stadium Hb-Werte zwischen 70—90% aufwies, wobei die meist durchgeführte energische Eisenbehandlung mitgewirkt haben mag. In seltenen Fällen besitzt die Lg-Anämie ein anderes Gesicht. Der Färbeindex liegt über 1, und es kommt zu stärkeren hämolytischen Erscheinungen. Ich habe Fälle mit enorm starken Hb-Umsätzen erlebt, die das Bild eines symptomatischen hämolytischen Ikterus boten. In solchen Fällen geht die Aktivierung des Retikuloendothels nach der Seite der Hämolsinproduktion. Doch sind diese Fälle sehr selten. Es kommen dabei alle Zeichen des echten hämolytischen Ikterus wie: Resistenzverminderung, Mikrosphärocytose, Erythroblastenmark und starke Retikuloctose im peripheren Blut vor.

Ich habe vor kurzem als Konsiliarius wiederum einen solchen Fall (den 3.) erlebt. Er lief wegen seines Milztumors und der hämolytischen Blutveränderungen als hämolytischer Ikterus. Das periodische Fieber, die Kachexie und die positive Diazoreaktion im Harn

sprachen dagegen. Durch Milzpunktion mit dem Befund typischer STERNBERGSCHE Riesen-zellen (Abb. 234 und 235) konnte das Krankheitsbild geklärt und durch anschließende Röntgenbestrahlung erheblich gebessert werden.

Viel uneinheitlicher als die Veränderungen des roten, sind die Veränderungen im weißen Blutbild. Die klassische Formel: Leukocytose, Lymphopenie, Eosinophilie, Monocytose stimmt in den wenigsten Fällen vollständig. Meist ist nur die eine oder andere Erscheinung vorhanden. Manchmal fehlt auch alles, so daß es kaum mehr angebracht erscheint, von einem charakteristischen weißen Blutbild bei der Lg zu sprechen. Zu dieser Auffassung sind alle neueren Bearbeiter gekommen. Doch läßt sich immerhin für die Mehrzahl der Fälle eine gewisse Regelmäßigkeit feststellen. Die *Leukocytose* über 10000 fanden wir in rund 60% unserer Fälle, kurz vor dem Exitus dagegen nur mehr in 36%. Im Endstadium wird eine *Leukopenie* als Zeichen der Knochenmarkerschöpfung häufig sichtbar. Nach GEBAUER ist die Leukopenie mehr Ausdruck der Lokalisation der Erkrankung in der Leber und Milz; er glaubt, daß der lymphogranulomatöse Milztumor eine Hemmungswirkung auf das Knochenmark ausübt, da nach seinen Beobachtungen die splenomegalen Fälle regelmäßig mit Leukopenie einhergingen, und zwar noch in einem Stadium guter Allgemeinverfassung. In diesem Falle läge also eine andere Funktionsstörung der Milz (depressorische Hyperplenie siehe S. 618) vor, im Gegensatz zur obengenannten hämolytischen Hyperplenie, die zum symptomatischen hämolytischen Ikterus führt. Die Leukopenie als Zeichen abdomineller Lokalisation konnten auch wir bei mehreren Fällen (s. Krankengeschichten unten S. 476) feststellen. Die Leukocytose ist stets eine neutrophile und meist auch von einer deutlichen Linksverschiebung begleitet.

Das konstanteste Symptom im weißen Blutbild ist die *Lymphopenie*, die wir, wenn mehrfach kontrolliert wird, in 93% unserer Fälle feststellen konnten. Dabei tritt die Lymphopenie schon als Frühsymptom in Erscheinung und hat zweifellos einen diagnostischen Wert. Man kann sie nicht ohne weiteres als Ausdruck der Zerstörung des lymphatischen Gewebes ansehen, wie das meist geschieht. Viel inkonstanter sind die Erscheinungen der *Eosinophilie* und *Monocytose*. Wir finden sie nur in je einem Drittel unserer Fälle. Mitunter kommen allerdings hochgradige Eosinophilien vor; ich beobachtete einen Fall, der ständig über 50% aufwies. Die Monocyten steigen bis 25% an.

Das Knochenmark-, Lymphdrüsen- und Milzpunktat. Da die Lg sich nicht selten im Knochenmark manifestiert, könnte man ein typisches Markbild vermuten. Die zahlreichen Punktionen verschiedener Autoren (HENNING, SCHULTEN, ROHR, BARASCIUTTI u. a.) lassen aber in Übereinstimmung mit eigenen Erfahrungen einen solchen typischen Befund vermessen. Man findet lediglich eine gewisse Linksverschiebung im myeloischen System, oft mit leichter Vergrößerung der Granulationen, ferner eine, wenn auch nicht regelmäßig vorhandene Knochenmarkseosinophilie, manchmal auch dann, wenn diese im peripheren Blut vermißt wird, sowie eine leichte retikulo-endotheliale Reaktion. KLIMA, dem wir eingehendere Studien über die Lymphdrüsen- und Knochenmarkspunktionen bei Lg verdanken, fand im Knochenmark mehrmals die von ihm so genannten „Lymphogranulomzellen“, 20–30 μ große Zellen mit oft in Mitose befindlichen großen Rundkernen, manchmal 2–3 solche in einer Zelle. Der Kern besitzt ein oder mehrere Kernkörperchen, das Protoplasma oft Vakuolen. KLIMA sieht diese Zellen als Vorstufen der STERNBERGSCHE Riesen-zellen an. Von anderer Seite sind diese Befunde im Knochenmark bisher noch nicht bestätigt worden und auch ich habe bisher vergeblich nach den „Lymphogranulomzellen“ gesucht. Wahrscheinlich handelt es sich bei den KLIMASCHEN Befunden um lymphogranulomatöse Knochenherde, die punktiert wurden.

Dagegen ergibt die Lymphdrüsenpunktion meist viel eindeutiger und diagnostisch sicherer verwertbare Ergebnisse, die denen der histologischen Untersuchung exstirpierter Drüsen kaum nachstehen (Abb. 233).

In frischen Fällen finden sich im Drüsenausstrich noch reichlich Lymphocyten, jedoch bereits mit einer deutlichen Zunahme der Retikulumzellen,

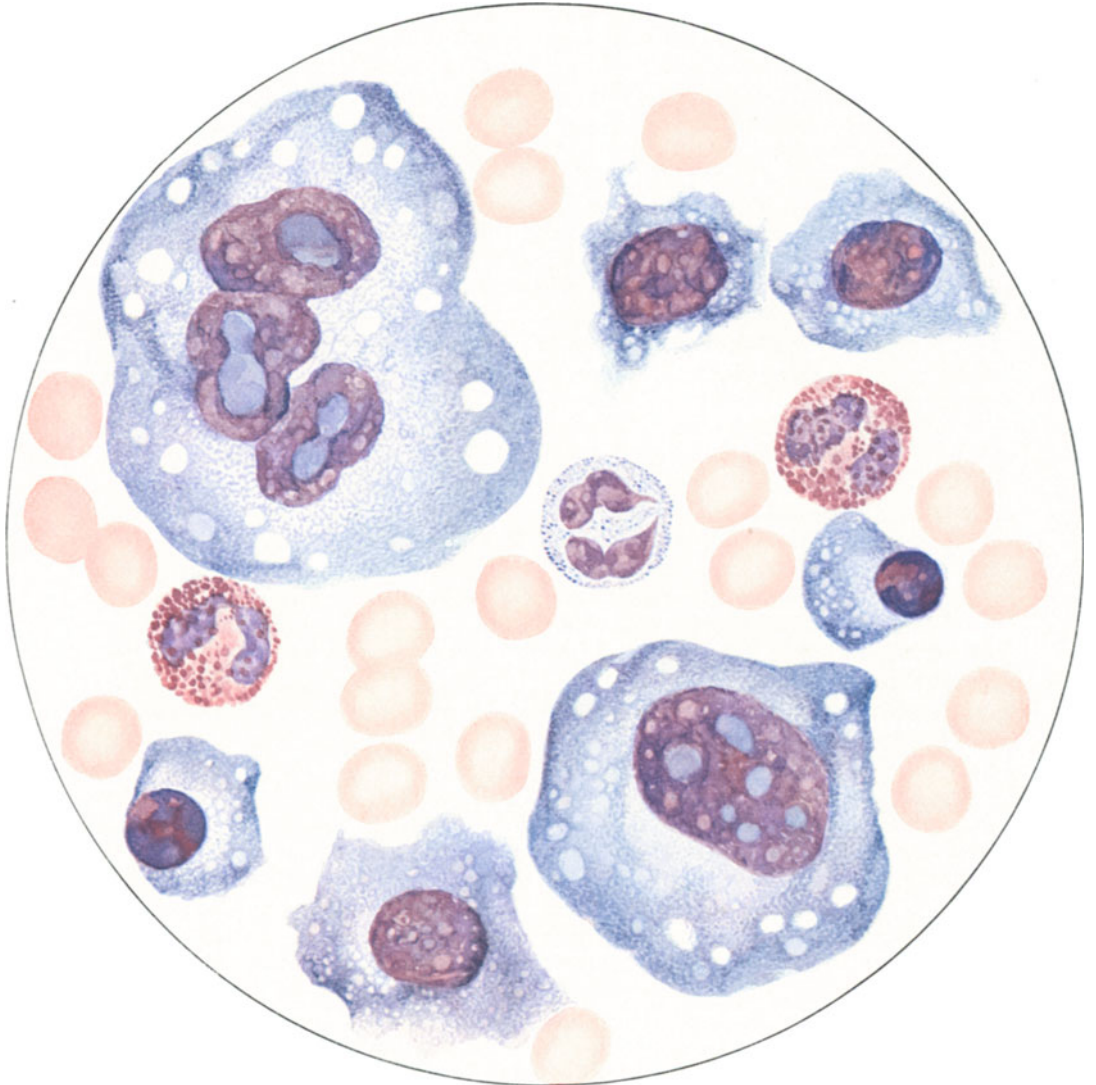


Abb. 233. Lymphdrüsenpunktat bei Lymphogranulomatose.

daneben auch bereits neutrophile und eosinophile Leukocyten. Spezifisch für die Lg sind jedoch die von KLIMA beschriebenen, bis $40\ \mu$ großen Zellen mit runden, grob-retikulären Kernen mit einer oder mehreren großen blauen Nukleolen. Das blaßblaue Protoplasma ist zart, am Rand oft unscharf und meist reich vakuolisiert. Die Kernstruktur gleicht stark derjenigen der Retikulumzellen, aus denen diese Zellen nach meiner Ansicht hervorgehen. Nur KLIMA leitet sie

von Lymphoblasten ab. In einem älteren Stadium der Riesenzellentwicklung kommt es zur Kernteilung und Kernlappung, so daß sich oft mehrere Kerne in einer Zelle finden, meist ein großer und mehrere kleine. Das bekannte Bild der STERNBERG'schen Riesenzelle ist damit vollendet. Im weiteren Fortschreiten, besonders aber nach Bestrahlung, tritt eine fibröse Umwandlung der Lymphdrüsen ein; die Ausstriche werden zellärmer, und man sieht oft zahlreiche Fibroblasten (KLIMA und FLEISCHHACKER, TISCHENDORF, FLEISCHHACKER und LACHNIT, STORTI).

Ähnliche Befunde konnte ich durch Punktion von Lymphogranulommilzen erheben. Es fallen hierbei die großen oft mehrkernigen Retikulumzellen auf, die fließende Übergänge zur STERNBERG'schen Riesenzelle erkennen lassen (Abb. 234 und 235).

b) Die verschiedenen klinischen Verlaufsarten der Lymphogranulomatose.

Nach Betrachtung der allgemeinen Symptomatologie sollen im folgenden einige typische Verlaufsformen hauptsächlich an Hand von Krankengeschichten dargestellt werden.

1. Glanduläre (superfizielle und mediastinale) Form. Klassische Entwicklung des Krankheitsbildes mit zuerst cervicalen, mandibulären, später axillären und mediastinalen Drüsenumoren.

Die 25jährige Büroangestellte bemerkte im Juli 1936 ganz zufällig ein kleines erbsengroßes Geschwülstchen an der rechten Halsseite. Dabei fiel ihr auf, daß ihr das Sprechen etwas schwerer fiel und manchmal ein beengendes Gefühl am Hals eintrat. Der zugezogene Hausarzt nahm eine Schilddrüsenschwellung an, riet zur Operation und verordnete gleichzeitig Jodex-Salbe. Einige Wochen später trat eine zweite kleine „Knötchenbildung“ etwas oberhalb der ersten hinzu; die ganze Umgebung erschien leicht angeschwollen. Der Hausarzt riet jetzt zu Höhensonnenbestrahlung, weil er an Tuberkulosedrüsen dachte. Da die Halsschwellung daraufhin nicht besser wurde, das beengende Gefühl am Hals vielmehr zunahm, suchte die Kranke einen Chirurgen auf, der eine Drüse zur Untersuchung herausnehmen wollte. Sie erklärte sich damit jedoch nicht einverstanden. Im April 1937 nahm die Halldrüsenschwellung weiteren Umfang an, und sie konsultierte einen Halsarzt. Dieser beschränkte sich auf Pinselungen des Rachens. Zwei Monate später nahm er eine Tonsillektomie vor, da er den Ausgangspunkt dieser Erkrankung in den Mandeln vermutete (tatsächlich hatte die Pat. vor Auftreten der ersten Halsdrüsenschwellung eine leichte Angina durchgemacht).

Im September 1937 trat eine *starke* Schwellung mit Knotenbildung über der rechten Schulter und in der rechten unteren Nackenpartie auf. Im Oktober desselben Jahres kam es zu einer neuen Drüsenschwellung am rechten Unterkiefer. Der Halsarzt nahm weitere Pinselungen vor und behandelte die Schwellungen mit örtlicher Wärmeanwendung. Das Allgemeinbefinden war bisher noch gut. Fieber hatte sie nicht bemerkt, allerdings nicht genau gemessen. Im November 1937 kam es zu einer „leichten Grippe“ mit etwas Husten, weshalb sie sich 3 Wochen zu Bett legen mußte. Die rechte Schulter schwellt jetzt stark an, und es kam zu neuen Drüsenschwellungen in der rechten Achselhöhle, so daß sie den Arm nicht mehr hochheben konnte. Trotzdem ging sie noch zur Arbeit. Jedoch ließ jetzt der Appetit nach, und sie bemerkte eine stärkere Gewichtsabnahme von 10 Pfund. Auch traten jetzt stärkere Schweiß auf, besonders unter den Armen. Ende Dezember 1937 suchte sie einen Facharzt für Innere Medizin auf, der eine Röntgenuntersuchung des Brustkorbs vornahm und sie daraufhin der Medizinischen Klinik Jena einwies.

Aufnahmebefund (Januar 1938). Kleine, blasse Pat. in reduziertem Ernährungs- und Kräftezustand. Über der rechten Schulter kinderfaustgroßer, derber Drüsenumor, auf der rechten Halsseite eigroße Drüsenschwellung, am Kieferwinkel kleiner Knoten; faustgroßes Drüsenpaket in der rechten Achselhöhle; kleinere Drüsenschwellungen am linken Kieferwinkel und in der linken Inguina. Über dem Sternum, links stärker als rechts, eine 2—3 Querfinger breite Dämpfung; rechte Lungengrenze hinten unten hochstehend und schlecht verschieblich. Röntgenologisch breite homogene Verschattung, die dem Gefäßband beiderseits aufsitzt und in das rechte Lungenfeld 3 Querfinger breit, in das linke 2 Querfinger breit mit scharfer Grenze vorspringt. Rechtes Zwerchfell medial hochgezogen, im Sinus kleiner Erguß. Blutbild: 55% Hb, 2,9 Millionen Ery., 12900 Leuko, 5 Jugend, 5 Stabk., 84 Segment, 1 Baso, 2 Eo., 3 Lympho. Senkung 107, 125 in der 1. und 2. Stunde. Typisches undulierendes Fieber. Probeexcision einer Halslymphdrüse ergibt granulomatöse Entzündung

mit buntem Zellbild, bestehend aus eosinophilen Zellen und gewucherten Retikulumzellen. Typische STERNBERG-Zellen fehlen zwar, doch „spricht das Ganze unbedingt für eine Lg“ (Prof. GERLACH).

Durch Strahlenbehandlung weitgehend gebessert, konnte die Pat. entlassen werden. Weiterer Verlauf unbekannt.

2. Vorwiegend pulmonale und abdominale Form. Die 32jährige Frau wurde im April 1932 nachts von ihren Angehörigen in die Klinik gebracht, weil sie wegen schwerer Atemnot dringender Hilfe bedurfte. Dieser Zustand entwickelte sich langsam im Anschluß an eine Blinddarmoperation im Dezember 1931. Das kurz vorher auf die Blinddarm-entzündung bezogene Fieber ging auch nach der Operation nicht mehr zurück. Die Temperaturen wurden zwar zunächst niedriger, subfebril; zu Hause stieg jedoch das Fieber bis 39 wieder an. Ihr Kräftezustand schwand dabei zusehends, es kam schließlich zu Wasseransammlungen in den Beinen und zu einer immer stärker werdenden Atemnot, welche schließlich die Klinikaufnahme notwendig machte. Drüenschwellungen wurden weder von der Pat., noch vom Arzt beobachtet.

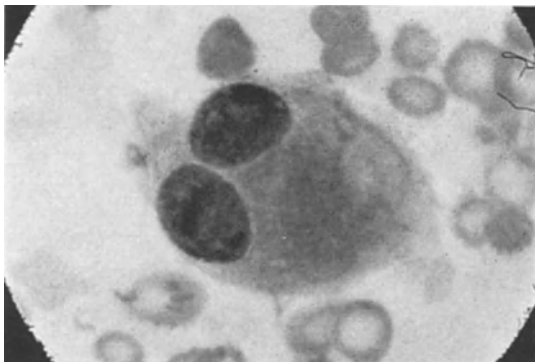


Abb. 234. STERNBERGSCHE Riesenzelle im Milzpunktat bei Lymphogranulomatose (eigene Beobachtung).

zustand mit stärkster Dyspnoe. Die sorgfältige Untersuchung ergibt in den beiden Supraclaviculargruben kleine, gut verschiebliche Drüsen. Sonst sind keine besonderen Drüsen fühlbar. Der Brustkorb steht in Inspirationsstellung. Über beiden Lungenunterlappen findet sich eine handbreite Dämpfung mit unverschieblicher Grenze. Röntgenologisch hochgedrängte Zwerchfelle mit dichter Verschattung der Lungen in beiden Unterfeldern. Unterhalb des rechten Sternoclaviculargelenkes im oberen Rand des Gefäßbandes ist im

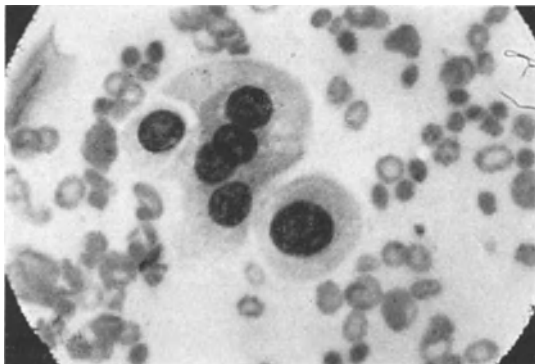


Abb. 235. Milzpunktat bei Lymphogranulomatose. Große Retikulumzellen zum Teil mehrkernig (eigene Beobachtung).

Röntgenbild ein ovaler, pflaumen- großer Schatten erkennbar. Bauchdecken ödematös, Nabel verstrichen, erheblicher Ascites, trotzdem noch gut tastbarer Milztumor.

Blutbild. 25% Hb, 1,5 Millionen Ery., F. I. 0,8, Leuko. 20000, davon 3 Jugend, 16 Stab, 78 Segment, 1 Eo, 3 Lympho.! Diazoreaktion im Harn positiv. Typisches undulierendes Fieber. Trotz Bluttransfusion und vorsichtiger Bestrahlung kam Pat. nach 4 Wochen ad exitum. Autopsie: *Lg Infiltration der Schleimhaut des rechten Hauptbronchus mit Atelektase der Lunge*; Ummauerung der Aorta und der Vena cava inferior, Lg der Milz, der Leber und sämtlicher adomineller Lymphdrüsen, sowie der rechten Nebenniere.

3. Abdominale Form mit Leber- und Milztumor und Leukopenie. Der 35jährige Schlosser klagt seit September 1937 über krampfartige Schmerzen im Oberbauch, sowie über gleichzeitigen Wechsel von Verstopfung und Durchfällen. Im Krankenhaus in E. wurde eine Dickdarmentzündung festgestellt. Nach vorübergehender Besserung traten wieder neue Darmbeschwerden auf; gleichzeitig Verschlechterung des Allgemeinbefindens und Gewichtsabnahme von 30 Pfund in 6 Monaten. Nach jedem Essen trat saures Aufstoßen ein, ferner starke Blähungen, starkes Völlegefühl im Magen, so daß er in letzter Zeit nur mehr breiige Speisen zu sich nehmen konnte.

Status. Stark reduzierter Ernährungs- und Kräftezustand, schwer leidender Gesichtsausdruck. Keine äußeren Drüenschwellungen. Brustkorb, Lunge und Herz o. B. *Abdomen:* Bauchdecken leicht gespannt, unterhalb des Schwertfortsatzes ist ein kleinapfel-

großer Tumor in der Tiefe fühlbar. Leber deutlich vergrößert und verhärtet. Milztumor eben am Rippenrand tastbar. Undulierendes Fieber bis 39°. *Blutbild.*: 80% Hb, 4,6 Millionen Ery., Leuko. 5800! Jugend. 3, Stab. 12, Segm. 79, Eo. 2, Mono. 1, *Lympho.* 3! Im Harn Diazoreaktion positiv, Benzidin im Stuhl negativ. Breipassage ergibt lediglich Verdrängung des Magens durch Leber- und Drüsenumoren, sonst o. B.

Die *Diagnose* ist aus dem typischen Blutbefund, dem Milztumor, Leber- und Drüsenumoren, dem positiven Diazo, dem undulierenden Fieber und dem typischen Alter sicher zu stellen.

4. Glanduläre und ossale Form. Die 29jährige Ehefrau bemerkte seit 3 Jahren am Halse, am Kinn, unter der Achsel und in der Leistenbeuge Drüsenschwellungen. Gleichzeitig bemerkte sie eine Anschwellung ihres Leibes, so daß sie an Gravidität dachte. Sie suchte ihr Heimatkrankenhaus auf und wurde dort bestrahlt. Danach ging es ihr wesentlich besser, so daß sie ihre Hausarbeit wieder verrichten konnte. Allmählich kam es aber wieder zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes, vor allem aber traten jetzt bisher nicht beobachtete Schmerzen im Rückgrat auf, die zuletzt so heftig waren, daß sie nicht mehr auf dem Rücken, sondern nur mehr auf der rechten Seite liegen konnte. Auch die Rippen taten ihr weh. Deshalb Klinikaufnahme.

Status. Starke Abmagerung und Blässe. An der 3. Rippe links ist eine deutliche Vorwölbung zu fühlen, die stark druckempfindlich ist. Auch die Lendenwirbelsäule, besonders der 3. und 4. Lendenwirbel sind stark druckschmerzhaft, ebenso die Beckenschaufeln. Unter der linken Unterkieferseite eine hühnereigroße schmerzlose Drüsenschwellung, ebenso an der rechten Halsseite kleinere Drüsenschwellungen, weitere Drüsen in der Achselhöhle und Leistenbeuge. Lungen und Herz o. B. Leib gespannt, Leber und Milz stark vergrößert. Subfebrile, nur leicht undulierende Temperaturen. *Röntgenologisch.*: Lungen und Mediastinum frei; Pleuraschwarte rechts. An der 7. rechten vorderen Rippe und an der 4. linken vorderen Rippe sieht man länglichovale, die ganze Rippenbreite durchsetzende Aufhellungen, die keine Knochenstruktur mehr erkennen lassen. Am 2., 3. und 5. Lendenwirbel finden sich unregelmäßige Aufhellungen. An den oberen Lendenwirbeln links starke Randwulstbildungen. Die rechte Beckenschaufel zeigt in der Mitte einen unregelmäßig durchlöchernten, etwa walnußgroßen Aufhellungsbezirk. Auch am lateralen Rand der Darmbeinschaufel und in der Mitte der Crista unregelmäßig begrenzte Knochendefekte. An der linken Darmbeinschaufel beginnende Aufhellung am lateralen Rand und an der Art. saro-iliaca, im übrigen starke Sklerosierung der Knochen des Beckengürtels. *Blutbild.*: Hb. 58%, Ery. 2,9, Leuko. 27000, Stab. 16, Segm. 69, Lympho. 10, Mono. 5, Eo. 1. Blutsenkung 101, 133 in der ersten und zweiten Stunde. Diazo im Harn positiv. *Histologische Untersuchung* einer Halslymphdrüse ergibt typische Lg. Fortschreitender Verfall führt in 3 Wochen zum Exitus. Autopsie gibt volle Bestätigung des klinischen Befundes.

5. Glanduläre Lymphogranulomatose mit Ausgang in Amyloidose. Der 25jährige Theologiestudent klagt seit Oktober 27 über Drüsenschwellungen am Hals. Eine im April 28 ausgeführte Probeexcision ergibt typische Lg. Im Winter 27/28 treten starke Hautausschläge an Waden und Füßen mit Hautjucken auf. 1928 Röntgenbestrahlung der Hals- und Achseldrüsen, 1929 auch der Leistenrösen. April 1930 chirurgische Entfernung von pflaumengroßen Drüsenpaketen am Hals und in der linken Achselhöhle. Oktober 1930 neuerliche Röntgenbestrahlung, ebenso September 1931. Februar 1932 nochmals Röntgenbestrahlung aller Drüsen und der Milz. *Seit Juni 1932 bestehen starke Durchfälle*, es kommt zu *ödematöser Schwellung der Haut*, besonders an den Unterschenkeln; Oberkörper stark abgemagert.

Status. Starke Kachexie, Ödeme an beiden Unterschenkeln. Typisches undulierendes Fieber. Dämpfung über dem Brustbein, röntgenologisch starke Hilusdrüsenumoren. Abdomen vorgewölbt, meteoristisch. Leber vergrößert und derb. Deutlicher Milztumor 3 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar. Oberhalb des Nabels Drüsenumoren in der Tiefe fühlbar. *Harn* sehr dunkel und spärlich; 20%₁₀₀ Alb., massenhaft hyaline und granulierte Zylinder, keine Ery., Blutserum sehr hell, *E_b*. 0,4! Rest-N 16 mg-%, *BENNHOLDsche Kongorotprobe* ergibt 90% Farbstoffschwund nach 1 Stunde. Senkung 134, 142 in der 1. und 2. Stunde. *Blutbild.*: Hb. 80%, Ery. 4,8, Leuko. 29300, Stab. 6, Segm. 76, Lympho 16, Mono. 2. Verlauf: Nach Ausschwemmung der Ödeme geringe Besserung, bald aber rascher Verfall mit Exitus (5 Jahre nach Beginn der Erkrankung). *Autopsie.*: Typische Lg zahlreicher Lymphknoten und der Milz. *Amyloidose* von Milz, Leber, Nieren, Nebennieren und Darm.

6. Akute Lymphogranulomatose. Wie oben gezeigt, umfaßt der Krankheitsablauf der Lg. gewöhnlich mehrere Jahre. Die zunächst mehr lokale Erkrankung schreitet unter Verschlechterung des Allgemeinbefindens schubartig fort und führt mit immer neuen Fieberschüben allmählich zur Generalisation und damit zu Kachexie und Exitus. Es sind aber vereinzelte Fälle von akut verlaufender

Erkrankung, die in wenigen Wochen zum Tode führte, beschrieben worden (BRUNNER: 13 Tage, FARKAS: $3\frac{1}{2}$ Monate, KRETZ: $3\frac{1}{2}$ Wochen, WIENER und FISCHER: 19 Tage). Nach DU BOIS ist in solchen Fällen der Verlauf so stürmisch, wie bei einer akuten, hochfieberhaften, in wenigen Wochen zum Tode führenden Sepsis (pseudoseptikämische, akute, maligne Lg). Vielfach handelt es sich jedoch bei solchen akuten Fällen nur um ein langes Unbemerktbleiben der ersten Veränderungen. Die Kranken sind beschwerdefrei, bis ein plötzliches Aufflammen der bisher still fortschreitenden Erkrankung das rasche Ende herbeiführt. Auch wir beobachteten einen derartigen Fall mit einer nur 5wöchigen Krankheitsdauer.

Am 12. 9. 36 bemerkte der Vater an seinem 14jährigen Jungen eine starke Auftreibung des Leibes. Auch trat an diesem Tage angeblich erstmals Husten auf. 2 Tage danach Einweisung in die Klinik. Der Junge gibt an, daß er bis vor 2 Tagen niemals Beschwerden gehabt habe, er habe sich immer völlig gesund gefühlt. Nur der Schularzt habe im April 36 eine Blutarmut festgestellt, diese aber für bedeutungslos gehalten. *Status*: Blasse Haut und Schleimhäute, Hb. 44%, Ery. 2,9, Leuko. 4100! (Leukopenie bei abdomineller Lokalisation!) Jugend. 2, Stab. 16, Segm. 67, Mono. 2, Eo. 0, Lympho. 13, Blutsenkung 92 in einer Stunde. Subfebrile Temperaturen. Am Hals einige bohnen große Drüsen, im Mediastinum großer Drüsentumor, linksseitiges Pleuraexsudat. Großer Milztumor handbreit unterhalb des Rippenbogens fühlbar. Diazo im Harn positiv. Probeexcision ergibt typische Lg. Unter Zunahme der Atemnot und rascher Verschlechterung des Allgemeinbefindens und hohen septischen Temperaturen trat nach 4 Wochen Klinikaufenthalt der Exitus ein.

Aus der Krankengeschichte geht klar hervor, daß die fast ausschließliche thorakale und abdominelle Lokalisation der Erkrankung das lange Unbemerktbleiben verursacht und so den akuten Verlauf vorgetäuscht hat. Über eine akut verlaufende, isolierte Lg der Milz mit einer Krankheitsdauer von rund 5 Monaten berichtet neuerdings GEBAUER.

7. Die primär extraglandulären Lymphogranulomatosen. (Primär isolierte oder lokalisierte Lg.) Je mehr unsere Kenntnis der Lymphogranulom-Erkrankung gewachsen ist, um so mehr sah man, daß die Erkrankung keineswegs immer als „Systemerkrankung des lymphatischen Systems“ auftritt. Vielmehr häuften sich die Fälle örtlich beschränkter Erkrankungen außerhalb der Lymphdrüsen. Wir haben bereits bei der Symptomatologie die verschiedenen Organlokalisationen besprochen. Treten diese zuerst auf, oder imponieren sie klinisch als Hauptkrankheitssitz, so ist man geneigt, eine primäre lokalisierte Erkrankung anzunehmen. Sehr oft ergibt die genaue pathologische Untersuchung dann doch eine Mitbeteiligung von Drüsen, oder die Erkrankung ist sogar von solchen ausgegangen und hat erst sekundär das Organ ergriffen. Aber zweifellos sind eine ganze Reihe sicherer primärer Fälle mit verschiedenster Lokalisation am häufigsten im Magen-Darm (CORONINI, THUNE, BRASS, VASILIU, DUDITS, WEBER-BODE, POPPER, SCALA, MIRCOLI, CIECHANOWSKI u. a.), in der Lunge (VERSÉ, SCALA, H. WEBER), in der Haut (HÖVELBORN u. a.), sogar in der Mamma (KÜCKENS, KREIBIG, RISAK), im Oesophagus (CHIOLÉRO), im Knochen (MALAN, HERSCHER, PELCE und MASSOT) und in der Milz (HEISSEN, GEBAUER), in Tonsillen und Pharynx (SCALA) beobachtet worden. Meist gehen diese zunächst lokalisierten Fälle früher oder später in Generalisation über. Doch sind auch Fälle beobachtet, die jahrelang lokalisiert blieben oder nach der operativen Entfernung des lokalen Herdes sogar ausheilten (s. oben S. 470). Bei solchen Fällen wird der isolierte Herd meist als Eintrittspforte der unbekannteren Infektion angesehen. Eine gute Übersicht über die verschiedenen primär extraglandulären Lg gibt RATKÓCZY in seiner Monographie. Eine seltene extraglanduläre Lokalisation ist die symmetrische Lg-Erkrankung der Tränen- und Speicheldrüsen, die das MIKULICZsche Syndrom erzeugt, das auch durch leukämische u. a. Prozesse herbeigeführt werden kann. ZIMMER berichtete jüngst über eine solche „forme lacrimale“ des MIKULICZschen Syndroms, welche

durch Röntgenbestrahlung prompt verschwand, 7 Jahre später aber in allgemeine Generalisation übergang.

8. Als seltene *Komplikation der Lg* beschrieben HEINE, LAUER und MUMME einen Fall mit gleichzeitiger generalisierter Blastomykose, wobei die Lg als Wegbahner für die folgende Hefeinfektion, die zur tödlichen Hefemeningitis und Hefencephalitis führte, angesehen wird.

c) Pathologische Anatomie, Histologie und Histogenese.

Der autoptische Befund ist in der Mehrzahl der Fälle schon makroskopisch eindeutig: Die oft zu umfangreichen Paketen verschmolzenen, aber im einzelnen doch noch deutlich erkennbaren Lymphknoten zeigen auf der Schnittfläche eine grau-weiße bis grau-gelbe, manchmal rötlich gefleckte Farbe, oft mit meist landkartenartig begrenzten gelblichen Nekroseherden. Besonders charakteristisch verändert ist in $\frac{4}{5}$ der Fälle die meist beträchtlich vergrößerte Milz. Auf der Schnittfläche finden sich in der dunkelroten Pulpa zahlreiche kleinere oder größere Einlagerungen von verschiedener Form und Farbe. Entweder als kleinste miliare grauweiße Knötchen, oder als größere graugelbe, oft von rötlichen Flecken oder Streifen durchzogene Knoten oder Streifen (Abb. 236), manchmal auch in Form unregelmäßiger verzweigter Streifen. Das eigenartige Aussehen der Schnittfläche hat zu der bekannten Bezeichnung Porphyrmilz (BENDA) oder Bauernwurstmilz (JANZ) Veranlassung gegeben. Dieselben Herde in ähnlicher Formgestaltung wie in der Milz finden sich häufig auch in der Leber, ferner in wechselnder Weise in vielen anderen Organen, wie bereits bei Besprechung des klinischen Teils dargestellt wurde.

Von besonderer Bedeutung ist der *mikroskopisch-histologische* Befund, der sich in allen Lg-Wucherungen in derselben Weise vorfindet. Dieser war es, mit dessen Hilfe STERNBERG die Krankheitseinheit der Lg aus der Vielheit der HODGKINSchen Bilder heraushob. Dieses mikroskopische Bild ist das eines chronisch entzündlichen Granulationsprozesses von besonders eigenartigem Aufbau. Es besteht aus einem bindegewebigen Stroma, in welchem in regelloser Verteilung und wechselnder Menge Bestandteile der Blutzellen, wie Lymphocyten, neutrophile und eosinophile Granulocyten, ferner retikuloendotheliale Elemente wie Plasmazellen und besonders reichlich Retikulum- und Endothelzellen eingelagert sind. Dazwischen finden sich jene charakteristischen großen Zellen, die dem Bild ihr besonderes spezifisches Gepräge geben; STERNBERG beschrieb sie in seiner ersten Veröffentlichung wie folgt: Es sind „größere protoplasmareiche Zellen mit großen, dunkel gefärbten Kernen, die nicht so selten mehrfach zu zweien und dreien oder auch gelappt erscheinen. Vereinzelt solche Zellen besitzen eine größere Anzahl (bis zu 5 und 6) Kerne. In manchen sind die Kerne auffallend groß, rund und enthalten mit Eosin tingierende Kernkörperchen“. . . Seitdem man mit Hilfe der Lymphdrüsenpunktion die Zellen



Abb. 236. Porphyrmilz bei Lymphogranulom.
(Nach BENDA.)

lebensfrisch mit hämatologischen Färbemethoden darstellen kann, hat man ihre Morphologie und Genese aus den normalen Retikulumzellen, die sich zunächst zu einfachen großen Rundzellen und durch weitere Kernteilung und -lappung zu den eigentlichen STERNBERG-Zellen entwickeln, genau kennengelernt (STORTI, FLEISCHACKER und LACHNIT, KLIMA, TISCHENDORF und FRANK u. a. Abb. 236). Das spezifische Gewebe entsteht also durch Wucherung der retikuloendothelialen Zellen, vorzugsweise im lymphatischen System, dessen Grundlage aber keine absolute Vorbedingung für die Entstehung des lymphogranulomatösen Gewebes abgibt, wie STERNBERG selbst noch annimmt. Es wäre gezwungen, die vielen Lokalisationsmöglichkeiten immer nur auf dem Mutterboden des lymphatischen Gewebes erklären zu wollen. Vielmehr wird ja das spezifisch lymphatische Gewebe durch die retikuloendotheliale Wucherung des Lg verdrängt und vernichtet. Auch sehen wir sehr selten eine Lymphogranulomwucherung in der Thymus oder in den lymphatischen Follikeln des Zungengrundes oder in den PEYERSchen Plaques oder im Appendix, wo überall lymphatisches Gewebe sitzt, recht häufig dagegen eine Ansiedlung des Lg im Knochenmark, das beim Gesunden meist überhaupt kein lymphatisches Gewebe enthält, wie HELLMANN gezeigt hat. Das Lg ist also ein spezifisch entzündliches Reaktionsprodukt des Retikuloendothels im weiteren Sinne, ebenso wie der Tuberkel, das Gumma oder das Rheumatismusknötchen. Entsprechend der Vielheit von Zellen, die an der Bildung des Granulationsgewebes Anteil nehmen, kann das Aussehen von Fall zu Fall etwas wechseln, indem manchmal mehr Eosinophile oder Plasmazellen, in anderen Fällen besonders viele oder auffallend wenige Riesenzellen zu sehen sind. Das sind aber nur quantitative Unterschiede in der Verteilung der einzelnen Zellarten. Prinzipiell sind immer alle Zellen vorhanden. Die Beachtung dieser Tatsache erklärt zahlreiche Fälle von sog. atypischer Lg und macht diese Bezeichnung unnötig (STERNBERG). Im ersten Beginn der Erkrankung kann das histologische Bild geschwollener Drüsen noch uncharakteristisch sein. Man findet dann nur das unspezifische Bild eines intensiven Sinuskatarrhs oder einer einfachen Hyperplasie (sog. 1. Stadium, nach KAUFMANN), mit starker Proliferation der retikuloendothelialen Zellen. Erst danach kommt es zur allmählichen Entwicklung des spezifischen Granulationsgewebes (2. Stadium nach KAUFMANN). Sehr frühzeitig kommt es durch die Tätigkeit der Bindegewebszellen zu fibröser, narbiger und oft hyaliner Umwandlung (3. Stadium nach KAUFMANN). Mit Recht betont aber STERNBERG, daß diese einzelnen Stadien häufig nebeneinander vorkommen. Ein weiteres Charakteristikum des lymphogranulomatösen Gewebes ist seine Neigung zur *Nekrosenbildung*. Im weiteren Verlauf kommt es in nicht ganz seltenen Fällen zu einer allgemeinen *Amyloidose*, von der schon PALTAUF sagte, daß „sie ganz an jene bei größeren und kleineren Tieren im Gefolge von Einverleibung bakterieller Gifte und Toxine ohne Eiterungsprozesse auftretende Amyloidose erinnere“.

Atypische Formen. In jüngster Zeit wird häufig die Diagnose „atypische Lg“ gestellt, wobei diese Bezeichnung in verschiedenem Sinne gebraucht wird. Teils soll damit eine Besonderheit des klinischen Verlaufs (etwa akute Form) oder eine ungewöhnliche Lokalisation bezeichnet werden. Ich bin mit STERNBERG der Meinung, daß man für diese heute nicht mehr so ungewöhnlich erscheinenden Abwandlungen des klinischen Bildes die Bezeichnung atypische Lg vermeiden sollte. Dasselbe gilt für diejenigen Fälle, in denen unzweifelhaft eine Lg vorliegt und nur im histologischen Bild die eine oder andere Zellart vorherrscht, ohne daß das histologische Gesamtbild im Prinzip ein anderes wäre. Daneben gibt es aber Fälle, die tatsächlich in ihrem histologischen Bild so weit von der Lg abweichen, daß man nicht berechtigt ist, sie ohne weiteres dieser Krankheit zuzuzählen. Nach einer Zusammenstellung von STERNBERG

gehören hierher die Fälle von TERPLAN und MITTELBACH, HARBITZ, ferner zwei eigene Fälle von STERNBERG, auf deren Beschreibung dort verwiesen sei. So lange wir über die Ätiologie der Lg nichts Sicheres wissen, und keine spezifische serologische Reaktion kennen, wird über diese Fälle nichts Endgültiges auszusagen sein. Zum Teil haben diese atypischen Fälle auch Beziehungen zu den aleukämischen Retikuloendotheliosen (s. dort).

d) Wesen und Ätiologie der Lymphogranulomatose.

Die Tatsache, daß 3 verschieden differenzierte Zellreihen, nämlich Blutzellen, Bindegewebszellen und Retikuloendothelien das Granulationsgewebe der Lg aufbauen, hindert daran, diese Krankheit unter die Neoplasmen oder Systemkrankheiten, wie HOLLER und neuerdings TISCHENDORF meinen, einzureihen, wenn auch manche Züge im Verlauf und Wesen der Krankheit an neoplastische Bildungen gemahnen. Histologisch handelt es sich bei der Lg um ein spezifisches entzündliches Reaktionsprodukt des retikuloendothelialen Gewebes, das gewöhnlich, aber wie schon betont nicht immer, auf dem Mutterboden des lymphatischen Systems sich entwickelt. Die Ausbildung spezifischer Zellelemente, wie der STERNBERGSchen Riesenzellen, zeigt, daß die Erkrankung ebenso wie die Tuberkulose oder Lues wahrscheinlich eine spezifische Noxe zur Voraussetzung hat. Nach dieser Noxe ist seit Entdeckung der Erkrankung viel gesucht worden. CHEVALLIER und BERNARD haben 1932 eine große Liste angeblicher HODGKIN-Erreger aufgestellt; es lohnt sich nicht darauf einzugehen, da keiner derselben den KOCHSchen Forderungen eines wahren Erregers entspricht. Die Noxe ist, wie diejenige des PFEIFFERSchen Drüsenfiebers, vorwiegend lymphotrop. Bekanntlich hat STERNBERG in seiner ersten Veröffentlichung angenommen, daß die Erkrankung eine Variante der Tuberkulose darstelle. Von Anfang an ist deshalb die Suche nach dem Tuberkelbacillus in solchen Fällen aufgenommen worden. Es stellten sich auch bald einzelne positive Befunde ein. FRAENKEL und MUCH fanden in mehreren, nicht durch Tuberkulose komplizierten Fällen die von ihnen beschriebene granuläre Form des Tuberkelbacillus. Auch konnte FRAENKEL durch Einbringung reinen tuberkulosefreien Lymphogranulomgewebes in die Bauchhöhle von Meerschweinchen dort tuberkulöse Veränderungen auslösen neben Veränderungen, die durchaus an solche in Lg-Herden vorkommende erinnerten. Zahlreiche Nachuntersuchungen konnten jedoch diese Befunde nicht bestätigen. Zu den wenigen positiven Befunden ist zu sagen, daß man in den Lymphdrüsen nicht selten abgekapselte Tuberkelbacillennester vorfindet, ohne daß diese eine eigentliche tuberkulöse Erkrankung hervorzurufen brauchen. In der Mehrzahl der Fälle aber erwiesen sich die Lymphogranulomdrüsen als bacillenfrei (TERPLAN und MITTELBACH, neuerdings UHLENHUTH und WURM, CRACIUM u. a.). Aber nicht nur die bakteriologische Untersuchung, sondern auch die Klinik des Krankheitsbildes, seine geographische Verbreitung und seine Lokalisation im Organismus (Tuberkulose der Milz selten, Lg sehr häufig — Tuberkulose der Nieren und Lungen sehr häufig, Lg dort sehr selten), ferner der grundsätzlich histologisch andere Bau des Tuberkels sprechen scharf für eine Abtrennung der Lg von der Tuberkulose. Auch die vereinzelt neueren bakteriologischen Untersuchungen, wie diejenigen von L'ESPERANCE, JUBÈS und HERZ, welche mehrmals Geflügel-tuberkelbacillen in Lg-Drüsen fanden, erscheinen von geringem Gewicht, zumal diese Befunde immer nur in einzelnen Fällen positiv sind, in anderen wieder nicht (VAN ROOYEN, STEWART, UHLENHUTH und WURM u. a.). Schwieriger wird die Entscheidung gegenüber neuesten Untersuchungen, welche an ein filtrierbares Virus oder an eine filtrierbare Form des Tuberkelbacillus denken lassen. Hier sind vor allem neuere französische Arbeiten von BRUN, LAUBRY und MARCHAL, ferner italienische von MARTINOLLI und INTROZZI zu erwähnen.

MARTINOLLI verimpfte Organstücke von menschlichen Feten, die von Tuberkulosemüttern stammten auf Meerschweinchen, die nach 9—16 Monaten getötet wurden und keinerlei Organveränderungen zeigten. Bei weiterer Verimpfung der Milz dieser Tiere auf neue Meerschweinchen erhielt er tuberkulöse Veränderungen und bei einem Tier einen Befund in den Lymphknoten, der histologisch große Ähnlichkeit mit der menschlichen Lg aufwies. Tuberkelbacillen wurden nicht gefunden. INTROZZI injizierte Lupuskranken intracutan Extrakte, welche aus Lymphknoten reiner Fälle von Lg bereitet waren, und erhielt wie bei Tuberkulininjektionen ein örtliches tuberkuloides Gewebe ohne Bacillen.

Außer Tuberkelbacillen wurden auch andere „Erreger“ aus Lg-Material gezüchtet, so von DE NEGRI und MIEREMET, GRUMBACH, AYROSA und Mitarbeitern, ein dem Diphtheriebacillus ähnliches CORYNE-Bakterium, mit dem AYROSA und Mitarbeiter sogar eine spezifische Komplementbindungsreaktion bei Lg-Kranken erhielten. Von STEWART konnte ebenfalls ein solches Bakterium gezüchtet werden; er konnte jedoch keine Antikörper dagegen im Blute der Lg-Kranken finden. Auch gelang die Übertragung im Tierversuch nicht. BUSNI züchtete einen Erreger, der in einer Phase seiner Entwicklung einen säurefesten Stäbchencharakter, in einer anderen Phase Kokkencharakter aufwies. FEJGIN und PLONSKIER erhielten aus Blut- und Lymphknoten Lg-Kranker ein pseudodiphtheriebacillusähnliches Stäbchen sowie eine Streptotrixart und schließen daraus auf eine Verwandtschaft mit Tuberkulose. UHLENHUTH und WURM hatten bei ihren sehr zahlreichen Kulturversuchen auf den verschiedensten Medien völlig negative Ergebnisse; sie halten die genannten positiven Befunde für wahrscheinliche Verunreinigungen.

Wie man sieht, herrscht auf dem Gebiete der bakteriologischen Befunde noch weitgehende Unklarheit.

In jüngster Zeit haben die Versuche von GORDON größeres Aufsehen erregt. Er injizierte 0,4 ccm einer 10%igen steril bereiteten Suspension von Lymphknoten lg-kranker Kaninchen intracerebral und dazu noch 0,6 ccm derselben Lösung in die Ohrvene. Nach 2—6 Tagen erkrankten die Tiere an einer lymphocytären Meningoencephalitis mit Muskelrigidität, Ataxie und spastischer Paralyse der Hinterbeine. Die histopathologischen Veränderungen wurden neuerdings von GAUPP eingehend studiert. Nach wenigen Tagen gingen die Tiere zugrunde. Einige wenige, welche die Encephalitis überstanden, waren gegen eine neuerliche Injektion immun. Diese Erscheinung erwies sich für Lg-Drüsen spezifisch; Drüsenextrakte aus anderen Erkrankungen waren wirkungslos. Die Probe fiel in 30 von 35 Lg-Fällen positiv aus. VAN ROOYEN, UHLENHUTH und WURM u. a. kamen zu ähnlichen Ergebnissen eines positiven Ausfalls in 60 bis 85%. Die Bedeutung der GORDON-Probe ist jedoch durch die Befunde von FRIEDEMANN und ELKELES erschüttert, welche zeigen konnten, daß auch durch eine Aufschwemmung normalen menschlichen Knochenmarks dieselbe Encephalitis bei Kaninchen hervorgerufen wird, was sie auf die bekannten proteolytischen Fermente der Granulocyten von JOCHMANN, (die sich eben in Lg-Drüsen im Gegensatz zu anderen Lymphdrüsenkrankungen finden), beziehen. Nach WURM, LIEBEGOTT, TURNER, JACKSON und PARKER ist das dabei wirksame Agens in den eosinophilen Zellen enthalten und steht der Substanz der CHARKOT-LEYDENSchen Krystalle nahe (Spermin). BARBIERI fand allerdings bei Injektion von Blut mit reichlich Eosinophilen, sowie mit Hodenbrei keine positive GORDON-Reaktion, so daß er das wirksame Agens nicht im Spermin erblicken kann. Die von GORDON auf Grund seiner Versuche aufgestellte Virustheorie erscheint danach doch vorerst noch sehr zweifelhaft, zumal die von ihm gesehenen Elementarkörperchen von UHLENHUTH und WURM nicht bestätigt werden konnten. Auch gelang die Übertragung auf Laboratoriumstiere niemals.

Bei dieser Unsicherheit der Erregerfrage soll auch noch auf Meinungen hingewiesen werden, welche die Lg weniger als ätiologische Einheit, denn als einheitliche Reaktionsform des Organismus gegenüber verschiedenartigen Noxen betrachtet wissen wollen (BRANDT, FOULON u. a.). NICOLAEFF und ZIMMER, sowie W. H. VEIL sind der Meinung, daß die Lg eine besondere Reaktionsart gegenüber streptomycotischen Infekten darstelle. Letzterer reiht sie deshalb dem großen Komplex der rheumatischen Erkrankungen ein. Auf die Auffassung der Lg als malignes Neoplasma (HOLLER, HUECK, TISCHENDORF) wurde schon eingangs hingewiesen.

Die Eintrittspforte. Die Auffassung der Lg als einer Infektionskrankheit führt naturgemäß zu der Frage nach der Eintrittspforte des Erregers. Schon FRAENKEL hat darauf hingewiesen, daß die große Häufigkeit der Ersterkrankung der Halslymphknoten auf den Schlund- bzw. Rachenring als Eintrittspforte hinweist. In neuerer Zeit hat GRAEFF von pathologisch-anatomischer Seite dafür verschiedene Beweise beigebracht. Er fand in 3 Fällen einen spezifischen Lg-Prozeß im Epipharynx in Form einer spezifischen Geschwürsbildung. In weiteren Fällen fand er Lg-Wucherungen in den Nebenhöhlen der Nase, die er ebenfalls als primäre Herde betrachtet. Auch durch die Beobachtungen von BINGOLD, PALTAUF, GOERKE, BÉNÉSI, PUTSCHKOWSKY und WULLSTEIN wurde die Bedeutung des Rachenringes als Eintrittspforte beleuchtet und dadurch Veranlassung genommen, den Primärherd auch therapeutisch erfolgreich anzugehen. So haben GOERKE, PUTSCHKOWSKY und WULLSTEIN histologisch sichergestellte Lg-Primärherde zum Teil mit den zugehörigen Lymphdrüsen operativ ausgeräumt und eine volle Heilung bei 3 Jahren Beobachtungsdauer erzielt, was sehr beachtlich erscheint. W. H. VEIL macht allerdings mit Recht darauf aufmerksam, daß bei so isolierten Drüsen- und Tonsillenherden die Diagnose auch pathologisch-anatomisch recht unsicher ist und zitiert einen eigenen Fall, bei dem trotz Bestehenbleiben tonsillärer Herde allein nach Entfernung einer von einem Fachpathologen als Lg angesehenen Drüse die generalisierte Erkrankung ausblieb.

Wie bei anderen Infektionskrankheiten, etwa der Tuberkulose, sind mehrfache Eintrittsmöglichkeiten anzunehmen, so in den Fällen von primärer Lg des Darmkanals an dieser Stelle (JOSSELIN DE JONG, TERPLAN und MITTELBACH, CORONINI u. a.). Die primären mediastinalen und Lungenfälle sprechen für einen Eintritt durch die Luftwege, besonders durch die Lunge, worauf VERSÉ und MOOLTEN hinweisen. Die isolierten Hautgranulome können mit KREN für Primäraffekte an dieser Stelle gehalten werden.

Familiäre Disposition. Mehrfach sind in der Literatur familiäre Fälle mitgeteilt. So berichtet ARKIN über 3 Fälle in einer Familie; UDDSTRÖMER ebenfalls über 3 Fälle, die im Abstand von je 2 Jahren unter Ausschluß einer Kontaktmöglichkeit erkrankten, da sie an verschiedenen Orten wohnten. MACHEFFEY und PETERSON berichten über typische Lg mit Autopsiebefunden bei 2 Brüdern. Weitere familiäre Fälle wurden von BURNAM, GOW, KORANYI und INTROZZI mitgeteilt. Von besonderem Interesse ist die Beobachtung von PRIESEL und WINKELBAUER einer anscheinend diaplacentaren Übertragung von einer Lg von der Mutter auf das Kind. Letzteres starb $3\frac{1}{2}$ Monate nach der Geburt und zeigte einen typischen Autopsiebefund.

Lg und Unfall. Hierüber liegen nur wenige Beobachtungen von MÜLLER, GÉRONNE, DAUTWITZ, KRETSCHMER und BLOCH vor. Der Zusammenhang mit dem Unfall wird angenommen, wenn die erste Lokalisation der Lg sich an der betroffenen Körpergegend entwickelt und der zeitliche Zusammenhang (innerhalb weniger Wochen nach dem Unfall Beginn der ersten Erscheinungen)

gegeben ist. Meist wird ein Aufflammen eines schon vorher latent bestehenden Leidens angenommen.

e) Diagnose und Differentialdiagnose.

Die Diagnose der Lg gründet sich auf die Tatsache generalisierter Lymphdrüenschwellungen, des Fehlens leukämischer Blutveränderungen, periodischer undulierender Fieberschübe mit zeitweise positiver Diazoreaktion im Harn, ferner auf den meist vorhandenen Milztumor, auf typische Veränderungen im Blutbild, vor allem von Lymphopenie bei Leukocytose, aber auch von Eosinophilie und Monocytose bei normalem oder wenig linksverschobenem Knochenmarksbefund. Gesichert wird die Diagnose durch die Lymphdrüsenpunktion oder die Probeexzision einer Drüse, wodurch der Nachweis der STERNBERG'schen Riesenzellen in verschiedenen Reifungsstadien ermöglicht wird. Es darf aber nicht vergessen werden, daß auch die histologische Untersuchung nicht immer ganz eindeutig ist, da die Drüenschwellungen im Beginn noch ein unspezifisches Bild bieten können oder eine Fibrose die spezifische Struktur wieder verwischt, wie das besonders nach Bestrahlungen der Fall ist. Differentialdiagnostisch kommen vor allem tuberkulöse undluetische Drüenschwellungen in Frage. Zur Feststellung tuberkulöser Drüsen ist vor allem das klinische Allgemeinbild wichtig: Jugendliche mit skrofulösem Habitus oder mit tuberkulöser Knochenkrankung, sowie mit anderen Zeichen einer exsudativen Diathese machen von vornherein eine Lymphdrüsentuberkulose wahrscheinlich. Im weiteren Verlauf kommt es zur Verklebung der tuberkulösen Drüsen, so daß größere Tumoren entstehen, die schließlich zu zentraler Einschmelzung mit Fistelbildung führen. Der Prozeß geht bekanntlich oft jahrelang, bis er schließlich unter Bildung von strahligen Narben ausheilt. Bei Lg-Drüsen kommt das praktisch so gut wie nie vor. Beiluetischen Drüsen ist auf andere Zeichen der Lues zu achten; vor allem wird die positive WaR. auf den richtigen Weg führen. Im Zweifelsfall entscheidet die antiluetische Therapie, namentlich mit Jodkali, welches aufluetische Granulome geradezu zauberhaft wirkt. Bei der KÜNDRAT'schen *Lymphosarkomatose*, die ebenfalls häufig an den Cervicaldrüsen beginnt, sind die Drüsenpakete von vornherein viel härter. Es kommt zur rascheren Einschmelzung und zu infiltrativem Wachstum in die Umgebung. Die Drüsenkapsel wird also durchbrochen; die Haut ist darüber meist unverschieblich. Auch sind diese Tumoren meist viel größer als bei der Lg.

Außer den angeführten Drüsenerkrankungen kommen differentialdiagnostisch noch die lymphotropen Viruskrankheiten in Frage, vor allem das PFEIFFER'sche *Drüsenfieber*. Abgesehen davon, daß die Drüenschwellungen hier meist viel plötzlicher und von vornherein meist multipel auftreten und das ganze Krankheitsbild viel akuter verläuft, wird durch das Blutbild und die DEICHER'sche Reaktion eine sichere Entscheidung ermöglicht. Schwierig ist die Diagnose bei den abdominalen oder rein lienalen Formen; Blutbild, Hautjucken, periodisches Fieber, positive Diazoreaktion im Harn geben auch hier wichtige diagnostische Anhaltspunkte. Im Blutbild findet sich bei diesen Fällen, wie schon betont, häufig eine Leukopenie. Entscheidung kann die Milzpunktion bringen.

f) Therapie.

Die heutige Behandlungsweise der Lg vermag den endgültigen ungünstigen Ausgang der Erkrankung nicht aufzuhalten, aber sie vermag das Fortschreiten anzuhalten, die großen Drüenschwellungen zum Rückgang zu bringen und kann auf diese Weise das Allgemeinbefinden heben und das Leben verlängern. An erster Stelle steht wie bei den Leukämien die Behandlung mit *Röntgenstrahlen*.

Ihre Wirkung beruht auch hier auf der Zerstörung des gewucherten Gewebes, wobei auch Stoffe frei zu werden scheinen, die eine Fernwirkung auf direkt nicht bestrahlte Erkrankungsherde auszuüben vermögen. An Stelle des zerstörten Granulationsgewebes tritt Bindegewebe. Wie bei den Leukämien wirkt auch hier die erste Bestrahlung am günstigsten; spätere Bestrahlungen haben oft einen geringeren Effekt. Man soll deshalb auch bei der Lg sparsam mit dieser Waffe umgehen. Eine Gegenindikation besteht hier nur bei schwer kachektischen, hochgradig anämischen Fällen oder bei bereits vorhandener Amyloidose. Im übrigen bildet das Fieber an sich noch keine Gegenindikation; es wird im Gegenteil durch die Bestrahlung häufig günstig beeinflusst. Neben der Rückbildung der bestrahlten Drüsen kommt es zur Besserung des Allgemeinbefindens und des Blutbildes. Die Verlängerung des Lebens um etwa 1—2 Jahre geht aus allen Statistiken (PERCE und JACOX, HILDRETH, LEUCUTIA, GIORDANO u. a.) durch Vergleich mit unbehandelten Fällen eindeutig hervor. Die besten Erfolge werden durch örtliche Bestrahlung der einzelnen Drüsenherde und der Milz erzielt. Die Technik wird im einzelnen verschieden gehandhabt. Ich gebe im folgenden die am Röntgeninstitut der Medizinischen Klinik Jena (Leiter Dozent Dr. MARDERSTEIG) geübte Technik an.

Technik der Bestrahlung der Lymphogranulomatose (von Dozent Dr. MARDERSTEIG).

Für die Röntgentherapie der Lymphogranulomatose gelten dieselben technischen Bedingungen, unter denen die Leukämien bestrahlt werden (s. S. 429). Auch hier muß sich die Dosierung individuell dem Krankheitsbild angleichen und kann nicht schematisiert werden. Immer wird die Bestrahlung in fraktionierter Form verabfolgt. Als zweckmäßige Einzeldosis hat sich bei unter der Haut gelegenen Drüsenpaketen eine Oberflächendosis von 220 r bewährt, die in zwei- bis dreitägigen Abständen zwei- bis fünfmal wiederholt wird. Schon 1—2 Bestrahlungen können ein völliges Verschwinden der Drüsentumoren bewirken, während in anderen Fällen erheblich mehr Sitzungen und im späteren Verlauf auch steigende Einzeldosen bis zu 330 r notwendig werden. Die Gesamtherddosis schwankt daher in weiten Grenzen und beträgt im Durchschnitt 500 r. Neben der Reaktion der bestrahlten Drüsen, dem Allgemeinzustand und dem laufend zu kontrollierenden Blutbild richtet sich die Zahl der Bestrahlungen noch nach der Größe des Krankheitsherdes, die auch für die Wahl der Feldgröße maßgebend ist. Bei der generalisierten Form werden gleichzeitig immer nur zwei Drüsengruppen alternierend bis zur erforderlichen Gesamtdosis bestrahlt, ehe die nächsten in Angriff genommen werden. Dabei wird mit der Bestrahlung derjenigen Drüsen begonnen, die die ausgesprochensten klinischen Erscheinungen machen. Mediastinaltumoren werden je nach ihrer Größe von 4—6 Feldern aus (2 Brust-, 2 Rücken-, 2 Seitenfelder) von 10mal 15 cm Größe mit einer Oberflächendosis von 220 r bei täglicher Applikation angegangen. An einen solchen Turnus schließen sich zwei bis drei weitere an, je nach Rückgang des Tumors, der durch Röntgenkontrolle beobachtet wird. Der wiederholte Turnus wird in ein- bis zweitägigen Pausen mit gleicher Dosis oder bei ungenügender Reaktion unter steigender Dosis bis zu 330 r durchgeführt. Bei gleichzeitigem Sitz der Erkrankung in den Lungen werden größere Felder und höhere Dosen angewandt. Sind die Drüsen im Bauchgebiet befallen, so werden sie vom Bauch und Rücken her mit ein- bis zweitägigen Pausen mehrmals mit der Oberflächendosis von 220 r bestrahlt. Knochenherde verlangen vier- bis fünfmalige Einzeldosen von 220—330 r auf die Oberfläche über zwei Wochen verteilt. Die Milz wird nur bei stärkerer Vergrößerung nach der Methode von HOLFELDER mit Tubus 20mal 24 cm und einer Oberflächendosis von 75—100 r zwei- bis dreimal in mehrtägigen Abständen bestrahlt. Bewährt hat sich uns eine einmalige Milzbestrahlung mit 50 r auf die Oberfläche bei ausgesprochener Lymphopenie, wodurch eine vermehrte Ausschwemmung von Lymphocyten erzielt wird. Nach mehrtägiger Pause kann die Dosis wiederholt werden.

Medikamentöse- und Klimatotherapie.

Zur Unterstützung der Bestrahlungsbehandlung ist bei der Lg eine medikamentöse Therapie ähnlich der bei Leukämien angegebene, anzuwenden. Von den meisten Autoren wird Arsen in verschiedenen Kuren und Anwendungsarten als das beste Mittel empfohlen. Ich selbst sah von den neuen gut resorbierbaren

Eisenpräparaten in großer Dosierung (Ceferro, Ferro 66 u. a.) oft eine deutliche Besserung des Blutbefundes und des Allgemeinzustandes, namentlich bei kombinierter peroraler und intravenöser Anwendung. Auch Leberextrakte, sowie Bluttransfusionen zeigen manchmal eine günstige Wirkung. Klimatherapeutisch kommen Höhen- und Seeklima in Frage. W. H. VEIL sah in einem seiner Fälle eine auffallend günstige Wirkung von einem längeren Kuraufenthalt in Sizilien (Taormina). Eigenartig ist eine Beobachtung von EBHARDT an einem Jungen mit histologisch gesicherter Lg, der kurz nach Beginn der Erkrankung Masern und Scharlach durchmachte und seitdem in 10jähriger Beobachtung bis auf ein paar kleine Drüsen am Hals völlig gesund blieb. Der Verf. glaubt, daß die durchgemachten Infektionskrankheiten zu einer Überwindung der Lg-Infektion geführt haben und sieht darin eine therapeutische Möglichkeit.

Chirurgische Behandlung. Diese kommt in erster Linie für die mehr isoliert auftretenden Organ-Lg in Frage. Diese werden meist unter der Diagnose eines malignen Tumors operiert, und erst die nachträgliche histologische Untersuchung klärt den richtigen Sachverhalt auf. Interessanterweise sind bei Entfernung primärer isolierter Organ-Lg Heilungen beobachtet worden. Allerdings sah KLIMA noch 5 Jahre nach einer solchen Operation ein Rezidiv mit anschließender allgemeiner Generalisation. Die Mitteilungen von GOERKE, PUTSCHKOWSKY und WULLSTEIN über operative Beseitigung lymphogranulomatöser Primäraffekte in den Tonsillen mit Ausräumung der regionären Drüsen lassen ein solches Vorgehen jedoch sehr berechtigt erscheinen, besonders im Hinblick auf die Aussichtslosigkeit einer späteren Behandlung nach Ausbruch der Generalisation. Im übrigen führt die chirurgische Entfernung eines Lg-Herdes niemals zu schädigenden Folgen, wie die zahlreich allerorts ausgeführten Probeexcisionen beweisen.

2. Das Lymphogranuloma benignum (SCHAUMANN)-BOECKSche Krankheit. (Lupus pernio — BOECKSches Sarkoid — miliare Lupoid — Ostitis multiplex cystoides JÜNGLING — Uveoparotitis).

Geschichtliches. Diese typische granulomatöse Erkrankung des Retikulumgewebes ist erst in jüngster Zeit als eine histologische und klinische Krankheitseinheit mit vielfachen Lokalisationen in den verschiedensten Organen erkannt worden, nachdem sie früher unter den verschiedensten Bezeichnungen, je nach der Lokalisation, beschrieben worden ist.

Die erste hierher gehörige Hauterkrankung wurde von BESNIER 1889 als Lupus pernio beschrieben. 10 Jahre später stellte BOECK in der Medizinischen Gesellschaft zu Christiania eine von ihm beobachtete Hauterkrankung vor, die er zunächst für ein Sarkom oder für einen leukämischen Tumor hielt. 1900 konnte er 3 Fälle dieser Art unter der Bezeichnung multiples benignes Sarkoid veröffentlichen. Seitdem läuft die Erkrankung bei den Dermatologen unter der Bezeichnung „BOECKSches Sarkoid“; sie wurde unter die gutartigen Hauttumoren eingereiht. Die ersten Beobachtungen, die über den Rahmen einer Hauterkrankung hinausführten, stammen von KIENBÖCK, KLINGMÜLLER, KREIBICH und RIEDER, sowie von JÜNGLING, welche bestimmte Knochenveränderungen, besonders an den Händen und Füßen, teils zusammen mit typischen Hauterscheinungen, teils ohne solche, beobachteten. Diese Knochenveränderungen wurden in Beziehung zur Tuberkulose gebracht, und auch die Hauterkrankung wurde als Tuberkulid angesehen. 1914 wies SCHAUMANN auf die granulomatösen Lymphdrüsenveränderungen hin und stellte die Erkrankung mit ihrem gutartigen Verlauf in Parallele und Gegensatz zur STERNBERGSchen Lymphogranulomatose; er gab ihr deshalb die Bezeichnung Lymphogranuloma benignum. Ein Jahr später wurde von KUZNITZKY und BITTORF die erste pulmonale Lokalisation beobachtet, welche in der Folgezeit von MÝLIUS und SCHÜRSMANN, HANTSCHMANN u. a. meist als atypische Tuberkulose zur Darstellung gebracht wurde. In jüngster Zeit wurde vor allem von KISSMEYER, LÖFFLER u. a. die klinische und histologische Krankheitseinheit der verschiedenen Lokalisationen in den Vordergrund gestellt. Entsprechend der Seltenheit der Erkrankung soll die Darstellung nur in kurzer Form erfolgen.

Das klinische Bild ist durch seine besondere Gutartigkeit und Chronizität des Verlaufs gekennzeichnet. Das Allgemeinbefinden leidet nur wenig. Doch weist SCHAUMANN darauf hin, daß die Krankheit nach jahrelangem gutartigem Verlauf doch schließlich zu Kraftlosigkeit und Kreislaufschwäche führt. Die Kranken bleiben meist arbeitsfähig, selbst dann, wenn bereits ausgedehnte Veränderungen in den verschiedensten Organen vorliegen. Fieber besteht meist nicht oder ist nur subfebriler Art. Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme



Abb. 238. BOECKSche Granulationsknötchen im Knochenmark. (Nach DRESSLER und STAHEL.)

kommen jedoch vor (BIERING). Die Blutkörperchensenkung ist meist normal oder nur wenig beschleunigt; ebenso weist das Blutbild meist nur geringfügige Abweichungen von der Norm auf: geringe Leukocytenvermehrung oder -verminderung, Lymphopenie, Eosinophilie und Monocytose werden beobachtet; aber keine dieser Veränderungen kann als besonders typisch bezeichnet werden. Auch das Sternalmark zeigt meist keine besonderen Abweichungen, höchstens eine leichte Linksverschiebung der myeloischen Reihe. Von DRESSLER und STAHEL wurden jedoch typische BOECKSche Granulationsknötchen im Knochenmarkspunktat gefunden und damit ein Fall von unklarer Splenomegalie schlagartig geklärt (Abb. 238 und 239).

Im einzelnen dokumentiert sich die Erkrankung hauptsächlich mit folgenden Lokalerscheinungen:

An der *Haut* tritt die Erkrankung in der ältest bekannten Form des großknotigen BOECKSchen Sarkoids oder kleinknotig als Miliarlupoid in Erscheinung, während die Form des Lupus pernio mehr eine diffuse Infiltration zeigt. Daneben kommen auch uncharakteristische erythematöse Hauterscheinungen vor (SCHAU-MANN).

Die *Lymphdrüsen* erkranken häufig multipel, wobei besonders die cervicalen, axillaren, cubitalen und inguinalen Drüsen befallen sind. Die Lymphdrüsen-schwellungen sind schmerzlos, derb und gut verschieblich; sie erreichen selten

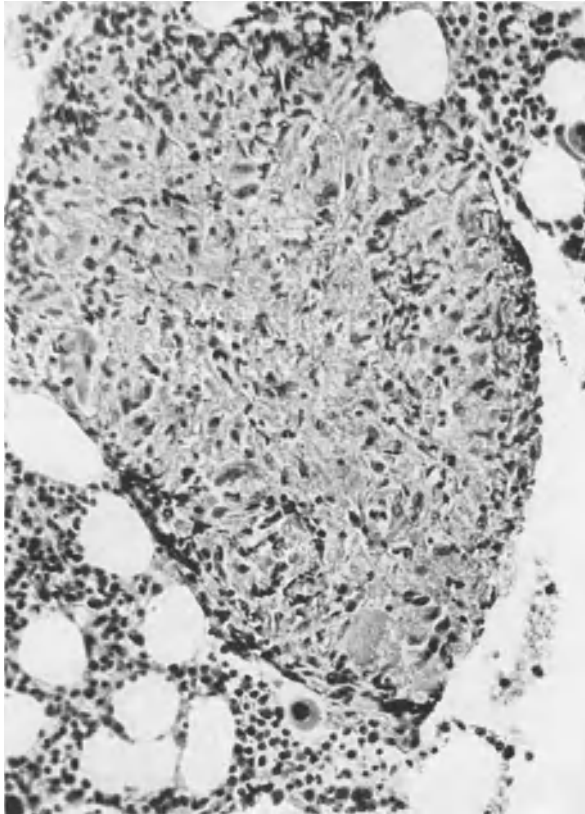


Abb. 239. BOECKSches Granulationsknötchen im Knochenmark. (Nach DRESSLER und STAHEL.)

über Mandelgröße. Außer den Lymphdrüsen sind häufig auch die *Tonsillen* befallen, durch deren Herausnahme und histologische Untersuchung manchmal die Diagnose gestellt werden kann. Auch *die Milz* ist oft mit erkrankt und kann als großer Milztumor imponieren. Er kommt auch isoliert als primäre und dann meist unklare Splenomegalie vor (DRESSLER, v. GEBSATTEL, ASKANAZI). Auch *die Leber* weist manchmal eine deutliche Vergrößerung mit typischen Herden auf.

In den *Lungen* sind nach ALEXANDER u. a. 3 Formen unterscheidbar, welche aus den beigefügten Abbildungen ersichtlich sind:

- a) als nicht verkäsende tumorförmige Bronchialdrüsen-schwellung (Abb. 240).
- b) als zerstreute, kleinherdige Aussaat, welche an eine großkörnige Miliartuberkulose erinnert. Auch hier starke Beteiligung der Hilusdrüsen (Abb. 241 und 242, S. 490 und 491).

c) als mehr streifig fleckige Durchsetzung des Lungenparenchyms mit Freibleiben der Spitzen. Diese Form entwickelt sich meist im Anschluß an die primäre Hilusdrüsenerkrankung, welche sich mit Ausbreitung in den Lungen häufig zurückbildet (Abb. 243).

Physikalisch ist der Lungenbefund meist äußerst geringfügig oder völlig negativ. Auch klinische Erscheinungen von seiten der Lungen fehlen meist völlig.

Am *Skeletsystem* erscheint die BOECKSche Krankheit in Form der Ostitis multiplex cystoides JÜNGLINGS, welche sich vor allem an den Füßen und Händen,

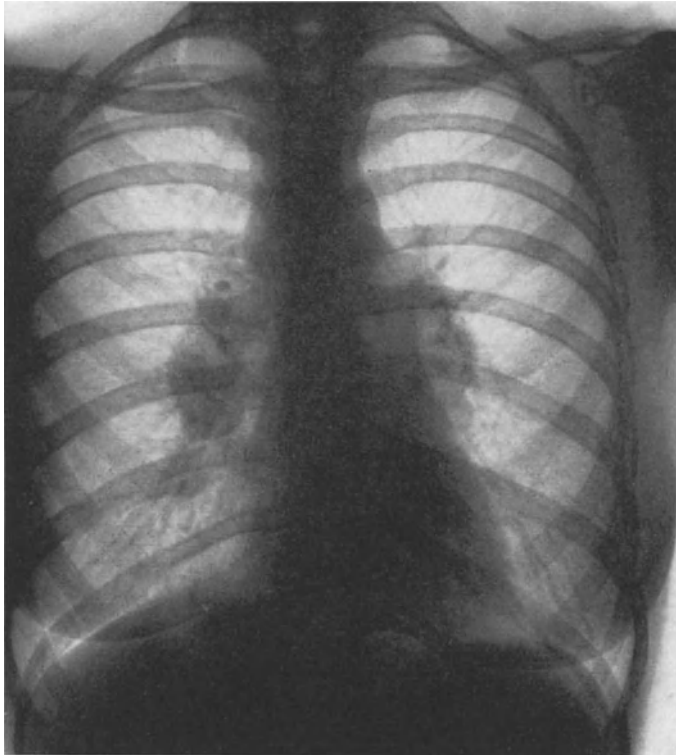


Abb. 240. BOECKSche Krankheit der Lungen. Form a: Bronchialdrüsenanschwellung.
(Nach ALEXANDER, Agra.)

besonders an den Phalangen lokalisiert. Diese werden aufgetrieben; die Knochenstruktur wird verdickt und ist von cystenähnlichen multiplen Aufhellungen durchsetzt.

Am *Auge* findet sich häufig eine außerordentlich chronisch und milde verlaufende Iritis, ferner eine unspezifische Conjunctivitis, mitunter eine Choroiretinitis.

An den *Speicheldrüsen* bestehen Beziehungen zum sog. Febris uveo-parotidea, das HEERFORDT 1909 erstmals beschrieb. Mehrfach sind solche Fälle gleichzeitig mit BOECKSchem Sarkoid der Haut beobachtet worden. Auch der histologische Befund an den Speicheldrüsen spricht im Sinne einer BOECKSchen Erkrankung. Bei gleichzeitiger Lokalisation in den Tränendrüsen entsteht der MIKULICZSche *Symptomenkomplex*. Ein solcher Fall wurde von RISCHEL

vor kurzem mitgeteilt. Auch Facialispareesen kommen dabei vor (SANDBACKA-HOLMSTRÖM).

Außer den genannten häufigeren Lokalisationen, die teils zusammen, teils isoliert vorkommen, sind zahlreiche andere Lokalisationen in den einzelnen Organen beschrieben worden, so an den Brustdrüsen, an den Schleimhäuten der Luftwege, in Darm, Nieren, Muskeln, Perikard, Hoden und Nebenhoden, Hypophyse, Meningen und Zentralnervensystem. Die Erkrankung kann also, genau wie die maligne Lymphogranulomatose, alle Organe befallen.



Abb. 241. BOECKSche Krankheit der Lungen. Form b: Zerstreute, kleinherdige Aussaat.
(Nach ALEXANDER, Agra.)

Pathologische Anatomie. Die BOECKSche Krankheit ist durch einen charakteristischen histologischen Befund ausgezeichnet. Ihre Grundlage bildet das *Epitheloidzellknötchen*. Dieses, manchmal in Gruppen, manchmal alleinstehende scharf begrenzte Knötchen, ist meist gefäßlos und besteht aus großen Epitheloidzellen mit ovalärem, chromatinreichen Kern. Kernzerfall und Verkäsung fehlen immer und unterscheiden das BOECKSche Knötchen vom echten Tuberkel. Auch ist der Lymphocytenwall nur sehr gering ausgeprägt oder fehlt völlig. Mitunter kommen Riesenzellen von LANGHANSSEM Typus vor; aber sie sind spärlicher wie bei der Tuberkulose und fehlen nicht selten ganz. Abb. 244, S. 492 zeigt den histologischen Befund in einer probeexciidierten Lymphdrüse eines von KOLLBRUNNER veröffentlichten Falles.

Die Ätiologie ist noch nicht geklärt. Die Ähnlichkeit des histologischen Befundes mit dem Bau eines Tuberkels, ferner die ähnliche Lokalisation, die

Ähnlichkeit der Hauterkrankung mit den echten Tuberkuliden, der nicht seltene Übergang der BOECKSchen Krankheit in echte Tuberkulose — das alles spricht für eine nahe Verwandtschaft —, so daß viele Autoren (ALEXANDER, DRESSLER, LÖFFLER u. a.) in der BOECKSchen Erkrankung nur eine besondere Reaktionsform des Organismus gegenüber der tuberkulösen Infektion sehen. Charakteristisch ist die stets negative Tuberkulinreaktion, was man als Zeichen einer positiven Anergie gewertet hat, so daß man gerade darin einen ätiologischen Zusammenhang erblickt. DRESSLER betont an Hand der Erkrankung zweier



Abb. 242. BOECKSche Krankheit der Lungen. Form b: Zerstreute, kleinherdige Aussaat.
(Nach ALEXANDER, Agra.)

Geschwister die konstitutionelle Grundlage dieser Reaktionsform. Andererseits liegt bis heute kein sicherer Beweis eines Zusammenhanges mit Tuberkulose vor. Überimpfungen auf Meerschweinchen waren stets negativ, und Bacillen ließen sich im befallenen Gewebe niemals nachweisen, was natürlich bei einer so überwertigen Abwehrreaktion auch nicht als Gegengrund gegen einen Zusammenhang mit Tuberkulose verwertet werden kann. Entwickelt sich eine echte Tuberkulose im Anschluß an die BOECKSche Erkrankung, so verschwinden die granulomatösen Prozesse und die negative Tuberkulinreaktion wird positiv (SCHAUMANN).

Diagnose, Prognose und Therapie. Die Diagnose gründet sich auf die typischen Befunde an der Haut, im Knochensystem und in den Lungen mit oder ohne Drüschwellungen oder Milztumor. Differentialdiagnostisch kommt vor allem Tuberkulose und maligne Lymphogranulomatose in Frage. Hier entscheidet der

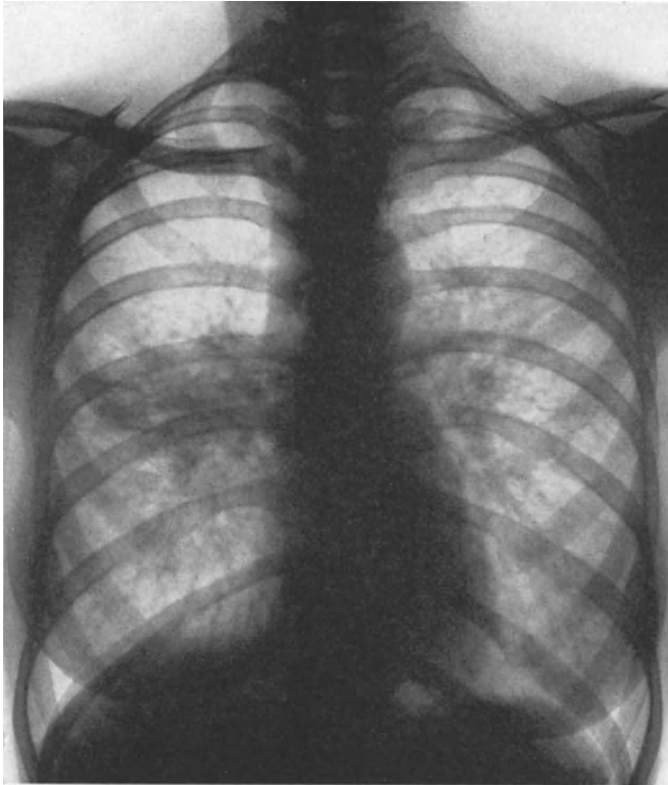


Abb. 243. BOECKSche Krankheit der Lungen. Form c: Streifig, fleckige Durchsetzung vom Hilus aus.

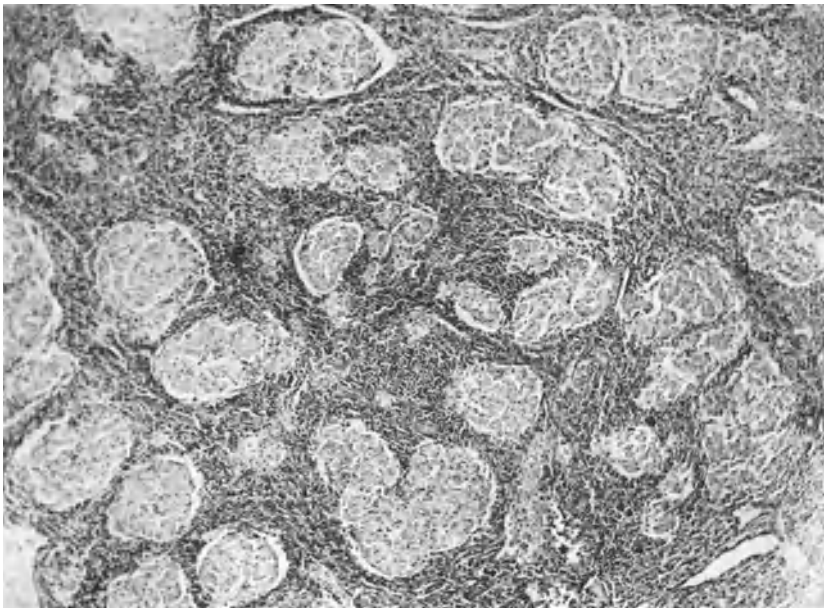


Abb. 244. BOECKSche Krankheit der Lymphdrüsen. (Nach KOLLBRUNNER.)

gute Allgemeinzustand, das Fehlen subjektiver Erscheinungen, der gutartige Verlauf, das Fehlen reaktiver Veränderungen im Blut und die Fieberlosigkeit für BOECKSche Krankheit. Gesichert wird die Diagnose durch den Nachweis der typischen histologischen Veränderungen in den exstirpierten Lymphknoten, in den Tonsillen oder im Sternalmark.

Die Prognose ist, wie schon betont, im allgemeinen günstig, da die Erkrankung nur wenig fortschreitet und das Leben meist nicht bedroht. Spontanremissionen sind mehrfach beobachtet worden. Ungünstig wird die Prognose durch den Übergang in echte Tuberkulose oder durch ausgedehnte fibröse Umwandlung der Lungenveränderungen, so daß es durch Einengung des Lungenkreislaufes zu Kreislaufschwäche kommt.

Therapeutisch ist bei der Gutartigkeit der Erkrankung nicht viel zu unternehmen. Empfohlen werden klimatische Kuren in mittleren Höhenlagen, gute Ernährung. Im Hochgebirge sah NÄGELI Verschlimmerungen. Medikamentös wird meist Arsen in größeren Dosen empfohlen, daneben kommen allgemeine Roborantien und Vitamingaben in Frage. ALEXANDER sah von Solganal Günstiges, andere Autoren von Lebroöl. Tuberkulinkuren sind zwecklos und nicht ungefährlich.

III. Die Speicherkrankheiten (histopathische Retotheliosen).

Sie sind gekennzeichnet durch Wucherungen speichernder Retikulumzellen. Da es sich hierbei vorwiegend um eine Störung des Zellstoffwechsels handelt, werden sie im Stoffwechsellkapitel dieses Handbuches abgehandelt. Hierher gehören die Lipoidosen (Morbus GAUCHER, NIEMANN-PICK, SCHÜLLER-CHRISTIAN) sowie die Glykogenspeicherkrankheit. Es muß aber betont werden, daß vielfach Übergänge speichernder und nichtspeichernder Retotheliosen beobachtet worden sind.

IV. Die leukotischen Retotheliosen (leukämische und aleukämische Retikuloendotheliosen — Monocytenleukämie — Plasmazellenleukämie).

Definition und nosologische Stellung. Aus der genetischen Verknüpfung des retikuloendothelialen Zellsystems mit den Blutzellen ergibt sich auch in der Pathologie ein Parallelismus: Der irreversiblen, systemartigen Wucherung der einzelnen leukocytären Zellstränge, wie sie den Leukosen zugrunde liegen, steht dieselbe Erscheinung auch auf dem Gebiete des Muttergewebes gegenüber: die *Leukose des Retikuloendothels*. Je nachdem an dieser Wucherung mehr die Binnenzellen des eigentlichen Retikulums oder die Uferzellen des Endothels beteiligt sind, hat man zwischen *Retikulosen* und *Endotheliosen* unterschieden. Die Durchsicht der Krankheitsfälle zeigt aber, daß zwischen diesen Formen kein Wesensunterschied besteht. Jeder Fall zeigt darin sein besonderes Gesicht und auch im einzelnen Fall wechselt der Ort der leukotischen Reaktion: so können in der Milzpulpa intensive Retikulumzellwucherungen auftreten, während die Sinusendothelien völlig unverändert sind; aber auch das Umgekehrte kommt vor oder in einem Organ wuchern die Retikulumzellen, in anderen Organen die Endothelzellen. Hier herrscht also keinerlei Gesetz. Auch die Beziehung der retikuloendothelialen Wucherungen zu den Blutzellen ist keine einfache: Einmal gelten die Retikulumzellen nach der heute ziemlich gut begründeten trialistischen Auffassung als die Stammzellen des 3. Leukocytensystems der Monocyten. Zum anderen aber gilt das Retikulumzellsystem als das Muttergewebe aller Blutzellen, auf das unter pathologischen Bedingungen zurückgegriffen werden

kann. Bei einer leukämischen Wucherung dieses Systems ist also einerseits mit einer leukämischen Vermehrung der echten Monocyten zu rechnen (echte Monocytenleukämie im Sinne SCHILLINGS). Zum anderen aber ist mit einer Wucherung von Zellen zu rechnen, welche Ansätze zur verschiedensten morphologischen Differenzierung zeigen. In der Tat ergibt die Durchsicht der verschiedenen bei den leukämischen Retotheliosen beschriebenen Zellformen ein äußerst buntes Bild, das bald mehr nach der myeloblastischen, bald mehr nach der lymphoblastischen oder monocytären Reihe hin tendiert. Die Schwere des pathologischen Prozesses führt außerdem meist zu einer morphologischen Abartung, so daß eine sichere Einreihung der Zellbilder in die normalen Reifungsreihen vielfach überhaupt nicht möglich ist. Aus dieser Tatsache erklären sich viele Streitfragen auf diesem Gebiet. Wenn z. B. NAEGELI und seine Schüler die Monocytenleukämie überhaupt leugnen und nur als eine Variante der Paramyeloblastenleukämie auffassen, so kann nur gesagt werden, daß auch die Paramyeloblasten letzten Endes nur eine entartete Stammform darstellen, welche direkt aus den Retikulumzellen hervorgeht. Ich verfüge über mehrere Beobachtungen, an denen sich zeigen läßt, daß neben typischen Paramyeloblasten, typische Retikulumzellen an der Wucherung beteiligt sind und sogar ins periphere Blut ausgeschwemmt werden (s. S. 440). Es ist also nur eine Definitionsfrage, wie weit man solche Leukämien, und dazu gehört die Mehrzahl aller akuten Leukämien, zu den leukämischen Retotheliosen rechnen will oder nicht, zumal die Differenzierung bei diesen Fällen so wenig ausgeprägt ist, daß die Zuteilung der dabei auftretenden Zellformen zur lymphatischen oder myeloischen Reihe von jeher größte Schwierigkeiten gemacht hat (s. Abschnitt Akute Leukämie). Wir können also die leukämische Retikuloendotheliose als die eigentliche Stammzellenleukämie auffassen. Man gewinnt aus dieser Vorstellung heraus ein viel besseres Verständnis für den oft beobachteten Zellwandel im Verlaufe der Erkrankung. Alle die beobachteten Übergänge von Monocytenleukämie in Myeloblastenleukämie oder Lymphoblastenleukämie sind vom Standpunkt einer Leukose des Muttergewebes zwanglos erklärbar. Leider wird dieser weitschauende Standpunkt in der Literatur meist nicht eingenommen, sondern die leukämische Retikuloendotheliose erscheint meist unter dem beschränkten Gesichtswinkel einer 3. Leukämieform, eben der *Monocytenleukämie*, da man, um mit VIRCHOW zu reden, für diesen dritten leukocytären Zellstrang auch eine „entsprechende Stelle in der Pathologie vindizieren“ mußte. Daß bei einem solchen extrem deduktiven Vorgehen den Tatsachen oft Zwang angetan wird, ist begreiflich, und man ist dann nicht mehr erstaunt, was unter diesem Gesichtswinkel alles als Monocyt angesehen wurde. Geht man die mitgeteilten Zellbilder von veröffentlichten Monocytenleukämien durch, so findet man nur in wenigen Fällen echte reife Blutmonocyten. Meist finden sich „jugendliche Vorstufen“ derselben oder „Monoblasten“, alles Zellen, die man weit mehr als Myeloblasten, denn als Monocyten deuten kann. In Wirklichkeit ist die enge Vorstellung der 3. Leukämieform meist nicht haltbar, da wir bei ein und demselben Fall neben monocytoiden Zellformen recht oft myeloblastische Formen auftreten sehen.

Dieser Dualismus in der Auffassung der leukämischen Retikuloendotheliosen — einmal Bildung von echten Monocyten direkt aus gewucherten Retikuloendothelzellen — zum anderen Bildung monocytoider Zellen, auf dem Umwege über Myeloblasten — wurde von vielen Autoren empfunden und findet in der neueren Literatur einen stärkeren Ausdruck. So sprechen MONTGOMERY und WATKINS von einem Typus SCHILLING für die erstgenannte Form, von einem Typus NAEGELI für die letztgenannte. Auch HITTMAIR betont die Trennung dieser beiden Formen. ROVERSI und SALARIS machen ebenfalls einen scharfen Unterschied zwischen der „Leucemia monocitica“ und „Leucemia reticulo-

endoteliale“. Ich zweifle aber, ob man diese Trennung in Wirklichkeit stets durchführen kann. Ich möchte vielmehr die leukämische Retotheliose als eine *Leukose des pluripotenten Muttergewebes auffassen, wobei es teils zur Bildung von Monocyten, teils zur Bildung verschiedenster hämoblastischer Stammformen, meist in pathologischer Abart kommt.*

a) Die Monocytenleukämie.

Das klinische Bild der *Monocytenleukämie* gleicht in den meisten Fällen demjenigen einer akuten Leukämie, die ja, wie betont, in mehr als einer Beziehung damit wesensverwandt ist. Hier wie dort steht ein in wenigen Wochen bis Monaten ablaufendes Krankheitsbild vor uns, das gewöhnlich mit allgemeiner Mattigkeit, Appetitlosigkeit und schwerem Krankheitsgefühl beginnt, wobei sich im weiteren Verlaufe schwere Nekrosen und Hämorrhagien besonders auf der Mundschleimhaut einstellen. Stets kommt es zur Entwicklung einer hochgradigen Anämie und Thrombopenie, welche als wichtiger Faktor beim Zustandekommen der hämorrhagischen Diathese beteiligt ist. Leber, Milz und Lymphdrüsen zeigen einen wechselnden Grad von Schwellung, der bei den einzelnen Organen verschieden ausgeprägt ist oder auch ganz fehlen kann. Mehrfach sind auch Hautveränderungen beobachtet, welche, wie bei den anderen Leukämieformen, teils aus spezifischen Zellinfiltraten, teils aus unspezifischen ekzemartigen oder urticariellen Reaktionen bestehen. Nicht selten entwickelt sich allmählich aus dem zunächst fieberlosen Stadium unter zunehmendem Temperaturanstieg ein sepsisähnliches Bild. Tatsächlich werden in solchen finalen Stadien infolge der völligen Lähmung der Abwehrfunktionen des RES alle möglichen Erreger aus dem Blut oder von den Schleimhäuten gezüchtet, die häufig dann als Ursache der Erkrankung aufgefaßt werden. Die Unterscheidung von den übrigen akuten Leukämien, wenn man überhaupt eine solche machen will, ergibt lediglich der Blutbefund. Er präsentiert sich in den typischen Fällen als Monocytenleukämie. Man findet eine erhebliche Vermehrung der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen zwischen 30000 und 400000. Die Mehrzahl dieser Zellen besteht aus Monocyten oder monocytenähnlichen Gebilden. Aber wie schon betont, wechselt in den einzelnen Fällen die Zellform erheblich. Neben typischen normalen Blutmonocyten werden vielfach besonders jugendliche Monoblasten, daneben aber auch Ferratazellen, ferner Lymphomonocyten oder uncharakteristische Stammzellen, die myeloblastenähnlich aussehen, gefunden. Nicht selten zeigt der Blutausschlag eine gewisse Polymorphie, in dem neben rein monocytenartigen Zellen sich auch solche von myeloblastischem oder lymphoblastischem Charakter vorfinden. Die Oxydasereaktion wird deshalb teils positiv, teils negativ gefunden. Auf den Wechsel des Zellcharakters im Laufe der Erkrankung wurde bereits hingewiesen. Die *Knochenmarksbefunde* gehen bei den einzelnen Fällen sehr auseinander. Neben Fällen, in denen das Knochenmark wenig berührt ist, wurde mehrfach eine monocytenartige Markumwandlung oder ein Myeloblastenmark gesehen. Ja, sogar eine lymphocytäre Markinfiltration wurde beobachtet, während im Blut reine Monocyten vorlagen (MARCHAL).

An den Schluß dieser allgemeinen symptomatologischen Schilderung soll noch die Krankengeschichte des historisch gewordenen Falles von RESCHAD-SCHILLING gestellt werden, mit dem diese Autoren diese 3. Leukämieform im Sinne des Trialismus begründet haben. Daran anschließend sollen noch einige weitere bekanntere Fälle der Literatur angefügt werden.

1. Fall RESCHAD-SCHILLING (1913); Erstbeschreibung der Monocytenleukämie.

33jähriger Mann, der bis auf zwei Unfälle (Commotio) immer gesund war, erkrankte 6 Wochen vor Krankenhausaufnahme mit Mattigkeit, Appetitlosigkeit und schwerer

Zahnfleischentzündung. 3 Wochen später traten zahlreiche blaue Flecken am ganzen Körper auf. 6 Tage vor Aufnahme kam es zu Schüttelfrost, Fieber und schwerem Nasenbluten.

Aufnahmebefund. Wachsartig bleiche Gesichtsfarbe, Haut von zahlreichen punktbis erbsengroßen Hautblutungen bedeckt, die zum Teil papulös erhaben sind. Das Zahnfleisch ist blaß, teilweise ulceriert und blutet bei Berührung. Ferner bestehen Durchfälle, Nasenbluten und Fieber bis 38,6°. Leber, Milz und Lymphdrüsen *nicht* vergrößert. Im Urin Albumen und zahlreiche granulierte Zylinder und Leukocyten. Mehrere Blutungen am Augenhintergrund. Im Blutbild Leukocytose von 15000, davon 71,8% reife Monocyten, von denen 7,4% rundkernig, 64,4% buchtkernig waren, ferner vereinzelt Myelocyten, aber nicht über 1%, ohne Übergang zu den Mononukleären. 13 Tage nach Klinikaufnahme entstand eine Ulceration der rechten Wange von nomaartigem Charakter. Leukocytenzahl jetzt 43000, immer noch mit hochgradiger Mononukleose. Auch wird jetzt ein Milztumor fühlbar. Drüsenschwellungen fehlen jedoch stets. Allmählicher Verfall unter Anstieg



Abb. 245. Histologischer Milzschnitt des Falles SWIRTSCHESKAJA, die Abstoßung der gewucherten Sinusendothelien zeigend.

der Leukocyten auf 56000 mit schwerer sekundärer Anämie; Exitus 19 Tage nach Krankenhausaufnahme, also nach etwa 9wöchigem Krankheitsverlauf. *Autopsie.* In der Milz hochgradiger Schwund des lymphatischen Gewebes, das durch große einkernige oxydasenegative Zellen vom „Splenocytentyp“, welche den Blutmonocyten sehr ähnlich sind, ersetzt ist. Vereinzelt myeloische, oxydasepositive Herde. Keine Übergänge zwischen myeloischen und monocytären Zellen. Im Milzausstrich fast nur große einkernige Splenocyten. In einer Mesenteriallymphdrüse normales myeloisches Gewebe, oxydasepositiv. In den Blutgefäßen mononukleäre Zellen. Kein Übergang zwischen den beiden Zellformen.

2. Fall EWALD (1923). Erster Fall mit der Bezeichnung „Leukämische Retikuloendotheliose“.

Bei einer 60jährigen Frau entwickelte sich im Anschluß an einen Zahnwurzelabsceß eine akute fieberhafte Erkrankung. Im Blut 15000 Leukocyten, davon rund 95% „pathologische Stammzellen“ mit positiver Oxydasereaktion. Es handelt sich dabei also nicht um echte normale Blutmonocyten. Krankheitsdauer 6 Wochen. Autopsisch fand sich in der Milz eine starke Verminderung des lymphatischen Gewebes auf Kosten gewuchelter Retikuloendothelien. Dieselbe Retikulumzellwucherung findet sich in der Leber und im Knochenmark. Die in der Leber gewucherten KUPFERSchen Sternzellen sind ebenfalls oxydasepositiv. EWALD betrachtete diesen Fall als eine „klinisch als Sepsis zu bezeichnende Erkrankung, die sich cytologisch in einer Proliferation der Parenchymzellen des ganzen retikuloendothelialen Systems mit Ausschwemmung seiner primitiven Zellen in die Blutbahn darstellt“.

Wir würden den Fall heute wahrscheinlich unter die akute Paramyeloblastenleukämie einreihen.

3. Fall SWIRTSCHESKAJA (1928). 27jähriger Mann, der seit 7 Jahren über ein Gefühl von Schwere und periodische Schmerzen unter dem linken Rippenbogen klagt. Vor 4 Monaten

Erkältung, Husten, Fieber. Bei Einlieferung ins Krankenhaus 15600 Leukocyten, die während der Beobachtung auf 416000 anstiegen, davon 96% Monocyten und Monoblasten. Krankheitsdauer etwa 8 Monate (?). Autopsie: Neben einer Lungen und Lymphknotentuberkulose eine hochgradige Hyperplasie der Milz und des Knochenmarks. Histologisch in der Milz Erweiterung der Sinus und Proliferation der Endothelien, ferner bindegewebige Umwandlung und Nekroseherde. In den Capillaren der Leber reichlich Milzzellen. In den histologischen Milzschnitten ließ sich die Abstoßung der Sinusendothelien direkt nachweisen (Abb. 245). Die noch wandständigen Endothelzellen und die im Lumen frei befindlichen Zellen zeigten dabei völlige Identität in bezug auf Färbung, Pigmentgehalt und negative Oxydasreaktion. In der Leber leichte Schwellung der KUPFFERSchen Zellen; im Knochenmark massenhaft „Milzzellen“, daneben kleine Erythroblasten- und Granulocytenherde.

4. Fall BOCK und WIEDE (1930). 34-jähriger Mann erkrankt mit Fieber und Halsschmerzen sowie mit Schwellung der Lymphdrüsen im Kieferwinkel und im Nacken.

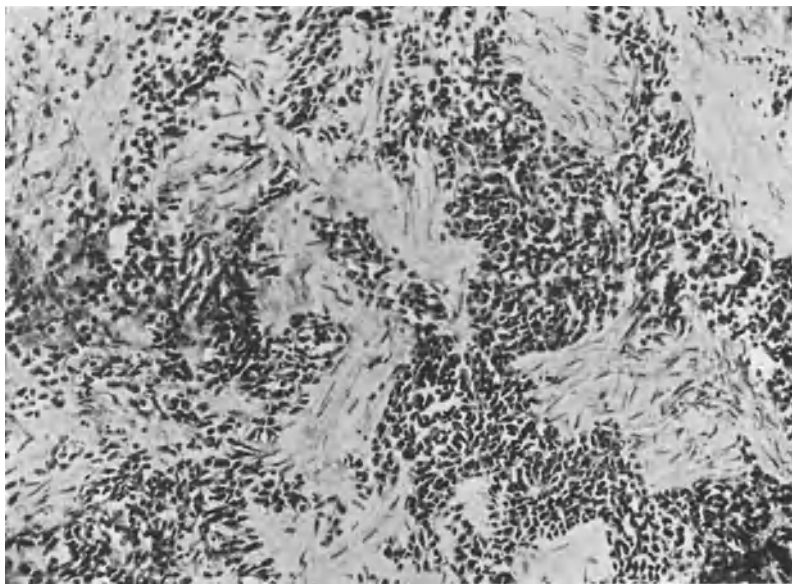


Abb. 246. Histiocytenaktivierung im lockeren Bindegewebe der Nierenforte. (Nach BOCK und WIEDE.)

Die anfängliche Leukocytenzahl von 10000 steigt am letzten, d. h. 22. Krankheitstag auf 46000 an. Davon 85% Monocyten und 15% Lymphocyten. Autopsie: nekrotisierende Angina, Milztumor, Vergrößerung von Leber und Lymphknoten, punktförmige Blutungen in den serösen Häuten. Histologisch „hochgradige Wucherungen des Milz- und Lymphknotenretikulums, sowie eine geringere der Endothelien in Milz, Leber und Lymphdrüsen, deren blutzellbildende Eigenschaften in allen Zustandsbildern zu verfolgen sind“. In diesem Falle sind die Adventitiazellen als Hauptbildner der Monocyten zu erkennen, wie besonders aus der Histiocytenaktivierung im Pankreas, Dura und im Bindegewebe der Nierenforte (Abb. 497) zu ersehen ist. Das Knochenmark zeigte keinerlei myeloische Wucherung, sondern nur vereinzelte reife myeloische Herde neben monocytären Ansammlungen.

5. Fall HITTMAIR (1928). 63-jähriger Bahnarbeiter erkrankte unter dem Bild einer akuten Leukämie. 38200 Leukocyten, davon 83% Monocyten, zum Teil in pathologischer Form. Tod nach 4 Wochen. Sektion: allgemeine hämorrhagische Diathese, Milz- und Lebervergrößerung, Infiltrate in Darm und Nieren. Mikroskopisch in der Milzpulpa zahlreiche große, runde monocytoide Zellen. In der Leber Reihen monocytoider Zellen, die wahrscheinlich vom Endothel sich ablösen. Interlobär kleinere und größere myeloische Herde. In Niere und Colon subseröse perivascularäre Monocytenherde.

Sind die angeführten Fälle 1—5 als Typus SCHILLING der Monocytenleukämie, d. h. als echte leukämische Retotheliosen im engeren Sinne aufzufassen, so zeigen die folgenden Fälle das Bild des Typus NAEGELI, wobei die Monocyten des peripheren Blutes sich von Myeloblasten ableiten. In diesem Falle geht die

Differenzierung des wuchernden Stammgewebes also weiter über typische Blutzellen, und der Monocyt erscheint als eine besondere Differenzierungsform der myeloischen Reihe. In diesen Fällen ist vor allem das Knochenmark führend beteiligt, während beim Typus SCHILLING vor allem die extramedullären Retothelien zellbildend wirken.

1. Fall HITTMAIR (1930). Betrifft eine Nonne, welche im Verlauf einer 14tägigen Erkrankung unter dem klinischen Bilde einer akuten Leukämie verstarb. Hauptsymptome waren hämorrhagische Diathese, Milztumor, Drüsenschwellungen, Zahnfleischschwellung, Temperaturen zwischen 38,4—40,5°. Im Blutbild Hb. 50%, Ery. 2,9, F. I. 0,8, 160000 Leukocyten, davon rund 40% Myeloblasten und 55% monocytäre Zellen. Der Übergang von Myeloblasten zu Monocysten war durch Zwischenformen eindeutig belegbar.

2. Fall KRUMMEL und STODTMEISTER (1936). 57jährige Frau mit Schwellung des Zahnfleisches im Anschluß an Zahnextraktion. Mattigkeitsgefühl, Anschwellung der ganzen Gesichtshälfte mit nekrotischem Geschwür auf der rechten Oberkieferschleimhaut. 34000 Leukocyten, nach Röntgenbestrahlung Anstieg auf 140000 und wieder Abfall auf 16000. Entwicklung einer nomaartigen Nekrose der gesamten rechten Wange; Fieber zwischen 38° und 39°. Allmähliche Zunahme der Anämie bis 16% Hb., 0,9 Millionen Ery. Finaler Leukocytensturz auf 18000. Im Differentialblutbild fanden sich 65% schwach oxydasepositive Zellen, die von *normalen Blutmonocysten nicht* zu unterscheiden waren. Auch im Sternalpunktat fanden sich massenhaft dieselben Zellen, jedoch mit zahlreichen Übergängen bis zu typischen Myeloblasten. Im Anschluß an die Röntgenbestrahlung verschwanden die typischen Monocysten und machten jetzt reinen Myeloblasten Platz. Nach Abklingen der akuten Bestrahlungsreaktion traten wieder mehr monocytoide Formen in den Vordergrund. Autopsie: mäßige Milzschwellung mit spodogener Erweichung der Milzpulpa. Hämorrhagische Diathese in Haut, Nierenbecken und Epikard. Gangrän des Oberkiefers. Schwellung der Halslymphknoten ohne sonstige Systemerkrankung der Lymphknoten. Im Knochenmark massenhafte Wucherungen großer blasser Zellen, offenbar Myeloblasten. Reifere Formen der myeloischen Reihe werden nur mehr in kleinen unregelmäßig verstreuten Herden gefunden. Dort auch spärliche Erythropoese. Diagnose: Myeloblastenleukämie mit Zurückdrängung der Ery- und Leukopoese.

Der vorliegende Fall zeigt besonders schön den Wechsel des Zelltypus im Laufe der Erkrankung, den man früher meist als Übergang von Monocystenleukämie in Myeloblastenleukämie gedeutet hat.

Einen ganz ähnlichen Fall haben jüngst THADDEA und BAKALOS (1939) veröffentlicht und daraus eine grundsätzliche Ableitung der Monocysten vom Myeloblasten = Monoblasten über den Promyelocysten = Promonocysten gefordert. Es ist jedoch nach meiner Meinung nicht angängig, aus solchen Fällen mit pathologischer Entwicklungstendenz allgemein gültige Gesetzmäßigkeiten aufzustellen. Wir können aus den Beobachtungen über die Monocystenleukämie nur sagen, daß scheinbar typische Blutmonocysten unter pathologischen Bedingungen sowohl direkt aus dem Retothel im weitesten Sinne, wie aus Myeloblasten entstehen können. *Immer bedeutet das Auftreten einer Monocystenleukämie im peripheren Blut eine Leukose weitgehend undifferenzierter Zellen, die sich vom mesenchymalen Muttergewebe, sei es medullär oder extramedullär, ableiten.*

Hier noch ein selbst beobachteter Fall, der klinisch das übliche Bild einer akuten Leukämie mit Nekrosen der Mundschleimhaut bot. Im Blut 9000 Leukocyten, davon 80% Monocysten, teils mit, teils ohne Azurgranulierung (Abb. 247). Histologisch fand sich ein Myeloblastenmark, in den Lymphdrüsen eine starke Wucherung der Retothelzellen. Die Herkunft der Blutmonocysten ist hier also unklar. Es liegt eine Mischung beider Formen der Monocystenleukämie vor.

Weitere wertvolle Beiträge zur Frage der Monocystenleukämie wurden von HOFF (1926), DAMESHEK (1930), FORKNER (1934), KLUMPP und EVANS (1936), MONTGOMERY und WATKINS (1937), OSGOOD (1937), ROVERSI und SALARIS (1938), PLUM und THOMSEN (1938) u. a. (Zusammenstellung aller Fälle bis 1938 bei W. SCHULTZ und E. KRÜGER) beigebracht. Der Verlauf der Erkrankung ist in der überwiegenden Zahl der Fälle akuter Art. OSGOOD berechnet die Krankheitsdauer im Durchschnitt auf 5½ Monate. Nur in ganz wenigen Fällen

wurde ein chronischer Verlauf von länger als einem Jahr (im längsten Falle von 4 Jahren) beobachtet.

Bezüglich der Ätiologie der Monocytenleukämien verdienen die neuen experimentellen Untersuchungen von J. und O. FURTH und BREEDIS besondere Beachtung, denen es durch Injektion von 1:2-Benzpyren direkt in die Milz von Mäusen gelang, in 9% der Versuchstiere eine Monocytenleukämie mit intensiver Wucherung der Histiocyten in Milz und Leber zu erzeugen, während die Kontrollen völlig frei blieben.

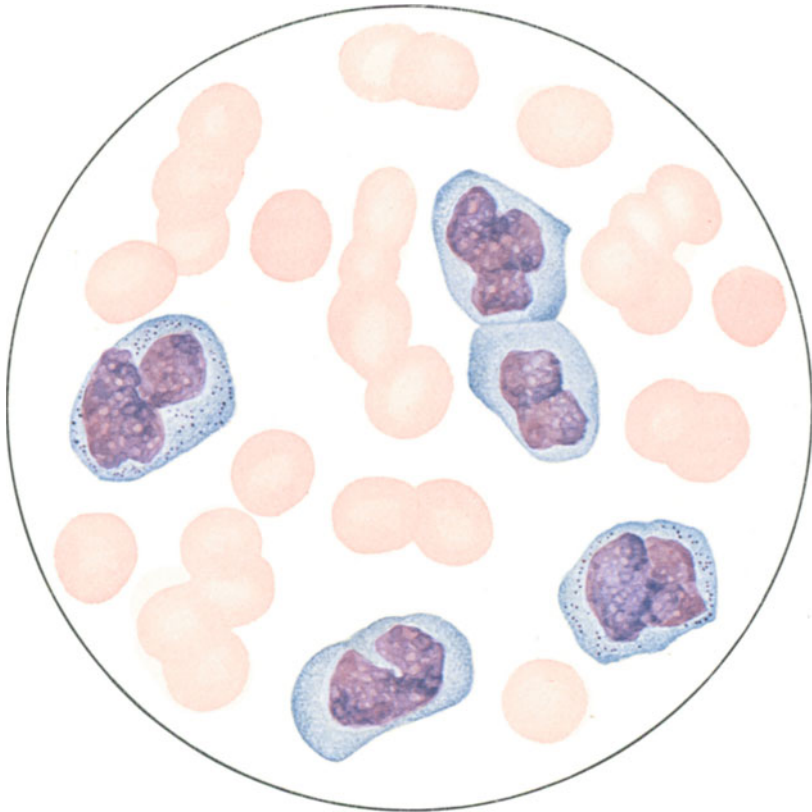


Abb. 247. Monocytenleukämie (eigene Beobachtung).

b) Die Plasmazellenleukämie.

Zu den leukämischen Retotheliosen gehört noch eine weitere sehr seltene Leukämieform, welche die 2. Zellart des Retikulumgewebes betrifft, die Plasmazellenleukämie. Dabei werden die plasmacellulären Retikulumzellen in großer Menge ins periphere Blut ausgeschwemmt. Bekanntlich setzen diese Zellen auch die geschwulstartigen Wucherungen des multiplen Myeloms zusammen, was man als weiteren Beweis der engen Verwandtschaft von Neoplasmenbildung und Leukämie ansehen muß.

In jüngerer Zeit wurden 2 Fälle von Plasmazellenleukämie von FLEISCHHACKER und KLIMA mitgeteilt. Beide Kranke zeigten einen Leber- und Milztumor, geringfügige Lymphdrüsenanschwellungen und eine zunehmende Anämie und Thrombopenie. Einen weiteren Fall teilten HENNING und KEILHACK mit. Der Patient zeigte eine Anämie mit großer allgemeiner Schwäche, ohne sonstigen

pathologischen Befund. Im Blutbild 29000 Plasmazellen mit tief blau gefärbtem Protoplasma, perinukleärem Hof, exzentrisch gelagertem Kern und einem bis mehreren Nukleolen. Dieselben Zellen fanden sich massenhaft im Sternalpunktat und waren von typischen Myelomzellen nur durch ihre geringere Größe von 15—20 μ unterschieden. Die Autopsie ergab Plasmazelleninfiltrate in sämtlichen Knochenmarksräumen und in zahlreichen Organen, aber nirgends geschwulstartige Wucherungen im Gegensatz zum Myelom. Über einen ganz ähnlichen Fall dieser Art berichten auch OSGOOD und HUNTER mit 30000 Leukocyten und plasmacellulärer Metaplasie in Knochenmark, Leber, Milz und Lymphknoten. Ähnlich die Beobachtung von LACHNIT und WALTERSKIRCHEN. Einen aleukämischen Fall mit nur 4100 Leukocyten und 1—2% Plasmazellen, aber mit diffuser Organdurchsetzung von Knochenmark, Milz, Leber und Nieren beschreibt APITZ. Neben diesen rein leukämischen Fällen gibt es zahlreiche Übergänge zu echten Geschwulstbildungen mit oder ohne leukämischer Zellausschwemmung (WALLGREN, JORES und BRUNS, MÜLLER und McNAUGHTON u. a.). Siehe darüber auch Abschnitt Myelom.

e) Aleukämische Retotheliosen.

Die Retothelzellen sind im allgemeinen seßhaft. Ihre Auswanderung ins strömende Blut in Form der normalen Monocyten zeigt unter physiologischen Bedingungen nur einen beschränkten Umfang. Es ist deshalb verständlich, wenn man bei einer leukotischen Wucherung dieser Zellen viel häufiger als bei den Leukosen der echten Blutzellen nur eine geringe oder gar keine Vermehrung im peripheren Blute findet. Solche aleukämischen Fälle müssen also bei dieser Leukose des Muttergewebes viel häufiger sein als bei den Blutzelleukosen. Das erscheint ohne Schwierigkeit erklärlich. Andererseits aber stellt eine solche aleukämische Vermehrung der Retothelien eine bekannte Reaktion auf alle möglichen Infekte und Intoxikationen dar. Die Unterscheidung zwischen rein reaktiven Wucherungen und leukotischen Wucherungen wird also hier noch viel schwieriger und problematischer sein als die Unterscheidung von reaktiver Leukocytose und Leukämie. Dazu kommt die weitere Tatsache, daß diese Wucherungen des Retothels auf der einen Seite sehr leicht geschwulstartigen Charakter annehmen, auf der anderen Seite durch Bildung von Riesenzellen und durch Einlagerung von Blutzellen und Bindegewebe einen granulomartigen Ausdruck zeigen, so daß die Abgrenzung gegenüber der Lymphogranulomatose und den Retothelsarkomen äußerst schwierig bis unmöglich ist. Wenn man endlich noch bedenkt, daß der ganze Krankheitsbegriff heute klinisch noch kaum faßbar ist, so erscheint die ganze Frage der aleukämischen Retotheliose noch äußerst unsicher und problematisch. Trotzdem ist der Begriff der Retotheliose nicht mehr wegzudenken. Es ist aber notwendig, daß man diese Diagnose nur auf Fälle anwendet, bei denen im Vordergrund des autoptischen Bildes eine weitgehend systematische, übermäßige Wucherung gleichmäßiger undifferenzierter Retothelzellen gefunden wird. Wir wollen im folgenden einige wichtige Fälle der Literatur referieren.

Der Zusammenhang mit den leukämischen Retotheliosen ist besonders in den Fällen deutlich, bei denen das Differentialblutbild eine relative Monocytose oder eine Vermehrung monocytenähnlicher Zellen zeigt (subleukämische Retotheliosen), wie in den beiden folgenden Fällen BYKOWAS.

1. Fall BYKOWAS (1934). Der 24 Jahre alte Schlosser erkrankte etwa 2 Monate vor Krankenhausaufnahme mit Fieber, hochgradiger Schwäche und Schwindel; gleichzeitig bemerkte er das Auftreten von Beulen zwischen den Schulterblättern, die ihn zunächst nicht störten, sich allmählich aber über den ganzen Körper verbreiteten. Außer am Rücken traten sie auf der Brust, auf dem Bauch, an den Armen, am behaarten Kopf, im Gesicht

und an den Beinen auf. Gleichzeitig verschlimmerte sich der Allgemeinzustand. Es kam zu Schwäche, hohem Fieber, Schwerhörigkeit, Kopfschmerzen und linksseitiger Facialisparese. Er wurde mit der Diagnose Meningitis basilaris ins Krankenhaus eingeliefert. Die Untersuchung ergab die geschilderten Hautknoten von Hirsekorn- bis Walnußgröße (Abb. 248). Außerdem fanden sich Schwellungen der Achsel- und Leistendrüsen, Vergrößerung der Leber, kein Milztumor. Im Blutbild 36% Hb., 2,3 Millionen Ery., 5600 Leukocyten, davon 78% monocyteneähnliche Zellen mit zarter Azurgranulation, die teilweise eine positive Oxydasreaktion gaben. Schwerer Krankheitsverlauf. Exitus 20 Tage nach Krankenhausaufnahme bei etwa 2½ monatiger Krankheitsdauer. Höchste Leukocytenzahl 10000 mit 84% Monocyten. Die histologische Untersuchung von Knochenmark, Milz, Lymphknoten und Tonsillen ergab eine hochgradige Wucherung der retikuloendothelialen Zellen mit gleichzeitiger Atrophie des Parenchyms, das durch die Retothelzellen verdrängt wird. Dieselbe Zellwucherung ist auch in Leber und Nebennieren, sowie in den Hautknoten zu sehen. Sie finden sich hier hauptsächlich in der Umgebung der Schweiß- und Talgdrüsen und der Haarscheiden. Meist geht die Wucherung perivascular vor sich, also von den Adventitiazellen aus, doch war stellenweise auch das Endothel beteiligt.

Fälle mit ähnlicher Hautlokalisierung wurden von BUSCHKE und HIRSCHFELD 1910 als Lymphosarkomatose der Haut, sowie von BERGER und VALLÉE (1930) als Retikuloendotheliose, jedoch nur mit 16% Monocyten im Blut beschrieben. Kleinfleckige Hauteruptionen zeigt der Fall 2 von SACHS und WOHLWILL (1927).

34jährige Frau erkrankt 17 Tage vor Krankenhausaufnahme mit Schwellung der rechten Halsseite. Keine Halsschmerzen, kein Fieber und kein Krankheitsgefühl. Am 5. Krankheitstag trat Fieber von remittierendem Typ morgens 38°, abends 40° auf, dazu Schwäche, Mattigkeit, Schlaflosigkeit. Gleichzeitig treten roseolaähnliche Efflorescenzen von Hirsekorn- bis Linsengröße am Hals und auf der Brust auf, dazu Lymphdrüenschwellungen am Hals und Hinterhaupt. Tonsillen *nicht* vergrößert. Milz etwas geschwollen. Allmähliche Ausbreitung des Exanthems auf Gesicht, Abdomen, Extremitäten. Blutbild: 65% Hb., 4,16 Millionen Ery., F. I. 0,8, Leuko. 6800, 6% Stab., 57% Segment., 17% Lympho., 16% Mono., 4% Eo. Blutkulturen steril.

Am 30. Krankheitstag weitere Ausbreitung der Hauteruptionen von verschiedenem Aussehen je nach Alter: Einzelne ganz flache dunkelbraunrote hirsekorngröße bis stecknadelkopfgröße Hauterhabenheiten mit blauroter Kuppe bei feuchtem, geröteten Grund (Abb. 249, S. 502). Vereinzelt Hautblutungen. Drüenschwellungen im Rückgang. Ein Tag später (31. Krankheitstag) Exitus. *Autopsie*: Hämorrhagische Diathese, hämorrhagischer Tonsillenherd, Rötung der cervicalen und tracheobronchialen Lymphknoten, Milztumor. Histologisch: Starke Wucherung der Retikulumzellen, teilweise auch der Endothelien in Leber, Milz, Niere, Lymphknoten, Tonsillen, Luftröhrenschleimhaut und Haut, deren Efflorescenzen hauptsächlich aus gewucherten Retikulumzellen bestehen. Das Knochenmark blieb in diesem Falle frei von Retikulumzellwucherung. Eingehende bakteriologische Untersuchungen mit Tierversuchen verliefen *völlig ergebnislos*.

Verff. erwägen eingehend die Differentialdiagnose gegenüber akuter Lymphogranulomatose, kommen aber zur Auffassung der damals (1927!) noch wenig bekannten Retikuloendotheliose, wohin der Fall sicherlich gehört.

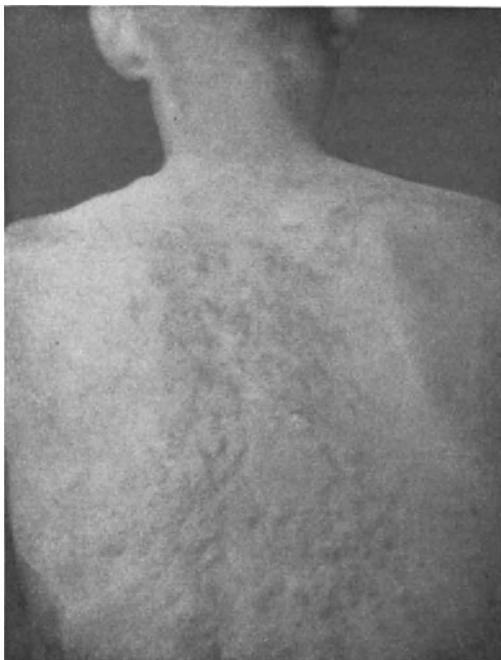


Abb. 248. Hautveränderungen beim Fall BYKOWA (aleukämische Retotheliose).

2. Fall BYKOWA (1934). 24jähriger Schlosser, der $1\frac{1}{2}$ Monate vor Krankenhausaufnahme mit allgemeiner Schwäche, hohem Fieber, Leibschmerzen und Diarrhöen erkrankte. Die Untersuchung ergab eine hochgradige Anämie, Schwellung der Hals-, Achsel- und Leistenlymphdrüsen von Erbsen- bis Taubeneigröße, Milztumor, Fieber von $39-40^{\circ}$; im Blutbild Hb. 45%, 2,3 Millionen Ery., 4600 Leuko., davon 84% Monocyten mit feiner Azurgranulierung, zum Teil mit ovalem Kern. Tod 3 Wochen nach Krankenhausaufnahme, etwa 2 Monate nach Krankheitsbeginn. Die histologische Untersuchung ergab im Knochenmark, in Milz, Lymphknoten, Tonsillen und Leber eine starke Wucherung des Retikulumgewebes unter Verdrängung und Atrophie des Parenchyms. Nur im Knochenmark waren außer der Retikulumzellwucherung noch „Stammzellen“ (offenbar Myeloblasten) in reichlicher Zahl vorhanden. In der Leber nahm die Wucherung der Retikulumzellen die Gestalt von geschwulstartigen Bildungen, Retikulomen, an.



Abb. 249. Hautveränderungen bei Retotheliose (Fall SACHS und WOHLWILL.)

Ähnliche Fälle wurden von SACHS und WOHLWILL, TSCHISTOWITSCH und BYKOWA, TERPLAN und MITTELBACH, UEHLINGER, BÖHNE und HUISMANS u. a. beschrieben. In ätiologischer Beziehung ist der Fall WECHTL besonders interessant:

55jähriger Arzt, der sich jahrelang als Radiumtherapeut betätigt hatte und schwere Veränderungen der Haut und Fingernägel mit Krebsentwicklung aufwies. Klinisch bestand das Bild einer schwersten aplastischen Anämie. Die Obduktion ergab in Milz, Leber und Knochenmark eine starke Wucherung endothelialer und retikulärer Zellen, teils in Form von indifferenten Rundzellen, teils in Form von Riesenzellen. Zweifellos hat der jahrzehntelange Gebrauch von Radium diese Retothelzellwucherung ausgelöst, was im Hinblick auf die Entstehung von Leukämien durch Radiumstrahlen besonders eindrucksvoll ist.

Eine sichere hämoblastische aleukämische Retotheliose liegt auch im Fall 3 von PARKS vor.

46jähriger Mann, der seit vielen Jahren über ziehende Schmerzen in den Beinen und später auch am Herzen klagte. In letzter Zeit starker Gewichtsverlust und schwere Anämie. Im Blutbild anfangs 6200 Leuko.; später 700—400 Leukocyten, vor dem Tod wieder 2300 Leukocyten. Davon anfangs 14% Monocyten, später 1%, am Todestag wieder 13%. Lymphocyten von 34% auf 74% ansteigend. Kurz ante exitum fanden sich im Blute 56% Zellen, die vom Verfasser als Retikulumzellen, von NÄGELI mit Wahrscheinlichkeit als Paramyeloblasten gedeutet wurden. Obduktion ergibt Milz- und Lebervergrößerung,

leichte Vergrößerung der cervicalen und inguinalen Lymphdrüsen, im Knochenmark graues und festes Gewebe. Histologisch Hyperplasie von atypischen Retikulum- und Endothelzellen in Milz, Lymphknoten, Leber, Knochenmark und Hoden. (NÄGELI hielt den Fall für eine Myeloblastenleukämie.)

Man sieht auch hier wieder die enge Verknüpfung der Retotheliosen mit den akuten Leukämien.

Ist in den geschilderten Fällen der hämoblastische Charakter der Blutzellbildung noch deutlich, so steht in den folgenden Fällen mehr eine *infektiöse reaktive Retikulumreaktion*, allerdings von ungewöhnlichem Ausmaß der Wucherung, mehr im Vordergrund.

Fall LETTERER. Das 6 Monate alte Kind zeigt seit 10 Wochen kleine Hautblutungen und seit 7 Wochen Ausfluß aus beiden Ohren. Leukocytose von 26000, darunter 25% Lymphocyten und 8% Monocyten. Sektion ergibt hämorrhagische Diathese, phlegmonöse Eiterung

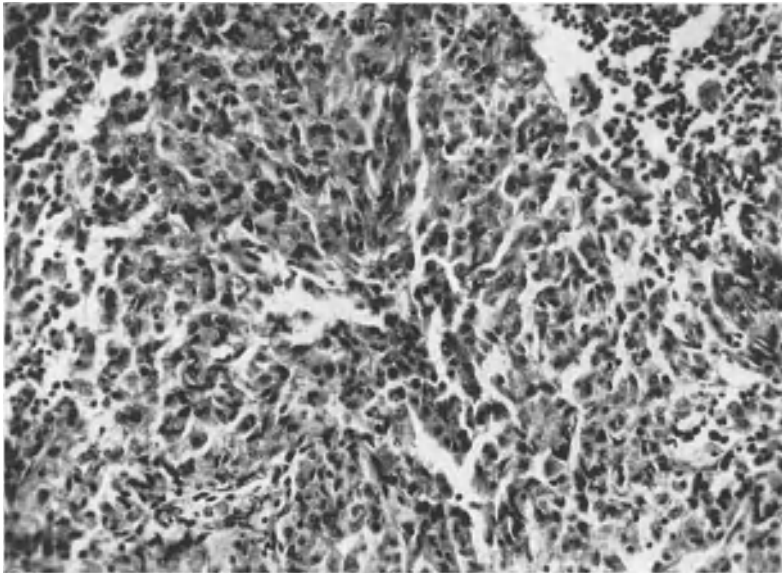


Abb. 250. Knötchenförmige Zellwucherung in einem Lymphknoten des von UHER mitgeteilten Falles.

der rechten Brustseite, Vergrößerung von Milz und Leber, sowie von Lymphknoten, von denen einzelne vereitert waren. Histologisch großzellige Hyperplasie von Milz, Lymphknoten, Tonsillen und Knochenmark, die als systematische Proliferation der Retikulumzellen gedeutet werden. LETTERER bezeichnet diesen Fall als aleukämische Retikuloendotheliose und hält die Streptokokkeninfektion für die auslösende Ursache.

Fall AKIBA: 10monatiges Mädchen erkrankt akut fieberhaft mit einer ulcerösen Angina. Krankheitsdauer 6 Wochen. Die Autopsie ergibt eine ulceröse Tonsillitis, Milztumor, Vergrößerung der Lymphknoten am Hals und der Darmfollikel mit kleinen Geschwüren. Histologisch findet sich in Milz, Lymphknoten und Darmfollikeln eine starke Wucherung der Retikulumzellen teils knötchenförmig, teils unregelmäßig begrenzt, vielfach mit Nekrosen, in denen Streptokokken nachweisbar waren. Dieser Fall wird von STERNBERG als eine ungewöhnlich starke Reaktion des Retikulums gegenüber einem Infekt gedeutet und nicht als systematische Retikuloendotheliose angesehen.

Fall KRAHN: 5jähriges Mädchen mit hochfieberhafter Sepsis. Exitus nach 6 Monaten. Im Blutbild 3000 Leukocyten, davon 80% Lymphocyten und 8% große Lymphocyten. Autopsisch: Cystopyelitis mit Abscessen in Nieren und Lungen. Vergrößerung der Milz und Lymphknoten hervorgerufen durch eine außerordentlich starke Hyperplasie der Retikulum- und Endothelzellen, die auch im Knochenmark und in der Leber nachweisbar war. Auch dieser Fall wird als Sepsis mit Knochenmarksinsuffizienz bei gleichzeitig ungewöhnlich starker retikuloendothelialer Reaktion aufgefaßt, also auch hier eine Deutung im Sinne einer rein reaktiven Retothelwucherung unter Zurückweisung der Idee einer Leukose.

Fall SRWE: 16monatiges Mädchen mit fieberhaftem Krankheitsverlauf uncharakteristischer Art. Im Blutbild 12500 Leukocyten, davon 26% Lymphocyten und 10% Monocyten. Blutkultur negativ. Exitus nach $1\frac{1}{2}$ Monat. Autopsie ergibt starke Vergrößerung von Milz und Lymphknoten, mäßige Vergrößerung der Leber, histologisch in allen untersuchten Organen mächtige, strang- oder haufenförmige Wucherungen der Retikulumzellen, Endothelzellen und Histiocyten mit Zerstörung der normalen Struktur; stellenweise Nekrosen. Die Erkrankung wird als eine neuartige *sui generis* aufgefaßt, vielleicht mit infektiöser Ursache; möglicherweise aber ist die Infektion auch eine Folge der Retikulumerkrankung (Stoffwechselstörung?).

Fall UHER. $1\frac{3}{4}$ Jahre altes Mädchen, akut fieberhaft erkrankt, 11000 Leukocyten, darunter 22% Lymphocyten und 3% Monocyten. Exitus nach 17 Tagen. Autoptisch: doppelseitige nekrotisierende Tonsillitis, Vergrößerung von Milz, Leber, Lymphknoten, hämorrhagische Diathese. Bakteriologische Untersuchung der Milz ergibt Streptokokken. Histologisch in Milz und Lymphknoten teils diffuse, teils knotenförmige Wucherungen der Retikulumzellen (Abb. 250) mit Nekrosen, welche Streptokokken enthielten. Auch in Lunge und Darmschleimhaut Wucherung von Histiocyten. Auch dieser Fall wird als eine auf infektiöser Grundlage entstandene, reaktive Hyperplasie der Retikuloendothelien aufgefaßt und eine leukoseähnliche Erkrankung abgelehnt.

Überblickt man die Reihe der in der Literatur niedergelegten Fälle (Zusammenstellung bis 1936 bei STERNBERG), so gewinnt man doch den Eindruck einer uneinheitlichen Genese. Neben echten leukotischen Wucherungen stehen offenbar rein reaktive, durch bekannte Infektionen ausgelöste Retothelwucherungen. Die Unterscheidung ist vielfach nicht möglich, solange wir nicht eine bessere Kenntnis der Ätiologie und Pathogenese der Leukose besitzen. Wir stehen hier vor derselben Schwierigkeit, die auch bei den akuten Leukämien in Erscheinung tritt.

Auch das klinische Bild zeigt mit den akuten Leukämien große Ähnlichkeit. Meist fieberhafte, schwere Allgemeinerkrankung mit raschem Verfall unter sepsisähnlichen Erscheinungen. Häufig, aber nicht immer, Schwellung von Milz, Leber und Lymphknoten. Fast regelmäßig besteht eine nicht beeinflussbare Anämie von aplastischem Charakter und eine hämorrhagische Diathese. Im weißen Blutbild teils Leukocytose, teils Leukopenie, oft gleichzeitig eine leichte Monocytose oder Lymphocytose. Bakteriologisch teils negative Befunde, teils verschiedene Erreger, am häufigsten Streptokokken.

d) Polyblastische Retotheliosen.

Entsprechend den pluripotenten Eigenschaften der Mesenchymzelle kann es bei pathologischer Wucherung der von der Mesenchymzelle sich ableitenden Retothelzellen zu den verschiedenartigsten Bildungen nicht nur von Blutzellen, sondern auch von Bindegewebe und Knorpelgewebe kommen. Einen solchen Fall hat kürzlich LÜBBERS ausführlich mitgeteilt, der wegen seiner grundsätzlichen Bedeutung hier kurz angeführt werden soll.

21jähriger Bürohilfe, der im November 1935 mit einer langsam wachsenden Geschwulst an der rechten Halsseite erkrankte und im Januar 1936, als die Geschwulst Faustgröße erreichte, ins Krankenhaus eingeliefert wurde und im Juli 1936 dort verstarb.

Im Krankenhaus wurde die Geschwulst bestrahlt; sie schwand daraufhin bis auf geringe Reste. Trotzdem verschlimmerte sich der Allgemeinzustand. Es trat periodisches Fieber, ähnlich wie bei Lymphogranulomatose auf, das allmählich in ein kontinuierliches Fieber überging. Blutbild am 18. 4.: 78% Hb., 3 Millionen Ery., 39000 Leuko., davon 3 Eo., 10 Jugend., 33 Stab., 39 Segment., 6 Lympho., 9 Mono. Am 17. 6.: 45% Hb., 2,7 Millionen Ery., 22300 Leuko., davon 3 Eo., 3 Jugend., 49 Stab., 42 Segment., 3 Lympho.

Autoptisch wurde zunächst ein Retothelsarkom angenommen, das vermutlich von dem rechtsseitigen Halslymphknoten ausging und scheinbar zu ausgedehnten Metastasen in den paratrachealen und Bifurkationslymphknoten führte. Weitere „Metastasen“ im linksseitigen Lungenunterlappen, ferner vollständige Durchsetzung der Leber mit zahlreichen Knoten, die zum Teil nekrotisch erweicht sind. Eben solche in der Milz und in den pankreatico-duodenalen Lymphknoten, Zerstörung des rechtsseitigen Psoas durch faustgroßen Knoten. Ähnliche Knotenbildungen in der Wirbelsäule und im Knochenmark des Femurs.

Histologisch zeigten diese Knoten aber ein merkwürdiges Bild, das teils retheliosarkomartigen Charakter, teils Knochenmarkcharakter aufwies. Das letztere besteht aus einem weitmaschigen Retikulumgewebe, in welches freie myeloische Zellen aller Reifegrade von Myeloblasten bis zur reifen segmentkernigen und eosinophilen eingelagert sind; daneben finden sich noch monocytoide Makrophagen, ferner lymphocytäre und plasmacelluläre Zellen. Im Psoas außerdem Herde mit Bindegewebs- und Knochenentwicklung. Außer den beschriebenen geschwulstähnlichen knotigen Bildungen findet sich in der Milz und in einem großen Teil der Lymphknoten eine diffuse myeloische Metaplasie.

Der vorliegende Fall stellt die Diagnostik vor eine sehr schwierige Aufgabe. Vieles spricht durchaus im Sinne eines Tumors (Retotheliosarkom), das schon aus der Probeexcision des Halstumors diagnostiziert wurde. Der Befund im Knochenmark und in der Leber spricht jedoch im Sinne einer Retotheliose; die lokale Entstehung der Retikulumwucherung in der Leber aus den KUFFERSchen Sternzellen ist einwandfrei zu beobachten und nicht metastatisch bedingt. Auch die perivascularären Wucherungen im Psoas können nicht durch metastatische Ausbreitung eines Tumors, sondern nur durch lokale Entstehung aus den Adventitiazellen erklärt werden. Dazu kommt die myeloische Umwandlung, die sich in vielen Gewebeknoten, sowie in Milz und Lymphdrüsen findet, und die zum Teil direkt erkennen läßt, daß derselbe Reiz, der zur Wucherung des retikulären Gewebes und zur Blutzellbildung in diesem neu gebildeten Gewebe geführt hat, auch zur Myelopoese im präexistierenden retikulären Gewebe Anlaß gab.

LÜBBERS kommt zu dem Schluß, daß die so verschiedenartigen Gewebusbildungen in diesem Falle als Äußerung der Retothelzellwucherung mit den ihr innewohnenden pluripotenten Fähigkeiten zu betrachten sind. „Die Wucherung dieser Retothelzelle hat zu unreifen hyperplastischen Bildungen geführt, während bei der Ausbildung reiferer Elemente die Entwicklung verschiedene Wege gegangen ist.“ Die Differenzierung führt einerseits zur Bildung von Blutzellen, teils in dem neugebildeten gewucherten endothelialen Gewebe, teils in präformierten Blutbildungsstätten, wie Milz und Lymphdrüsen. Im Psoas kommt es sogar zu einer knöchernen Metaplasie. Der Verfasser kommt deshalb zu der Schlußdiagnose einer „leukämischen polyblastischen Retotheliose“.

Ähnliche Fälle dieser Art wurden auch von ROULET, UNGAR, DOWNEY und STASNEY, AHLSTRÖM, RICHTER, LÖSCH und APITZ beobachtet und mitgeteilt. Bei den Fällen der letztgenannten Autoren handelte es sich meist um Kombinationen von lymphatischer Leukämie mit gleichzeitigen typischen Veränderungen im Sinne einer Retikulose. Einen ähnlichen Fall habe ich selbst vor kurzem beobachtet. Mit Recht macht neuerdings RÖSSLE darauf aufmerksam, daß diese kombinierten Fälle sich nicht nur durch die verschiedene Entwicklungstendenz pluripotenter Stammzellen, sondern ebensogut auch durch die gleichzeitige und selbständige Wucherung der bereits verschieden differenzierten Zellen nebeneinander unter dem Einfluß ein- und desselben Reizes (Virus?) erklären lassen.

Ich stelle diese kombinierten Fälle an den Schluß der Betrachtung der Retotheliosen, weil sie die zahlreichen Möglichkeiten und die engen Verflechtungen der Pathologie des Retikuloendothels mit der des Blutzellsystems eindrucksvoll dokumentieren und außerdem zeigen, wie eng die systematischen Wucherungen des Retothels mit den geschwulstähnlichen Wucherungen dieses Gewebes, ganz ähnlich wie beim Blutzellsystem, verknüpft sind.

V. Die Tumorbildungen des RES.

Gegenüber den systematisierten und die Grenzen ihres Bereichs meist einhaltenden Retotheliosen stehen die mehr lokalisierten, aber die Organgrenzen meist durchbrechenden, also mehr malignen Charakter zeigenden Tumorbildungen des RES. Sie zerfallen, entsprechend der zweifachen Natur der in

Frage kommenden Zellen in 2 große Gruppen: Auf der einen Seite stehen die von den Retikulumzellen sich ableitenden Retothelsarkome, auf der anderen Seite die von den Plasmazellen sich ableitenden Myelome und Plasmocytome. Für beide Geschwulstarten ist es typisch, daß sie sowohl lokal vorkommen, viel häufiger aber gleichzeitig an verschiedenen Stellen des Systems zu wuchern anfangen. So steht neben dem isolierten Retikulosarkom oder Myelom die Retikulosarkomatose und das multiple Myelom. Die Neigung zu einer gewissen Generalisation ist bei diesen Tumoren in der Mehrzahl der Fälle vorhanden, und es liegt in diesem Verhalten ein gewisser Übergang zu den nicht geschwulst-artigen Systemkrankheiten, also zur Retotheliose, oder zur Plasmazelleukose. Die Grenzen zwischen Tumorbildung und systematischer Wucherung sind hier manchmal nur willkürlich zu ziehen.

a) Das Retothelsarkom.

Entsprechend dem Hauptsitz der Retikulumzellen finden wir deren maligne Geschwülste vorwiegend in den Lymphdrüsen und im Knochenmark. Es ist eine neuere Erkenntnis, daß neben dem eigentlichen aus Lymphocyten bestehenden Lymphosarkom (= Lymphocytosarkom) das vom Retikulumgewebe der Lymphdrüsen sich ableitende Retothelsarkom steht. Letzteres scheint sogar häufiger als das Lymphocytosarkom vorzukommen (RÖSSLÉ).

Die Retothelsarkome finden sich ziemlich gleichmäßig in allen Lebensaltern. Es sind Fälle vom 7. Lebensmonat (AHLSTRÖM) bis zum 85. Lebensjahr (DAWSON, INNES und HAVREY) beschrieben worden. Ein Geschlechtsunterschied besteht nicht. Am häufigsten erkranken die Halslymphknoten, dann folgen Tonsillen, dann die mediastinalen, retroperitonealen, mesenterialen und die Achsellymphdrüsen. Am seltensten sind die übrigen peripheren Lymphdrüsen ergriffen (RÖSSLÉ). Als weitere Ausgangspunkte kommen die verschiedensten Stellen lymphatischer Zellansiedlung, wie Milz, Darmschleimhaut, Nasen-Rachenraum und andere in Frage. Die Wucherung tritt in den Lymphdrüsen in Form eines malignen Tumors, bei oberflächlichem Sitz etwa in Tonsillen oder in der Darmschleimhaut auch als Ulceration auf. Über die Dauer der Erkrankung ist wegen der Unmöglichkeit der Feststellung des ersten Beginns nichts absolut Sicheres auszusagen. Sie scheint auch sehr zu wechseln. Die *Prognose* ist in allen Fällen absolut infaust, trotz der anfänglich guten Beeinflussbarkeit durch Röntgenstrahlen. Aber die zunehmende und durch nichts aufhaltbare Generalisation des Tumors mit zahlreichen Metastasenbildungen in allen Organen, besonders auch im Skeletsystem, führt immer das tödliche Ende herbei. Histologisch unterscheidet RÖSSLÉ 3 Formen: 1. die unreife celluläre Form, 2. die reifere, fibrillenbildende Form, und 3. gemischtzellige Formen. In allen Fällen überwuchern die mehr oder weniger reifen Retikulumzellen alle anderen Zellelemente der Lymphdrüsen und zerstören so völlig deren Bau. Die Abgrenzung gegenüber entzündlichen Retotheliosen und gegenüber dem Lymphogranulom ist mitunter recht schwierig und erfordert große Erfahrung.

Das **klinische Bild** ist bisher noch nicht zusammenfassend mit allen seinen Variationen und Besonderheiten geschildert, da die Kenntnis des Retothelsarkoms noch zu jungen Datums ist und zunächst rein pathologisch-anatomischer Betrachtung seine Entstehung verdankt. Doch deckt sich das klinische Bild häufig weitgehend mit dem des Lymphosarkoms bzw. der Lymphosarkomatose. Es gibt aber daneben Fälle, bei denen ein sarkomatöser Tumor nicht in Erscheinung tritt und die Erkrankung von vornherein stark generalisiert auftritt (Retothelsarkomatose). Dann liegt klinisch das Bild einer atypischen Lymphogranulomatose vor, wie der folgende von uns beobachtete Fall zeigt:

Der 36jährige Bankbeamte erkrankte Anfang März 1940 mit Schmerzen im Kreuz und in beiden Beinen, sowie in der rechten Hüfte. Gleichzeitig kam es zu einer schmerzhaften Schwellung der Leistendrüsen, zuerst auf der linken, dann auf der rechten Seite. Die Schmerzen wurden wieder etwas besser, aber die Drüsenschwellung nahm zu. Es traten jetzt auch Drüsen am Hals entlang dem Sternocleidomastoideus auf. Dazu kam tägliches Fieber, das abends bis 39° anstieg und gegen Morgen unter starken Schweißausbrüchen wieder abfiel. Er kam dadurch sehr herunter und nahm in 2 Monaten 25 Pfund an Gewicht ab. Im übrigen ergibt die Vorgeschichte außer Kinderkrankheiten, einem Erysipel mit 15 Jahren und häufigen Mandelentzündungen mit Neigung zu Nasenbluten, sowie chronischer Schwellung der Nasenschleimhaut, nichts Besonderes. Er war starker Raucher und Biertrinker.

Befund Ende Mai 1940. Bereits starke Kachexie. In beiden Leistenbeugen kirsch- bis walnußgroße Drüsenpakete. Auf der linken Seite die Narbe einer Probeexcision, welche 14 Tage vor Klinikaufnahme ausgeführt worden ist. Am Hals beiderseits kleinere, derbe, aber überall verschiebliche, nirgends die Drüsenkapsel durchbrechende Lymphdrüsen. Die Leber ist 3 Querfinger unter dem Rippenbogen derb tastbar, die Milz nicht palpabel. Blutbild: Hb. 50%, Ery. 2,5 Millionen, Färbeindex 1,0, Leuko. 20700, davon 4 Jugend, 7 Stabk., 75 Segmentk., 1 Eo., 4 Mono., 10 Lympho. Senkung 141, 145 in der 1. und 2. Stunde. Serumfarbe hell ($E_b = 0,59$), Harnsäure 6,75 mg-%. Die Sternalpunktion ergab nur ein unspezifisches myeloisches Reizmark.

Harn dunkel, hochgestellt, Diazo., Sacch. und Albumen negativ. Urobilinkörper stark positiv. Im Sediment mehrere granulierten Zylinder, viele Leukocyten, einige Ery. Übrige Organbefunde normal.

Die Temperaturkurve zeigte während des 4wöchigen Klinikaufenthaltes einen ausgesprochen wellenförmigen Verlauf, ganz im Sinne des EBSTEINschen Fiebers bei Lymphogranulom. Die Temperaturspitzen erreichten 39,5°. Daneben bestanden heftige Schweißausbrüche, aber kein Hautjucken. Die genaue Untersuchung des Skelets, die wegen der Rücken- und Beinschmerzen durchgeführt wurde, ergab am linken Rand des 3. Lendenwirbels eine ausgesprochene Defektbildung. Unter zunehmendem Verfall trat der Exitus ein. *Autopsie* (O.Ä. Dr. SCHAIRER): Mächtige Schwellung der Lymphknoten in den Leisten, sowie der paraaortalen und der Halslymphknoten; ausgedehnte osteoklastische Nekrosen in der Wirbelsäule mit Zerstörung mehrerer Wirbel. Zahlreiche subpleurale Metastasen; epidurale Metastasen in der linken Scheitelgegend. Hyperplastische Milz, Ödeme und Stauung in der Leber. *Histologisch*: (Abb. 251) In allen untersuchten Lymphknoten völlige Aufhebung des normalen Baues. An Stelle des lymphatischen Gewebes Wucherung aus atypischen großen Zellen. Diese zeigen chromatinarme runde Kerne und ein ziemlich spärliches Protoplasma, das verzweigt erscheint und mit den Nachbarzellen syncytial zusammenhängt. In manchen Bezirken kann man dazwischen noch Leukocyten angehäuft finden. In den Tumorzellen zahlreiche Mitosen. Nirgends Riesenzellen, auch sonst keinerlei Anhaltspunkte für Lymphogranulom.

Epikrise: Klinisches Bild, Fieberverlauf, Blutbild und Knochenmarksbild verhielten sich wie bei Lymphogranulomatose. Erst die histologische Untersuchung ergibt die Diagnose *Retothelsarkom*.

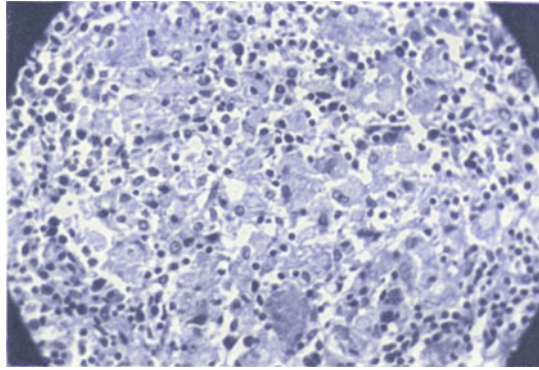


Abb. 251. Retothelsarkomatose; Schnitt durch eine Lymphdrüse (eigene Beobachtung).

Das EWING-Sarkom.

Dieses wurde erstmals 1920 von EWING unter dem Namen endotheliales Myelom oder diffuses Endotheliom als einheitlicher Tumor geschildert und aus der Gruppe der übrigen bösartigen Knochengeschwülste herausgenommen. Erst OBERLING hat dann 1928 erkannt, daß es sich um eine dem Retothelsarkom gleichartige Bildung im Sinne einer malignen Wucherung der Knochenmarksretikulumzellen (Abb. 252) handelt. Im Gegensatz zum Myelom bevorzugt das

EWING-Sarkom ganz ausgesprochen das jugendliche Alter. 70—90% aller Fälle kommen zwischen dem 4. und 25. Lebensjahr vor. Das männliche Geschlecht ist etwa doppelt so häufig befallen wie das weibliche (CHRISTENSEN). Auch die Verteilung des primären Sitzes ist beim EWING-Sarkom eine völlig andere wie beim Myelom (Abb. 253). Es bevorzugt ganz ausgesprochen die langen Röhrenknochen. Die übrige Verteilung geht aus der beistehenden Abbildung (nach GESCHICKTER und COPELAND) hervor. Für die Entstehung scheinen Traumen eine wichtige Rolle zu spielen. Von dem Primärtumor aus kommt es zur Frühmetastasierung in andere Knochen, vor allem in Schädel, Wirbelsäule, Schulterblatt und Schlüsselbein. Gleichzeitig erfolgt eine Aussaat in die regionären Lymphdrüsen. Später erfolgt dann die Metastasierung auch in die inneren Organe,

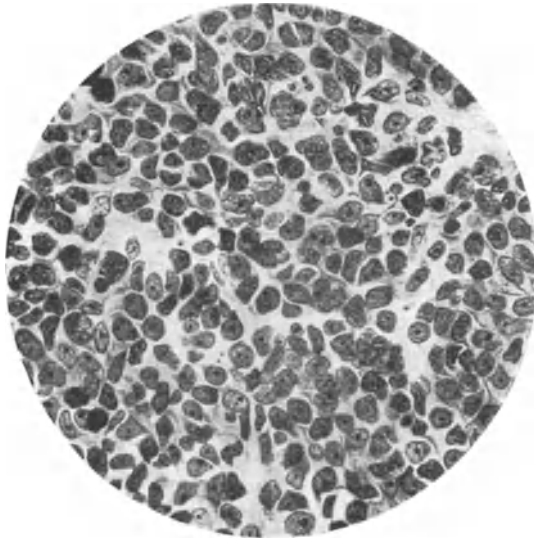


Abb. 252. Mikroskopisches Bild eines EWING-Sarkoms unterhalb der proximalen Tibiametaphyse: In lappiger Anordnung größere Zellfelder aus mittelgroßen, runden Zellen mit großen, bald mehr kompakten, bald mehr bläschenartigen Kernen. (Nach SCHINZ.)

vor allem in die Lungen. Spontanfrakturen sind sehr selten, die Gelenke sind immer frei. Im Blutbild findet sich manchmal eine sekundäre Anämie mit Leukocytose. Im Knochenmarkspunktat fand ROHR in einem Falle zahlreiche jugendliche Retikulumzellen, welche aber nicht in Verbänden vorhanden waren und keine sicheren Zeichen für maligne Entartung boten. (Eigener Befund siehe unten und Abb. 254.) Klinisch ist das Bild meist durch den sichtbaren und palpablen Primärtumor des Knochens, der meist schmerzhaft ist, gekennzeichnet. Im Röntgenbild findet sich die spindelförmige Auftreibung des Knochenschafts ähnlich wie bei zentralen osteogenen Sarkomen. In späteren Stadien wird dann der ganze Knochen zerstört, die Spongiosastruktur verschwindet und die Compacta wird verdünnt. Vielfach wird eine chronische Osteomyelitis angenommen. Ein besonderes Kennzeichen des EWING-Sarkoms ist die hochgradige

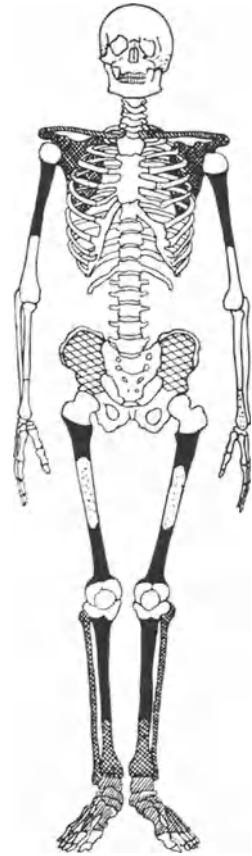


Abb. 253. Verteilung der primären Knochenherde beim EWING-Sarkom. Schwarz = häufigste Lokalisation, kariert = häufige Lokalisation, schräg schraffiert = gelegentliche Lokalisation, punktiert = seltene Lokalisation, weiß = nicht befallene Knochenpartien. Man beachte das Freibleiben der Epiphysen, des Stammes, der Schädelkalotte, des Unterkiefers. (Nach GESCHICKTER und COPELAND.)

Strahlenempfindlichkeit (SCHINZ und UEHLINGER). Trotz der guten Beeinflussbarkeit durch Bestrahlung ist die Prognose sehr ernst. Die durchschnittliche Lebensdauer wird auf 3 Jahre angegeben. Die Metastasierung erfolgt auch noch nach scheinbar vollkommener Vernichtung des Primärtumors.

In einem von mir beobachteten Fall lag ein Tumor des Jochbeins vor, der die ganze Gesichtshälfte mächtig auftrieb. Nach Röntgenbestrahlung vollständige Rückbildung. 6 Monate später scheinbare „Osteomyelitis“ an einer Rippe. Probeexcision hier ergebnislos. Das Sternalpunktat ist in Abb. 254 wiedergegeben. Das ganze Knochenmark ist durchsetzt von primitiven Retikulumzellen, die teilweise an entartete Myeloblasten erinnern, im Gegensatz zu diesen aber zu Riesenzellbildung neigen. Mehrfach sieht man große Zellen mit 3—6 Kernen, die aber denselben Charakter wie die einfachen Zellen aufweisen.

b) Das Myelom (KAHLERSche Krankheit).

Viel älter bekannt als die Retothelsarkome sind diejenigen Geschwülste des Knochenmarks, die man als Myelome bezeichnet und deren nosologische Stellung namentlich von seiten der pathologischen Anatomen stark umstritten war — ein Streit, der erst heute unter dem Eindruck der experimentellen Leukoseforschung und der tieferen Kenntnis der systematisierten und tumorartigen Retikulumzellwucherungen gegenstandslos zu werden beginnt.

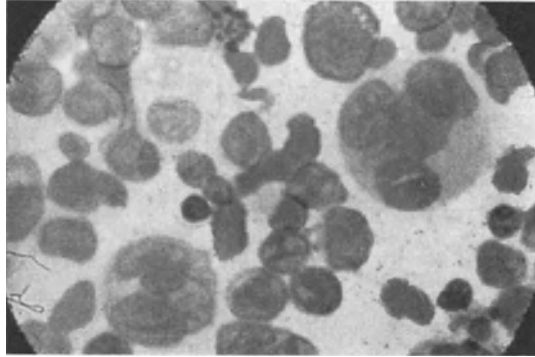


Abb. 254. Sternalmarkpunktat des Knochenmarks bei einem Fall von EWING-Sarkom (myelogenes Sarkom).
(Eigene Beobachtung.)

Geschichtliches. Die Erkennung des Myeloms als einer besondersartigen Knochenmarkserkrankung verdanken wir v. RUSTIZKY, der erstmals 1873 diese Bezeichnung an Hand eines Falles einführte, welcher primär multiple, dem Knochenmarksparenchym homologe und nur auf das Skelettsystem beschränkte Geschwülste aufwies. Histologisch glaubte er einen Aufbau der Myelomknoten aus den beiden Hauptarten der farblosen Blutkörperchen erkennen zu können. In dem Fehlen von Organmetastasen sah er einen wichtigen Unterschied gegenüber myelogenen Sarkomen und zog daraus den Schluß, daß die Myelome gutartige Bildungen seien. Er betrachtete sie als Hyperplasien des Knochenmarks. Das klinische Bild der Krankheit hat zuerst KAHLER 1889 dargestellt. Er sah das Wesentliche der Symptomatologie in dem Vorhandensein multipler, über das ganze Skelettsystem verbreiteter, vom Knochenmark ausgehender Tumoren, die zu Verbiegungen und Frakturen der Knochen führen, heftige Schmerzen auslösen und schließlich mit Anämie und Kachexie enden. Als eine Besonderheit des Myeloms fand er das häufige Vorkommen des BENCE-JONESschen Eiweißkörpers. In der Folgezeit hat man vielfach alle multiplen im Knochenmark sitzenden Geschwülste zu Unrecht als Myelome bezeichnet. Noch HIRSCHFELD unterschied 1925 bei seiner ausführlichen Darstellung zwischen den eigentlichen primären und den sekundären Myelomen, letztere Bezeichnung als Ausdruck für Knochenmarksmetastasen irgendeines unentdeckt gebliebenen malignen Primärtumors. Dieser Begriff des *sekundären Myeloms* ist heute, nachdem die Besonderheit der primären Erkrankung auch klinisch ohne weiteres erkennbar ist und die Diagnose auch *intra vitam* sichergestellt werden kann, völlig entbehrlich und im Interesse der Klarheit auszumerzen.

Den letzten Schritt in der Myelomforschung erbrachte die schon durch WALLGREN angebahnte Erkenntnis, daß das Myelom aus einer einheitlichen bestimmten Zellart aufgebaut ist und daß das lymphocytäre, myelocytäre, myeloblastische, erythroblastische und gemischtzellige Myelom nur auf einer Täuschung der postmortalen histologischen Differenzierung beruht. Die moderne

vitale Punktionstechnik mit ihrer viel besseren Darstellungsmöglichkeit hat mit überraschender Eindeutigkeit die *einheitliche* Natur der Myelomzelle aufgezeigt. Daß diese mit der plasmacellulären Retikulumzelle identisch ist, ist zwar noch nicht einstimmig anerkannt, aber meines Erachtens kaum mehr zweifelhaft. Die Störungen im Eiweißstoffwechsel, die das Myelom besonders charakterisieren, werden erst durch diese Beziehung zur plasmacellulären Retikulumzelle verständlich.

Symptomatologie. Die ersten Erscheinungen, welche die Myelomkranken zum Arzt führen, bestehen gewöhnlich in Schmerzen, die am häufigsten im Rücken und



Abb. 255. Skeletierter Schädel eines Falles von multiplem Myelom. (Nach JELLINEK.)

in der Kreuzbeingegegend, aber auch in der Brust, in den Beinen (Ischias!), in der Schulter und in den Armen lokalisiert sind und zunächst meist als rheumatische angesehen werden. Jedoch macht die große Hartnäckigkeit und ihre Resistenz gegen antirheumatische Mittel auf das Besondere ihrer Natur aufmerksam. Dazu kommt bald eine ausgesprochene Druck- und Klopfempfindlichkeit der befallenen Knochen; diese zeigen in der Folgezeit allmählich zunehmende Deformierungen: die Wirbelsäule und der Brustkorb sinken zusammen, am Schädeldach finden sich tumorartige Auftreibungen, nicht selten kommt es zu Spontanfrakturen. Oft bemerken die Kranken ihr Leiden zuerst an einer Gangstörung, die ihre Ursache in einer Kompression des Rückenmarks oder der austretenden Nervenwurzeln findet. Die Gangstörung kann schon deutlich sein, bevor ausgesprochene neurologische Ausfälle vorliegen. Unter den Fällen der Medizinischen Klinik wurde bezeichnenderweise ein solcher Fall mit der Diagnose „hysterische Gangstörung“ eingeliefert.

Befund. Der Allgemeinzustand leidet im Beginn noch wenig. Es besteht oft nur eine leichte Schwäche oder eine Gewichtsabnahme. Erst die späteren Stadien führen zu ausgesprochener Kachexie. Fieber fehlt meist oder ist nur durch Komplikationen bedingt.

Im Mittelpunkt des klinischen Befundes stehen die *Veränderungen des Skelettsystems*. Die Knochenmarkstumoren rarefizieren den Knochen, so daß große Löcher (Abb. 255 und 256) entstehen. Die Häufigkeit der Lokalisation in den einzelnen Teilen des Skelets geht am besten aus der beistehenden Abb. 257, S. 512 hervor, welche ich der Arbeit von GESCHICKTER und COPELAND entnehme. Am häufigsten sind also Wirbelsäule [hier aber hauptsächlich die *Wirbelkörper* und nicht die Dornfortsätze im Gegensatz zu Tumormetastasen (LEMMERZ)] und Rippen, Schädeldach und Sternum befallen. Die Knochentumoren führen zu den schon erwähnten Knochenschmerzen, zur Druck- und Klopfempfindlichkeit. Im weiteren Fortschreiten kommt es zu Verbiegungen, Deformierungen

in der Kreuzbeingegegend, aber auch in der Brust, in den Beinen (Ischias!), in der Schulter und in den Armen lokalisiert sind und zunächst meist als rheumatische angesehen werden. Jedoch macht die große Hartnäckigkeit und ihre Resistenz gegen antirheumatische Mittel auf das Besondere ihrer Natur aufmerksam. Dazu kommt bald eine ausgesprochene Druck- und Klopfempfindlichkeit der befallenen Knochen; diese zeigen in der Folgezeit allmählich zunehmende Deformierungen: die Wirbelsäule und der Brustkorb sinken zusammen, am Schädeldach finden sich tumorartige Auftreibungen, nicht selten kommt es zu Spontanfrakturen. Oft bemerken die Kranken ihr Leiden zuerst an einer Gangstörung, die ihre Ursache in einer Kompression des Rückenmarks oder der austretenden Nervenwurzeln findet. Die Gangstörung kann schon deutlich sein, bevor ausgesprochene neuro-

und Spontanfrakturen, die oft merkwürdig gut abheilen, was man mit dem hohen Kalkgehalt des Blutes in Zusammenhang gebracht hat. Eine weitere Folge ist eine meist mechanisch bedingte Schädigung der benachbarten Teile des Nervensystems, wie des Gehirns, des Rückenmarks und der austretenden Nervenwurzeln, wodurch eine große Zahl neurologischer Erscheinungen, angefangen von Schmerzen und Sensibilitätsstörungen bis zu schweren motorischen Lähmungen, nicht selten in Form einer totalen Querschnittsmyelitis hervorgerufen werden. Blasen- und Mastdarmstörungen, auch Priapismus gehören

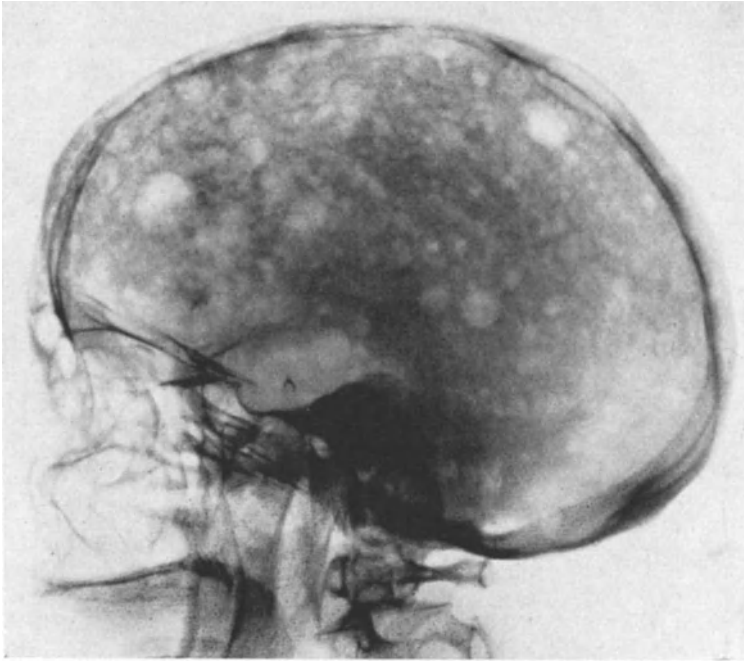
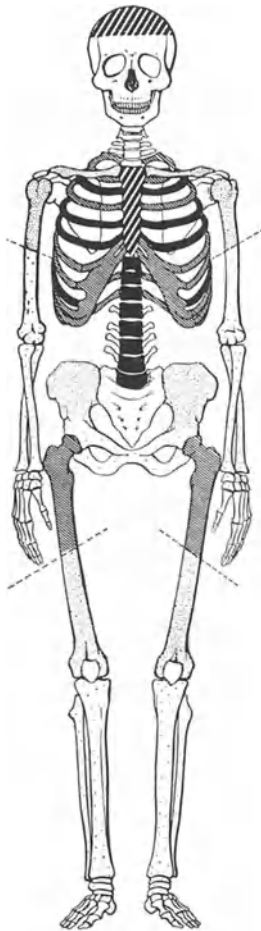


Abb. 256. Röntgenbild des Schädels bei Myelom.

mit zu diesem Bilde. Im Röntgenbefund sind die meist scharf begrenzten Aufhellungen, besonders am Schädeldach (Abb. 256) sehr deutlich, wenn auch oft nicht von Carcinometastasen unterscheidbar. Die Gelenke sind auffallend häufig arthritisch verändert. An den übrigen Organen sind die nicht seltenen Pleuritiden, vielleicht hervorgerufen durch Übergreifen von Myelomherden in den Rippen und die auffällig häufigen Pneumonien bemerkenswert. Die *Haut* zeigt im Gegensatz zu den Leukämien nur seltene und meist unspezifische Veränderungen in Form ekzemartiger Effloreszenzen. SCHEINKER beschrieb sklerodermische Veränderungen mit gleichzeitiger Polyneuritis, was er auf toxische Einflüsse zurückführt. KREIBICH fand an Nase und Lippen, später auch an Arm und Bein und am harten Gaumen spezifische Plasmocytome bei einem Myelomfall.

Diagnostisch von besonderer Bedeutung sind die *Störungen des Eiweißstoffwechsels*, welche für das Myelom sehr charakteristisch, ja pathognomonisch sind. Am längsten bekannt ist das Auftreten des *BENCE-JONESSchen Eiweißkörpers* (1848) im Harn, der zwar bei weitem nicht in allen Fällen, aber doch relativ häufig bei Myelomkranken gefunden wurde. Wie MAGNUS-LEVY gezeigt hat, wird er in den Myelomzellen selbst produziert, denn man findet

in den Zellen manchmal Krystalle, welche alle Eigenschaften dieses Eiweißkörpers besitzen und sich auch spontan im Harn und Serum bilden können (PACKALÉN). Seine Ausscheidung nimmt mit der Ausdehnung der Myelome häufig zu, kann aber im kachektischen Stadium wieder zurückgehen. Die



■ sehr häufig

▨ häufig

■ mittel oft

■ wenig oft

■ selten

..... Grenzen des roten und des Fettmarks.

Abb. 257. Verteilung der Myelomherde am Skelettsystem. (Nach GESCHICKTER und COPELAND.)

Produktion dieses pathologischen Eiweißkörpers, der bekanntlich daran erkannt wird, daß er schon beim Erwärmen auf 56° ausfällt und beim weiteren Erhitzen wieder in Lösung geht, hängt zum Teil auch von der Eiweißzufuhr ab. Mit Steigerung des Eiweißumsatzes, sei es durch exogene Mehrzufuhr oder durch erhöhten endogenen Eiweißzerfall, wie bei fieberhaften Erkrankungen, nimmt auch die Ausscheidung des BENCE-JONESSchen Eiweißkörpers zu (MAGNUS-LEVY, bestritten von MAINZER). Unter den Nahrungsmitteln steigert Leber die BENCE-JONESSche Albuminurie am stärksten. MAGNUS-LEVY hat berechnet, daß bis zu $\frac{1}{5}$ des Gewichtes der Myelomgeschwülste BENCE-JONESScher Eiweißkörper gebildet werden kann. Außer diesem pathologischen Eiweiß werden auch normale Eiweißkörper fast regelmäßig im Harn der Myelomkranken gefunden. In unseren eigenen 7 Fällen war niemals BENCE-JONESScher Eiweißkörper nachweisbar, dagegen einmal Albumosen und immer normale Eiweißkörper. Diese *Proteinurie* scheint also ein weitgehend konstantes Symptom der Erkrankung zu sein. Man hat sie vielfach als Folge einer Nierenläsion aufgefaßt. THANNHAUSER und KRAUSS haben die Meinung vertreten, daß diese Nierenläsion als eine tubuläre Nierenschädigung aufzufassen sei, welche durch den BENCE-JONESSchen Eiweißkörper hervorgerufen wird. Tatsächlich kann man im Tierexperiment durch wiederholte Injektionen dieses Eiweißkörpers tubuläre Nierenveränderungen erzeugen und solche sind auch bei Myelomkranken meist in Form trüber Schwellung der Nierenkanälchenepithelien gefunden worden (THANNHAUSER und KRAUSS, LOEHLEIN, WALTER u. a.). Die BENCE-JONESSche Nephrose kann bei weiterem Fortbestehen in eine echte nephrotische Schrumpfniere mit urämischen Erscheinungen übergehen. Aber schon ASCHOFF hat bei Nachuntersuchung durch BOHNENKAMP des von THANNHAUSER und KRAUSS beschriebenen Falles gezeigt, daß es sich dabei nicht um eine nephrotische, sondern um eine hydronephrotische Schrumpfniere handelte. Diese Auffassung hat neuerdings EHRICH bestätigt. Er konnte zeigen, daß die Nierenveränderungen durch Verstopfung der Harnkanälchen mit BENCE-JONESSchen Eiweißzylindern hervorgerufen sind. Die Tubuli erwiesen sich oberhalb der Zylinder

als stark erweitert, ebenso die glomerulären Kapselräume. Es kommt also zu einer Hydronephrose in den einzelnen Nephronen (Nephrohydrose) mit sekundärer Atrophie und Narbenbildung. Das BENCE-JONESSche Protein tritt ähnlich wie

das Hämoglobin aus kolloidchemischen Gründen ungehindert durch das Nierenfilter hindurch. MAINZER konnte nachweisen, daß alle Eiweißkörper mit einem isoelektrischen Punkt von mehr als pH 6,0—6,6 die Nierengrenzflächen passieren. Das BENCE-JONESSche Protein hat ähnlich wie das Hämoglobin einen isoelektrischen Punkt zwischen 6,6 und 7,0, während der isoelektrische Punkt der gewöhnlichen Eiweiße unter 6,0 liegt. Diese treten also nur dann in den Harn über, wenn die Nierengrenzflächen geschädigt sind.

Ein weiterer, sehr charakteristischer Eiweißstoffwechselfund des Myeloms betrifft den Eiweißgehalt des Blutserums. Seitdem W. H. VEIL 1927 (in einer brieflichen Mitteilung an Professor BENNHOLD, Hamburg) erstmals auf die hochgradige Proteinämie der Myelomkranken aufmerksam gemacht hat, ist dieser Befund immer wieder erhoben worden (BÖNNINGER, NOOTHOVEN, v. GOOR, NIELSEN, GROS, GRUT, ALDER, FELLER und FOWLER u. a.). In unseren eigenen Fällen war der Eiweißgehalt des Blutserums wie in Tabelle 25 angegeben.

Es findet sich also in sämtlichen Fällen eine Eiweißvermehrung, die manchmal außergewöhnliche Ausmaße annimmt, wie im Falle 1 bis auf das Doppelte der Norm. Die Veränderung des Serumeiweißes ist aber nicht nur eine quantitative, sondern auch eine qualitative. Die grobdispersen Eiweißkörper sind vermehrt, vor allem die Globuline und Pseudoglobuline (SCHUPPLI). Man findet deshalb auch im Serum der Myelomkranken positive patho-

Tabelle 25. Tabelle des Eiweiß- und Calciumgehaltes, sowie der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit bei Myelomkranken.

Fall Nr.	Eiweiß-Gehalt des Blutserums in g-%	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit in der 1. Stunde nach WESTERGREEN	Calciumgehalt des Blutserums in mg-%
1	14,0	—	—
2	12,1	98	15,9
3	8,5	83	—
4	10,5	123	10,7
5	10,5	99	11,2
6	11,8	156	—
Normalwerte 7—8		1—5	9—11

logische Eiweißreaktionen, wie die TAKATA-Reaktion und die Formolgelreaktion. Im engsten Zusammenhang damit steht die enorme Beschleunigung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, die ebenfalls in allen unseren Fällen sehr ausgeprägt war (s. obestehende Tabelle). Auch ALDER berichtet, daß das Blut im Senkungsröhrchen schon innerhalb weniger Minuten zu groben Partikeln agglutiniert und rasch sedimentiert, so daß in einem seiner Fälle in 15 Minuten eine Senkung von 157 mm eintrat. Auch BÖNNINGER teilt mit, daß infolge der außerordentlich raschen Agglutination der Erythrocyten eine Zählung derselben mit der Zählkammer in einem Falle unmöglich war. Solche Beobachtungen, die schon der praktische Arzt machen kann, können schon frühzeitig auf die Diagnose eines multiplen Myeloms aufmerksam machen. Ein weiteres Zeichen der schweren Veränderung des Eiweißstoffwechsels beim Myelomkranken ist darin zu suchen, daß das Myelom viel häufiger als alle anderen Geschwülste zu amyloider Entartung führt. MAGNUS-LEVY berichtet über 19 Fälle von Amyloid bei Myelom aus der Literatur, was bei der großen Seltenheit der Erkrankung doch sehr beachtenswert ist. Weitere Fälle nach ihm wurden von VOLLAND, RANDALL, ROSENHEIM und WRIGHT, STADLER mitgeteilt. Das Amyloid findet sich dabei in allen Organen, vorzugsweise aber im Verdauungskanal und in den Geschwulstknotten selbst. Nicht selten kommt es dabei zu Amyloidtumoren, welche kaum noch Zellen enthalten, aber ursprünglich Myelomknotten darstellen. Dagegen fehlt beim Myelomamyloid meist die große Infiltration von Leber und Milz, die sonst das Amyloid kennzeichnet. MAGNUS-LEVY glaubt, daß das Amyloid beim Myelom sich vom BENCE-JONESSchen Eiweißkörper ableite, eine These, gegen die STADLER auf Grund eines von ihm beobachteten Falles, welcher trotz

ausgedehnten Amyloids keinen BENCE-JONESSchen Eiweißkörper aufwies, Stellung nimmt. Mir ist es wahrscheinlicher, daß das Amyloid einer pathologischen Eiweißstoffwechselfunktion der retikulären Plasmazellen seinen Ursprung verdankt, können wir doch bei allen Prozessen, die zu Amyloid führen, eine Veränderung der Retikulumzellen und besonders der plasmacellulären Formen im Knochenmark nachweisen.

Aus all den geschilderten Eiweißstoffwechselveränderungen geht jedenfalls eindeutig hervor, daß bei der Myelomkrankheit, und zwar nur bei dieser, eine Überproduktion von Eiweißstoffen, verknüpft mit einer Bildung pathologischer Eiweißstoffe, vorliegt. Die Ursache dafür ist zweifellos in der pathologischen Wucherung derjenigen Zellen zu suchen, welche mit der Eiweißkörperbildung zu tun haben.

Damit kommen wir zur Besprechung der *morphologischen Blut- und Knochenmarksbefunde*. Der konstanteste Befund im peripheren Blut ist in einer meist hypochromen, selten auch hyperchromen Anämie zu suchen. Sie findet sich in 80—90% aller Fälle; in den finalen Stadien wohl immer. Als Zeichen der Markschädigung treten im peripheren Blut vereinzelt Normoblasten und Erythroblasten auf. Manchmal bietet die Myelomanämie bei gleichzeitiger Leukopenie und Thrombopenie das Bild einer aplastischen Anämie, die wohl unschwer als Folge der weitgehenden Zerstörung des Knochenmarks durch die Myelomknoten und durch die gleichzeitige diffuse Durchsetzung mit Myelomzellen zu deuten ist. Das weiße Blutbild zeigt in der Mehrzahl der Fälle nichts Besonderes. Eine mäßige Leukocytose mit Linksverschiebung bis zu Myelocyten wurde mehrfach beobachtet. Vereinzelt wurden auch Leukopenien gesehen. Doch sind alle diese Veränderungen völlig gesetzlos und unspezifisch. In einer kleineren Zahl von Myelomfällen finden sich jedoch die spezifischen Myelomzellen auch im peripheren Blut (WALLGREN, FLEISCHHACKER und KLIMA, SCHILLING und WOHLBERG, ZADEK u. a.). Viel eindeutiger als der Blutbefund ist jedoch der *Knochenmarksbefund*. Während in der älteren pathologisch-anatomischen Literatur zahlreiche Zellarten für die Zusammensetzung des Myeloms in Anspruch genommen wurden (Myelocyten, Lymphocyten, Myeloblasten, Erythroblasten und Plasmazellen), hat die moderne vitale Markuntersuchung bei allen Autoren einen absolut einheitlichen Befund ergeben, so daß heute an dem einheitlichen Aufbau des Myeloms aus einer einzigen Zellart nicht mehr gezweifelt werden kann (WALLGREN, ZADEK, SCHULTEN, HENNING, ROHR, FLEISCHHACKER und KLIMA, KUTHAN u. v. a.). Die einheitliche Myelomzelle, welche bis zu 50% aller Knochenmarkszellen ausmachen kann und manchmal im Punktat auch in Verbänden gefunden wird, zeigt morphologisch die nächste Verwandtschaft zur retikulären Plasmazelle, von der sie nur durch die Kriterien der malignen Entartung unterschieden ist (starke Zellpolymorphie, stark erhöhte Kernkörperchen-Kernrelation, stark wechselnder Differenzierungsgrad mit häufig sehr unreifen Zellformen). Auf den starken Differenzierungswechsel ist neben den Schwierigkeiten der Zelldiagnostik im postmortal gewonnenen Gewebsbild der Irrtum der verschiedenen Zellauffassung in früherer Zeit zurückzuführen. Die viel bessere Möglichkeit der vitalen Zelldiagnostik hat diesen Irrtum beseitigt. Die Plasmazellnatur der Myelomzelle wird heute auch von allen führenden Pathologen anerkannt. Freilich findet sich bei RÖSSLE und APTZ und anderen Pathologen noch ein Relikt der alten Vorstellung darin, daß sie die Plasmazelle vom Myeloblasten ableiten. Dazu ist zu sagen, daß die Plasmazelle einen konstanten physiologischen Befund nicht nur des Knochenmarks, sondern auch der Milz und bei manchen Reaktionen auch der Lymphknoten darstellt. Weiterhin sehen wir bei Wucherungen des myeloischen Gewebes niemals eine Plasmazellvermehrung, sondern eher -vermin-

derung. Ferner unterscheiden sich die aus Myeloblasten gebauten Geschwülste zelldiagnostisch eindeutig von den Myelomen, wenn auch unreife Myelomzellen manchmal myeloblastenähnlich aussehen können. Aber auf der anderen Seite sehen wir vielfache Übergänge von lymphoiden Retikulumzellen zu Plasmazellen, und selbst bei manchen Myelomen kommen Zellen vor, die mehr den lymphoiden Retikulumzellen als den eigentlichen Plasmazellen gleichen (lymphoid-plasmacelluläre Myelome ROHRs). Ferner sind die Myelomzellen, ebenso wie die

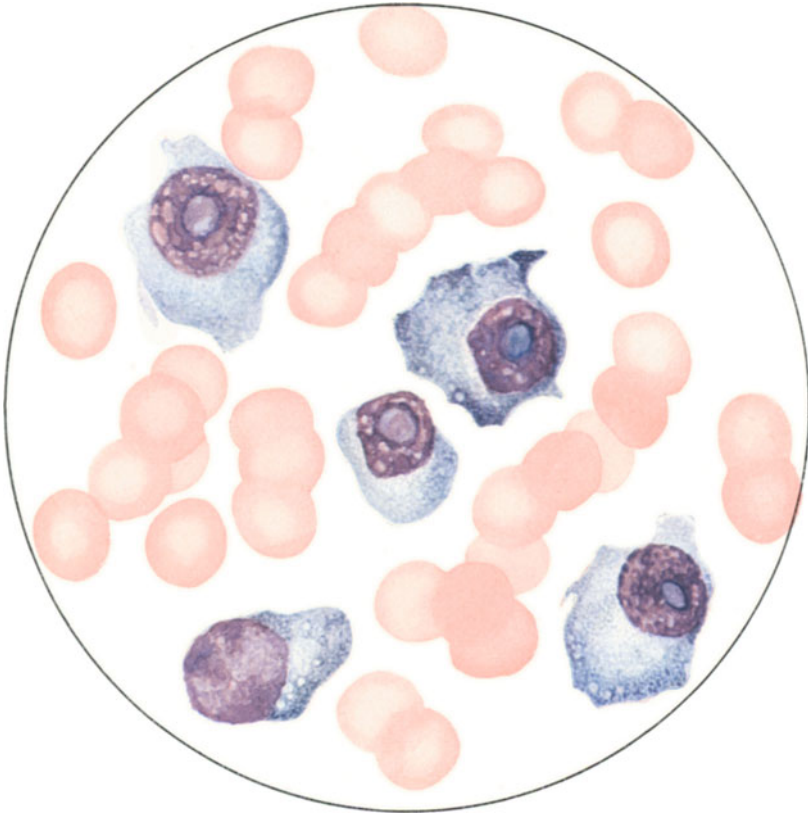


Abb. 258. Knochenmarkspunktat bei Myelom. Man beachte den großen Nucleolus in den meisten Zellkernen als Zeichen maligner Entartung der Plasmazellen.

plasmacellulären Retikulumzellen, unter physiologischen Bedingungen keine Blutzellen, sondern seßhafte Zellen. Myeloblastenwucherungen führen aber gewöhnlich zu Ausschwemmungen im Blut, d. h. zur Leukämie. Das Myelom dagegen zeigt dieses Verhalten nur in den seltensten Fällen. Alle diese Gründe sprechen dafür, daß die Myelomzellen bzw. Plasmazellen des Knochenmarks keine Blutzellen sind, sondern dem seßhaften Retikulumzellsystem angehören. Sie haben ja auch ihrer Funktion nach im Blute selbst nichts zu suchen, sondern geben nur die von ihnen gebildeten Eiweißstoffe an das periphere Blut ab.

In morphologischer Hinsicht sind die Myelomzellen (Abb. 258) den Plasmazellen sehr ähnlich, wenn auch nicht mit ihnen identisch. In bezug auf die tiefblaue Färbung des Protoplasmas, das oft Vakuolen enthält, ferner in bezug auf den meist randständig sitzenden, manchmal radspeichenartigen Kern mit

perinukleärer Aufhellung stimmen die meisten Myelomzellen mit den Plasmazellen überein. Dagegen sind die Myelomzellen meistens viel größer; ihr Durchmesser erreicht $20\ \mu$ und mehr. Die Zellabgrenzung ist unschärfer, oft liegen sie in Verbänden. Vielfach machen die Myelomzellen einen unreiferen Eindruck. Eine Granulation fehlt fast stets, AUER-Stäbchen kommen vor. Die Oxydase-reaktion ist stets negativ. Auch der *Kern* ist meist viel größer als bei den Plasmazellen und erreicht bis zu $10\ \mu$ Durchmesser. Manchmal sind 2 und 3 Kerne in einer Zelle enthalten. Die oft großen Kernkörperchen sind nach ZADEK als Zeichen der malignen Entartung anzusehen. Dazu kommt die starke Größenpolymorphie auch im einzelnen Fall und der stark differierende Reifungsgrad. Die unreifsten Myelomzellen erinnern an Myeloblasten, was zur Hypothese der schon oben erwähnten myeloblastischen Genese der Myelomzellen geführt hat. Die Ableitung der Myelomzelle von der Plasmazelle ist nicht nur morphologisch, sondern auch funktionell gesichert. Die beschriebenen Störungen im Eiweißstoffwechsel finden sich nämlich nicht nur beim Myelom, sondern in seltenen Fällen auch bei extremer Vermehrung der Plasmazellen aus anderen, *reaktiven* Ursachen, wie z. B. beim Lymphogranuloma inguinale (GSELL). Auf Grund all der besprochenen Befunde kann meines Erachtens an der Auffassung, daß das Myelom eine Wucherung maligne entarteter retikulärer Plasmazellen darstellt, kaum mehr ein Zweifel bestehen. Nur diese Auffassung erklärt zwanglos alle beim Myelom beobachteten Erscheinungen.

Myelom und Kalkstoffwechsel. Anhangsweise seien hier noch die Veränderungen im Kalkhaushalt genannt, welche mit denen aller knochenauflösenden Prozesse identisch sind. Die starke Kalkresorption, die bei der Arosion des Knochens durch die Myelomknoten vor sich geht, führt zur Erhöhung des Serumkalks, der manchmal sogar, wie in Fall 2 der Tabelle S. 513 extrem hohe Werte erreicht. Dieselben Beobachtungen wurden auch von MAGNUS-LEVY gemacht. Die Überschwemmung des Organismus mit dem aus dem Knochen gelösten Kalk macht sich auch in Kalkablagerungen in den Organen, wie Nieren, Lungen, Uterus, Milz bemerkbar. Auch ist die Kalkausscheidung im Stuhl und Harn gesteigert. Alle diese genannten Veränderungen sind jedoch für das Myelom *nicht* spezifisch, sondern kommen auch bei ausgedehnter Knochenmarkscarcinose vor.

Myelom und Plasmazellenleukämie. *Diffuses Myelom, Wesen des Myeloms.* Es wurde bereits erwähnt, daß vereinzelte Plasmazellen im peripheren Blut beim Myelom nicht selten und bei eigens darauf gerichteter Aufmerksamkeit vielleicht sogar häufiger beobachtet werden. Es gibt nun vereinzelte Fälle, bei denen die Plasmazellausschwemmung außerordentlich stark auftritt, so daß die periphere Leukocytenzahl leukämische Grade erreicht. Wohl einer der ersten veröffentlichten Fälle dieser Art ist der von GLUZINSKI und REICHENSTEIN (1906), welcher 39400 Leukocyten, darunter 72% Plasmazellen im peripheren Blute aufwies. Unter unserem eigenen Material findet sich ein Fall von typischem multiplen Myelom mit 80500 Leukocyten, darunter 78% „stark basophile an Myeloblasten erinnernde Zellen“, die wir heute retrospektiv wohl mit Recht als jugendliche Plasmazellen deuten dürfen. Von diesen Myelomen mit leukämischer Plasmazellausschwemmung bis zu den rein diffusen und nicht mehr tumorartig sich ausbreitenden reinen Plasmazelleukämien (Fall OSGOOD und HUNTER, Fall LACHNIT und WALTERSKIRCHEN u. a.) finden sich zahlreiche Übergänge. Diese Beobachtungen sind für die Auffassung des Wesens des Myeloms wichtig. Sehen wir doch gerade bei dieser Erkrankung das Nebeneinander von tumorartiger knotiger Wucherung und diffuser Ausbreitung im Knochenmark mit oder ohne leukämische Zellausschwemmung besonders häufig. So wurden mehrfach Myelome ohne knotige Wucherungen beschrieben und diese „diffus infiltrierende

Form“ als eine besondere Spielart der Erkrankung angesehen (BERBLINGER, SPILLER und REVETAS, WEISSENBACH und LIÈVRE u. a.). Das Skelet zeigt dabei keinerlei umschriebene Veränderungen, sondern ist nur im ganzen meist etwas osteoporotisch. SPILLER und REVETAS sind der Meinung, daß dieses diffuse Myelom das Vorstadium der tumorösen Erkrankung sei. Tatsächlich hat die moderne Knochenmarkspunktion gezeigt, daß bei jedem knotigen Myelomfall eine diffuse Durchsetzung des Marks mit den typischen Myelomzellen vorliegt. Denn es ist klar, daß die von allen Autoren in zahlreichen Fällen erhaltenen positiven Markbefunde nicht durch ein zufälliges Treffen von einzelnen Myelomknoten im Sternum gewonnen worden sind, wie APITZ richtig folgert. Das Myelom wächst also nicht nur knotig, sondern immer auch diffus. Die Frage, ob das Myelom ein leukämieartiger oder tumoröser Prozeß sei, ist also falsch gestellt. Es liegen die beiden Prozesse nebeneinander vor und beweisen damit wiederum die Wesensgleichheit beider Erkrankungen, wofür die experimentelle Leukoseforschung so viele Beweise erbracht hat.

Solitäre Myelome. Sehr selten sind solitäre Myelomknoten ohne Generalisation beschrieben worden (ROWLAND, HANCE, COLEY, WALTHARD, RUTISHAUSER u. a.). Die Exstirpation solcher isolierter Knoten hat angeblich vollkommene Heilung gebracht. Die Verhältnisse liegen also ähnlich wie beim Lymphogranulom, das auch in seltenen Fällen isoliert vorkommen soll. Ob es sich dabei wirklich um Frühstadien des generalisierten Prozesses handelt oder aber eine davon wesensverschiedene gutartigere Erkrankung vorliegt, ist an Hand des bisher vorhandenen Beobachtungsgutes nicht sicher entscheidbar. Eine kritische Durchsicht der bisher veröffentlichten Fälle von solitärem Myelom durch MAGNUS-LEVY ergab nach dessen Meinung keinen einzigen wirklich beweisenden Fall dafür. APITZ, der selbst 2 Fälle gesehen hat, ist vom Vorkommen des solitären Myeloms und seiner Wesensgleichheit mit dem multiplen Myelom überzeugt.

Vorkommen des Myeloms, Alter, Geschlecht und Rasse. Das Myelom ist eine Erkrankung des mittleren und höheren Alters. Nach der großen Statistik von GESCHICKTER und COPELAND, die sich auf 400 Fälle gründet, liegen 80% aller Fälle zwischen 40 und 70 Jahren. Jüngere Fälle sind sehr selten und verdienen eine kritische Prüfung, die leider manchmal mangelt. Das gilt besonders für die kindlichen Myelomfälle, die meist einer strengen Kritik nicht standhalten. Nach LAURENTIUS sind erst 4 Beobachtungen im Kindesalter bekannt geworden. Ich selbst glaubte einmal einen kindlichen Fall zu sehen, der zunächst röntgenologisch und klinisch als Myelom gedeutet wurde, sich aber nachher als knochenmetastasierendes, kleines Bronchialcarcinom herausstellte. Typischerweise fehlte die Hyperproteinämie. Das männliche Geschlecht überwiegt bei der Myelomkrankheit nach WALLGREN mit 66%, nach GESCHICKTER mit 70%. Rassische Unterschiede sind nicht bekannt. MAGNUS-LEVY fand Befundberichte über Erkrankungen bei Neger, Chinesen und Indern.

Myelom und Trauma. In ihrer großen Statistik fanden GESCHICKTER und COPELAND in $\frac{1}{5}$ aller Berichte Unfälle erwähnt, was bei einer Erkrankung, die gerade das Skelet betrifft, nicht wundernehmen mag. Denn die Skeleterkrankung wird vielfach solange latent bleiben, bis eine traumatische Einwirkung sozusagen als Belastungsprobe die verminderte Resistenz offenbart. Dem Laien erscheint dann das Trauma als Ursache der Erkrankung, denn er fühlt sich ja erst seit dem Tage des Traumas oder einige Zeit danach krank. Daß in unfallgesetzlicher Beziehung dieser Zusammenhang nicht besteht, liegt bei der von vorneherein multipel auftretenden Erkrankung auf der Hand. Es stehen deshalb alle Autoren auf dem Standpunkt, daß die Entdeckung multipler Myelome bei einem fraglichen Unfallschaden des Skelets den Unfall als Ursache der Erkrankung

ausschließt (LAESEKE, SIMMONDS, WINKLER, VERSÉ u. a.). Von HECKER und THEWS weisen neuerdings an Hand von zwei von ihnen entdeckten Myelomfällen, die in der besprochenen Weise falsch begutachtet worden waren, auf die große Bedeutung einer gründlichen röntgenologischen Durchuntersuchung des gesamten Skelets hin.

Verlauf und Prognose. Die Prognose des Myeloms ist stets infaust. Die Krankheitsdauer schwankt von der ersten Feststellung an zwischen 3 und 7 Jahren. Vorübergehende länger dauernde Stillstände kommen vor. Den meisten Fällen geht eine ziemlich lange, vielleicht jahrelange Latenzzeit voraus. Die Fälle von „akutem“ Myelom sind in der Mehrzahl nur späte Manifestationen eines bei genauester Anamnese viel länger schon erkennbaren Leidens. Der Tod erfolgt im kachektischen Stadium, häufig mit einer finalen Pneumonie oder einer Infektion der Harnwege infolge der Rückenmarksstörungen, auch an Amyloid oder Urämie.

Diagnose und Differentialdiagnose. Während noch HIRSCHFELD 1925 in seinem Referat zu dem Ergebnis kommt, daß mit unseren heutigen Hilfsmitteln immer nur die Diagnose „multiple, im Skelettsystem verbreitete Tumoren“, niemals aber mit Sicherheit die histologische Diagnose Myelom gestellt werden könne, hat uns die Untersuchung der Eiweißstoffwechselstörungen, vor allem aber die Sternalpunktion wesentlich weiter geführt. Auf Grund dieser Methode ist die Diagnose Myelom heute mit der Sicherheit des pathologischen Anatomen, ja auf Grund der Überlegenheit der vitalen Zellfärbung sogar noch mit größerer Sicherheit zu stellen. Alle früheren differentialdiagnostischen Überlegungen wie Knochenmarkscarcinose, Sarkome und Endotheliome scheiden heute auf Grund des Sternalmarkbefundes ohne weiteres aus. Dagegen sind neue Irrtumsmöglichkeiten gerade auf Grund dieser Methode in den Vordergrund gerückt, wie die reaktive Plasmazellvermehrung bei Lymphogranuloma inguinale oder Lymphogranulomatose. Die Betrachtung des klinischen Bildes, vor allem die Beobachtung von Lymphdrüenschwellungen, die durchaus nicht ins Bild des Myeloms gehören, werden vor solchen Fehldiagnosen schützen. Gegenüber Myeloblastosen spricht im Zweifelsfalle die leicht feststellbare Hyperproteinämie stets für Myelom.

Therapie. Ein spezifisches Heilmittel gegen das Myelom existiert bis heute nicht. Auch die Röntgenbestrahlung zeitigt nicht diejenigen Erfolge, die wir bei anderen Geschwülsten des Knochens sehen. Das Myelom ist verhältnismäßig strahlenresistent. Trotzdem wird man immer wieder auf die Bestrahlung zurückgreifen, da sie mitunter schmerzlindernd wirkt und andere Heilmethoden kaum zur Verfügung stehen. Chirurgische Eingriffe kommen nur in Frage, um örtliche Komplikationen, wie Kompression des Rückenmarkes oder der Nervenwurzeln, zu beseitigen. Schon THOMAS berichtete 1901 über 2 Heilungen einer durch Myelom bedingten Paraplegie durch Laminektomie; ähnliche Erfolge sind immer wieder veröffentlicht worden. Man wird zu dem Eingriff um so eher ermutigt, als fast nie deutliche Rezidive auftreten, auch wenn Reste des Geschwulstknotens zurückbleiben. Es drückt sich darin die geringere Malignität der Myelomwucherung gegenüber den eigentlichen bösartigen Tumoren aus. Neben der Röntgenbestrahlung ist auch die Behandlung mit Thorium X oder Radium versucht worden, ohne überzeugende Erfolge. Im übrigen kommt alles auf die Kräftigung des Gesamtorganismus, auf gute Pflege, die besonders auch die Verhütung von Spontanfrakturen zu berücksichtigen hat, an.

e) Extramedulläre Plasmocytome.

Seit Kenntnis der Plasmazellnatur der Myelome haben die seltenen Fälle von extramedullär gelegenen Tumoren, die sich ebenfalls aus Plasmazellen auf-

bauen, besonders hinsichtlich eines Zusammenhanges mit Myelomen an Interesse gewonnen. So fand KREIBICH bei einem Kranken mit multiplen Myelomen gleichzeitig Plasmocytome an Nase und Lippen, später auch an Armen und Beinen, sowie im harten und weichen Gaumen. Er glaubt, daß die extramedullären Tumorbildungen in diesem Falle nicht metastatisch, sondern unabhängig von den Skelettumoren entstanden sind. Eine primäre Entstehung erscheint für die gar nicht so sehr seltenen Plasmocytome der Conjunctiva (SCHWARZKOPF u. a.) erwiesen. ZIMMERMANN beschrieb ein solches Plasmocytom von Kindskopfgröße in der Schenkelbeuge. JACKSON fand ein Plasmocytom der Lymphdrüsen, bei dem es 8 Jahre später zu Myelombildungen im Knochen kam. Man ersieht daraus, daß die extramedullären Plasmazellen mit den myeloischen Plasmazellen engst verwandt sind, und man kann daraus einen weiteren Beweis der nicht myeloblastären Genese ableiten. Mehrfach wurden auch Amyloidablagerungen in solchen extramedullären Plasmazellgeschwülsten gesehen. Über die diffuse Infiltration der Lymphdrüsen, der Milz und der Leber bei der Plasmazellenleukämie und der plasmacellulären Aleukämie wurde bereits oben S. 499 berichtet. Auch diese Fälle zeigen, daß es berechtigt ist, von einem System zu sprechen, welches die medullären und extramedullären Plasmazellen umfaßt, wenn natürlich auch eine gewisse Verschiedenheit je nach dem Sitz vorhanden ist.

D. Schlußbetrachtung der leukotischen und tumorartigen Erkrankungen des leukocytären und retikuloendothelialen Systems (Hämoblastosen). — Kombinierte Erkrankungen.

Die bisherige Betrachtung hat uns gezeigt, daß zwischen den systematisierten „Hyperplasien“ der Blutzellbildungsorgane, wie sie in Form der Leukosen vorliegen und den tumorartigen Wucherungen dieser Blutzellen, sowohl ätiologische wie pathogenetische Verwandtschaften vorliegen. Prinzipiell dieselben Verhältnisse finden sich auch beim Retikulumzellsystem, das ebenfalls systemartig oder auch tumorförmig wuchern kann. Da die Retikulumzellen teils durch die Monocyten, teils durch ihre blutzellbildenden Potenzen dem Blutzellsystem sehr nahe stehen, so ergeben sich auch im Pathologischen vielfache Überschneidungen, so daß eine zusammenschauende Betrachtung notwendig erscheint. Es sind deshalb vielfach Versuche gemacht worden, alle angeführten Erkrankungen die man unter dem Begriff der Hämoblastosen zusammenfaßt, in ein übersichtliches System zu bringen. Solche Systeme sind z. B. von NEUMANN, ROBB-SMITH, RÖSSLE u. a. aufgestellt worden. Unter all diesen Versuchen scheint mir das von RÖSSLE gegebene Schema am klarsten und anschaulichsten zu sein. Ich kann mit ihm nur hinsichtlich der Stellung des Myeloms, das RÖSSLE vom Myeloblasten ableitet, nicht übereingehen. Auch möchte ich die gutartigen Tumoren, die RÖSSLE mit einem Fragezeichen in sein System aufgenommen hat, lieber weglassen, da sie realiter nicht bekannt sind. Unter Berücksichtigung dieser Abweichung gebe ich folgende Übersicht der Hämoblastosen wieder.

Soll dieses Schema (s. Tab. 26) Berechtigung haben, so muß die innere Verwandtschaft der hier eingereichten Erkrankungen sich auch dadurch dokumentieren, daß Kombinationsfälle sowohl in vertikaler als auch in horizontaler Richtung zur Beobachtung kommen. Tatsächlich zeigt ein Überblick über die von uns gegebene Darstellung der einzelnen Erkrankungsformen, daß solche Kombinationsfälle vielfach beobachtet worden sind.

	Mutterzelle	Erythroblast	Myeloblast	
			undifferenziert	differenziert
Arten der Neubildung	Systemartig aleukämisch	Erythroblastose	Aleukämische Myeloblastose	Aleukämi- sche Myelose
	Systemartig leukämisch	Erythrämische Erythroblastose	Leukämische Myeloblastose	Leukämische Myelose
	Lokaltumor	Erythroblastisches Sarkom (?)	Myeloblastisches Sarkom, Chlorom	
	Generalisierter Tumor	?	Myelosarkomatose	

Der vertikale Übergang von systematisierten Wucherungen in Geschwulstbildungen wurde bei den tumorbildenden Leukämieformen ausführlich dargestellt (s. S. 443). Bei den Retotheliosen und generalisierten Retothelsarkomen sind die Übergänge so häufig und weitgehend, daß die Einreihung zu der einen oder anderen Form der Erkrankung größte Schwierigkeiten macht und vielfach willkürlich ist. Ebenso ist der Übergang vom Myelom zur Plasmazellenleukämie mehrfach beobachtet.

Seltener und schwieriger deutbar sind die horizontalen Kombinationsfälle, also die Hämoblastosen aus verschiedenen Zellstämmen heraus, die man entweder als eine Reizung des pluripotenten mesenchymalen Grundgewebes (LÜBBERS polyblastische Retotheliosen) oder aber als gleichzeitiges Ansprechen verschiedener Zellstränge auf ein und denselben zur Wucherung Anlaß gebenden Reiz (Virus?) ansehen muß, wie RÖSSLE meint. Wie man auch diese kombinierten Bildungen betrachten mag, an der Tatsächlichkeit ihrer Existenz ist kein Zweifel möglich. RÖSSLE hat solche Fälle aus dem jüngeren Schrifttum vor kurzem zusammengestellt. So sah AHLSTRÖM (1938) bei einem 75jährigen Mann bei einem Retothelsarkom der Nasenhöhle mit Knochenmetastasen eine gewaltige lymphatische Leukämie mit 428000 Zellen im peripheren Blut. RICHTER (1928) beschrieb einen Fall von Lymphadenose, bei dem die Lymphknoten teils im Sinne eines Retothelsarkoms, teils im Sinne einer typischen Lymphadenose verändert waren. Die beiden Prozesse finden sich oft in derselben Lymphdrüse ohne Übergang nebeneinander. Einen ganz ähnlichen Fall beschrieb LOESCH (1933). In einem Falle von APITZ lag gleichzeitig eine leukämische Lymphadenose und eine leukämische Retotheliose (Monocytenleukämie) vor mit reinlich geschiedenen entsprechenden Wucherungen in den Lymphdrüsen. Ein eigener selbst beobachteter Fall mit aleukämischer Lymphadenose im Blut- und Knochenmarksbild und mit eindeutiger Retothelsarkombildung in einer probeexcidierten Lymphdrüse hat schon oben (S. 505) Erwähnung gefunden. Der ebenfalls hierher gehörige Fall von LÜBBERS wurde schon S. 504 eingehend dargestellt. 3 weitere Fälle (zum Teil von ROULET mitgeteilt) hat RÖSSLE selbst gesehen. Dabei lag im einen Fall ein Retothelsarkom der Achsel- und Halslymphknoten, kombiniert mit myeloischer Leukämie vor; in einem anderen ein Retothelsarkom des Mediastinums mit chronischer lymphatischer Leukämie. Aber auch für das gleichzeitige Vorkommen von Lymphocytosarkomatose und Retikulo-sarkomatose hat RÖSSLE Belege beigebracht. Einen solchen neuen Fall teilt er in seiner zusammenfassenden Arbeit (1939) selbst mit.

Alle diese Kombinationsfälle zeigen die innere Verwandtschaft und gleichartige Ätiologie der gesamten Hämoblastosen auf, eine Tatsache, die auch aus der experimentellen Leukoseforschung, wobei ein und dasselbe Verfahren neben

belle 26.

Lymphoblast	Retikulumzelle	Retik. Plasmazelle
Aleukämische Lymphadenose	Aleukämische Retotheliose	Aleukämische Plasmazellenleukämie
Leukämische Lymphadenose	Leukämische Retotheliose (Monocytenleukämie) Typ SCHILLING	Plasmazellenleukämie
Lympho(cyto)sarkom	Retothelsarkom	Solitäres Myelom, Plasmocytom
Lympho(cyto)sarkomatose	Retikulosarkomatose	Multiple Myelome, multiple Plasmocytome

der Bildung eigentlicher Leukämien nicht selten auch die Entstehung von Retotheliosen und Sarkomen bewirkt, überzeugend hervorgeht. Sowohl aus der Betrachtung der menschlichen Pathologie als auch aus derjenigen der experimentellen Forschungsergebnisse entspringt die heutige gut begründete Vorstellung der ätiologischen und pathogenetischen Einheit aller Hämoblastosen trotz der scheinbaren Verschiedenheit ihrer äußeren Struktur.

Die hämorrhagischen Diathesen.

A. Physiologie der Blutgerinnung und Blutstillung.

Außer den Transport- und Abwehreinrichtungen, denen die humoralen und cellulären Blutbestandteile in erster Linie dienen, besitzt das Blut noch Einrichtungen besonderer Art, deren Zweck es ist, es vor eigenen Verlusten nach außen zu bewahren. Auch diese Funktion erfolgt im engsten Zusammenspiel mit den Geschwisterzellen des Blutes, den Endothelien der Gefäßbahnen, die hier ebenso wie bei der Abwehrfunktion gemeinsam mit den Blutbestandteilen diese Aufgabe erfüllen. Hier wie dort wirken in derselben Weise auch humorale und celluläre Kräfte engst zusammen, um dieses Ziel der *Blutstillung* zu erreichen.

Die ganze Bedeutung dieser Schutzfunktion tritt besonders deutlich dann hervor, wenn diese Einrichtungen versagen. Dann führen geringfügigste Zerreißungen der Gefäßbahnen zu schwersten, unter Umständen sogar zu tödlichen Blutungen nach außen oder zu großen Hämatombildungen im Gewebe. Die Anlässe dazu sind vielfach so geringe, daß sie die physiologische Beanspruchung nicht übersteigen. Dann stehen wir vor der Erscheinung der Spontanblutung, deren auslösende Ursachen, eben weil sie in physiologischen Beanspruchungen liegen, nicht erkennbar sind. Das Ziel der Schutzeinrichtung, die Blutstillung, wird durch den Vorgang der Gerinnung und durch die Tätigkeit der Blutplättchen erreicht. Dazu kommt als Drittes noch die Funktion der Gefäße und besonders der Gefäßendothelien. Betrachten wir zunächst den humoralen Faktor, der dem Vorgang der Gerinnung zugrunde liegt.

I. Die Blutgerinnung.

Das aus der Gefäßbahn ausfließende, zunächst flüssige Blut geht nach einiger Zeit in den festen, geronnenen Zustand über. Die Zeitspanne vom Augenblicke der Blutentnahme bis zum Eintritt der Gerinnung nennt man *Reaktionszeit*, und die dabei sich abspielenden Vorgänge bilden die *erste Phase* der Gerinnung.

Die Gerinnung selbst wird bekanntlich durch den Übergang eines im Blutplasma gelösten Eiweißkörpers, des Fibrinogens, in das feste Fibrin herbeigeführt. Die Zeitspanne vom Auftreten des ersten Fibrinfadens bis zur Erstarrung des ganzen Koagulums nennt man die Koagulationszeit (2. Phase der Gerinnung). Mit der Bildung eines festen, homogenen Blutkoagulums ist jedoch der Gerinnungsvorgang noch nicht beendet. Nach einiger Zeit zieht sich das rote Koagulum zusammen, wird dadurch fester und läßt das Blutserum austreten. Man nennt diesen Vorgang die Retraktion des

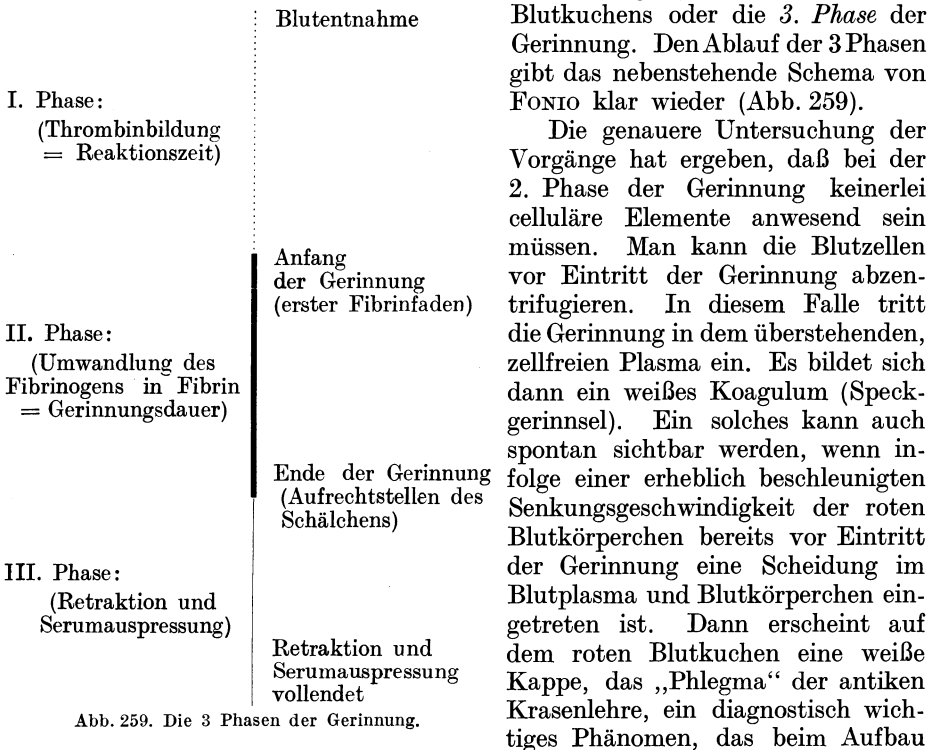


Abb. 259. Die 3 Phasen der Gerinnung.

des antiken und mittelalterlichen medizinischen Lehrgebäudes eine hervorragende Rolle gespielt hat (s. Erythrocytensenkung S. 18).

Die 2. Phase der Gerinnung tritt auch bei völliger Abwesenheit der Blutplättchen ein, jedoch ist es notwendig, daß gewisse Stoffe aus den Blutplättchen oder Leukocyten dem Plasma beigemischt sind, was bei dem leichten Zerfall der Plättchen nur durch ganz besondere Kunstgriffe und auch nur teilweise vermieden werden kann. Für die 3. Phase der Gerinnung, also für die Zusammenziehung des roten Blutkuchens ist dagegen die Anwesenheit der Plättchenleiber selbst erforderlich.

Das Fibrin bildet bei der Ausfällung ein dichtes Netzwerk, in dessen Maschen die Blutzellen locker eingestreut sind. Sie können durch Auswaschen leicht daraus entfernt werden. Nur die Blutplättchen, und zwar insbesondere ihr Granulomanteil (WOLPERS und RUSKA), zeigen eine engere Verbindung mit dem Fasergerüst. Indem gleichzeitig Stoffe aus den Blutplättchen austreten, welche die Überführung des Fibrinogens in das Fibrin begünstigen, wirken sie als Gerinnungszentren, welche zwar nicht absolut notwendig, aber für die Bildung und Festigung des Gitterwerks doch recht bedeutungsvoll sind. Die aufschießenden Fibrinfasern selbst zeigen eine ausgesprochene Micellarstruktur, wie neuere elektronenmikroskopische Untersuchungen von WOLPERS und RUSKA bei

9000facher Vergrößerung eindeutig ergeben haben (Abb. 260). Schon früher wurden die langen „Krystallnadeln“ des Fibrins von MAYER, STÜBEL und HEKMA und neuerdings von EBBECKE und KNÜCHEL im Ultramikroskop erkannt, und schon VIRCHOW faßte die Fibrinbildung als eine Art „Krystallisation“ auf, was durch die neuesten Untersuchungen (EBBECKE, WOLPERS und RUSKA) bestätigt wird. Bereits vor der eigentlichen sichtbaren Ausfällung des Fibrins kommt es zu einer kolloidchemischen Strukturwandlung der Fibrinogenlösung, die APITZ als Profibrin bezeichnet. Dieses Profibrin zeigt eine viel leichtere Ausflockungsbereitschaft wie das Fibrinogen. Das Profibrin spielt beim Aufbau des Plättchenthrombus, wie er der Abscheidungsthrumbose zugrunde liegt, eine maßgebende Rolle. Damit wurde das Wesen der Thrombose als eine agglutinierende Gerinnung erkannt (APITZ).

a) Die Theorie der Gerinnung.

Der Gerinnungsvorgang ist auch heute noch mit manchem Geheimnis umgeben, und wir sind von einer letzten Klärung des Problems noch weit entfernt. Nachdem die Sturm- und Drangperiode der kolloidchemischen Erklärungsversuche, die sich alle

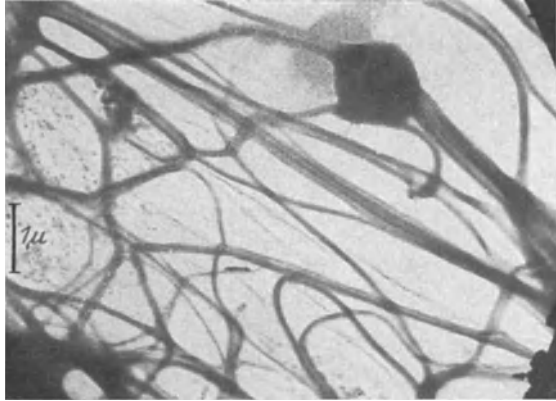


Abb. 260. Feinfaseriges Fibringerüst aus gebündelten Micellen. Einzelne der Micellen lagern sich an ein Blutplättchen an. (Elektronenmikroskopisches Bild, Vergrößerung 9 000fach.) (Nach WOLPERS und RUSKA.)

das Problem viel zu einfach vorgestellt haben, verebbt ist, stehen wir heute wieder voll Achtung vor der alten Fermenttheorie, welche ALEXANDER SCHMIDT begründet hat, und die auch heute noch die beste Grundlage zum Verständnis des Vorgangs bildet (WÖHLISCH, ASTRUP). Danach verläuft der Gerinnungsvorgang in 2 Phasen, deren 1. durch die Entstehung des Gerinnungsferments, des Thrombins, gekennzeichnet ist. Dieser Vorgang läuft während der Reaktionszeit ab. Die 2. Phase besteht in der Einwirkung des fertigen Gerinnungsferments auf das Fibrinogen, wodurch dieses in das feste Fibrin verwandelt wird.

Die Entstehung des *Thrombins* in der 1. Phase ist ein komplizierter Vorgang. Im Plasma findet sich eine Vorstufe des Thrombins, das Prothrombin oder Thrombogen, das erst durch Hinzutreten weiterer Stoffe, nämlich von Calciumionen und eines Gerinnungsaktivators, meist *Thrombokinase* genannt, in das fertige Thrombin übergeführt wird. Die Thrombokinase findet sich sowohl im Gewebe, als auch in den Thrombocyten, welche beim Zerfall reichlich diesen Stoff abgeben. Tritt das Blut aus der Gefäßbahn aus, so setzt infolge Berührung der labilen Plättchen mit dem umgebenden Gewebe ein rascher Plättchenzerfall ein, welcher Thrombokinase freimacht. Zum anderen tritt direkt Gewebsthrombokinase in das Blut ein. So sind also bei der Verletzung der Gefäßbahn ideale Bedingungen für die Aktivierung der Gerinnung gegeben. Innerhalb der unverletzten Gefäßbahn dagegen tritt keine Gerinnung ein, weil die glatte und intakte Endothelinnenfläche der Gefäße jedes Anhaften und damit Zerfallen der Plättchen ausschließt. Die geringen Mengen von Thrombokinase, die aus spontan zerfallenden Zellen entstehen, werden durch Gegenstoffe (*Antithrombine*), die in der Blutbahn kreisen, unwirksam gemacht.

Ist die Gerinnung erfolgt, so hört die weitere Thrombinbildung auf. Das zunächst reichlich vorhandene Thrombin nimmt sogar allmählich wieder ab, was man durch Übergang in eine unwirksame Modifikation, das *Metathrombin*, erklärt.

Die geschilderte klassische Gerinnungslehre von ALEXANDER SCHMIDT wurde in der Folgezeit von HAMMARSTEN, MORAWITZ, WÖHLISCH und vor allem von HOWELL und BORDET weiter ausgebaut. Besonders ist es die I. Phase gewesen, über die wir weitere Kenntnisse gewonnen haben. Die Untersuchungen HOWELLS und BORDETS haben mit sehr guter Übereinstimmung ergeben, daß die gerinnungsaktiven Zellsubstanzen, die unter den verschiedensten Namen wie Thrombokinese, Cytocym (BORDET), Thrombocym, Thromboplastin (HOWELL) in der Literatur figurieren, ein Lipoid, und zwar ein Phosphatid darstellen, das wahrscheinlich mit dem Kephalin oder einem Kephalin-Eiweißkomplex identisch ist. Bereits ALEXANDER SCHMIDT hat diesen Stoff als eine alkohollösliche, thermostabile und lipoidartige Substanz charakterisiert. In welcher Weise nun diese Thrombokinese mit den Calciumionen zusammen die Aktivierung des Prothrombins herbeiführt, ist noch völlig unbekannt. Hierin gehen die einzelnen Theorien noch stark auseinander. Sie im einzelnen anzuführen, verbietet der Raum. Nur die Vorstellung HOWELLS sei hier genannt, weil sie zur Entdeckung eines neuen Körpers, des Heparins, geführt hat. Nach seiner Vorstellung ist das Calcium der eigentliche Aktivator des Prothrombins; seine aktivierende Wirkung wird aber durch ein im Blute vorhandenes Antithrombin, das mit dem Prothrombin eine Verbindung eingeht, gehemmt. Verläßt das Blut die Gefäßbahn, so wird der hemmende Effekt des Antithrombins durch die Thrombokinese (Thromboplastin HOWELLS) aufgehoben. Auf der Suche nach diesem Antithrombin fand HOWELL den nach seiner Herkunft als Heparin genannten gerinnungsverhindernden Stoff, welcher tatsächlich die Aktivierung des Prothrombins verhindert, das fertige Thrombin dagegen nicht mehr angreift.

Dieses Heparin ist ein hochmolekulares Polysaccharid, das Glukoronsäuren, Glukosamin und Schwefelsäure enthält (JORPES, ASTRUP, EUGEN MÜLLER). Es läßt sich bereits ziemlich weitgehend gereinigt darstellen und kann auch intravenös ohne Nebenerscheinungen injiziert werden, wobei das Blut in vivo stundenlang ungerinnbar bleibt. (SAPPINGTON, REINTERT und WINTERSTEIN u. a.). Die normale Gerinnung kann aber jederzeit durch Injektion von Protamin wieder hergestellt werden, welches die Heparinwirkung neutralisiert (JORPES, EDMAN und THANING, CHARGAFF und OLSON). Wahrscheinlich ist das Heparin jedoch noch nicht das eigentliche Antithrombin, sondern trägt nur zu dessen Bildung bei (HOWELL). Im anaphylaktischen Shock ist Heparin in der Blutbahn nachweisbar (BEST). Nach QUICK ist das Antithrombin ein Albumin oder ein damit verwandter Faktor. Erst der Heparin-Albuminkomplex wirkt gerinnungsverhindernd. Auch BRINKHOUS, SMITH, WARNER und SEEGERs konnten in neuen Versuchen nachweisen, daß das Heparin nur im Zusammenwirken mit einem zweiten, im Blute vorhandenen Faktor den gerinnungsverhindernden Effekt aufweist.

Über die Natur des *Prothrombins* sind wir trotz weitgehender Reinigungsversuche (SEEGERs und Mitarbeiter) noch nicht unterrichtet, Nach BORDET existiert es im Blute noch nicht in reaktionsfähiger Form, sondern als inaktive Vorstufe (Proserocym). Die Umwandlung zum Serocym (= Prothrombin) soll erst durch die Gegenwart von Calcium erfolgen. Jedoch ist BORDETS Theorie vorerst noch unbewiesen, und vieles spricht direkt dagegen (SCHEURING). Sicher erscheint nur, daß das Prothrombin in der Leber gebildet wird. Wie DAM gezeigt hat, ist zur Bildung des Prothrombins ein Vitamin, das von ihm entdeckte fettlösliche Vitamin K, notwendig. Vitamin-K-Mangel erzeugt eine Unfähigkeit der

Leber zur Prothrombinbildung, wodurch es zur Blutgerinnungsstörung und zu hämorrhagischer Diathese kommt (s. u. S. 553). Lebergifte, welche die Fabrik des Prothrombins zerstören, wie Chloroform, Kohlenstofftetrachlorid, Phosphor bewirken ebenfalls sämtlich einen Prothrombinmangel, der aber durch Vitamin K nicht zu beheben ist. Leberausschaltung beim Hund bewirkt einen starken Absturz des Prothrombingehaltes im Blute (WARREN und RHOADS).

Auch das Thrombin ist vorerst chemisch noch nicht identifizierbar, obwohl durch MELLAMBY, HOWELL, BLEIBTREU und ATZLER weitgehende Reinigungsverfahren entwickelt worden sind, welche eine sehr eiweißarme Lösung eines hochaktiven Präparates ergeben haben. Völlige Eiweißfreiheit ist jedoch noch nicht erzielt. Seine Wirkung auf das Fibrinogen beruht nach neueren Untersuchungen (APITZ, WÖHLISCH und JÜHLING) auf einer Denaturierung, wobei das Fibrinogen zunächst in das viel leichter aus seiner Lösung fällbare Profibrin und erst dann in das fertige Fibrin übergeht. Der Prozeß ist ein irreversibler. Es handelt sich also bei dieser Fibrinogendenaturierung um einen der Eiweißhydrolyse nahestehenden Prozeß, der streng spezifisch ist (COPLEY). Die Fermentnatur des Thrombins, die zuerst von ALEXANDER SCHMIDT behauptet worden ist, erscheint damit neuerdings wiederum bestätigt. Wie schon ALEXANDER SCHMIDT gezeigt hat, nimmt die Gerinnungsaktivität des Thrombins durch Übergang in eine inaktive Form (Metathrombin) rasch ab. Durch Zusatz von Alkali und nachfolgende Neutralisation kann seine Aktivität vorübergehend wieder hergestellt werden; danach findet jedoch ein endgültiger Aktivitätsverlust statt.

Auf Grund der dargestellten Ergebnisse kann die heute geltende Gerinnungstheorie nach dem S. 526 angegebenen Schema dargestellt werden.

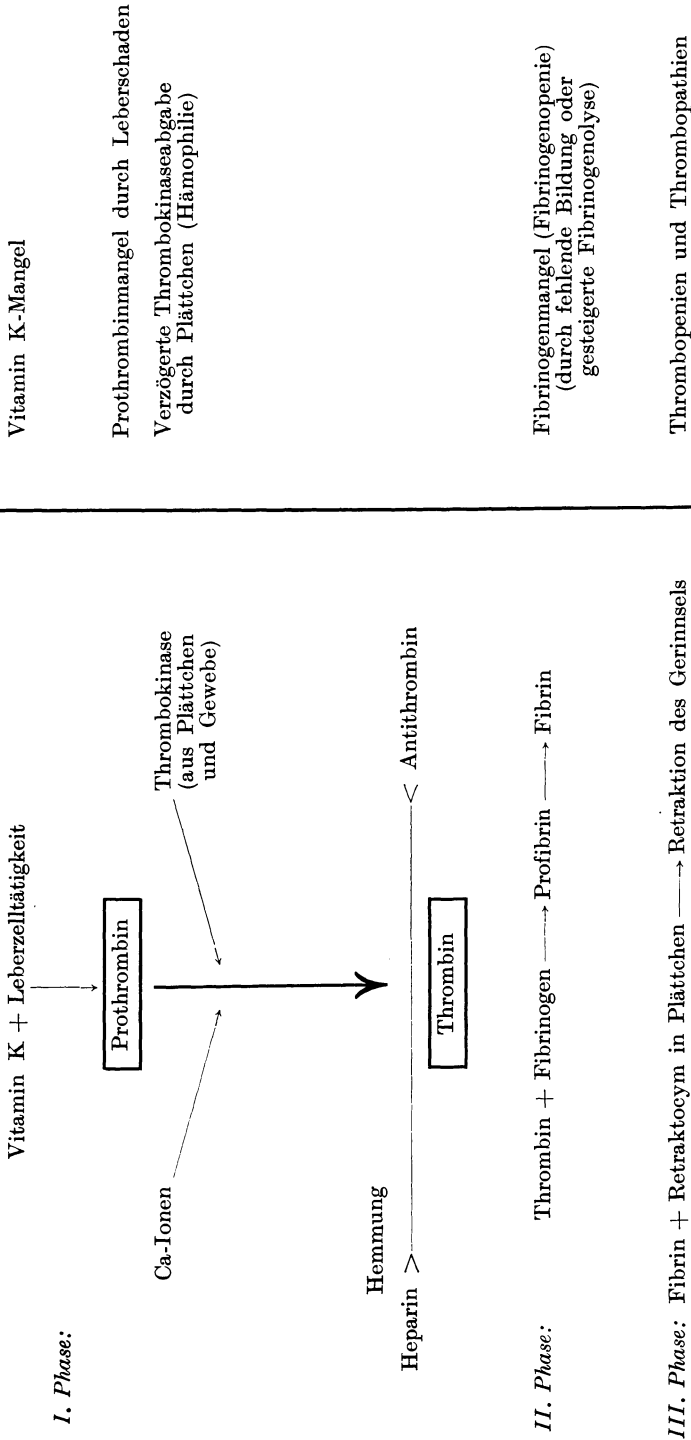
b) Die Gerinnungszeit und ihre künstliche Beeinflussung.

Als Gerinnungszeit bezeichnet man die Zeitdauer von der Blutentnahme bis zur eingetretenen vollständigen Gerinnung, also die I. und II. Phase zusammengenommen. Sie wird am einfachsten so bestimmt, daß man auf einen Objektträger einen Blutstropfen bringt und dann beobachtet, in welchem Augenblick er fest wird, d. h. beim Senkrechtstellen des Objektträgers seine Gestalt nicht mehr ändert (MILLAN). Die so bestimmte Gerinnungszeit beträgt normalerweise 6—8 Minuten. Bei Anwendung größerer Blutmengen ist die Gerinnungszeit länger, so nach FONIO 25—30 Minuten. Ohne Mitteilung der Methode sind Angaben der Gerinnungszeit wertlos.

Gerinnungsverzögernde Mittel. In vitro kann die Gerinnung durch starke Kältewirkung, sowie durch Paraffinierung der Gefäße verzögert werden. Ebenso wirken Gefäße aus Bernstein oder Kunstharz (Athrombit). Das Prinzip dieser Gerinnungsverzögerung liegt darin, daß an der glatten Gefäßwandung die Blutplättchen nicht haften und damit auch nicht zerfallen und somit keine Thrombokinasen abgeben. Die Gerinnung tritt sofort ein, wenn das Blut mit benetzenden Stoffen wie Glas oder Metall in Berührung kommt. Weiterhin kann die Gerinnung durch neutrale Salze, wie $MgSO_4$, Na_2SO_4 , $NaCl$ in großer Konzentration verzögert werden. Eine sichere Gerinnungshemmung wird durch die kalkfällenden Mittel, wie Oxalate, Zitrone und Fluoride bewirkt. Zusatz von Calcium („Recalcifizierung“) hebt die Wirkung wieder auf. Ein spezifisches, wahrscheinlich durch Neutralisation des Thrombins wirkendes Mittel ist der Blutegelextrakt, das Hirudin. Es wirkt auch bei Injektionen in vivo. In ähnlicher Weise wirkt das schon besprochene Heparin, welches gegenwärtig zur Gerinnungsverhinderung in vivo das beste Mittel darstellt. Das Blut bleibt nach der Injektion, die gut vertragen wird, mehrere Stunden ungerinnbar. Eine Gerinnungshemmung

Normaler Gerinnungsvorgang.

Gerinnungsstörungen.



in vivo wird auch durch Injektion größerer Dosen von Salvarsan, Germanin und Neodymacetat (DYKERHOFF und GOOSSEUS) erzeugt. Ein indirekt nur in vivo wirkendes gerinnungsverzögerndes Mittel ist das Pepton in großen Dosen, welches vermutlich die Erzeugung von Antithrombin in der Leber anregt. Nach Ausschaltung der Leber verliert das Pepton seine gerinnungshemmende Wirkung, ebenso bei wiederholter Anwendung (Peptonimmunität).

Gerinnungsbeschleunigende Mittel. 1. In vitro. Hierher gehören alle thrombin- und thrombokinasehaltigen Stoffe, wie fremdes Blut, Blutplättchen und deren Extrakte (Koagulen), Gewebssäfte und Gewebsextrakte (Clauden = Lungenextrakt). Eine Gerinnungsbeschleunigung kann auch durch Zusatz von Aqua dest., Alkohol und Chloroform, wahrscheinlich durch Zerstörung von Blutzellen erzielt werden. Die gerinnungsbeschleunigende Wirkung rauher und benetzbarer Flächen fand schon Erwähnung.

2. In vivo. Ein großer Teil der angeführten Mittel kann nicht injiziert werden, da sofort ausgedehnte Thrombosen auftreten. Milder und deshalb anwendbar ist die Wirkung von Blutserum, sowie von Bluttransfusionen, ferner von Gelatine und Calciumsalzen, sowie von Pektinen (Sangostop). Viel verwandt wird die gerinnungsfördernde Wirkung konzentrierter hypertotonischer Salzlösungen, besonders 10—20%iges NaCl. Die Wirkung wird darauf zurückgeführt, daß durch diese hypertotonischen Lösungen ein Einstrom thrombokinasehaltiger Gewebsflüssigkeiten in die Blutbahn hervorgerufen wird.

c) Die Pathologie der Gerinnungszeit.

Während die Gerinnungszeit normalerweise nur geringe Schwankungen zeigt, treten unter pathologischen Bedingungen erhebliche Veränderungen der Blutgerinnung ein. So ist nach starken Blutverlusten, sowie bei gesteigertem Bluterfall die Gerinnungszeit deutlich verkürzt. Auch bei Myxödem und beim Kretinismus gerinnt das Blut rascher, während der Morbus Basedow eine deutliche Gerinnungsverzögerung aufweist. Da das Schilddrüsenhormon selbst keinerlei Einfluß auf die Blutgerinnung ausübt, hängen diese Veränderungen wahrscheinlich mit den Änderungen des Gesamtstoffwechsels zusammen (FONIO). Die schweren Gerinnungsstörungen, die zu hämorrhagischer Diathese führen, sind in dem oben wiedergegebenen Schema angegeben und werden S. 544 eingehender besprochen.

II. Die Blutplättchen (Thrombocyten) und die Knochenmarksriesenzellen (Megakaryocyten).

Morphologisches. Das 3. morphologische Blutelement, von BIZZOZERO vor rund 60 Jahren eingehend beschrieben und schon von DONNÉ 1844 gesehen, birgt auch heute noch so viel Geheimnisvolles und Merkwürdiges in Gestalt und Funktion in sich, daß trotz der über 2000 wissenschaftlichen Untersuchungen, die seit BIZZOZEROS Arbeiten gemacht wurden, unsere Kenntnisse darüber noch recht dürftige sind, so daß das Blutplättchenproblem zu den dunkelsten der Blutforschung gehört. Es ist heute noch eine offene Frage, ob man die kleinen, 1—4 μ großen Gebilde als lebende Zellbestandteile oder als tote Zelltrümmer bezeichnen soll. Für ihr Leben spricht der eindeutig nachgewiesene Sauerstoffverbrauch, für die Auffassung als tote Gebilde sprechen die Tatsachen ihrer Entstehung und ihrer Funktion, die mehr chemisch-physikalisch als biologisch zu deuten ist. Das einzelne Blutplättchen ist ein außerordentlich labiles, aus Eiweißstoffen, Lipoiden und Nukleoproteiden bestehendes Gebilde mit elektro-negativer Ladung. Die morphologischen Färbeverfahren lassen einen randständigen homogenen Protoplasmaanteil, das *Hyalomer*, von einem zentralen

mehr oder weniger feinkörnigen *Granulomer* unterscheiden. Die Unterscheidung ist zwar nicht immer möglich, aber zweifellos entsprechen diese morphologisch verschiedenen Teile auch verschiedenen Funktionen, wie schon ARNETH mit Recht vermutet hat. Diese Auffassung der verschiedenen Bedeutung der beiden Plättchenbestandteile hat neuerdings wiederum durch elektronenoptische Untersuchungen (WOLPERS und RUSKA) eine Bestätigung erfahren. Danach tritt unter den verschiedensten chemischen und physikalischen Einflüssen — so stets bei Berührung der Plättchen mit blutfremdem Material — ein Strukturwandel des zunächst homogen erscheinenden Plättchens auf. Die zarte Grenzschicht des Plättchens wird lädiert, aus dem Blutplasma tritt Flüssigkeit in das Plättchen ein, Hyalomer und Granulomer scheiden sich, und das Gesamtvolumen des

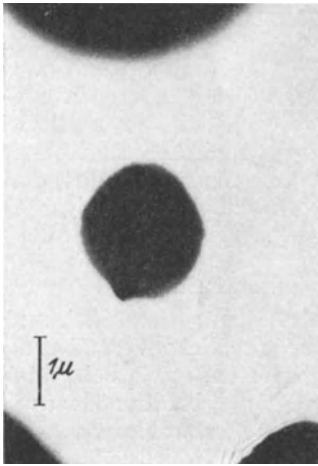


Abb. 261. Normales Blutplättchen. Sofortige starke Osmiumfixation. Kein gerinnungshemmender Zusatz. Scharfer, fortsatzfreier Rand. Keine Innenstruktur. Am oberen Bildrand Teil eines Erythrocyten. Elektronenoptisch: 9000:1. (Nach WOLPERS und RUSKA.)

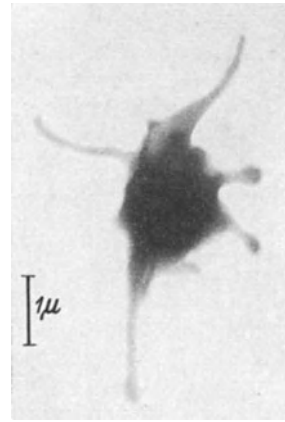


Abb. 262. Blutplättchen. Citratplasma. 12 Min. lange CaCl_2 -Wirkung. Osmiumfixation. Protoplasma jetzt langfädiger. Fortsätze teilweise mit knopfartiger Spitze. Elektronenoptisch 9000:1. (Nach WOLPERS und RUSKA.)

Plättchens nimmt stark zu. Bei diesem Vorgang der Plättchenquellung bilden sich Fortsätze (Pseudopodien) und Vakuolen aus. Hierbei kommt es zur innigen Mischung prothrombinhaltigen Plasmas mit dem thrombokinasehaltigen Protoplasma material des Plättchens, so daß hier für die Aktivierung des Thrombinferments die besten Bedingungen gegeben sind. Unter weiterer Fortsatz- und Vakuolenbildung kommt es schließlich zu restloser Auflösung des Hyalomers, das ganz in die Blutflüssigkeit übergeht und dessen Bedeutung also mehr in fermentchemischem Sinne gelegen ist. Das Granulomer dagegen hat seine besondere Aufgabe als Haftkörper für den Aufbau des Fibringerüstes. Bereits vor dem lichtoptischen Sichtbarwerden der ersten Fibrinfasern haben die Blutplättchen ihren Zerfall größtenteils durchgemacht und dabei ihre körnerfreie protoplasmatische Substanz verloren. An dem übrig gebliebenen Granulomer haften die ersten gebildeten Fibrinmicellfäden, wodurch der Anfang der Fibringerüstbildung gemacht ist. Der gesamte Vorgang geht aus den beigegeführten elektronenmikroskopischen Abbildungen (Abb. 261—265) nach WOLPERS und RUSKA deutlich hervor. Fast zu denselben Vorstellungen wie WOLPERS und RUSKA ist neuerdings auch FONIO an Hand einfacher Dunkelfeldbeobachtungen der Plättchen im Magnesiumsulfatplasma gekommen.

Die hämatologische Morphologie hat die sehr verschiedenartig sich darstellenden Plättchen in verschiedene Gruppen einzuteilen versucht (BOSHAMER,

FLÖSSNER, ARNETH, JÜRGENS u. a.). Am weitesten ist hierin wohl ARNETH gegangen, der 24 Grundtypen aufgestellt hat. Zweifellos hat dieses feinere morphologische Studium eine gewisse Bedeutung, besonders unter pathologischen Verhältnissen, aber sie ist so sehr eine Spezialarbeit, daß wir sie hier nicht im einzelnen berücksichtigen können. Es wird im allgemeinen genügen, hyalomerreiche und -arme, sowie große und kleine Plättchen zu unterscheiden, wobei die kleinsten, von FLÖSSNER beschriebenen Formen wahrscheinlich keine selbständigen Plättchen, sondern bereits weitere sekundäre Zerfallsprodukte sind, wie auch HITTMAR glaubt. Unter pathologischen Bedingungen sieht man die verschiedensten morphologischen Veränderungen im färberischen Verhalten, so mehr blau sich färbende, wahrscheinlich unreifere Formen, ferner zopfartig zusammenhängende Plättchen, sog. Plättchenschwänze oder -platten, ferner starke Ungleichheiten in der Größe, wie Makro- und Mikroplättchen, so daß man auch hier, wie bei den Erythrocyten, von einer Aniso- und Poikilocytose sprechen kann. Eine Einteilung der normalen und pathologischen Plättchenformen nach JÜRGENS ist im methodischen Teil S. 542 wiedergegeben.

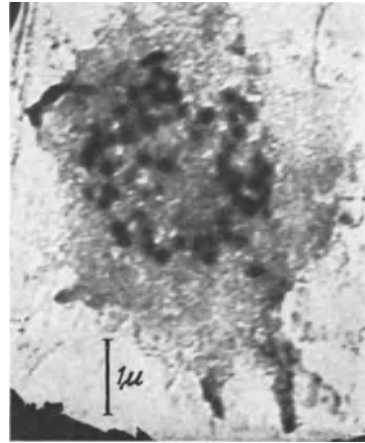


Abb. 263. Blutplättchen. Stadium der Umlagerung. Oxalatplasma, sofortige, ungenügende Osmiumfixation. Granulomer bei der Zusammenballung. Hyalomer aufgelockert, mit kleinen Fortsätzen.
Elektronenoptisch 10000 : 1.
(Nach WOLFERS und RUSKA.)

Noch größere Schwierigkeiten als die qualitative Morphologie bietet die Feststellung der *Plättchenzahl*. Hier gibt jede Methode andere Werte, wie es bei so labilen, leicht zerfallenden Elementen kaum anders zu erwarten ist. HOFMANN und FLÖSSNER haben eine Methode angegeben, welche die höchsten Plättchenzahlen liefert, weshalb sie meist als die beste gilt. Ihre Normalwerte liegen zwischen 600 000—900 000 im Kubikmillimeter. Aber es erscheint recht fraglich, ob diese Zahlen wirklich richtig sind und ob nicht die mit dieser Methode gefundenen kleinsten Plättchenformen bereits sekundäre Zerfallsprodukte darstellen. Mit Recht macht HITTMAR darauf aufmerksam, daß man auch in hypotonischen Salzlösungen und im Leichenblut eine Zunahme der Plättchenzahlen durch Zerfall größerer Plättchen feststellen kann. Mit den meisten klinischen Methoden erhält man Werte zwischen 200 000 bis 300 000, so mit der einfachen Methode von FONIO und mit der von mir angegebenen Vitalfärbemethode, mit der man gleichzeitig die Reticulocyten zählen kann. Auch im hohen Alter sind die Plättchenzahlen normal (HEYMER und OTTOWESS).

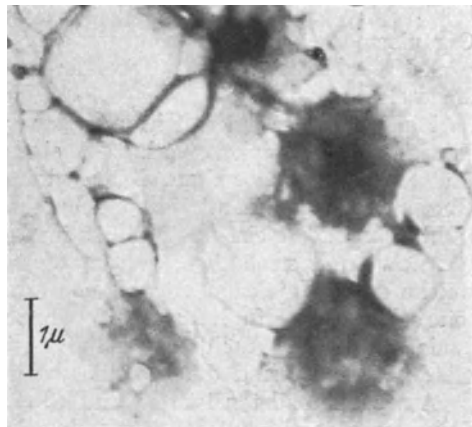


Abb. 264. Blutplättchen mit starker Venisolenbildung. Oxalatplasma, 26 Stunden nach Blutentzug fixiert.
Elektronenoptisch 10 000 : 1.
(Nach WOLFERS und RUSKA.)

Physiologische Schwankungen der Plättchenzahl. Abgesehen von den Schwierigkeiten der Zählmethode unterliegen die Plättchenzahlen auch starken physiologischen Schwankungen sowohl im Laufe eines Tages, als auch über längere Zeiträume hinweg. Die Schwankungen verlaufen vielfach gleichsinnig mit den Leukocytenzahlen. Hier wie dort herrschen dieselben Gesetze. Dem Zentralnervensystem und dem endokrinen Apparat kommen dieselben Einflüsse zu, nur sind sie bei den Leukocyten leichter und sicherer feststellbar als bei den labilen und nur schwer zählbaren Blutplättchen. Häufig beobachtet man auf ein und denselben Eingriff hin positive oder negative Phasen, und die Wider-

sprüche in der Literatur sind deshalb groß. So sieht man auch bei den Blutplättchen positive und negative Verdauungsschwankungen und ähnliche Schwankungen nach Muskelarbeit.

Unter den Hormonwirkungen ist diejenige des *Adrenalins* am bekanntesten und sichersten. Adrenalininjektionen führen zur Plättchenvermehrung in der Peripherie und ebenso alle Reize, welche das Adrenalsystem anregen. Hierher gehören vor allem große Blutverluste, die bekanntlich zu Sympathicuserregungen und damit zu Adrenalinausschüttung führen. Die *posthämorrhagische Thrombocytose* ist ein wirksamer Selbstschutz des

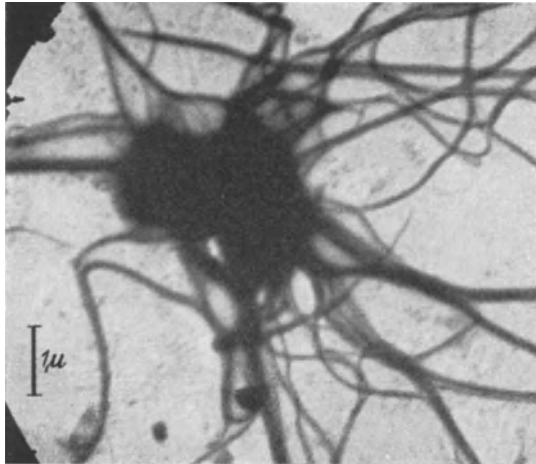


Abb. 265. Blutplättchen als Gerinnungszentrum. Anlagerung von Fibrinmicellen und Micellbündeln. Heparinplättchenplasma 72 Stunden nach der Blutentnahme fixiert. Elektronenoptisch 9000 : 1. (Nach WOLPERS und RUSKA.)

Organismus gegen die Verblutungsgefahr. Die Adrenalinthrombocytose bleibt nach Milzexstirpation aus. Die Milz ist also als Bindeglied in diesen Vorgang eingeschaltet.

Ein zweiter gesicherter hormonaler Einfluß betrifft die *Ovarien*. Mit deren rhythmischer Tätigkeit verknüpft sind die menstruellen Schwankungen der Plättchenzahl bei der Frau. Mit Beginn der Menses wird ein Tiefpunkt erreicht (LEE und ERIKSON u. a.), der manchmal bis zu $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ des Ausgangswertes herabsinkt; dann folgt ein Anstieg, der im Intermenstruum seinen Höhepunkt hat. BANKOW fand nach Ausschaltung der Sexualdrüsen Plättchenverminderung, welche durch Injektion von Sexualhormon wieder zu beheben war. Andererseits scheint Hyperfunktion der Ovarien auf dem Wege über die Milz zu Thrombopenie zu führen. Auch Corpus luteum-Hormon scheint die Plättchen zu vermindern. Doch sind die Befunde widersprechend.

Am bedeutendsten ist der Einfluß der *Milz*, welche nicht nur zirkulierende Thrombocyten abfängt und zugrunde gehen läßt, sondern durch eine wahrscheinlich hormonaler Fernwirkung die Thrombocytenbildung im Knochenmark in irgendeiner Weise regelt. Nach Herausnahme der Milz kommt es regelmäßig zu einer enormen Thrombocytenvermehrung (Thrombocytenkrise), die sich erst allmählich wieder einspielt.

Herkunft der Plättchen. Die Frage nach der Entstehung der Thrombocyten war lange Zeit ein Tummelplatz phantasievoller Spekulationen, und sie ist auch heute noch nicht restlos eindeutig entschieden, insofern als ein so bedeutsamer

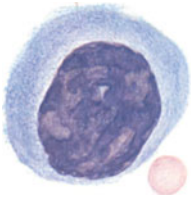
morphologischer Hämatologe wie V. SCHILLING die sonst allgemein geltende WRIGHTSche Lehre nicht anerkennt und seine eigene Theorie nach wie vor aufrecht erhält. Er nimmt an, daß die Blutplättchen aus den Normoblastenkernen entstehen. Nach SCHILLING ist die Plättchenbildung und die Entkernung der Erythrocyten ein und derselbe Vorgang. Durch seine besondere Art der Schnellfixierung des Blutes erhält SCHILLING Bilder, welche das Blutplättchen häufig auf der Erythrocytenscheibe haftend darstellen, wobei es sich färberisch ähnlich wie ein Normoblastenkern verhält. Seine Theorie erhielt eine neuerliche Stütze durch den Nachweis von Kernsubstanzen in den Blutplättchen (VOIT, ROHR und KOLLER). Aber gerade die letztgenannten beiden Autoren haben in Vergleichsuntersuchungen über den Purinkörpergehalt der Blutplättchen, sowie der kernlosen und kernhaltigen Erythrocyten und eines fast rein kernhaltigen Gewebes, wie der Thymus, gezeigt, daß der Puringehalt der Thrombocyten sehr viel geringer ist, als in dem reinen kernhaltigen Material wie etwa der Thymus. Der Thrombocytenpuringehalt verhält sich etwa wie der Purinkörpergehalt eines parenchymatösen Organs, wie z. B. der Niere. Außerdem sprechen weitere Tatsachen gegen die SCHILLINGSche Lehre. Am gewichtigsten erscheint mir das Vorkommen von aplastischen Anämien mit einer gänzlich isolierten Störung der Erythropoese bei normaler Thrombocytenzahl. Ich selbst verfüge gegenwärtig über einen solchen Fall, der keinen einzigen kernhaltigen Erythrocyten im Knochenmark besitzt, und der nun schon seit 2 Jahren mit Hilfe von etwa 30 Bluttransfusionen am Leben erhalten wird. Trotz des völligen Fehlens der Erythrocytenbildung ist die Blutplättchenbildung praktisch normal. Noch häufiger kommt das Umgekehrte vor: ein hochgradiger Plättchenmangel, trotz normaler, ja sogar gesteigerter Erythropoese. Wenn auch in vielen Fällen Plättchenbildung und Erythrocytenbildung parallele pathologische Schwankungen zeigen, so beweist das noch nichts für ihre gemeinsame Abstammung. Wohl aber zeigt das Nichtparallelgehen in den oben erwähnten Beobachtungen eine verschiedene Genese.

Die überwiegende Mehrzahl aller Autoren hat sich daher der WRIGHTSchen Lehre der Plättchenentstehung zugewandt. I. H. WRIGHT konnte 1906 mit größerer Wahrscheinlichkeit dartun, daß die Thrombocyten im Knochenmark aus den Knochenmarksriesenzellen, den Megakaryocyten entstehen. „Die Riesen des Knochenmarks liefern die Zwerge des Blutes“ (FRANK).

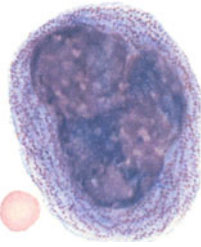
Die Megakaryocyten. (Abb. 266 und 267.) Die intravitale Knochenmarkspunktion hat die Möglichkeit ergeben, die Knochenmarksriesenzellen in ganz anderer Weise morphologisch zu erfassen, als das früher möglich war. Jedoch bietet die außerordentliche Vielgestaltigkeit der Riesenzellen hinsichtlich Größe, Form und Struktur erhebliche Schwierigkeiten für eine Klassifizierung. Die meisten Autoren, die sich mit diesem Problem beschäftigt haben (FREY, BARTA, WILLI, GALINOWSKI, ROHR), teilen die Riesenzellen nach verschiedenen Reife- oder Funktionsstadien ein. Die unreifen Zellen werden meist Megakaryoblasten, die etwas reiferen Promegakaryocyten genannt; dann folgen die reifen Megakaryocyten. Die letzte Gruppe umfaßt die degenerativen oder Involutionsformen sowie die freien Kerne. Alle diese Einteilungen zeigen verschiedene Mängel. Mir erscheint die Einteilung in Megakaryoblast, Promegakaryocyt und Megakaryocyt zu schematisch der NÄGELISchen Entwicklungsreihe der Leucocyten (Myeloblast, Promyelocyt, Myelocyt) nachgeahmt. Dort hat sie eine große Berechtigung, weil die drei genannten Typen sich scharf unterscheiden lassen. Bei den Riesenzellen ist das nicht so. Die eigentliche Stammzelle ist wahrscheinlich der Myeloblast selbst oder von diesem nicht unterscheidbar. Es hat deshalb keinen Sinn die Urstammzelle der Riesenzellen Megakaryoblast zu nennen. Die erste bereits in Richtung des Megakaryocyten differenzierte Form

Nichtplättchenbildend

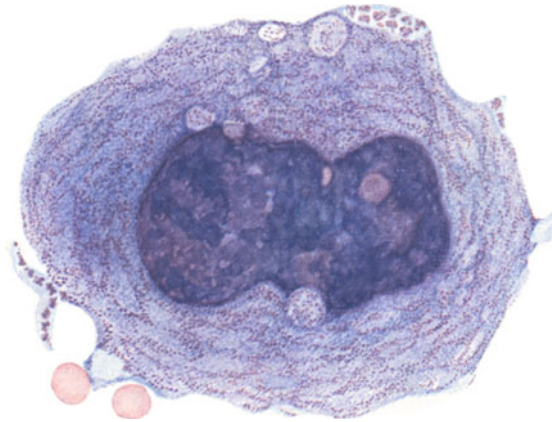
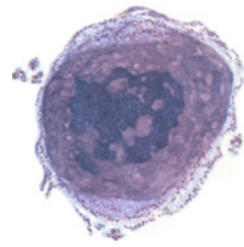
Plättchenbildend



a Promegakaryocyt.



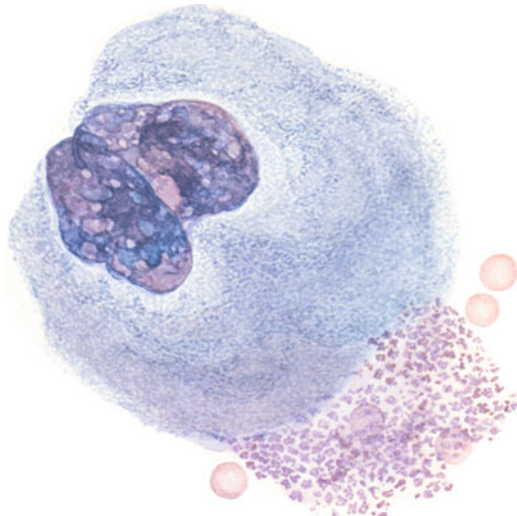
b Kleine basophile granulierte Megakaryocyten.



c Großer basophiler granulierter Megakaryocyt (plättchenbildend).



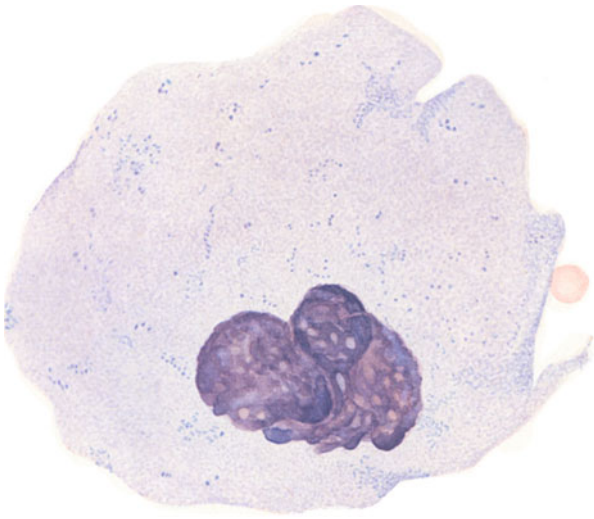
d Nichtplättchenbildend.



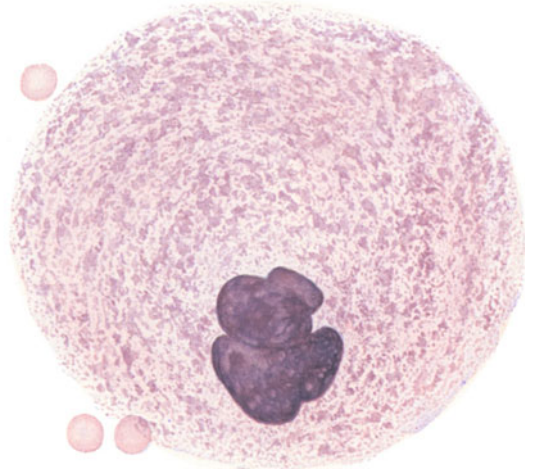
e Plättchenbildend.

d und e Große ungranulierte basophile Megakaryocyten.

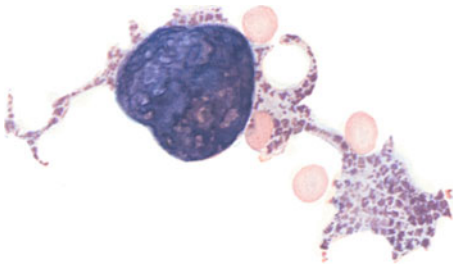
Abb. 266 a—e. Megakaryocytenformen. (Nach HEILMEIER und GOHRBANDT.)



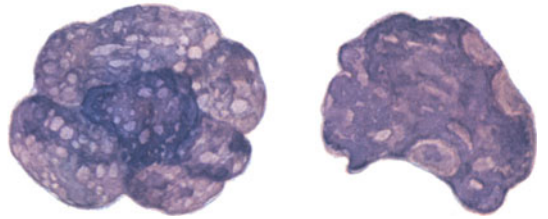
a Großer ungranulierter neutrophiler (azurophiler) Megakaryocyt (nichtplättchenbildend).



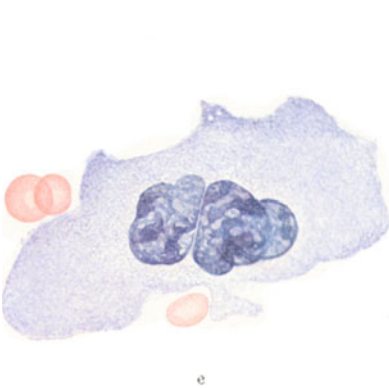
b Großer neutrophiler granulierter Megakaryocyt (nichtplättchenbildend).



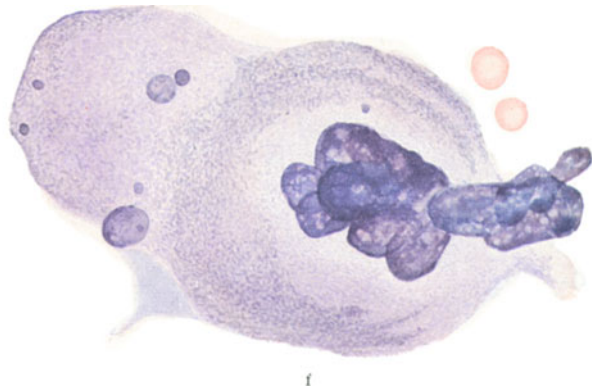
c Freier Kern mit Plättchenhaufen.



d Freie Kerne.



e



f

Überaltete neutrophile Megakaryocyten bei perniziöser Anämie, e mit einfach durchgeschnürtem Kern, f mit Übersegmentierung des Kerns.

Abb. 267 a—f. Physiologische und pathologische Megakaryocytenformen. (Nach HEILMEYER und GOHRBANDT.)

ist deshalb viel besser als Promegakaryocyt zu benennen. Sein Kennzeichen ist das gleichmäßig gefärbte basophile Protoplasma, das keinerlei Granulierung erkennen läßt, ferner der runde, etwas plumpe Kern, der im Verhältnis zum Protoplasma einen großen Raum einnimmt. Die ganze Zelle ist noch sehr myeloblastenähnlich, jedoch viel größer als der Myeloblast. Er ist meist 2—4mal so groß. Der in Abb. 266 a dargestellte Promegakaryocyt hat einen Durchmesser von 30 μ . Die Zellkonturen sind dabei immer scharf. Die nächstreiferen Zellformen, die man im normalen Knochenmark findet, sind ebenfalls noch stark basophil, jedoch bereits mehr oder weniger granuliert. Einige von ihnen lassen bei genauem Studium bereits Plättchenbildung erkennen. Man muß sie deshalb bereits als Megakaryocyten bezeichnen. Diese zeigen ein überaus vielseitiges und verschiedenartiges Aussehen. Meine Mitarbeiterin Dr. GOHRBANDT hat in einer sehr sorgfältigen Studie an normalen Knochenmarkspunktaten die verschiedenen morphologischen Zellformen der Knochenmarksriesenzellen zur Darstellung gebracht. Die wichtigsten Typen sind auf (Abb. 266 und 267) wiedergegeben. Auf Grund dieser Studien komme ich zu folgender morphologischen Einteilung:

I. Promegakaryocyten.

II. Megakaryocyten:

1. Kleine granuliert Zellen mit basophilem Plasma (Jugendformen);
 - a) nichtplättchenbildend,
 - b) plättchenbildend.
2. Große granuliert Zellen mit basophilem Plasma;
 - a) nichtplättchenbildend,
 - b) plättchenbildend.
3. Nicht granuliert Zellen mit basophilem Plasma;
 - a) nichtplättchenbildend,
 - b) plättchenbildend.
4. a) Nicht granuliert mit schaumigem neutrophilem Plasma,
b) granuliert Zellen mit neutrophilem Plasma.
5. Kerne mit Thrombocytenhaufen und Kerne mit geringen Plasmaresten.

III. Freie Kerne.

Dazu kommen als eine weitere im normalen Knochenmark nicht vorkommende Gruppe die überalterten Formen bei perniziöser Anämie, die eine starke Durchschnürung des Kerns oder eine Übersegmentierung bei meist neutrophilem Protoplasma aufweisen. Auffallend ist die außerordentliche Größenverschiedenheit der verschiedenen Riesenzellentypen. Sie geht aus den beistehenden Abb. 266 und 267, auf denen sämtliche Zellen im gleichen Maßstab, der durch ein rotes Blutkörperchen von rund 7 μ Durchmesser angegeben ist, wiedergegeben sind, eindrucksvoll hervor. Auffallend ist auch, daß die neutrophilen Formen oft trotz kräftiger Granulierungen und Felderung fast nie Plättchenbildung erkennen lassen. Die plättchenbildenden Zellen sind fast alle basophil gefärbt (Übergang basophiler Kernsubstanzen in den Zelleib?).

Die wiedergegebene Einteilung hat nur für genauere morphologische Studien Bedeutung. Für die Praxis wird es genügen vier Gruppen zu unterscheiden, nämlich:

I. Promegakaryocyten (*unreife Vorstufe*).

II. Plättchenbildende Megakaryocyten (*Funktionsformen*).

III. Nichtplättchenbildende Megakaryocyten (*Ruheformen*).

IV. Freie Kerne.

Zahl und Verteilung der einzelnen Megakaryocytenformen im normalen Knochenmarksausstrich. Die Zählung der Megakaryocyten im Knochenmarksausstrich macht erhebliche Schwierigkeiten vor allem deshalb, weil die Verteilung der Riesenzellen im Ausstrichpräparat eine sehr ungleichmäßige ist. Es müssen dabei immer die Rand- und Mittelpartien in gleicher Weise berücksichtigt

werden. Wir sind dabei nach BARTA so vorgegangen, daß die Zahl der Megakaryocyten in je 100 Gesichtsfeldern bestimmt wurde und gleichzeitig die Gesamtzellzahl in jedem Gesichtsfeld festgestellt wurde — eine sehr mühsame und zeitraubende Arbeit. Bei Durchzählung der Knochenmarksausstriche von 19 gesunden Studenten und Studentinnen erhielt Frl. GOHRBANDT folgende Werte:

Die Gesamtzahl der Megakaryocyten schwankte zwischen 1,9—7,8 pro Mille; der Durchschnitt betrug rund $4\frac{0}{100}$. Das Differenzierungsbild der Knochenmarksriesenzellen beim Gesunden ergab folgende Werte (bezogen auf 100 Riesenzellen) (siehe auch Abb. 270, S. 537):

1. Promegakaryocyten 0—3,3%, Durchschnittswert 0,8%.
2. Nichtplättchenbildende Megakaryocyten 43—79%.

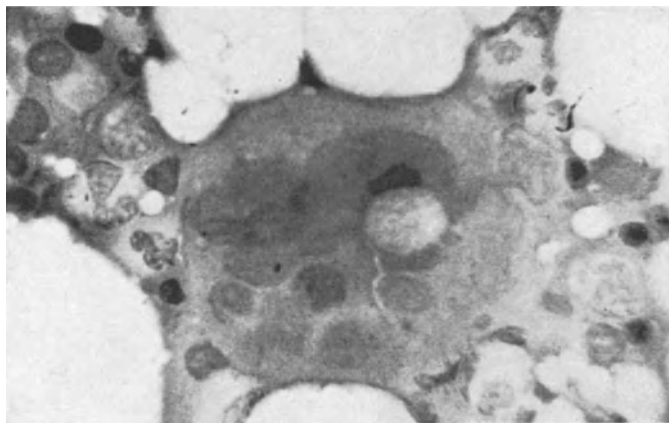


Abb. 268. Phagozytierende Riesenzelle. (Beobachtung von HITTMAYER¹.)

3. Plättchenbildende Megakaryocyten 18—38% (Durchschnitt 26,5%).

4. Freie Kerne 5—25% (Durchschnitt 15%). Dabei sind als plättchenbildende alle Riesenzellen aufgeführt, die auch nur eine geringste Plättchenbildung erkennen lassen (s. Abb. 266 b und c). Normalerweise zeigen also nur $\frac{1}{4}$ aller Riesenzellen Plättchenbildung. $\frac{3}{4}$ befinden sich im Ruhezustand.

Pathologische Formen und Phagocytose. Unter pathologischen Bedingungen treten noch weit mannigfaltigere Zellformen mit abnormer Größe, mit Kernanomalien, Vakuolisierung und anderen Erscheinungen auf. Auch wird manchmal eine Phagocytose gegenüber Leuko- und Erythrocyten angetroffen (DOMENIGHINI, BRAGHIN, HITTMAYER u. a.) (Abb. 268).

Die Plättchenbildung der Riesenzellen. Die Bilder, welche WRIGHT veranlaßt haben, die Plättchenbildung den Riesenzellen zuzuschreiben, bestanden darin, daß er vom Protoplasma der Riesenzellen pseudopodienartige Fortsätze ausgehen sah, welche oft durch Wandlücken in das Lumen von Knochenmarkscapillaren hineinragten. In diesen Pseudopodien fand er oft eine Felderung der Azurgranulationen, so daß der Eindruck einer Perlenkette entstand (OGATA). Zwischen den Granulähäufchen schnürt sich das hyaline Protoplasma durch, und die Plättchenbildung ist fertig. Mitunter sieht man, namentlich unter pathologischen Zuständen, nur unvollständig getrennte Plättchen im peripheren Blut, die größeren Absprengungen von Megakaryocytenfortsätzen zu entsprechen scheinen. Diese Bilder, die WRIGHT zuerst beobachtet hat, wurden später auch von OGATA, SEELIGER u. a. beschrieben.

¹ Diese Originalabbildung wurde mir von Primarius Dr. HITTMAYER dankenswerterweise überlassen.

Auch die moderne Knochenmarkspunktion hat manches zur Festigung der WRIGHTSchen Lehre beigetragen. Wir sehen recht häufig Bilder, welche alle Phasen der Felderbildung bis zur Plättchenabspaltung erkennen lassen. Recht häufig ist der nackte Kern von einem dichten Thrombocytenschwarm umgeben, den man nicht einfach durch Agglutination der Plättchen, wie SCHILLING meint, deuten kann, da wir um andere Zellen herum derartige Plättchenschwärme nie beobachteten. Mitunter sieht man auch eine teilweise Plättchenbildung an einem Ende des Protoplasmas. Manchmal geht das Protoplasma ganz kontinuierlich in einen Plättchenschwarm über, so daß eine Grenze zwischen Plättchen und Riesenzelleib überhaupt nicht zu ziehen ist. Die schönsten Plättchen-

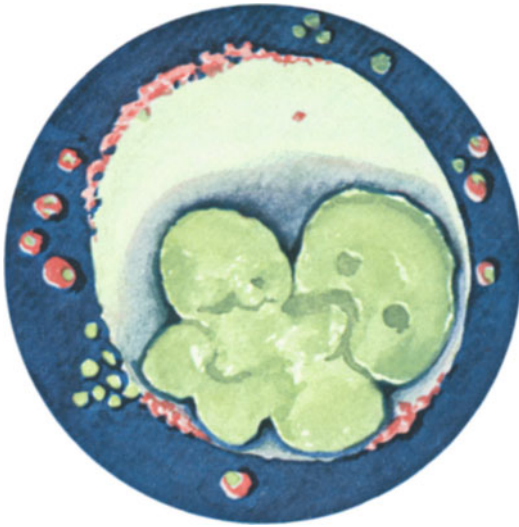


Abb. 269. Knochenmarksriesenzelle im Lumineszenzlicht.
(Nach SCHLOSSHARDT-HEILMEYER.)

bildungen habe ich im Stadium beginnender Infekte, so bei Anginen, Pneumonien und ähnlichem gesehen. Es scheint, daß der Infekt die Plättchenbildung enorm steigert, während im ruhenden Knochenmark des Gesunden nur selten eine umfangreiche Plättchenbildung zu sehen ist. ROHR hat das so gedeutet, daß die Thrombocytbildung normalerweise explosionsartig erfolge, indem das gesamte Protoplasma plötzlich in Plättchen zerfalle. Eine genaue Durchmusterung vieler Knochenmarkspunktate von Gesunden zeigt aber doch eine recht häufige randständige, wenn auch geringe Plättchenbildung. Das Vorkommen von Kernsubstanzen in den Plättchen hat ROHR durch tropfenartige Abschnürung des

Kerns ins Protoplasma erklärt, wofür er auch morphologische Belege beibringt. Ähnliche Beobachtungen machte SCHENKER. Einen weiteren Hinweis für die Richtigkeit der WRIGHTSchen Theorie konnte ich neuerdings mit meinem Schüler SCHLOSSHARDT auf dem Wege der Lumineszenzmikroskopie erbringen.

Bringt man frisches Knochenmarkspunktat in eine isotonische Coriphosphin-Normosallösung 1:2000 und betrachtet eine dünne Schicht dieser Lösung unter einem mit paraffiniertem Rand versehenen Deckgläschen im Lumineszenzmikroskop, so fluorescieren die Blutplättchen nach 10—15 Minuten in schönem orangeroten Licht, ähnlich wie das Plasma der Leukocyten. In ihrem Inneren sind oft einige hellere Granula erkennbar. Die Knochenmarksriesenzellen zeigen dagegen einen stumpf bläulich-grün-weißen Ton des Protoplasmas, während der Kern satt hellgrün fluoresciert. In einigen mehr aufgelockerten Randpartien des Riesenzelleibes läßt sich nun eine deutlich orangerot leuchtende Strukturierung, die völlig derjenigen von Thrombocytenschwärmen gleicht, feststellen (Abb. 269). Auch im Innern des stumpf grünlichen Protoplasmaleibs lassen sich vereinzelt einige orangerote thrombocytenähnliche Gebilde feststellen. Da die Fluoreszenzfärbung vom pH abhängig ist, so muß in den aufgelockerten Randgebieten eine Reaktionsänderung eingetreten sein, welche der Thrombocytensabspaltung vorangeht, und zwar verhalten sich die Thrombocyten und ebenso diese gefelderten Megakaryocytenrandgebiete basischer als die übrigen Protoplasmateile

der Riesenzellen. Man ersieht daraus, daß der Thrombocytenbildung eine chemische Umwandlung des Protoplasmas vorausgehen muß.

Auch die Pathologie des Knochenmarks liefert genügend Beweise für einen Zusammenhang der Thrombocytenbildung mit den Riesenzellen, zeigt doch die genauere Analyse der Blutplättchenstörungen meist auch qualitative oder quantitative Veränderungen an den Riesenzellen (s. S. 562 ff.), so daß wir heute die WRIGHTSche Lehre als weitgehend gesichert betrachten können.

Untergang der Plättchen. Man hat die Milz als das Grab der Thrombocyten bezeichnet, weil man vor allem bei Infekten und nach Peptoninjektionen in den Pulpazellen phagocytierte Plättchen findet, ähnlich wie in den KUPFERSchen Sternzellen der Leber (BERNHARDT, SEELIGER und GORKE). Aber man findet dort nicht nur Plättchen, sondern ebenso oft auch Erythrocyten und Leukocyten phagocytiert, so daß keine Spezifität für den Plättchenuntergang vorliegt. Es erscheint mir wahrscheinlicher, daß die sehr labilen Plättchen in den stagnierenden oder nur langsam strömenden Blutseen der Milz und der Leber einfach zerfallen, daß sich also ihr Untergang rein humoral direkt in der Blutbahn abspielt. Daß auch bei diesem Vorgang der Milz eine Hauptrolle zufällt erscheint klar, weil sie durch die Einrichtung ihrer Flutkammern die Bedingungen für den humoralen Plättchenzerfall im stagnierenden Blute schafft.

Die Funktion der Plättchen. Im Rahmen der Blutgerinnung üben die Plättchen eine dreifache Funktion aus. 1. Bei ihrem Zerfall werden gerinnungsaktivierende Stoffe (Thrombokinas) frei, 2. wirken sie als Kondensationskerne beim Aufbau des Fibringerüsts. Wie vor allem die elektronenoptischen Untersuchungen von WOLPERS und RUSKA gezeigt haben, legen sich die ersten Fibrinmicellen an das Plättchengranulomer an. Dieses wirkt als Haftkörper. 3. üben die Blutplättchen in noch ungeklärter Weise eine Wirkung auf Zusammenziehung und Festigung des Fibringerüsts aus. Dieser Vorgang der Retraktion des Blutkuchens erfolgt nur bei Anwesenheit der Plättchenleiber, vielleicht durch Abgabe eines Ferments (Retraktocym nach GLANZMANN). Zwischen Plättchenzahl und Festigkeit des Koagulums bestehen streng gesetzmäßige Beziehungen.

Über den Gerinnungsvorgang hinaus üben die Plättchen noch weitere wichtige Funktionen aus: Die beim Zerfall der Plättchen freiwerdenden Stoffe wirken nicht nur gerinnungsaktivierend, sondern sind wahrscheinlich auch vasoaktiv und wirken konstringierend auf die Capillaren. Ein starker plötzlicher Plättchenzerfall kann sehr starke Wirkungen auf das gesamte Gefäßsystem entfalten. Ein Teil der FREUNDSchen Frühgifte, die in frisch geronnenem oder defibriniertem Blute enthalten sind, und die zu starken Gefäßwirkungen bis zum Kreislaufkollaps

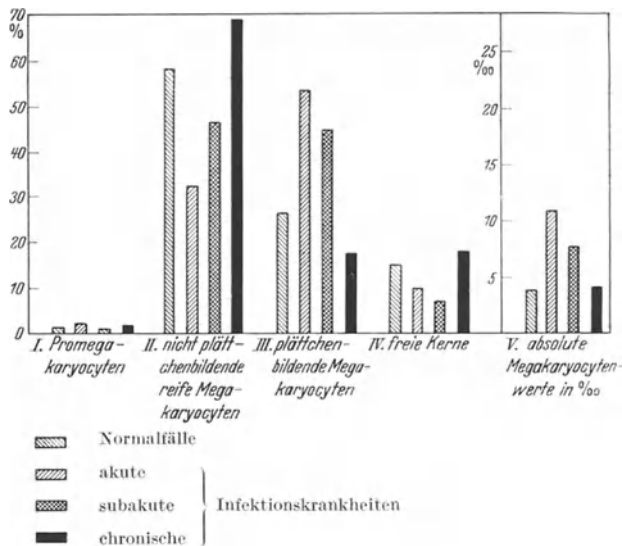


Abb. 270. Kurve 1. Infektionskrankheiten im Vergleich zu Normalfällen.

führen können, stammen aus den Plättchen. Sie treten besonders bei der intravenösen Eigenbluttherapie bei Reinjektion von frisch defibriniertem Blut in Erscheinung. Neben diesen humoralstofflichen Wirkungen auf die Capillaren wirken die Plättchen durch ihre Agglutination am Orte eines Endothelschadens auch direkt gefäßdichtend und damit blutunghindernd.

Eine besondere Rolle spielen die Plättchen zweifellos auch beim Infektionsvorgang. Bei jedem Infekt tritt eine Verminderung der Plättchenzahl im peripheren Blute auf; gleichzeitig finden wir sie in Milz und Leber angehäuft. Aus dem Knochenmark werden in den Frühstadien des Infekts vermehrt Plättchen ausgeworfen. Man findet die Riesenzellen in lebhafter Plättchenbildung begriffen. Vereinzelt werden sogar Riesenzellen ausgeworfen und im Capillargebiet der Lungen festgehalten (ASCHOFF). Man hat die Vorstellung, daß die klebrigen Plättchen, mit denen der Organismus im Augenblick eines bakteriellen Einbruchs die Blutbahn überschwemmt, als Bakterienfänger wirken und damit letztere den Retikuloendothelien zuführen, wo sie vernichtet werden. Auch Antikörperabsorption konnte in den Plättchenleibern nachgewiesen werden. Nach den gemeinsam mit GOHRBANDT gemachten Beobachtungen nimmt die Zahl der Riesenzellen bei akuten Infekten auf das Doppelte bis Dreifache gegenüber der Norm zu. Außerdem steigt die Zahl der plättchenbildenden Riesenzellen auf über 50%, so daß insgesamt eine ganz gewaltige Steigerung der Plättchenbildungsfunktion vorliegt. Bei subakuten Infekten ist die Plättchenbildung nicht so stark vermehrt und bei den chronischen ist sie sogar häufig geringer als in der Norm (s. Abb. 270, S. 537).

So üben diese kleinen unscheinbaren Gebilde außerordentlich zahlreiche und bedeutsame Funktionen aus, die es verstehen lassen, daß Störungen des Plättchenapparates schwerste, ja tödliche Krankheitserscheinungen herbeiführen können.

III. Der Blutstillungsvorgang.

Für das Problem der Pathogenese der hämorrhagischen Diathesen ist die Kenntnis des normalen Blutstillungsvorganges eine wichtige Voraussetzung. Leider sind wir darin von einer endgültigen Klärung der Zusammenhänge noch weit entfernt, und wir vermögen nur einige wesentliche Tatsachen zu überblicken. Die wichtigste Erkenntnis, welche die moderne Forschung auf diesem Gebiete hervorgebracht hat, ist vielleicht diejenige, daß es sich dabei um einen äußerst komplizierten, zweifellos sehr komplexen Vorgang handelt, an welchem neben den humoralen und cellulären Faktoren des Blutes vor allem auch die Funktion der Gefäße, besonders der Gefäßendothelien, eine maßgebende Rolle spielt. Es war vor allem ROSKAM, der in sehr schönen klinischen und experimentellen Studien gezeigt hat, daß ohne Läsion eines Gefäßfaktors das Zustandekommen einer schweren hämorrhagischen Diathese nicht möglich ist. Das Studium der Capillarfunktionen (ROSKAM, W. SCHULTZ u. a.) zeigt, daß nach Einstich in die Haut zunächst eine Kontraktion der durchschnittenen Capillarenden einsetzt. Alsdann erfolgt eine Phase der Capillarerweiterung, während der das Blut austritt. Es bildet sich der Blutstropfen, der sich zunehmend vergrößert, nach 2—3 Minuten jedoch kleiner wird, um schließlich ganz zu versiegen. Während des Schwächerwerdens der Blutung tritt eine Umleitung durch capillare und präcapillare Anastomosen ein, welche das Blut auf dem Wege der Selbststeuerung vom Ort der Blutung wegführt. Dieser Vorgang ist nervös beeinflussbar, wie die Wirkung suggestiver Maßnahmen auf eine Blutung deutlich zeigt. Im unmittelbaren Anschluß an diese primäre provisorische und rein gefäßbedingte Blutstillung (1. Phase der Blutstillung), kommen weitere, sekundäre Vorgänge,

welche die Blutstillung erst zu einer dauernden und vollständigen machen. Hier treten zunächst die Blutplättchen in Funktion. An der Blutungsstelle kommt es zur Agglutination der Plättchen und damit zur Thrombusbildung. Nach ROSKAM wirken auch hierbei die Gefäßendothelien mit, indem diese durch eine Art Oponierung klebriger werden und dadurch die Plättchen festhalten; umgekehrt geben die haftenden Plättchen bei ihrem Zerfall Stoffe ab, welche konstringierend und reizend auf die Capillarendothelien wirken. Wir sehen also in dieser 2. *Phase der Blutstillung* ein besonders inniges Zusammenwirken von Plättchen- und Endothelfunktion. In der 3. *Phase der Blutstillung* lagern sich an den primären Plättchenthrombus die anderen Blutzellen an. Es entsteht ein zunächst lockeres Blutkoagulum, das dann im weiteren Verlauf durch eintretende Retraktion des Blutkuchens verfestigt wird. Erst dadurch wird der Wundverschluß gesichert; „die physiologische Ligatur“ (FONIO) ist beendet. Man sieht also, daß in der 1. Phase nur Gefäßmechanismen, in der 2. Phase Plättchen- und Capillarendothelien und in der 3. Phase der Blutstillung die Gerinnungsvorgänge eine wesentliche Rolle spielen. Erst durch das Zusammenwirken aller 3 Faktoren wird eine sichere Blutstillung erreicht. Die klinische Erfahrung zeigt aber, daß der Ausfall eines einzigen Faktors gewöhnlich noch nicht zur Herbeiführung einer schwereren hämorrhagischen Diathese führt. So sehen wir trotz hochgradiger Gerinnungshemmung des Blutes im Hirudin- oder Heparinversuch noch keinerlei Blutungsneigung auftreten (JÜRGENS). Auch gibt es Fälle von stärkster Thrombopenie ohne jede hämorrhagische Diathese. Es ist bekannt, daß nach Milzextirpation beim Morbus Werlhof die Thrombocytenzahlen wieder stark abfallen können, ohne daß es zum Wiederauftreten der hämorrhagischen Diathese kommt. ROSKAM hat gezeigt, daß experimentelle Gefäßschädigung allein, ebenso wie Thrombopenie allein, nur zu geringfügiger Blutungsneigung führt, daß es aber zu stärkster hämorrhagischer Diathese kommt, wenn die beiden Faktoren zusammen lädiert sind. Trotz dieser Kenntnis der stets *komplexen Pathogenese* der hämorrhagischen Diathese werden wir im folgenden die Blutungsübel nach dem hervorstechendsten Fehler in diesem Komplex einteilen, weil die Feststellung dieses Hauptmerkmals eine klare diagnostische Scheidung gestattet und für die Erkennung des vorliegenden Krankheitsbildes von grundlegender Bedeutung ist. Wir müssen uns dabei nur bewußt bleiben, daß dieser Hauptfaktor im Erscheinungsbild durchaus nicht allein für das Zustandekommen der Gesamtstörung verantwortlich zu machen ist, sondern daß stets noch weitere Schäden, wenn auch mehr oder weniger versteckt, an dem ganzen pathogenetischen Komplex beteiligt sind.

IV. Untersuchungsmethoden zur speziellen Diagnostik der hämorrhagischen Diathesen.

1. Gerinnungszeit. Zur Prüfung der Blutgerinnung wurden zahlreiche Methoden ausgearbeitet, von denen jede einen anderen Wert ergibt. Man halte sich deshalb an eine bestimmte Methode, deren Normalwerte man genau kennt.

Für die Praxis am einfachsten ist die (von MORAWITZ) modifizierte Methode nach MILLAN:

Man sticht mit der FRANKESchen Nadel in die Fingerbeere oder das Ohrläppchen ein und läßt die aus der Wunde hervorquellenden Tropfen auf einen sauberen Objektträger fallen. Die ersten Tropfen werden verworfen und von den folgenden werden nur diejenigen zur Bestimmung der Gerinnungszeit benutzt, welche größer als 4 mm und kleiner als 6 mm sind, was man durch Auflegen des Objektträgers auf mm-Papier kontrollieren kann. Man bringt dann den Objektträger mit der richtigen Tropfengröße in eine feuchte Kammer (am besten eine Petrischale, welche mit feuchtem Fließpapier ausgelegt ist) und prüft jede Minute durch Senkrechtstellen des Objektträgers, ob vollständige Gerinnung

eingetreten ist. Diese ist daran erkennbar, daß der Tropfen nicht mehr nach unten hängt, sondern seine Oberfläche bei Lagewechsel unverändert läßt. Die Methode ergibt eine normale Gerinnungszeit von 6—8 Minuten.

Etwas genauer arbeitet die ebenfalls einfache Methode von MORAWITZ und BIERICH, modifiziert von FONIO.

Das Blut wird durch Venenpunktion unter möglichst geringer Beimengung von Gewebssaft entnommen und darauf 10 Tropfen nach Wechsel der Ansatzkanüle in ein hohl geschliffenes Plättchen aus Jenaer Glas gebracht. Das mit Blut beschickte Plättchen wird in eine feuchte Kammer gestellt und von Zeit zu Zeit geneigt. Der Augenblick, in welchem das Blut den Neigungen des Gläschens nicht mehr folgt, bezeichnet das Gerinnungsende. Für genauere Untersuchungen wird ein Thermostat benutzt und auf 17,5° eingestellt. Die normale Gerinnungszeit beträgt bei dieser Methode 15—30 Minuten.

WÖHLISCH hat darauf aufmerksam gemacht, daß die Tropfengröße stark von der Stellung der Nadel abhängt, mit der man abtropft. Es ist also immer auf gleiche horizontale Stellung der Nadel zu achten, da die Blutmenge immer gleich groß sein muß. Größere Blutmengen gerinnen langsamer! Auch die Form des Plättchens hat auf die Gerinnung Einfluß, weshalb WÖHLISCH stets gleiche bikonkave Brillengläser von 10 Dioptrien Oberflächenkrümmung benutzt. Auch die Häufigkeit der Bewegung der Gläser ist von Bedeutung für den Ausfall der Gerinnungszeit. Deshalb darf nur jede Minute einmal das Glas geneigt werden.

Zahlreiche weitere Methoden der Gerinnungszeitbestimmung nach BÜRKER, W. SCHULTZ, FULD u. a. sind ausführlich in einem Übersichtsreferat von W. SCHULTZ im Handbuch der allgemeinen Hämatologie dargestellt, auf das hier verwiesen sei. Für wissenschaftliche Zwecke zur genauen Verfolgung des ganzen Gerinnungsablaufs haben neuerdings EBBECKE und KNÜCHEL eine sehr gute photometrische Methode angegeben.

2. Bestimmung des Prothrombingehalts nach QUICK. Zur genaueren Analyse einer Gerinnungsstörung ist die Bestimmung des Prothrombingehalts sehr wichtig. Die Methode nach QUICK hat sich als beste erwiesen (KOLLER).

In eine Rekordspritze von 10 oder 20 ccm wird 1 ccm einer sterilen, mol/10-Na-Oxalatlösung (1,34 g Natrium oxalicum auf 100 ccm) aspiriert. Darauf wird die Vene punktiert und Blut bis zur Marke 10 ccm aufgezogen. Es kommt somit auf 9 ccm Blut 1 ccm Na-Oxalatlösung. Das Oxalatblut wird in einem Glasröhrchen gut durchgemischt und während 5 Min. bei mäßiger Tourenzahl zentrifugiert. 0,1 ccm des abgeschiedenen Plasmas wird in ein trockenes, reines Glasröhrchen von 13 mm Lumen und 10 cm Höhe pipettiert. Darauf Zusatz von ebenfalls 0,1 ccm der Thrombokinaselösung (s. unten). Zuletzt Zusatz von 0,1 ccm einer mol/10-CaCl₂-Lösung (0,548 g Calc. chlorat. crystallisat. — CaCl₂ · 6H₂O — auf 100 ccm). In dem Moment, in dem die Ca-Lösung in die Mischung hineinfließt, wird die Stoppuhr in Gang gesetzt, darauf mit einem Platindraht der Eintritt der Gerinnung (Klumpenbildung) genau festgestellt und die Zeit an der Stoppuhr abgelesen. Es braucht einige Übung, um die Gerinnungszeit auf 1/2 Sekunde genau feststellen zu können. Sowohl das Gerinnungsröhrchen, als auch die zur Gerinnung verwendeten Lösungen müssen ständig im Wasserbade auf 37° gehalten werden. Wie wichtig die Einhaltung dieser Vorschrift ist, geht aus nachstehenden Werten der Gerinnungszeit nach QUICK bei verschiedenen Temperaturen hervor:

Temperatur in Celsius:	10°	15°	20°	25°	30°	35°	38°	41°
Gerinnungszeit in Sekunden:	111	59	36	22	18	15,5	16,5	18

Die einzige Schwierigkeit, die sich bei der praktischen Anwendung dieser einfachen Methode ergeben kann, ist die Herstellung der Thrombokinase. (Kleinere Mengen eines Thrombokinasetrocknenpulvers können von der Firma Hoffmann-La Roche bezogen werden.) Zu größeren Untersuchungsreihen empfiehlt sich eine Methode der Herstellung eines Thrombokinasetrocknenpulvers mittels Aceton nach QUICK¹.

Kaninchenhirn wird nach Entfernung der Hirnhaut und der Blutgefäße mit Aceton zerrieben. Das Aceton wird mehrmals abgossen; schließlich erhält man ein pulveriges Produkt, das abgenutscht wird. Nach Entfernung des Acetons im Vakuum werden je 0,3 Trockensubstanz in eine 5-ccm-Ampulle gebracht, evakuiert und die Ampulle zugeschmolzen. Der Trocknungsprozeß muß in 10 Min. beendet sein; es ist säurefreies Aceton

¹ QUICK: Amer. J. med. Sci. 92 (1940).

zu verwenden. Zum Gebrauch wird der Inhalt der Ampulle mit 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung versetzt, geschüttelt und 15 Min. bei 50° stehen gelassen. Beim Erkalten setzt sich der größte Teil der festen Bestandteile ab. Die überstehende milchige Lösung ist, obschon sie von kleineren Partikeln durchsetzt ist, ohne weiteres brauchbar. Durch Zentrifugieren wird die Aktivität der Emulsion häufig herabgesetzt.

Durch die Behandlung des Kaninchengehirns mit Aceton oder Dioxan wird die Aktivität der Thrombokinasen deutlich erhöht. Während eine wäßrige Emulsion von frischem Kaninchenhirn menschliches Plasma in 16—25 Sekunden zum Gerinnen bringt, bewirkt das nach der Acetonmethode gewonnene Präparat schon in 11—12½ Sekunden die Gerinnung. Thrombokinaspräparate von geringerem Aktivitätsgrade sollen nicht verwendet werden. Die Entwässerung mit Aceton führt außerdem zu Präparaten von viel konstanterer Wirksamkeit.

Die Thrombokinasen werden durch Luftoxydation zerstört. Läßt man Kaninchengehirn in trockenem Zustand an der Luft stehen, so wird es allmählich gelb, wobei die Aktivität abnimmt. Im Vakuum hält sich das Präparat über 2 Jahre unverändert.

Eine sehr brauchbare Methode der Prothrombinbestimmung für klinische Zwecke haben auch PLUM und DAM angegeben.

3. Die Retraktion des Blutkuchens, die eine Funktion der Blutplättchen ist, wird besser als im gewöhnlichen Reagensglas, in dem auch normalerweise die Retraktion manchmal ausbleibt, im Uhrschildchen oder Brillenglas anschließend an die eben dargestellte Gerinnungsprüfung nach FONIO beobachtet. Auch in einem U-Röhrchen von 1 mm lichter Weite läßt sich die Retraktion gut darstellen (KAZNELSON). Die genaue quantitative Bestimmung erfolgt im Retraktometer nach FONIO oder nach VAN ALLEN. FONIOS Retraktometer ist ein Glasröhrchen von ½ cm Durchmesser und 1 ccm Inhalt, das innen jeweils mit Nujol paraffiniert wird. Der Grad der Retraktion wird nach 24 Stunden in der Weise gemessen, daß man den Abstand der oberen Gerinnungsgrenze vom Flüssigkeitsspiegel in Millimetern angibt.

4. Die Blutungszeit (nach DUKE). Eine FRANKESCHE Nadel wird 4 mm tief eingestellt und damit in die Fingerbeere oder in das Ohrläppchen eingestochen. Die heraustretenden Blutropfen werden mit Hilfe eines Stückes Filtrierpapier so aufgenommen, daß der Wundrand selbst nicht mit Papier berührt wird. Normalerweise hört die Blutung bei stets kleiner werdender Tropfengröße nach 2—3 Minuten auf. ROSKAM hat gezeigt, daß zwischen Fingerbeere und Ohrläppchen nicht selten starke Differenzen der Blutungszeit, besonders unter pathologischen Bedingungen, auftreten, so daß es empfehlenswert ist, immer an diesen beiden Stellen gleichzeitig die Blutungszeit zu untersuchen. Man kann nach dem ersten Versiegen der Blutung die Wundränder nochmals auseinanderzerren; dadurch läßt sich beim Gesunden die Blutungszeit um 1—2 Minuten verlängern, während man bei Thrombopenien wieder neue, stark verlängerte Blutungszeiten erhält.

5. Die Zählung der Blutplättchen. Zur Erkennung gröberer Abweichungen der Plättchenzahl genügt bereits die Durchsicht eines gewöhnlich gefärbten dünnen Ausstrichpräparates. Normalerweise treffen auf 1000 Erythrocyten 40—60 Plättchen bei normaler Erythrocytenzahl, oder auf einen Leukocyten etwa 20—30 Plättchen. Das genügt zur groben Orientierung. Genauer ist die altbewährte Methode nach FONIO.

Man bringt einen Tropfen einer 14%igen MgSO₄-Lösung auf die sorgfältig gereinigte Haut der Fingerbeere, sticht durch den Tropfen hindurch, mischt mit dem Objektträger oder mit einem Glasstäbchen das Blut und die MgSO₄-Lösung durcheinander und streicht in gewohnter Weise aus. Man färbt nach der Originalvorschrift FONIOS 1—1½ Stunden lang mit GLEMSA-Lösung durch. Es genügt aber auch, mit der gewöhnlichen kombinierten Färbung nach PAPPENHEIM (s. S. 7) zu färben, wobei man die GLEMSA-Lösung etwas stärker nimmt. Man zählt mit Ölimmersion unter Verwendung einer kleinen quadratischen Okularblende 1000—4000 Erythrocyten durch und bestimmt die darauf entfallende Zahl der Plättchen. Durch gleichzeitige Zählung der Erythrocyten in der Zählkammer wird so indirekt die Anzahl der Plättchen in Kubikmillimeter errechnet. Die Methode ergibt im Durchschnitt 200000—300000 Plättchen.

Ein sehr brauchbares Verfahren beruht in der Anwendung der *Vitalfärbung*, wobei man gleichzeitig Retikulocyten und Thrombocyten zählt. Eine derartige Methode wurde von mir und OORTGIESE angegeben; sie ist S. 31 eingehend beschrieben.

Viel höhere Plättchenzahlen erhält man mit der Methode von HOFMANN-FLÖSSNER. Hierzu werden 30 Tropfen einer dazu bereiteten Thyrodelösung mit 4—6 Tropfen einer frisch filtrierten 1 $\frac{1}{100}$ igen Sublimatlösung in physiologischer NaCl-Lösung in einem Paraffinschälchen gemischt. In das Schälchen läßt man aus einer größeren Stichwunde einen hervorquellenden Blutstropfen fallen, mischt mit einem mit Wachs überzogenen Glasstäbchen durch und zählt das Verhältnis der Thrombocyten zu den Erythrocyten in der Zählkammer. Die Normalwerte liegen zwischen 600000 und 900000.

Eine direkte Zählkammermethode stellt die Thrombocytenzählung nach THOMSEN dar, zu welcher Venenblut benutzt wird. JÜRGENS hat diese Methode als Hautblutmethode entwickelt.

Durch die paraffinierte Haut der Fingerbeere wird 3 mm tief eingestochen und der hervorquellende Blutstropfen mit einer 0,1 ccm fassenden Pipette, die vorher bis 0,01 ccm mit 10%igem Natrium citricum beschickt ist, bis zur Marke 0,09 ccm aufgezogen und zuletzt nochmals 0,01 der Citratlösung nachgezogen. Der Pipetteninhalt wird sodann in ein Senkröhrchen eingblasen und dieses nach Verschuß durch die Gummidichtung so lange stehen gelassen, bis sich $\frac{1}{3}$ der Blutmenge als Plasma abgesetzt hat. Letzteres wird dann mit einer Lymphocytenpipette bis Marke 0,05 angesaugt und eine Lösung von 0,9%igem Natrium citricum 100,0, Formalin 40%ig 2,0, etwas Brillantkresylblau nachgezogen. Nach gutem Durchmischen wird eine THOMA-ZEISSsche Zählkammer mit dem Pipetteninhalt beschickt und nach Absetzenlassen werden die Thrombocyten direkt ausgezählt. Die Normalwerte liegen zwischen 450000 und 800000, im Mittel bei 650000.

6. Das qualitative Plättchenbild (nach JÜRGENS). Je nach dem Reifegrad werden folgende normale Plättchenformen unterschieden:

1. Jugendformen: normal groß, geringe Granulationen, bläuliches Protoplasma.
2. Normale Plättchen.
3. Altersformen: normal groß, reichlich grobe, zum Teil pyknotische Granulationen, rötliches Plasma, Vakuolen.
4. Reizformen: vergrößerte Plättchen, oft Ketten-, Schwanz- oder Wurstformen, reichliche Granulationen.

Dazu kommen noch folgende pathologische Plättchenformen:

- a) Unreife Jugendformen (blaue Plättchen): geringe bis fehlende Granulationen, Plasma blau, wabig, Vakuolen.
- b) Degenerierte Formen: starke Anisocytose, Riesenplättchen, daneben Mikroplättchen, geringe bis fehlende Granulationen, grau-rötliches Plasma, Vakuolen.
- c) Pathologische Reizformen: riesengroße Plättchen, reichlich feine Granulationen, Plasma rötlich bis bläulich.
- d) Stammformen (Thromboblasten): stark vergrößerte Plättchen, große, runde Riesenformen mit Kern oder kernlos, grobe bis feine Granulationen, stark basophil.

Die sämtlichen pathologischen Plättchenformen stammen von ebenso pathologisch gestalteten Riesenzellen ab.

7. Funktionsprüfungen der Plättchen. a) Die Prüfung wird nach JÜRGENS und NAUMANN wie folgt durchgeführt: die Thrombocyten werden dem überstehenden Plasma einer sedimentierenden Blutprobe eventuell nach vorherigem Zentrifugieren entnommen und im hängenden Tropfen untersucht. Normale Agglutination nach 3—4 Minuten. Verlängerung der Agglutinationszeit bei Thrombopenien und bei Thrombopathien; Verkürzung bei Thrombocytosen.

b) *Prüfung der Thrombosezeit im Capillarhrombometer nach MORAWITZ und JÜRGENS.* Die Konstruktion und Wirkung des Instrumentes geht aus nachstehender Abb. 271 hervor. Das Prinzip besteht darin, daß frisch nur mit paraffinierten Instrumenten und Gefäßen entnommenes Venenblut (10 ccm) durch eine in einem Wasserbad befindliche Capillare bei 18° C mit Hilfe einer automatischen Pumpeinrichtung abwechselnd hin und her getrieben wird. Die Drucke, mit denen das Blut bewegt wird, können durch 2 seitlich angebrachte

Manometer kontrolliert werden. Das Blut wird dabei in Perioden von je 1 Minute durch die innen mit Flußsäure (Glasschreibtinte) aufgerauhte Capillare getrieben. Dabei kommt es nach einiger Zeit zur Bildung eines Plättchenthrombus in der Capillare, was sich durch Zunahme der Druckschwankungen in den beiden Manometern anzeigt. Ist die Thrombusbildung vollständig, so steigt der Manometerdruck plötzlich hoch an. Normalerweise beginnt die Thrombusbildung nach 2—3 Minuten und ist nach 4 Minuten vollständig. Bei essentieller Thrombopenie ist die Thrombosezeit trotz der normalen Gerinnungszeit des Blutes ganz bedeutend (40—60 Minuten) verlängert. Ähnliche Werte finden sich bei Thrombopathie, während bei Hämophilie die Thrombosezeit trotz enorm verlängerter Gerinnungszeit normal ist.

8. Prüfungen der Capillarresistenz. Auch hierfür sind zahlreiche Methoden in Gebrauch. Die wichtigsten und bewährtesten sind folgende:

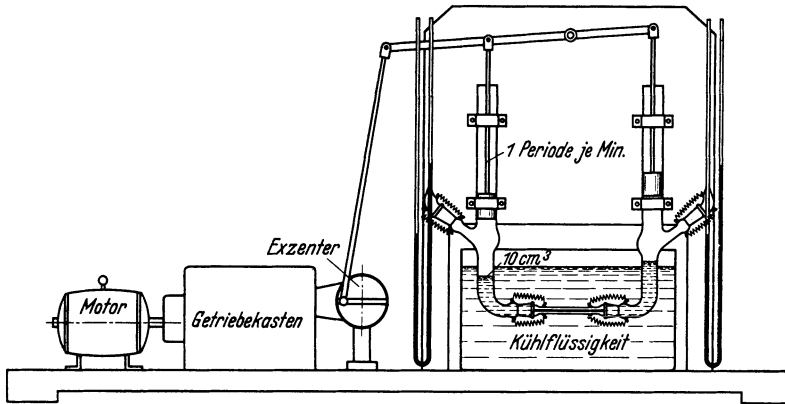


Abb. 271. Schema des Capillarthrombometers. (Nach MORAWITZ und JÜRGENS.)

1. *Der RUMPEL-LEEDESche Stauungsversuch.* Man legt um den Oberarm eine Stauungsbinde so an, daß der Radialispuls noch zu fühlen ist, und beobachtet, daß etwa nach Ablauf von 3 Minuten Blutpunkte in der Ellenbeuge auftreten. Genauer wird die Prüfung durch Anlegung einer Blutdruckmanschette mit einem Druck von 70 mm Hg für 10 Sekunden und Auszählen der Blutpunkte pro Quadratzentimeter Hautoberfläche in der Ellenbeuge.

2. *Die KOCHSche Stichprobe* wird so ausgeführt, daß man mit 4 Nadelstichen ein Rechteck von 2 qcm aussticht und auch das Zentrum durch einen Stich markiert. Beim Gesunden sieht man am folgenden Tag keine Veränderungen oder nur leichte Hyperämie, bei hämorrhagischen Diathesen dagegen Blutaustritte.

3. *Der HECHTSche Saugversuch* beruht darin, daß man in einem aufgesetzten Schröpfkopf von 3—4 cm Durchmesser mit Hilfe einer angesetzten Wasserstrahlpumpe einen Unterdruck erzeugt und diesen auf verschiedene Hautstellen einwirken läßt. Bei hämorrhagischen Diathesen treten dabei Hautblutungen auf. Aus der Zeitdauer der Einwirkung und aus der Größe des Unterdruckes läßt sich ein zahlenmäßiger Maßstab für den Grad der Gefäßdurchlässigkeit gewinnen.

4. *Der Klopf- und Kneifversuch.* In sehr einfacher Weise kann man durch Beklopfen der Haut auf einer knöchernen Unterlage (Brustbein) mit dem Perkussionshammer eine Hautblutung hervorrufen, falls eine hämorrhagische Diathese vorliegt. In derselben Weise wirkt das Kneifen einer Hautfalte, am besten unterhalb des Schlüsselbeins (JÜRGENS).

B. Pathologie der Blutgerinnung und Blutstillung.

Wie schon in dem S. 526 angegebenen Gerinnungsschema dargestellt wurde, sind eine Reihe von Blutungskrankheiten bekannt, in denen eine Störung der normalen Blutgerinnung im Vordergrund steht. Es gehören hierher die Hämophilie, die hereditären und erworbenen Fibrinogenopenien und die Gerinnungsstörungen durch Prothrombinmangel beim Ikterus und bei schweren Parenchym-erkrankungen der Leber. Sie sollen zuerst besprochen werden.

I. Hämorrhagische Diathesen mit Gerinnungsstörung des Blutes.

1. Die echte Hämophilie (Bluterkrankheit).

Definition und Vorkommen. Die Hämophilie stellt eine hinsichtlich Klinik, Blutgerinnungsstörung und Erbgang eindeutig charakterisierte Erbkrankheit dar, welche sich von den übrigen hämorrhagischen Diathesen mit aller Schärfe abtrennen läßt und auch nicht durch Übergänge mit diesen verbunden ist. Sie ist ein selbständiges Krankheitsbild *sui generis*; seinen Namen erhielt die Erkrankung durch SCHÖNLEIN, der die Krankheit bereits ausführlich beschrieb; ältere Berichte über Bluterfamilien in Amerika lieferte FORDYCE. Die Erkrankung kommt in allen Ländern, aber vorwiegend bei der weißen Rasse vor. Auch in den Ländern der gelben Rasse, besonders in Japan, aber auch in China, sind bereits mehrfach Bluterfamilien beobachtet. In jüngster Zeit wurden auch sichere Fälle bei Negern gesehen, die bisher als hämophiliefrei galten (PACHMANN).

Die Symptomatologie der Bluterkrankheit ist durch die schwere Stillbarkeit traumatischer Blutungen, sowie durch die leichte Auslösbarkeit von Blutungen schon durch geringfügigste Anlässe charakterisiert. Die Blutungsneigung tritt bereits in den ersten Lebensstagen, manchmal schon bei der Geburt, besonders bei Durchtrennung der Nabelschnur, in Erscheinung. Häufig führt der Zahndurchbruch zur ersten Manifestation der Erkrankung (SCHLOESSMANN) oder die ersten Gehversuche des Kindes rufen ein Blutergelenk hervor. Aber es gibt auch spätere Manifestationen in der Zeit der Pubertät oder kurz danach. Im allgemeinen nimmt mit zunehmendem Lebensalter die Heftigkeit der Blutungserscheinungen ab. Dementsprechend fällt der Blutertod in der Mehrzahl der Fälle vor das 3. Lebensjahrzehnt, wenn auch vereinzelt Todesfälle noch im 5. oder 6. Jahrzehnt beobachtet worden sind. Die Traumen, die zu einer tödlichen Blutung Anlaß geben, sind sehr vielfältige: Voran steht das Zahnziehen, daneben andere ärztliche Verrichtungen, wie Katheterisieren, Stich ins Ohr-läppchen zur Hb-Bestimmung, Umklappen der Bindehaut des Auges, Venenpunktionen u. a. Vielfach ist das Trauma so geringfügig, daß es nicht bemerkt wird. Die Blutung erscheint dann als Spontanblutung. Solche finden wir am häufigsten in der Nasen- und Mundschleimhaut, ferner im Unterhautzellgewebe, so daß riesige schmerzhaftes Hämatome entstehen, die irrtümlich nicht selten als Phlegmonen gespalten werden, ferner in der Muskulatur, besonders im Ileo-psoas, sodann in den Gelenkhöhlen (Blutergelenke), nicht selten sind auch Blutungen ins Nierenlager, welche mächtige perirenale Tumoren bilden können. Sogar subseröse Blutungen in die Bauchhöhle wurden gesehen (BRAUN). Seltener sind Blutungen im Zentralnervensystem, doch sind Fälle mit Blutergüssen im Duralsack (FEISSLY und SCHLOESSMANN), in den Rückenmarkszentralkanal (SEDDONS) und intrakraniell (FONIO) mit entsprechenden nervösen Ausfalls- oder Reizerscheinungen beobachtet. Wir verloren einen Hämophilen an der

Med. Klinik Jena durch eine massive Blutung in das Centrum semi-ovale rechts. Periphere neurologische Läsionen entstehen nicht selten durch Kompressionswirkung von Hämatomen; diese kann so stark werden, daß sogar Hauptarterien zusammengedrückt werden und eine konsekutive Gangrän entsteht. Recht selten sind auch Blutungen der inneren Organe, der Schleimhäute der Harnwege, des Magendarmkanals und der Luftwege. Am häufigsten kommt noch Hämaturie vor, während Hämatemesis, Melaena und Hämoptoe bei Blutern zu den größten Ausnahmen gehören. Für die Hämophilie ist es weiterhin charakteristisch, daß die multiplen kleinen Haut- und Schleimhautblutungen, die für den Morbus Werlhof bezeichnend sind, stets fehlen.

Sehr charakteristisch ist das Verhalten der hämophilen Schleimhautblutung: zunächst kommt es bei einer Schleimhautwunde zu einer intensiven und lange anhaltenden Blutung; allmählich aber bildet sich ein weiches matschiges Gerinnsel, das die profuse Blutung zum Versiegen bringt. Aber der Verschuß ist äußerst unvollkommen. Unter dem Gerinnsel sickert das Blut auch weiterhin stunden- und tagelang heraus, so daß sich allmählich ein schwerer Zustand hochgradiger Blutarmut entwickeln kann. Der Kranke wird dann müde, apathisch; er klagt über Durst, ist sich aber oft der Gefahr der Stunde nicht bewußt. Im Stadium höchsten Blutverlustes tritt oft noch die endgültige Stillung ein, um die sich vorher der Arzt mit zahlreichen Stillungsmitteln vergeblich bemüht hat. Recht häufig kommt es zu einem Rezidiv, oft nachdem die Blutung viele Tage stand. Die neuerliche Blutung tritt besonders dann ein, wenn die schwammigen lockeren Gerinnsel weggespült werden. Man sieht schon aus dieser klinischen Schilderung, daß die Störung in der 3. Phase der Blutstillung sitzt: es kommt nicht zur Ausbildung einer festen physiologischen Ligatur, weil eine feste Gerinnselbildung fehlt.

Besonders bezeichnend für die Bluterkrankheit sind die *Gelenkblutungen*, der rezidivierende Hämarthros, der zwar nicht bei allen Blutern, aber doch bei der Mehrzahl derselben oft mit besonderer Ausprägung in einer Blutersippe, auftritt. Nach geringfügigsten Anlässen, die oft kaum über die physiologische Beanspruchung hinausgehen, kommt es zur Blutung ins Gelenk, die in kurzer Zeit oft mächtig anschwillt. Am häufigsten sind Knie- und Ellenbogengelenke betroffen. Die mächtige Schwellung, die sekundär sich einstellende Entzündung, die starken Schmerzen und das Resorptionsfieber täuschen oft das Bild einer rheumatischen Arthritis vor. Die immer wieder rezidivierenden Blutungen in ein und demselben Gelenk, wobei die vorausgehende Blutung der folgenden durch Gefäßschädigung den Weg bahnt, führen allmählich zu schweren und typischen Gelenkveränderungen, die durch zahlreiche Arbeiten eingehend studiert sind (KOENIG 1882, SCHLOESSMANN, CHIARI u. a.). FRANZ KOENIG hat die klassische Einteilung in die 3 Stadien der Blutergelenke geschaffen: 1. Das Stadium der ersten Blutung, das nur durch den unter hohem Druck stehenden Gelenkerguß gekennzeichnet ist. 2. Das Stadium der reaktiven Entzündungsvorgänge (Panarthritis), gekennzeichnet durch Knorpel- und Knochenusuren, sowie durch Einlagerung von Eisenpigment. 3. Das regressive Stadium, das zu schweren Knochenzerstörungen, zur Schrumpfung der Gelenkkapsel, zu begleitenden Atrophien der Muskulatur, zu schweren Deformierungen mit Subluxationen, Kontrakturen und Ankylosen führt und der „Arthritis deformans“ weitgehend ähnlich ist. Diese Gelenkprozesse machen den Bluter schließlich zum Krüppel, welcher der sozialen Fürsorge anheimfällt. Röntgenologisch gleicht das Blutergelenk in diesem Endstadium weitgehend der gewöhnlichen deformierenden Arthritis, jedoch mit charakteristischen und differentialdiagnostisch wichtigen, besonderen Merkmalen: diese bestehen in extraartikulär gelegenen Schattierungen, die durch Eiseneinlagerung bedingt sind, sowie in eigenartigen rundlichen Aufhellungen

in der Spongiosa der Gelenkenden. Diese cystenartigen Aufhellungen gehen oft ineinander über und stellen arkadenähnliche Figuren dar, die von einer scharfen Randlinie umgrenzt sind. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um intraossale Hämatome (PETERSEN, SCHLOESSMANN) (Abb. 272).

Sehr charakteristisch für den Verlauf der Bluterkrankheit sind die *Schwankungen der Blutungsneigung*. Kranke, die zu manchen Zeiten aus den geringfügigsten Wunden sich fast verbluten, können zu anderen Zeiten große operative



Abb. 272. Röntgenbild eines Blutergelenkes. Knieaufnahme II. Regressives Stadium mit Ankylose und Vakuolenbildungen. 1 Vakuole im Cond. int. femoris, geschlossen. 2 Vakuole oberhalb der Fossa intercondyloidea mit scharf umschriebenem Rand nach dieser zu offen. 3 Kleine Vakuole im Cond. int. tibiae. (Nach SCHLOESSMANN.)

toren haben für die Entstehung der Krankheit kaum einen Einfluß. Die Anlage ist angeboren und bleibt das ganze Leben hindurch bestehen. Die Vererbung erfolgt nach strengen Gesetzen: 1. Es erkranken im allgemeinen nur die männlichen Mitglieder der Familie an schwerer Hämophilie (über weibliches Vorkommen s. unten), während die Frauen gesund sind, oder nur einen Hauch der Krankheit tragen. 2. Die phänotypisch, aber nicht genotypisch gesunden Frauen übertragen die Krankheitsanlage von Vätern oder Müttern auf ihre Kinder weiter, wobei nur die Söhne phänotypisch erkranken. Sie wirken als Konduktorinnen, die ihre krankhafte Erbanlage entweder vom Vater oder von der Mutter her erhalten haben und an die Enkel weitergeben. So kommt es, daß in einer Familie niemals Vater und Sohn an der Krankheit leiden, wohl aber Brüder oder Vettern, welche über die Mütter verwandt sind. 3. Die gesunden männlichen Familienmitglieder sind auch genotypisch niemals Krankheitsträger

Eingriffe ohne nennenswerte Blutung überstehen. Die Kranken machen selbst die Beobachtung, daß Perioden fast völliger Beschwerdefreiheit mit solchen gehäufte Spontanblutungen abwechseln, ohne daß irgendwelche exogenen Einflüsse deutlich wären. Auch die Gerinnungszeit des Blutes kann großen Schwankungen unterliegen und kann vorübergehend fast normal sein, wie ich selbst beobachtet habe. Meist werden klimatische Faktoren oder endokrine Momente dafür verantwortlich gemacht. Die Zeit der Pubertät gilt als besonders gefährlich. Bekannt ist, daß nach schwersten Blutungen häufig eine deutliche Besserung auftritt.

Auch sind die Besonderheiten des klinischen Bildes der Bluterkrankheit nicht selten erbbedingt. So gibt es Bluterfamilien, bei denen Blutergelenke nie vorkommen (SCHLOESSMANN), während in anderen Familien sämtliche Hämophile auch Blutergelenke zeigen. Auch die Schwere des Krankheitsbildes, sowie der Zeitpunkt der ersten Manifestation ist bei den einzelnen Blutersippen häufig erbmäßig festgelegt.

Der Erbgang der Hämophilie. Die echte Hämophilie ist eine ausgesprochene Erbkrankheit. Exogene Fak-

und können die Krankheit nicht weiter vererben. Dagegen sind die Töchter von Blutern immer Konduktorinnen. Die genannten Gesetzmäßigkeiten gehen aus der Betrachtung des beigefügten Stammbaums klar hervor (Abb. 273).

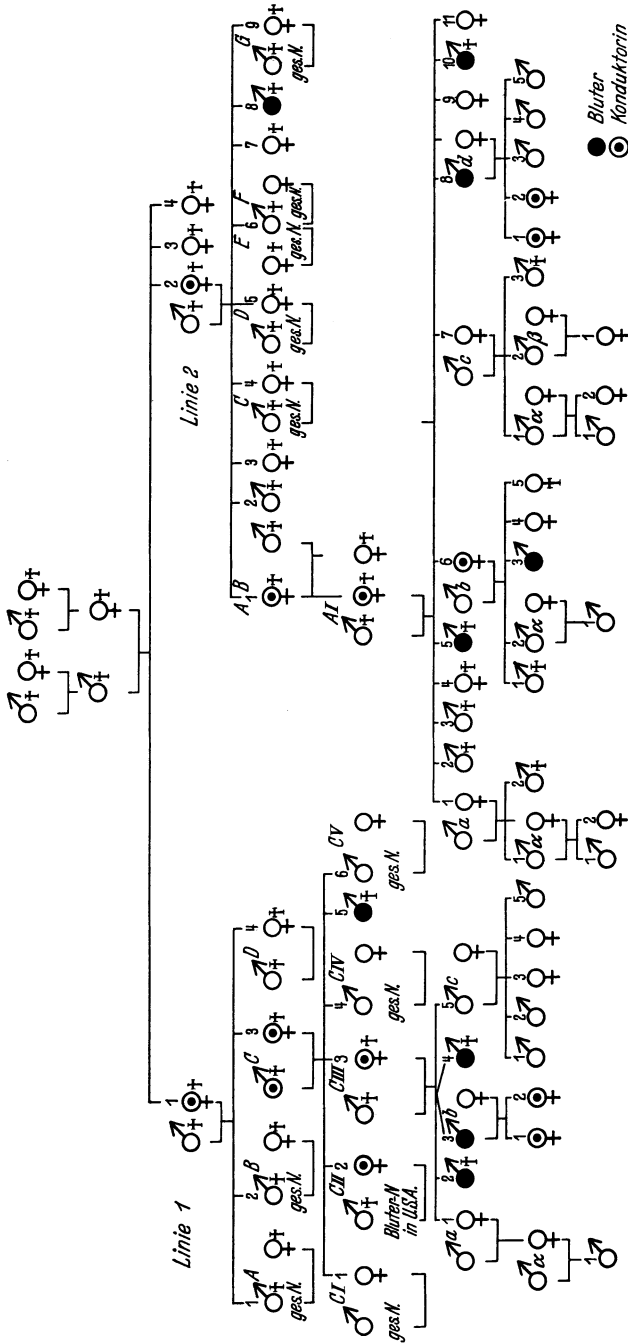


Abb. 273. Stammbaum der Bluter von LITZERATH. (Nach GÜNTHER.)

Theorie der Vererbung. Die geschilderten Gesetzmäßigkeiten entsprechen einem rezessiven geschlechtsgebundenen Erbgang, wie er auch bei der Farbenblindheit vorliegt. Die hämophile Erbanlage ist an das Geschlechtschromosom

(X-Chromosom) gebunden, wovon das männliche Geschlecht eines, das weibliche Geschlecht zwei besitzt. Der Mann ist in bezug auf das Geschlecht heterozygot (XY), das Weib homozygot (XX). Trifft bei der Befruchtung ein gesundes X-Chromosom mit einem mit der hämophilen Anlage gekoppelten X'-Chromosom zusammen, so wird die hämophile Erbanlage X' überdeckt (recessive Vererbung), so daß der Phänotyp gesund erscheint, während beim Mann ein Überdecken durch ein gesundes X-Chromosom nicht möglich ist, so daß der Mann immer phänotypisch krank ist. Jeder männliche Bluter besitzt also das Chromosomenpaar X'Y, jede Konduktorin das Chromosomenpaar X'X. Bei der Paarung eines Bluters mit einer gesunden Frau entstehen also folgende 4 Kinder: X'Y + XX ergibt: X'X, X'X, XY, XY, d. h., es entstehen nur gesunde Söhne und gesunde Töchter; letztere sind aber sämtlich Konduktorinnen, welche die Erbanlage weiter vererben. Bei der Paarung einer Konduktorin mit einem gesunden Mann ergibt sich folgendes Bild: X'X + XY = X'X, X'Y, XX, XY, d. h., die Hälfte der Söhne sind Bluter und die Hälfte der Töchter sind Konduktorinnen. Bei der Paarung eines Bluters mit einer Konduktorin, was zwar selten sein wird aber möglich erscheint, würde sich folgendes Bild ergeben: X'Y + X'X = X'X', X'X X'Y, XY, d. h., neben Blutern und Konduktorinnen würden auch homozygote, also mit doppelter Bluteranlage belastete Töchter entstehen, welche die Bluterkrankheit auch phänotypisch zeigen müßten, da sie ja keine Überdeckung durch ein gesundes X-Chromosom haben. Dieser Fall einer homozygoten Bluterin ist aber bisher noch nicht beobachtet, wahrscheinlich deshalb, weil dieses Zusammentreffen mit doppelter hämophiler Erbanlage mit dem Leben nicht zu vereinbaren ist. Diese Kombination stellt wahrscheinlich einen „Letalfaktor“ nach BAUER dar.

Die Frage, ob es überhaupt weibliche Bluterinnen gibt, war lange Zeit umstritten. Vor allem war es wichtig, andere hämorrhagische Diathesen, welche eine Hämophilie vortäuschen können, auszuschließen. Das ist erst möglich, seit wir eine bessere Erkenntnis der einzelnen Bluterkrankheiten haben. Alle älteren Berichte über weibliche Hämophile sind deshalb kaum verwertbar. Durch die neueren Untersuchungen eines der besten Kenner der Bluterkrankheit, FONIO, ist aber das Vorkommen echter weiblicher Hämophilie sichergestellt. Einen solchen Fall stellt das im Alter von 3 Jahren an Verblutung verstorbene Mädchen Klara Studer dar, dessen Erkrankung von FONIO genauestens durchgeprüft ist. Ein zweiter Fall von weiblicher Hämophilie ist von SCHULTZ mitgeteilt. Beide Fälle waren aber keine homozygoten, sondern heterozygote Bluterinnen, bei denen die Erbanlage durch das gesunde Chromosomen nicht genügend überdeckt worden ist. Die genauere Durchuntersuchung von Konduktorinnen (SCHLOESSMANN, FONIO, HEYL) hat aber gezeigt, daß in einer größeren Zahl von Fällen doch eine gewisse Blutungsbereitschaft besteht, so daß die Überdeckung durch das gesunde X-Chromosom entweder ungenügend ist oder die Krankheitsanlage eine verschieden starke Durchschlagkraft besitzt, wie wir das auch von anderen recessiven Erbanlagen kennen. Die eingehende Untersuchung der Plättchenfunktion und des Thrombingehaltes bei Konduktorinnen durch FONIO hat aber gezeigt, daß alle Konduktorinnen, gleichgültig, ob bei ihnen eine Blutungsbereitschaft besteht oder nicht, eine völlig normale Plättchen- und Thrombinfunktion besitzen. HEYL fand allerdings in einem Falle eine typische Minderwertigkeit der Plättchen. Gerade umgekehrt verhalten sich die seltenen Fälle von latenter Hämophilie beim Mann: hier ließ sich immer ein hämophiles Plättchenverhalten feststellen. Trotzdem besteht klinische Gesundheit.

Eine weitere Streitfrage betrifft das Vorkommen sporadischer Hämophiliefälle. SCHLOESSMANN nimmt dafür Neuentstehung durch Mutation an. Wahr-

scheinlicher erscheint mir FONIOS Ansicht, daß es sich dabei um eine Manifestation bei vorausgegangener latenter Vererbung handelt. Er konnte nämlich bei Müttern solcher scheinbar sporadischer Fälle eine Verzögerung der Gerinnungszeit feststellen, was auf eine latent vorhandene hämophile Erbanlage hinweist.

Kinderhäufigkeit und Blutgruppenbindung. Es ist eine auffallende Tatsache, daß die Hämophiliesippen einen abnormen Kinderreichtum zeigen. Man hat daraus auf eine Koppelung mit einem Fruchtbarkeitsfaktor geschlossen; wahrscheinlicher ist es, daß es sich um eine gewollte Geburtenregelung handelt, die bei den vielen kranken Kindern aus dem Wunsche nach gesunden Kindern entspringt. Mehrfach wurde auch eine Koppelung des Hämophilie-gens mit einer bestimmten Blutgruppe angenommen. So glaubte KUBANYI festgestellt zu haben, daß alle schweren Bluter der Blutgruppe 0 angehören. Spätere Nachuntersuchungen haben aber gezeigt, daß eine Blutgruppenbindung nicht durchgehend besteht, wenn auch häufig Konduktorinnen und Bluter derselben Blutgruppe angehören, also eine gemeinsame Vererbung von Blutgruppeneigenschaften und Hämophilieanlage möglich ist.

Rassenhygienische Maßnahmen. Die Sterilisierung der Bluter wird wegen der Gefahr des Verblutungstodes meist abgelehnt. Um so mehr wäre ein Eheverbot angezeigt, das aber auch die Konduktorinnen erfassen müßte, die durch den Nachweis von Krankheitsspuren nach den neuesten Untersuchungen FONIOS zum Teil faßbar sind. Da gesetzliche Vorschriften hier nicht vorliegen, muß die Eheberatung entscheidend eingreifen. Diese darf aber nicht gesunde männliche Mitglieder von Blutersippen an der Ehe verhindern, da diese ja nicht nur phänotypisch, sondern immer auch genotypisch gesund sind, die Krankheitsanlage also nicht übertragen können.

Das Wesen der hämophilen Blutungsbereitschaft. Die Frage nach der Ursache der hämophilen Blutung hat seit Kenntnis der Erkrankung alle Forscher bewegt und ist auch heute noch nicht abgeschlossen. Ohne auf die zahllosen Theorien hier im einzelnen einzugehen, seien die bisher allgemein anerkannten Tatsachen zunächst angeführt und daraus versucht, die Blutungsbereitschaft zu erklären. Im Vordergrund der hämophilen Störung und dadurch von allen anderen hämorrhagischen Diathesen geschieden, steht die *Störung der Blutgerinnung*. Diese erfolgt beim Hämophilen stark verzögert. Die Gerinnungszeit, mit den verschiedensten Methoden gemessen, ist enorm verlängert. Je nach der Methode wurden Werte bis zu 12 Stunden gesehen. Beobachtet man die Koagulumbildung im Reagensglas, so sieht man folgendes: zunächst bleibt das Blut lange Zeit vollständig flüssig; die Erythrocyten senken sich zu Boden, und die Gerinnung setzt zuerst in der darüberstehenden aus Plasma und Thrombocyten bestehenden Schicht ein, so daß eine Crusta phlogistica wie bei Blut mit schneller Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit entsteht. Die Gerinnung greift dann auch auf die Blutkörperchensäule über. In der darüberstehenden Speckhaut setzt dann die Retraktion ein, zuletzt retrahiert sich auch der rote Thrombus. Die Gerinnung erfolgt also sozusagen schichtweise im Gegensatz zu der schlagartig einsetzenden Gerinnung des normalen Blutes. Infolge dieser stark verzögerten und schichtweisen Gerinnungsbildung ist das entstehende Gerinnsel weicher, minderwertiger und lockerer als beim normalen Blut. Daraus wird verständlich, daß die Blutstillung, deren letzter Akt ja in der Bildung eines festen Gerinnsels besteht, verschlechtert wird. Die weiteren Untersuchungen über die Ursache dieser enormen Gerinnungsverschlechterung haben nun folgende Tatsachen ergeben:

1. Der Fibrinogengehalt des hämophilen Blutes ist normal (SAHLI, WÖHLISCH u. a.).

2. Der Thrombiningehalt nach völlig abgeschlossener Gerinnung ist mit großer Wahrscheinlichkeit als normal anzusehen, wenn auch die Ergebnisse infolge der großen Schwierigkeiten (z. B. teilweiser Übergang in Metathrombin infolge zu langsamer Entstehung, Adsorption an Fibrin u. a.) nicht ganz eindeutig sind.

3. Die Thrombinbildung erfolgt verlangsamt.

4. Der Calciumgehalt des hämophilen Serums ist normal (SAHLI, MORAWITZ u. a.).

5. Der Gehalt des hämophilen Blutes an Antithrombin ist nicht erhöht (EVANS und HOWELL).

6. Die Zahl der Blutplättchen ist normal, ebenso das übrige Blutbild.

7. Die Gerinnung des hämophilen Blutes wird durch Zufuhr von thrombokinasemhaltigem Material stark beschleunigt (Gewebeextrakte, Plättchenextrakte oder Normalblutplasma und darin enthaltene gerinnungsfördernde Substanzen (Koagulationsglobulin nach BENDLEN und CREVELD, Euglobulin nach LOZNER und TAYLOR).

Aus den angeführten sichergestellten Tatsachen geht eindeutig hervor, daß die hämophile Gerinnungsstörung nur in der ersten Phase der Blutgerinnung, also in der Umwandlung des Prothrombins in das Thrombin, gesucht werden kann. Tatsächlich sehen auch alle ernsteren neueren Theorien der Hämophilie den Angelpunkt der Pathogenese in diesem Punkt. Teils wird an die Anwesenheit eines Hemmungskörpers gedacht (FEISSLY), welcher hemmend auf die Umwandlung des Prothrombins einwirkt, teils wird auf qualitative Änderung des Prothrombins oder Prothrombokins selbst zurückgegriffen (EAGLE, LENGGENHAGER). Diesen Vorstellungen gegenüber steht die am besten begründete Theorie FONIOS (celluläre Theorie), welcher in überzeugenden Versuchen zeigte, daß die hämophilen Blutplättchen insofern eine Minderwertigkeit zeigen, als sie schwerer und langsamer als normale Plättchen Thrombokinasen (Thrombozym) abgeben. Die Minderwertigkeit der hämophilen Plättchen kommt auch gegenüber normalem Magnesiumsulfatplasma zum Ausdruck. MINOT und LEE brachten diese verminderte Abgabefunktion der Plättchen mit ihrer größeren Widerstandsfähigkeit in Zusammenhang, da ihre Lösung in destilliertem Wasser wirksamer war als ihre Emulsion. Die erhöhte Stabilität der hämophilen Plättchen wurde auch von HOWELL, WÖHLISCH u. a. bestätigt. SUZUKI und Mitarbeiter fanden eine rasche Gerinnungswirkung der Plättchen, wenn diese vorher mechanisch zerkleinert und aufgeschlossen wurden. Die herabgesetzte gerinnungsaktivierende Wirkung der hämophilen Plättchen ist ein äußerst konstantes und spezifisches Symptom der hämophilen Störung, das bei keiner anderen hämorrhagischen Diathese vorkommt (bestätigt von WÖHLISCH, FEISSLY und FRIED und OPITZ und ZWEIG). Merkwürdigerweise lassen aber die Plättchen der Konduktorinnen die besprochene Veränderung nicht erkennen, selbst wenn sie sonst eine gewisse Blutungsneigung zeigen. Der einzige Einwand, der meines Erachtens gegen die FONIOSsche Plättchentheorie gemacht werden kann, ist der, daß die gestörte Funktion vielleicht nicht an den Plättchen selbst liegt, sondern der Qualität oder Quantität von adsorbierten Substanzen zuzuschreiben ist. Auf die zahlreichen anderen Theorien, die mir viel weniger sicher fundiert erscheinen und zum Teil wie diejenige von STUBER und LANG bereits widerlegt sind, einzugehen, verbietet der Raum.

Wesentlich ist die weitere Frage, ob die besprochene Gerinnungsstörung des hämophilen Blutes alle Erscheinungen der Hämophilie erklären kann oder ob darüber hinaus noch ein Gefäßfaktor anzunehmen ist. Aus der Tatsache, daß alle mechanischen Funktionsprüfungen der Capillaren meist ein normales Ergebnis liefern und aus der weiteren Tatsache, daß die Blutungszeit bei Hämophilen meist normal gefunden wird, ziehen FONIO, SCHLOESSMANN u. a. den

Schluß, daß ein pathologischer Gefäßprozeß nicht vorliegt oder mindestens nicht bewiesen ist. Andererseits weisen doch viele Vorgänge, besonders das Auftreten von Spontanblutungen oft gleichzeitig an mehreren Stellen und die Bevorzugung bestimmter Regionen auf das Vorhandensein eines Gefäßfaktors hin. Die Frage des Vorkommens echter Spontanblutungen ist in diesem Zusammenhang von entscheidender Bedeutung. Gibt es diese, so muß ein Gefäßfaktor eine Rolle spielen. FONIO, der den Gefäßfaktor negiert, glaubt deshalb, daß alle „Spontanblutungen“ in Wirklichkeit durch Mikrotraumen ausgelöst werden, bei denen normalerweise der normale Gerinnungsvorgang die Blutung sozusagen im Keime erstickt, während sie der gestörte Gerinnungsvorgang offenkundig werden läßt. Aber ein weiterer Punkt spricht für das Vorliegen eines Gefäßfaktors, nämlich die mangelhafte Koineidenz von Gerinnungsstörung und Blutungsneigung. Wer mehrfach Hämophile über längere Zeiträume beobachtet hat, ist immer wieder über die mangelhafte Übereinstimmung von Gerinnungsstörung und Blutungsneigung erstaunt. Einmal ist die Gerinnungsstörung sehr stark bei fehlender Blutungsneigung, ein anderes Mal liegt die Sache gerade umgekehrt. Endlich zeigen die neueren Versuche der Ungerinnbarmachung des Blutes in vivo mit Heparin, daß dabei keine Blutungsbereitschaft auftritt (JÜRGENS). Ich glaube deshalb, daß auch bei der Hämophilie eine Störung der Gefäßfunktion, besonders der Capillarendothelfunktion, eine Rolle spielen muß. Auch die verschiedene Lokalisation der Blutungen, die bei einzelnen Bluterstämmen erbmäßig bedingt ist, spricht in diesem Sinne.

Die Therapie. Die Behandlung der hämophilen Störung kann naturgemäß nur eine symptomatische sein, da die rein endogen verankerte Störung äußerlichen Einflüssen kaum zugänglich ist. Die symptomatische Behandlung muß sich auf die Bekämpfung der lokalen Blutung durch lokal- und allgemeinwirkende Blutstillungsmittel und auf die Herabsetzung der allgemeinen Blutungsbereitschaft erstrecken. Die Lokalbehandlung einer blutenden Wunde erfordert beim Hämophilen besondere Vorsichtsmaßnahmen, die sich vor allem gegen die Verhütung von Nachblutungen zu richten haben. Drucktamponade, Verschorfung, Elektrokoagulation und andere chirurgische Methoden der örtlichen Blutstillung müssen hierbei herangezogen werden. Medikamentös sind bei der hämophilen Blutung alle thrombokinasen- und thrombinhaltigen Mittel wie Blut, Blutserum, am besten in Form von damit getränkten Tampons, ferner plättchenhaltiges Blutplasma, Gewebspreßsäfte und Organextrakte, im Notfalle auch frische Fleischstückchen anwendbar. Unter den gebrauchsfertigen Präparaten haben sich Clauden, Coagulen, Vivocoll, Sangostop u. a. gut bewährt. Unter den neueren Mitteln ist *Schlangengift* (von *Vipera Ruselli*) in hoher Verdünnung (MACFARLANE und BARNETT) als sehr wirksam entdeckt worden. Das Schlangengift aktiviert die Thrombokinasen und das Prothrombin zum Thrombin. Von SOLÉ stammt die Empfehlung von *Muttermilch* als Blutstillungsmittel, deren wirksames Prinzip dem Milchfett anhaftet. Unter den Mitteln der *Fernblutstillung* steht die *Bluttransfusion* obenan. Man überträgt 100—300 ccm gruppengleichen Blutes. Die Bluttransfusion bessert durch die Mitübertragung gerinnungsaktiver Substanzen in Plasma und Plättchen den Gerinnungsvorgang und verkürzt die Gerinnungszeit wesentlich, wenn auch nur vorübergehend. Über diese rein passive Bedeutung hinaus besitzt die Bluttransfusion zweifellos noch eine aktive Reizwirkung, welche eine gewisse Umstimmung des hämophilen Organismus herbeiführt und eine länger anhaltende Besserung bewirkt, als der passive Schutz zu bieten vermag. Von manchen Autoren wird die Transfusion von reinem Plasma (FONIO) oder daraus gewonnenen gerinnungsfördernden Substanzen (Globulinfraktion) vorgezogen, doch steht diesem Vorgehen die viel umständlichere Technik im Wege. Der Bluttransfusion gegenüber

haben die Behandlungsversuche mit anderen Fernblutstillungsmitteln, wie A. T. 10, Vitamin C, Calcium, Kongorot weniger Bedeutung als bei anderen hämorrhagischen Diathesen. Über die akute Blutstillung hinaus wurden vielfach Versuche unternommen, die Blutungsneigung prophylaktisch herabzusetzen. Diesem Ziele dient die Serumbehandlung nach WEIL, welcher mit monatlichen Injektionen von 15 ccm intravenös oder 30 ccm subcutan angeblich gute Erfolge erzielte. Dabei soll sowohl menschliches wie Tiereserum, am einfachsten Diphtherieschutzserum, wirksam sein. Die Behandlung ist jedoch in ihren Erfolgen umstritten und wird von ACHARD, SCHLOESSMANN u. a. negiert. Etwas besser scheint auch nach meinen Erfahrungen das spanische Vitaminpräparat Nateina Llopis zu wirken, wenn es in großen Dosen und über lange Zeit gegeben wird (NIEKAU). Freilich fehlt es hier auch nicht an ablehnenden Stimmen (WÖRNER, KLINKE). Ausgehend von der Vorstellung, daß die Hämophilie bei der Frau nicht vorkommt, hat man versucht, mit Ovarialhormonen den hämophilen Organismus umzustimmen (LA FLEUR-BIRCH u. a.). Auch diese Therapie ist in ihren Ergebnissen unsicher. KUP will neuerdings von einem Corpus luteum-Extrakt (Colutoid) wesentliche Besserungen gesehen haben. Seine daran geknüpften pathogenetischen Vorstellungen sind jedoch nicht haltbar. Auch die Röntgenstrahlen sind in die Therapie der Hämophilie mit einbezogen worden, und man hat von Bestrahlungen besonders der Milzgegend eine Umstimmung erhofft, leider mit höchst zweifelhaftem Erfolg. PAGE und Mitarbeiter haben mit Oxalsäureinjektionen (8—12 mg tgl. i.v.) eine erhebliche Besserung der Blutgerinnungszeit erzielt. Wichtig ist es, den Hämophilen vor allen möglichen traumatischen Einwirkungen zu schützen und chirurgische Eingriffe nur aus vitaler Indikation heraus zuzulassen. In diesem Falle wird man vor der Operation stets eine Blut- oder Plasmatransfusion durchführen.

Der Wert aller Behandlungsmethoden der Hämophilie kann heute dahin zusammengefaßt werden, daß der Kranke, wenn er unter ärztlicher Aufsicht steht und alles für sein Leiden tun kann, vor der tödlichen Verblutung bewahrt werden kann, ohne daß das Grundleiden wesentlich zu beeinflussen ist.

2. Die hereditären und erworbenen Fibrinogenopenien und Afibrinogenämien.

Angeborene Fibrinogenopenien. Neben der echten Hämophilie, bei welcher, wie gezeigt, der Fibrinogengehalt des Blutes normal ist, gibt es seltene Fälle von angeborener Blutungsneigung, welche durch einen völligen Mangel an Fibrinogen gekennzeichnet sind. Das Blut dieser Fälle ist völlig ungerinnbar. Der erste Fall dieser Art wurde von RABE und SALOMON beschrieben und zunächst als Hämophilie aufgefaßt. Es handelte sich um einen 9jährigen Knaben aus einer Familie mit Verwandtenehe, der bereits 14 Tage nach der Geburt mit Darmblutungen und Hautblutungen erkrankte. In der Folgezeit wurden weitere Blutungen nach Verletzungen, sowie Nasen- und Zahnfleischblutungen beobachtet. Die Blutgerinnung war vollständig aufgehoben und konnte nur durch Fibrinogenzusatz herbeigeführt werden. Im Blute des Kranken selbst konnte Fibrinogen mit keiner Methode nachgewiesen werden. Der völlige Fibrinogenmangel konnte auch 6 Jahre später bei einer Nachuntersuchung unverändert festgestellt werden. Weitere Fälle wurden von OPITZ und FREI, von MACFARLANE und neuerdings von SCHÖNHOLZER beobachtet. In allen diesen Fällen handelte es sich um Kinder; offenbar wird wegen der Schwere der hämorrhagischen Diathese ein höheres Lebensalter kaum erreicht. Nur NISSEN berichtet über einen 25jährigen weiblichen Fall. Im Fall von SCHÖNHOLZER wurde auch eine Knochenmarkspunktion ausgeführt, wobei er eine auffallende Verminderung

der Plasmazellen fand, was der von uns vertretenen Meinung der Plasmaeiweißkörperbildungsfunktion dieser Zellelemente entspricht. Die übrigen Zellen waren in normaler Verteilung vorhanden. Das periphere Blut zeigte eine Neigung zu Thrombocytose und geringer Leukocytose. Die Blutungen wurden durch Mikrotraumen ausgelöst, doch scheinen auch Spontanblutungen vorzukommen. Purpuraflecken fehlen, auch kommt es nicht zu Blutergelenken. Die Diagnose gründet sich auf den Nachweis des völligen Fibrinogenmangels und der völligen Gerinnungsaufhebung, was bei keiner anderen hämorrhagischen Diathese, auch nicht bei Hämophilie, vorkommt. Die beste Therapie besteht in der Anwendung von Bluttransfusionen, wodurch die Blutungen sofort zum Stehen gebracht werden und das Blut seine Gerinnungsfähigkeit wieder erhält. SCHÖNHOLZER hat berechnet, daß bereits sehr geringe Fibrinogenmengen im zirkulierenden Plasma genügen, um Blutstillung und Blutgerinnung zu normalisieren. In seinem Falle betrug die Fibrinogenkonzentration nach der Transfusion höchstens 0,06.g-%. Auch diese Erkrankung ist eine Erbkrankheit. Nach den Untersuchungen SCHÖNHOLZERS liegt ein recessiver, nicht geschlechtsgebundener Erbgang vor, der bei heterozygoten Merkmalsträgern nur in Form einer Fibrinogenverminderung und nur bei Zusammentreffen zweier Erbanlagen infolge Verwandtenehe als Vollbild einer totalen Afibrinogenämie in Erscheinung tritt. Die einfache Form der bei heterozygoten Merkmalsträgern auftretenden Fibrinogenopenie, bei welcher nach RISACK unter 0,1% Fibrinogen gefunden werden, zeigt keine hämorrhagische Diathese; auch die Gerinnungszeit ist meist nicht verändert. Daß solche Fälle aber in Beziehung zur totalen Afibrinogenämie stehen, geht aus der Beobachtung SCHÖNHOLZERS hervor, der bei einer Schwester eines seiner totalen Fälle nur diese Verminderung des Fibrinogens fand.

Erworbene Fibrinogenopenien. Viel häufiger als die hereditären Fälle kommt ein erworbener Fibrinogenmangel vor. Wie die Beobachtungen von OPITZ und SILBERBERG, JÜRGENS und TRAUTWEIN, RISAK u. a. zeigen, sind es die verschiedensten primären Krankheitszustände, welche einen Fibrinmangel mit hämorrhagischer Diathese hervorrufen können. Ein solcher wurde bei schweren Infekten, bei Tuberkulose, bei Tumoren, bei Leukämien, bei Verbrennungen und besonders bei schweren Leberschädigungen beobachtet. Aus diesen Feststellungen geht hervor, daß nicht ein einziges Organ für die Fibrinogenbildung in Frage kommt, da diese Fibrinogenmangelzustände ebenso bei schweren Knochenmarksschäden, wie bei Leberschäden gesehen wurden. Wahrscheinlich ist es das ganze Plasmazellensystem, das sowohl im Knochenmark, wie außerhalb desselben seinen Sitz hat und dessen Schädigung zu solchen Fibrinogenopenien führt. Darauf wird in Zukunft besonders zu achten sein.

3. Die Gerinnungsstörung beim Ikterus, bei schweren Lebererkrankungen und bei Neugeborenen. (Vitamin-K-Mangelhämorrhagien).

Seit langem ist die schwere Blutungsneigung bei Ikterusfällen besonders dem operierenden Chirurgen bekannt. Diese hämorrhagische Diathese geht ebenfalls mit einer stark herabgesetzten Gerinnungsfähigkeit des Blutes einher. Die genauere Analyse der Gerinnungsstörung hat ergeben, daß hierfür ursächlich ein Mangel an Prothrombin in Frage kommt (KOLLER und WUHRMANN, QUICK, STANLEY-BROWN und BANCROFT, SMITH, WARNER und Mitarbeiter u. a.). Wie QUICK, sowie ZIFFREN und Mitarbeiter gezeigt haben, muß der Prothrombinspiegel im Blute ganz erheblich, sicher unter 50% des normalen Gehaltes absinken, bis eine ernstliche Blutungsstörung in Erscheinung tritt. Eine derartige Verminderung des Prothrombinspiegels wurde bei schweren Lebererkrankungen,

bei Lebercirrhosen, bei akuter gelber Leberatrophie, bei Phosphorvergiftung und ferner bei länger bestehendem Fehlen von Galle im Darm, also bei Verschlü-

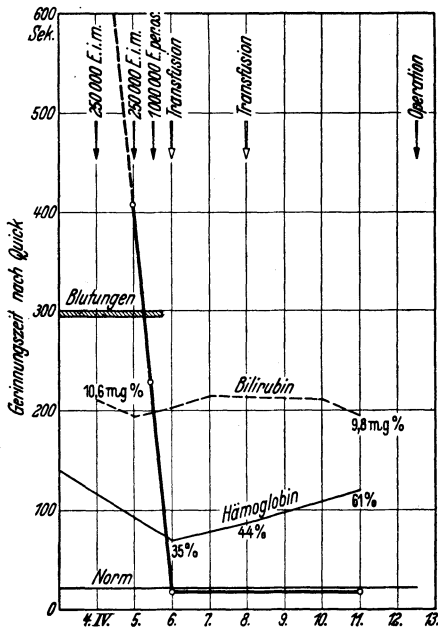


Abb. 274. Wirkung von Vitamin K-Gaben auf die Gerinnungszeit beim Verschlüßikterus. (Nach KOLLER und WUHRMANN.)

ikterus und schwerem Parenchymikterus festgestellt. Wie DAM gezeigt hat, läßt sich im Tierexperiment ein Absinken des Prothrombinspiegels mit schließlich hämorrhagischer Diathese durch eine Mangelerkrankung, nämlich durch Fehlen des fettlöslichen Vitamins K in der Nahrung bei Hühnern erreichen. Es war deshalb naheliegend, daran zu denken, daß beim Ikterus mit seiner erschwerten oder sogar fehlenden Fettresorption ein Vitamin K-Mangel vorliege. Tatsächlich konnte durch K-reiche Ernährung oder durch direkte Zufuhr des reinen Vitamins die Gerinnungsstörung des Blutes beim Verschlüßikterus völlig aufgehoben werden (SNELL und Mitarbeiter, KOLLER und WUHRMANN, CAROLI, H. und B. LAVERGNE und BOSE). Den Einfluß auf die Gerinnungszeit des Blutes beim Verschlüßikterus nach peroralen Vitamin K-Gaben, welche zusammen mit (die Fettresorption begünstigenden) Gallensäuren verabreicht wurden, zeigt obenstehende Abb. 274 (nach KOLLER und

WUHRMANN). Beim schweren Parenchymikterus, sowie bei Lebercirrhosen und anderen schweren Leberparenchymerkrankungen mit Gerinnungsstörung erwies sich dagegen das Vitamin K als unwirksam (SCANLON, BRINKHOUS, WARNER,

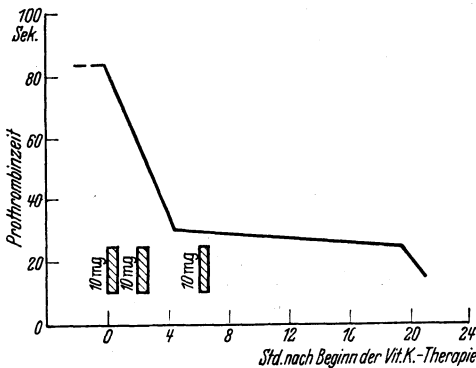


Abb. 275. Wirkung der Vitamin K-Therapie auf Melaena neonatorum. Rückgang der Gerinnungsstörung auf Vitamin K bereits in 4 1/2 Stunden. Sistieren der Blutungen. (Nach KOLLER u. a.)

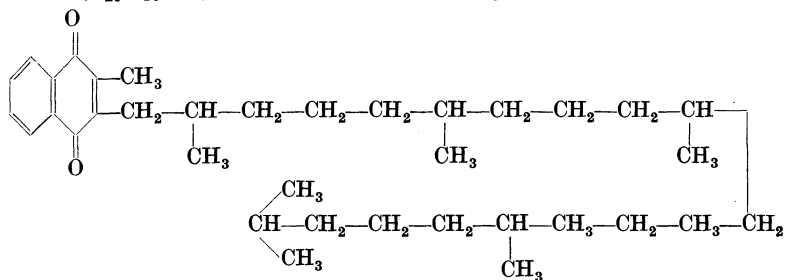
SMITH und FLYNN u. a.), woraus geschlossen werden muß, daß hier nicht ein Vitamin K-Mangel, sondern die Schädigung der Leberzellen selbst, welche das Prothrombin erzeugen, verantwortlich zu machen ist. Damit stimmt überein, daß Leberausschaltung beim Hund und experimentelle Leberschädigungen zu einer bedeutenden Verminderung des Prothrombinspiegels im Blute führen (WARREN und RHOADS). KOLLER hat auf Grund dieser Erkenntnisse die Nichtansprechbarkeit der „Prothrombinzeit“ nach Vitamin K-Gaben bei Lebererkrankungen als wichtige Leberfunktionsprüfung ausgearbeitet, die

weitgehend der TAKATA Reaktion parallel geht. Wie schon im Einleitungskapitel dargelegt, ist das Vitamin K für die Prothrombinbildung in der Leber notwendig. Außer Ikterus kommt ein Vitamin K-Mangel als Ursache für eine hämorrhagische Diathese bei der Sprue (ENGEL) und bei der Zöliakie der Kinder (FANCONI) in Frage. Auch die hämorrhagische Diathese der Neugeborenen (Melaena neonatorum, Hirnblutungen bei Neugeborenen u. a.) beruht nach neueren Unter-

suchungen auf Vitamin K-Mangel und ist durch Vitamin K-Zufuhr vermeidbar (WARNER, BRINKHOUTS und SMITH, WADDEL und GUERRY, KOLLER u. a.) (s. Abb. 275). Das Neugeborene kommt bereits mit einer erheblichen Hypoprothrombinämie zur Welt, die in den ersten Lebenstagen noch zu- und später wieder abnimmt. Sie beruht wahrscheinlich auf einer ungenügend ausgebildeten Leberfunktion bei relativem Vitamin K-Mangel (KOLLER). Mit der Besiedlung des ursprünglich sterilen Darms mit Colibakterien nimmt der Prothrombingehalt wieder zu, wahrscheinlich infolge Vitamin K-Bildung durch Colibacillen.

Bei allen anderen hämorrhagischen Diathesen, etwa bei der Hämophilie oder bei den WERLHOF-Erkrankungen, ist Vitamin K ohne jeden Einfluß auf die hämorrhagische Diathese, seine Anwendung also sinnlos. Zur Bekämpfung der Blutungsneigung beim Verschlukterus hat sich dagegen das Vitamin K auch in der Praxis bereits bewährt (KOLLER und WUHRMANN, BUTT, SNELL und OSTERBERG u. a.). Da bei schweren Lebererkrankungen außer einem Prothrombinmangel auch Fibrinogenopenien vorkommen, so ist die hämorrhagische Diathese in diesen Fällen verschiedener Genese und ihre Natur jeweils von Fall zu Fall aufzuklären.

Das *Vitamin K* kommt vor allem in den Blättern grüner Pflanzen (400 bis 800 Einh.), besonders der Luzerne, des Spinats, Blumenkohls, der Brennessel, der Roßkastanie, des Weißkohls vor. Da es fettlöslich ist, ist sein Vorkommen häufig mit Vitamin A und E kombiniert und mit Petroläther gut extrahierbar. Von tierischen Organen besitzt die Leber den höchsten Vitamin K-Gehalt (50 bis 100 Einh.). Seine chemische Konstitution wurde durch DOISY und Mitarbeiter aufgeklärt. Das aus der Luzerne (Alfaalfa) erstmals von KARRER dargestellte Vitamin (K_1) stellte sich als Verbindung eines methylierten Naphthochinons mit einem Phytolrest, jenes im Chlorophyll enthaltenen ungesättigten Alkohols mit 20 C-Atomen ($C_{20}H_{39}OH$) heraus. Es ist also folgendermaßen zu formulieren:



Das aus faulemdem Fischmehl gewonnene Vitamin K_2 zeigt kleine Unterschiede im Phytolrest. Dieser ist auch ein Bestandteil des Vitamins A und E. Er ist jedoch für die biologische Vitamin K-Wirkung nicht notwendig, während die Methylgruppe sehr wichtig ist, so daß die Vitamin K-Wirkung nur dem Methyl-naphthochinon zukommt. Diese Erkenntnis war außerordentlich wichtig, denn dadurch wurde es möglich, einfache synthetische *wasserlösliche* Vitamin K-Präparate herzustellen, wie z. B. das Bernsteinsäure-Methyl-hydronaphthochinon, das eine sehr starke Vitamin K-Wirkung entfaltet und infolge seiner Wasserlöslichkeit parenteral mit guter Resorption und Verträglichkeit gegeben werden kann (Synkavit der Firma La Roche).

II. Hämorrhagische Diathesen mit Plättchenmangel. (Thrombopenische Purpuraformen.)

Unter den hämorrhagischen Diathesen heben sich diejenigen Fälle, denen ein Plättchenmangel zugrunde liegt, als besondere Krankheitstypen scharf heraus. Es mag sein, daß der Plättchenmangel pathogenetisch nicht die

überragende Rolle spielt, die diesem Symptom seit den Forschungen FRANKS in der neueren Literatur vielfach zugewiesen wird. Das ändert jedoch nichts an der Tatsache, daß dieses Symptom der markanteste hämatologische Ausdruck derjenigen Blutungsübel ist, die sich auch in ihrem klinischen Bild von anderen hämorrhagischen Diathesen, etwa der Hämophilie oder der SCHÖNLEIN-HENOCHSchen Erkrankung unterscheiden. Es mag uns heute der Scharfblick jener Männer wie WERLHOF und SCHÖNLEIN, die allein auf Grund des klinischen Bildes ohne Kenntnis der Plättchen die Wesensverschiedenheit der einzelnen hämorrhagischen Erkrankungen postulierten, um so wunderbarer erscheinen, nachdem das Symptom des Plättchenmangels ein so greifbares einfaches diagnostisches Merkmal geworden ist. Das Symptom des Plättchenmangels, dessen Entdeckung wir BROHM und KRAUSS 1883 in Deutschland und DENYS 1887 in Belgien verdanken, tritt uns in zweifacher Form entgegen; einmal als hervorstechendes isoliertes Merkmal einer scheinbar selbständigen Erkrankung, die man deshalb als *essentielle Thrombopenie* bezeichnet, zum anderen als Ausdruck schwerster Schädigungen des Knochenmarks infolge verschiedenster Ursachen. Diese letzteren Formen schließen wir als symptomatische Purpuraformen der Beschreibung der primären essentiellen Thrombopenie an.

1. Die essentielle Thrombopenie (Morbus maculosus Werlhofii).

Geschichte und Begriffsbestimmung. Um das Jahr 1740 gab WERLHOF Schilderungen einer Blutungskrankheit, die er Morbus maculosus haemorrhagicus nannte, und in deren klinischem Bild vor allem das Auftreten von Blutflecken und Blutflüssen ohne erkennbare Ursache ein hervorstechendes Merkmal bildete. Bis zur Jahrhundertwende fand die WERLHOFSche Erkrankung als selbständiger Krankheitstyp keinerlei Anerkennung; es beherrschte die unitarische Auffassung aller hämorrhagischen Diathesen, besonders unter dem Einflusse LITTENS, das ärztliche Denken, bis die Entdeckung des Plättchenmangels durch BROHM, KRAUSS und DENYS und ihre pathologisch-physiologische Bewertung vor allem durch E. FRANK, das WERLHOFSche Krankheitsbild, nun durch einen sicheren Blutbefund gestützt und dadurch von allen anderen hämorrhagischen Diathesen unterscheidbar, neu aus der Taufe hob.

Das klinische Bild. Ich möchte an die Spitze der Schilderungen die klassische Krankengeschichte WERLHOFS stellen, deren Übersetzung W. SCHULTZ mitgeteilt hat.

„Ein erwachsenes kräftiges Mädchen bekam ohne vorhergegangene ersichtliche Ursache neulich gegen die Zeit der Menstruation plötzlich ungeheures Nasenbluten. Es floß helles, aber überriechendes Blut zugleich mit blutigem Speichel von dickem, sehr schwarzem Blut. Dazu kamen sogleich am Hals und an den Armen Flecken, teils schwarz, teils veilchenblau oder purpurrot, wie man sie oft bei malignen Blattern sieht. Der rasche Verfall der Kräfte und die mir recht bekannte Art dieser seltenen Fleckenkrankheit mit Blutungen (Morbus maculosus haemorrhagicus) verboten eine Venaesectio. Die zweifache Art der Blutung durch die Nase und den Speichel dauerte ununterbrochen fort. Die Ohnmachten und das Verhalten der Extremitäten, verbunden mit schwachem, sehr schnellem Pulsschlag, verlangten ein wirksames Eingreifen, zumal auch die Zahl der Flecken sich vermehrte und die ganze Umgebung beider Augen, des Nasenrückens und die Haut um Mund und Kinn mit einer livid-schwärzlichen Färbung wie infolge eines Stoßes, überzogen waren. Allmählich kam das Nasenbluten zum Stehen, der Speichelfluß nahm ab und hörte am folgenden Tage auf. Die Ohnmachten kamen nicht wieder. Die Flecken nahmen täglich mehr eine rötliche, dann eine blasse Farbe an und verschwanden am 7. Tage, an dem auch der Puls seine natürliche Bewegungsweise wiedergefunden hatte. Die Kräfte stellten sich ungefähr in gleichem Schritt mit der Gesundheit wieder her, wenn auch die Menstruation nicht zur regelmäßigen Zeit kam.“

Diese Krankengeschichte WERLHOFS gibt das Typische der Symptomatologie sehr gut wieder. Diese setzt sich einmal aus „Blutflüssen“, zum anderen aus

„Blutflecken“ zusammen. Aus heiterem Himmel kommt es plötzlich zu einer schweren Schleimhautblutung, am häufigsten aus der Nase oder aus Mund und Rachen. Meist ist bei einem Anfall eine bestimmte Stelle der Ort der Hauptblutung. Gleichzeitige heftige Blutungen aus mehreren Stellen sind seltener. Charakteristisch ist, daß die blutenden Schleimhautstellen keine besondere Entzündung oder Geschwürsbildung erkennen lassen, was zur Unterscheidung gegenüber anderen Blutungen wesentlich ist. Bei der Frau ist die Genitalblutung der häufigste Sitz der WERLHOFSchen Erkrankung, entweder als Menorrhagie, die schließlic unstillbar wird, oder auch im Intermenstruum. Ja, sogar vor der Menarche oder nach dem Klimakterium kann der Uterus noch Sitz einer WERLHOFF-Blutung sein. Es ist klar, daß solche Patientinnen sehr häufig dem Gynäkologen zum Opfer fallen. Sie werden nicht selten röntgenkastriert,



Abb. 276. Morbus maculosus Werlhofii, schwere Form der thrombopenischen Purpura mit kleinen Blutflecken und flächenhaften Blutungen (letztere besonders an den Füßen). (Beobachtung der Med. Univ.-Klinik Jena.)

ohne daß dadurch die Krankheit gebessert, wohl aber ein schwerer irreparabler Dauerschaden gesetzt wird. Wir haben leider mehrmals solches erlebt. Viel seltener ist die Blase oder der Magen-Darmkanal der Sitz von Blutflüssen. Häufiger sind noch Hämorrhoidalblutungen, die durch ihre lange Dauer und schwere Stillbarkeit das Besondere der Krankheitsgrundlage verraten. Die Folge dieser Blutverluste, die meist viele Tage anhalten, ist eine recht beträchtliche Anämie, die sogar lebensbedrohlichen Charakter annehmen kann. Recht selten sind Blutungen in die inneren Organe. Nur vereinzelt werden Hämovarien, ferner Glaskörper- und Gehirnblutungen gesehen.

Die zweite Erscheinungsform sind die *Blutflecken*, welche der Krankheit den Namen gegeben haben („Purpura“, „Morbus maculosus haemorrhagicus“) und dadurch vielleicht etwas zu sehr in den Vordergrund des Krankheitsbildes gerückt sind. Denn Fälle ohne Purpura sind auch nach unseren Erfahrungen nicht selten. Die Blutflecken sind recht verschiedener Art. Man findet allerfeinste, eben sichtbare Blutpünktchen („Flohstichblutungen“) oft dicht aneinander gereiht, besonders an den Unterschenkeln, oder an der Innenseite der Oberschenkel, manchmal auch am Rumpf. In anderen Fällen erreichen sie Stecknadelkopf- bis Linsengröße. Neben diesen kleinfleckigen, meist rot gefärbten Blutungen sieht man nicht selten größere, flächenhafte, blaue oder dunkelviolette Blutflecken von Geldstück- bis Handtellergröße, an den verschiedensten Körperstellen verstreut. Die Kombination dieser beiden Formen ist das häufigste Bild der schweren Erkrankung (s. Abb. 276). Bei leichteren Fällen besteht nur die kleinfleckige oder häufiger nur die großfleckige Form.

Im Gegensatz zum Skorbut bleiben die Haarfollikel frei; auch fehlen die beim Skorbut vorkommenden großen Hautblutungen, die eine ganze Extremität umfassen. Außer an der äußeren Haut finden sich die Blutflecken auch an der Schleimhaut, besonders des Mundes und Rachens; seltener sind subkonjunktivale Blutungen. Die Ausdehnung wechselt von vereinzelt Blutflecken bis

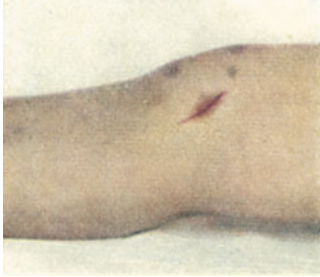


Abb. 277. Kratzer mit blauem Hof bei Morbus maculosus Werlhofii. (Beobachtung Med. Univ.-Klinik Jena.)

zu ausgedehntester Aussaat, so daß die ganze Haut dicht gesprenkelt erscheint. Charakteristisch für die thrombopenische Blutfleckenbildung ist das Fehlen jedes exanthematischen Charakters. Es sind einfache Blutaustritte ohne Bildung von Papeln oder Höfen, ohne entzündliche Reaktionen und ohne Ödembildung, wie sie die SCHÖNLEIN-HENOCHSche Purpura kennzeichnen.

Die künstliche Erzeugung der Blutflecken (*Provokationsmethoden*) ist diagnostisch wichtig. Die Kranken berichten meist selbst, daß jeder geringste Stoß einen blauen Flecken erzeugt oder ein Kratzer sich mit einem blauen Hof umgibt (Abb. 277), oder daß das Zahnbürsten zu starken

Blutungen führt oder daß Stichwunden sehr lange nachbluten. Ein Beispiel für eine solche mikrotraumatische Blutung zeigt Abb. 278, welche allein durch die Perkussion des Herzens mit Hammer und Plessimeter entstanden ist.

Dieser Schilderung entsprechend sind auch alle diagnostischen Blutungsproben positiv: die Blutungszeit nach Einstich ins Ohr-läppchen ist stark verlängert; der RUMPEL-LEEDESche Stauungsversuch oder der JÜRGENSche Kneifversuch, oder der Klopfversuch auf dem Sternum fallen je nach der Schwere des Falles mehr oder weniger deutlich positiv aus. Eines der genannten Phänomene wird, wie FRANK richtig betont, bei jedem WERLHOF-Fall darstellbar sein, aber sie sind nicht absolut für die WERLHOFSche Erkrankung spezifisch.

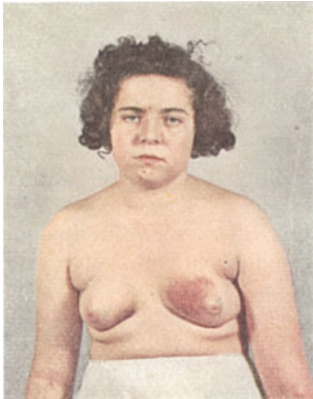


Abb. 278. Große Hautblutung durch Perkussion des Herzens entstanden. (Beobachtung Med. Univ.-Klinik Jena.)

Der Blutbefund. Das rote und weiße Blutbild lassen, abgesehen von der Entstehung sekundärer Anämien nach Blutverlusten, keine charakteristischen Merkmale erkennen. Dagegen ist das 3. Blutelement der Plättchen quantitativ und qualitativ verändert. Auf der Höhe der Erkrankung findet sich immer eine deutlich herabgesetzte Plättchenzahl von meist unter 60000 im Kubikmillimeter. Die von DUKE, FRANK u. a.

betonte enge Abhängigkeit der Blutungsbereitschaft von der Höhe der Plättchenzahl konnte ich in unseren Fällen nicht immer beobachten. Es kommen sowohl Fälle vor, die weniger als 35000 Plättchen — die kritische Grenze nach FRANK — haben und trotzdem noch nicht bluten, während umgekehrt die Blutung schon bei höheren Plättchenwerten auftreten kann. Trotzdem ist die Thrombopenie diagnostisch ein wichtiges Symptom der WERLHOFSchen Erkrankung, wenn sie auch zeitweise selbst im unmittelbaren Gefolge einer schweren Blutung fehlen kann. Die Thrombopenie läßt die normale Gerinnungszeit des Blutes in vitro meist unbeeinflusst, dagegen verändert sie die Retraktion des Blutkuchens; diese kommt im plättchenarmen Blut nicht oder nur sehr schlecht zustande. Die fehlende Retraktion des Blutkuchens ist also ein wichtiges Zeichen der

WERLHOFSchen Krankheit. Die stark verlängerte Blutungszeit bei normaler Gerinnungszeit unterscheidet die WERLHOFSche Krankheit grundsätzlich von der Hämophilie, die sich gerade umgekehrt verhält.

Die Blutplättchen sind meist auch qualitativ beim Werlhof verändert. Man findet häufig Riesenplättchen mit verdichtetem Granulomer, die beinahe an Lymphocyten erinnern. Ferner kommen oft zusammenhängende Plättchenzöpfe oder Perlenketten vor, welche deutlich die Störung der Abschnürung aus dem Zelleib der Riesenzellen verraten.

Der Sternalmarksbefund bietet ebenso wie das periphere Blut nur in bezug auf den Plättchenbildungsapparat pathologische Abweichungen. Diese liegen, worin alle neueren Untersucher weitgehend übereinstimmen, in einer zahlenmäßigen Zunahme der Megakaryocyten mit qualitativer Veränderung derselben, die wahrscheinlich im Sinne einer Reifungsstörung zu deuten ist. Ich habe in den letzten Jahren mehrfach Sternalpunktate von WERLHOF-Fällen untersucht und völlig übereinstimmend die deutliche Vermehrung der Riesenzellen gefunden, die besonders bei Betrachtung mit schwacher Vergrößerung in Erscheinung tritt. Aber auch die einzelnen Zellformen selbst weisen deutliche Unterschiede gegenüber der Norm auf. Wenn auch zuzugeben ist, daß normalerweise die aller verschiedensten Riesenzellformen mit allen möglichen Nuancierungen der Protoplasma- und Kerngestaltung vorkommen, so zeigt doch das thrombopenische Markbild einen ziemlich einheitlichen Befund in der überwiegenden Mehrzahl der Riesenzellen. Das Protoplasma ist weniger differenziert als normal, zeigt mehr basisch-bläuliche Färbung, ist wenig oder gar nicht granuliert und läßt meist keine Plättchenbildung erkennen. Der Kern ist gewöhnlich rund, unsegmentiert, so daß die Zelle im ganzen einen unreifen Eindruck hervorruft. Ich komme auf Grund meiner eigenen Beobachtungen zu denselben Schlüssen wie ROHR u. a. Der Markbefund ist für den Geübten doch so charakteristisch, daß man schon daraus das Vorliegen einer WERLHOFSchen Erkrankung zumindestens vermuten kann. Wenn MARKOFF keine charakteristischen Veränderungen an den Riesenzellen gegenüber normalen Zellen findet, so kann ich dem nur für die Betrachtung einzelner Zellformen beipflichten. Das Gesamtbild aller Riesenzellen ist aber zweifellos ein anderes als beim Gesunden. In einem von meiner Schülerin Dr. GOHRBANDT eingehend durchuntersuchten WERLHOF-Fall (4jähriger Junge) verhielt sich das Differentialplättchenbild folgendermaßen:

Promegakaryocyten 1,9 (normaler Durchschnitt 0,8).

Nichtplättchenbildende Megakaryocyten 82 (normaler Durchschnitt 58).

Plättchenbildende Megakaryocyten 3,1 (normaler Durchschnitt 26,5).

Freie Kerne 13 (normaler Durchschnitt 15).

Die Plättchenbildung war also fast völlig eingestellt. Die vereinzelt noch plättchenbildenden Riesenzellen zeigten nur ganz kümmerliche Funktion, 2—5 Plättchen. Größere Haufen fehlten gänzlich. Morphologisch überwogen die kleinen basophilen Megakaryocyten mit rundem jugendlichen Kern.

Die übrigen Organe bieten mit Ausnahme der Milz keine charakteristischen Abweichungen. Die Milz selbst ist perkutorisch und röntgenologisch in der Mehrzahl der Fälle vergrößert, aber nur selten palpabel. Große Milztumoren wie bei Leukämien kommen beim Morbus Werlhof nicht vor.

Der Krankheitsverlauf läßt eine akute und eine chronische Form unterscheiden. Es ist fraglich, ob diese beiden Formen zu ein und demselben Krankheitsbild gehören, wie FRANK meint. Aber wir haben vorerst noch nicht das Recht, nur die eine oder andere Form als Morbus Werlhof zu bezeichnen, da Pathogenese und Ätiologie noch zu unklar sind. Gegenüber der neuerdings vertretenen Meinung, nur die chronische Form verdiene den Namen Morbus

Werlhof, sei betont, daß die Originalschilderung WERLHOFS (s. oben S. 556) die akute Form betrifft.

Bei der akuten (oder rezidivierenden) Thrombopenie tritt die Erkrankung ganz plötzlich aus voller Gesundheit heraus in heftigster Form auf. An den verschiedensten Hautstellen bilden sich größere oder kleinere Blutflecken. Gleichzeitig kommt es zur Blutung aus Nase, Mund oder Rachen, oder aus einer anderen Schleimhautgegend. Die Blutungen können so schwer sein, daß eine gefährdende Anämie sich entwickelt. Aber häufig, wenn die Erkrankung bereits in das gefährlichste Stadium eingerückt zu sein scheint, kommt der kritische Umschwung zustande, der im Blut regelmäßig von einem starken Anstieg der Blutplättchen (Plättchenkrise) begleitet ist. Damit hören die Blutungen auf. Die Blutflecken bilden sich langsam zurück, die Anämie bessert sich, und in wenigen Wochen tritt Genesung ein, bis plötzlich wieder eine neue ähnliche Attacke nach Wochen, Monaten oder auch nach Jahren auftritt. Der Umschwung wird wahrscheinlich durch die plötzliche und hochgradige Anämie eingeleitet, welche einen so starken Knochenmarksreiz ausübt, daß es zu gesteigerter Bildung aller Blutzellen einschließlich der Plättchen kommt. Es ist aber auch möglich, daß der plötzliche Plättchenschwund nach Art eines allergischen Shocks auf einer massiven Ansammlung der Plättchen in Leber und Milz beruht, und daß gerade dadurch das auslösende Agens beseitigt wird, worauf dann die Rückkehr zur Norm einsetzt. Es gibt auch Fälle, bei denen die rasche Rückkehr zur Norm ausbleibt und sich an den akuten Beginn eine lange dauernde hochgradige Blutungsneigung anschließt. Die hämorrhagische Krise ist manchmal von Fieber begleitet, das kaum infektiös zu erklären ist. Die zahlreichen Blutergüsse vermögen bei der gesteigerten Fieberempfindlichkeit, die jede schwere Anämie aufweist, Temperatursteigerungen wohl zu erklären. In den Zwischenzeiten während der akuten Anfälle kann das Blutbild völlig normal sein und auch die Plättchenverminderung fehlen. Ich fand allerdings in einem solchen Fall die Riesenzellen im Markpunktat trotzdem typisch verändert.

Bei der **chronischen Thrombopenie** liegt die Krankheit meist schon viele Jahre zurück. Schon seit frühester Jugend ist eine Blutungsneigung deutlich. Es traten schon immer leicht blaue Flecken auf; bei starken Traumen kam es zu großen Hämatomen, oder es wird eine Neigung zu Nasen- oder Zahnfleischblutungen schon immer angegeben. In anderen Fällen tritt die hämorrhagische Diathese erst in der Pubertät oder später in Erscheinung, hält dann aber dauernd an. Die Diathese selbst äußert sich in einem Falle mehr durch Blutfleckenbildung, im anderen mehr durch Blutungsneigung nach außen. Sie hält aber nicht immer in gleicher Weise an. Perioden mit geringer Blutungstendenz wechseln mit solchen extremer Blutungsneigung, so daß aus dem chronischen Zustand heraus ein akutes Krankheitsbild bedrohlicher Art, wie oben geschildert, entsteht. Aber auch in den „stillen“ Zwischenpausen ist bei der chronischen Form die Plättchenverminderung stets nachweisbar. Auch ergeben die Provokationsphänomene meist einen Hinweis auf das Fortbestehen des Grundübel.

Die **Pathogenese** der Erkrankung gliedert sich in 2 Hauptfragen: 1. in die Frage nach dem Zustandekommen der Blutflüsse und Blutflecken und 2. in die Frage nach dem Mechanismus der Entstehung des Plättchenmangels.

Die Beantwortung der 1. Frage hängt in weitestem Maße von den Kenntnissen ab, die wir vom physiologischen Vorgang der Blutstillung und der Plättchenbedeutung haben. Was die letztere betrifft, so zeigen die Vorgänge der Plättchenagglutination, der Bildung des Plättchenthrombus, der Abgabe gerinnungsaktivierender Substanzen und ihrer fraglichen Einwirkungen auf die Capillarendothelien, endlich ihre Fähigkeit zur Verfestigung des Blutgerinnsels durch Zusammenziehung des Blutkuchens eindrucksvoll genug, daß der Blutstillungs-

mechanismus durch den Wegfall oder die weitgehende Verminderung der Plättchen schwer Not leiden muß. Die bis jetzt schon bekannten Tatsachen der Plättchenfunktion erklären also ohne weiteres, warum es bei der Thrombopenie zu verlängerter Blutungszeit, also zu schwer stillbaren, lange anhaltenden Blutungen auch aus kleinen Wunden nach außen kommen muß. Es ist die 2. Phase des Blutstillungsmechanismus, die schwer beeinträchtigt ist und deshalb zur mangelhaften Blutstillung führen muß. Aber diese Erklärung trifft nur für den Fall eines gesetzten Traumas, das zur Gefäßzerreiung geführt hat, zu. Sie läßt dagegen nicht das Auftreten von Spontanblutungen verstehen, wie sie beim Morbus Werlhof oft in tausendfachen Blutflecken manchmal in einer Nacht auftreten. Wir befinden uns hier in derselben Situation wie bei der Hämophilie. Auch bei dieser kann die humorale Gerinnungsstörung zwar die stark erschwerte Blutstillung, nicht aber das Auftreten von Spontanblutungen erklären. Man hat deshalb auf den Begriff des Mikrotraumas zurückgegriffen. Die traumatische Einwirkung sei so gering, daß sie sich dem Bewußtsein des Trägers entziehe. Ein so geringes Trauma führe normalerweise nur zur Zerreißung einzelner Capillaren. Diese würde aber normalerweise durch den sofort einsetzenden Blutstillungsmechanismus der Plättchen sofort kompensiert, so daß eine sichtbare Hautblutung nicht in Erscheinung trete. Beim Morbus Werlhof fehle dieser Heilmeehanismus. Diese Erklärung mag für die Entstehung großer Blutflecken, wie sie nach geringem Stoßen, Kneifen und anderen unterschwelligem Traumen entstehen, richtig sein. Das Auftreten der kleinen zahllosen Blutflecken erklärt sie nicht. Hier muß zweifellos ein weiterer besonderer Faktor hinzukommen, der in einer Störung der Gefäße selbst gelegen ist. Freilich drängt der in vielen Fällen zu beobachtende Parallelismus von Plättchenmangel und Blutungsbereitschaft den Gedanken auf, daß hier eine funktionelle Verknüpfung der Plättchen- und Endothelfunktion vorliegen muß, etwa in dem Sinne einer physiologischen Endotheldichtungsfunktion der Plättchen. Aber diese Vorstellung geht bisher kaum über Vermutungen hinaus. Ferner zeigt die genauere klinische Beobachtung der Einzelfälle, daß diese strenge Abhängigkeit der Blutungsbereitschaft von der Plättchenzahl, wie schon oben betont, keine allgemeine Gültigkeit hat, wie auch andere Autoren bestätigen (ROSEGGER, ROSKAM u. a.). Auch zeigt die Prüfung der Blutungszeit an verschiedenen Körperstellen oft ein starkes Auseinandergehen. Endlich gibt es eine Reihe von Experimenten, welche die Plättchenzahlen stark vermindern, wie Gelatineinjektionen (ROSKAM), Serum-Agarinjektionen (BEDSON), Röntgenstrahlen (LESCHKE und WITTKOWER), ohne daß eine hämorrhagische Diathese entstnde. Andererseits erzeugt das zur Klärung dieser pathogenetischen Frage herangezogene Antiplttchenserum (BEDSON, TOCANTIUS u. a.) nicht nur eine Thrombopenie, sondern gleichzeitig auch eindeutige Gefäßläsionen, wodurch sich das Auftreten der hämorrhagischen Diathese erklärt (ROSKAM). Aus all diesen Tatsachen geht hervor, daß das Auftreten von Spontanblutungen immer an eine doppelte Schädigung, einmal des Plttchenapparates, zum anderen der Capillarendothelien gebunden ist. Selbst diejenigen Autoren, welche das Schwergewicht der Betrachtungen auf den Plättchenmangel legen, wie FRANK, geben zu, daß daneben die „capillare Konstellation“ von wesentlicher Bedeutung für die Entstehung der Hämorrhagien sei. Die Thrombopenie ist zwar ein diagnostisch bedeutungsvolles Leitsymptom der Erkrankung und auch pathogenetisch sicherlich von Bedeutung; aber sie ist nicht der einzige Faktor der Pathogenese dieses Leidens. In diese sind vielmehr die Geschwisterzellen, als welche die Capillarendothelien, ontogenetisch betrachtet, anzusehen sind, mit einbezogen.

Eine weitere Frage der Pathogenese betrifft das Zustandekommen der Thrombopenie. Grundsätzlich kann diese entweder Folge einer verminderten

Plättchenbildung bzw. -abgabe aus dem Knochenmark oder Folge eines gesteigerten Zerfalls sein. Während FRANK das Wesen der essentiellen Thrombopenie in einer Schädigung der Plättchenbildung im Knochenmark sieht, betrachtete KAZNELSON die Ursache der Erkrankung in einem gesteigerten Plättchenzerfall in der Milz. Für beide Ansichten lassen sich mehr oder weniger gewichtige Beweise beibringen, aber sicher entschieden war bis vor kurzem weder die eine noch die andere Meinung. Zu diesen Meinungen kommt als 3. Möglichkeit für die Entstehung des akuten Werlhof eine plötzliche Verteilungsänderung der Plättchen, in dem Sinne, daß die Plättchen aus dem peripheren Blut verschwinden und sich in den Gefäßen der inneren Organe, etwa der Leber und Milz, anhäufen und dort zerfallen. Tatsächlich spielt sich ein solches Geschehen beim anaphylaktischen Shock ab. Daß die Plättchenbildung im Knochenmark nicht die normale ist, beweisen die zahlreichen Befunde der Sternalpunktion, die wir bereits erwähnt haben. Sie haben im wesentlichen die schon von FRANK und SEELIGER erstmals festgestellten Beobachtungen bestätigt. Die Riesenzellen sind im Knochenmark vermehrt, aber sie zeigen die Zeichen mangelhafter Reife, besonders der fehlenden oder verminderten Azurgranulation und vermindelter Plättchenbildung. Freilich wird diese Deutung nicht von allen Autoren anerkannt. Sie scheint mir aber doch auf Grund meiner eigenen Befunde die zwangloseste zu sein. Keinesfalls scheinen mir die Befunde im Sinne einer vermehrten Tätigkeit der Riesenzellen, wie KLIMA meint, deutbar. Bei solchen Knochenmarksreizungen, etwa im Beginn von Infekten, sieht man alle Stadien der Plättchenbildung, während bei den WERLHOF'schen Markbildern kaum jemals eine Plättchenbildung zu beobachten ist. Im Gegenteil erscheint das Protoplasma der Riesenzellen in der überwiegenden Mehrzahl derselben ungefeldert und mehr basophil und verrät keine Anzeichen von Plättchenabschnürung. Die Annahme eines gesteigerten Plättchenzerfalls wurde vor allem durch die Befunde einer vermehrten Ansammlung von Plättchen im Milzparenchym und dadurch bedingtem vermehrten Untergang nahegelegt. Aber abgesehen davon, daß diese Befunde nicht unwidersprochen geblieben sind (KLIMA, LAUDA u. a.), zeigt das Experiment der Milzexstirpation, daß auch danach in vielen Fällen nach anfänglicher Plättchenzunahme die Plättchenzahl wieder stark absinkt, was unerklärlich bleibt, wenn man die Ursache in einem gesteigerten Zerfall der Plättchen in der Milz sucht. In den Fällen aber, in denen die Plättchenzahl nach Milzexstirpation wieder normal wird, kann diese Wirkung ebensogut aus dem Wegfall einer pathologischen Hemmungsfunktion der Milz auf das Knochenmark erklärt werden. Zur Stützung dieser Ansicht hat man vielfach nach „Hemmungstoffen“ in der Milz gesucht. So berichten TROLAND und LEE über starke im Tierversuch beim Kaninchen thrombocytopenisch wirkende Stoffe, die sie in Acetonextrakten von WERLHOF-Milzen nachwies. Normale Milzen sollten keine solche Wirkung zeigen. Im Widerspruch dazu fand aber RUBEGNI regelmäßig in normalen Kalbsmilzen einen plättchenvermindernden Stoff, der mit Aceton aus der Milz extrahierbar war; auch Leberextrakte wirkten ähnlich, wenn auch schwächer. Muskelextrakte hatten dagegen keinerlei Wirkung. Auch TORRIOLI und SUDDU erhielten bei Injektion eines eiweißfreien Extraktes aus gesunder Milz beim Kaninchen einen Thrombocytensturz. Sie beobachteten aber außerdem eine schädigende Wirkung von Extrakten aus WERLHOF-Milzen auf die Megakaryocyten in Knochenmarkskulturen, während Extrakte aus normalen Milzen und ebenso aus anderen Organen eine zwar ähnliche, aber sehr viel schwächere Wirkung entfalteten. Die Wirkungsstärke hängt nach ihrer Meinung von dem Gehalt des untersuchten Organs an retikuloendothelialen Zellen ab. Man mag diese experimentellen Befunde vorerst noch für anfechtbar halten, aber sie stimmen recht

gut mit den Beobachtungen am Sternalpunktat von WERLHOF-Fällen vor und nach Milzexstirpation überein, die ich an einem Falle, MALAMOS an zwei Fällen machen konnte. In meinem Falle handelte es sich um einen 4jährigen Knaben mit typischem chronischen Werlhof. Die Thrombocytenzahl lag stets unter 30000, und er zeigte massenhaft Hautblutungen an den verschiedensten Körperstellen. Der Kneifversuch war stark positiv. Im Sternalmark waren die Riesenzellen leicht vermehrt; das Protoplasma stark basophil, nur leicht granuliert, der Kern wenig gelappt, meist rund. Nach Herausnahme der Milz nahm die Zahl der Riesenzellen enorm zu, ohne daß zunächst ihre Struktur sich änderte (Abb. 279). Die Thrombocyten im peripheren Blut traten stoßweise auf; dazwischen kam es immer wieder zur Thrombopenie. Schließlich aber nach etwa 14 Tagen blieben die Thrombocyten dauernd auf mäßiger Höhe. Im Mark nahm die Zahl der Riesenzellen wieder ab, aber gleichzeitig änderte sich ihre Struktur. Das Protoplasma zeigte eine mehr neutrophile Färbung, der Kern war mehr segmentiert und an einigen Zellen war in der Peripherie deutliche Bildung von wenigen, aber normalen Plättchen zu sehen. Im großen ganzen zeigten die Riesenzellen 3 Wochen nach der Herausnahme der Milz ein normales Aussehen. Die geschilderten Beobachtungen wurden von meiner Schülerin Dr. GOHRBANDT eingehend quantitativ im Differentialmegakaryocytenbild studiert und sind in Abb. 280, S. 564 zu sehen. Man erkennt die gewaltige Zunahme der Riesenzellen im Knochenmarksausstrich nach der Milzexstirpation und vor allem auch die Zunahme der plättchenbildenden Formen. Eine ganz ähnliche Beobachtung machte MALAMOS. Auch er fand zunächst eine starke Vermehrung der Riesenzellen nach Milzexstirpation. In einem seiner beiden Fälle war bereits $\frac{1}{2}$ Stunde nach dem Eingriff die Bildung normaler Plättchen zu sehen, und wenige Tage später konnte an den Riesenzellen ein totaler Zerfall des Protoplasmas zu einer Unzahl normaler Plättchen beobachtet werden. Über eine Normalisierung vorher unreifer Riesenzellen beim Morbus Werlhof berichten auch LIMARZI und SCHLEICHER. Diese sich völlig deckenden Befunde zeigen eindringlich, daß die chronische WERLHOFSche Thrombopenie auf einer gehemmten Plättchenbildung im Knochenmark beruht, und daß nach Herausnahme der Milz die Plättchenbildung wieder in Gang kommt. MALAMOS hat neuerdings durch fortlaufende Sternalpunktionen vor und nach Milzexstirpation gezeigt, daß nach Herausnahme der Milz sich eine starke Plättchenbildung an den Riesenzellen nachweisen ließ, die vorher fehlte. Das spricht ganz im Sinne der Milzhemmungstheorie, die dadurch eine starke Stütze erfährt.

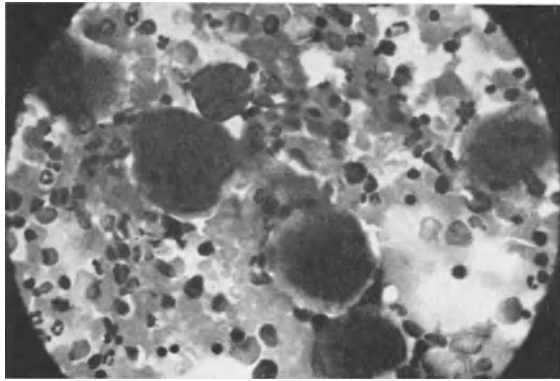


Abb. 279. Sternalmarksausstrich bei Morbus Werlhof. Vermehrung der Zahl der Riesenzellen nach Milzexstirpation.

Für den akuten Werlhof gilt wahrscheinlich eine etwas andere Pathogenese. Nach unseren heutigen Kenntnissen der Sedormidpurpura, die klinisch genau wie ein akuter Werlhof verläuft, ist anzunehmen, daß hier eine anaphylaktische Reaktion mit plötzlicher Verteilungsänderung der Thrombocyten in der Strombahn und vielleicht auch gleichzeitiger Schädigung der Thrombocytenabgabe im Knochenmark vorliegt. Sichergestellt ist, daß bereits wenige Stunden nach

der Einverleibung des Anaphylaktogens ein totaler Schwund der Plättchen aus dem peripheren Blut auftritt; man findet die Plättchen massenhaft in den Capillaren der Milz, Leber und Lungen angehäuft. Der akute Werlhof wäre danach als eine allergische Erkrankung mit vorerst unbekannter, im einzelnen Fall vielleicht sogar verschiedener auslösender Ursache anzusehen.

Ätiologie. Die eigentlichen Ursachen, die den pathogenetischen Mechanismus des WERLHOFSCHEN Krankheitsbildes auslösen, sind nach dem Gesagten noch weitgehend ungeklärt. Im Gegensatz zu den erblichen Thrombopathien spielen

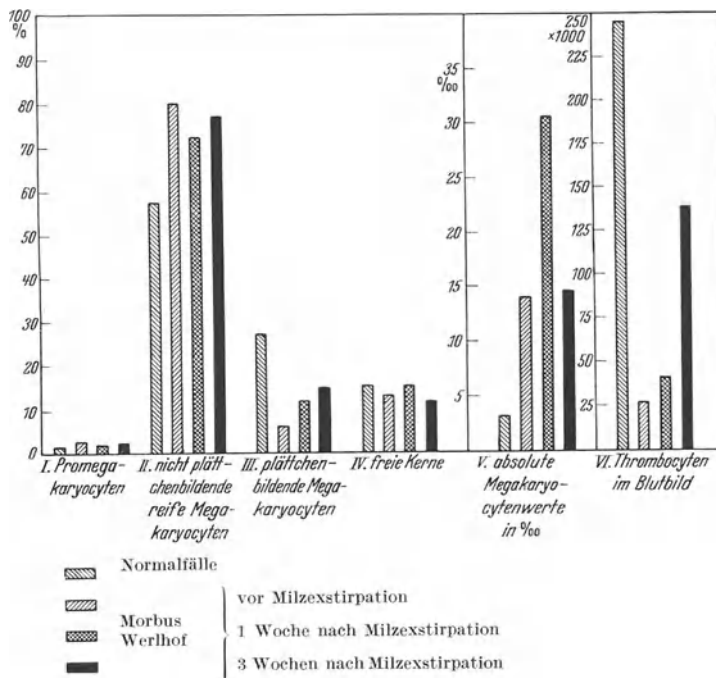


Abb. 280. Kurve II. Ein Fall von Thrombocytopenie (Morbus Werlhof) im Vergleich zu Normalfällen.

endogene, vererbare Faktoren beim Morbus Werlhof, wenn überhaupt, dann nur eine sehr untergeordnete Rolle. Da Thrombopenien regelmäßig durch Infekte ausgelöst werden können, so liegt es nahe, auch für das „essentielle“ Bild der Erkrankung nach verborgenen Infekten zu suchen. Die Befunde sind spärlich. Unter unserem eigenen Material fanden sich 2 Fälle mit ausgedehnter verkäsender Tuberkulose der Lymphdrüsen. Auch FRANK fand in zwei Fällen latente Tuberkulose und läßt die Möglichkeit einer ursächlichen Bedeutung für die Entstehung des Krankheitsbildes offen. ALESSANDRI fand in 2 Fällen, die er milzexstirpierte, mikroskopische noduläre Tuberkuloseherdchen. In einem weiteren unserer Fälle schienen fokale Herde eine Rolle zu spielen, da nach deren Ausräumung eine Besserung, aber keine Heilung eintrat. Daneben finden sich aber immer wieder Fälle, bei denen keine Spur eines Infektvorganges zu beobachten ist. Für die plötzlich auftretenden akuten Fälle ist, wie schon oben betont, an eine allergische Genese zu denken, wie sie neuerdings für manche medikamentös ausgelöste Formen sichergestellt ist. So wurde nach Verabreichung von Sedormid (VOGL), ebenso nach Chinin, entweder nach längerem Gebrauch, manchmal aber schon nach der ersten Verabreichung eine akute Thrombopenie mit Purpurabildung beobachtet. In der Rekonvaleszenz solcher Fälle findet man häufig eine Eosino-

philie (BEIGLBOCK). Vielfach wurde bei den chronischen WERLHOF-Fällen auf eine endokrine Komponente hingewiesen. Die schon oben erwähnten Verminderungen der Thrombocyten (S. 530) in der prämenstruellen Phase, die bekannten Wirkungen großer Follikelhormondosen im Sinne einer Thrombocytenverminderung (ARNOLD, HOLTZ, MARX, BAREUTHER und SCHABEL, SCHRADER u. a.), das häufige erste Einsetzen des WERLHOF-Bildes in der Pubertät, während der Gravidität oder in der Klimax weisen in dieselbe Richtung, ohne daß man in diesen endokrinen Momenten mehr als Unterstützungsfaktoren sehen könnte. Greifbare pathologisch-anatomische Befunde, welche die endokrine Grundlage des Morbus Werlhof stützen könnten, fehlen völlig (ROSEGGER). FALZOI teilt neuerdings 2 Fälle mit Veränderungen an den weiblichen Sexualorganen mit (Adnexerkrankung und Menstruationsstörung), denen er ebenfalls höchstens eine auslösende Bedeutung beimißt und HOESCH schildert einen Fall mit pluriglandulärer Störung, der auf AT 10-Gaben sich auffallend besserte. Wesentlicher ist ein genau geschilderter Fall von DAGNINI, der nach Milzexstirpation wenig und erst durch subtotale Uterusamputation mit Entfernung der Adnexe total geheilt wurde, weshalb Hyperovarismus als Ursache angenommen wurde.

Die Erfolge der *Milzexstirpation* weisen immer wieder auf die Milz als Sitz der Krankheit hin. Wenn auch die Milz zweifellos im Rahmen der Pathogenese des WERLHOF-Syndroms eine wichtige Rolle spielt, so fehlt doch jeder Anhalt für eine primäre Milzerkrankung als Ursache der Krankheit. Das histologische Studium der WERLHOF-Milzen hat bisher keinerlei sichere Aufklärung in dieser Richtung gebracht (FRANK). In eigenen Fällen war eine gewisse Hypertrophie der Sinusendothelien und MALPIGHISCHEN Körperchen nachweisbar. Diese Befunde, sowie die Tatsache einer Milzvergrößerung, die doch in einer erheblichen Zahl von WERLHOF-Fällen festzustellen ist, sind schwer als *Folge* der Erkrankung deutbar. Der gesteigerte Plättchenzerfall dürfte kaum eine Vergrößerung des Organs auslösen. Vielmehr ist diese doch wahrscheinlich Ausdruck einer bestimmten hypersplenischen Funktionsstörung, als deren Folge die Thrombopenie auftritt. Aber welche Ursachen letzten Endes diese Milzstörung auslösen, ist vorläufig noch weitgehend unbekannt, und es ist fraglich, ob man dafür überhaupt eine einheitliche Ätiologie in Anspruch nehmen darf, und ob nicht etwa die verschiedensten Schädlichkeiten denselben pathogenetischen Mechanismus in Gang setzen können, so daß das ganze WERLHOF-Bild mehr im Sinne eines Syndroms als einer Krankheitseinheit anzusehen wäre.

Prognose. FRANK hat die essentielle Thrombopenie als die Thrombopenia benigna der hämorrhagischen Aleukie oder malignen Thrombopenie gegenübergestellt und damit ein prognostisches Werturteil in die Krankheitsbezeichnung mit aufgenommen, das zwar für die Mehrzahl der Fälle zutrifft, aber doch schwere, tödliche Verläufe bei der benignen Form nicht ausschließt. In der Regel wird allerdings die schwere hämorrhagische Krise in dem Augenblick überwunden, in dem der Blutverlust bedenklich zu werden droht. Dann erwacht vielleicht unter dem Eindruck dieses stärksten Reizes, des Blutmangels, das Knochenmark einschließlich der Riesenzellentätigkeit und führt die Plättchenkrise herbei, in deren Gefolge die Blutflüsse zu fließen aufhören und die Purpuraeruptionen sistieren. Zusammen mit den Plättchen werden massenhaft Retikuloeyten ausgeworfen; die Regeneration der Blutungsanämie setzt ein und führt schließlich wieder zu guter Erholung. Ein Verblutungstod ist selten. FRANK selbst hat 3 tödliche Fälle beobachtet. Ich selbst erlebte einen Todesfall. Noch seltener scheint das Ereignis einer intracerebralen Blutung zu sein. Das häufige Auftreten hämorrhagischer Krisen führt zu einer Daueranämie mit Schwächung der gesamten Körperkraft, so daß der chronische Werlhof in bezug auf die Erhaltung der Arbeitsfähigkeit keineswegs eine benigne Erkrankung darstellt.

Diagnose und Differentialdiagnose. Das klinische Bild der Thrombopenie mit Blutflüssen und Blutfleckenbildung ohne jede entzündliche Reaktion der Umgebung bei normaler Haut und normalem Schleimhautbefund, ohne Fieber, bei normaler Blutgerinnungszeit und stark verlängerter Blutungszeit, bei fehlender Retraktion des Blutkuchens und bei verminderter Plättchenzahl, bei normalem Sternalbefund (abgesehen von den Megakaryocytenveränderungen), ist so eindeutig, daß eine sichere Abgrenzung gegenüber allen anderen Formen von hämorrhagischer Diathese leicht möglich ist. Die Hämophilie ist durch das Fehlen der kleinen Blutflecken auf der Haut, durch die stark verzögerte Gerinnung bei fast normaler Blutungszeit, durch das Vorkommen der Bluter-gelenke, die beim Werlhof stets fehlen, leicht unterscheidbar. Die maligne Thrombopenie ist als Ausdruck einer schweren Knochenmarkserkrankung (s. Panmyelopathie) durch die Sternalmarkuntersuchung sofort zu erkennen, soweit nicht bereits das periphere Blutbild mit der dafür charakteristischen Leukopenie und normochromen Anämie die Sachlage klarstellt. Auch die erblichen Thrombopathien sind durch ihre meist normale Plättchenzahl und durch den Nachweis des Erbgangs scharf abgrenzbar. Die SCHÖNLEIN-HENOCHSche Purpura verrät durch die exsudativen Eruptionen ihren exanthematischen Charakter, wobei die begleitenden Gelenkschmerzen und die häufig vorhandenen abdominellen oder nephritischen Komplikationen den allergisch-rheumatischen Rahmen des ganzen Krankheitskomplexes klar erkennen lassen. Im Blut fehlt hierbei auch fast immer die Thrombopenie, da diese Form der hämorrhagischen Diathese einen reinen Gefäßschaden darstellt.

Die **Therapie** zerfällt 1. in die Behandlung der Blutungen durch lokale und allgemeine Blutstillungsmittel und 2. in den Versuch, den pathogenetischen Mechanismus in günstigem Sinne zu beeinflussen. Dazu käme 3. die Ausschaltung einer eventuell möglichen Ursache.

Zur örtlichen Blutstillung dienen dieselben Maßnahmen, die bereits im Abschnitt Hämophilie geschildert sind. Vor allem lokale Blutstillungsmittel, wie Clauden, Koagulen, Stryphon, neben Tamponade und anderen chirurgischen Maßnahmen. Unter den allgemein blutstillenden Mitteln verdienen diejenigen eine besondere Empfehlung, welche eine Konstriktion und Dichtung der Capillaren bewirken: hier ist das Calcium als ältest bekannt zu nennen, das am besten intravenös in einer Menge von 10 ccm einer 10%igen Lösung von CaCl_2 gegeben wird. Länger dauernd und tiefer greifend ist die Wirkung von Stoffen, welche den Calciumspiegel im Blut durch Einwirkung auf den Kalkstoffwechsel erhöhen. Am wirksamsten ist nach unserer Erfahrung das Tachysterinpräparat AT 10, wenn es in genügend hoher Dosierung gegeben wird. W. H. VEIL gibt in der akuten Krise einen Eßlöffel (!) täglich, später einen Teelöffel unter Kontrolle des Blutcalciums.

Auf Grund der Kenntnis der Adrenalinwirkung auf die Plättchenmobilisierung bei gleichzeitiger Capillarkonstriktion, wäre zu erwarten, daß dieses Hormon ein ideales Blutstillungsmittel beim Morbus Werlhof wäre; jedoch ist seine Wirkung viel zu flüchtig und zu shockartig. Dagegen besitzen wir im Stryphon, worauf besonders KLIMA hingewiesen hat, einen idealen Adrenalin-körper von milderer und länger dauernder Wirkung. KLIMA gibt 3—6mal täglich 5 ccm der 5%igen Lösung per os und mehrmalige Injektionen von je 2 ccm der 0,5%igen Lösung intramuskulär. Bereits nach 24—48 Stunden nimmt die Blutungsneigung ab. Die Gefäßproben werden negativ oder stark abgeschwächt, und nach einigen Tagen setzt die Plättchenkrise ein, welche das ganze Bild schlagartig ändert. KLIMA geht sogar so weit, daß er beim Ausbleiben des Stryphonenerfolges die Diagnose anzweifelt.

Eine umstrittene Stellung in der Behandlung der WERLHOFSchen Blutung nimmt das Vitamin C ein, das BÖGER und MARTIN zuerst empfohlen haben.

Wenn auch die Vorstellung, daß dem Morbus Werlhof etwas Ähnliches wie dem Skorbut zugrunde liege, sicher falsch ist, so ist doch eine rein pharmakologische Wirkung des Vitamins, abgesehen vom Bestehen oder Nichtbestehen eines Mangelzustandes, denkbar. Man hat an eine knochenmarksanregende, insbesondere plättchenbildende Funktion (PAPAYANOPULOS und SCHRÖDER) gedacht (von A. H. MÜLLER nicht bestätigt) und daneben noch eine gefäßdichtende Funktion angenommen. Trotz aller Kritik an der Vitamin-C-Wirkung, die vor allem von JÜRGENS, KLIMA, NAGEL, HOLTEN u. a. geübt worden ist, glaube ich doch an einen gewissen Effekt bei genügend hoher Dosierung. Wir haben 1000 mg i.v. gegeben und dann doch mehrfach danach eine Blutstillung erlebt. Auch sah ich mehrfach bei symptomatischer hämorrhagischer Diathese infolge verschiedenster Ursachen eindeutige Besserung nach hohen Vitamin-C-Dosen. Die anderen Vitamine, wie A oder P, scheinen noch weit unsicherer in der Wirkung zu sein. Die Vitamin-A-Wirkung wurde später einem im Lösungsmittel, dem Sesamöl, enthaltenen T-Faktor zugeschrieben (SCHIFF und HIRSCHBERGER). ROSENTHAL, ebenso HEINILD sahen aber auch vom Sesamöl keinerlei Erfolg.

Zu den allgemeinen Blutstillungsmitteln, welche in den pathogenetischen Mechanismus des Morbus Werlhof eingreifen, gehört vor allem die *Bluttransfusion*. Sind doch im gesunden Blut massenhaft Plättchen und Plättchenzerfallsprodukte enthalten, die dem Thrombopenikerblut fehlen. Eine besonders günstige Wirkung soll Schwangerenblut durch seinen hohen Hormongehalt ausüben (BRINCK und PATRUNKY). Zweifelhaft ist der Erfolg der Behandlung mit Corpus luteum- und Follikelhormon. Von dem Gedanken ausgehend, daß ein intravitale Zellverfall die Blutungsbereitschaft vermindere, wurde auch Phenylhydrazin 0,1—0,7 g pro die empfohlen. JACOBSON berichtet von einer Besserung der Blutungsbereitschaft in 19 Fällen, doch erscheint mir dieser Erfolg bei der starken blutzerstörenden Wirkung des Mittels, das auch nur kurze Zeit (höchstens 8 Tage) gegeben werden kann, viel zu teuer erkauft.

Alle die genannten Maßnahmen vermögen lediglich Augenblickserfolge zu bringen und die Gefahr der schweren hämorrhagischen Krisen herabzumindern, ohne den Grundzustand der Krankheitsanlage zu ändern. Hierfür gibt es heute nur ein Mittel, die *Milzextirpation*, die erstmals von KAZNELSON, ausgehend von der Vorstellung einer gesteigerten lienalen Thrombocytolyse, empfohlen und erfolgreich durchgeführt wurde. Mag die Theorie falsch sein, der Erfolg ist unzweifelhaft und ist es heute nach 20jähriger Erfahrung auch geblieben (UMFRAGE, NÄGELI mit DENECKE, HEILMEYER, HOFF, LAUDA, SCHILLING, ferner FALK, VAUGHAN, HOLTEN, BARTELHEIMER, ROSENTHAL, KREMSEK, ANSCHÜTZ u. a.). Wahrscheinlich liegt die Wirkung des Eingriffs in einer grundlegenden Änderung der Knochenmarksfunktion, vielleicht im Sinne des Wegfalls einer Hemmung oder anderer Funktionsänderungen, die wir vorerst noch nicht kennen. Die erste Wirkung der Milzextirpation ist eine manchmal schon nach wenigen Stunden einsetzende Plättchenkrise, die auch an den Riesenzellen des Knochenmarks nachweisbar ist (siehe oben S. 563). Die Plättchenzahlen steigen oft auf weit über die Norm an und erreichen meist am 2. bis 3. Tag den Höhepunkt, um dann allmählich wieder abzusinken. In einem Teil der Fälle bleibt der Plättchenspiegel wesentlich höher als vorher, manchmal bleibt er dauernd auf normaler Höhe (Abb. 281, S. 568). In anderen Fällen sinkt er nach der Operation allmählich wieder unter die Norm ab und kann sogar tiefste Werte erreichen (Abb. 282, S. 568). Doch scheinen in diesen Fällen die Plättchen leichter mobilisierbar als vorher, wie häufig zu beobachtende Schwankungen mit höheren Gipfelwerten beweisen. Trotz der niedrigen Plättchenzahl ist in diesen Fällen das Krankheitsbild nach der Operation jedoch wesentlich günstiger als vorher. Die Blutungsneigung ist deutlich herabgesetzt. Aber es gibt auch Ausnahmen von dieser Regel.

So beschreibt LINGLETON einen Fall, der sogar nach Herausnahme der Milz mit einer tödlichen Verblutung endete. Auch ich habe Fälle gesehen, die nach anfänglicher glänzender Besserung später doch wieder erheblich bluteten. Aber zweifellos bedeutet die Milzentfernung für die Mehrzahl der *chronischen* Fälle einen wesentlichen Erfolg und nicht selten eine Befreiung aus schwerstem Siechtum. Ich möchte die Erfolge beim *chronischen* Morbus Werlhof denen

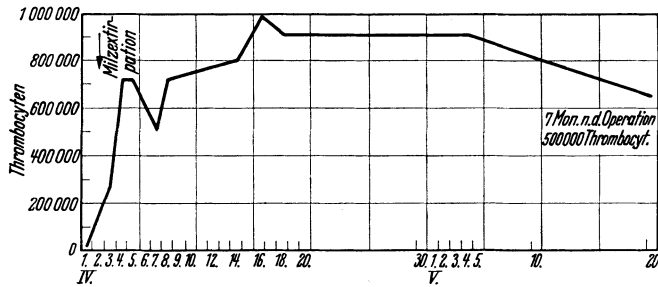


Abb. 281. Wirkung der Milzextirpation beim Morbus Werlhof (Dauerheilung).

beim hämolytischen Ikterus an die Seite stellen. Hier wie dort kommen Rezidive vor, aber im allgemeinen bringt die Entmilzung eine erfreuliche Wendung zum Besseren, die beim chronischen Werlhof in etwa 70—80% der Fälle auch dauernd bestehen bleibt. GRÉGOIRE sah in 25% Rezidive, WHIPPLE in 16%. Freilich ist der Eingriff nicht ohne Gefahr: postoperative

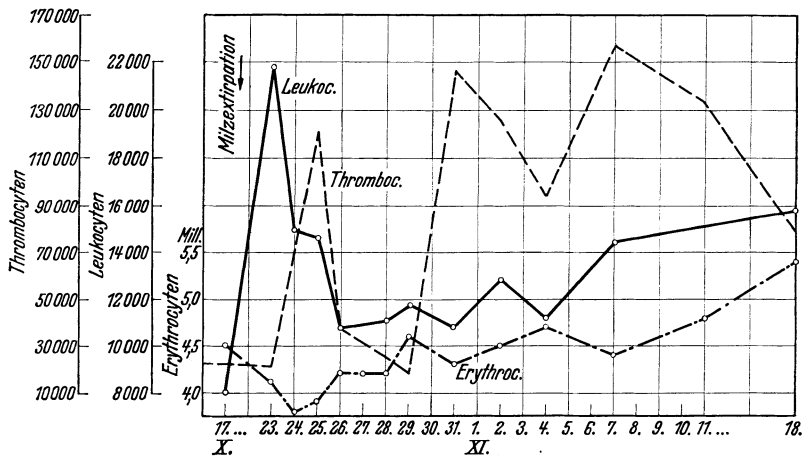


Abb. 282. Wirkung der Milzextirpation beim Morbus Werlhof (vorübergehende Besserung).

Blutungen, Eiterungen im Milzbett und vor allem schwere Thrombosen, die im Verlaufe der Plättchenkrise auftreten können, bedingen eine Mortalität von 5—10%, wenn der Eingriff im Intervall ausgeführt wird. Viel höher ist die Gefahr während einer hämorrhagischen Krise, die man deshalb immer abwarten und mit den oben besprochenen Methoden behandeln soll, bevor man den Kranken zum Chirurgen bringt. Überhaupt ist die gründliche Vorbehandlung zur Erreichung einer bestmöglichen Körperverfassung ein dringendes und für den Operationserfolg äußerst wichtiges Erfordernis. Man soll also möglichst die sekundäre Anämie vorher beseitigen und alle Mittel der allgemeinen Blutstillung zur Anwendung bringen, besonders die *Bluttransfusion*, die, kurz vor der Operation vorgenommen, die besten Chancen für den Eingriff sichert. Die *Indikation* zur Milzentfernung liegt in der Tatsache des Vorliegens eines *chronischen* schweren

Siechtums, das den Kranken durch dauernde oder immer wieder rezidivierende Blutungen nach vergeblicher Anwendung aller konservativen Maßnahmen weder zum Lebensgenuß, noch zu einer zielstrebigem Arbeit kommen läßt. Vielleicht gibt künftig das Knochenmarksbild einen weiteren und sicheren Anhalt für die Indikationsstellung in dem Sinne, daß die typischen Riesenzellbefunde mit ihrer quantitativen Vermehrung die Exstirpation anzeigen, schwere Schädigungen der Riesenzellen aber sie ausschließen. Bei den akuten und ebenso bei den symptomatischen Formen ist die Milzexstirpation im allgemeinen kontraindiziert.

An Stelle der Milzexstirpation haben verschiedene Autoren (VON STUBENRAUCH, v. GOIDSENHOVEN u. a.) die Unterbindung der Arteria lienalis vorgeschlagen. Ich besitze darüber keine eigenen Erfahrungen, doch erscheint sie mir, nach der Literaturdurchsicht zu schließen, als ein zweifelhaftes Surrogat, das nur dann in Frage kommt, wenn aus irgendwelchen vitalen oder technischen Gründen die Exstirpation nicht mehr durchzuführen ist.

2. Symptomatische Thrombopenien.

Das WERLHOF-Syndrom kennen wir als Begleiterscheinung einer Reihe von Erkrankungen oder als Folge bekannter Ursachen. Da deren Kenntnis für die Beurteilung jedes WERLHOF-Bildes von grundsätzlicher diagnostischer und therapeutischer Bedeutung ist, seien diese symptomatischen Erkrankungen hier kurz angeführt.

a) Die allergischen Arzneimittel- und Nahrungsmittelthrombopenien.

Hierbei handelt es sich um eine meist erworbene, in seltenen Fällen angeborene Überempfindlichkeit gegen einzelne Arzneimittel, die in der gebrauchten Dosierung sonst völlig harmlos sind. An erster Stelle steht hier das Schlafmittel *Sedormid*, ein Allylisopropylazethylkarbamid. VOGL hat erst vor kurzem eine zusammenfassende Darstellung an Hand von 12 von ihm selbst beobachteten Fällen gegeben. Der Verlauf ist bei allen Fällen völlig gleichartig; er sei deshalb an Hand einer charakteristischen Krankengeschichte von VOGL kurz mitgeteilt:

Der 68jährige, sonst gesunde Prokurist hatte 1933 4 Wochen lang wegen Schlaflosigkeit *Sedormid*-Tabletten genommen. Anfang März 1935 nahm er nach 1½jähriger Pause neuerlich abends eine einzige Tablette dieses Präparats. Etwa 1 Stunde später traten unter Frösteln und allgemeinem Unbehagen zuerst eine schwere Hämaturie, im Laufe der nächsten Stunden kaum stillbare Zahnfleischblutungen und zahlreiche Petechien an den Schleimhäuten und in der Haut, besonders an den unteren Extremitäten auf. Die Blutuntersuchung ergab ein völliges Fehlen der Thrombocyten und eine Verlängerung der Blutungszeit auf 12 Minuten. Rumpel-Leede war hochgradig positiv. Die bedrohlich aussehenden Blutungen dauerten 2 Tage an und verschwanden danach (nach zweimaliger Röntgenbestrahlung der Milz) wieder vollkommen unter gleichzeitig raschem Anstieg der Plättchenzahl, die am 3. Tag 160000 erreichte. Eine Woche später war der Blutbefund wieder ganz normal. Ein sicheres Urteil über die Ursache des akuten Werlhof erschien damals noch nicht möglich. 4 Monate später wurde auf Wunsch des Pat. eine Blutkontrolle vorgenommen, wobei sich 325000 Thrombocyten fanden. 3 Tage nach dieser Blutkontrolle nahm der Pat. zum ersten Male wiederum 1 Tablette *Sedormid* mit dem Effekt, daß wiederum 1 Stunde nachher Kälte- und allgemeines Krankheitsgefühl, leichte Temperaturerhöhung und weitere 2 Stunden später heftiges Zahnfleisch- und Nasenbluten, ferner Hämatoembildung an der Mundschleimhaut und diesmal erst im Laufe des Tages Hautblutungen, Hämaturie und Melaena sich einstellten. Der Kneifversuch am Vorderarm führte sofort zu einer mächtigen, in den nächsten Tagen sich noch ausbreitenden Suffusion. Die Blutuntersuchung, die bereits 10 Stunden nach Einnahme des Medikaments vorgenommen werden konnte, zeigte neuerdings ein völliges Fehlen der Thrombocyten und eine Verlängerung der Blutungszeit auf 11 Minuten. Erst am 4. Tage nach Beginn der Erkrankung hörten die Blutungen endgültig auf; die Thrombocytenzahl war zu diesem Zeitpunkt 20000, die Blutungszeit 2 Minuten. Am 8. Tag fanden sich 270000 Plättchen bei einer Blutungszeit von 1 Minute, 5 Sekunden. Der Pat. ist seitdem völlig wohl, das RUMPEL-LEEDE-Phänomen ist stets negativ.

Alle übrigen von VOGL u. a. Autoren mitgeteilten Fälle zeigen dasselbe Bild, immer konnte mit der Sicherheit eines Experiments durch jede neue Sedormidgabe derselbe pathologische Mechanismus in Gang gesetzt werden. Es handelt sich dabei durchweg um Patienten, die durch kürzere oder längere Zeit hindurch das Sedormid als Schlafmittel benutzt und dann verschieden lange Zeit damit ausgesetzt haben. Unmittelbar nach neuer Wiedereinnahme einer Normaldosis Sedormid treten dann unter rapid einsetzendem vollkommenem Plättchenschwund Schleimhautblutungen und später generalisierte Purpura auf. Diese Blutungen hören nach Absetzen des Mittels ohne jede therapeutische Beeinflussung meist am 3. oder 4. Tage prompt auf, wobei die Thrombocytenzahl wieder zur Norm zurückkehrt. Es ist völlig klar, daß hier keine echte Vergiftung, sondern eine allergische Überempfindlichkeitserscheinung vorliegt, wobei die Thrombocyten bei dem raschen Sturz und dem unveränderten normalen Riesenzellbefund im Knochenmark wahrscheinlich durch eine shockartige Verteilungsänderung analog dem Peptonshock verschwinden. Seit der Mitteilung VOGLs sind zahlreiche Bestätigungen der Sedormidpurpura erfolgt (PAGNIEZ und Mitarbeiter, HILL, HOFFMANN und Mitarbeiter, DECASTELLO, FLEISCHACKER, LIEBESHERR u. a.), und ich selbst habe 2 Fälle gesehen, die sich genau mit der oben gegebenen Schilderung VOGLs deckten. Nach Absetzen der Sedormidmedikation blieben sie rezidivfrei, obwohl das Leiden im einen Fall bereits seit Jahren bestand. Interessanterweise wurden die Anfälle immer schwerer und machten zuletzt einen perikulösen Eindruck. Trotzdem wurde weder vom Patient, noch von den behandelnden Ärzten das Sedormid als Ursache erkannt.

Außer durch Sedormid wurden ähnliche akute Thrombopenien mit hämorrhagischer Diathese nach Chinin (KLIMA, VOGL, MARITSCHKEK und MARKOWICZ), Jod (DENNING), nach Goldpräparaten (HATZKY), ferner nach Mutterkorn (PESHKIN und MILLER) und nach Nirvanol (JONES und JACOBS), sowie nach Schnakengift (FATZER) beobachtet. Im letzteren Falle trat auch eine Reifungsstörung der Megakaryocyten im Knochenmark auf, so daß nicht nur ein peripherer Thrombocytenschwund, sondern gleichzeitig auch eine allergische Knochenmarkspartiarschädigung pathogenetisch in Frage kommt.

Aber auch durch Nahrungsmittelallergie kann eine thrombopenische Purpuraform ausgelöst werden. So beschrieb LANDSBERGER eine Purpura nach Kuhmilchgaben bei einem Säugling; ÉMILE-WEIL teilte einen Fall mit, der regelmäßig nach Genuß von Fleisch, Fisch und Eiern an thrombopenischer Purpura erkrankte, und DUTTON beschrieb einen Fall von Purpura, die sich jedesmal nach Besuch einer Zitronenpflanzung einstellte.

Diese Fälle werfen ein Licht auf die „essentiellen“ Fälle von akutem Werlhof, die wahrscheinlich auch einem unbekanntem Allergen — in diesem Sinne können auch zeitweise streuende Fokalinfekte wirken — ihre Entstehung verdanken.

b) Thrombopenien bei Knochenmarkserkrankungen.

Viel häufiger als die geschilderten isolierten Störungen der Blutplättchen sehen wir diese als Folge einer allgemeinen Knochenmarkskrankheit. So ist die Panmyelophthie nicht selten von einer hämorrhagischen Diathese mit Plättchenmangel als Folge der Schädigung des Riesenzellenapparates begleitet. FRANK hat diese Fälle wegen ihres fast stets letalen Ausgangs als maligne Thrombopenie der benignen WERLHOFSCHEN Thrombopenie gegenübergestellt. Da die maligne Form immer auch mit einer hochgradigen Verminderung der Granulocyten entsprechend der allgemeinen Knochenmarkskrankheit einhergeht, so gab er diesem Krankheitsbild auch den Namen „Aleucia haemorrhagica“. Sie erscheint uns heute nur als eine der Verlaufsvarianten der Panmyelopathie, welche ein-

gehend S. 593 beschrieben ist. Es gibt auch in Heilung ausgehende hierher gehörige Fälle, die ich selbst beobachtet habe. Ein solcher Fall wurde auch jüngst von OETTEL und THADDEA als agranulocytäre Reaktion bei akuter thrombopenischer Purpura mitgeteilt. Interessant sind hierbei jene Fälle, bei denen ein bekanntes, zu Panmyelophthise führendes Gift, wie das *Benzol*, zunächst nur eine isolierte Störung des Riesenzellapparates hervorruft und auf diesem Wege zu einer thrombopenischen Purpura führt, wofür KERN Beispiele gegeben hat. Eine gewisse Verminderung der Blutplättchen wird sogar häufig als Frühererscheinung der chronischen Benzolvergiftung angesehen (MIGNOLET u. a.).

Außer den Panmyelopathien sind die *Leukämien* nicht selten von schwerer Thrombopenie begleitet. Das gilt vor allem für die lymphatischen Leukämien, aber auch für die Endstadien der chronischen myeloischen und noch mehr für die akuten Leukämien. Die Diagnose dieser symptomatischen Thrombopenien, die auch oft mit hämorrhagischer Diathese einhergehen, ist bei leukämischem Blutbefund einfach. Handelt es sich aber um aleukämische Bilder, bei denen die hämorrhagische Diathese klinisch im Vordergrund steht, so kann die Entscheidung unter Umständen erst durch die Knochenmarksuntersuchung oder durch Milzpunktion herbeigeführt werden. Ähnlich wie die Leukämien kann auch eine ausgedehnte Knochenmarkscarcinose eine symptomatische Thrombopenie mit hämorrhagischer Diathese bewirken. Auch die perniziöse Anämie geht regelmäßig mit Thrombopenie einher, die aber kaum jemals solche Grade erreicht, daß daraus eine allgemeine schwere hämorrhagische Diathese entsteht. Nur im Augenhintergrund treten häufig Blutungen auf. Als Ursache der perniziösen Thrombopenie muß die Knochenmarksstörung angesehen werden, welche auch die Riesenzellen mit einbezieht. Diese zeigen oft Zeichen von Überalterung, der Kern zeigt vielfach Übersegmentierung, und eine Thrombocytenbildung ist nur selten zu beobachten.

c) Symptomatische Thrombopenien beim Infekt.

Fast bei jeder Infektion findet sich ein Absinken der Thrombocytenzahl, das meist schon in der Inkubationszeit beginnt und in der Fieberperiode seinen Tiefstand erreicht, um nach der Entfieberung wieder anzusteigen. Dieser Vorgang ist Ausdruck eines gesteigerten Plättchenverbrauchs, dem das Knochenmark trotz gesteigerter Funktion nicht völlig nachzukommen vermag. Kommt hierzu bei schweren Infekten noch eine direkte toxische Beeinträchtigung der Markfunktion, so erreicht die Thrombopenie stärkere Ausmaße, so daß allein auf diesem Boden — abgesehen von der meist begleitenden Gefäßschädigung — eine hämorrhagische Diathese entstehen kann. Diese ist als *Signum mali ominis* eine gefürchtete klinische Erscheinung, so besonders bei den akuten Exanthemkrankheiten wie Masern, Scharlach, Pocken, aber auch bei Meningitis, Diphtherie, Typhus und schwerer Sepsis. ROGAMEY schildert einen Fall generalisierter Vaccine, die erst 37 Tage nach der Schutzpockenimpfung auftrat und eine schwere thrombopenische Purpura auslöste.

d) Splenopathische Thrombopenien.

Stärkere Plättchenverminderungen kommen auch als Folge von Milzkrankung vor (*Thrombopenia splenica*), wobei die Milz offenbar eine hormonale Hemmungswirkung auf den Megakaryocytenapparat des Blutes ausübt. Hierher gehören die symptomatischen Thrombopenien beim Morbus Banti, bei splenomegalen Lebercirrhosen, bei der chronischen Malaria, bei der Kala-Azar, beim Morbus Gaucher und bei der Milzvenenthrombose. Vielleicht ist auch die

Thrombopenie beim Typhus nicht allein durch die Knochenmarksschädigung und den gesteigerten Plättchenverbrauch, sondern auch auf dem Wege über den Milztumor entstanden, also hypersplenisch bedingt. Einen derartigen Mechanismus nimmt VEIL auch bei dem von ihm beobachteten Werlhofbilde im Verlaufe eines schweren chronischen Gelenkrheumatismus mit Milztumor an, wobei eine C-Avitaminose noch unterstützend mitwirkt.

3. Die erblichen Thrombopathien (Pseudohämophilien).

Unter diesem Sammelnamen hat JÜRGENS eine Gruppe von hämorrhagischen Diathesen zusammengefaßt, die im Gegensatz zum Morbus Werlhof meist eine strenge Heredität aufweisen und weder durch eine Gerinnungsstörung des Blutes,

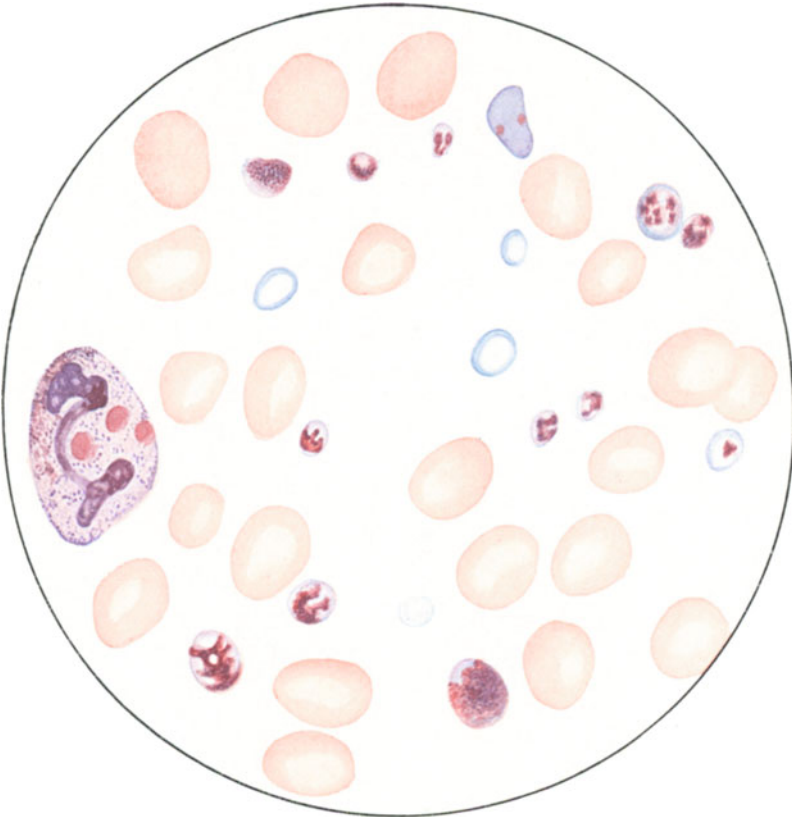


Abb. 283. Blutbild eines Falles von GLANZMANNscher Thrombasthenie. Links ein polymorphkerniger neutrophiler Leukocyt mit phagozytierten Plättchen, oben stark basophiles Plättchen mit 2 Azurgranula. Basophiles Protoplasmascheibchen ohne Granula, Mitte rechts entsprechende Form mit beginnender Granulation, rechts unten Riesensform mit Granulapyknose (kombiniertes Bild).

noch durch einen hochgradigen Plättchenmangel gekennzeichnet sind. Dagegen lassen sich in diesen Fällen bestimmte Störungen der Plättchenfunktion, sowie morphologische Veränderungen nachweisen. Früher hat man solche Fälle meist unter die Rubrik „Pseudohämophilien“ eingereiht, eine Bezeichnung, die wegen der völlig anderen Pathogenese und des Fehlens jeder Verbindung dieser Bluterssippen mit denen der echten Hämophilie, sowie wegen des völlig anderen Erbgangs, besser vermieden werden sollte. Die erste Schilderung hierher gehöriger Fälle in 4 Familien stammt von A. F. HESS, New York 1916. 2 Jahre später

hat GLANZMANN eine ausführliche Darstellung der von ihm als Thrombasthenie bezeichneten Erkrankung gegeben. Weitere Mitteilungen von erblichen Thrombopathien stammen von BUCKMANN, GIFFING, MINOT, LITTLE und AYRES, ROSLING, ROTHMANN und NIXON, CICOVAKI, FLEISCHHACKER und GRÜNEIS, GÜNDER u. a.

JÜRGENS unterscheidet 4 verschiedene Gruppen erblicher Thrombopathien, die wir auch der folgenden Darstellung zugrunde legen wollen.

a) Die hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie (GLANZMANN). Das klinische Bild deckt sich völlig mit dem der WERLHOFSchen Erkrankung. Im Vordergrund stehen Blutungen in die Haut und in die Schleimhäute, Blutflüsse nach außen, dagegen keine Gelenkblutungen. Auch ein Milztumor wird stets vermißt. Im Gegensatz zum nichthereditären Werlhof sind jedoch die Blutplättchenzahlen meist völlig normal und manchmal trotz der bestehenden hämorrhagischen Diathese sogar vermehrt. Vereinzelt kommen allerdings auch Plättchenverminderungen vor. Die Blutungszeit ist fast immer stark verlängert, während die Gerinnungszeit gewöhnlich normal ist, doch wurde in einzelnen Fällen auch eine verzögerte Gerinnung beobachtet. Das besondere Charakteristikum der GLANZMANNschen Erkrankung liegt in der Irretraktibilität des Blutkuchens trotz normaler oder sogar erhöhter Plättchenzahlen! In sorgfältigen Analysen hat GLANZMANN gezeigt, daß die Blutplättchen bei dieser Erkrankung, wenn man sie in derselben Weise wie die normalen Plättchen aus dem Blute isoliert, nicht mehr die Fähigkeit haben, eine Retraktion des Blutgerinnsels von plättchenfrei gemachtem Plasma herbeizuführen, was normale Plättchen stets vermögen. Es handelt sich also um eine besondere Funktionsstörung der Plättchen, wobei vielleicht die Bildung eines die Retraktion bewirkenden Ferments (Retraktocym nach GLANZMANN) notleidet. Außer dieser Funktionsstörung der Plättchen läßt sich in diesen Fällen aber auch eine einwandfreie morphologische Strukturveränderung der Plättchen nachweisen (Abb. 283). Es besteht eine hochgradige Plättchenanisocytose mit Mikro- und Makroformen. Besonders zeigen sich Veränderungen an dem vielleicht fermentbildenden Granulomer: Neben starker Auflockerung der Granula und Verringerung ihrer Zahl kommen auch Granulapyknosen vor, wobei die Körnchen zu einem kompakten, schwarz sich färbenden Klumpen verschmelzen. Neben diesen Degenerationsformen findet man auch abnorme Jugendformen mit rein blauem Protoplasma ohne Granula, die offenbar von Megakaryoblasten abstammen. Mitunter finden sich dabei Riesenplättchen, welche fast der Größe eines Erythrocyten gleichkommen.

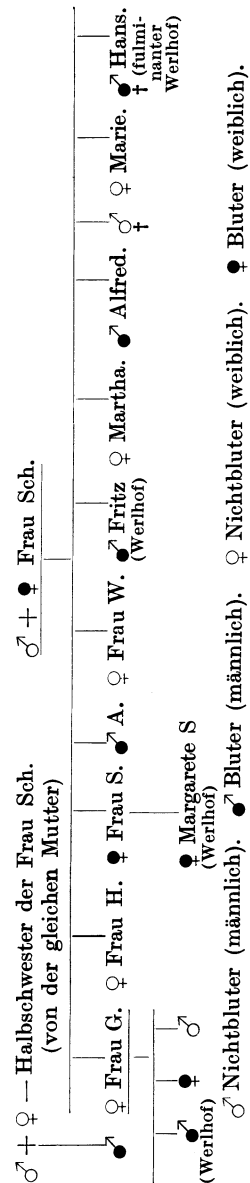


Abb. 284. Erbgang bei Thrombasthenie nach GLANZMANN.

Der Erbgang der GLANZMANNschen Thrombasthenie ist dominant und betrifft beide Geschlechter in gleicher Weise, wie vorstehender Stammbaum der Familie I von GLANZMANN zeigt (Abb. 284).

Die Therapie erfolgt nach denselben Gesichtspunkten, die bei der WERLHOF-schen Erkrankung angegeben wurden.

Anhang: Symptomatische Thrombasthenien. Daß die von GLANZMANN beschriebene, erblich bedingte Funktionsschwäche der Plättchen auch erworben vorkommt, dürfte kaum zweifelhaft sein. Schon lange ist bekannt, daß bei schweren Infektionskrankheiten, besonders bei der Pneumonie, eine Irretraktibilität des Blutgerinnsels trotz normaler, ja sogar hoher Plättchenzahlen vorkommen kann. Eine ähnliche Beobachtung machte GLANZMANN bei einer Streptokokkensepsis. Es bedarf weiterer Untersuchungen, wie weit eine dabei auftretende hämorrhagische Diathese durch eine solche Funktionsschwäche der Plättchen bei normaler Zahl bedingt ist.

b) Die konstitutionelle Thrombopathie (WILLEBRAND und JÜRGENS). Diese Erkrankung wurde von WILLEBRAND und JÜRGENS an 3 großen Bluterfamilien mit insgesamt 76 Erkrankungen auf den Aalandsinseln und auf dem finnischen Festlande beobachtet. Der Erbgang ist wahrscheinlich ein dominanter, jedoch mit manchmal unterdrückter Durchschlagskraft. Im Gegensatz zur Hämophilie besteht keine Geschlechtsgebundenheit, wenn auch vorwiegend die weiblichen Mitglieder, und diese besonders schwer, befallen werden (Abb. 285).

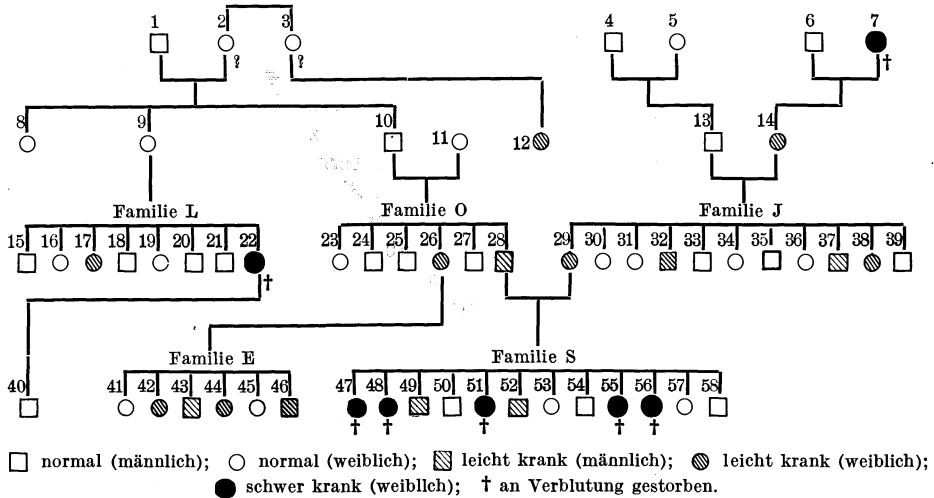


Abb. 285. Erbgang bei konstitutioneller Thrombopathie (nach WILLEBRAND und JÜRGENS).

Klinisch äußert sich die Erkrankung vor allem in Blutungen aus Nase und Zahnfleisch, in Haut und Schleimhäuten, seltener aus Magen, Darm und Harnwegen. Wie bei der Hämophilie kommt es häufig zu schweren bedrohlichen Blutungen aus Wunden, besonders nach Zahnextraktion. Das sehr lange Nachbluten aus Wunden ist besonders charakteristisch; dagegen sind Blutfleckbildungen selten. Das klinische Bild ist also mehr der Hämophilie als der Thrombopenie ähnlich. Die erste Manifestation der Erkrankung fällt häufig schon ins Säuglings- und Kleinkindesalter; am schwersten ist die Blutungsneigung meist während der Pubertät. Dabei spielen Genitalblutungen eine wichtige Rolle, die manchmal auch tödlich enden. In anderen Fällen konnten trotz erheblicher Blutungsneigung völlig normale Menstruationsblutungen beobachtet werden. Im übrigen finden sich keine pathologischen Organbefunde, auch ein Milztumor fehlt immer. Im Blutbild ist die Plättchenzahl meist über 100000, nach Blutungen steigt sie sogar auf übernormale Werte an. In qualitativer Hinsicht zeigen die Plättchen nur geringe Veränderungen in Form von Mikro-

plättchen, Granulationspyknosen und Altersformen. Dagegen kommen Riesenplättchen, granulafreie oder blaue Plättchen wie bei GLANZMANNs Thrombasthenie niemals zur Beobachtung. Im Markausstrich eines Falles fand JÜRGENS hochgradig degenerativ veränderte Megakaryocyten mit zahlreichen Vakuolen. Noch mehr als die Morphologie erwies sich die Plättchenfunktion gestört: die Agglutinationsfähigkeit nach JÜRGENS und NEUMANN ist verzögert, vor allem aber war die Thrombosezeit im Capillar thrombometer nach MORAWITZ und JÜRGENS außerordentlich stark verlängert. In Übereinstimmung damit ist auch die Blutungszeit in allen Fällen verlängert. Die Gerinnungszeit und die Retraction des Blutkuchens, letztere im Gegensatz zu GLANZMANNs Thrombasthenie, waren normal. Das Kneifphänomen und das RUMPEL-LEEDE-Phänomen sind in schweren Fällen positiv, in leichteren negativ. Die Beobachtung einer weiteren Sippe mit 23 Mitgliedern, von denen wahrscheinlich 5 an der Erkrankung gestorben sind, wurde neuerdings von BRUUN mitgeteilt.

c) **Der Typus NAEGELI.** Eine weitere Gruppe von erblicher Thrombopathie konnte NAEGELI in der Schweiz beobachten. Auch hier fand sich dominante Vererbung ohne Geschlechtsgebundenheit mit ziemlich gleichmäßiger Beteiligung beider Geschlechter. Das klinische Bild gleicht mehr der hereditären Thrombasthenie GLANZMANNs, wobei nach WERLHOF-Art Haut- und Schleimhautblutungen im Vordergrund stehen, Urogenital- und Zahnfleischblutungen seltener sind. Blutergelenke kommen nicht vor. Die Thrombocytenzahl ist auch hier normal oder nach Blutungen sogar erhöht. Dagegen zeigen die Plättchen beträchtliche qualitative Veränderungen in Form kleiner Plättchen, oft mit fehlenden Granulationen, ganz ähnlich den GLANZMANNschen Formen. Die Agglutination der Plättchen ist stark herabgesetzt, die Thrombenbildung schlecht, die Retraction des Blutkuchens wie bei GLANZMANNs Fällen verzögert oder aufgehoben, die Blutungszeit stark verlängert, die Gefäßphänomene meist deutlich positiv.

d) **Typus JÜRGENS.** Ähnliche Fälle wie NAEGELI hat auch JÜRGENS in Mitteldeutschland beobachtet. Das führende Symptom waren vor allem Hautblutungen, die spontan oder auf Mikrotraumen hin auftraten. Die blauen Flecken wurden meist kaum bemerkt, und erst auf Befragen wird die Neigung zur blauen Fleckenbildung angegeben; sie reicht meist bis in die Kindheit zurück, wo auch Nasenbluten häufig beobachtet wird. Die Thrombocytenzahl ist normal; auch qualitative Veränderungen waren nicht bemerkbar. Blutungszeit und Gerinnungszeit waren normal. Lediglich die Thrombosezeit im Capillar thrombometer war deutlich verlängert. RUMPEL-LEEDE und Kneifversuch waren dagegen immer stark positiv. Die Vererbung war, soweit Prüfung bisher möglich, anscheinend dominant.

Die Therapie der erblichen Thrombopathien kann naturgemäß, ebenso wie bei der Hämophilie, nur eine rein symptomatische sein, die sich gegen die örtlichen Blutungen und gegen die allgemeine Blutungsbereitschaft richtet. Der Bluttransfusion kommt die größte Bedeutung zu; mit ihrer Hilfe läßt sich eine tödliche Verblutung mit Sicherheit verhindern. Daneben treten die anderen Blutstillungsmittel, wie Eigenbluteinspritzungen, Blutseruminjektionen, Calcium, Clauden, AT 10 u. a. Die Splenektomie kommt zur Behandlung der erblichen Thrombopathien nicht in Frage.

III. Die rein vasculär bedingten Blutungsübel.

Als 4. Gruppe schließen wir diejenigen ätiologisch und pathogenetisch recht verschiedenartigen Blutungskrankheiten an, welche weder eine Gerinnungsstörung des Blutes, noch eine qualitative oder quantitative Plättchenveränderung aufweisen. Wir müssen deshalb bei diesen hämorrhagischen Diathesen das Primäre und Wesentliche in einer Störung der Gefäßfunktion suchen, wie sie auch tatsächlich bei der Mehrzahl dieser Formen in histologischen oder funktionellen Untersuchungen gefunden worden ist. Die Ursachen dieser Gefäßstörungen sind allerdings, entsprechend der Uneinheitlichkeit dieser Gruppe, recht verschiedene: auf der einen Seite stehen die Vitaminmangelkrankheiten (Skorbut und MÖLLER-BARLOWSche Erkrankung), auf der anderen Seite infektiöse oder allergische Gefäßschädigungen, die dem Formenkreis der rheumatischen

Infektion angehören (SCHÖNLEIN-HENOCHSche Erkrankung). Eine 3. Gruppe bilden angeborene hereditäre lokalisierte Gefäßerkrankungen. Hierher gehört als wichtigster Vertreter die OSLERSche Krankheit.

1. Der Skorbut der Erwachsenen (Scharbock, C-Avitaminose).

Der Skorbut ist bereits seit der ältesten Zeit bekannt. Die seefahrenden Völker aller Zeiten haben bei ausgedehnten Expeditionen unter der einseitigen Ernährung auf den Schiffen die Erkrankung kennengelernt, und manche militärische Aktion des Mittelalters bis in die neuere Zeit wurde durch das seuchenhafte Auftreten dieser Krankheit gestört. Die instinktsicher getroffenen Verhütungs- und Heilmaßnahmen haben das Wesentliche der Erkrankung bereits erkannt, das dann erst im Lichte der modernen Vitaminforschung zur letzten Bestätigung gelangte. Bereits damals haben Vitamin-C-reiche Früchte und Gemüse, wie die Citrone („Limonensaft“), ferner Hagebutten (MATHIOLUS 1563), ja sogar Kiefernadelextrakt (CATTIER 1534), der vor der synthetischen Herstellung des Vitamins C als Ausgangsmaterial zur Reindarstellung diente, ferner das Scharbockskraut, das der Erkrankung seinen Namen verdankt, neben vielen anderen frischen Pflanzen eine hervorragende Rolle in der Bekämpfung der Krankheit gespielt. Trotzdem war die Frage, ob die Scharbocksseuche nicht doch eine Infektionskrankheit sei, da sie sich häufig an andere echte Seuchen anschloß, noch bis vor nicht allzu langer Zeit umstritten. Die endgültige Klärung dieser Frage brachten erst die Untersuchungen von HOLST und FRÖLICH, denen es an Meerschweinchen durch einseitige Ernährung mit Cerealien gelang, eine dem menschlichen Skorbut ähnliche Erkrankung zu erzeugen, die durch frisches Grünfutter wieder beseitigt werden konnte. Das Meerschweinchen gehört zu den wenigen Tieren, die ebenso wie Affe und Reh auf die exogene Zufuhr des C-Vitamins angewiesen sind, während alle anderen Tiere das C-Vitamin endogen zu bilden vermögen. Die Reindarstellung des wirksamen, skorbutverhütenden Faktors gelang dem ungarischen Chemiker SZENT-GYÖRGYI in den Jahren 1927—1932; seine Konstitution wurde durch HAWORTH, HIRST, KARRER, MICHEEL u. a. aufgeklärt — und 1933 gelang REICHSTEIN in Zürich die erste Synthese.

Vorkommen. Der schwere Skorbut ist heute in Deutschland eine seltene Erkrankung. Im Weltkrieg war der Skorbut unter den kämpfenden Truppen in Rußland, in Rumänien und in der Türkei eine häufige Erscheinung, wobei die Erkrankung auch vielfach epidemieartig auftrat (SALLE und ROSENBERG, MORAWITZ). Dagegen war trotz der Hungerblockade das Innere Deutschlands nahezu skorbutfrei, während andere Avitaminosen, wie die Hungerosteopathien und das Hungerödem, stark verbreitet waren. Charakteristisch ist die Zunahme der Krankheitsfälle in der gemüsearmen Zeit des Frühjahrs. Wenn auch heute das Vollbild der Erkrankung selten ist, so kommen doch leichtere hypovitaminotische Zustände vor. Das volle Skorbutbild wird heute nur unter besonderen Umständen bei vernachlässigten Landstreichern, schlecht gepflegten Geisteskranken oder nach langen Infekten (Typhus, Rheumatismus) oder bei älteren Leuten mit Resorptionsstörungen des Magendarmkanals gesehen.

Das klinische Bild. Von der Gesundheit zum voll ausgebrochenen Skorbutbild ist ein weiter Schritt. Aber gerade dieses *hypovitaminotische Vorstadium* muß heute der Hauptangriffspunkt ärztlicher Betätigung sein. Bei Vitamin-C-armer Ernährung dauert diese „Inkubationszeit“ bis zum Ausbruch der ersten Skorbuterscheinungen im allgemeinen etwa 4 Monate (SALLE), doch können Infektionskrankheiten und Magen-Darm-Störungen den Ausbruch wesentlich früher herbeiführen, während gute Vitaminedeps aus der vorhergehenden

Zeit den Ausbruch verzögern. Außer den klinischen Erscheinungen geben heute die Nachweisverfahren des Vitaminmangels eine sichere Auskunft über ein bestehendes Vitamindefizit (s. unten). Anamnestisch hat sich die Diagnose präskorbutischer Zustände besonders auf die genaue Art der genossenen Speisen und ihre Zubereitung, ferner auf das Vorliegen eines erhöhten Vitamin C-Verbrauches durch Schwangerschaft, Wochenbett und chronische Infekte, sowie auf Magen-Darm-Störungen, welche mit einer Einschränkung der Vitamin C-Resorption einhergehen, zu erstrecken. Symptomatisch mögen Klagen über Mattigkeit besonders im Frühjahr („Frühjahrmüdigkeit“), über Appetitabnahme, ziehende Wadenschmerzen, Neigung zu Zahnfleischblutungen, gesteigerte Nervosität und Schlaflosigkeit, Nachlassen der geistigen Leistungen, zunehmende Erregbarkeit des Nervensystems, Schlaflosigkeit, vermehrte Zahncaries und eine erhöhte Anfallsbereitschaft gegenüber banalen Infekten auf eine bestehende C-Hypovitaminose aufmerksam machen.

Die eigentlich *skorbutische hämorrhagische Diathese* besteht aus kleinen Hautblutungen, großen Massenblutungen und Zahnfleischblutungen. Die bei manchen Skorbutkranken anzutreffende Nachtblindheit, die schon SALLE und ROSENBERG als eine vom Skorbut gesonderte Stoffwechselstörung erkannten, ist wohl sicher auf eine begleitende A-Avitaminose zurückzuführen. Ebenso haben Ödembildungen nichts direkt mit dem C-Mangel zu tun, sondern weisen auf gleichzeitige B-Mangelzustände hin. Die kleinen petechialen Hautblutungen finden sich hauptsächlich an den unteren Extremitäten, besonders am Unterschenkel (Abb. 286). Die zahlreichen kleinen Blutflecken sind besonders um die Haarbälge herum lokalisiert. Die Haut zeigt dort oft eine rauhe, reibeisenähnliche Beschaffenheit (*Kerato-sissuprapapillaris, Lichen scorbuticus*). Auch sklerodermieähnliche Hautveränderungen wurden beschrieben. Die Blutflecken, die bis zu



Abb. 286. Ältere und frischere skorbutische Hautblutungen, entstanden nach längerem Wickeln des Beines. (Nach SALLE.)

Münzengröße erreichen, können in sämtlichen Hautgebieten vorkommen; nur die Haut des Gesichts und die Kopfhaut bleiben stets frei. Seltener als die kleinen Hautblutungen sind die großen Massenblutungen, die besonders intramuskulär auftreten und sich über ganze Extremitäten erstrecken können. Örtliche Schmerzen, Hitzegefühl und Fieber täuschen dann nicht selten eine Phlegmone oder Osteomyelitis vor. Sie führen zu einer reaktiven Bindegewebsvermehrung (bindegewebige Induration oder „skorbutische Sklerose“). Außerdem kommen subperiostale Blutungen, auch Gelenkblutungen wie bei Hämophilie aber ohne sekundäre Gelenkveränderungen, ferner hämorrhagische Ergüsse in die serösen Höhlen vor.



Abb. 287. Skorbutische Gingivitis, rein hämorrhagischer Prozeß ohne ulcerative Komplikation. (Nach SALLE.)

Außer den Hautblutungen ist die *Stomatitis scorbutica* (Abb. 287) ein führendes Symptom. Sie beginnt meist am äußeren Rand des Zahnfleisches der Schneidezähne. Die interdentalen Zahnfleischpapillen schwellen blaurot an und sind oft von Blutungen durchsetzt. Schon bei leichter Berührung kommt es zur Blutung nach außen. Von den interdentalen Papillen aus greift die Erkrankung auf das ganze Zahnfleisch über, das hochgradig anschwillt, schmerzhaft wird und ein schwammiges, blaurotes Aussehen annimmt. Bei jeder Kauaktion blutet es, und im weiteren Verlauf kommt es durch hinzutretende Sekundärinfektion durch die sonst harmlosen Saprophyten des Mundes in dem widerstandslosen Gewebe zu Geschwürbildungen mit weißen

Belägen, zu fauligem Geruch, zu mißfarbenem Aussehen und starker Behinderung der Nahrungsaufnahme. Der Entzündungsreiz führt zu Speichelfluß. Außer am Zahnfleisch macht sich die skorbutische Erkrankung schließlich auch an den Zähnen und Alveolarfortsätzen selbst geltend. Die Zähne werden locker und fallen aus, die Alveolarfortsätze können einer ausgedehnten Nekrose verfallen. Die geschilderte skorbutische Stomatitis tritt in dieser Form nur beim bezahnten Menschen auf, wobei cariöse Zähne der Entwicklung Vorschub leisten. Am zahnlosen Kiefer der Greise und Kinder fehlt sie gewöhnlich.

Zum Vollbild des Skorbut gehört auch eine *Anämie*, die durchaus nicht allein als Folge von Blutverlusten zu deuten ist, sondern sich als selbständiges Symptom der Avitaminose entwickelt. Die Anämie ist hypochromer Art. Bei ihrer Entstehung spielt die mangelhafte Eisenresorption aus dem Magendarmkanal infolge Wegfalls des Vitamins C eine Rolle, welches das Eisen in die resorptionsfähige Form überführt (HEILMEYER, ROMINGER). Das übrige Blutbild ist beim Skorbut im wesentlichen normal. Es sind zwar die verschiedensten Leukocytenänderungen beobachtet worden, jedoch ohne strenge Gesetzmäßigkeit. Auch die Plättchenzahlen sind meist normal, nur in schweren Skorbutfällen soll es zu einer schweren Knochenmarksschädigung kommen, die sich anatomisch als Fasermark dokumentiert (NAEGELI). In solchen Fällen kann eine Leukopenie und Thrombopenie hinzutreten. Die gesamten Knochen, besonders Tibien, Sternum, Rippen sind beim schweren Skorbut stark druckschmerzhaft. Nach leichten Traumen oder auch spontan entstehen subperiostale Blutungen, ferner kommen Osteoporosen und Spontanfrakturen auch beim Skorbut des Erwachsenen vor. Der schwere Skorbut zeigt ein ernstes Allgemeinbild mit hochgradiger Abmagerung, Schwäche und Kachexie. Die bei rechtzeitigiger Hilfe harmlose Erkrankung entwickelt sich bei Fortdauer der fehlerhaften Ernährung

zu einem lebensbedrohlichen Zustand. Im Verlaufe von Wochen wächst die zunehmende Erschöpfung und Anämie. Final kommt es zu pleuritischen und perikarditischen Ergüssen mit Fieber, wohl als Ausdruck der Resistenzlosigkeit des Organismus den parasitären Streptokokken gegenüber. Deshalb erfolgt der Tod recht häufig unter den Erscheinungen einer finalen Pneumonie oder eines septischen Zustandsbildes. Die Gefährlichkeit der Erkrankung geht aus alten Berichten, nach denen ganze Schiffsbesatzungen und Expeditionsheere zu einem großen Teil zugrunde gingen, eindrucksvoll genug hervor.

Pathologisch-anatomisch findet man außer den Blutungen keine besonderen Organbefunde. Lediglich die Hypertrophie der Nebennierenrinde gilt als besonders charakteristisch. Diese ist ja ein Speicherdepot des C-Vitamins, das hier offenbar ganz besondere Funktionen erfüllt.

Pathogenese und Ätiologie. Die skorbutischen Blutungen beruhen auf einer Diapedese der Erythrocyten durch die unverletzten Capillarendothelien. Das Endothelgefüge wird aufgelockert, wahrscheinlich weil unter dem völligen Vitamin-C-Mangel keine Kittsubstanz zwischen den Endothelzellen mehr gebildet werden kann. In diesem Sinne sprechen die Versuche von JENEY und TÖRÖ an Gewebskulturen, nach welchen bei Vitamin-C-Mangel die Bildung einer intracellulären Kittsubstanz verloren geht. Auch die histologischen Befunde sind in diesem Sinne zu deuten. So halten ASCHOFF und KOCH, sowie M. B. SCHMIDT die Lockerung der Kittsubstanz der Capillarendothelien für das Wesentliche der skorbutischen Blutung. Dementsprechend fällt auch der RUMPEL-LEEDESche Stauungsversuch positiv aus. Freilich geht die Capillarfestigkeit dem Grade des Vitamin-C-Mangels nicht völlig parallel und kann deshalb nicht als direktes Maß dafür betrachtet werden (STEPP, KÜHNAU und SCHROEDER). Außer an den Capillarendothelien macht sich der Vitaminmangel auch am Knochenmark (Skorbutanämie) und an der Funktion der knochenbildenden Zellen bemerkbar. Bei völligem Vitamin-C-Mangel kommt es zur Störung der Dentinbildung durch die Odontoblasten (EULER), sowie Zerstörung der Knochenbildung und des Wachstums. Auch die Keimdrüsen können ihre Tätigkeit einstellen, wie Tierversuche gezeigt haben (WINKLER). Ätiologisch sind alle diese Störungen durch den Mangel an Vitamin C bedingt. Wenn STEPP, KÜHNAU und SCHROEDER neuerdings auf die komplexe Genese des Skorbut hinweisen und diese Erkrankung als nicht einheitlich ansehen, so widerspricht das nicht nur den tierexperimentellen Studien, sondern auch der von den Autoren selbst sehr scharf vertretenen therapeutischen Feststellung, daß „alle Skorbutkranken durch Ascorbinsäure in kurzer Zeit geheilt werden“. Freilich wird jede menschliche Avitaminose nie völlig das reine Bild der experimentell erzeugten Störung zeigen, weil die Entstehungsbedingungen gewöhnlich nicht so streng einseitige sind. Bei Ernährungsschäden werden sich meist die verschiedensten Mängel mehr oder weniger gleichzeitig einstellen. So habe ich oben schon darauf hingewiesen, daß die beim Skorbut manchmal zu beobachtende Nachtblindheit auf einem gleichzeitigen Vitamin-A-Mangel beruht. Ebenso lassen sich B-Mangel-Symptome beim Skorbut manchmal nachweisen. Aber das Hauptsymptom, die hämorrhagische Diathese, ist sicher durch den C-Mangel bedingt. Wie weit dabei noch ein Ausfall des von SZENT-GYÖRGYI neuerdings gefundenen P-Faktors (Permeabilitätsvitamin oder Citrin), eines Flavongemisches, das neben Vitamin C in der Citrone und im Paprika vorkommt, Bedeutung hat, ist heute noch nicht endgültig entschieden. Die ursprünglichen Versuche SZENT-GYÖRGYIS, nach denen die hämorrhagische Diathese skorbutkranker Meerschweinchen nicht durch C-Vitamin allein, sondern nur durch gleichzeitige Verabreichung von Vitamin C und P zu beseitigen war, konnten durch Nachuntersuchungen durch ZILVA und MOLL nicht bestätigt werden. Überhaupt ist die Vitaminnatur des Citrins

Therapie. Im Gegensatz zur früheren, rein diätetischen Behandlung hat heute das isoliert dargestellte C-Vitamin in der Therapie aller skorbutischen Erscheinungen den ersten Platz. Am schnellsten und schlagartigsten gelingt die Heilung mit großen intravenösen Dosen (500—1000 mg täglich i. v.). Diese Behandlungsart ist vor allem dann heranzuziehen, wenn die perorale Behandlung wegen bestehender Resorptionsstörungen versagt. Die Gefahr einer Überdosierung besteht beim Vitamin C im Gegensatz zu anderen Vitaminen niemals. Auch größte Mengen werden reizlos vertragen. Bei peroraler Behandlung gibt man 3—6mal täglich 1 Tablette zu 50 mg. Der Behandlungserfolg ist so sicher, daß er diagnostisch verwertet werden kann. Allerdings ist dabei zu beachten, daß auch nicht skorbutische Blutungen manchmal günstig auf große Vitamin-C-Dosen ansprechen. Im übrigen wird man gegen die Blutungen lokale Maßnahmen, wie bei Hämophilie geschildert, ergreifen. Eine besondere Beachtung erfordert die schwere Zahnfleischerkrankung, gegen die man mit dünner Permanganatlösung oder mit Ratanhiatinktur (30—40 Tropfen auf ein Glas Wasser) vorgeht, eventuell auch durch Pinselungen mit Myrrhentinktur. Bei größeren Blutungen gibt man sofort 500 mg Vitamin C intravenös. Im Handel ist das Vitamin C in Form von Tabletten und Ampullen zu 50, 100 und 500 mg (Cebion-Merck, Cantan-I.G.-Farben, Redoxon-Hoffmann-Laroche und Fructamin-Nordmark). Die diätetische Behandlung dient heute vor allem der Prophylaxe und der Sicherung des einmal Erreichten. Hierfür müssen besonders Vitamin-C-reiche Nahrungsmittel herangezogen werden, die folgende Tabelle nach STEPP, KÜHNAU und SCHROEDER angibt.

Tabelle 27. Vitamin-C-Gehalt der Nahrungsmittel (nach STEPP, KÜHNAU und SCHROEDER) in 100 g Substanz sind enthalten:

Hagebutten	500—1400 mg-%	Nüsse	30—50 mg-%
Paprika	150—200 „	Tomaten	25—40 „
Dill	150—200 „	Zuckererbsen	25—70 „
Petersilie	100—200 „	Grünkohl	60—80 „
Schwarze Johannisbeeren	90—160 „	Blumenkohl	50—70 „
Rosenkohl	70—120 „	Kohlrabi	30—90 „
Meerrettich	100 „	Spinat	30—60 „
Citronen	60 „	Rotkohl	30—50 „
Apfelsinen	60 „	Weißkohl	20—40 „
Mandarinen	20 „	Radieschen	25 „
Melonen	20—30 „	Kartoffeln im Herbst	10—30 „
Erdbeeren	40—90 „	Kartoffeln im Frühjahr	6—14 „
Stachelbeeren	20—50 „	Kartoffeln im Juni	5—9 „

Da das C-Vitamin fast ausschließlich im Obst und in grünen Gemüsen vorkommt, so geht daraus hervor, daß der Vitamin-C-Bedarf im Sommer, Herbst und Winter relativ gut gedeckt werden kann, daß aber im Frühjahr, wo die Gemüse- und Obstbeschaffung schwierig wird, die Vitamin-C-Versorgung Not leidet. Auch die Kartoffeln, das wichtige Vitamin-C-haltige Volksnahrungsmittel verliert, wie die obige Tabelle zeigt, im Frühjahr sehr stark an seinem Vitamin-C-Gehalt. Neben der Auswahl der Nahrungsmittel kommt es sehr auf die Art der Zubereitung an. Durch das Kochwasser wird das wasserlösliche C-Vitamin herausgelöst und geht so verloren. Deshalb sind die Gemüse im eigenen Saft zu dünsten und die Kartoffeln nur im Dampf zu erhitzen und möglichst in der Schale! Durch langes Erhitzen wird das C-Vitamin außerdem zerstört. Deshalb keine Kochkiste und kein langes Aufwärmen! Das sind nur einige Küchenregeln, die für die Prophylaxe der C-Avitaminose aber eine wichtige Rolle spielen. Ausführlicheres darüber findet man in den modernen Lehrbüchern der Diätetik.

2. Die C-Avitaminose der Kinder (MÖLLER-BARLOWSche Krankheit).

Beim Säugling und Kleinkind zeigt die C-Avitaminose infolge der Eigenart der kindlichen Wachstumsverhältnisse ein anderes Bild als beim Erwachsenen. Die kindliche Erkrankung wurde zuerst von MÖLLER 1859 als „akute Rachitis“ beschrieben und erst von BARLOW 1883 als identisch mit dem Skorbut der Erwachsenen erkannt. 1913 führten HART und LESSING den tierexperimentellen Nachweis der Identität der beiden Erkrankungen. Der kindliche Skorbut trat im Weltkrieg und in den folgenden Inflationsjahren in großer Zahl in Deutschland auf, ist aber jetzt ebenso wie der Skorbut der Erwachsenen eine seltene Erscheinung.

Symptomatologisch stehen auch beim Kinde *Hämorrhagien* obenan, aber sie sind anders lokalisiert als beim Erwachsenen: Nicht die Extremitäten, sondern das Gesicht wird bevorzugt befallen. Um die Augen und auf den Wangen, Ohrmuscheln und den Halsfalten treten punktförmige Hautblutungen auf. Daneben kommt es auch zu flächenhaften Hautblutungen, besonders auf den Wangen. Wenn Zähne vorhanden sind, so zeigen sich dieselben Zahnfleischveränderungen wie beim Erwachsenen. Beim zahnlosen Säugling fehlen sie oder sind durch Blutungen am Gaumen, auf der Wangenschleimhaut oder auf der Zunge ersetzt. Aphthöse und ulceröse Prozesse infolge Sekundärinfektion können sich anschließen, sind aber seltener als beim Erwachsenen. Ein nicht seltenes Symptom des kindlichen Skorbut ist die *Haematuria minima*, die sich nur durch das mikroskopische Blutkörperchensediment verrät. Seltener kommt es zu großen Blutungen aus den Harnwegen oder aus dem Darm. Besonders charakteristisch für die MÖLLER-BARLOWSche Krankheit sind die *Blutungen* unter das *Periost* und in das Innere des Knochens, die sich durch schmerzhaftes Auftreibungen, Weichteilschwellung, durch Pseudoparesen mit großer Berührungsfurcht („Hampelmannphänomen HEUBNERS bei Berührung der Oberschenkel), ferner durch Zerstörung der Knochenstruktur, nicht selten sogar durch Epiphysenlösung oder Spontanfrakturen verraten. Die Gelenke bleiben aber im Gegensatz zur Hämophilie stets frei. Im Röntgenbild sieht man dabei periostale Verbreiterungen und eine hochgradige Zerstörung der Knochenstruktur, besonders an den Epiphysen („Trümmerfeldzone“). Histologisch zeigen diese Knochenherde außer der Strukturzerstörung an Stellen der Blutung auch eine Hemmung der enchondralen und perichondralen Ossifikation, manchmal auch eine Umwandlung des normalen Knochenmarks in Fasermark (NAEGELI).

Die *Allgemeinerscheinungen* des Vitaminmangels treten naturgemäß beim wachsenden Kind viel deutlicher in Erscheinung als beim Erwachsenen: Die Kinder gedeihen schlecht, das Körpergewicht bleibt stehen, auch das Längenzwachstum kann ausbleiben. Die Nahrungsaufnahme wird oft verweigert. Das vorher frohe Kind wird unlustig, verstimmt und launisch. Seine Gesichtsfarbe wird blaß als Ausdruck der Anämie, die auch ohne Blutverluste auftritt. Auch die Verminderung der Abwehrkräfte gegenüber Infekten („Dysergie“) nimmt beim kindlichen Skorbut stärkste Grade an. Harmlose, sonst rasch und leicht verlaufende Infektionen werden zu langdauernden fieberhaften Erkrankungen mit allen möglichen Komplikationen. Langhinziehende Pneumonien, Hauteiterungen, Mittelohr- und Nebenhöhleentzündungen, chronische Infektionen der Harnwege u. a. beweisen die starke Herabsetzung der Widerstandskraft und verschlechtern ihrerseits wiederum die skorbutische Störung, da jeder Infekt zu einem erhöhten Vitamin-C-Verbrauch führt. So entsteht ein verhängnisvoller Circulus vitiosus, der das Leben der Kinder auf das schwerste bedroht und nicht selten auch zerstört. Neben dem voll ausgeprägten Krankheitsbilde gibt es auch symptomarme Erkrankungen, die nur durch Dystrophie oder Dysergie gekennzeichnet sind.

Auch der kindliche Skorbut entwickelt sich erst nach einem mehrere Monate dauernden präskorbutischen Vorstadium, jedoch niemals vor dem 4. Lebensmonat. Bis dahin reicht offenbar das von der Mutter erhaltene Vitamin-C-Depot des Säuglings. Am häufigsten tritt die Erkrankung gegen das Ende des ersten oder am Beginn des 2. Lebensjahres auf. Wie beim Erwachsenen ist die präskorbutische Zeit nur durch unbestimmte Allgemeinerscheinungen erkennbar: Appetitmangel, Gewichtsabnahme, zunehmende Anfälligkeit gegenüber Infekten. Ein positiver Rumpel-Leede, das vorübergehende Aufschießen kleiner Petechien oder der röntgenologische Nachweis subperiostaler Blutungsherde sichern schon in dieser Zeit die Diagnose.

Die MÖLLER-BARLOWSche Krankheit tritt fast nur bei künstlich, besonders mit Soxlethmilch oder Mehlsuppen, ernährten Kindern auf, während die natürliche Ernährung infolge des viel höheren Vitamin-C-Gehalts der Frauenmilch gegenüber den Kuhmilchmischungen vor der Erkrankung schützt, vorausgesetzt, daß die Mutter nicht selbst an einem starken Vitamin-C-Mangel leidet. Auch ist der Vitamin-C-Bedarf der einzelnen Kinder sehr verschieden, und die Neigung zu skorbutischer Erkrankung hängt wie bei anderen Avitaminosen auch von der Konstitution ab. Zum Teil spielen auch vorausgegangene Infekte, die zu einem raschen Verbrauch des Vitamin-C-Bestandes führen, eine Rolle. Nicht selten tritt die BARLOWSche Erkrankung im unmittelbaren Anschluß an eine Pneumonie, einen Scharlach oder eine andere Infektionskrankheit erstmals in Erscheinung.

Die *Behandlung* ist auch in fortgeschrittenen Fällen äußerst dankbar. Schon wenige Tage nach der Zufuhr des Vitamins, am einfachsten in Form von Vitamin-C-Tabletten, die in der Milch aufgelöst werden (50—200 mg pro die), verschwinden die Blutungen, aber auch die Begleitinfekte oft zauberhaft schnell. Die zusätzliche Vitamin-C-Zufuhr ist auch nach Abklingen der akuten Erscheinungen noch längere Zeit fortzusetzen.

Besonders wichtig ist die Prophylaxe, welche bei künstlicher Ernährung durch Vitamin-C-haltige Beikost vom Ende des 3. Lebensmonats an erfolgen muß. Die Kinderärzte empfehlen zur Milch die Zugabe von 30 g Obstsaft, besonders Zitronen- und Apfelsinensaft, oder $\frac{1}{2}$ Banane, geriebene Äpfel oder Birnen, auch Gemüsesäfte, besonders Möhren- und Tomatensaft. Statt dessen genügt aber auch die Zugabe von $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Tablette Cebion, Redoxon oder Kantan täglich.

3. Die SCHOENLEIN-HENOCHSche Purpura.

[Capillartoxikose (FRANK), anaphylaktoide Purpura (GLANZMANN), essentielle athrombopenische Purpura, Peliosis (Purpura) rheumatica.]

Die Existenz und Besonderheit dieses Krankheitsbildes gegenüber anderen hämorrhagischen Diathesen verdanken wir dem Scharfblick SCHOENLEINS, der zuerst in seinen Vorlesungen eine Blutfleckenkrankheit darstellte, die von gleichzeitiger Schmerzhaftigkeit und Schwellung der Gelenke begleitet war. Er schildert den schubartigen Verlauf der Erkrankung und sieht die Besonderheit des Bildes in den gleichzeitigen eruptiven exanthematischen Hauterscheinungen, wie Urticariaquaddeln, Knötchenbildungen, Ödembildungen des Handrückens, der Füße, der Augenlider und des Gesichts. Er stellte diese Blutfleckenkrankheit in den großen Rahmen der rheumatischen Erkrankungen, worauf vor allem die Begleiterscheinungen, wie Schmerzhaftigkeit und Schwellung der Gelenke, Muskelschmerzen und Neuralgien hinwies. Eine wesentliche Erweiterung erfuhr das Krankheitsbild durch HENOCHE, der dem Bilde noch abdominelle Erscheinungen im Sinne einer hämorrhagischen Colitis mit Darmkrämpfen, Erbrechen und Blutstühlen und eine hämorrhagische Nephritis hinzufügte.

Heute erscheint uns die SCHOENLEIN-HENOCHSche Purpura als Teilerscheinung des rheumatischen Geschehens, das letzten Endes als Ausdruck einer streptomykotischen Infektwirkung auf einen hyperergisch umgestimmten Organismus anzusehen ist (W. H. VEIL, KLINGE, RÖSSLE u. a.).

Das klinische Bild sei zunächst an Hand einiger charakteristischer Krankengeschichten wiedergegeben.

1. *Purpura rheumatica simplex mit gleichzeitigen Gelenkerscheinungen.* Der 48jährige Telegraphenassistent war immer gesund und hat früher niemals an einer Blutungsneigung gelitten. Auch bei Stößen sind niemals Blutflecken aufgetreten. Auch jetzt erzeugen mechanische Einwirkungen keine Blutflecken. Aber seit 3 Jahren merkt er, daß zeitweise in der Haut der Arme und Beine stecknadelkopfgroße Blutflecken auftreten, die oft etwas erhaben sind. Sie verschwinden meist nach einigen Tagen wieder, um dann an anderen Hautstellen neu aufzutreten. Gleichzeitig mit dem Erscheinen der Blutflecken treten jedesmal rheumatische Schmerzen in den Schulter-, Ellenbogen- und Kniegelenken auf, ohne daß er dadurch bettlägerig würde. Aber er fühlt sich seit dieser Zeit schlapp und weniger arbeitsfähig. Bei kaltem Wetter, besonders wenn er Zugluft ausgesetzt sei, nehmen die Gelenkschmerzen zu, und die Blutfleckenbildung setzt stärker ein.

Die Untersuchung ergibt: Schwer cariöse Zähne und faule Zahnwurzelreste, sowie chronisch entzündete Mandeln, die rechtsseitig auf Druck Eiter ausdrücken lassen. An der Haut der Arme und Beine, besonders auf den Streckseiten, finden sich massenhaft flohstichartige, zum Teil bis erbsengroße Blutflecken, die zum Teil *knötchenförmig über die Haut hervorragen*. Im übrigen findet sich deutliches Knirschen im linken Kniegelenk. Im Röntgenbild beider Kniegelenke sind die Zeichen einer chronischen Arthritis in Form von Auflagerungen auf den Gelenkhöckern und feine Zäckchen am Gelenkflächenrand der Tibia, sowie eine leichte Verengung des Gelenkspaltes feststellbar. Das Blutbild zeigt nichts Besonderes. Blutplättchen 102500, Blutungs- und Gerinnungszeit normal. Senkung 5, 7 nach 1 und 2 Stunden.

Die Verknüpfung der Purpuraentstehung mit den Gelenkerscheinungen ist hier eine sehr enge. Die Ursache ist mit Wahrscheinlichkeit in einer allergischen Reaktion gegenüber dem oralen Infekt zu suchen. In einem ähnlichen Falle trat nach Tonsillektomie vollkommene Heilung der Purpura ein (W. H. VEIL).

2. *Peliosis rheumatica mit „Neuralgien“ und Blutungen nach außen.* Der 55jährige Maurer erkrankte scheinbar aus voller Gesundheit heraus plötzlich in der Nacht vom 28. zum 29. 11. 1937 mit heftigen brennenden Schmerzen in den Knien, Oberschenkeln und im Gesicht. Gleichzeitig kommt es dabei zum Auftreten rötlichblauer Flecken. Eine ähnliche Erkrankung hat er erstmals im März desselben Jahres durchgemacht; damals sind die Blutflecken besonders an den Ohren aufgetreten. In der Zwischenzeit seien hin und wieder vereinzelte Blutflecken entstanden, die nach einigen Wochen wieder verschwanden, wobei *die Haut sich darüber schälte*. Manchmal habe er auch aus den Blutflecken nach außen geblutet. Die Untersuchung ergibt am rechten Oberarm, an den Streckseiten von Händen und Vorderarmen, an beiden Oberschenkeln, an den Knien, Fersen, an der Innenseite der Füße, sowie am Scrotum diffuse Blutaustritte unter die Haut von hellroter bis schwarzer Verfärbung. An mehreren Stellen zeigt die Haut über alten Blutflecken, die sich durch Pigmentierung verraten, eine leichte *Schuppung*, so besonders am Scrotum. An anderen Stellen sind die Blutflecken mit einem schwarzen Schorf bedeckt. Die Blutaustritte sind überall *sehr druckempfindlich*. Die Organuntersuchung ergibt lediglich über den Lungen die Zeichen einer chronischen Bronchitis und Bronchiolitis (Asthmakatarrh). Blutbild normal. Blutungszeit und Gerinnungszeit normal. Thrombocyten in mehrfachen Zählungen zwischen 70000—114000, Calciumspiegel 8,9 mg-%.

Die Blutfleckenbildung zeigt deutlich den angiotoxischen und angioneurotischen Charakter: die Flecken sind *erhaben*, bilden sogar teilweise Schorfe und bluten vereinzelt nach außen. Bei der Abheilung kommt es zur *Schuppung*, was schon SCHOENLEIN als besonders charakteristisches Symptom seiner Blutfleckenkrankheit aufzählt. Besonders stark treten hier Schmerzempfindungen in den Vordergrund, die zum Teil auf die Eruptionstellen beschränkt sind und auf die Mitbeteiligung des Nervensystems hinweisen.

3. *Peliosis rheumatica*, mit rheumatischer Endokarditis und rheumatischer Coronarerkrankung mit zeitweiser abdomineller Purpura.

Der 65jährige Wirkermeister erkrankte plötzlich nachts mit hochgradiger Atemnot und schwersten Beklemmungen auf der Brust. Das Herz zog sich ihm krampfartig zusammen. Gleichzeitig traten heftige Schmerzen im linken Arm und hochgradige Atemnot auf. In den folgenden 3 Wochen hatte er mehrfach ähnliche Beklemmungszustände. Es kam zu Schwellungen der Beine. In der folgenden Zeit traten plötzlich *krampfartige Leibschmerzen mit blutigen Durchfällen auf*, wobei *hellrote Blutstühle* entleert wurden. Auf blutstillende Mittel gingen diese Anfälle wieder zurück. Nun traten aber *Hautblutungen* auf, die zum Teil konfluieren und einen *knötchenförmigen, fast bullösen Charakter* annahmen. Diese Blutflecken und Blutblasen waren *enorm schmerzhaft*. Gleichzeitig damit kam es zu Schmerzen in den Schultergelenken, die ihm das Heben der Arme unmöglich machten.

Der *Untersuchungsbefund* ergab Ödeme an den abhängigen Körperpartien. An Armen und Beinen zahlreiche teils einzelstehende, teils konfluierende, petechiale Blutungen. Herz linksdilatiert mit systolischem und diastolischem Geräusch an der Spitze. Klinisch Mitralstenose und -insuffizienz. Perpetuelle Arrhythmie, Stauungslunge und Stauungsstranssudate in beiden Pleurahöhlen. Im Harn *Erythrocyten* und *Zylinder*, *Albumen positiv*, Urobilin positiv. Blutbild normal, Thrombocyten 400000, Blutungs- und Gerinnungszeit normal. 14 Tage nach Klinikaufnahme Exitus.

Pathologisch-anatomisch. Teils alte, teils frische Endokarditis der Mitralis und Aorta, Hypertrophie und Dilatation des rechten und linken Herzens, Coronarthrombose mit Hinterwandinfarkt. Im Magendarmkanal leichter Stauungskatarrh, jedoch kein Anhaltspunkt für die stattgefundenen schweren Blutungen.

Dieselbe Blutfleckenbildung wie im Fall 2, ebenfalls sehr schmerzhaft, zum Teil blasenbildend, nach außen blutend und verkrustend, tritt hier auf dem Boden eines großen rheumatischen Krankheitsbildes mit Endokarditis und coronarer Angitis auf. Dazwischen kommt es vorübergehend zu hämorrhagischer Colitis, für die sich kein autoptischer Befund wenige Wochen später mehr nachweisen läßt.

Symptomatologie. Die dargestellten Krankengeschichten zeigen das Wesentliche der SCHOENLEIN-HENOCHschen Erkrankung. Die Blutfleckenbildung ist nur Ausdruck eines größeren Grundvorganges, der sich im Rahmen der rheumatischen Infektion abspielt. Das hat bereits SCHOENLEIN selbst klar zum Ausdruck gebracht, indem er sagt, daß diese Erkrankung besonders bei Personen vorkommt, „bei denen infolge von Erkältung gleichzeitig neben den Erscheinungen der *Peliosis* die der *Rheumarthritis* auftreten“. Die Blutflecken selbst sind dabei meist Folge eines Exanthems, das sekundär hämorrhagisch wird. Wir sehen dabei erythematöse, urtikarielle oder papulöse Efflorescenzen, die oft stark jucken, und die später zentral blutig werden. Deshalb sind die Blutflecken meist papulös oder bullös, verkrustend oder nach außen blutend. Die Blutung ist Folge einer hyperergischen Capillarentzündung. Die Blutflecken sitzen am häufigsten an den unteren Extremitäten, aber auch an den Armen, am Rumpf, seltener im Gesicht. Sie sind stecknadelkopf- bis linsengroß, oft dicht gedrängt und dann etwas zusammenfließend. Aber niemals entstehen große Sulfusionen oder ausgedehntere Massenblutungen. Die Farbe der Blutflecken ist anfangs hellrot bis blaurot, später blassen sie ab und hinterlassen einen bräunlichen Fleck. Wenn zuerst die allergische Papel aufschießt und dann sekundär in der Mitte die Blutung auftritt, dann entsteht ein kokardenähnliches Aussehen (*Kokardenpurpura*). SEIDL MAYR teilte vor kurzem 10 Fälle von solcher Kokardenpurpura bei Kindern im Alter von 7 Monaten bis zu $2\frac{3}{4}$ Jahren mit. Als allergisierende Ursache fand er in 9 Fällen einen länger dauernden grippalen Infekt, einmal eine aktive Hilustuberkulose. Auf die gleichzeitige Beteiligung des Gefäßnervensystems bei der SCHOENLEINschen Purpura weist die *Schmerzhaftigkeit der Blutflecken*, die von mir mehrfach beobachtet wurde, und ihre symmetrische Anordnung hin. Das Auftreten der Blutflecken verläuft meist in Schüben, jeder neue Schub kann mit Fiebersteigerungen, neuen Gelenkschwellungen und anderen rheumatischen Manifestationen verbunden sein. Mechanische Reize sind für die Auslösung der Blutflecken wenig wirksam. Wie

der Pat. im I. unserer Fälle von selbst bemerkt hat, kann man nicht, wie beim Morbus Werlhof auf Druck oder Stoß ein Hämatom erzeugen, wenn auch der Blutdruck in den Gefäßen eine gewisse Rolle spielt. So kann das RUMPEL-LEEDESche Phänomen durch Stauung am Arm ausgelöst werden, oder durch Aufstehen nach langer Bettruhe entsteht in einem neuen Schub eine „orthostatische“ Purpura an den unteren Extremitäten. Viel wirksamer aber als mechanische Reize sind, wie schon FRANK richtig betont hat, entzündungsaktivierende chemische Reize wie Eiweißkörper oder Tuberkulin, wieweil letzteres dabei in völlig unspezifischer Weise bei der hyperergischen Reaktionslage des Kranken das ganze Purpurabild zum Aufflackern bringen kann.

Der **Blutbefund** ist in der Regel normal. Blutungszeit und Gerinnungszeit bieten nichts Besonderes, die Thrombocyten sind normal oder manchmal vermindert, aber niemals so schwer wie bei thrombopenischer Purpura. Im weißen Blutbild kommt manchmal entsprechend der allergischen Grundlage eine *Eosinophilie* zum Vorschein, ferner eine *Leukocytose* in Abhängigkeit von der Grundkrankheit.

Gegenüber den Hauterscheinungen treten Schleimhautblutungen stark zurück. Wohl kommen Blutungen aus den Harnwegen und aus dem Verdauungskanal vor. Diese sind aber oft von einer *allergischen Entzündung* des Darms oder der Nieren begleitet. Die Blutungen aus dem Darm bieten ein charakteristisches Symptombild, das, wie erwähnt, HENOCH der SCHOENLEINSchen Erkrankung zugefügt hat und das seitdem als *HENOCHSche Purpura abdominalis* bezeichnet wird. Es kommt dabei anfallsweise zu krampfartigen Schmerzen im Leib, die den heftigen Grad einer Kolik erreichen können. Gleichzeitig mit dem Auftreten dieser Schmerzattacken beweisen die aufschießenden Purpuraflecken der Haut den klaren Zusammenhang und sichern die Diagnose. Die Hautblutungen können jedoch auch fehlen, oder, wie in unserem Falle 3, erst später erscheinen. Dann kann die Diagnose schwierig sein, und man wird die Möglichkeit einer Invagination, eines Tumors oder einer Colitis haemorrhagica oder ulcerosa in Erwägung ziehen. Begleitende Gelenkschwellungen oder eine gleichzeitige *hämorrhagische Nephritis*, vor allem frühere Purpuraschübe in der Anamnese geben wichtigste Hinweise. Die Purpura abdominalis kommt vor allem bei Kindern vor und ist bei Erwachsenen seltener.

Eine weitere Variante der SCHOENLEIN-HENOCHSchen Erkrankung stellt die *gastrische Purpura* CHEVALLIERS dar. CHEVALLIER und MOUTIER haben mit Hilfe der Gastroskopie zeigen können, daß die Magenschleimhaut sich an der universellen Hautpurpura beteiligen kann. Mitunter kommt aber auch eine isolierte monosymptomatische Magenpurpura vor, die völlig ohne Hauterscheinungen abläuft und von CHEVALLIER selbst in nahe Beziehung zur SCHOENLEINSchen Erkrankung gesetzt wird. Merkwürdigerweise fehlen dabei Magenschmerzen und bestehen keinerlei Zeichen einer Verdauungsstörung. Als einziger Ausdruck der Magenpurpura ist neben dem positiven Blutbefund im Stuhl eine mehr oder weniger schwere Anämie von chlorotischem Typ nachweisbar.

Die **Pathogenese und Ätiologie** der SCHOENLEIN-HENOCHSchen Purpura ist durch ihre Einreihung in den rheumatischen Formenkreis bereits festgelegt. Die Erkrankung ist keine Blutkrankheit, sondern eine Capillarerkrankung, welche den hyperergischen Gefäßerkrankungen, wie sie vor allem KLINGE und RÖSSLE pathologisch-anatomisch und W. H. VEIL klinisch dargestellt haben, durchaus an die Seite zu stellen ist. Die Aktivierung der SCHOENLEINSchen Purpura durch Eiweißstoffe, Streptokokkenfiltrate (CELLINA) oder Tuberkulin, die nicht seltene Eosinophilie und die Verminderung des Komplementtiters

(VEIL) zeigen eindrucksvoll die allergische Genese. Daß dabei auch das Gefäßnervensystem oder eine Histaminaktivierung eine Rolle spielt, ist bei der Mitbeteiligung dieser Vorgänge an jedem allergischen Geschehen ohne weiteres verständlich. Ätiologisch spielen Sensibilisierungen von streptomykotischen Herden aus eine wichtige Rolle. Aber auch andere vorangegangene Infekte vermögen sensibilisierend zu wirken. Es ist bezeichnend, daß man schon vor Erkenntnis dieser Zusammenhänge die SCHOENLEIN-HENOCHSche Erkrankung vielfach als eine „mitigierte Sepsis“ (FRANK) angesehen hat, eine Auffassung, die heute bei der Betrachtung des Rheumatismus eine wichtige Rolle spielt (VEIL). Die Einreihung der Erkrankung in den rheumatisch-allergischen Formenkreis geht auch aus Sippenforschungen hervor, die eine eindeutige Belastung der Sippe mit allergischen Erkrankungen verschiedenster Art ergeben (SEIDL-MAYER).

Die *Therapie* der SCHOENLEIN-HENOCHSchen Purpura muß folgerichtig in einer antirheumatischen Behandlung gesehen werden. Eine gründliche Entfernung sensibilisierender Herde, die nicht immer nur in Zähnen und Mandeln, sondern auch in Gallenblase, Prostata und Adnexen zu suchen sind, ferner Anwendung antirheumatischer Mittel, wie Salicyl, Atophan, besonders in Form des intravenös injizierbaren Atophanyls (W. H. VEIL), sowie von Pyramidon oder Melubrin (SACK) sind erfolgreich. Einen allein durch Atophanyl wesentlich gebesserten und durch Tonsillektomie später endgültig geheilten sehr eindrucksvollen Fall mit gleichzeitiger Nephritis und rheumatischen Ödemen der Hände und Arme hat VEIL in seinem Rheumatismuswerk mitgeteilt. Weiter ist eine antiallergisierende Behandlung mit Calcium oder Vitamin C, sowie mit dem sulhydrilreichen Schwefelpräparat Diasporal Klopfer oder mit Calciumthiosulfat zu empfehlen. Unterstützend wirkt eine blande Diät, eventuell Rohkost. Inwieweit das Vitamin P (50 mg Citrin täglich) gerade bei dieser Purpuraform wirksam ist, wie JERSILD meint, bedarf noch der Nachprüfung. Daß das Citrin bei der rheumatischen Purpura vielleicht eine Rolle spielt, dafür bieten die Untersuchungen von ARMENTANO, HATZ und RUSZNYAK, die eine verminderte Sättigung von Flavonen nach intravenösen Citringaben (durch Untersuchung des Harns) bei solchen Purpurafällen nachweisen konnten, einen gewissen Anhaltspunkt. Gegen die Lebenswichtigkeit des Vitamin P spricht allerdings sein Fehlen in der Milch (NEUWEILER).

4. Die Purpura fulminans (HENOCH).

Anhangsweise sei hier noch kurz ein Krankheitsbild erwähnt, das HENOCH 1887 erstmals beschrieben hat. Bis 1905 sind nur etwa 12 Fälle dieser Art bekannt geworden, die RISEL zusammengestellt hat. Alle diese Fälle haben, wie schon HENOCH schilderte, das gemeinsam, „daß Blutungen aus Schleimhäuten absolut fehlen, daß aber mit enormer Schnelligkeit ausgedehnte Ekchymosen zustande kommen, welche binnen weniger Stunden ganze Extremitäten blau- und schwarzrot färben und eine ziemlich derbe Blutinfiltration der Cutis darstellen. Auch zur Bildung blutig-seröser Blasen auf der Haut kam es in 2 Fällen, niemals aber zur Bildung Gangrän, nicht einmal zu einem fötiden Geruch. Der Verlauf ist enorm schnell; kaum 24 Stunden vergingen von der ersten Bildung der Blutflecke an bis zum Tode; die längste Dauer betrug 4 Tage. Dabei fehlte jede Komplikation, und die Sektionen ergaben mit Ausnahme einer allgemeinen Anämie ein durchaus negatives Resultat, insbesondere keine Spur von embolischen oder thrombosierenden Prozessen. Ebenso unklar ist die Ätiologie. Der eine meiner (HENOCHs) Fälle entwickelte sich 2 Tage nach der vollständigen Krise einer Pneumonie; der andere 1½ Wochen nach einem ganz leichten Scharlach. Für die beiden anderen Fälle fehlt jeder ätiologische Halt.“ Soweit die

Schilderung HENOCHS, über die wir bei der Seltenheit des Krankheitsbildes auch bis heute noch nicht hinausgekommen sind. In dem genau mitgeteilten Falle von RISEL entwickelte sich in 36 Stunden eine ausgedehnte fast zusammenhängende Sugillation, die Arme, Bauch und Beine umfaßte. Die eingehende histologische Untersuchung ließ auch hier stärkere entzündliche oder nekrotische Veränderungen vollkommen vermissen. FRANK glaubt, daß es sich bei diesen Fällen um das Zusammentreffen einer Capillartoxikose mit Thrombopenie handele. Im Falle RISEL waren aber nach seiner Schilderung Blutplättchen vorhanden, wenn der Autor auch keine Zahlen dafür angibt. Ich bin der Meinung, daß es sich nur um eine gewaltige Intensivierung einer allergischen Capillarschädigung handelt, also im Grunde um denselben pathogenetischen Mechanismus, wie er bei der SCHOENLEIN-HENOCHSchen Peliosis rheumatica vorliegt. Die allergische Genese geht aus den 2 Fällen HENOCHS deutlich hervor, welche im Anschluß an eine Pneumonie, bzw. an einen Scharlach auftraten. Weitere postscarlatinöse Fälle wurden von STRÖM und ARCTANDER mitgeteilt; ebenso trat der gut beobachtete Fall von RISEL nach einem Scharlach auf.

5. Symptomatische, vaskuläre Purpuraformen.

a) Bei **Arzneimittelallergie** kommt es gewöhnlich zu urtikariellen, papulösen, juckenden Exanthenen, die sich auch hämorrhagisch imbibieren können, so daß petechiale Hautblutungen entstehen. Solche allergische Ppurabildungen ohne Thrombopenie sind nach Chinin, Pyramidon und Barbitursäurepräparaten beobachtet worden.

b) **Infektiöse Purpurafälle.** Der infektiöse Vorgang greift meist an den verschiedensten Stellen an, und die einzelnen pathogenetischen Mechanismen überschneiden sich in der verschiedensten Art und Weise. So führen schwere Infekte zu einer Markschädigung, wobei sich eine Thrombopenie und nicht selten auch eine gleichzeitige Granulocytopenie entwickelt. Dieselbe Noxe trifft aber auch die Gefäße, und endlich besteht auch die Möglichkeit einer Beeinflussung des Knochenmarks von der infektiös erkrankten Milz aus. Eine solche ist z. B. von dem Milztumor der Kala-Azar oder der chronischen Malaria aus bekannt. Es wird im einzelnen Fall oft schwer entscheidbar sein, welcher pathogenetische Mechanismus am Zustandekommen der hämorrhagischen Diathese vorzugsweise beteiligt ist. Wir wissen aber, daß bestimmte Infektionskrankheiten eine besondere Neigung zu Blutungen haben, so die Meningitis epidemica, die besonders beim Kind eine schwere hämorrhagische Diathese hervorrufen kann. Die hämorrhagischen Formen des Scharlachs und der Diphtherie sind als besonders maligne Krankheitsbilder bekannt. Dasselbe gilt für den hämorrhagischen Verlauf der Pocken (Purpura variolosa oder schwarze Blattern), während ein hämorrhagisches Masern- oder Varicellenexanthem eine weniger schwerwiegende Bedeutung hat. Auch die verschiedenen Formen der Sepsis durch hämolytische Streptokokken, durch Staphylokokken und besonders durch den Streptococcus viridans sind fast regelmäßig von kleineren oder größeren Hautblutungen begleitet. Auch die spezifischen Infektionen Lues und Tuberkulose können bei ihrem sepsisartigen Verlauf (Miliartuberkulose, floride Lues der Säuglinge) von einem hämorrhagischen Exanthem begleitet sein. Bekannt sind ferner die vorzugsweise subconjunctivalen Blutungen beim Keuchhusten, wobei neben einer Gefäßschädigung die Drucksteigerung bei den schweren Hustenattacken wesentlich am Zustandekommen mitwirkt. Aber es kommen davon unabhängig dabei auch Blutungen aus dem Darm und den Harnwegen vor (LEHNDORFF).

c) **Hämorrhagische Diathesen durch endogene Giftbildung** finden sich bei schwerer Urämie recht häufig. Endogene Stoffwechselfgifte zusammen mit

Ernährungsschäden mögen bei der *Purpura cachecticorum*, die nach schweren zehrenden Krankheiten, wie Tuberkulose oder malignen Tumorbildungen oder einfach bei alten Leuten als *Purpura senilis* in Erscheinung tritt, mitwirken.

d) **Neurotische Blutungen.** Daß auch durch rein funktionell nervöse Störungen Blutaustritte per Diapedesin möglich sind, bezeugen die Hautblutungen der Stigmatisierten (Wundmale Christi). Bei schweren Neuropathen wurden abhängig von seelischen Einflüssen Nasenbluten und Genitalblutungen beobachtet, die sich durch Suggestivbehandlung oft schlagartig beseitigen ließen. Daß solche Suggestivwirkungen auf dem Wege über das Gefäß-Nervensystem auch bei organischen Blutungsübeln wirksam sein können, dafür ist der Einfluß Rasputins auf den hämophilen Zarensohn, der stärker war als die therapeutischen Maßnahmen der Ärzte, ein schlagendes Beispiel.

6. Die OSLERSche Krankheit.

(Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie seu Angiomatose.)

Diese Erkrankung, durch die Trias: multiple Teleangiektasien — Neigung zu Haut- und Schleimhautblutungen — Heredität gekennzeichnet, wurde erstmals durch OSLER 1901 scharf definiert und gegen andere hämorrhagische Diathesen klar abgegrenzt, nachdem schon ältere Berichte von BABINGTON 1865, CHIARI 1887, RENDU 1896 u. a. vorlagen. Der Morbus Osler ist eigentlich nicht unter die Blutkrankheiten, sondern unter die Gefäßkrankungen einzureihen. Denn es handelt sich nicht um eine hämorrhagische Diathese allgemeiner Art, sondern um scharf umschriebene, äußerlich erkennbare Gefäßmißbildungen, welche zu umschriebenen Blutungen Anlaß geben. Es sind deshalb alle Funktionsprüfungen der Gefäße an den übrigen, nicht veränderten Hautstellen normal. Die Mißbildungen bestehen aus Teleangiektasien der Capillaren und arteriellen Präcapillaren, welche auf der Basis angiomartiger Sprossungen entstehen. Sie liegen als leicht erhabene, punktförmige bis linsengroße, scharf umschriebene rote Flecken in der Haut und Schleimhaut. Die kleineren Flecken verschwinden unter dem Druck des Glasspatels, während die größeren dabei oft nicht ganz zum Schwinden gebracht werden können. Sie sind vorzugsweise in der Nasenschleimhaut, aber auch an Zunge und Gaumen, ferner in der Haut des Gesichts, besonders der Wangen, der Stirn und der Lippen, aber auch an den Händen, manchmal an den Fingern, sogar unter den Nägeln, seltener am Rumpf und an den Extremitäten lokalisiert. Auch in den tieferen Schleimhäuten des Verdauungskanals, der Luftwege und des Urogenitalsystems, seltener im Nervensystem und an den Sinnesorganen kommen diese Gefäßveränderungen vor. Die Gefäße sind im Bereiche dieser Mißbildungen auf äußerste verdünnt und bestehen manchmal nur aus einer dünnen Endothelschicht. Infolgedessen kommt es zu Blutungen, besonders häufig aus der Nase. Das Nasenbluten ist ein sehr konstantes und schon in der Jugend auftretendes Symptom der Erkrankung. Sicherlich gehören viele Fälle von familiärem oder hereditärem Nasenbluten hierher.

Außerdem kommen Blutungen aus der Mundhöhle oder aus den Harnwegen vor. Sind letztere allein der Blutungssitz, so entsteht das Bild der familiären oder idiopathischen Hämaturie (APERT, FOGGIE). Auch Blutungen aus den Luftwegen, häufig als familiäre Hämoptysen geschildert (LIBMANN und OTTENBERG), sowie aus dem Magen-Darmkanal werden beobachtet. Auch die Teleangiektasien der äußeren Haut, ja selbst diejenigen unter den Nägeln geben zu Blutungen bei den geringsten Traumen oder auch spontan Anlaß. Da die Blutungen oft nur aus einer Prädilektionsstelle erfolgen, so sind Fehldiagnosen recht häufig: bei Atemwegsblutungen wird eine Tuberkulose, bei Nierenblutungen eine Nierenerkrankung, bei Magenblutungen ein *Ulcus ventriculi*

angenommen. Ich selbst kannte einen jungen Kollegen, der jedes Jahr eine schwere Magenblutung hatte, ohne daß jemals ein Ulcus gefunden wurde. Ähnliche Fälle haben WITKOWER und RAREY, sowie SCHULTEN gesehen, wobei durch den Nachweis der Heredität und der typischen Teleangiektasien an der Haut die Diagnose sicher gestellt werden konnte. Das Blutbild zeigt außer einer sekundären Anämie nach größeren Blutungen keinerlei Abweichungen; ebenso sind Blutungs- und Gerinnungszeit stets normal.

Die Erkrankung ist ein ausgesprochenes Erbleiden und wird dominant unter gleichmäßiger Beteiligung beider Geschlechter vererbt (GJESSING, CURTIUS u. a.), wie der beigefügte, der Arbeit von CURTIUS entnommene Stammbaum zeigt.

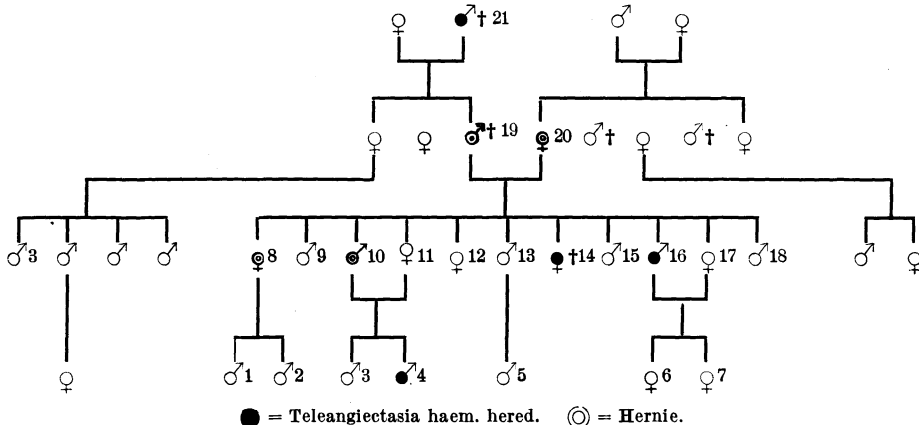


Abb. 288. Vererbung der OSLER'schen Krankheit (nach CURTIUS).

Die *Prognose* ist trotz der sehr heftigen Blutungen meist günstig, wenn auch vereinzelt Todesfälle beobachtet worden sind (CHIARI u. a.). Die *Diagnose* ist, wenn man das Krankheitsbild kennt, auf Grund der geschilderten Merkmale, besonders an Hand der meist irgendwo nachweisbaren Teleangiektasien leicht zu stellen. Familienanamnese und das schon in der Jugend auftretende Nasenbluten geben wichtige Hinweise. ROSENTHAL und UNNA, ebenso CURTIUS u. a. stellten durch histologische Untersuchungen fest, daß nicht nur die Gefäße im Bereich der erkrankten Stellen, sondern auch das Bindegewebe der nicht kranken Umgebung eine Auflockerung, Quellung und eine Neigung zu abnormer Färbung zeigt, so daß daraus auf eine Systemerkrankung im Bereich des ganzen Mesenchyms zu schließen ist. Mit einer allgemeinen Bindegewebsanomalie wird auch die Ödemneigung in Zusammenhang gebracht, die in manchen Fällen von OSLER'scher Krankheit beobachtet wurde (OSLER, ARRAK, EDEL). CICOVACKI macht auf den Zusammenhang mit Leberfunktionsstörungen aufmerksam. Da man bei Lebercirrhosen recht häufig Teleangiektasien findet (EAST), vermutet er einen pathogenetischen Zusammenhang im Sinne von Reizstoffen, die infolge der Funktionsstörung der Leber entstehen und zur teleangiektatischen Gefäßveränderung führen.

Eine allgemeine Bindegewebsschwäche kombiniert mit Gefäßmißbildungen liegt beim *Status varicosus* von CURTIUS, der nächste Beziehungen zur OSLER'schen Krankheit hat, sowie beim *Status dysvascularis* (BOHNENKAMP und SACK) vor. Bei beiden Erkrankungen handelt es sich um Mißbildungen auch im Bereich der größeren Gefäße, vor allem der Venen. Bei einem Fall von *Status dysvascularis* beobachtete SACK eine spontane Zerreißen von Arterien, die zu großen Massenblutungen ins Gewebe Anlaß gab.

Die aplastischen und hypoplastischen Myelopathien (Knochenmarksaplasien).

Definition und Einteilung. Wir fassen in diesem Kapitel alle jene Störungen der Knochenmarksfunktion zusammen, bei denen eine Verminderung oder Aufhebung der Zellbildung im Knochenmark ohne Vorliegen irgendeines bekannten Mangelzustandes im Mittelpunkt des Krankheitsbildes steht. Es ist klar, daß es sich dabei nur um ein Symptombild handeln kann, dem die verschiedensten Ursachen teils bekannter, teils unbekannter Natur zugrunde liegen. So wird das Bild einer Knochenmarksaplasie durch Zerstörung des Marks infolge Überwucherung durch andere Zellelemente bei ausgedehnter Metastasierung, bei leukämischen und osteosklerotischen Prozessen hervorgerufen. Ferner können schwere Knochenmarksgifte, wie das Benzol, oder Infektgifte, sowie Strahleneffekte eine Zerstörung des Knochenmarks bewirken. Aber auch nach Ausschaltung aller dieser bekannten Noxen bleibt noch ein großer Teil von Markaplasien übrig, bei denen eine greifbare Ursache zu fehlen scheint. Hier krystallisiert sich allmählich die Erkenntnis einer besonderen organeigenen Knochenmarksreaktion heraus, die als eine Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber sonst harmlosen chemischen oder infektiösen Noxen in Erscheinung tritt. Wir wissen heute, daß das Knochenmark seine ihm eigene allergische Reaktion unter dem Bilde einer Aplasie äußert. Diese Reaktion ist bis zu einem gewissen Grade reversibel; aber es gibt Stadien, die schließlich irreversibel sind und zum tödlichen Ende führen. Als weitere Ursachen einer Aplasie, wobei der Begriff Aplasie stets nur auf den endgültigen Effekt einer mangelhaften Bildung von Blutkörperchen für das periphere Blut und nicht auf den Zustand des Markes anzuwenden ist, entsteht durch einen hormonalen Hemmungsmechanismus von einer krankhaft veränderten Milz aus (*Myelopathia seu Anaemia splenica*). Ihre Kenntnis ist besonders wichtig, weil sie durch Splenektomie heilbar ist. Endlich entwickelt sich eine Knochenmarksaplasie scheinbar als Vorstadium einer akuten Leukämie, wahrscheinlich auf dem Boden derselben Noxe.

Wechselnd wie die Ätiologie ist auch der *anatomische Befund* der Markaplasien. Während man ursprünglich für das Versagen der Zellbildung eine anatomische Zerstörung des Knochenmarks, also eine Umwandlung blutbildenden Markgewebes in Gallert- oder Fettmark forderte und auch vielfach fand, hat die moderne Sternalpunktion gezeigt, daß recht häufig eine echte „Myelophthise“ vermißt wird und statt dessen ein zellreiches Mark angetroffen wird, das jedoch durch ein Überwiegen jüngerer, unreifer Zellelemente und durch eine Verarmung an reiferen Formen gekennzeichnet ist. Die mangelhafte Belieferung des peripheren Blutes erfolgt also durch eine verzögerte Reifung. Freilich darf ein solches Ergebnis einer einzigen Markpunktion nicht überschätzt werden. Es ist sehr wohl möglich und durch die anatomischen Befunde auch sichergestellt (DOMARUS, HELPAF, FRANCKE), daß neben einer ausgedehnten Markatrophie sich Inseln hochregenerativen Gewebes vorfinden können, die zufällig bei der Punktion getroffen werden. Andererseits haben aber auch anatomische Untersuchungen (WIENBECK) gezeigt, daß bei ausgesprochenem Versagen der Zelllieferung an die Peripherie trotzdem ein universeller Reichtum des Marks an unreifen Zellelementen vorliegen kann, so daß die Vorstellung einer allgemeinen Reifungshemmung und dadurch bedingter Ausschwemmungssperre vollkommen zu Recht besteht.

Totale und partielle Aplasien. Dem Aufbau des Knochenmarks aus verschiedenen Zellsystemen entsprechend, kann der aplastische Prozeß entweder

das gesamte Knochenmark in allen seinen Funktionen treffen; dann sprechen wir von *Panmyelophthise* oder, da, wie eben erörtert, eine eigentliche Phthise oft fehlt, besser von *Panmyelopathie*. Es können aber auch die einzelnen Zellsysteme, die gegenüber bestimmten Noxen mehr oder weniger empfindlich sind, von dem aplastischen Prozeß getroffen werden: dann resultiert das Bild entweder der rein leukocytären Aplasie, die man als *Agranulocytose* bezeichnet, oder das Bild der rein erythrocytären Aplasie, die als *aplastische Anämie* im engsten Sinne zu bezeichnen wäre, oder das Bild der isolierten Störung der Riesenzellen, also eine *aplastische Thrombopenie*. Wenn es sich bei dieser Einteilung zunächst auch mehr um rein gedankliche Scheidungen handelt, die in

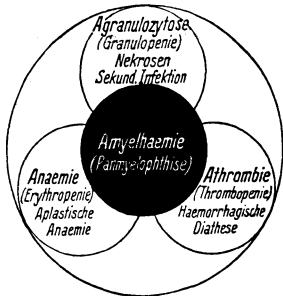


Abb. 289. Schema der Aplasien. Der schwarze Kreis in der Mitte stellt das Vollbild der Amyelhämie (Panmyelophthise oder Panmyelopathie) dar, das die Erscheinungen der Agranulocytose, aplastischen Anämie und Athrämie vereinigt. (Nach H. E. Bock.)

Wirklichkeit nicht immer rein zutreffen, so ist doch die isolierte Störung des leukocytären Apparates, die *Agranulocytose*, auch in ihrer reinen Form relativ häufig und oft durch spezifische Ursachen ausgelöst; sie verdient als besonderes Symptombild besprochen zu werden. Das Bild der isolierten thrombopenischen Markschädigung wurde wegen ihres engen Zusammenhanges mit den hämorrhagischen Diathesen bereits dort eingehend behandelt (s. S. 556). Das Bild der aplastischen Anämie im engsten Sinne ohne jede Beteiligung des leukocytären und thrombocytären Systems ist äußerst selten und wird in Wirklichkeit nur mit einer gewissen Annäherung erreicht. Die feinere hämatologische Untersuchung von Blut und Mark deckt dabei doch meist eine leichte Störung auch der anderen Systeme auf. In den meisten Fällen ist

diese sogar recht häufig schon im peripheren Blut als begleitende Leukopenie und Thrombopenie erkennbar. Aber die Anämie beherrscht doch den klinischen Eindruck, so daß man vielfach synonym für Panmyelopathie auch von aplastischer Anämie im weiteren Sinne spricht, was freilich mehr historisch als begrifflich gerechtfertigt scheint. Die Beziehung der einzelnen aplastischen Partiarstörungen zum Gesamtbilde der Panmyelopathie hat H. E. Bock in ein anschauliches Schema gebracht, das hier wiedergegeben sei (Abb. 289).

Folgen des Ausfalls der einzelnen Knochenmarkszellsysteme. Der Funktionsausfall der einzelnen Mutterzellsysteme des Knochenmarks führt zu charakteristischen klinischen Symptombildern. Der Ausfall der *Erythropoese* bewirkt eine langsam fortschreitende Anämie, die dadurch zustande kommt, daß der normal weitergehende Blutzerfall nicht mehr genügend gedeckt werden kann. Da gleichzeitig die Bildung der vermindert gelieferten Erythrocyten qualitativ minderwertig ausfällt, kann der Blutzerfall sogar relativ gesteigert sein, jedoch nie so weit, daß das Bild einer hämolytischen Anämie entsteht. In morphologischer Hinsicht bildet diese aplastische Anämieform keine Besonderheit. Da das Verhältnis der Zellbildung zur Hämoglobinbildung das normale bleibt, so liegt der Färbeindex um 1,0. Die mangelhafte Regenerationsfähigkeit der erythrocytären Markaplasie zeigt sich besonders nach größeren Blutverlusten. Die reaktive Zunahme der Retikuloeyten fehlt danach vollkommen. In schweren Fällen können die Retikuloeyten überhaupt dauernd fehlen (vollkommen aplastische Anämie).

Der Ausfall der *Granulocytenbildung*, wie er im reinen Fall bei der Agranulocytose vorliegt, führt durch den Wegfall dieser wichtigen Kampftruppe zu einer hochgradigen Schwächung der lokalen und allgemeinen Abwehrkräfte des Organismus. Das Versagen der lokalen Abwehrkraft gegenüber physiologischen

Einflüssen, wie z. B. der normalen Schleimhautflora gegenüber, zeigt sich in einem Auftreten von Entzündungen und Ulcerationen an der Schleimhaut der Mund- und Rachenhöhle, des Verdauungstraktes, der Vagina, des Präputiums und des Rectums oft in eindrucksvollster Weise. In schweren Fällen kommt es zu ausgedehnten Nekrosen, zu nomaartigen Anschwellungen und Zerstörungen der Wangen und Lippen, ja selbst zu Nekrosen des Kiefers. Das Ende bildet nicht selten eine septische Allgemeininfektion, hervorgerufen durch Streptokokken, Staphylokokken, aber auch durch Tuberkelbacillen, die von irgend einem Herde aus übermächtig werden und eine allgemeine Miliartuberkulose oder Typhobacillose hervorrufen.

Der Ausfall der *Blutplättchenbildung* bedingt eine periphere Thrombopenie, die, falls sie hochgradig wird, zur hämorrhagischen Diathese führt. Es entsteht das Symptombild des Morbus Werlhof, das eingehend S. 556 geschildert wurde.

Das Totalbild der *Panmyelopathie* vereinigt in seiner schwersten Form alle genannten 3 Symptombilder. Meist steht allerdings nur das eine oder andere Symptombild im Vordergrund, weil die Schädigung nicht alle 3 Systeme gleichmäßig schwer trifft. Dadurch entstehen verschiedene klinische Verlaufsvarianten dieser Erkrankung. Die bevorzugte Schädigung des Riesenzellapparates bedingt das von FRANK besonders geschilderte Bild der malignen Thrombopenie oder „*Aleucia haemorrhagica*“. In anderen Fällen besteht zunächst nur eine „aplastische Anämie“ ohne hämorrhagische Diathese, ohne Nekrosen, bis dann im Endzustand auch diese Symptome hervorbrechen und das Vollbild der Panmyelophthise offenkundig wird. So ist es verständlich, daß die Bezeichnung aplastische Anämie meist gleichbedeutend mit Panmyelophthise oder Panmyelopathie gebraucht wird. In folgendem sollen die einzelnen klinischen Bilder geschildert werden.

I. Die aplastische Anämie (Panmyelophthise, Panmyelopathie, *Aleucia haemorrhagica*).

Geschichtliches. Die aplastische Anämie als besondere Anämieform wurde erstmals von EHRlich 1888 beschrieben. Er fand eine schwere aregeneratorische Anämie mit starker Leukopenie und 2000 Leukocyten unter besonders starker Verminderung der Neutrophilen mit relativer Lymphocytose und ausgesprochener Blutungsneigung. Er schloß daraus auf eine Zerstörung des funktionierenden Markgewebes, was durch die Autopsie bestätigt wurde. In der Folgezeit wurden mehrfach ähnliche Fälle unter verschiedenen Namen veröffentlicht. So beschrieb PAPPENHEIM (1900) eine asthenische oder paralytische Anämie, HIRSCHFELD (1905) sprach von aregeneratorischer Anämie. ENGEL (1900) wies die Zerstörung des blutbildenden Markgewebes in den Rippen nach. Eingehend hat sich dann FRANK (1915) mit dem Krankheitsbild, vor allem im Hinblick auf die hämorrhagische Diathese beschäftigt und diese Erkrankung als maligne Thrombopenie der benignen, im Morbus Werlhof vertretenen Erkrankung gegenübergestellt. Er nannte die durch Leukopenie und hämorrhagische Diathese gekennzeichnete Krankheit auch „*Aleucia haemorrhagica*“ und sah ihre Ursache in einer primärtoxischen Myelopathie. Er schied sie scharf von allen anderen Anämieformen und sah darin eine wohl umschriebene Erkrankung *sui generis*. Wegen der hochgradigen Markzerstörung gebrauchte er auch die schon von PAPPENHEIM inaugurierte Bezeichnung „Panmyelophthise“. Gegenüber dieser scharf präzierten Stellungnahme FRANKS sah NAEGELI mit vielen anderen Klinikern in der aplastischen Anämie nur eine „biologische Variante“ beliebiger Anämieformen, wie z. B. der perniziösen Anämie oder der chronischen Blutungsanämie.

Zweifellos trug diese mangelhafte Abtrennung der aplastischen Anämie durch NÄGELI dazu bei, daß das Krankheitsbild lange Zeit bei der Mehrzahl der Ärzte unbekannt blieb. Erst nach Abtrennung der Mangelanämien, die sich durch Leber- und Eisenbehandlung therapeutisch so glänzend beeinflussbar erwiesen, hob sich die Gruppe der therapierefraktären aplastischen Anämien, nun auch dem allgemeinen ärztlichen Blick erkennbar, scharf heraus.

Das klinische Bild. *Anamnese.* Die Mehrzahl der Kranken bietet eine relativ kurzfristige Anamnese. Seit mehreren Wochen oder seit einigen Monaten vor Aufnahme in die Klinik, fühlen sie sich nicht mehr so leistungsfähig wie früher. Sie sind arbeitsunlustig, klagen über Mattigkeit, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Übelkeit, manchmal auch über Nachtschweiße. Auf die schleichend einsetzende Blutarmut wird der Kranke durch Herzklopfen, Atemnot bei körperlichen Anstrengungen, die er früher nie kannte, aufmerksam. Mitunter fällt zuerst der Umgebung das blasse Aussehen auf, ohne daß er selbst Beschwerden verspürt. Bei verschiedenen unserer Fälle war es zuerst die einsetzende hämorrhagische Diathese, die den Kranken zum Arzt führte. Meist waren es ein mehrfach auftretendes Nasenbluten oder Zahnfleischblutungen, oder ein auffällig langes Bluten aus kleinen Wunden, ferner gesteigerte Menstruationsblutungen, oder das Erscheinen von purpuraähnlichen Flecken auf der Haut oder größerer subcutaner Hämatome. Alle diese Beobachtungen werden als neuartig empfunden, da früher gar keine Neigung zu Blutungen vorhanden war. Manchmal ist es eine erstmalige, fudroyante Blutung aus einer Stelle, wie etwa nach einer Zahnextraktion oder ein unstillbares Nasenbluten, oder eine schwerste Genitalblutung, die eine sofortige dringende ärztliche Hilfe verlangen. Seltener sind diejenigen Fälle, die bereits mit einer ausgesprochenen Gewebstörung in ärztliche Behandlung kommen, mit einer ulcerösen Stomatitis, einer nekrotisierenden Angina, mit Darmgeschwüren und blutigen Durchfällen, mit einer schweren Noma, mit einer gangräneszierenden Pneumonie, mit schweren nekrotisierenden Entzündungen der Harnwege oder gar mit dem vollendeten Bilde einer Sepsis oder Miliartuberkulose. Einer unserer Fälle zeigte als Initialsymptom eine Nierenblutung, für die der behandelnde Hausarzt keine Ursache auffinden konnte. 8 Monate später wurde bei demselben Kranken eine Staroperation ausgeführt, wobei es zur Nekrose und Vereiterung des ganzen Auges kam. Die daraufhin vorgenommene Blut- und Markuntersuchung deckte eine schwere Panmyelophthase auf. Wenn die Vorgeschichte der Kranken auch häufig kurzfristig zu sein scheint, so läßt eine genauere Befragung doch oft ein längeres Bestehen der Erkrankung erkennen. So berichtet einer unserer Fälle, der mit einer schweren unstillbaren Zahnfleischblutung bei schwerer Stomatitis in die Klinik kam, daß er schon vor 2 Jahren erstmals an stärkerem Zahnfleischbluten und an einer Mundfäule gelitten habe. Das sei dann wieder besser geworden. Seit etwa einem Monat hätten aber die Erscheinungen wieder zugenommen. Da wir mehrfach jahrelange Verläufe mit weitgehenden Besserungen beobachtet haben, erscheint es mir wahrscheinlich, daß auch in diesem Falle eine zusammenhängende Erkrankung vorlag.

Der Befund. Die voll ausgeprägte Erkrankung bietet schon äußerlich ein charakteristisches Bild: Hochgradige Blässe mit Fehlen des subikterischen Untertones, der die perniziöse Anämie charakterisiert. Der Bilirubingehalt des Blutserums ist deshalb in der Regel normal. Nur bei ausgedehnten Hämatombildungen kommt es zu einer deutlichen Vermehrung des indirekten Bilirubins mit Subikterus, wodurch eine Perniciosa vorgetäuscht wird. Fanden umgekehrt stärkere Blutverluste nach außen statt, so kann der Bilirubingehalt des Serums abnehmen, und auch das Blutbild tendiert dann, ebenso wie der Serum-Eisen Spiegel in der Richtung der hypochromen Eisenmangelanämie. Die Haut zeigt

in einigen Fällen eine Neigung zu allergischen Reaktionen, wie Ekzem, Urticaria, QUINCKE-Ödem. Wir haben in der letzten Zeit zwei schwere Panmyelophthisen gesehen, die uns aus der Hautklinik mit einem schweren universellen Hautekzem zugelegt wurden. Das Ekzem heilte unter antiallergischer Behandlung ab, aber die Panmyelophthise schritt unaufhaltsam fort. Einer der beiden Fälle ist nach einem Jahr ad exitum gekommen, der andere nach 4 Wochen.

Der übrige Organbefund bietet, abgesehen von den Sekundärererscheinungen der hämorrhagischen Diathese, der Nekrosen und septischen Erkrankungen meist nichts Besonderes. Die Milzdämpfung ist manchmal etwas vergrößert, doch sind auch Milzatrophen beobachtet (FRANK). Ein ausgesprochener palpabler Milztumor fehlt gewöhnlich. Sein Vorhandensein muß stets an eine Leukämie oder an eine splenopathische Erkrankung denken lassen. Ebenso fehlen Lymphdrüsen- und Leberschwellungen. Eine besondere Erwähnung verdient noch das Verhalten der Magensekretion. Hier fehlt auffallend häufig die freie Salzsäure, was auch SCHULTEN betont. Freilich liegt keineswegs eine Gesetzmäßigkeit wie bei der Perniciosa vor.



Abb. 290. Gesichtsnekrosen bei Endzustand von aplastischer Anämie.

Die verminderte Gewebsresistenz, immer Ausdruck einer schon weit fortgeschrittenen Erkrankung, zeigt sich hauptsächlich im Bereich der Mundhöhle: Das Zahnfleisch wird aufgelockert, entzündlich geschwollen und erinnert an eine skorbutische Gingivitis. Die Entzündung mit Geschwürbildung kann auf Wangen, Gaumen, Tonsillen, Pharynx, Oesophagus und Kehlkopf übergreifen, so daß Bilder einer pseudodiphtherischen Erkrankung oder einer PLAUT-VINCENSCHE Angina entstehen. Die nekrotisierende Entzündung kann die gesamten Weichteile von Wangen und Lippen durchsetzen. Dann entstehen unförmige Auftreibungen dieser Teile mit schwerer Entstellung des Gesichtes, also das ausgeprägte Bild der Noma, das Abb. 290 (von einem Endstadium eines unserer Fälle) zeigt. Dann treten auch auf der äußeren Haut Geschwüre, Nekrosen und Blutungen auf. Viel seltener lokalisieren sich diese Nekrosen im Darm, wobei typhusähnliche Geschwüre entstehen, welche die Diagnose eines Typhus sogar noch auf dem Sektionstisch vortäuschen. Die nekrotischen Geschwüre in den Harnwegen, vor allem in der Blase, gehen mit den Erscheinungen einer schweren hämorrhagischen Cystitis einher. Aber auch die Schleimhäute der Nase und ihrer Nebenhöhlen, der Trachea, der Bronchien und Lungen — hier in Form der gangränisierenden Pneumonie — sind Sitz des Gewebszerfalls als Folge des völligen Zusammenbruchs der Granulocytenbildung. Wenn auch die panmyelophthisischen Nekrosen ebenso wie die agranulocytären Ulcerationen auf dem Wegfall des Granulocytenschutzes beruhen, so sind die ersteren meist doch

viel schwerer, jauchiger und hämorrhagischer, wahrscheinlich infolge der viel schwereren Blutstörung, die ja noch durch das Fehlen der Thrombocyten und durch die starke Verminderung der Erythrocyten gekennzeichnet ist.

Die *hämorrhagische Diathese* bietet bei den einzelnen Fällen ein wechselndes Bild. Von einer leichten Blutungsneigung bis zu den schwersten Fällen, die fast an eine Purpura fulminans erinnern, kommen alle Übergänge vor. Ich erlebte an der Medizinischen Klinik Jena den Fall eines Japaners, der innerhalb weniger Tage mit schwerster hämorrhagischer Purpura, welche die gesamte Haut bedeckte, sowie mit unstillbaren Blutungen aus den Schleimhäuten ad exitum kam. Meist ist jedoch die hämorrhagische Diathese viel geringer und äußert sich nur in Zahnfleischblutungen, Nasenbluten, seltener in Blutungen aus dem Darm und den Harnwegen, ferner in kleineren oder größeren Blutfleckenbildungen der Haut. Der Typ der hämorrhagischen Diathese ist der des Morbus maculosus und beruht ja auch wie dieser auf einem extremen Thrombocytenmangel.

Es muß aber scharf betont werden, daß weder die nekrotisierenden Prozesse, noch die hämorrhagischen Diathesen obligat zum Bilde der aplastischen Anämie gehören. Sowohl das eine wie das andere Symptom kann fehlen, meist treten diese Erscheinungen erst im Endstadium der Erkrankung hervor, während die Blutbildveränderungen, vor allem die Anämie, bei relativ gutem Allgemeinbefinden Monate bis Jahre vorausgehen können. Das geht aus mehrfachen eigenen Beobachtungen der letzten Zeit hervor, die sich mit denen anderer Autoren wie GÄNSSLEN, MATTHES, ROHR weitgehend decken. Es kommt auch vor, daß Nekrosen und hämorrhagische Diathese bis zum Ende der Krankheit fehlen und der Tod infolge der hochgradigen Anämie und Erschöpfung eintritt.

Kennt man das lange, symptomarme und nur im Blutbild nachweisbare Vorstadium der Erkrankung, so wird man auch die im Endstadium hervortretenden *Fiebererscheinungen* und *bakteriellen Allgemeininfektionen* nicht als etwas Primäres, sondern als sekundäre Erscheinungen ansehen. Tatsächlich ist das Endstadium der Erkrankung sehr häufig durch hohe Temperaturen bis 40 Grad und durch ein septisches Allgemeinbild gekennzeichnet. Zahlreiche verschiedene Erreger wurden dabei aus dem Blute gezüchtet: Am häufigsten Streptokokken und Staphylokokken, aber auch Bacterium coli (SCHULTZ), Pneumokokken, sogar Pyocyaneus (FRIEDEMANN). In einem von PHILIPSCHENKO mitgeteilten Fall war sogar der sonst harmlose Soorpilz von einem großen Ösophagusgeschwür aus tief in das Gewebe eingedrungen und hatte die Gefäßwände durchbrochen. Ich betrachte auch die mehrfach beobachtete Miliartuberkulose und besonders die Typhobacillose, jene schwerste Form der Tuberkulose, welche die völlige Widerstandslosigkeit des Organismus beweist, als eine Sekundärerscheinung, verursacht durch den Wegfall des Gewebsschutzes, der alte abgekapselte Tuberkuloseherde zum Aufbruch bringt und das akute Endbild herbeiführt. Es ist merkwürdig, daß die örtlichen Nekroseerscheinungen ganz allgemein als Folge der Knochenmarkserkrankung anerkannt werden, die allgemeine Sepsis oder septische Tuberkulose aber meist als Ursache gedeutet werden, obwohl diese nichts anderes als den Ausdruck der allgemeinen Schutzlosigkeit, so wie jene der örtlichen, bedeuten und auf derselben Grundlage entstehen wie die örtlichen Nekrosen.

Die Blutbildveränderungen. Die aplastische Anämie ist durch die Blutbildtrias: Aregenerative und anhämolytische normochrome Anämie, Leukopenie und Thrombopenie, sowie durch ausgesprochene Therapieresistenz gekennzeichnet. Die Anämie erreicht meist hohe Grade; Fälle mit 10% Hb sind keine Seltenheit. Erythrocyten und Hb sind annähernd gleichmäßig vermindert, so daß sich ein F.I. um 1,0 ergibt. Nur nach ausgedehnten Blutungen kann der

F.I. unter 1 absinken. Entsprechend der Normochromie halten sich auch die durchschnittlichen Erythrocytenmaße im Rahmen der Norm. Geringe Rechts- und Linksverschiebungen des Gipfels der PRICE-JONES-Kurve kommen vor (Abb. 291). Immer ist auch die Kurvenbasis verbreitert, doch ist die Anisocytose nie so ausgesprochen wie bei der perniziösen Anämie. Poikilocyten sieht man selten. Charakteristisch ist das Fehlen aller regeneratorischen Zeichen: Keine basophile Punktierung, keine Polychromasie. Kernhaltige Rote kommen vereinzelt vor, sind aber kein Zeichen einer gesteigerten Blutbildung, sondern nur der Ausdruck der schweren Knochenmarkserkrankung. Zum Teil stammen sie auch aus extramedullären Bildungsherden. Entsprechend der mangelhaften Regeneration sind auch die Retikulozytenzahlen immer absolut, meist auch relativ vermindert. Ich habe Fälle gesehen, bei denen die Retikulozyten vollständig fehlten. Die *Leukopenie* umfaßt alle Grade von 5000 bis unter 1000. Sie betrifft meist nur die aus dem Knochenmark stammenden Granulozyten, während die Lymphocyten häufig relativ vermehrt sind. Es kommen auch Fälle mit starker Verminderung der Lymphocyten vor, ein Zeichen dafür, daß der Prozeß auch über das Knochenmark hinaus auf das lymphatische System übergreifen kann. Ganz selten sind Fälle mit normaler Leukocytenzahl, und eine Leukocytose läßt die Diagnose höchst zweifelhaft erscheinen. Im Differentialblutbild fällt manchmal eine stärkere Linksverschiebung auf, die bis zu den Myelocyten gehen kann. Eosinophile und Basophile fehlen meist völlig; doch sind erstere im Knochenmark nicht selten vermehrt.

Die Werte für die *Thrombocyten* liegen oft unter 100000, nicht selten sogar unter der „kritischen Grenze“ von 30000. Dann ist meist die hämorrhagische Diathese auch im klinischen Bilde offenkundig. Auch qualitative Plättchenveränderungen der verschiedensten Art, wie Riesenplättchen oder Granulationsveränderungen wurden beobachtet. Die Blutungszeit ist bei schwerer hämorrhagischer Diathese immer verlängert; das RUMPEL-LEEDE-Phänomen und andere Gefäßproben sind dann meist positiv. Die Gerinnungszeit ist immer normal.

Der Knochenmarksbefund. Der Ausdruck Panmyelophthise im strengen Sinne besagt Markschwund, also weitgehende oder völlige Zerstörung des spezifischen Knochenmarksgewebes, woraus dann ein Fettmark oder Gallertmark resultiert, das nur mehr ein spärliches Fasergerüst mit vereinzelt Retikulumzellen enthält. Tatsächlich wurde ein solches Mark in den ältest beschriebenen Fällen, wie z. B. im Falle EHRLLICHs, auch gefunden. Neuere histologische Untersuchungen (GERLACH, WIENBECK), vor allem aber die Knochenmarkspunktion am Lebenden haben gezeigt, daß Fälle, die sich klinisch und hämatologisch völlig gleichen, ja sogar bei derselben Ätiologie, ein sehr verschiedenes Markbild zeigen können, und daß keineswegs immer, ja sogar nur in der Minderzahl

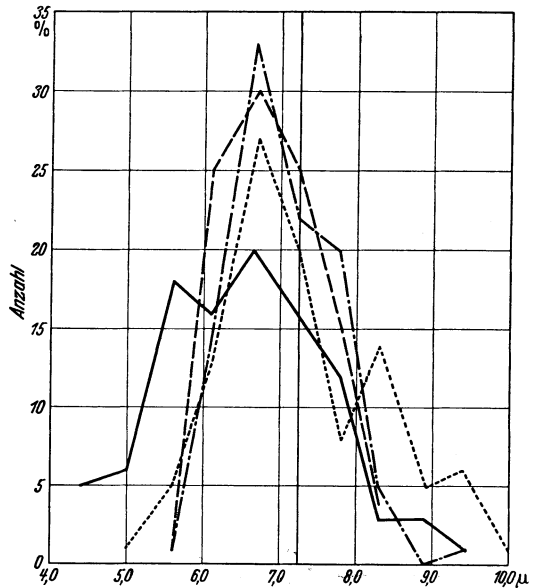


Abb. 291. PRICE-JONES-Kurven bei aplastischen Anämien. Mittlerer Kreisdurchmesser: ——— 6,5 μ ——— 7,0 μ ——— 6,9 μ - - - - - 7,3 μ . (Nach HEILMEYER.)

der Fälle, ein wirklicher „Markschwund“ gefunden wird. Das ist der Grund, warum man besser von Panmyelopathie als von Panmyelophthise spricht. Über die Art der Markveränderungen liegen bereits zahlreiche Beobachtungen in der Literatur vor (SCHULTEN, HENNING, ROHR, THOMPSON und Mitarbeiter, STODTMEISTER, NORDENSON, ÉMILE-WEIL und ASCHKENASY u. a.). Ich habe in meiner

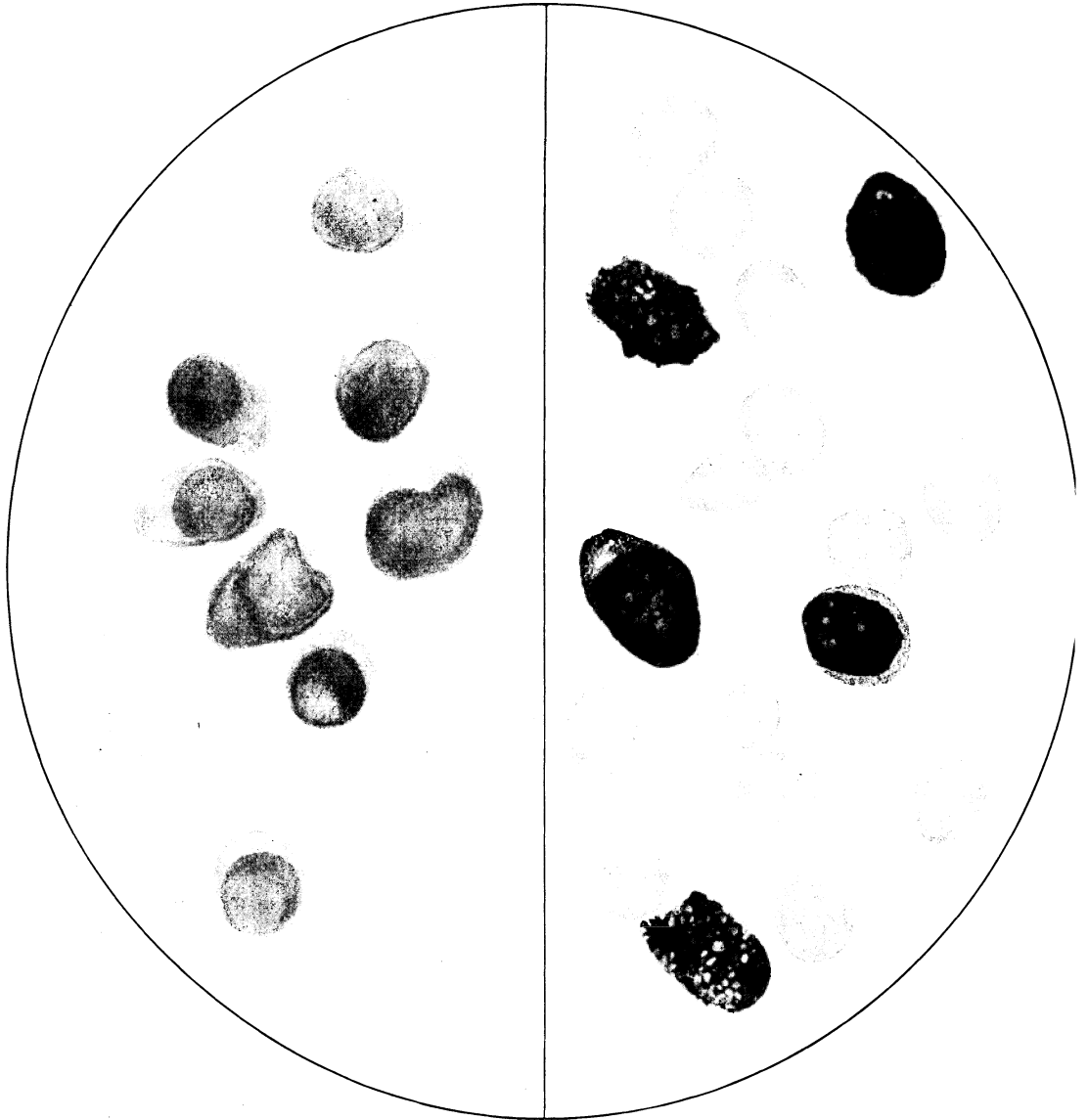


Abb. 292. Peroxydasereaktion (links) und normale Färbung (rechts) eines Markausstrichs bei totaler Markphthise.

zusammenfassenden Darstellung der Anämien in den Ergebnissen der inneren Medizin und Kinderheilkunde (Bd. 55) folgende Einteilung der von uns erhobenen Markbefunde bei der Panmyelopathie (mit kleiner Abänderung) gegeben:

1. Totale Markaplasie. Äußerst zellarmes Mark, das nur wenige Lymphocyten und lymphoide Retikulumzellen enthält. Die spezifischen Knochenmarks-

zellen fehlen fast völlig. Die Oxydase und Peroxydasereaktion ist fast völlig negativ (Abb. 292).

2. Erythroblastenarmes Mark bei noch relativ gut erhaltenem leukocytärem Mark, das jedoch bei genauerer Ausdifferenzierung bereits einen Mangel an reiferen Formen erkennen läßt.

3. Hypoplastisches Mark mit Verminderung der spezifischen Knochenmarkszellen und mit relativer Vermehrung der Lymphocyten. Hier ergeben sich Verwechslungen mit aleukämischer Lymphadenose, für deren Diagnose aber Lymphdrüsenanschwellungen und ein Milztumor zu fordern sind.

4. Zellreiches Mark mit Vermehrung unreifer Vorstufen der weißen und roten Reihe. Hier ergeben sich Markbilder, die an aleukämische Myelosen erinnern.

5. Verminderung aller spezifischen Knochenmarkszellen bei gleichzeitiger Vermehrung der Retikulumzellen (retikuläre Markhyperplasie ROHRs).

Bei Würdigung der Knochenmarkspunktionsbefunde muß aber betont werden, daß gerade bei Panmyelopathien die Markverhältnisse in den verschiedenen Knochenmarksabschnitten oft stark divergieren. So finden sich häufig aplastische Markstellen neben stark hypertrophischen Inseln. Aus einer einzigen Punktion lassen sich deshalb oft keine sicheren Schlüsse ziehen. Aber selbst wenn der Befund einheitlich ausfällt, so ergeben sich daraus für die Prognose keine entscheidenden Anhaltspunkte. Ich habe Fälle mit einfacher Reifungshemmung des Marks ebenso zugrunde gehen sehen wie Fälle mit totalem Markschwund. Wechselnd ist auch das Verhalten der Riesenzellen im Markpunktat. In der Mehrzahl der Fälle sind die Riesenzellen stark vermindert oder fehlen ganz. Aber es kommen auch Fälle mit normaler Riesenzellbildung zur Beobachtung (Fall STEINBRINK histologisch untersucht von WIENBECK). RHOADS und MILLER berichten sogar über eine ausgesprochene Megakaryocytenwucherung im Mark, welche in einem Falle auch extramedullär festzustellen war. Im übrigen decken sich die Befunde dieser Autoren, die sie an 69 Fällen gewonnen haben, ebenso wie diejenigen ROHRs an 20 Fällen weitgehend mit meinen eigenen an 18 Fällen erhobenen Befunden.

Die histologischen Untersuchungen des Knochenmarks, die an einer größeren Zahl von Panmyelophthisefällen von WIENBECK nach neueren Gesichtspunkten durchgeführt worden sind, ergeben im großen und ganzen eine gute Übereinstimmung mit den Sternalmarkbefunden. Neben Fällen mit ausgesprochener Markatrophie in Form von Fettmark oder Gallertmark, oder von Markfibrose teilt er auch einen Fall mit ausgesprochener allgemeiner Reifungshemmung an einem sehr zellreichen hyperplastischen Wirbelmark mit. In einem weiteren Falle WIENBECKs fand sich eine Plasmazellhyperplasie.

Senkungsgeschwindigkeit. Ganz besonders auffallend ist die abnorm hohe Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten, die in keinem unserer schweren Fälle fehlte. Meist liegen die Werte in der 1. Stunde über 100. Das geht weit über das hinaus, was man sonst bei schweren Anämien sieht und kann also auf keinen Fall nur auf die Anämie bezogen werden, sondern muß an dem Grundvorgang liegen. Es ist kein Zweifel, daß hier ein wichtiges Symptom der Panmyelopathie vorliegt, das mit der veränderten Zusammensetzung der Plasmaeweißkörper und vielleicht letzten Endes mit der reaktiven Wucherung der Retikulumzellen (besonders Plasmazellen?) zusammenhängt. Vielleicht kann man darin die Verwandtschaft mit allergischen, rheumatischen Vorgängen sehen; die ebenfalls durch eine abnorm hohe Senkungsreaktion gekennzeichnet sind.

Die **Erythrocytenmauerung** erwies sich in einem von mir untersuchten Falle als leicht erhöht. Dasselbe fand neuerdings FRANCKE. Doch geht diese Umsatzsteigerung nicht über das hinaus, was man bei sekundären Anämien der verschiedensten Art sieht. Keinesfalls ist sie so hochgradig, daß man von einer

hämolytischen Anämie sprechen könnte, wie ja schon aus der Betrachtung der normalen Bilirubinwerte im Serum hervorgeht.

Der *Serumeisenspiegel* wurde von HEILMEYER und PLÖTNER bei der Panmyelophthise immer normal oder leicht erhöht gefunden. Interessanterweise sieht man auch keine Verminderung des Serumeisens trotz hochgradiger Blutverluste. Dieses Verhalten ist ein Beweis dafür, daß das aplastische Knochenmark nicht mehr imstande ist, das Eisen für den Neuaufbau von Hämoglobin zu verwerten. Aber auch beim Eintreten eines septischen Infektes, der beim Gesunden stets von einem Serumeisensturz beantwortet wird, blieb in einigen von uns untersuchten schweren Fällen die Senkung des Eisenspiegels aus, was dafür spricht, daß die panmyelophthische Störung in den schwersten Fällen zu einer Lähmung der Retikuloendothelien führt. Besonders schön konnte BÜCHMANN an einem Falle von Panmyelophthise das allmähliche Erlahmen der Eisenspeicherungsfähigkeit des Retikuloendothels durch fortlaufende Untersuchung des Serumeisens nachweisen. Während anfangs bei jeder Fieberreaktion eine entsprechende Senkung des Serumeisens eintrat, blieb diese im schwersten finalen Stadium trotz hohen Fiebers vollkommen aus. Diese Beobachtungen bilden ein Teilstück aus dem Bilde des allgemeinen Zusammenbruchs der Abwehrreaktionen des Organismus.

Die verschiedenen Verlaufsformen der Panmyelopathie sind durch die von Fall zu Fall verschiedene starke Beteiligung der 3 Knochenmarkssysteme an dem ganzen Geschehen, ferner durch das verschiedene Verlaufstempo gekennzeichnet. Man hat zwischen akuten und chronischen Fällen unterschieden. Aber bei den *akuten Formen*, die vor allem FRANK unter dem Bilde der *Aleucia haemorrhagica* geschildert hat, ist meist nicht zu sagen, inwieweit nicht schon lange vorher eine klinisch unbemerkt gebliebene Blut- und Knochenmarksveränderung den akuten Zusammenbruch vorbereitet hat. Eine geringe zusätzliche Noxe infektiöser, toxischer oder hormonaler Natur kann dann plötzlich den akuten Zusammenbruch herbeiführen. Je genauer man die Anamnese solcher Fälle verfolgt, und je häufiger man Panmyelopathien in frühen Stadien sozusagen zufällig entdeckt und deren Schicksal verfolgt, um so mehr kommt man zu der Auffassung, daß das akute Versagen nur die letzte Phase eines schon lange Zeit vorausgehenden chronischen Krankheitsstadiums ist. Sehr häufig besteht zunächst nur eine Anämie. Die Leukocyten- und Thrombocytenverminderung ist zwar nachweisbar, aber sie ist doch so geringgradig, daß es nicht zu Störungen des Gewebeschutzes und nicht zur hämorrhagischen Diathese kommt. Aber auch nach sehr langem Verlauf können diese Symptome plötzlich hervorbrechen und dann das Ende einleiten. Andere Fälle kommen einfach an der fortschreitenden Anämie zum Exitus, ohne daß jemals Blutungen oder Nekrosen auftreten. In wieder anderen Fällen besteht zunächst nur eine Leukopenie. Zu dieser gesellt sich dann später die Anämie, während die Thrombocytenzahlen noch lange Zeit normal bleiben. Fälle, in denen nur eine Leukopenie besteht ohne begleitende Anämie und ohne Thrombopenie sollen als reine *Agranulocytosen* gesondert besprochen werden. Aber auch diese gehen manchmal doch in das Bild der Panmyelopathie über. Endlich kann die Erkrankung mit einer hämorrhagischen Diathese beginnen und erscheint also zunächst unter dem Bilde einer WERLHOFFschen Krankheit. Aber die Knochenmarkspunktion kann in diesen Fällen im Gegensatz zur essentiellen Thrombopenie schon eine Verminderung der Riesenzellen aufdecken. Auch ergibt die genaue Untersuchung des übrigen Markpunktes meist schon eine leichte Störung in der Bildung der Leukocyten oder Erythrocyten. Im weiteren Verlauf tritt dann die Anämie und Leukopenie auch im peripheren Blute hervor. EPPINGER hat über Fälle berichtet, bei denen zunächst eine schwere Anämie und Thrombopenie bestand, das leukopoetische

Markgewebe aber noch resistent blieb. Einen ähnlichen Fall hat auch FRANK gesehen. Sehr selten sind jene Fälle, bei denen eine isolierte Störung der Erythrocytenbildung ohne Leukopenie und Thrombopenie besteht (*aplastische Anämie sensu strictissimo*). Wir haben einen solchen Fall bereits seit 2 Jahren in der Medizinischen Klinik in Jena in Beobachtung, der alle 4 Wochen zur Bluttransfusion kommt. Es handelte sich um eine chronische Benzolvergiftung eines jungen Chauffeurs. Bei ihm kam es zu einer völligen Einstellung der Erythroblastenbildung im Knochenmark. Seit 2 Jahren wurde bei zahlreichen Sternalpunktionen kein einziger kernhaltiger Roter im Mark gefunden. Ebenso ist seitdem kein einziger vitalgranulierter Erythrocyt im peripheren Blute oder im Markausstrich nachweisbar. Die genauere Markuntersuchung deckte jedoch auch eine leichte Reifungsstörung (Vermehrung der Myelocyten und Promyeloocyten mit Verminderung der reifen Formen) im Mark auf, obwohl die Leukocytenzahl im peripheren Blut immer normal blieb (6000—8000). Die Differenzierung der Leukocyten im peripheren Blut ließ allerdings eine starke Linksverschiebung bis zu vereinzelt Myelocyten erkennen. Auch die Blutplättchen waren annähernd in normaler Zahl vorhanden; zeitweise Verminderungen bis 120000 wurden beobachtet. Die Megakaryocyten im Knochenmark wurden im Sternalpunktat in normaler Zahl und Form gefunden. Einen ähnlichen Fall teilte KAZNELSON mit. Es ist selbstverständlich, daß solche Fälle mit rein erythropoetischer Störung keine hämorrhagische Diathese und keine Nekrosen zeigen, also relativ gutartig verlaufen und durch fortgesetzte Bluttransfusionen lange am Leben erhalten werden können.

Vorkommen und Häufigkeit. Die Panmyelopathie ist ebenso wie die Agranulocytose eine vorzugsweise Erkrankung der Kulturländer. Außer in Europa wurde vor allem in Japan das Krankheitsbild häufig beobachtet, während die perniziöse Anämie in Japan kaum vorkommt. Zweifellos haben die aplastischen Knochenmarkserkrankungen in den letzten Jahren an Häufigkeit sehr zugenommen. Aus einer Zusammenstellung der Fälle aus der Klinik von STAEHELIN in Basel geht hervor, daß dort in den Jahren 1915—1925 höchstens ein Fall von Agranulocytose und 2 Fälle von Panmyelophthise zur Beobachtung kamen, während in der Zeitspanne von 1925—1938 16 Agranulocytosen und 12 Panmyelophthisen gesehen wurden. Wenn man auch zugeben mag, daß sich die hämatologische Diagnostik in den letzten 12 Jahren gegenüber früher sehr gebessert hat, so glaubt doch auch STAEHELIN, daß bei der relativ gleichbleibenden Untersuchungsmethodik einer Klinik diese sehr starken Unterschiede in der Häufigkeit nicht durch Verschiedenheit der Diagnostik erklärt werden können. Genau dieselben Beobachtungen wie STAEHELIN wurden von LICHTENSTEIN in Stockholm, sowie von KÜPPER in Köln gemacht, und RÖSSLE fand nach einer Zusammenstellung von ZANATY unter über 15000 Sektionen in den Jahren 1923 bis 1933 im ganzen 10 Agranulocytosen und davon nur einen einzigen Fall in den Jahren 1923—1928, die restlichen 9 Fälle dagegen in den 3 Jahren von 1929 bis 1932. Genau dieselben Beobachtungen konnten wir in der Medizinischen Klinik in Jena machen. In den Jahren 1925—1929 fand sich überhaupt kein Fall, von 1929 bis 1934 waren es 5 Fälle von Knochenmarksaplasien, und in den letzten 4 Jahren, von 1935—1939, konnten 23 Fälle beobachtet werden. Aus all diesen Beobachtungen ist mit größter Wahrscheinlichkeit zu schließen, daß die aplastischen Knochenmarkserkrankungen, genau so wie die Leukämien, in den letzten 10 Jahren ganz erheblich an Häufigkeit zugenommen haben. Die *Geschlechtsverteilung* läßt keine sichere Gesetzmäßigkeit erkennen. Unter unseren 28 Fällen fanden sich 17 Männer und 11 Frauen.

Krankheitsdauer und Prognose. Die Beurteilung der Krankheitsdauer ist sehr schwierig, da der Beginn des Leidens meist unbemerkt einsetzt, bis eine

plötzlich auftretende hämorrhagische Diathese, Angina oder Schleimhautnekrose oder eine einsetzende septische Erkrankung das *akute* Bild der Aleucia haemorrhagica vortäuschen. Es ist natürlich durchaus möglich, daß es solche akuten Verlaufsformen gibt, und daß die Knochenmarksleistung ziemlich plötzlich aus voller Gesundheit heraus zusammenbricht. Aber in der Mehrzahl der Fälle läßt sich meist ein länger dauerndes chronisches und symptomarmes Vorstadium nachweisen. Die Krankheitsdauer hängt also sehr von dem Termin ihrer ersten Feststellung ab. Wird sie frühzeitig entdeckt, so ist sogar mit einem 1—2jährigen Verlauf zu rechnen, falls nicht schon vorher ein plötzlicher Zusammenbruch dem Leben ein Ende macht. Ist einmal das volle Bild der Panmyelophthase ausgeprägt vorhanden, so ist die Prognose infaust. Nur äußerst selten kommen dann noch Ausheilungen vor. Dagegen sind beginnende Fälle der Behandlung noch zugänglich und können durch rechtzeitige Entfernung der schädlichen Ursachen gerettet werden. Günstiger ist die Prognose, wenn es nur zu einer aplastischen Störung eines Teilsystems des Knochenmarks gekommen ist. In solchen Fällen kommen Ausheilungen viel öfter zur Beobachtung. Von unseren gesamten aplastischen Knochenmarkserkrankungen kamen 64% aller Fälle zum Exitus.

Ätiologie. Es wurde schon eingangs betont, daß die Panmyelopathie ein bestimmtes klinisches Symptombild, aber keine ätiologische Krankheitseinheit darstellt. Die schon erwähnten Ursachen seien im folgenden eingehender diskutiert.

1. Exogene Gifteinwirkungen. Es gibt ein spezifisches Gift, das die Panmyelopathie mit allen ihren klinischen Färbungen und Verlaufsarten mit der Sicherheit eines stets reproduzierbaren Experimentes hervorruft, das ist das *Benzol*. Könnte man über die Einheitlichkeit der oben besprochenen verschiedenen klinischen Bilder und der verschiedenen Knochenmarksbefunde im Zweifel sein, so liefert gerade die Benzolaplasie den experimentellen Beweis dafür, daß ein und dieselbe Noxe recht variable Bilder erzeugen kann. In der Mehrzahl der Fälle entsteht eine typische Panmyelophthase mit totaler Aplasie des Marks. Seit den ersten Schilderungen der Benzolvergiftung durch SANTESSON 1897 und den experimentellen Studien von SELLING 1911 ist die ausgesprochen myelotoxische Wirkung allgemein bekannt und durch zahlreiche Untersuchungen gesichert. Schon die ersten Beobachtungen haben gezeigt, daß die Benzolwirkung auch nach Absetzen des Giftes noch lange weitergeht und von einem bestimmten Grade der Schädigung an oft unaufhaltsam bis zum tödlichen Ende fortschreitet, während anfangs bei rechtzeitiger Entfernung des Giftes eine Restitutio noch möglich ist (RÖSCH und HOLLAND u. a.), doch kommen manchmal noch Monate bis Jahre nach scheinbarer Ausheilung neue Schübe von Knochenmarksinsuffizienz vor (STODTMEISTER). Auch in diesem Verhalten ist die Benzolaplasie den übrigen nicht benzolbedingten Aplasien durchaus ähnlich. Jeder depressive Befund an Erythrocyten, Leukocyten oder Thrombocyten im Blutbild von benzolgefährdeten Arbeitern verlangt daher eine sofortige Entfernung aus dem Giftbereich. Aber auch bei scheinbar rechtzeitiger Entfernung des Giftes kommen noch Erkrankungen nach einer längeren Latenzzeit vor, wie die Beobachtungen von DIMMEL zeigen. Genau wie die Panmyelopathien unbekannter Genese zeigt auch die Benzolvergiftung des Knochenmarks nähere Beziehungen zur Leukämie. In seltenen Fällen bewirkt die Benzolschädigung an Stelle einer Aplasie eine leukämische Markreaktion, wie im Kapitel Leukämie bereits ausgeführt wurde (s. S. 404).

Überblickt man die gesamten, bisher vorliegenden Beobachtungen über Benzolwirkung auf das Knochenmark, über die bis heute bereits eine umfangreiche Literatur vorliegt, so erkennt man, daß dieses Gift sowohl das Bild der

reinen aplastischen Anämie, der hämorrhagischen Aleukie oder auch das Bild einer reinen Thrombopenie, ebenso wie das einer totalen Panmyelophthase oder aber einer myeloischen Leukämie meist akuter Art hervorrufen kann. Neben der Art des Giftes und seiner Dosierung bestimmt die jeweils besonders gelagerte konstitutionelle Reaktionsweise des Knochenmarks das entstehende klinische Krankheitsbild. Außer dem Benzol, das heute im Zeitalter der Motorisierung, aber auch im Druckereigewerbe, in der Feinmechanik, in der Elektrotechnik, in der Gummi- und Farbindustrie ein außerordentlich weites Verwendungsbereich gefunden hat, spielen neuerdings auch Lösungsmittel wie *Trichloräthylen* und *Tetrachlorkohlenstoff* als Ursache für die Entstehung von Myelopathien eine wichtige Rolle (GÜNTHER, MATTHES, GÄNSSLEN). Es können durch diese ebenfalls als Lösungsmittel verwendeten Stoffe dieselben Bilder wie durch Benzol hervorgerufen werden. Viel weniger giftig, aber bei Empfänglichen doch nicht ganz ohne Wirkung auf das Blutbild, sind die einfachen Kohlenwasserstoffe, die im Benzin enthalten sind (FRUMINA und FAINSTEIN, GRAN). Die Benzinanämie scheint aber nach diesen Berichten viel harmloser zu sein als die Benzolanämie. In dem Falle von GRAN bestand eine hochgradige Anämie von 1,6 Millionen Erythrocyten, 120000 Thrombocyten und eine Leukocytose von 11 800, woraus schon der wesentliche Unterschied zur Benzolwirkung hervorgeht. Tierexperimentell läßt sich auch durch *Diäthylstilboestrol* in hohen Dosen eine Panmyelophthase beim Hund erzeugen (ARNOLD). Schädliche Wirkungen durch diese Ersatzstoffe des Follikelhormons sind jedoch bisher am Menschen nicht bekannt geworden.

2. *Allergische (idiosynkrasische) Giftwirkungen durch Arzneimittel.* Führen die obengenannten Gifte sowohl im Tierexperiment als auch beim Menschen, wenn sie genügend lang und in genügender Konzentration einwirken, stets zum Zusammenbruch der Blutbildung, so gibt es doch andererseits einzelne Stoffe, welche nur beim Vorliegen einer ganz besonderen Konstitution den schweren Zusammenbruch des Knochenmarks auslösen, während sie gewöhnlich keinerlei Schädigung bewirken. Eine gewisse individuelle Empfindlichkeit läßt sich freilich auch beim Benzol bereits nachweisen, indem in manchen Fällen schon sehr kleine Dosen genügen, um eine schwere Schädigung herbeizuführen, während bei anderen Fällen sehr große Mengen notwendig sind. Häufig zeigt sich die besondere Empfindlichkeit durch eine Eosinophilie im Knochenmark an, was auf die allergische Genese hinweist. Unter diesen Stoffen, welche eine solche allergische Panmyelopathie oft mit tödlichem Verlauf hervorrufen können, stehen das *Arsenobenzol* (LOVISATO, SEMENZA, LEGER, BERMIER, MCCARTHY und WILSON u. a.), ferner die Goldpräparate (WEISSENBACH und Mitarbeiter, E. WEIL, GAUTIER, SEIDMANN und BAUDOUIN) an erster Stelle. Aber im Verhältnis zu der außerordentlich großen Anwendung, die diese Mittel in der Medizin finden, handelt es sich doch bei diesen Fällen nur um verschwindende Ausnahmen. Wie VEIL, MATTHES, ROHR u. a. betonen, läßt sich in diesen Fällen bereits häufig eine Knochenmarksinsuffizienz schon vor der Anwendung des Giftes auf dem Boden einer chronischen Infektion nachweisen. Vor allem der chronische Rheumatismus, ferner Lues und Tuberkulose scheinen in besonderem Maße das Knochenmark für solche Gifteinwirkungen empfänglich zu machen. Im Gegensatz zum Gold und Salvarsan bewirken das Amidopyrin, ebenso wie Wismut und Quecksilber, vorzugsweise eine Schädigung nur des weißen Markanteils. Es kommt zur *Agranulocytose*, die nur in seltenen Fällen in die totale Markaplasie übergeht.

3. *Strahleneinwirkungen.* Eine seit langem bekannte Noxe, die zu schweren Knochenmarksschädigungen führt, bilden die kurzwelligen Strahlen, wie Röntgen-, Radium- und Thoriumstrahlen. Mancher Röntgenologe fiel in der Anfangszeit, in der der Strahlenschutz noch schlecht ausgebildet war, einer aplastischen

Knochenmarkserkrankung zum Opfer (Radiologenanämie), wie das Beispiel des italienischen Radiologen TIRABOSCHI zeigt, dessen Erkrankung GAVAZZENI und MINELLI mitgeteilt haben. Doch liegen auch aus den letzten Jahren noch verschiedene Mitteilungen über solche Strahlenschäden vor (FIESSINGER und GAULTIER, GROEDEL und LOSSEN, WEGELIN, SCHULTEN, COSTA, ZACCARIA u. a.). DEN HOED, LEVIE und STRAUB berichten über einen Fall mit ausgedehnten Carcinometastasen, der nach einer therapeutischen Totalbestrahlung mit schwerster Panmyelophthase erkrankte. GOUDSMIT und LEVIE teilen den Fall eines Rheumatikers mit, der zur Behandlung seines Rheumaleidens stark emanationshaltiges Wasser getrunken hatte. Auch hier mag die zugrunde liegende rheumatische Erkrankung sensibilisierend gewirkt haben. In einem von SCHRETZENMAYR beobachteten Falle trat die Panmyelophthase nach Röntgenbestrahlung einer Analfistel in Erscheinung. Hier hatte aber bereits vorher eine Leukopenie als Zeichen einer Knochenmarksinsuffizienz bestanden. Ähnlich wie beim Benzol sind auch bei Strahleneinwirkungen sehr lange Nachwirkungen und Spätauslösungen möglich, wie ZADEK im Tierexperiment zeigen konnte. Pathologisch-anatomisch handelte es sich auch bei der Radiologenanämie teils um eine echte Markphthase, teils um Reifungshemmung eines zellreichen Marks.

Zweifellos ist auch die Erfinderin des Radiums selbst, Madame CURIE, den tückischen Einwirkungen des Radiums erlegen. Das Krankenbuch des Sanatoriums, in dem sie verstarb, meldet: „Madame CURIE ist in *Sancellemoz* am 24. Juli 1934 verschieden. Es handelte sich um eine schnell verlaufende, von Fieber begleitete „perniziöse“ Anämie. Das Knochenmark hat nicht reagiert, anscheinend weil es durch die dauernden Einwirkungen der Strahlungen Veränderungen erlitten hatte“.

Auch die Strahlen wirken ebenso wie das Benzol teils aplasieerzeugend, teils leukämieherverrufend und weisen auf die tieferen Beziehungen dieser beiden scheinbar gegensätzlichen Markreaktionen hin.

4. *Bedeutung des Infekts.* Innig verschlungen sind die Beziehungen der Knochenmarkserkrankung zum Infekt. Ursache und Wirkung sind oft schwer trennbar, und man hat vielfach den Eindruck eines verhängnisvollen *Circulus vitiosus*. Niemand wird leugnen, daß infektiöse Schäden das Knochenmark schwerst treffen können. Am Beispiel des Typhus und mancher septischen Erkrankung wird das deutlich sichtbar; aber niemand wird auch leugnen können, daß ein in seiner Funktion schwer geschädigtes Mark der Infektausbreitung nicht mehr *den* Widerstand entgegenzusetzen vermag wie ein normal funktionierender leukocytärer Abwehrapparat. So entstehen neben den Gewebnekrosen sekundäre Allgemeininfektionen mit den verschiedensten Erregern. Das müssen nicht immer die banalen Streptokokken sein, die als uralte Symbionten zweifellos am häufigsten beim Zusammenbruch der Abwehr übermächtig werden können; auch aus alten, abgekapselten Tuberkuloseherden kann mit dem Nachlassen der Abwehr ein fudroyanter Prozeß aufflackern, der in Form einer Miliartuberkulose (A. H. MÜLLER) oder noch häufiger in der Form einer Sepsis tuberculosa acutissima (Typhobacilliose Landouzi), bei welcher es überhaupt nicht mehr zur Abwehr des Gewebes, sondern nur mehr zu miliaren Nekrosen kommt, schließlich das Ende herbeiführt (eigene Beobachtung, STEINBRINK, SIEGMUND). In meinem eigenen Fall bestand eine linksseitige proliferative Tuberkulose und außerdem eine ältere Endokarditis der Mitrals; auf dem Boden dieser beiden Erkrankungen dürfte die Knochenmarksschädigung entstanden sein, welche dann ihrerseits die finale Katastrophe in Form einer Sepsis tuberculosa acutissima herbeigeführt hat. Die Autopsie ließ in den miliaren Nekroseherden außer den Tuberkulosebacillen auch noch Staphylokokken erkennen. Dieser Einbruch verschiedener Erreger ist ein besonders eindrucksvoller Hinweis dafür, daß die Ursache

der Sepsisbildung nicht in den Erregern, sondern im Zusammenbruch der Abwehr gesucht werden muß, der bei den schwersten Panmyelophthisen weit über das Knochenmark hinausgreift und das gesamte RES, wie aus dem Wegfall der reaktiven Serumeisenverschiebungen hervorgeht (s. o. S. 600), mit einbezieht.

Was die primäre Bedeutung des Infekts betrifft, so verhält sich das infektiöse Gift zum Knochenmark ebenso wie exogene Gifte. Die infektiöse Noxe kann das Knochenmark durch direkte Einwirkung lähmen; solche Beobachtungen liegen bei Tuberkulose, Lues, Typhus, Kala-Azar, chronischer Malaria und schwerer Grippeinfektion vor. Ich selbst habe eine ausgesprochene Panmyelopathie mit schwerer Anämie, Leukopenie und Thrombopenie, aber ohne Nekrosen und ohne hämorrhagische Diathese bei einer sicherenluetischen Infektion (Wa-R. +++) unter einer antiluetischen Behandlung mit Salvarsan, das doch gerade als besonderes Knochenmarksgift gilt, abheilen sehen! Das erscheint mir als ein sicherer Beweis dafür, daß in diesem Falle dieluetische Infektion den Markschaden verursacht hat. Auch PRÉTI berichtet über 2 Fälle vonluetischer Panmyelophthise. Die Knochenmarkserkrankung beim Typhus und Kala-Azar geht vielleicht auch von der stets vergrößerten und retikulär gereizten und deshalb das Knochenmark hemmenden Milz aus.

Neben der einfachen toxischen Wirkung entstehen die infektiösen Myelopathien aber auch auf der Basis eines allergischen Vorgangs. In diesem Sinne ist die Entstehung der Panmyelopathie beim rheumatischen Infekt aufzufassen, was besonders VEIL betont hat. Für diese Auffassung einer allergischen Genese spricht die häufige Vermehrung der Eosinophilen im Markpunktat, während sie im peripheren Blut meist fehlen. Auch das Zusammentreffen mit allergischen Hauterkrankungen ist in diesem Sinne zu deuten. So wurden uns 2 Fälle von schwerer tödlich verlaufender Panmyelopathie von der Hautklinik überwiesen, wo sie wegen eines ausgedehnten, universellen Ekzems lagen. Das Ekzem heilte schließlich ab, aber die Knochenmarkserkrankung ging ihren verhängnisvollen Weg bis zum tödlichen Ende weiter, das in einem Falle nach 4 Wochen, im anderen nach erst über einem Jahre eintrat.

Auch ROHR kennt die Panmyelopathie bei chronischer Polyarthrit und bei Fokalinfection; er glaubt, daß in diesen Fällen im Knochenmark eine unspezifische chronische Entzündung („chronische Myelitis“) vorliege. Wenn zu einer solchen Markentzündung noch eine weitere Noxe wie ein exogenes Gift in Form von Salvarsan, Gold oder Amidopyrin hinzutrete, so komme es zur schweren Katastrophe. Auch wir konnten die Beobachtung machen, daß in mehreren unserer tödlich verlaufenen Fälle gleichzeitig eine exogene Giftwirkung und ein chronischer rheumatischer Infekt (Endokarditis) vorlag. Ähnliche Beobachtungen machte MATTHES.

Reversible myelopathische Störungen durch Infekt, die nach Abheilen des letzteren zur Ausheilung kommen, bezeichnen STODTMEISTER und BÜCHMANN als „aplastische Krise“.

5. *Beziehungen zur Leukämie.* Ähnlich verschlungen wie die Beziehungen der Panmyelopathie zum Infekt sind auch diejenigen zur Leukämie. Die Panmyelophthise — immer gemessen am peripheren Blut — kann sowohl am Anfang wie am Ende des leukämischen Prozesses stehen. Steht sie am Ende, dann wird vielfach die Röntgenbehandlung als Ursache in Frage kommen, wie folgender Fall zeigt.

Der 41jährige Garagenmeister kam erstmals am 19. 10. 39 in die Klinik. Er fühlte sich schon seit 2 Jahren nicht mehr recht gesund, machte aber trotzdem Dienst, zuletzt sogar beim Militär, bis er Ende September 1939 wegen einer „Grippe“ den Arzt aufsuchte, der eine Leukämie feststellte und ihn der Klinik zur Bestrahlung einwies. Bei der Aufnahme

bot er den typischen Befund einer myeloischen Leukämie mit 75% Hb., 4,0 Millionen Ery. und 97000 Leukocyten, davon 7% Myeloblasten, 32% Myelocyten, 4% Jugend, 9% Stabk., 43% Segment., 1% Eo., 4% Lympho. Noch während der Beobachtung und vor Beginn der Bestrahlung stiegen die Leukocyten auf 142000 an. Die Leber stand 2 Querfinger unter dem Rippenbogen; die riesige Milz reichte bis ins kleine Becken. Am 24. 10. wurde die Bestrahlung unter sorgfältiger Kontrolle des Blutbildes mit vorsichtigen Dosen begonnen. Er reagierte ausgezeichnet. Nach 4 Bestrahlungen gingen die Leukocyten auf 27000 zurück. Da danach nochmals ein Anstieg bis 34200 erfolgte, wurde nochmals eine Bestrahlung durchgeführt, in deren Gefolge die Leukocyten kontinuierlich bis 9000 absanken. Das Differentialblutbild normalisierte sich: Myeloblasten nur mehr 1%, Myelocyten 12%, Jugend 9%, Stab. 5%, Segment. 58%, Lympho. 12%, Mono. 3%, Hb. 80%, Ery. 4,0 Millionen. Die Milz war stark verkleinert und überragte nur mehr ein wenig den Rippenbogen. Der Pat. verließ in gutem Allgemeinzustand am 2. Dezember die Klinik. Aber bereits 8 Tage später berichtete seine Frau, daß er sich sehr elend fühle und hohe Temperaturen habe. Er kommt jedoch zunächst nicht in die Klinik, weil er Angst hat „operiert zu werden“. Am 30. 12. suchte er aber doch die Klinik auf. Er macht jetzt einen schwerkranken Eindruck. Er blutet aus dem Zahnfleisch und Oberkiefer und zeigt septische Temperaturen bis 39,8 Grad. Das Blutbild hat sich bedeutend verschlechtert. Hb. 64%, Ery. 3,0 Millionen, Leuko. 24000, davon Myelocyten 12%, Jugend. 9%, Stab. 6%, Segment 58%, Lympho. 12%, Mono. 3%. Senkung 105 in der 1. Stunde. Trotz Bluttransfusion sinken Hämoglobin und Ery.-Zahlen, sowie die Leukocyten kontinuierlich weiter ab, zuletzt 0,92 Millionen Ery., 13% Hb., Leuko. 1800, davon 7% Myelocyten, 9% Jugend., 5% Stab., 16% Segment., 1% Baso., 67% Lympho. und 2% Mono. Retikuloocyten bis auf 2/100 vermindert, ebenso Thrombocyten bis auf 4300! Also das volle Bild der Panmyelophthase, der er wenige Tage später am 12. 1. 1940 erliegt. Die kurz vor dem Tode durchgeführte Sternalpunktion ergab ein Sternalmark, das nur mehr ganz unreife und mißgebildete Myeloblasten enthielt. Alle reiferen Formen fehlten völlig.

Zwei ganz ähnliche Fälle teilte neuerdings auch KLIMA mit. Es handelt sich also dabei, vielleicht als Folge der Röntgenbestrahlung, vielleicht auch als Folge eines interkurrenten septischen Prozesses, der auf dem Boden der Leukämie entstanden ist, oder vielleicht auch als eigengesetzliche Entwicklung des leukotischen Prozesses, um einen totalen Reifungsverlust des Marks mit weitgehender Hemmung der Ausschwemmung. Man kann sagen, daß die chronische myeloische Leukämie in eine aleukämische Myeloblastose umgeschlagen ist, welche zu dem peripheren Bilde einer totalen Panmyelophthase mit hämorrhagischer Diathese und finaler Sepsis geführt hat.

Das periphere Blutbild einer Panmyelophthase kann aber auch der leukämischen Phase vorausgehen. Wir sehen dann Fälle, die im peripheren Blutbild zuerst lange Zeit als eine aplastische Anämie ohne alle leukämischen Zeichen imponieren, bis dann im weiteren Verlauf die Leukämie oft plötzlich in Erscheinung tritt. Solche Fälle sind in großer Zahl beobachtet worden (MILHIT und LAMY, WEBER und WEISSWANGE, WEIL und ASCHKENASY, HENNING, BÜTTNER, SEGERDAHL, BORCHARDT, KLIMA und SEYFRIED, SCHULTEN, STODTMEISTER, BÜCHMANN u. v. a.). Die Verarmung des peripheren Blutes an Erythrocyten, Leukocyten und Thrombocyten ist verständlich, wenn es sich um eine diffuse leukämische Infiltration des gesamten Knochenmarks mit unreifen myeloischen oder lymphatischen Zellen mit fehlender Ausschwemmung handelt, wenn also eine Aleukämie vorliegt, die erst später in eine leukämische Phase übergeht. Vor allem bei aleukämischen Lymphadenosen kommen solche aplastischen Anämien vor. Der Milztumor, die Lymphdrüsenanschwellungen und die diffuse lymphatische Durchsetzung des Marks, im Sternalpunktat eindeutig erkennbar, sichern die Diagnose. Man hat das Zustandekommen der aplastischen Anämie bei der leukämischen Markinfiltration einfach durch Verdrängung des normalen Markgewebes durch die Leukämiezellen erklärt. Geht man von der Tumortheorie der Leukämie aus, so ist dieser Vorgang ohne weiteres verständlich. Der Prozeß ist dann gleichbedeutend mit einer diffusen carcinomatösen Markdurchsetzung, die ja ebenfalls zu einem aplastischen Blutbild führen kann. Außer der lymphatischen und myeloischen Leukämie können auch die seltenen *Erythroblastosen* (s. S. 271) sozusagen „aleukämisch“, also ohne periphere Ausschwemmung

verlaufen. Auch dann resultiert das Bild einer aplastischen Anämie, häufig begleitet von Leukopenie und Thrombopenie.

Schwieriger wird die Deutung, wenn weder im Sternalpunktat noch im klinischen Bild ein leukämischer Prozeß erkennbar ist und später doch die Leukämie auftritt, oder bei der Autopsie eine myeloblastische Wucherung in Milz, Leber und Lymphdrüsen in Erscheinung tritt, so daß der Pathologe eine Myeloblastenleukämie diagnostiziert. Ich habe allein im letzten Jahre 3 Fälle von typischer Panmyelophthase auch im Sternalpunktat klinisch diagnostiziert, die dann sub finem oder bei der Autopsie eine diffuse leukämische Infiltration zahlreicher Markabschnitte, sowie von Leber und Milz darboten. In einem dieser Fälle war allerdings bei mehrfachen Markkontrollen die zunehmende Myeloblastenwucherung schon intra vitam erkennbar, so daß die erste Markpunktion das Bild einer Panmyelophthase, die letzte dagegen das Bild einer Myeloblastenleukämie bot. Soll man aber diese myeloblastische Wucherung nicht einfach reaktiv als einen letzten Versuch des Organismus zur Zellbildung, der aber nicht mehr zur Zellreife führt, auffassen? ROHR ist dieser Meinung und tritt deshalb für eine scharfe Scheidung zwischen Leukämie und Panmyelopathie ein. HENNING u. a. dagegen betrachten den Prozeß einheitlich und erkennen einen Übergang von Panmyelopathie zur Leukämie an. Zweifellos gibt es Fälle, in denen monatelang eine echte Panmyelophthase im Knochenmark, wenigstens im untersuchten Sternalmarkabschnitt und im peripheren Blut, vorliegt, und die am Schluß im Mark und Peripherie das Bild einer akuten Leukämie zeigen. Ich selbst habe einen 2. solchen Fall an der Medizinischen Klinik Jena beobachtet (der Fall ist ausführlich von W. H. VEIL in seinem Rheumatismuswerk mitgeteilt). In solchen Fällen kann keine Rede davon sein, daß etwa ein leukämischer Prozeß infiltrativ das Mark durchsetzt hätte. Wir müssen in diesen Fällen annehmen, daß ein und dieselbe Noxe zuerst die Panmyelophthase und anschließend die Leukämie hervorruft. Diese Annahme fällt um so weniger schwer, als die bekannten leukämieerzeugenden Agentien, wie Benzol oder Röntgenstrahlen, bekanntermaßen in gleicher Weise eine Panmyelophthase wie eine Leukämie hervorrufen können. BÜNGELER und HESS haben in ihren bekannten Tierversuchen mit Indol und Benzol bei einem Teil der Versuchstiere nach vorausgehender Panmyelophthase eine Leukämie erzeugen können. Diese Befunde mögen darauf hinweisen, daß die scharfe Trennung dieser beiden Markreaktionen nicht nur klinisch und hämatologisch vielfach nicht möglich ist, sondern daß eine solche Trennung auch dem Wesen nach vielleicht unbegründet ist. Für die genetische Verwandtschaft dieser beiden Erkrankungen könnte auch ihre gemeinsame starke Zunahme in den letzten 10—20 Jahren ins Feld geführt werden. Während der Drucklegung erhielt ich von Herrn STODTMEISTER und BÜCHMANN liebenswürdigerweise Einsicht in das Manuskript ihrer eben fertiggestellten Arbeit über die funktionell-pathologischen Beziehungen zwischen aplastischer Anämie und akuten Leukämien, worin sie nach gründlicher Durchsicht der Gesamtliteratur und an Hand eigener Beobachtungen ebenfalls zu der Auffassung kommen, daß die aplastische Anämie mit ihrer Markhyperplasie, die zunächst als kompensatorisch gedeutet wird, als das präblastomatöse Stadium der als Tumoren zu deutenden Leukämien aufzufassen ist. „So wird es immer wieder Fälle geben, bei denen es auch auf dem Sektionstisch kaum möglich ist, zu entscheiden, ob es sich „noch“ um eine aplastische Knochenmarksinsuffizienz mit starker kompensatorischer Markhyperplasie handelt, oder ob „bereits“ infolge „maligner Entartung“ derjenige Zustand vorliegt, den wir als Leukämie bezeichnen müssen“.

6. *Aplastische Anämien bei anderen markverdrängenden Prozessen.* Hierher gehören die symptomatischen Panmyelopathien, die man bei Knochenmarkscarcinose oder anderen Knochenmarkstumoren, ebenso bei seltenen Fällen von

Lymphogranulomatose manchmal findet. Wenn man die schweren Zerstörungen des Knochenmarks durch die dort wuchernden Tumorzellen (Abb. 293 und 218, S. 457) sieht, welche zu einem völligen Verschwinden der spezifischen Knochenmarksparenchymzellen führen, so ist die Verarmung der Peripherie an allen 3 Blutzellsorten verständlich. Die Durchsetzung des Knochenmarks mit Tumorzellen kann klinisch völlig latent bleiben und wird nur durch die Sternalpunktion aufgedeckt. Auch autoptisch brauchen in einem vollständig von Carcinomzellen diffus durchsetzten Mark makroskopisch keinerlei „Metastasen“ erkennbar sein, wie ich mehrfach gesehen habe. In den meisten Fällen sieht man allerdings da

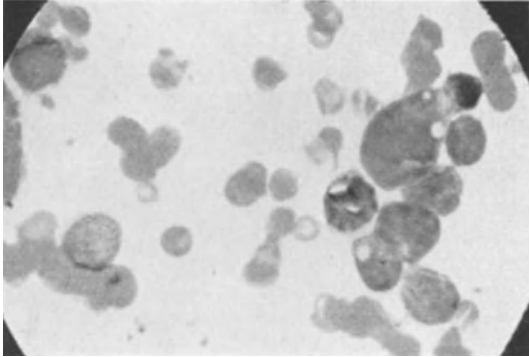


Abb. 293. Tumorzellmark bei einem primären Bronchialcarcinom.

und dort verstreut knotige Metastasenbildungen neben der diffusen mikroskopischen Zelldurchsetzung. Es gibt aber Fälle, in denen eine solche diffuse Zelldurchsetzung des Marks vermißt wird und trotzdem ein weitgehender Markschwund eintritt. Dieses Verhalten sah ich einmal bei einem Prostatacarcinom, das nur einzelne Metastasen im Knochenmark aufwies, im übrigen aber ein zellarmes Mark mit relativ reichlicher Retikulumzellbildung zeigte. Es ist

natürlich möglich, daß hier in anderen Markbezirken doch eine weitgehende diffuse Zelldurchsetzung mit Carcinomzellen vorlag.

7. *Panmyelopathie als Mangelkrankheit.* Diejenigen Fälle, welche ein zellreiches, reifungsgehemmtes Mark zeigen, lassen den Gedanken aufkommen, daß hier, ähnlich wie bei der perniziösen Anämie, ein Reifungsfaktor fehle, und daß darin die Ätiologie der Erkrankung zu suchen sei. Schon BIERICH konnte zeigen, daß schwerste Skorbutfälle unter dem Bilde einer aplastischen Anämie verlaufen können, die sich unter der Behandlung wieder zurückbildeten. Einer seiner schwersten Fälle bot folgendes Blutbild: 0,98 Millionen Ery., 21% Hb., Leuko. 3800 mit relativer Lymphocytose, 28600 Plättchen, also eine Blutzusammensetzung, wie sie für Panmyelopathie typisch ist. Die völlige Rückbildung solcher Fälle zur Norm unter energischer antiskorbutischer Behandlung ist eindeutig festgestellt. Es muß aber betont werden, daß diese Form der skorbutischen Anämie außerordentlich selten ist und nur schwerste, fast moribunde Skorbutfälle betrifft. Die gewöhnliche Skorbutanämie ist hypochromer Natur mit normalen oder sogar vermehrten Leukocytenzahlen und reichlichem Plättchengehalt. Doch ist das sicher beobachtete Vorkommen aplastischer Fälle von prinzipieller Bedeutung, weil sie zeigen, daß es eine echte „Mangelpanmyelopathie“ gibt. Neuerdings haben MILLER und RHOADS durch eine Mangeldiät, welche nach GOLDENBERG die Schwarzzungkrankheit der Hunde hervorruft, aplastische Knochenmarkserkrankungen experimentell erzeugt. Es handelt sich dabei um einen im Vitamin-B₂-Komplex enthaltenen Faktor (Vitamin M = aleukieverhütender Faktor nach DAY), der in Leberextrakten und Hefe enthalten ist, aber nicht mit dem Antiperniziosaprinzip identisch ist. Hierher gehören vielleicht die seltenen Fälle der aplastischen Anämie, die bei Sprue und bei Ziegenmilchernahrung beobachtet worden sind. Auch die aplastischen Anämieformen, die WEIL und seine Mitarbeiter bei Darmstenosen und Magendarmstörungen beobachtet haben, sind wahrscheinlich in die Gruppe dieser B₂-Mangel Anämien einzureihen.

8. *Leukotoxine*. E. FRANCKE fand bei mehreren Panmyelophthisefällen, daß das Blutserum dieser Kranken die Fähigkeit hat, die eigenen, aber auch gesunde Leukocyten aufzulösen, was er auf das Vorkommen eines zellzerstörenden Toxins (Leukotoxins) im Blute dieser Kranken zurückführt. Nun sind uns zellauflösende Gifte weniger bekannt als proteolytische Fermente, welche eine zellauflösende Wirkung haben. Man könnte deshalb versucht sein, an das Vorkommen proteolytischer Abwehrfermente zu denken, wie man sie auch bei malignen Tumoren (ABDERHALDEN) vorfindet. Die weitere Verfolgung dieser Befunde FRANCKES durch meine Mitarbeiter WEIGELIN und v. MUTIUS hat nicht zu eindeutigen Ergebnissen geführt.

9. *Panmyelophthise als Viruskrankheit*. Wenn wir auch beim Menschen bisher keinerlei Beweise, ja nicht einmal Hinweise für eine virusbedingte Entstehung der Panmyelophthise besitzen, so soll diese Möglichkeit hier doch erörtert werden, da in jüngster Zeit nahezu gleichzeitig in Deutschland und Amerika durch KIKUTH, GÖNNERT und SCHWEICKERT sowie durch HAMMON und ENDERS, ferner durch LAWRENCE und SYVERTON eine virusbedingte schwere panmyelophthisische Knochenmarkskrankheit entdeckt worden ist (die sogenannte infektiöse Aleukocytose der Katzen). Unter geringen klinischen Erscheinungen werden die befallenen Tiere müde, apathisch, appetitlos und sterben meist plötzlich. Charakteristisch ist das Absinken aller weißen Blutzellen auf niedrigste Werte; auch die Erythrocyten nehmen ab, wenn auch in geringerem Grade. Die Erkrankung ist äußerst infektiös. Die Inkubationszeit beträgt 3—5, bis höchstens 12 Tage. Die Krankheitsdauer 2 bis höchstens 7 Tage. Die Letalität ist außerordentlich hoch und liegt zwischen 60 und 70%. Pathologisch-anatomisch findet sich eine schwere Zerstörung des Marks mit Untergang des gesamten Parenchyms. In den Zellkernen des Darms, der Milz, des Knochenmarks und der Lymphfollikel finden sich acidophile Kerneinschlüsse, wie man sie bei anderen Viruskrankheiten vielfach findet. Die Erkrankung hinterläßt eine hochgradige Immunität. Das Serum immuner Katzen ist prophylaktisch und therapeutisch hochwirksam. Positive Übertragungsversuche mit ultrafiltriertem Material sind LAWRENCE und SYVERTON auf gesunde Katzen mit Wahrscheinlichkeit gelungen, auf andere Tiere ist die Übertragung bisher nicht gelungen.

Diese Feststellungen sind bedeutungsvoll, weil sie zeigen, daß die Panmyelophthise ebenso wie die Leukämie beim Tier als Viruskrankheit vorkommt.

10. *Der hereditäre konstitutionelle Faktor*. Da in vielen Fällen von Panmyelophthise die Ursache nicht erkennbar ist, in anderen Fällen relativ geringfügige Gifte, die bei vielen Menschen bedeutungslos sind, die schwere Knochenmarkskrankheit hervorrufen können, so liegt es nahe, endogene, konstitutionelle Momente für die Entstehung des Leidens verantwortlich zu machen. Die meisten Autoren stellen ein solches konstitutionelles Moment, eine „erbbedingte Knochenmarksschwäche“ in Rechnung, ohne daß sichere Beweise dafür vorgebracht werden. Die Beobachtungen, die in dieser Richtung sprechen, sind bis jetzt noch sehr dürftig, selbst wenn man die verwandte Agranulocytose mit hereinzieht. So hat ZINNINGER eine Agranulocytose bei 2 Schwestern gesehen, die beide im Alter von 63 bzw. 52 Jahren daran starben. DOXIADES fand bei der Schwester eines Agranulocytosefalles eine Leukopenie. AUBERTIN sah bei den Geschwistern eines aplastischen Anämiefalles ebenfalls Anämie und Thrombopenie, ähnlich berichten RAYNAUD-IMBERT und D'ESLONGUES. In Deutschland hat H. HUBER und GAENSSLEN ausgedehnte Untersuchungen bei Familienmitgliedern von 4 Panmyelophthisefällen vorgenommen und bei 3 Fällen einzelne Mitglieder mit auffälliger Neutropenie und relativer Lymphocytose gefunden, aber sonst weder Anämie noch Thrombopenie, noch Leukopenie (unter 4000) festgestellt. Die Ergebnisse sind also dürftig, besonders wenn man bedenkt, wie häufig man auch sonst geringfügige Neutropenien beobachten kann. Auch Funktionsprüfungen mit Adrenalin bei solchen Familienmitgliedern ließen keine eindeutigen Unterschiede erkennen, so daß vorerst die Frage des endogenen Anteils am Zustandekommen der schweren Knochenmarkserkrankung noch sehr unsicher ist. Zweifellos gibt es *konstitutionelle Anämien*, die in die Gruppe der hypoplastischen Anämien gehören. So beobachtete ich vor kurzem in der

Medizinischen Klinik Jena einen 40jährigen Arbeiter, der schon in der Jugend immer als blutarm angesehen wurde. Am Ende des Weltkrieges wurde eine sichere Anämie bei ihm festgestellt und bei mehrfachen Untersuchungen in späteren Jahren bestätigt. Wir fanden einen Hb-Gehalt von 75%, 3,9 Millionen Ery., 4000 Leuko. und 80000 Thrombocyten. Im Knochenmark eine leichte Reifungshemmung und relative Vermehrung der Eosinophilen. Ursachen für die Anämie ließen sich nicht auffinden. Niemals war es zu hämorrhagischer Diathese, geschweige denn zu Geschwürsbildung gekommen. Im Gegensatz zu den schweren Panmyelopathiefällen war die Blutkörperchensekungsgeschwindigkeit völlig normal. Bei der langen Dauer der Erkrankung und der Harmlosigkeit des Krankheitsbildes ist eine konstitutionelle Knochenmarksschwäche, vielleicht eine konstitutionelle Knochenmarksallergie, anzunehmen.

Differentialdiagnose. Das Symptom Anämie, Leukopenie und Thrombopenie ist so greifbar, daß es die Diagnose einer aplastischen Anämie mit Sicherheit gestattet. Nur der Morbus Biermer besitzt dieselbe Trias, wenn auch meist in geringerer Ausprägung. Jedoch macht das Fehlen der wesentlichen perniziösen Symptome wie des typischen Megaloblastenmarks, der HUNTERSchen Glossitis, der Achylia gastrica, der viel stärkeren hämolytischen Erscheinungen sowie der Nervensymptome und nicht zuletzt das Versagen der Lebertherapie eine sichere Unterscheidung stets möglich. Mit dieser Feststellung entfallen auch alle die früher behaupteten Beziehungen der aplastischen Anämie zum M. Biermer. Es handelt sich hier um völlig wesensverschiedene Erkrankungen des Knochenmarks, die keinerlei Übergänge untereinander aufweisen. Niemals ist die aplastische Anämie ein Endzustand des Morbus Biermer.

Vielleicht etwas schwieriger ist die Abgrenzung gegenüber der WERLHOFSchen Krankheit, wenn diese mit einer starken Anämie einhergeht. Doch zeigt der akute Werlhof so gut wie immer eine Leukocytose, und nur die chronische WERLHOF-Erkrankung kann manchmal mit niedrigen Leukocytenwerten einhergehen. In diesem Falle liegt dann auch die Trias: Anämie, Leukopenie und Thrombopenie vor. Doch ist die WERLHOF-Anämie stets eine chronische Blutungsanämie und damit von hypochromem Charakter; sie spricht vorzüglich auf eine richtige Eisenbehandlung an, in deren Gefolge dann auch die Leukocytenzahlen normal werden. Im übrigen bestehen zwischen WERLHOFScher Erkrankung und Panmyelophthase ebensowenig Übergänge wie zwischen letzterer und perniziöser Anämie. Auch hier handelt es sich um völlig wesensverschiedene Vorgänge. Kommt ein scheinbarer WERLHOF-Fall, der in Panmyelopathie übergeht, zur Beobachtung, dann lag sicher kein echter Werlhof, sondern einer jener seltenen Fälle vor, in denen die Schädigung des plättchenbildenden Apparates das erste Symptom der Panmyelophthase ist, wie es bei manchen Benzolfällen zu beobachten ist.

Die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten gegenüber Leukämien wurden bereits oben bei Besprechung der Ätiologie eingehend erörtert. Eine Unterscheidung, namentlich gegenüber der aleukämischen Myeloblastose kann hier völlig unmöglich sein und ist wahrscheinlich auch problematisch, weil in diesen Fällen eine genetische Verwandtschaft der beiden Erkrankungen vorliegt.

Jede Feststellung einer Panmyelophthase darf sich niemals mit dieser Diagnose begnügen, sondern muß nach der Ätiologie forschen, die deshalb so ausführlich dargestellt wurde.

Therapie. Da das oft jahrelang vorausgehende Frühstadium einer Panmyelopathie meist noch reversibel ist, das fortgeschrittene akutere Stadium meist nicht mehr, so kommt alles auf eine rechtzeitige Erkennung einer beginnenden Aplasie und auf die Auffindung der Ursache an. Eine sorgfältige und fortlaufende

Kontrolle des Blutbildes mit besonderer Berücksichtigung der Leukocyten und Thrombocyten ist vor allem in gewerblichen Betrieben, in denen Aplasie erzeugende Gifte Verwendung finden, ein unbedingtes Erfordernis. Die wesentlichste Maßnahme der Behandlung muß selbstverständlich die Beseitigung der Noxe sein. Man wird in allen Fällen sämtliche zur Aplasie führenden Gifte fernhalten, auch wenn sie im vorliegenden Einzelfall nicht als Ursache bekannt sind; doch möchte ich nicht so weit gehen, daß man etwa die Behandlung einer floriden Lues mit Rücksicht auf die mögliche schädliche Wirkung des Salvarsans ablehnt. Wie schon erwähnt, sah ich eine schwere Panmyelopathie bei einem Luetiker unter Salvarsanbehandlung abheilen. Große Vorsicht erscheint auch mit der Anwendung von Röntgen- oder Radiumstrahlen am Platze. Aus der Erkenntnis heraus, daß es häufig das Zusammenwirken von Infekt und Gift ist, welches das Krankheitsbild verursacht, wird man vorliegende Infektionen frühzeitig radikal behandeln. Das gilt auch für orale Infektionsherde, deren Entfernung, soweit keine hochgradige hämorrhagische Diathese besteht, geboten ist. Es ist übrigens erstaunlich, wie gut selbst schwere Panmyelophthisen eine Tonsillektomie überstehen, und wir haben mehrfach danach, ähnlich wie bei der Milzexstirpation, eine Belebung der Knochenmarkstätigkeit gesehen (W. H. VELL), die allerdings nicht lange vorhält.

Unter den Behandlungsmitteln stehen Bluttransfusionen an erster Stelle. Sie sind in diesen Fällen als eine Substitutionstherapie für das nur mehr wenig tätige Knochenmark aufzufassen. Es gelingt damit immer den Erythrocyten- und Hämoglobinspiegel für einige Zeit zu heben. Das Erreichte geht jedoch immer wieder infolge des ständigen, wenn auch nicht sehr gesteigerten Blutabbaus verloren. Durch immer wieder neue Blutübertragungen können die Fälle oft über viele Monate bis Jahre gehalten werden. Den Rekord stellt wohl der Fall von HURST und KARK dar, welcher mit 290 Transfusionen 11 Jahre am Leben erhalten werden konnte, bis er allmählich unter den Zeichen einer Hämochromatose und allergischer Reaktionen wie Erbrechen, Durchfälle, Kollaps, Anurie zugrunde ging. Die Herausbildung einer Überempfindlichkeit auch gegen gruppengleiches Blut, die dann zu einem beschleunigten Abbau der Erythrocyten führt, scheint der Transfusionsbehandlung früher oder später ein Ende zu setzen. Deshalb gehe man mit Transfusionen sparsam um. In solchen lang hingehaltenen Fällen sieht man schließlich oft nur mehr körperfremde Erythrocyten des Empfängers in der Blutbahn (LUSENA). Man soll trotz des immer wieder erneuten Absinkens der Blutwerte den Mut zur Weiterbehandlung nicht sinken lassen. In seltenen Fällen konnten damit doch noch Dauererfolge erzielt werden. So schildert BIRK eine Dauerheilung nach 40 Blutübertragungen. Ob die Übertragung von ultraviolett bestrahltem Blut oder von Fieberblut (LAINER), wobei der Spender 4—5 Stunden vor der Blutentnahme 15 ccm Milch intraglutäal gespritzt erhält, besseres leistet als gewöhnlich Transfusionen, ist bei der aplastischen Anämie nachzuprüfen. Der Vorschlag SCHRETTENMAYR'S Knochenmarkssaft von Gesunden oder Rekonvaleszenten, intramuskulär zu injizieren, erscheint eines Versuches wert. Dieses Verfahren hat sich ihm bei resistenten Malaria- und Wurmanämien sehr bewährt.

Außer den Bluttransfusionen ist eine große Zahl von Mitteln zur Behandlung der Knochenmarksaplasie empfohlen worden: Neben den antianämischen Mitteln wie Eisen, Arsen und Leberextrakten wurden Nukleotide (Nukleotrat, „Nordmark“), Adrenalininjektionen (GIBSON), Detoxin (TOENISSEN und BECKER), ferner die verschiedensten Vitamine, besonders A-, B-Komplex und C, sowie Kupferpräparate angewandt. Nach den Untersuchungen von MILLER und RHOADS, ferner von GYÖRGY und Mitarbeitern, sowie von BALZAR und GIOVANNI scheint im B₂-Komplex ein vielleicht auch bei Aplasien wirksamer, unbekannter

Reifungsfaktor enthalten zu sein. Ich gebe seit langem reichlich Hefe und Hefeextrakte, wie ich glaube mit etwas Nutzen.

Die von verschiedenen Seiten vorgeschlagene Milzexstirpation hat meines Erachtens nur dann Sinn, wenn dieses Organ am Zustandekommen der Aplasie pathogenetisch beteiligt ist, wenn also eine splenopathische Markhemmung (s. u.) vorliegt. Dieser Fall ist bei Vorhandensein eines größeren Milztumors, beim Auftreten von Magenblutungen oder eines Ascites anzunehmen. In den nicht splenopathischen Fällen halte ich die Splenektomie für völlig kontraindiziert, wenn auch vorübergehende Besserungen danach gesehen worden sind (GOTTLIEB).

In der überwiegenden Mehrzahl aller voll ausgeprägten Fälle von aplastischer Anämie lassen meist alle therapeutischen Maßnahmen im Stich, und der Exitus kann höchstens hinausgeschoben, aber nicht mehr verhindert werden.

II. Die osteosklerotischen Anämien.

Als eine besondere Form von aplastischer Anämie seien die mit osteosklerotischen Prozessen verknüpften Bluterkrankungen hier angeführt, deren Natur noch umstritten ist. Sie scheiden sich nach dem klinischen Bilde in 2 große Gruppen, nämlich in die bei Kindern vorkommende eigentliche Marmorknochenkrankheit von ALBERS-SCHÖNBERG und in die bei Erwachsenen beobachteten osteosklerotischen Anämien, die scheinbar mit den verschiedensten Bluterkrankungen verknüpft auftreten.

1. Die infantile Form: Typ ALBERS-SCHÖNBERG (eigentliche Marmorknochenkrankheit).

Im Jahre 1904 beobachtete ALBERS-SCHÖNBERG bei einem 26jährigen Manne, der aus geringfügigster Ursache sich einen Bruch beider Oberschenkel zugezogen hatte, im Röntgenbild eine völlige Aufhebung der normalen Knochenstruktur. Spongiosa und Corticalis waren nicht zu unterscheiden; vielmehr schien der ganze Oberschenkelknochen ohne jede Strukturzeichnung und nur mit der Andeutung einer Markhöhle. Der ganze Knochen erschien in seiner gesamten Ausdehnung „wie aus Marmor gebildet“. Dieselbe Veränderung fand sich an allen übrigen Knochen (Abb. 294). Nur an den Fußwurzelknochen und in den proximalen Hälften der Metatarsen war noch etwas Struktur zu erkennen. Die Proc. clinoid. post. der Sella turcica bestanden aus einem derben keulenförmig aufgetriebenen Knochenvorsprung, wodurch die Sella eingeengt wurde. Auch die Gesichtsknochen zeigten die marmorne Beschaffenheit. Die Schädeldecke war dagegen normal. Die Veränderung betraf das ganze Skelet gleichmäßig. In den Diaphysen der Knochen der Hände und Füße, der Fibula und Rippen waren parallel verlaufende Bänder erkennbar, die möglicherweise besonders dichten Kalkablagerungszonen entsprechen. Die Vorgeschichte dieses Falles ergab eine Lues beider Eltern. Beim Kranken selbst war die WaR. ebenfalls positiv, ohne daß andere Zeichen von Lues bestanden hätten. Die Vorgeschichte war durch zahlreiche Knochenbrüche, der erste bereits mit 4 Jahren, ausgezeichnet. Im Blutbild bestand eine hochgradige Anämie von 30% Hb, 5800—6400 Leukocyten mit relativer Lymphocytose; besonders auffällig waren die zahlreichen kernhaltigen Roten bis zu einem Verhältnis 1 auf 17 Leukocyten, darunter zahlreiche pathologisch entartete, als „Megaloblasten“ bezeichnete Formen. An den inneren Organen fand sich eine beträchtliche Vergrößerung von Leber und Milz, sowie eine Schwellung der Lymphdrüsen. Der von REICHE

bis zum tödlichen Ende verfolgte Fall bot in den späteren Jahren eine immer mehr zunehmende Anämie. In den Jahren 1915—1924 kam es wiederholt zu Nasen- und Hämorrhoidalblutungen. 1922 erfolgte die 18. Spontanfraktur; aber sämtliche heilten auffallend leicht ab und bildeten einen guten Callus. 1924 begannen Nekrosen im Unterkiefer, später auch im linken Oberkiefer mit Sequesterbildung. Die Anämie erreichte 1926 einen Grad von 10% Hb., dabei stets kernhaltige Rote, besonders auch pathologische Megaloblasten im peripheren Blut! Außerdem starke Polychromasie, basophile Punktierung, mäßige Poikilocytose, Urobilinogen im Harn positiv! Der Kranke starb im 49. Lebensjahr. Die Autopsie (GERLACH) ergab eine ziemlich hochgradige Hämosiderose in Leber, Milz und Lymphdrüsen, ferner in diesem Organ auch kleine Blutneubildungsherde und eine starke Erythrocytenphagocytose!

Im Anschluß an die erste Schilderung von ALBERS-SCHÖNBERG sind zahlreiche weitere kindliche Fälle (bis 1938 etwa 25 Fälle nach CONRAD) beobachtet worden, so von SICK, LOREY und REYE, SCHULZE, KRAUS und WALTER, ALBRECHT und GEISER, FANCONI, VERCO u. a.). Sie stimmen alle darin überein, daß der Beginn der Erkrankung bereits in die früheste Kindheit fällt; ja in mehreren Fällen scheint die Erkrankung bereits intrauterin begonnen zu haben (KRAUS und WALTER, ALBRECHT und GEISER). Mehrfach wurde familiäres Vorkommen beobachtet, dagegen keine sichere Heredität. Stets ist die Knochenerkrankung durch Spontanfrakturen gekennzeichnet. Wiederholt wurden auch Verbiegungen und kolbenförmige Verdickungen an verschiedenen Knochen gesehen. Typisch ist ferner die Einengung der Sella turcica, die mehrfach zu Opticusatrophie geführt hat. In der Mehrzahl der Fälle tritt der Exitus schon in der Kindheit ein. Die Anämie ist kein absolut konstantes Symptom, noch weniger der Milztumor, der allerdings in den meisten Fällen sehr groß war. Im Röntgenbild aller Fälle imponiert die totale Marmorierung, sowie die weitgehende Einengung der Markhöhle. Als besonders charakteristisch gelten die Querbänder in den Metaphysen. Eineluetische Infektion spielt in der Mehrzahl der Fälle keine Rolle, so daß die ätiologische Bedeutung der Lues auch in dem ALBERS-SCHÖNBERG'schen Falle fraglich erscheinen muß.



Abb. 294. Echte Marmorknochenkrankheit [bei Kindern] (Nach FANCONI.)

2. Die osteosklerotische Anämie der Erwachsenen (Typ HEUCK-ASSMANN) (sekundäre Osteosklerosen bei Blutkrankheiten).

Bereits 1879 fand HEUCK bei einer Leukämie eine diffuse Osteosklerose der Knochen. Dieses selbe Zusammentreffen wurde später von SCHMORL, SCHWARZ, NAUWERCK und MORITZ beobachtet. 1907 berichtete ASSMANN über 4 Fälle bei Erwachsenen, die neben einer allgemeinen Osteosklerose ein anämisches, aber nicht leukämisches Blutbild zeigten, sowie bestimmte Knochenmarksveränderungen und eine mehr oder minder deutliche Hyperplasie der anderen blutbildenden Organe aufwiesen. Später sind zahlreiche weitere Fälle dieser Art beschrieben worden (GRASSER, LESZLER, APITZ, CHAPMANN, OVERGAARD, M. B. SCHMIDT, GRIESHAMMER u. a.). Bei diesen Erwachsenenfällen fehlen fast immer die Spontanfrakturen (ausgenommen im Falle GRASSER), sowie die Deformierungen des Knochens. Es kommt deshalb auch meist nicht zu einer solchen Einengung der Sella turcica, daß Schädigungen des Sehnerven entstehen. Die Knochenveränderungen werden also meist zufällig im Röntgenbild oder bei der Autopsie entdeckt. Die osteosklerotische Neubildung erfolgt vorwiegend im Innern des Knochens in Form einer Verdichtung der Spongiosa. Die Diploeschicht im Schädelknochen wird reduziert und verschwindet oft völlig. Die mit der Osteosklerose zusammen auftretenden Blutveränderungen wurden bei den verschiedenen Fällen als aplastische Anämie, als Polycythämie, oder als aleukämische oder leukämische Myelose beschrieben. Wir werden bei Betrachtung der Pathogenese sehen, daß hier wahrscheinlich nicht verschiedene Blutkrankheiten, sondern nur verschiedene Ausdrucksformen ein und desselben Geschehens vorliegen. Immer ist die Erkrankung von einem erheblichen Milztumor begleitet. Daneben kommen Lebervergrößerungen und Lymphdrüenschwellungen vor. Der folgende, von mir selbst beobachtete Fall, bei dem auch eine Knochenmarks- und Milzpunktion durchgeführt wurde, mag das geschilderte Krankheitsbild illustrieren:

Der 61jährige Reichsbahninspektor begab sich wegen eines heftigen Schnupfens im Januar 1939 zum Arzte, der eine stark beschleunigte Blutkörperchensenkung, eine Schwellung der Milz und einen Subikterus feststellte. Er wurde mit Leber- und Eisenpräparaten, sowie mit Vitamin C behandelt. Er fühlte sich daraufhin besser und konnte seiner Arbeit nachgehen. Ein Jahr später fiel die starke Blässe auf und er wurde mir zur Klärung der Diagnose überwiesen.

Die Untersuchung ergab als Hauptbefund einen sehr großen Milztumor, der sich ziemlich hart anfühlte und bis zum Nabel reichte. Aussehen anämisch, aber keineswegs kachektisch. Großer kräftiger Mann (1,80 m und 96 kg Gewicht). Im Blutbild 67% Hb, 3,4 Millionen Ery., F.I. 1,0, Leuko. 5500, davon 2% Myelocyten, 5% Jugend., 9% Stab., 48% Segment., 3% Eo., 2% Baso., 12% Mono., 18% Lympho. Vereinzelt Normoblasten, zahlreiche punktierte Erythrocyten, deutliche Polychromasie, starke Anisocytose. Bilirubin im Blutserum leicht vermehrt (Eb. 1,21). Im Harn Spuren von Albumen, starke Urobilinogenreaktion. Bei der Sternalpunktion fiel auf, daß sehr große Kraft zum Durchstoßen der Knochenschale angewandt werden mußte. Der Markausstrich ergab einen weitgehenden Schwund des leukopoetischen Markanteils. Dagegen fanden sich zahlreiche Erythroblasteninseln mit kernhaltigen Roten in allen Reifungsstadien, sowie Riesenzellen. Die Milzpunktion lieferte dasselbe Bild. Im wesentlichen fanden sich im Milzausstrich kernhaltige Rote, zum Teil pathologische Erythroblastenformen, sowie Normoblasten, ferner Riesenzellen neben zahlreichen Milzretikulumzellen. Zellen der Granulocytenreihe waren nur vereinzelt nachweisbar. Die Röntgenuntersuchung der Knochen ergab eine allgemeine, ziemlich hochgradige Osteosklerose (Abb. 295), besonders deutlich am Becken, Wirbelsäule, Oberschenkel und Schädel. Zeichen von Frakturen fanden sich nirgends; auch aus der Anamnese war nichts über Spontanfrakturen zu erfahren.

Der dargestellte Fall stimmt weitgehend mit den Fällen II und III von ASSMANN, ferner mit dem pathologisch-anatomisch genau durchuntersuchten Fall von M. B. SCHMIDT, sowie mit den Fällen von LESZLER, GRASSER, CONRAD,

APITZ, STORTI und KLIMA überein. Charakteristisch ist die Trias: Allgemeine Osteosklerose, Milztumor und ein Blutbild, das man früher meist als *aleukämische Myelose* aufgefaßt hat. Typisch dafür ist die Anämie und die verhältnismäßig geringe Zahl von Leukocyten, die aber eine starke Linksverschiebung bis zu den Myelocyten aufweisen. Besonders auffällig in den meisten Fällen ist das Vorhandensein kernhaltiger Roter im peripheren Blut, oft in pathologischen, megaloblastenartigen Formen. Die Sternal- und Milzpunktion deckt in unserem Falle einen besonders wichtigen Befund auf: Es fand sich eine Wucherung der kernhaltigen Roten in Knochenmark und Milz mit ausgesprochener Aplasie der weißen Blutbildung. Es handelt sich also nicht um eine gewöhnliche Myelose, sondern um das, was die Italiener *erythrämische Myelose* und was wir besser *Erythroblastose* nennen. Diese ist oft auch, wie in unserem Falle, von einer starken Vermehrung der Riesenzellen begleitet. Auch der von KLIMA mitgeteilte 2. Fall ist als Erythroblastose aufzufassen, denn er zeigt im Knochenmark ein Überwiegen der kernhaltigen Roten über die weiße Blutbildung (57 R : 43 L).

Pathogenese. Bei Erörterung der Pathogenese steht seit Kenntnis der osteosklerotischen Anämien die Frage nach dem primären Vorgang im Mittelpunkt

des Interesses. Eine primäre Erkrankung des Knochensystems wird ziemlich einheitlich von allen Autoren abgelehnt und wird höchstens bei den kindlichen Fällen, also bei der eigentlichen Marmorknochenkrankheit diskutiert. Meist wird die Knochenkrankung als eine sekundäre Folge der Blutkrankheit angesehen, sei es als eine Art Vernarbungsvorgang (v. BAUMGARTEN) oder als Reaktion auf die primäre Markerkrankung (CLAIRMONT und SCHINZ). M. B. SCHMIDT dagegen ist der Meinung, daß die Knochen- und Bluterkrankungen als koordinierte Vorgänge aufzufassen seien. Will man die verschiedensten bei Osteosklerose beobachteten Bluterkrankungen unter dem Gesichtswinkel einer einheitlichen Erklärung betrachten, so kommt man in der Tat zu der Auffassung koordinierter Vorgänge. Man muß annehmen, daß der Erkrankung ein



Abb. 295. Osteosklerotische Anämie.

pathologischer Fehldifferenzierungsprozeß des Retikulums zugrunde liegt, das einerseits zu Bindegewebsbildung und osteoblastischer Wucherung, andererseits zu erythroblastischen Fehlbildungen führt. Wie so häufig, entstehen auf dem Boden der Fehldifferenzierung ungehemmte Wucherungen nicht nur im Mark, sondern auch extramedullär in Leber und Milz. Aber nur im Mark kann ein Teil der Retikulumzellen osteoblastische Fähigkeiten entwickeln, während außerhalb desselben eine erythroblastische Wucherung oft gleichzeitig mit Riesenzellenbildung, seltener eine leukoblastische Wucherung einsetzt. Die Vorstellung einer primären pathologischen Fehldifferenzierung der Stammzellen erklärt auch die an manchen Stellen zu beobachtenden Markaplasien, die dort entstehen, wo die Fehlentwicklung der Retikulumzellen zur Bindegewebs- und Knochenentwicklung auf Kosten der Bildung von Parenchymzellen führt. Wäre die Knochenbildung nur eine Reaktion auf die Parenchymerkrankung des Marks, dann müßten wir sie viel häufiger beobachten; aber wir sehen sie nur in den seltensten Fällen. Das Heer der Leukämien, der Polycythämien oder der Panmyelophthisen zeigt nicht die Spur einer osteosklerotischen Markreaktion. Bei Polycythämien ist im Gegenteil eine Rarefizierung des Knochens nachweisbar. Die Annahme einer primären Fehldifferenzierung erklärt auch die Entstehung der fast immer vorhandenen Anämie am besten. Diese ist, wie schon M. B. SCHMIDT klar gezeigt hat, keinesfalls Folge der mechanischen Einengung der Markräume. Vielmehr findet sich manches Zeichen eines gesteigerten Blutzufalls, so die Hämösiderose in Leber und Milz, der häufig erhöht gefundene Bilirubin Spiegel im Blutserum, die erhöhte Urobilinogenausscheidung und nicht zuletzt die regenerativen Zeichen im Blutbild. Es ist anzunehmen, daß die Fehldifferenzierung zur Produktion minderwertiger Erythrocyten führt, die rascher als normal der Hämolyse zum Opfer fallen. In ähnlicher Weise hat neuerdings DUESBERG die Entstehung der Anämie bei Erythroblastosen erklärt. Die Fehldifferenzierung der Erythroblasten kommt auch morphologisch bei den osteosklerotischen Anämien zum Ausdruck. Viele Untersucher berichten von Megaloblasten, wie sie sonst nur bei perniziöser Anämie beobachtet werden. Auch ich habe bei Erythroblastosen megaloblastenähnliche Zellen mit pathologischem Kernbau gesehen. Daß es bei starker Wucherung der Erythroblasten auch zur Polycythämie kommen kann, ist verständlich und auch bei nicht osteosklerotischen Erythroblastosen beobachtet, ebenso wie ein späterer Übergang in leukämische Bilder. So lassen sich auf dieser *Theorie der Fehldifferenzierung* alle beobachteten Erscheinungen im Blutbild und am Knochen bei den osteosklerotischen Anämien zwanglos erklären. Es liegt also eine Art polyblastischer Retotheliose vor, die gewöhnlich nach der osteoblastischen und erythroblastischen Richtung geht, manchmal aber auch eine leukoblastische und häufig auch eine megakaryoblastische mit einschließt. Der ätiologische Boden, auf dem sich diese Bildungen entwickeln, ist wahrscheinlich derselbe wie bei den Leukosen.

Ob ein grundsätzlicher Unterschied zwischen dem infantilen und dem Typ der Erwachsenen besteht, erscheint mir zweifelhaft. Das klinische Bild der infantilen Fälle kann durch die besonderen Verhältnisse des wachsenden Knochens bedingt sein. Übrigens zeigt der von GRASSER mitgeteilte Fall, daß auch beim Erwachsenen Spontanfrakturen vorkommen, so daß diesem Symptom keine prinzipielle Bedeutung für die Unterscheidung dieser beiden Formen zuzusprechen ist. Andererseits zeigen diese Spontanfrakturen, daß sich die Folgen der Fehldifferenzierung nicht nur in einer minderwertigen Erythroblastenbildung, sondern auch in einer minderwertigen Knochenbildung äußern.

Prognose und Verlauf liegen von Fall zu Fall verschieden. Während die Fälle ASSMANNs nur eine Krankheitsdauer von wenigen Monaten zeigten, bestand

die Erkrankung im Falle M. B. SCHMIDTs etwa 2 Jahre. Der von mir beobachtete Fall hat sich in 2jähriger Beobachtung nahezu unverändert gehalten; der Fall von GRASSER zeigte schon 16 Jahre vorher die ersten Zeichen von Osteosklerose und der ALBERS-SCHÖNBERGSche Fall, der schon mit 4 Jahren die erste Spontanfraktur hatte, erreichte sogar ein Alter von 49 Jahren. Die Erkrankung kann also, ähnlich wie die Leukämien akut und bösartig oder chronisch und relativ gutartig verlaufen. Ein tödlicher Endausgang scheint allerdings immer unvermeidbar.

Die *Therapie* kann leider nur eine symptomatische sein und ist nach den bei der aplastischen Anämie gegebenen Richtlinien zu gestalten. Vor einer Splenektomie oder einer Röntgenbestrahlung der Milz ist zu warnen. Die Neigung zu aplastischen Vorgängen macht die Fälle besonders strahlensensibel, wie auch KLIMA betont. Mit einer allgemein roborierenden Behandlung, mit Gaben von Eisen, Leberextrakten oder Vitamin C glaube ich noch immer am meisten zu nützen. In meinem Fall konnte ich mit Leber jeweils die Erythrocytenzahl, mit Eisen den Hb-Gehalt steigern.

III. Die splenopathische Markhemmung. Die Anaemia splenica oder der Morbus Banti (Pseudobanti).

Bereits 1882 hat BANTI unter der Bezeichnung „Anaemia splenica“, die er von GRETSCHEL aus dem Jahre 1867 übernommen hatte, Fälle veröffentlicht, deren Kennzeichen ein beträchtlicher Milztumor und eine zunehmende tödliche Anämie waren. Anatomisch zeigte die Milz bedeutende Strukturveränderungen des Retikulums im Sinne einer *Fibroadenie*. Auch in der Leber fanden sich Parenchymzellentartungen und zuweilen auch eine ziemlich leichte Hyperplasie des interlobulären Bindegewebes. Später hat BANTI (1894) sein bekanntes Krankheitsbild, eben die BANTISCHE Krankheit, aufgestellt, deren anämisches Stadium mit der beschriebenen Anaemia splenica weitgehende Ähnlichkeit zeigt, so daß er glaubt, daß die Anaemia splenica möglicherweise nur ein besonderes Stadium der BANTISCHEN Krankheit sei. Auf jeden Fall erwies sich bei beiden Krankheitsbildern die Anämie als direkte Folge der Splenomegalie. „Diese Behauptung wird, außer durch die klinischen Vorgänge auch durch den am Menschen gemachten Versuch gestützt; denn die Splenektomie, auch wenn sie in Perioden vorgeschrittener Krankheit ausgeführt wurde, hat zu rascher und vollständiger Heilung der Anämie geführt.“ BANTI machte sich auch bereits Gedanken, in welcher Weise die Anämie entsteht. „Gewiß nicht, weil in der Milz eine blut erzeugende Funktion aufhört: Wir wissen heute, daß eine solche Funktion bei Erwachsenen nur vom Knochenmark ausgeht. Man kann auch nicht eine übermäßige Zerstörung roter Blutkörperchen in der Milz annehmen, denn es fehlt in dieser die hämatogene Pigmentierung, und die blutkörperchenhaltigen Zellen sind sehr selten. Man bemerke auch, daß die Pigmentablagerungen auch in anderen Organen fehlen, wo sie als Folge übermäßiger Blutzersetzung sich finden können. Demnach halte ich für die wahrscheinlichste Hypothese, daß die Anämie die Wirkung einer chronischen Vergiftung ist, deren Ausgangspunkt nur in der Milz liegen kann, weil, wenn diese beseitigt ist, die Anämie heilt.“

Einen weiteren Schritt in der Erkenntnis des hier vorliegenden pathogenetischen Mechanismus verdanken wir E. FRANK. Die genaue Untersuchung der Blut- und Knochenmarksveränderungen bei solchen klinischen Fällen vor und nach Splenektomie hat gezeigt, daß die Milz auf dem Wege einer besondern Fernwirkung die Entwicklung und Reifung der Zellen im Knochenmark

hemmt. Aber in den Vorstellungen FRANKS ist es nicht mehr ein Gift, sondern ein hormonartiger Stoff, der schon von der normalen Milz abgesondert wird. Er hemmt nicht nur die Bildung der roten Blutkörperchen, sondern noch mehr die Bildung der Weißen und der Blutplättchen. „Die splenopathische Hypoleukie oder Aleukie ist die Übertreibung und höchste Steigerung einer normalen Milzfunktion; schon in der Norm gibt es eine, wenn man will, inkretorische Milztätigkeit, die dauernd im Kleinen das leistet, was wir bei den „makrophagischen Milztumoren“ als schwer pathologische Aberration sehen.“ Diese Auffassung FRANKS fand in der Folgezeit mehr und mehr Anerkennung, und man schrieb die Hemmungswirkung der inkretorischen Tätigkeit der beim Morbus Banti und der Anaemia splenica stark gewucherten Retikuloendothelzellen zu (NAEGELI, W. SCHMIDT). M. B. SCHMIDT spricht von einer „depressorischen Hypersplenie“; doch fehlten dafür lange Zeit experimentelle Beweise. Erst in jüngster Zeit wurde das Problem auch von dieser Seite her in Angriff genommen. Wir haben bereits bei der Besprechung der Pathogenese des Morbus Werlhof von solchen experimentellen Versuchen berichtet (s. S. 562), aus denen auf eine Hemmungswirkung der Milz auf das Knochenmark mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit geschlossen werden kann. Vor kurzem haben nun BOCK und FRENZEL einen weiteren wichtigen experimentellen Baustein zu dieser Frage beigetragen. Sie unterbanden bei Kaninchen die Vena lienalis und die Vena coronaria ventriculi und zwangen so den Abstrom des Milzvenenblutes unter Umgehung der Pfortader und der Leber über die Vena gastroepiploica sinistra direkt in die Vena cava inferior. Der Effekt dieses Vorgangs auf das Blutbild war ein sehr eindrucksvoller: Es entwickelte sich eine wochenlang anhaltende ziemlich hochgradige Anämie mit Leukopenie und Thrombopenie. Die osmotische Resistenz der Erythrocyten war herabgesetzt. In den ersten 7 Wochen waren auch die Retikuloeyten vermindert. Die Leukopenie entstand auf Kosten der Granuloeyten, die um 50% abnahmen. Auch die Plättchenverminderung betrug etwa 50%. Während die Anämie nach 10 Wochen sich allmählich wieder ausglich, bestand die Leukopenie und Thrombopenie 35 Wochen unverändert fort. Nach dieser Zeit haben die Autoren durch starke Knochenmarksreize (Nukleotratinjektionen) die Störung allmählich zum Ausgleich gebracht. BOCK und FRENZEL deuten ihre Versuche so, daß die normale Milz Hemmungsstoffe für das Knochenmark absondert, die beim Durchfluß durch die Leber ihrer Wirkung beraubt werden. Ich muß allerdings dazu bemerken, daß bei diesen Versuchen auch die normale Blutzirkulation zwischen Magen und Leber beeinträchtigt wird, und daß so durch den Wegfall des Zustroms eines fördernden Stoffes zur Leber vom Magen aus die Störung der normalen Knochenmarksfunktion zustande kommen könnte. Es wäre ja denkbar, daß der wirksame Stoff erst in der Leber aus vom Magen kommenden Vorstufen gebildet wird, wobei es sich um einen Stoff handeln müßte, der nichts mit dem Antiperniciosastoff zu tun hat.

In der Klinik tritt uns die splenopathische Markhemmung häufig als Folge verschiedener primärer Erkrankungen im hepatolienalen System entgegen.

Sekundäre splenopathische Markhemmung. Den höchsten Grad dieser Störung erreichen die Blutveränderungen anscheinend bei der *Kala-Azar*. Bei dieser chronischen, fieberhaft verlaufenden Leishmaniose steht die Entwicklung eines außerordentlich großen Milztumors ganz im Vordergrund des Krankheitsbildes. Histologisch ist dieser durch eine starke Pulpahyperplasie bedingt. Hand in Hand mit der Entwicklung des Milztumors geht eine Abnahme der Granuloeyten, die sich bis zum vollkommenen Schwund, also bis zur totalen Agranuloeytose steigern kann. Auch die Blutplättchen nehmen an der Verminderung teil. Die Neigung der chronischen Kala-Azarkranken zu septischen Sekundärinfektionen und Nekrosen sowie zu Purpura und anderen hämorrhagischen

Erscheinungen werden mit der Entwicklung dieser splenomegal bedingten Aleukie in Zusammenhang gebracht.

Meist nicht so hochgradig, aber doch sehr deutlich ist die Hemmungsfunktion der Milz bei anderen Milztumoren. FRANK verweist hier vor allem auf den *Typhus abdominalis*, bei dem jedoch zweifellos auch direkte knochenmarkschädigende Wirkungen des Typhusgiftes eine wesentliche Rolle spielen. Viel eindeutiger ist die Wirkung der erkrankten Milz beim *abdominellen Lymphogranulom* erkennbar, da diese Erkrankung sonst gesetzmäßig mit Leukocytose einhergeht. Nur wenn Milz und Leber isoliert befallen werden, tritt immer eine Leukopenie in Erscheinung (SCHOUSBOE). Weitere leukopenische Milztumoren finden sich bei *chronischer Malaria*, bei der *BANGSchen Krankheit* und bei *luetischen Milztumoren*, bei Milztuberkulose (ENGELBRETH-HOLM), beim FELTY-Syndrom (CREMER, BREU und FLEISCHHACKER u. a.), ferner bei manchen Formen von *Lebercirrhose* mit und ohne Milztumor, beim *Morbus Gaucher* (HATYZKY) und bei der *Milzvenenthrombose*. In allen diesen Fällen findet sich in der Milz eine Vermehrung des Retikulums meist durch infektiöse aber auch andere Noxen verursacht. Die Vermehrung der Retikulumzellen ist sekundär von einer Bindegewebsvermehrung begleitet, was zu dem Begriff der *fibrösen Milztumoren* geführt hat.

Außer diesen symptomatischen Formen von splenopathischer Markhemmung gibt es aber Fälle, bei denen auch eine subtile Untersuchung eine primäre Erkrankung nicht findet, so daß das Syndrom: Fibröser Milztumor-Anämie-Leukopenie-Thrombopenie eine selbständige Gestalt annimmt, die in der Literatur meist unter der Bezeichnung Anaemia splenica oder Morbus Banti, auch Morbus Pseudobanti figuriert.

Primäre splenopathische Markhemmung = Anaemia splenica oder Morbus Banti (Pseudobanti).

BANTI beschrieb 1894 erstmals ein neues Krankheitsbild, das er Splenomegalie mit Lebercirrhose nannte. Er fand diese Krankheit einmal bei Jugendlichen, zum anderen auch bei Erwachsenen. Die Symptomatologie gliederte er in drei Stadien: 1. Anämisches Stadium, 2. Übergangsstadium, 3. Ascitisches Stadium. Zuerst tritt eine langsam zunehmende Milzvergrößerung auf, die anfangs völlig unbemerkt bleibt und vom Kranken meist zufällig entdeckt wird. Der Milztumor erreicht schließlich eine beträchtliche Größe, ähnlich der leukämischer Milzen; er hat eine glatte Oberfläche, abgerundete Ränder, ist schmerzlos und gut atemverschieblich. Nach dem Auftreten des Milztumors kommt es zu den Erscheinungen der Anämie. Im Blutbild findet sich eine gleichmäßige Verminderung der Erythrocyten und des Hämoglobins ohne regeneratoische Zeichen, sowie eine Leukopenie, keine Urobilinvermehrung im Harn. Dieses anämische Stadium dauert viele Jahre. Die Anämie ist während dieser Zeit völlig unbeeinflussbar.

Im Übergangsstadium tritt ein Subikterus von Haut und Skleren ein, die Harnmenge vermindert sich, Urobilin wird positiv. Daran schließt sich das ascitische Stadium mit Schrumpfung der Leber und Zunahme des Ikterus. Der Stuhl wird jedoch niemals entfärbt. Öfter bestehen Temperaturen, besonders abends. Der Verfall schreitet fort, und es kommt im Laufe von Monaten zum Exitus.

Pathologisch-anatomisch bestehen nach der BANTISCHEN Schilderung die wesentlichen Veränderungen in einer bedeutenden Vermehrung und Verdickung des Retikulums der stark vergrößerten Milz. Diese findet sich vor allem an den MALPIGHISCHEN Körperchen periarteriell in Form einer Verdichtung aus hyalinem

Bindegewebe, das sich nach der Peripherie des MALPIGHISCHEN Körperchens zu allmählich auflockert und am Rande in normales Gewebe übergeht (Abb. 296). In der Milzpulpa zeigen die feinen Venen ebenfalls Verdickungen der Endothelien, sowie eine perivaskuläre Verdickung des Retikulums. Auch das übrige Pulpanetz zeigt stark verdickte Retikulumfasern. Dieser Vorgang ist um so stärker, je älter die Krankheit ist, und es kann schließlich zu einer völligen fibrösen Umbildung der Milzpulpa kommen. Diesen ganzen Vorgang an Milzkörperchen und Pulpa bezeichnete BANTI als *Fibroadenie*. Außer den Milzveränderungen finden sich regelmäßig an der Milzvene und an den Pfortaderästen alle Zeichen eines atheromatösen Prozesses mit starker Verdickung der Intima sowie mit atheromatösen und verkalkten Herden und mit endophlebitischen Prozessen.

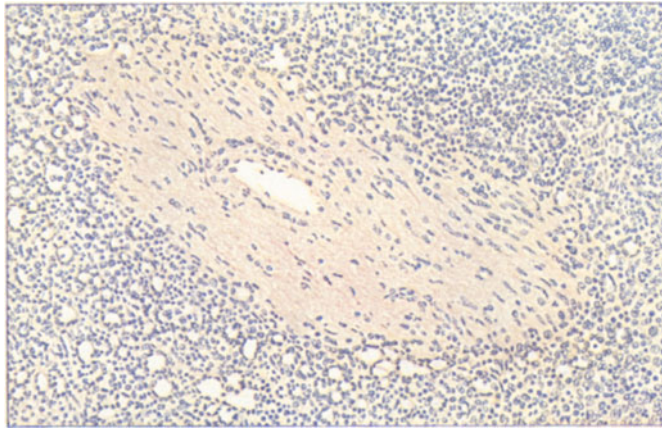


Abb. 296. Das Bild entstammt gleichfalls einem Milzschnitte, der mir von BANTI überlassen wurde; man sieht ein bereits vorgeschrittenes Stadium der Fibroadenie. III. Stadium der Fibroadenie. Fibroadenie der MALPIGHISCHEN Körperchen der Milz (nach BANTI; aus EPPINGERS hepatolienalen Erkrankungen).

Die Leber zeigt im ascitischen Stadium den typischen Befund einer ausgedehnten Cirrhose, jedoch nie mit der Hochgradigkeit einer LAËNNECSCHEN Cirrhose. BANTI betont jedoch ausdrücklich, daß die Lebercirrhose stets das Ende des ganzen Krankheitsvorganges sei. Im anämischen Stadium der Erkrankung wurde die Leber bei chirurgischen Eingriffen *normal* gefunden.

BANTI selbst erörtert eingehend die Beziehung dieser geschilderten Erkrankung zur Anaemia splenica und bekennt sich zu der Möglichkeit einer einheitlichen Auffassung.

Leider ist in der Folgezeit die BANTISCHE Krankheit ein Zielpunkt zahlreicher und fruchtloser Diskussionen von Pathologen und Klinikern geworden — ich nenne hier nur die Namen CHIARI, MINKOWSKI, NAEGELI, EPPINGER, — was dazu führte, das ganze Krankheitsbild überhaupt aufzugeben. EPPINGER kommt auf Grund des histologischen Studiums der deutschen und italienischen Fälle zu der Auffassung, daß es in Deutschland überhaupt keine Erkrankung gäbe, welche der Schilderung BANTIS anatomisch entspräche. So sprach man in der Folgezeit vielfach nur mehr von BANTISCHEM Symptomkomplex oder von Pseudobanti und bezog diese Bezeichnungen auch auf Krankheitsbilder, die zu dem scharf definierten klinischen Bilde BANTIS in keiner Weise mehr paßten, wie etwa auf die *splenomegalen Lebercirrhosen*. Bereits NAUNYN hat diese aber scharf vom eigentlichen Morbus Banti getrennt. Da NAEGELI nicht nur den Morbus Banti, sondern auch die Anaemia splenica ablehnte, weil er darunter nur die allgemeine und nichtssagende Verbindung von großer Milz und Anämie

verstand, so drohte das ganze Krankheitsbild der primären splenopathischen Markhemmung sich in Nichts aufzulösen. Diese Unmöglichkeit hat W. H. VELL richtig empfunden, wenn er 1932 in positiver Weise zur BANTISCHEN Krankheit an Hand von 12 eigenen Fällen Stellung nahm und ihren neuen jetzigen Inhalt scharf herausstellte. Unbekümmert um die Einzelheiten histologischer Milzbefunde, die nicht überwertet werden dürfen, *müssen wir heute unter BANTISCHER Krankheit oder Anaemia splenica einen primär auftretenden funktionellen pathogenetischen Mechanismus sehen, der in einer pathologisch gesteigerten Hemmungswirkung der stets vergrößerten Milz auf das Knochenmark ohne primäre Lebercirrhose besteht und histologisch in der Milz durch eine Wucherung des Retikulums mit Bindegewebsvermehrung gekennzeichnet ist.* Diese Definition geht sicher in manchem über das ursprüngliche BANTISCHE Bild hinaus, schafft aber einen einheitlichen Begriff für einen pathogenetisch einheitlichen Vorgang, der sonst namenlos bleiben müßte.

Auch in der anglo-amerikanischen Literatur ist man seit langem zu einer einheitlichen und positiven Auffassung der Anaemia splenica im Sinne einer Identifizierung mit dem Morbus Banti gekommen. So definiert OSLER (1920) die Anaemia splenica als eine primäre Erkrankung der Milz unbekanntem Ursprungs, charakterisiert durch progressive Vergrößerung, Anämie mit Neigung zu Blutungen und in einigen Fällen mit einer sekundären Lebercirrhose mit Ikterus und Ascites. Daß die Milz selbst Sitz der Krankheit sei, werde durch die Tatsache gezeigt, daß eine vollständige Wiederherstellung nach ihrer Entfernung möglich sei. ROLLESTON in London (1914) versteht unter Morbus Banti nur den Endzustand der Anaemia splenica; er faßt diese also als Frühstadium der BANTISCHEN Krankheit auf, das nicht immer von dem BANTISCHEN Endstadium abgelöst würde. Er charakterisiert die Anaemia splenica folgendermaßen: 1. chronische Splenomegalie ohne irgendeine nachweisbare Ursache, 2. Abwesenheit von Drüsenschwellungen, 3. chronische (meist hypochrome) Anämie, 4. Fehlen einer Leukocytose, meist mit Leukopenie, 5. Neigung zu zeitweisen abundanten Magen-Darmblutungen, 6. protrahierter Verlauf ohne Neigung zur Heilung. Letztere erfolge dagegen nach Splenektomie. Auch in Italien hat der Morbus Banti volle Anerkennung gefunden. GREPPI schlug dafür die Bezeichnung „Primäre, fibrös kongestive, kryptogenetische Splenomegalie“ vor. Ich glaube nicht, daß diese Bezeichnung sich einbürgern wird. Aber der Krankheitsbegriff als solcher muß bestehen bleiben, wollen wir nicht eine nicht seltene Zahl von Krankheitsfällen, die noch dazu einer ganz bestimmten Therapie zugänglich sind, ohne Bezeichnung lassen. Leider sind wir in Deutschland unter dem Einfluß der negativen Kritik vieler Autoren bereits so weit gekommen, daß selbst prominente Kliniker den Namen Morbus Banti aus Scheu, unwissenschaftlich zu erscheinen, nicht mehr anzuwenden wagen. Erfreulicherweise haben sich neuerdings die Kinderärzte, welche die jugendlichen Fälle von Morbus Banti nicht selten zu Gesicht bekommen, auf der 45. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde sehr positiv für den Morbus Banti ausgesprochen (DE TONI, FANCONI).

Symptomatologie. Die Erkrankung kommt in allen Lebensaltern vor. Der jüngste Kranke CHANEYS war $2\frac{1}{2}$ Jahre alt. Die Krankheit ist bei Jugendlichen häufig durch eine allgemeine Entwicklungshemmung charakterisiert (splenischer Infantilismus). Am häufigsten kommt die Krankheit im mittleren Lebensalter vor; das Durchschnittsalter der Erkrankung liegt bei den einzelnen Statistiken zwischen 30 und 40 Jahren. Die beiden Geschlechter sind gleich häufig befallen. Die Erkrankung beginnt schleichend und dauert viele Jahre. CHANEY gibt eine Durchschnittsdauer von 7 Jahren an. LUCCHI beschrieb einen Fall mit 20jähriger Dauer.

Die meisten Kranken kommen wegen Beschwerden von seiten der vergrößerten Milz zum Arzt. Sie klagen über Schmerzanfälle in der Milzgegend, über Seitenstechen, über Druck und Völlegefühl in der Magenenge und über die verschiedenartigsten Verdauungsstörungen, die man bei großen Milztumoren häufig findet. Nicht selten führt eine große, abundante Magenblutung die Kranken erstmals zum Arzt, der dann gewöhnlich eine Ulcusblutung annimmt, bis der Befund eines Milztumors auf die Besonderheit der Erkrankung aufmerksam macht. Die Anaemia splenica gehört nicht eigentlich zu den zehrenden Krankheiten. Die Gewichtsabnahme ist selbst nach jahrelangem Verlauf meist nur geringgradig. Häufig wird aber eine allgemeine Schwäche oder Mattigkeit angegeben. Manchmal macht die fahle, blaß-gelbe Hautfarbe der fortschreitenden Anämie zuerst auf das Leiden aufmerksam.

Bei der Untersuchung imponiert als wichtigster und konstantester Befund der *Milztumor*, der in allen Fällen nachweisbar ist. Seine Größe schwankt zwischen einer eben am Rippenbogen tastbaren Milz und zwischen Milzen, die bis ins kleine Becken reichen, so daß man zunächst eine Leukämie milz vor sich zu haben glaubt. Der Milztumor ist stets verschieblich, derb, glatt; eine Kerbe ist häufig fühlbar. Ein sehr charakteristisches Symptom der Erkrankung sind die meist mehrfach auftretenden *Magen-Darm-Blutungen*, für die sich anatomisch häufig kein Befund nachweisen läßt. Nur in den mit ausgesprochener Lebercirrhose kombinierten Fällen stammt das Blut manchmal aus geplatzten Ösophagusvaricen. In anderen Fällen liegen reine Schleimhautblutungen ohne organischen Befund vor. Unter dem Material CHANEYS litten 41 von seinen 69 Fällen an Blutungen. Bei 38 lag eine Hämatemesis vor, bei 27 wurden Blutstühle beobachtet. Die Blutungen sind oft lebensbedrohlich und zwingen zur Transfusion. Die nicht seltenen Schmerzanfälle in der Milzgegend sind durch *perisplenitische Prozesse* bedingt, die sich manchmal durch ein Reibegeräusch verraten.

Im Laufe der Erkrankung nimmt die *Leber* mehr oder weniger an dem Krankheitsprozeß teil. Im Frühstadium jedoch ist die Leber meist noch völlig unbeteiligt, und es gibt Fälle, bei denen sie dauernd unbeteiligt bleibt. An einer größeren Zahl selbst beobachteter Fälle konnte ich auch mit feineren Funktionsprüfungen keine Störung der Leberfunktion nachweisen. Ein von mir auch hinsichtlich des Blutfarbstoffwechsels eingehend untersuchter jugendlicher Fall sei im folgenden kurz wiedergegeben; er ist in der Arbeit VIELS ausführlich dargestellt.

Es handelt sich um einen 15jährigen Jungen, mit ausgesprochener Entwicklungshemmung und sehr großem Milztumor. Die Anämie war mit 33% Hb. und 2,3 Millionen Ery. ziemlich hochgradig, dazu Leukopenie von 4000 und leichte Thrombocytopenie von 150000. Der Blutfarbstoffwechsel ergab eine absolut verminderte Gesamturobilinausscheidung von 72 mg pro Tag; im Harn fanden sich nur 0,39 mg im Tag. Der Urobilinquotient lag unter 0,5%, war also außerordentlich tief, ebenso der Harnfarbwert von durchschnittlich F_0 0,5, ebenso der Serumfarbwert Eb 0,56. Die Leber erwies sich also im gesamten Farbstoffwechsel als völlig unversehrt. Tatsächlich ergab sich auch bei der Autopsie während der Splenektomie eine zarte, weiche und glatte Leber. Die Operation führte zu einem vollen Erfolg. Die in der Anamnese mehrfach angegebenen Magenblutungen, für die bei der Operation keine Ursache feststellbar war, verschwanden, und die gehemmte Entwicklung ging gut voran.

Bei dem großen Material, das CHANEY an der MAYO-Klinik gesehen hat, wurde bei jeder Splenektomie jeweils auch ein Leberstückchen zur mikroskopischen Untersuchung entnommen. Dabei ergaben sich allerdings häufiger Zeichen einer leichten bis schweren Hepatitis. In mehreren Fällen war jedoch die Leber auch bei subtilster mikroskopischer Untersuchung völlig normal. Makroskopisch war in den Fällen CHANEYS in etwas weniger als der Hälfte eine Cirrhose erkennbar. Mehrfach fand sich eine leicht vergrößerte Leber, doch ließen sich in dem Material CHANEYS keine Beziehungen zwischen Leber- und Milzvergrößerung feststellen. In etwa einem Drittel der Fälle kommt es im Endstadium zu Ascitesbildung. In diesen Fällen ist immer eine ausgedehnte

Lebercirrhose vorhanden. Sieht man die Fälle erst im Endstadium, so ist eine Unterscheidung gegenüber splenomegalen Cirrhosen meist nicht mehr möglich.

Im **Blutbild** findet sich in allen Fällen eine Anämie, meist von hypochromem Charakter. Letztere ist besonders dann ausgeprägt, wenn mehrere Magen-Darm-Blutungen erfolgt sind. Doch ist die Anämie keinesfalls nur durch die Blutungen hervorgerufen. Sie findet sich auch in Fällen, die noch keine Magen-Darm-Blutung durchgemacht haben. Daß bei ihrer Entstehung eine Hemmung der Knochenmarksfunktion mitwirkt, geht aus der die Anämie meist begleitenden Leukopenie hervor, die sich meist in mittleren Grenzen bewegt (3000—5000). Mehrfach ist mir auch die geringe Ansprechbarkeit des Knochenmarks nach einer größeren Blutung aufgefallen. Es fehlt die posthämorrhagische Retikuloeytose und Leukocytose. Auch die Blutplättchen sind meist etwas vermindert (100 000—200 000) und steigen nach einer Blutung nicht in normaler Weise an. Im Differentialblutbild sind nicht selten auch die Lymphocyten relativ und auch absolut vermindert.

Im **Knochenmark** fand ich in allen unseren Fällen eine Reifungshemmung mit Zunahme der unreifen Vorstufen bei im ganzen hyperplastischem Mark. Dasselbe fand RIPPES in einem Falle, sowie SCHOUSBOE.

Eingehendere **pathologisch-anatomische Untersuchungen der Milz** hat CHANEY an dem großen Material der MAYO-Klinik durchgeführt (69 Fälle). Um auch über die quantitativen Verhältnisse der Befunde Anhaltspunkte zu gewinnen, hat er eine statistische Variationskurve aufgestellt, worin der Normalzustand als 0, der Grad der Zunahme von Gewebe gegenüber der Norm mit +1 bis +5 und die Verminderung von Gewebe mit —1 bis —5 bezeichnet wird. Dabei ergab sich das in Abb. 297 wieder-gegebene Bild. Man sieht, daß in allen Milzen das Bindegewebe und Retikulumgewebe auf Kosten des lymphoiden Gewebes stark gewuchert sind. Der Ausdruck „fibröser Milztumor“ besteht also völlig zu Recht. Im einzelnen sind die feineren histologischen Befunde sehr wechselnd, so daß es kaum möglich erscheint, auf Grund solcher Untersuchungen eine weitergehende Scheidung des Krankheitsbildes durchzuführen. In manchen Fällen ist die Fibroadenie mehr um die Follikel, die (nach FOX) nach Größe und Zahl vermehrt sind, in wieder anderen mehr im Pulpagewebe vorhanden, oder es findet sich die Bindegewebs- und Retikulumvermehrung hier wie dort (Abb. 298). Manchmal findet sich eine ausgesprochene Hyperplasie der Sinusendothelien (W. SCHMIDT). Immer aber ist das Retikulumgewebe gegenüber dem lymphoiden Gewebe vermehrt, was die Anschauung, daß die Knochenmarkshemmung auf einer Überfunktion des retikulären Milzgewebes beruht, auch von anatomischer Seite aus rechtfertigt.

Die **Prognose** des Leidens ist stets sehr ernst. Ein großer Teil der Fälle geht an der zunehmenden Leber-Cirrhose im Laufe der Jahre zugrunde. Es gibt allerdings Fälle, bei denen die Cirrhotisierung der Leber ausbleibt und die auch ohne Behandlung auszuheilen scheinen (HOWELLS).

Die **Ätiologie** ist in der Mehrzahl der Fälle völlig unklar. Konstitutionelle erbmäßige Momente werden vielfach angeschuldigt, sind aber kaum beweisbar.

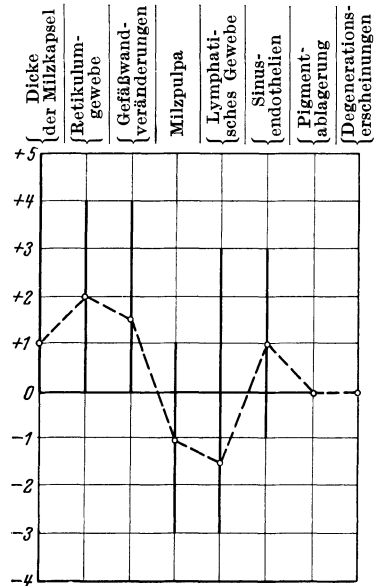


Abb. 297. Statistische Kurve der Milzbefunde bei Anaemia splenica. (Nach CHANEY.)

----- Durchschnittswerte aller Befunde.
Die senkrechten schwarzen Striche | geben die Streubreite der Befunde an.

In dem großen Material CHANEYS fanden sich dafür keinerlei Anhaltspunkte. Nur CERZA berichtet über kindliche familiäre Fälle. Es liegt nahe, an chronische Infekte zu denken, die vor allem vom Abdomen aus auf Milz und Leber einwirken. GUTZEIT und WENDT machen dafür vor allem chronische gastro-enteritische Prozesse verantwortlich. In dem großen Material der MAYO-Klinik fand sich

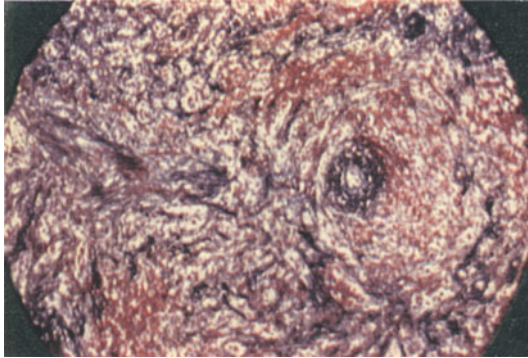


Abb. 298. Fibroadenie der Milz bei einem deutschen Fall von Morbus Banti (Präparat des pathologischen Instituts Jena, von einem unserer Fälle gewonnen).

unter 69 Fällen 11mal eine Erkrankung der Gallenblase, darunter 5mal Gallensteine. In 7 Fällen bestand eine Appendicitis, so daß also rund in einem Viertel aller Fälle ein chronischer Krankheitsherd des Bauchraums vorlag. VEIL macht auf die Bedeutung oraler Infektionsherde aufmerksam und konnte durch radikale Sanierung eine wesentliche Besserung erzielen. Es gibt aber viele Fälle, die jedes ätiologische Wahrscheinlichkeitsmoment vermissen lassen. Die viel angeschuldigte Lues spielte

in dem Material CHANEYS gar keine Rolle, und auch bei unseren Fällen war die Wa.R. immer negativ. In manchen Fällen scheint eine chronische kryptogentische BANG-Infektion dem Krankheitsbild zugrunde zu liegen.

Therapeutisch wird man zunächst durch konservative Maßnahmen versuchen, das Gesamtbefinden zu heben, durch Bluttransfusionen, Eisen- und Lebergaben der Anämie entgegen zu wirken, durch Vitamin C, Torantil, Insulin-Traubenzucker die Leber zu schützen, durch Ausrottung bestehender Infektionsherde in Tonsillen, Zähnen, Gallenblase dem Fortschreiten der Erkrankung entgegenzuwirken. Wenn alle diese Maßnahmen nicht zum Ziel führen, wird man sich die Frage der Milzexstirpation

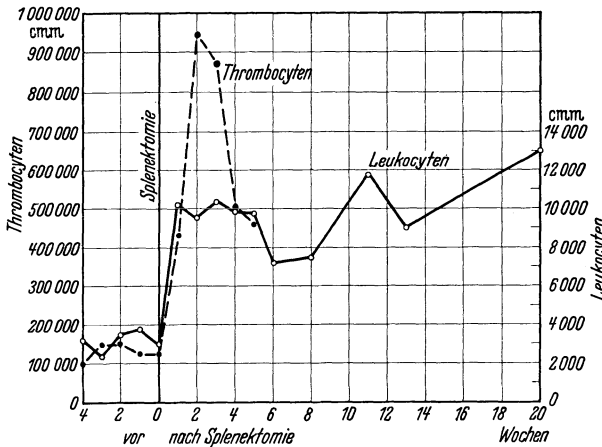


Abb. 299. Wirkung der Milzexstirpation beim Morbus Banti (Anämia splenica). (Eigene Beobachtung.)

vorlegen. Sie erscheint nur dann erfolgreich, wenn eine klinisch eindeutige Lebercirrhose noch nicht vorliegt, obwohl es Autoren gibt, die auch bei ausgesprochener Lebercirrhose noch zur Splenektomie raten.

Der Erfolg der Milzexstirpation ist zunächst immer ein günstiger; in allen Knochenmarkssystemen macht sich der Wegfall der splenopathischen Markhemmung bemerkbar: Die Leukopenie schwindet und macht einer oft langdauernden Leukocytose Platz, ebenso steigt die Thrombocytenzahl an (s. Abb. 299). Die Anämie, die oft monate- oder jahrelang jeder Behandlung trotzte, kommt jetzt rasch zur Ausheilung. Hand in Hand damit setzt eine

wesentliche Besserung des Gesamtbefindens ein. Bei kindlichen Fällen kommt die zurückgebliebene Entwicklung voran, und die Kräftigung der Gesamtkonstitution tritt erfreulich in Erscheinung. Freilich ist die Operation immer ein gefährlicher Eingriff, um so mehr, je älter und größer der Milztumor ist und je mehr perisplenitische Verwachsungen vorliegen. So schwankt die Operationsmortalität in den einzelnen Statistiken zwischen 10—20% (GIFFIN u. a.). Bei vorliegender Lebercirrhose ist die Mortalität stets höher als bei unversehrter Leber. Das Gesamtergebnis ist nach einer Zusammenstellung KRUMBHAAERS aus der gesamten Weltliteratur, die 293 Fälle von Anaemia splenica umfaßt, doch ein recht günstiges: 178 Fälle sind wesentlich gebessert, jedoch nur 35 Fälle endgültig geheilt bei einer Operationsmortalität von 40 Fällen, wozu noch 24 Spättodesfälle kommen. HOWELL fand nur 40% gebessert oder geheilt. FUKUCHI berichtet aus Japan über 24 operierte Fälle, wovon 5 an der Operation starben, 4 Fälle ungebessert und 15 Fälle nach einer Beobachtungszeit von 1 bis 6 Jahren als geheilt bezeichnet werden. Der Autor hat auch eingehende Nachuntersuchungen bei älter operierten Fällen vorgenommen und mehrfach noch 7—9 Jahre nach der Splenektomie völliges Wohlbefinden festgestellt. In unserem eigenen Material war ein Früherfolg immer unverkennbar. In mehreren Fällen machte aber die weiter fortschreitende Lebercirrhose dem Leben ein Ende. In einem besonders schweren Fall, der mit 10% Hämoglobin und 0,9 Millionen Ery. fast moribund in die Klinik kam, konnte eine monatelang durchgeführte konservative Behandlung nichts erreichen. Bluttransfusionen halfen nur vorübergehend. Die immer wieder neu auftretenden schweren Magen-Darm-Blutungen bedrohten das Leben stets wieder von neuem und machten alle Behandlungserfolge immer wieder zunichte. Erst die Splenektomie führte zu einer glänzenden Besserung. Es wiederholten sich zwar die schweren Magen-Darm-Blutungen auch in den ersten Wochen nach der Splenektomie noch mehrmals, was auch SCHMIEDEBERG berichtet. Nach mehreren Wochen hörten die Blutungen auf, und das Blutbild besserte sich kontinuierlich. Die folgenden Daten mögen den Wandel des Bildes zeigen.

Tabelle 28.

Blutbild

	bei der Aufnahme	4 Monate nach Splenektomie
Hämoglobin	10%	46%
Erythrocyten	0,96 Mill.	3,1 Mill.
Färbeindex	0,52	0,72
Leukocyten	1700	9600
Myelocyten	6%	1%
Jugend.	2%	1%
Stab.	8%	10%
Eo.	3%	16%
Baso.	1%	5%
Segment	57%	42%
Mono	1%	7%
Lympho.	22%	18%
Retikuloeyten	30 ⁰ / ₁₀₀	214 ⁰ / ₁₀₀
Thrombocyten	25000	578000

Wie man sieht, hat die Regeneration in allen 3 Knochenmarkssystemen in stärkstem Maße eingesetzt. Eine Nachuntersuchung ein halbes Jahr später ergab eine vollkommene Wiederherstellung des normalen Blutbefundes. 2 Jahre später hat die Nachfrage ergeben, daß der Pat. aus völligem Wohlbefinden heraus an einer neuen schweren Magenblutung akut verstorben ist. Man ersieht daraus, daß die Splenektomie zwar die Knochenmarkshemmung aufhebt, die anderen Krankheitserscheinungen aber, wie Zunahme der Lebercirrhose und die

zur Blutung führenden Kreislaufstörungen im Pfortadergebiet meist jedoch nicht grundsätzlich zu beseitigen vermag.

IV. Kombinierte hämolytische und depressorische Hypersplenie.

Wir haben eine zweifache wesensverschiedene Funktionsstörung der Milz im Sinne einer pathologischen Funktionssteigerung (Hypersplenie) kennengelernt: Einerseits eine krankhafte Steigerung der hämolytischen, d. h. erythrocyten-auflösenden Funktion, andererseits eine Hemmung der Zellbildung im Knochenmark. Bei beiden Funktionsänderungen findet sich anatomisch eine Vergrößerung des Gesamtorgans, welche vorzugsweise durch die Wucherung des Retikulumgewebes erzeugt ist. Die histologische Untersuchung ergibt heute noch keine Möglichkeit, diese beiden, klinisch sich so grundverschieden auswirkenden Funktionsstörungen der Milz zu trennen. Doch müssen letzten Endes verschiedene Teile des Retikulumzellsystems der Milz daran beteiligt sein, wenn man nicht annehmen will, daß die beiden so wesensverschiedenen und fast gegensätzlichen Funktionen in ein und derselben Zelle lokalisiert sind. Die klinische Erfahrung lehrt, daß im allgemeinen das Vorliegen der einen Störung die andere ausschließt. Die Anaemia splenica und der hämolytische Ikterus erscheinen meist als völlig verschiedene, ja gegensätzliche Krankheitsbilder. Und doch gibt es Fälle, in denen diese beiden Funktionsstörungen der Milz in einem einzigen Falle vereint sind, was freilich oft erst eine subtile hämatologische Untersuchung aufdeckt. Der folgende Fall gibt dafür ein Beispiel:

Es handelte sich um einen 39jährigen Rechtsanwalt, der bereits vor 5 Jahren die Klinik wegen einer akuten hämolytischen Anämie aufsuchte. Die Blutuntersuchung ergab damals 20% Hb. und 0,93 Millionen Ery., 10200 Leuko., 192⁰/₀₀ Retikuloeyten, stark positiv indirekten Serumdialyso, leicht verminderte Ery.-Resistenz und eine ausgesprochene Mikrosphärocytose, sowie einen Milztumor. Im Laufe der Jahre schwanden alle diese pathologischen Erscheinungen vollkommen, auch Mikrosphärocytose und Resistenzverminderung waren nicht mehr nachweisbar. Im Herbst 1940 trat jedoch im Anschluß an einen grippalen Infekt die hämolytische Anämie mit allen oben beschriebenen Zeichen sowie dem Milztumor erneut in Erscheinung. Neuartig in dem Bilde war jetzt jedoch eine ausgesprochene Leukopenie und leichte Thrombopenie, sowie das anfängliche Fehlen jeder erythropoetischen Regeneration; im peripheren Blut waren bei der Aufnahme keinerlei Retikuloeyten nachweisbar. Diesem peripheren Befund entsprach auch der Sternalmarkbefund: Es fand sich ein hyperplastisches Mark mit starker Reifungshemmung der Granuloeytenbildung, dazu eine Verminderung der Erythroblastenbildung ebenfalls mit starker Reifungshemmung (auf 100 Weiße kamen nur 2 Proerythroblasten und 3 Erythroblasten, Normoblasten fehlten völlig). Ich war auf Grund dieses Befundes schon geneigt, diesmal hinsichtlich der Restitutio eine schlechtere Prognose zu stellen als das letzte Mal, da außer der hämolytischen Funktionsstörung diesmal unzweifelhaft noch eine splenopathische Markhemmung dazugekommen war. Nach Bekämpfung des Infektes mit Albucid kam es jedoch zu einem plötzlichen Umschwung der Markfunktion: Es setzte plötzlich eine lebhafteste Erythroblastenbildung und -reifung ein, massenhaft tauchten jetzt Normoblasten auf; kurz, es entstand innerhalb weniger Tage ein Markbild, wie man es gewöhnlich beim hämolytischen Ikterus sieht. Im peripheren Blut trat jetzt eine hochgradige Retikuloeytenkrise in Erscheinung, und in den folgenden Wochen stiegen Erythrocyten und Hb. ununterbrochen zur Norm an. Nach etwa 6 Wochen war das rote Blutbild völlig wiederhergestellt. Die Reifungshemmung der Granuloeyten hielt jedoch auch jetzt noch an und dementsprechend auch die Leukopenie im peripheren Blut. Aber auch diese schwand in den nächsten Monaten mit dem Milztumor allmählich völlig.

Will man diesen seltenen Fall deuten, so muß man annehmen, daß auf einer wahrscheinlich konstitutionellen Basis ein Infekt das Retikuloendothel der Milz so aktiviert hat, daß eine hämolytische und depressorische Hypersplenie gleichzeitig entstanden ist. Durch den enormen Blutzerfall und vielleicht auch durch die therapeutischen Maßnahmen wurde die erythropoetische Reifungshemmung

zuerst durchbrochen. Später erfolgte mit Abheilung der Erkrankung auch die Lösung der granulopoetischen Reifungshemmung.

V. Die Agranulocytose. (Maligne Neutropenie, SCHULTZsche Agranulocytose.)

Definition. Die Agranulocytose stellt den rein ausgeprägten Sonderfall einer isolierten aplastischen Störung des Granulocytenapparates im Knochenmark dar. Diese Definition schließt also eine gleichzeitige Beteiligung der anderen Systeme, also das Vorkommen einer Anämie und Thrombopenie, aus. Bei der

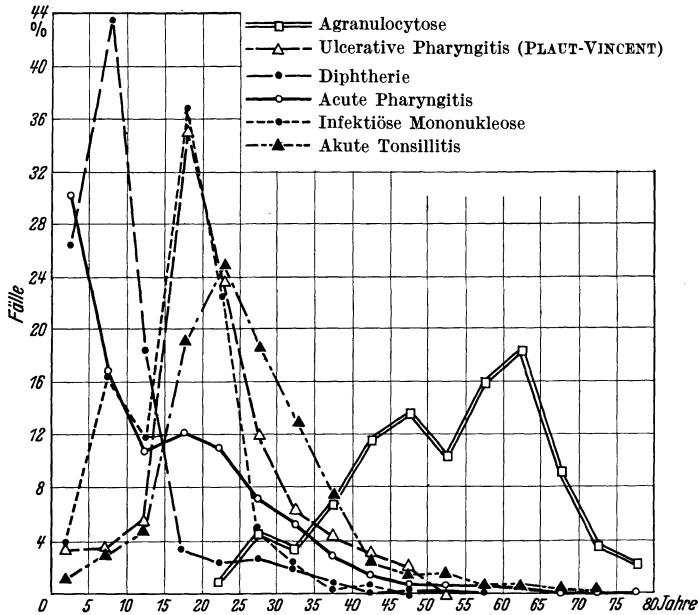


Abb. 300. Altersverteilung der verschiedenen Anginaformen und der Agranulocytose. (Nach PLUM.)

nahen ätiologischen und pathogenetischen Verwandtschaft zu den anderen Knochenmarksaplasien werden selbstverständlich Übergänge von reiner Agranulocytose in Panmyelopathie nicht ganz selten sein. Trotzdem ist an der Sonderstellung der Agranulocytose festzuhalten, da ein Teil der Fälle als eine ganz bestimmte allergische Reaktion des Knochenmarks auftritt. Auch ist das klinische Allgemeinbild der reinen Agranulocytose von dem der allgemeinen Panmyelopathie verschieden.

Bis zum Jahre 1922 war die Agranulocytose trotz vereinzelter früherer Beobachtungen (TÜRK 1907, VEIL 1910) nahezu unbekannt. 1922 beschrieb WERNER SCHULTZ das klinische Bild einer sich anscheinend aus völliger Gesundheit heraus entwickelnden, akut einsetzenden, mit Verschwinden der Granulocyten aus der Blutbahn einhergehenden Erkrankung, die er zuerst mutmaßlich als eine spezifische Infektionskrankheit ansah. Im Vordergrund des klinischen Bildes standen Schleimhautnekrosen, vor allem auf den Tonsillen, was auch zu der Bezeichnung „Angina agranulocytotica“ Veranlassung gab. Als Komplikation wird ein Ikterus erwähnt. Im Anschluß an die ersten Beobachtungen von W. SCHULTZ und fast gleichzeitig von FRIEDEMANN häufen sich die Mitteilungen in der Literatur. Es wird die außerordentliche Vielseitigkeit des klinischen Bildes mit mehr akutem, oder mehr chronischem Verlauf, mit oder ohne

Nekrosen, sowie mit oder ohne Angina festgestellt, so daß als immer vorhandenes Kardinalsymptom nur der typische Granulocytenschwund in allen Fällen bestehen bleibt (HARTWICH). Auch in der Auffassung des Krankheitsbegriffes

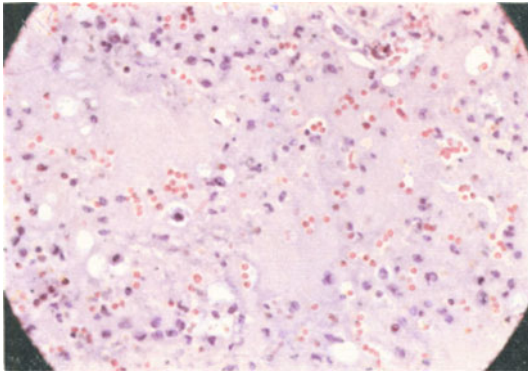


Abb. 301. Fehlen der Granulocyten im Entzündungsgebiet bei einer Agranulocytose mit Pneumonie. (Präp. des Pathologischen Instituts, Jena).

setzt sich ein Wandel durch, derart, daß an Stelle einer ätiologisch einheitlichen Erkrankung nur ein einheitlicher pathogenetischer Mechanismus als Grundlage erkannt wird, dem möglicherweise eine Vielheit von Ursachen zugrunde liegt, wobei vor allem allergische Vorgänge eine wesentliche Rolle spielen. Wie bei anderen Blutkrankheiten, kann der pathogenetische Mechanismus im Gefolge anderer bekannter Erkrankungen auftreten, dann sprechen wir von *symptomatischen* oder *Begleitagranulocytosen*.

Wir finden diese bei vereinzeltten Erkrankungen von Typhus, bei Kala-Azar, bei Malaria, bei Grippe und bei echter Diphtherie. Bei den erstgenannten Er-

krankungen spielt der mächtige Milztumor mit seiner Hemmungswirkung auf das Knochenmark für die Entstehung der Begleitagranulocytose eine maßgebende Rolle. WOLF konnte durch Typhus-toxin auch im Tierversuch eine Ausschwemmungshemmung der Leukocyten erzielen. Vereinzelt wurde das Bild der Agranulocytose auch bei der Lymphogranulomatose und bei der Miliartuberkulose und bei STILLscher Krankheit (TÜRCK) gesehen. Über die Beziehungen zur Leukämie wurde bereits eingehend im Abschnitt Panmyelophthase gesprochen. Auch Schwangerschaft und Wochenbett scheinen disponierend für die Entstehung einer Agranulocytose zu wirken (ABICHT und WIENBECK).

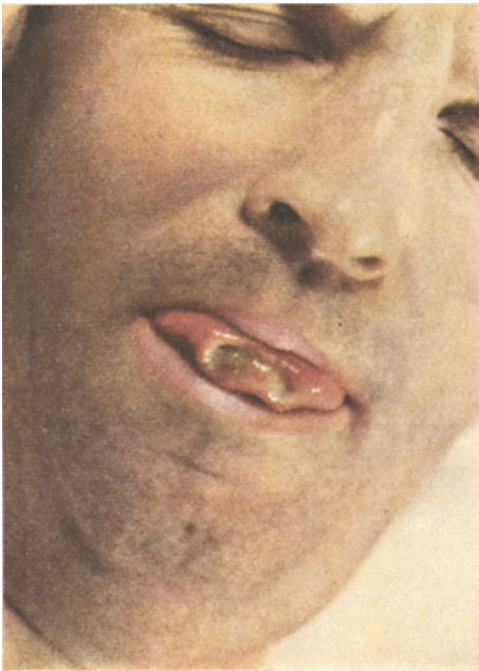


Abb. 302. Abgeheiltes agranulocytotisches Geschwür der Zungenspitze (eigene Beobachtung).

Im folgenden soll von der essentiellen Form der Erkrankung, bei welcher also keine primäre Krankheit als Ursache in Frage kommt, eingehender gesprochen werden. Man hat diese Form auch als „SCHULTZsche Agranulocytose“ bezeichnet.

Man hat mit Recht vielleicht in Zweifel gezogen (W. H. VEIL), ob man die Agranulocytose als Krankheitsbegriff anerkennen kann und ob nicht vielmehr nur ein bestimmtes Symptombild oder besser gesagt, ein bestimmter patho-

genetischer Mechanismus vorliegt. Aber diese Kritik kann man letzten Endes bei vielen Krankheitsbildern vorbringen. Denn auch der Diabetes, der Morbus Basedow, der Morbus Addison, der Diabetes insipidus und viele andere „Krankheiten“ sind streng genommen nur bestimmte pathologische Mechanismen mit verschiedener Ätiologie.

Das klinische Bild. Die Häufigkeit der essentiellen Agranulocytose ist nach SCHULTZ, ROHR u. a. beim weiblichen Geschlecht höher als beim männlichen. Die Kurve der Altersverteilung ergibt ein überwiegendes Befallensein des reiferen Alters zwischen 30 und 70 Jahren (PLUM, ROHR, GOETZ u. a.). Die höchsten Häufigkeitsziffern liegen nach PLUM zwischen dem 45. und 63. Jahr. Die Altersverteilung liegt also wesentlich anders als bei den infektiösen Erkrankungen der Halsorgane, wie aus der vorstehenden Abbildung nach PLUM deutlich hervorgeht (Abb. 300, S. 627). Im Kindesalter ist die reine Agranulocytose sehr selten. PLUM erwähnt 9, SCHMEREL 4 kindliche Fälle in der Literatur und 1 eigenen Fall, REZNIKOFF berichtet über eine Sulfonamidagranulocytose bei einem Neugeborenen und bei einem 6jährigen Knaben. Bei den kindlichen Fällen von POISSEAU, FERROIR und GAUTIER handelt es sich nicht um reine Agranulocytosen, sondern teils um Panmyelopathien, teils um aleukämische Myelosen. Die Häufigkeit der Agranulocytose hat in den letzten Jahren nach dem übereinstimmenden Urteil fast aller Autoren ebenso wie die anderen Knochenmarksaplasien erheblich zugenommen. Ich verweise hier auf die im Kapitel Panmyelopathie gemachten Ausführungen.

Symptomatologie. Ebenso wie bei den Thrombopenien kennen wir bei der Agranulocytose eine mehr akut und mehr chronisch verlaufende Form. Die akute Form bietet das Bild einer plötzlichen anaphylaktoiden Reaktion mit Fieber, oft mit Schüttelfrost und mit raschem Abfall der Granulocyten bis auf 0, mit rasch einsetzender Nekrosenbildung, mit schnellem Ende oder mit ebenso rasch wieder einsetzender Heilung. Die chronischen Fälle zeigen dagegen mehr das Bild einer toxisch-infektiösen Dauerschädigung des granulocytenbildenden Apparates, mit lange hinziehendem, mehrfach durch Remissionen und Rezidiven unterbrochenem, also mehr in Schüben vor sich gehendem Krankheitsverlauf. Heilung oder tödliches Ende entwickeln sich langsam und allmählich. Diese chronische Form zeigt vielfach Übergänge zu den Panmyelopathien, deren Bild oft im finalen Stadium hervortritt. Es erscheint mir sehr fraglich, ob die akute und die chronische Agranulocytose überhaupt auf einem ähnlichen Krankheitsprozeß beruhen, oder ob hier nicht ganz wesensverschiedene



Abb. 303. Kiefersequester bei Agranulocytose mit Ausgang in Heilung. (Nach ROHR.)

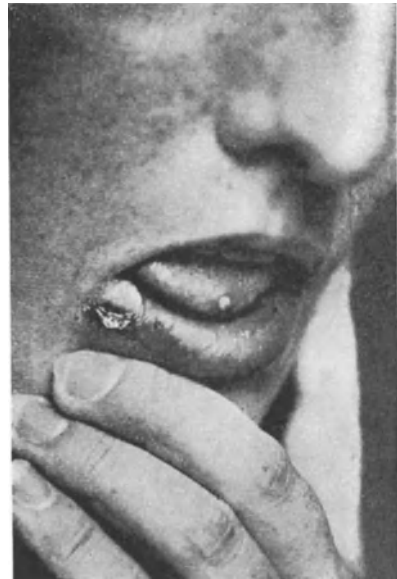


Abb. 304. Agranulocytotische Geschwüre an Schleimhautumschlagstellen der Lippen und der Zunge.

Krankheitsprozesse vorliegen, die nur in der gleichen Wirkung auf das Knochenmark zu einem äußerlich ähnlichen Bilde führen.

Die *klinischen Allgemeinerscheinungen* sind vielfach unbestimmt. Bei der chronischen Form ist der Eintritt der Erkrankung meist nicht scharf erkennbar. Allmähliche Müdigkeit bis zur Erschöpfung (REZNIKOFF) und mangelhafte Leistungsfähigkeit, Störungen der Appetenz, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Durchfälle, Meteorismus, Sodbrennen sind manchmal unbestimmte Hinweise auf die Erkrankung. Die meist im schweren finalen Stadium hervortretende Schutzlosigkeit gegenüber bakteriellen Einbrüchen führt zu den



Abb. 305. Agranulocytotische Geschwüre im Colon und Dünndarm. (Nach ROSENBACH.)

verschiedensten Formen septischer Allgemeininfektion (Sepsis ex neutropenia). Nicht selten sind es Pneumonien, die das tödliche Ende herbeiführen. Im histologischen Schnitt solcher Pneumonien fällt der völlige Mangel an Leukocyten im pneumonischen Exsudat auf, ebenso bei Nephritiden (Abb. 301). Charakteristischer noch sind die *örtlichen Nekrosen*, die sich vorzugsweise auf den Schleimhäuten, am häufigsten im Bereich der Mund- und Rachenhöhle entwickeln. Der häufige Sitz der Nekrosen an den Tonsillen hat zu der irreführenden Bezeichnung Angina agranulocytotica geführt, die aber keineswegs immer die Agranulocytose begleitet. Wie ZANGE gezeigt hat, sitzen die Tonsillennekrosen nicht auf der Oberfläche, sondern in der Tiefe der Krypten, meist um eingeschlossene Bakteriennester herum. Äußerlich zeigen die Mandeln oft keine besondere Vergrößerung, dagegen oft einen schmierig-grauen Belag (pseudodiphtherische Angina), oder ein Ulcus mit PLAUT-VINCENTScher Flora. Recht häufig sitzen die Geschwüre auch an anderen Teilen des WALDEYERSchen Rachenringes, besonders

im Bereich der Seitenstränge. Auch andere Teile der Schleimhäute des Gaumens und der Zunge werden befallen. In einem unserer Fälle entstand auf der Zungenspitze ein großes Geschwür. Bei der Heilung stieß sich die nekrotisch gewordene Zungenspitze ganz ab (Abb. 302, S. 628). Häufig wird auch das Zahnfleisch zuerst nekrotisch, nicht selten im Anschluß an zahnärztliche Eingriffe. In einem Falle ROHRs griff die Nekrose vom Zahnfleisch auf den Kieferknochen über, wobei sich im Heilungsstadium ein riesiger Sequester abstieß (Abb. 303, S. 629). Außer in Mund- und Rachenhöhle sind andere Umschlagsstellen der Schleimhäute, wie Lippen, Konjunktiven, Praeputium, Anus und Vulva nicht selten Sitz von agranulocytotischen Geschwüren (Abb. 304, S. 629). Viel häufiger als klinisch erkennbar finden sich die Geschwüre im Magen-Darmtraktus. Von 50 daraufhin untersuchten Fällen ROSENBAChs fand sich 36mal eine Mitbeteiligung der Magen-Darm-Schleimhaut an der Geschwürbildung. Starke Schluckschmerzen weisen auf Ösophagusgeschwüre hin, die häufig vom Soorpilz besiedelt sind. Die Magen-Darmgeschwüre machen nur unbestimmte Symptome, wie Erbrechen, Leibschmerzen, Durchfälle, Druckempfindlichkeit des Leibes oder Meteorismus. Eine umschriebene Druckempfindlichkeit in der Blinddarmgegend weist auf den häufigsten Sitz der abdominalen Geschwürbildung im Ileocöcalgebiet hin (Abb. 305 u. 306).



Abb. 306. Agranulocytotische Geschwüre im Colon und Dünndarm.
(Nach ROSENBACh.)

Vielseltener sind Nekrosen auf der Haut (Abb. 307, S. 632) oder in den inneren Organen. W. KOCH beschrieb miliare Nekrosen in der Leber, ähnliche Befunde wurden auch an den Nieren und anderen inneren Organen erhoben. Klinische Erscheinungen werden dadurch jedoch nicht hervorgerufen.

Dagegen gehört zum klinischen Bild, namentlich der akuten Fälle, nicht selten ein *Icterus*, den ich als akute Hepatitis auf dem Boden einer allergischen Reaktion auffassen möchte. Lymphdrüenschwellungen finden sich nur lokal als regionäre Drüsen im Bereich der Nekrosen. Allgemeine Drüenschwellungen, sowie ein Milztumor gehören nicht zum Bilde der Agranulocytose und müssen stets Verdacht auf eine aleukämische Leukose erwecken, die unter dem Bilde einer Agranulocytose verläuft.

Die Entstehung der Nekrosen wird allgemein auf das Fehlen einer normalen Schutzleistung der Granulocyten für das Gewebe aufgefaßt. Man hat ebenso wie von einer kritischen Thrombocytenverminderung von einer kritischen Granulocytenverminderung gesprochen, die etwa bei 500 Granulocyten im Kubikmillimeter liegt. Aber weder hier wie dort läßt sich eine solche scharfe Grenzziehung rechtfertigen. Ich habe mehrfach Fälle gesehen, bei denen lange Zeit die Granulocyten fast völlig fehlten, ohne daß es zur Geschwürsbildung gekommen ist, wie umgekehrt Nekroseentwicklung bei noch relativ zahlreichen



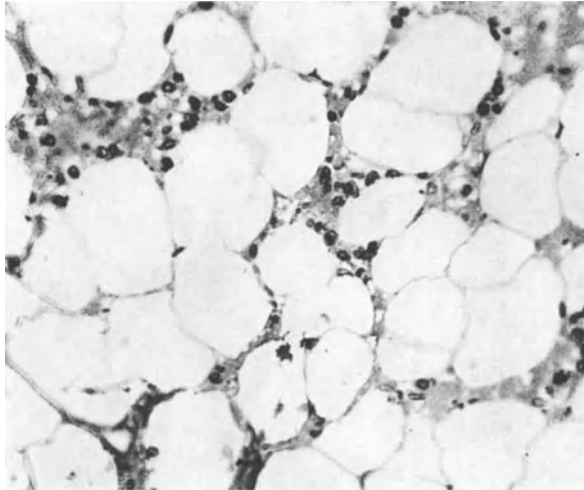
Abb. 307. Hautnekrosen bei Agranulocytose.

Granulocyten manchmal beobachtet wird. Die Feststellung ZANGES, daß sich die Nekroseherde besonders um Bakterienester herum zuerst entwickeln, läßt darauf schließen, daß die normale Abwehrreaktion gegenüber sonst harmlosen Schmarotzern insuffizient und dadurch die Bakterienflora übermächtig wird. Das Einbrechen des sonst harmlosen Soorpilzes in tiefe Schleimhautschichten, ja selbst in die Gefäße, läßt diesen Vorgang klar erkennen. Aber es ist unwahrscheinlich, daß alle Nekrosen nur auf bakterielle Einwirkungen zurückzuführen sind. Die Befunde an den inneren Organen und die oft infarktähnlichen Bilder der Schleimhautnekrosen, die vor allem ROSENBACH dargestellt hat, lassen mehr auf ein von der Blutbahn aus einwirkendes Gift schließen. Es wäre denkbar, daß bei der stürmischen Antigen-Antikörperreaktion, welche wahrscheinlich bei den akuten Agranulocytosen vorliegt, sich Giftstoffe im Organismus bilden und so die multiplen Nekroseherde entstehen.

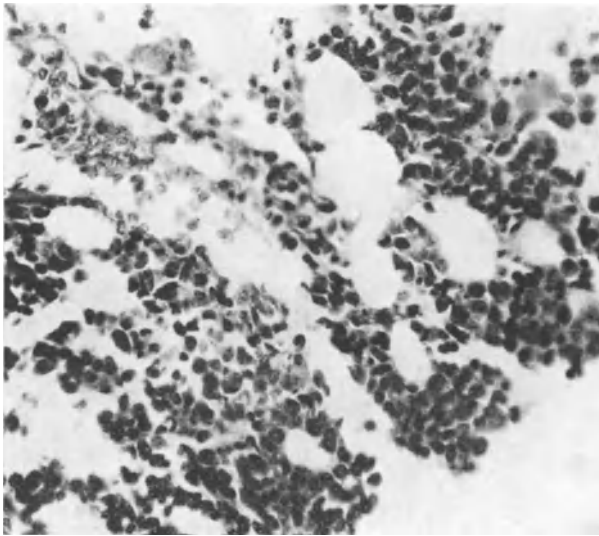
Das **Blutbild** zeigt so markante Veränderungen, daß daraus am sichersten die Diagnose gestellt werden kann. Die Leukocytenzahl ist im ganzen stark vermindert, meist unter 2000, aber auch herab bis auf einige Hundert, so daß in manchen Fällen nicht nur eine Granulocytopenie, sondern gleichzeitig auch eine hochgradige Lymphopenie, absolut gerechnet, vorliegt. Aber im allgemeinen trifft die Verminderung ausschließlich die Granulocyten, so daß im Blutbild fast nur mehr Lymphocyten und Monocyten vorliegen. Letztere sind manchmal sogar reaktiv vermehrt (*Agranulocytose mit Monocytose*), was man im allgemeinen als prognostisch günstiges Zeichen bewertet (LICHTENSTEIN, STRASSER, BOCK, ROHR, THADDEA und BAKALOS u. a.). Ebenso gilt das Erhaltenbleiben der Eosinophilen als prognostisch günstig, was auch ich bestätigen kann. Die Basophilen fehlen so gut wie immer. Die noch vorhandenen Neutrophilen zeigen meist eine Linksverschiebung, in seltenen Fällen bis zu den Myelocyten. Manchmal findet man an ihnen die Zeichen einer „toxischen Schädigung“ mit Kernverklumpung, Granulapyknose und anderem mehr. Wesentlich für das Vorliegen einer reinen Agranulocytose ist das Fehlen einer Anämie und Thrombopenie. Sind auch diese Blutzellen vermindert, so sollte man besser von Panmyelopathie als von Agranulocytose sprechen. Leider werden diese Begriffe in der Literatur vielfach nicht scharf auseinandergehalten.

Das **Knochenmark** zeigt bei der Agranulocytose dieselben beiden grundsätzlich verschiedenen Markbilder, die wir schon bei den Panmyelopathien dar-

gestellt haben; nur beschränkt sich die Störung allein auf die Granulocytopoese. Wir finden entweder ein aplastisches Mark mit weitgehendem Schwund aller Granulocyten und ihrer Vorstufen, oder ein sehr zellreiches Mark (hyperplastische Form) mit ausgesprochener Reifungshemmung der Granulocyten (Abb. 308 a u. b).



a



b

Abb. 308 a und b. Knochenmarksformen bei Agranulocytose. a aplastische, b hyperplastische Form. (Nach ROHR.)

Bei der *aplastischen Form* ist das Mark im ganzen zellarm; es fehlen alle Neutrophilen, Segment- und Stäb kernigen und Myelocyten. Nur da und dort sind vereinzelt Promyelocyten und Myeloblasten nachweisbar. Aber auch letztere können ganz fehlen. Die kernhaltigen Roten sind dagegen relativ reichlich vorhanden, so daß man oft 100—300% und mehr zählt. Auch Riesenzellen fehlen nicht. Auffällig vermehrt sind ferner die Zellen des Retikulums, besonders

die lymphoiden Retikulumzellen und vor allem bei den anaphylaktoiden Formen auch die Plasmazellen. Sie treten zahlenmäßig im Markpunktat stark hervor, nicht nur relativ, auch absolut. Man hat darin einen letzten Versuch der „Stammzellen“ zur Wiederherstellung der Granulopoese gesehen. Aber die Vermehrung der Plasmazellen ist wohl mehr als Folge der allergischen Abwehrreaktion aufzufassen, bei welcher die Plasmazellen wahrscheinlich durch ihre Fähigkeit zur Antikörperproduktion eine besondere Rolle spielen. Bei manchen aplastischen Formen sind auch Lymphocyten reichlich im Mark vorhanden. ROHR

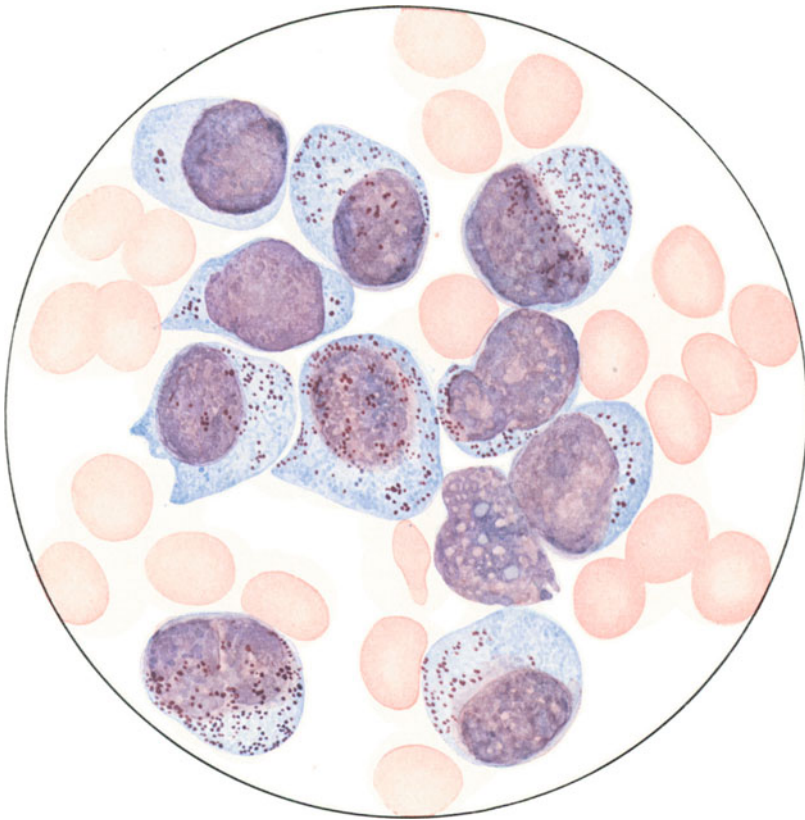


Abb. 309. Promyelocytenmark bei Agranulocytose auf dem Höhepunkt der Erkrankung.

hat eine Vermehrung der Lymphknötchen auch im Knochenmarksschnittbild nachgewiesen.

Bei der *hyperplastischen Form* ist das Mark außerordentlich zellreich. Aber der Zellreichtum beruht allein auf der Vermehrung unreifer Vorstufen, besonders der Promyelocyten, während die reiferen Myelocyten, vor allem die Stab- und Segmentkernigen vollständig fehlen. Es ist beachtenswert, daß bei dieser Form der Agranulocytose ausgesprochene myeloblastische oder paramyeloblastische Wucherungen gewöhnlich nicht beobachtet werden, was differentialdiagnostisch auch nach meinen eigenen Erfahrungen zur Abgrenzung gegenüber aleukämischen Myeloblastosen von grundsätzlicher Bedeutung ist. Der Reifungsstop kann aber auch bei den reiferen Myelocyten oder gar bei den Jugend- oder Stabkernigen auftreten. Ich habe einen letal verlaufenden Fall gesehen, bei dem

die Ausreifung bis zu den Stabkernigen ging. Nur die Segmentkernigen waren vollständig aus dem Mark verschwunden.

Zwischen diesen beiden Grundtypen des Markbefundes kommen alle Übergänge vor. Nicht selten sieht man auch Fälle, bei denen in den verschiedenen Markabschnitten neben hyperplastischen Stellen auch aplastische Inseln auftreten, woraus man die Unsicherheit der Markbeurteilung bei nur monotoner Markpunktion ersieht. Es geht auch keineswegs an, wie es vielfach geschieht, und wozu vor allem der Unerfahrene neigt, die aplastische Form als prognostisch

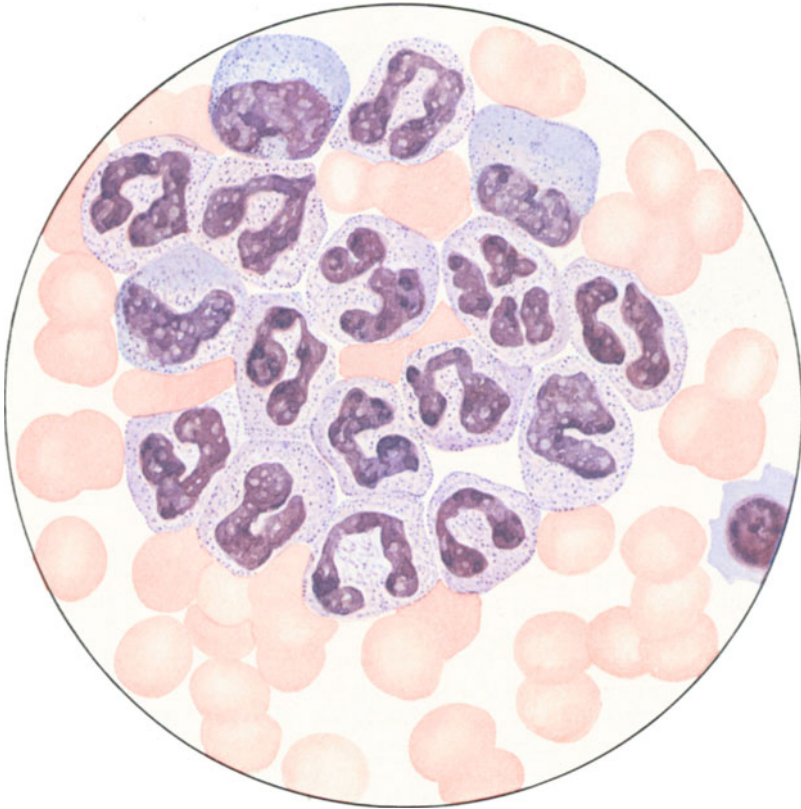


Abb. 310. Derselbe Fall wie Abb. 309 in Abheilung. (Die Ausreifung der Promyelocyten ist in Gang gekommen; Umwandlung zu Myelocyten und Stabkernigen.) (Nach ROHR.)

viel ungünstiger als die hyperplastische Form hinzustellen. Ich habe mehrmals Agranulocytosen mit aplastischen Markbildern ausheilen und solche mit hyperplastischen Markbildern sterben sehen. In klinisch leichten, rasch vorübergehenden Fällen kann der Markbefund nur wenig gegenüber der Norm verändert sein. Erst die genauere Auszählung läßt dann eine leichte Linksverschiebung mit Abnahme der Stab- und Segmentkernigen und Zunahme der Myelocyten im Markpunktat erkennen. Ein solcher Markbefund ist dann als prognostisch günstig zu bewerten.

Ganz besonders eindrucksvoll sind die Veränderungen, die das Knochenmark bei in Heilung ausgehenden Fällen von schwerer Agranulocytose durchmacht, und die man an Hand mehrfacher Markpunktionen jetzt zu sehen bekommt. Man ist immer wieder erstaunt, wie dabei in wenigen Tagen sich ein völliger

Wandel in der Zellentwicklung des Marks vollzieht. ROHR hat dafür sehr schöne Beispiele gebracht, wie die folgenden Abbildungen zeigen (Abb. 309 und 310, S. 634 und 635). Auf dem Höhepunkt der Erkrankung fanden sich in dem abgebildeten Falle (Abb. 309, S. 634) nur mehr 840 Leukocyten im peripheren Blut, darunter nur 1% Stabkernige, 9% Monocyten und 90% Lymphocyten. Der Markbefund zu dieser Zeit 4% Myeloblasten, 62% Promyeloocyten, 2% reifere Myeloocyten ergab 7% Stabkernige und 25% Lymphocyten. Bereits 4 Tage später fanden sich im peripheren Blut 5300 Leukocyten mit 23% Stabkernigen und 51% Segmentkernigen. Das Mark ist zu dieser Zeit bereits viel zellreicher geworden. Es sind

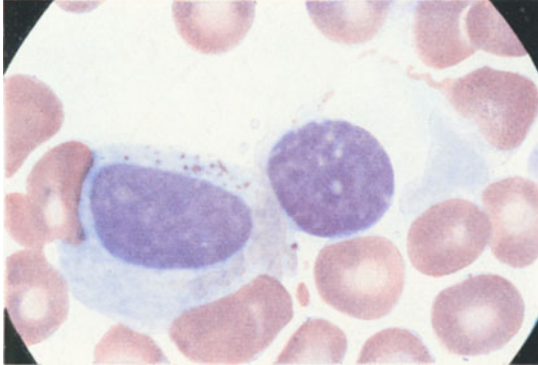


Abb. 311. Retikulumzellen des Knochenmarks bei einer Arsenagranulocytose; die rechte ohne, die linke mit beginnender Granulaaeinlagerung (eigene Beobachtung).

nur mehr außer den 3 Myeloblasten, 13 Promyeloocyten vorhanden, dafür aber jetzt 9% reifere Myeloocyten, 12% Meta-myeloocyten, 53% Stabkernige, 7% Segmentkernige und 4% Lymphocyten. Weitere 8 Tage später sind die Leukocyten im peripheren Blut auf 9700 mit 3% Stab- und 77% Segmentkernigen angestiegen. Das Knochenmark ist jetzt außerordentlich zellreich. Auf 100 Weiße entfallen nur noch 2% Myeloblasten, 1% Promyeloocyten, dagegen 11% Myeloocyten, 52% Stabkernige, 26% Segmentkernige und 9% Lymphocyten.

Das Mark wird also mit zunehmender Ausheilung einerseits zellreicher, andererseits reifer. Es tritt eine Rechtsverschiebung im Markbild ein. Mitunter geht diese Reifungsentwicklung noch viel stürmischer vor sich, so daß bestimmte Entwicklungsstufen sozusagen übersprungen werden. In einem von mir beobachteten Fall von Arsenagranulocytose fand sich ein völliger Schwund aller Granulocytovorstufen mit Ausnahme der Eosinophilen. Die vorhandenen Zellen bestanden nur mehr aus Zellen, die nach Kern und Protoplasmastruktur das Aussehen von Retikulumzellen hatten. Mit Einsetzen der Ausheilung kam es zunächst einfach zur Einlagerung von Granulis in die noch ganz unreifen Zellformen, so daß Zellbilder entstanden, die man als FERRATA-Zellen bezeichnen möchte (Abb. 311). In den nächsten Tagen reiften diese Zellen dann weiter zu Myeloocyten und Stabkernigen aus.

Die Verlaufsformen der Agranulocytose wurden schon eingangs auf die beiden Grundtypen der akuten anaphylaktoiden Form und der chronischen Form zurückgeführt. Die akuten Formen können in wenigen Stunden aus voller Gesundheit mit völligem Schwund der Neutrophilen einhergehen. Diese perakuten Fälle hat NYFELDT als Granulocytopenia paroxysmatica bezeichnet. Der Beginn erfolgt mit Schüttelfrost und hohem Fieber. Bei der Heilung solcher Fälle kommt es oft zu schnellem Anstieg der Leukocyten, manchmal mit einer stark überschießenden leukämoiden Reaktion (SCHILLING, KISSLING u. a.). Sieht man nur diese Phase, so sind Verwechslungen mit akuten Leukämien möglich. Daneben stehen die chronischen Fälle, die sich über viele Jahre hinziehen können und deren Verlauf meist in Schüben erfolgt. Es sind Fälle bekannt geworden, die über 10 Jahre verfolgbar waren (DIMMEL). Nicht selten tritt nach jahrelangem Verlauf das tödliche Ende doch noch an einem akuten Rezidiv ein (SCHULTEN, STRASSER). Dabei kann der Blutbefund entweder

dauernd leukopenisch, häufiger aber oft über längere Zeiträume hin völlig normal sein, und die Agranulocytose tritt nur in schubartigen Rezidiven, die aber immer wieder abheilen, hervor.

Die **Prognose** richtet sich sehr rasch nach den geschilderten klinischen Verlaufsformen. Stets ist die Agranulocytose als eine sehr ernste Erkrankung mit hoher Mortalität anzusehen, die nach allgemeinen Erfahrungen (PLUM, WITTS, SEGGELE u. a.) zwischen 70 und 90% beträgt. Prognostisch günstige Zeichen sind in einer geringen Veränderung des Knochenmarks, in einer starken Blutmonocytose (bei Fehlen der Anämie und Thrombopenie!), in noch vorhandenen Eosinophilen im Blut oder in Eosinophilie des Marks zu erblicken. So ging der oben mitgeteilte, von mir beobachtete Fall von Arsenagranulocytose trotz schwerster Markveränderung in Heilung aus. Er hatte trotz völligen Fehlens aller Neutrophilen im peripheren Blut noch 5% Eosinophile und eine deutliche Eosinophilie im Mark, obwohl auch dort alle anderen granulierten Elemente vollkommen fehlten. Prognostisch ungünstig wird die Prognose bei langer Dauer eines völligen Granulocytenschwundes, bei Zunahme der Nekrosen und besonders beim Hinzutreten septischer Sekundärinfektionen oder Pneumonien. Dagegen ist das Auftreten eines *Icterus* keineswegs als infaustes Symptom zu werten.

Differentialdiagnose. Die akuten Formen mit ihrer ersten Nekrolokalisation im Hals sind vor allem gegen Monocytenangina abzugrenzen. Letztere wird vor allem meist dann diagnostiziert, wenn eine stärkere Blutmonocytose die Agranulocytose begleitet. Doch sollte man die Monocytenangina oder besser lymphoidzellige Angina heute von der Agranulocytose scharf abgrenzen und allein auf die infektiöse Mononukleose (PFEIFFERSches Drüsenfieber) beschränken. Dieser gegenüber ist aber die Agranulocytose leicht unterscheidbar. Für die echte Monocytenangina (infektiöse Mononukleose) spricht die meist viel höhere Gesamtleukocytenzahl, ferner der Befund typischer Lymphomonocyten, ferner Lymphdrüenschwellungen und eventuell ein Milztumor, vor allem aber die positive DEICHERSche Reaktion. Bei der günstigen Prognose der letzteren Krankheit ist natürlich die Differentialdiagnose von großer Bedeutung.

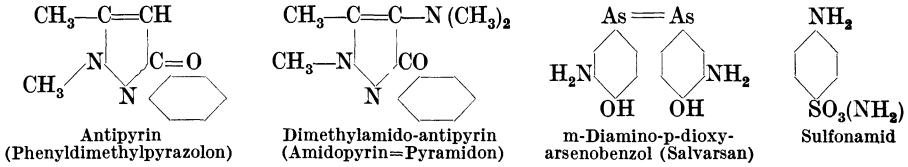
Schwierig, ja unmöglich ist manchmal die Entscheidung gegenüber einer akuten aleukämischen Myelose, die nicht selten mit dem Bilde einer Agranulocytose beginnt. Die Nekrosen und Geschwürsbildungen bei den akuten Myelosen sind natürlich dieselben und entstehen auf derselben Grundlage des Fehlens reifer, funktionell vollwertiger Leukocyten. Viel häufiger jedoch als unter dem Bilde einer reinen Agranulocytose verläuft die aleukämische Myelose unter dem Bilde einer Panmyelopathie. Das Auftreten von hämorrhagischer Diathese sowie von Anämie weist deshalb in diese Richtung und macht die Diagnose Agranulocytose hinfällig. Verwechslungen mit leukämischen Myelosen kommen auch im leukämoiden Heilstadium einer Agranulocytose vor. Dabei können die Leukocytenzahlen auf über 100 000 ansteigen und eine starke Linksverschiebung bis zu den Myelocyten oder Promyelocyten aufweisen. Die Entscheidung geht erst aus dem weiteren Verlauf hervor, der bei solchen Heilkriseen immer zur Heilung, bei den Leukämien dagegen zum unvermeidbaren Ende führt. Bei der Agranulocytose liegt die Störung eben außerhalb, bei den Leukämien *innerhalb* der Zelle; insofern sind diese beiden Prozesse letzten Endes wesensverschieden. Bei den mit Monocytose einhergehenden Fällen ist die Unterscheidung gegenüber aleukämischer Monocytenleukämie oft besonders schwierig, aber praktisch nicht unwichtig, weil die mit Monocytose einhergehenden Agranulocytosefälle eine relativ günstige Prognose haben, die Monocytenleukämien dagegen stets prognostisch infaust sind. Für letztere spricht der Befund eines Myeloblastenmarks, ferner eine begleitende Anämie und Thrombopenie, sowie Milztumor und

Drüenschwellungen. Die letztgenannten beiden Erscheinungen können jedoch auch bei akuter Monocytenleukämie fehlen.

Pathogenese und Ätiologie. Die Entstehung der Agranulocytose kann auf 2 Faktoren beruhen, erstens auf einer verminderten Leukocytenbildung bzw. Abgabe an die Blutbahn, zweitens auf einer gesteigerten Zerstörung in der Peripherie. Die Verhältnisse liegen also ganz ähnlich wie bei den Thrombopenien, und wie bei diesen scheinen auch bei den Agranulocytosen die beiden Faktoren in der Genese eine Rolle zu spielen. Die akut einsetzende Granulocytopenie, bei der oft schon in wenigen Stunden ein völliges Verschwinden der polymorphkernigen Leukocyten in der Blutbahn eintritt, kann unmöglich durch ein plötzliches Versagen des Knochenmarks allein erklärt werden; denn die Lebensdauer der Leukocyten wurde auf Grund experimenteller Untersuchungen durchschnittlich auf 2—3 Tage berechnet. Würde also das Knochenmark plötzlich seine Tätigkeit einstellen, so müßte es mindestens einige Tage dauern, bis die Granulocyten vollständig aus dem Blute verschwunden sind. Der ganz plötzliche Schwund in wenigen Stunden zeigt aber, daß hier ein plötzlicher Zerfall oder eine Abwanderung in die inneren Organe vorliegen muß, wie wir das vom anaphylaktischen Shock her kennen. Daß den akuten Agranulocytosen ein solcher Vorgang tatsächlich zugrunde liegt, dafür sprechen auch die übrigen klinischen Erscheinungen wie das Auftreten von Schüttelfrost, plötzliche Temperatursteigerung, plötzliches schweres Krankheitsgefühl, rasch einsetzende Nekrosenbildung, plötzlicher Ikterus und ähnliches mehr. Aber der Vorgang führt nicht nur zum peripheren Schwund, sondern zweifellos auch, wie die Knochenmarksbilder zeigen, zur Einstellung der Leukocytenbildung oder -reifung, so daß es nicht mehr zur Ausschwemmung reifer Leukocyten kommen kann. Die unreifen Vorstufen der Granulocyten bleiben im Knochenmark liegen (Maturationsarrest nach FITZ-HUGH und KRUMBHAAR), so daß es zu einem hyperplastischen Markbild kommt. In anderen Fällen geht die Shockreaktion noch weiter bis zur völligen Unfähigkeit zur Bildung differenzierter Leukocyten; es kommt nunmehr zur retikulären Markreaktion mit Hyperplasie der Retikuloendothelien und besonders der Plasmazellen. Es kann heute keinem Zweifel mehr unterliegen, daß mindestens ein Teil der Agranulocytosefälle als eine solche anaphylaktische Krise des Knochenmarks im Gefolge einer Antigen-Antikörperreaktion aufzufassen ist (SCHILLING, BOCK, ROHR, FITZ-HUGH u. a.), wenn auch ein exakter Beweis in Form des Antikörpernachweises bisher noch nicht geglückt ist. Die anaphylaktische Genese scheint vorzugsweise für die akuten, durch Arzneimittel ausgelösten Fälle Bedeutung zu haben. Die chronischen Fälle dagegen erscheinen mir mehr und mehr Ausdruck einer besonderen Giftwirkung, einer Knochenmarkstoxikose, zu sein, bei welcher chronische Infekte eine wichtige Rolle spielen. Daß der Infekt als solcher das Bild der Agranulocytose erzeugen kann, beweisen ja die schon eingangs aufgeführten Fälle von symptomatischer Agranulocytose bei Typhus, Tuberkulose, Diphtherie und anderen Infektionskrankheiten.

Ein besonderes Aufsehen haben die Beobachtungen amerikanischer und holländischer Ärzte (KRACKE, DE VRIES, MADISON und SUIER) über die Bedeutung bestimmter Arzneimittel für die Entstehung der Agranulocytose erregt. An der Spitze steht dabei das Pyramidon (Amidopyrin) und seine Derivate, nach KRACKE 80% aller Arzneimittelfälle, ferner Salvarsan und andere organische As-Verbindungen, Wismutverbindungen, Goldpräparate (Sanocrysin, Solganal), Dinitrophenol, Barbitursäurepräparate, letztere nur in Verbindung mit Amidopyrin, während sie allein nur selten oder gar nicht Agranulocytose erzeugen sollen, sondern lediglich eine Neutropenie mit Lymphocytose hervorrufen (ROHR). Zu dieser Liste kommen in jüngerer Zeit noch die Sulfonamide. Nach eigener Beob-

achtung kann auch das reine Arsen in Form der FOWLERSchen Lösung eine akute Agranulocytose hervorrufen.



Wie aus den Formelbildern ersichtlich, enthält die Mehrzahl der agranulocytoseerzeugenden Stoffe den Benzolring; KRACKE und PARKER haben deshalb

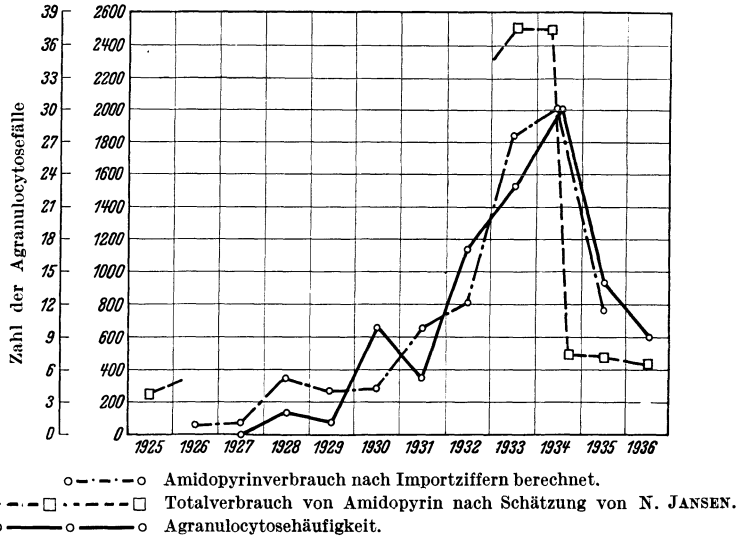


Abb. 312. Parallelismus von Agranulocytosehäufigkeit und Amidopyrinverbrauch in Dänemark. (Nach PLUM.)

die Vermutung ausgesprochen, daß die Agranulocytose durch Oxydationsprodukte des Benzols in Form der Chinone hervorgerufen würde. Doch ist diese Vorstellung gänzlich unbewiesen. Eigenartig erscheint auch die verschiedene Häufigkeit der durch Pyramidon und andere Arzneimittel hervorgerufenen Agranulocytose. Während sie in Deutschland offenbar recht selten ist, und wir sie hier in Thüringen nur ganz vereinzelt zu Gesicht bekommen, scheint sie in Amerika und auch in nordischen Ländern recht häufig vorzukommen. Eine Statistik von P. PLUM zeigt den auffallenden Parallelismus von Agranulocytosehäufigkeit und Pyramidongebrauch. Wie Abb. 312 zeigt, hat der Pyramidonverbrauch in Dänemark vom Jahre 1931—1934 ganz erheblich zugenommen und mit ihm die Zahl der Agranulocytosefälle. Vom Jahre 1934 an wurde unter dem Eindruck der Entdeckung dieser Zusammenhänge der Rezeptzwang für die pyramidonhaltigen Heilmittel eingeführt, was eine rasche Abnahme des Pyramidonverbrauchs und Hand in Hand damit der Erkrankungen an Agranulocytose herbeigeführt hat.

Auf der anderen Seite steht die Tatsache, daß Hunderttausende von Menschen Pyramidon oft in den größten Mengen brauchen, ohne jemals an einer Agranulocytose zu erkranken (SCHOTTMÜLLER, ZONTSCHIEFF, SCHILLING, VEIL u. a.). Auch im Tierversuch gelang es nur selten agranulocytoseähnliche Zustände zu erzeugen und dann nur mit schwerst toxischen Dosen (BUTT, HOFFMANN und SOLL), dagegen nicht mit Dosen, die der menschlichen therapeutischen Verwendung entsprechen (HANSEN). Es handelt sich also um eine ganz besondere

Idiosynkrasie vereinzelter Individuen. Diejenigen Personen, die eine solche Überempfindlichkeit aufweisen, zeigen auch im Testversuch einen Sturz der Leukocyten schon nach kleinen Pyramidongaben (BOCK, NIEKAU, PLUM, ROHR u. a.). Besonders eindrucksvoll zeigt der in Abb. 313 wiedergegebene Fall ROHRs die Amidopyrinüberempfindlichkeit und ihre Wirkung auf das leukocytäre System: nach jeder kleinen Pyramidongabe, aber auch nach Gaben verwandter Mittel, wie Causyth, Isopropyl-Antipyrin, kommt es zu Temperatursteigerung

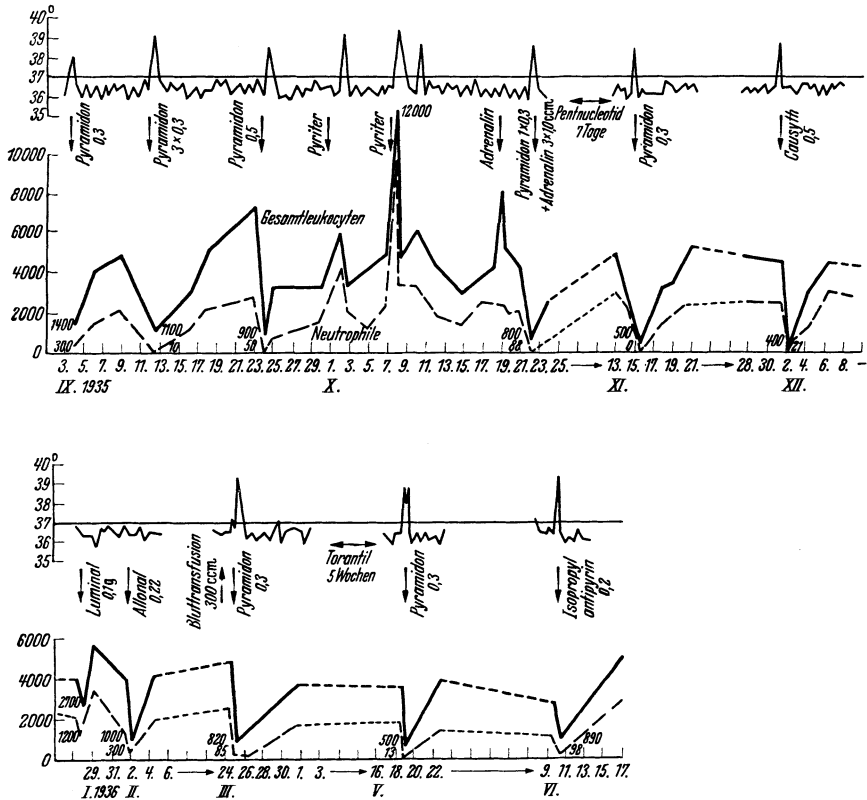


Abb. 313. Experimentelle Amidopyrin-Agranulocytose (zahlreiche experimentell ausgelöste Schübe). (Nach ROHR.)

oft bis 39 Grad und gleichzeitig zu einer Leukopenie, die fast nur die Neutrophilen betrifft; in der Mehrzahl der Versuche verschwinden diese sogar völlig aus der Blutbahn. Ich selbst habe einen Fall erlebt, der auf eine Gabe von 0,3 g Pyramidon mit einem Exanthem und einem Granulocystensturz antwortete. Von großer Wichtigkeit ist die Beobachtung STODTMEISTERS, wonach eine solche Überempfindlichkeitsreaktion manchmal eine dauernde Bereitschaft zur Neuerkrankung des Knochenmarks in dieser Richtung hinterläßt. Der Fall STODTMEISTERS erkrankte 5 Jahre und später nochmals 8 Jahre nach einer ausgeheilten Pyramidon-Agranulocytose im Anschluß an eine Cystopyelitis ohne exogene Gifteinwirkung erneut an typischer Agranulocytose, die ebenfalls wieder abheilte. Es geht aus dieser Beobachtung der enge Zusammenhang von Giftallergie und Infekteinwirkung eindrucksvoll hervor. Auch bei unseren Beobachtungen in Mitteldeutschland konnten wir immer wieder auf die Wichtigkeit chronisch infektiöser Einwirkungen beim Zustandekommen von Knochenmarksaplasien hinweisen. Die sensibilisierende Wirkung chronischer Herdinfekte, chronischer

Rheumatismus, aber auch Tuberkulose, besonders verkäsende Lymphdrüsen-tuberkulose, spielen beim Zustandekommen der Agranulocytose sicher eine erhebliche Rolle (W. H. VEIL, KÄMMERER, KISSLING, DENNIS, HARTWICH, ROHR). Auch konstitutionelle Momente mögen bei der Neigung zur Agranulocytose-erkrankung mitspielen, und diese sind auch von verschiedenen Autoren immer wieder betont worden (WITTS, STRASSER, KIRBERG, RAYNAUD und Mitarbeiter u. a.), ohne daß überzeugende Beweise dafür beigebracht worden wären. Im übrigen kommen für die Entstehung der Agranulocytose alle jene ätiologischen Momente in Frage, die im Abschnitt Panmyelopathie eingehend erörtert wurden, weshalb hierauf verwiesen sei.

Therapie. Für das wirksamste Mittel in der Behandlung der Agranulocytose halte ich die Bluttransfusionen, die möglichst im Beginn der Erkrankung reichlich angewandt werden sollen. Sie erscheinen mir wirksamer als alle anderen Mittel, obwohl es auch hier fraglich erscheinen mag, ob die durch Bluttransfusionen scheinbar geretteten Fälle nicht auch spontan zur Abheilung gekommen wären. Bei einer Erkrankung mit 80% Mortalität bedeutet jedoch jeder geheilte Fall sehr viel, und ich glaube deshalb, daß der Bluttransfusion doch ein wirklicher Wert zukommt. Wir geben 500—800 ccm jeden 2. Tag, im ganzen 3—5mal und unterstützen die Wirkung durch Zufuhr knochenmarksaktivierender Vitamine, vor allem des B₂-Komplexes in Form von Hefe, Leber und Leberextrakten, ferner durch Vitamin C, am besten intravenös, in möglichst großen Dosen (500 mg pro die), was auch ROLLE empfiehlt. H. E. BOCK und vor ihm schon SCHITTENHELM haben die Übertragung von Leukämieblut empfohlen, um möglichst viele Leukocyten zuzuführen. Tatsächlich gelingt es damit vielfach, den Leukocyten Spiegel zu heben, die Nekroseneigung zu bessern und durch den Zerfall der übertragenen Leukocyten neue Aufbau- und Reizstoffe aus der Gruppe der Nukleinsäuren zuzuführen, die man schon lange in der Behandlung der Agranulocytose angewandt hat. BOCK hat gezeigt, daß der Untergang der übertragenen Leukocyten bei der Agranulocytose außerordentlich groß ist. Erst nach 14 Leukämiebluttransfusionen mit dem Blute eines chronischen Myelosefalles mit 270000 Leukocyten wurde die Leukocytenbilanz positiv. Um diese zahlreichen Blutentnahmen bei ein und demselben Leukämiekranken zu ermöglichen, wurde das entnommene Leukämieblut stets durch die entsprechende Menge gesunden Blutes ersetzt, was die Leukämieerkrankung vielleicht sogar günstig beeinflußt.

Von amerikanischer Seite (JACKSON, PARKER und TAYLOR 1931) wurden die Nukleotide in die Agranulocytosebehandlung, zunächst wohl mit etwas übertriebenem Optimismus, eingeführt. Sie haben kaum das gehalten, was davon versprochen wurde. Ich selbst habe ebenso wie ROHR u. a. davon wenig Überzeugendes gesehen. Als Präparat steht in Deutschland hierfür das Nukleotrat der Nordmark-Werke Hamburg zur Verfügung. Man gibt 10—50 ccm täglich i. m. Eine andere Reiztherapie wurde in Form von Röntgenreizbestrahlung oder durch Herbeiführung künstlicher Abscesse mit Terpentin versucht. Von Röntgenbestrahlung habe ich selbst nie etwas Entscheidendes gesehen, und ich habe manchmal den Eindruck gehabt, damit mehr zu schaden als zu nützen. Auch die Behandlung mit Knochenmarksbrei (CORNER, TUDYKA) oder Knochenmarksextrakten (BAUMANN) wird kaum mehr erreichen, doch müssen darüber noch weitere Erfahrungen gesammelt werden; dasselbe gilt für Fieberbluttransfusionen (LAINER), deren Überlegenheit über Normalbluttransfusionen meines Erachtens noch nicht erbracht ist. Einen angeblich besonders wirksamen Extrakt aus gelbem Knochenmark haben MARBERG und WILS hergestellt, der auch bei Agranulocytose sehr erfolgreich sein soll. Nachprüfungen liegen darüber noch nicht vor.

Sehr wichtig ist eine sorgfältige Pflege der Agranulocytosekranken. Auf die Nekroseneigung ist vor allem bei der Mundpflege zu achten. Soorpilzwucherungen sind durch Borglycerin und Borwasserspülungen zu bekämpfen, nekrotische Teile nach Möglichkeit zu beseitigen. Prophylaktisch wichtig ist die Entfernung von Bakterienestern in Form von Fokalinfekten in Zähnen und Tonsillen. Natürlich wird man nicht auf dem Höhepunkt der Agranulocytose eine Tonsillektomie vornehmen; aber nach Überbrückung des ersten Schubs möchte ich doch zu dieser Maßnahme raten, deren Nutzen ein so erfahrener Laryngologe wie ZANGE gerade bei der Agranulocytose stark betonte. Zur Prophylaxe gehört selbstverständlich die Weglassung all jener Mittel, die agranulocytoseauslösend wirken; BENNHOLD hat 130 verschiedene Arzneimittel dieser Art zusammengestellt, die oft die blühendsten Phantasienamen besitzen, so daß weder der Arzt, geschweige denn der Laie, ihre Zusammensetzung kennt. Durch Einführung des Rezeptzwanges für diese Mittel konnte die Agranulocytosemorbidity bereits bedeutend herabgesetzt werden. Der Arzt muß wenigstens eine Kenntnis der Schadmöglichkeit besitzen, damit er auf solche Idiosynkrasien achtet. Es wäre aber falsch, überängstlich zu sein und wegen der sehr seltenen Einzelfälle auf die wertvolle Hilfe der Amidopyrinpräparate allgemein zu verzichten.

Blutparasiten.

Der Einteilung des Handbuches entsprechend, kommen hier nur die vorwiegend im Blute oder im Lymphgefäßsystem lebenden Helminthen (*Bilharzia* und *Filaria*) zur Besprechung, da die parasitären Protozoen im ersten Bande unter Infektionskrankheiten abgehandelt sind. Die Abbildungen zu diesem Kapitel sind sämtlich dem Buche von RUGE, MÜHLENS, ZUR VERTH: „Krankheiten und Hygiene der warmen Länder“ entnommen.

I. Bilharziose (*Schistomiasis*).

Man versteht darunter Krankheitserscheinungen, die durch 3 nahverwandte (zu den Trematoden gehörende) Wurmart: *Bilharzia haematobia*, *B. mansoni* und *B. japonica* verursacht werden. Sie kommen nur in den tropischen und subtropischen Ländern vor. Die genannten Würmer leben in den Venen des Pfortadergebietes und erzeugen durch Gifte und Eierablage schwere, mitunter sogar tödliche Krankheitszustände.

Die **Bilharziawürmer** sind getrennt geschlechtlich. Die 9—20 mm langen Männchen sind viel dicker und bilden durch Einrollung ihrer Leibränder eine kanalförmige Tasche (*Canalis gynaecophorus*), in welcher das meist etwas längere und fadenförmig dünne Weibchen (12—26 mm) aufgenommen wird (Abb. 314). Beide Geschlechter besitzen am Vorderende einen Mundsaugnapf und dicht dahinter einen Bauchsaugnapf. Am Mundsaugnapf beginnt der Darm; dieser gabelt sich in der Gegend des Bauchsaugnapfes in 2 Äste, die sich später wieder zu einem gemeinsamen Stamm vereinigen. Die Exkretionsöffnung liegt am Ende des Körpers etwas dorsal. Der Genitalporus liegt hinter dem Bauchsaugnapf. Die 3 *Bilharzia*-arten unterscheiden sich nur wenig. *B. mansoni* ist etwas kleiner als die beiden anderen Arten. *B. japonica* besitzt eine glatte Haut, während die Haut der beiden anderen mit kleinen Wärzchen bedeckt ist. Auch besteht ein Unterschied in der Zahl der Hoden, von denen die *Hämatobiamännchen* 4—5, die *Mansoni*männchen 7—9 und das *Japonicamännchen* 7 in einer Reihe angeordnet besitzen. Praktisch wichtiger ist die Unterscheidung der Eier: *B. haematobia*-Eier sind 120—160 μ , im Mittel 146 μ lang und besitzen einen endständigen Stachel (Abb. 315), *B. mansoni*-Eier sind 110—160 μ lang und haben einen seitenständigen Stachel, während die *Japonicaeier* nur 70—100 μ lang

sind und keinen deutlichen Stachel besitzen (nur ein kleines seitliches Rudiment). Neben den 3 besprochenen B.-Arten wurde von FISHER (1934) noch eine 4., in Französisch-Äquatorial-Afrika und im Kongogebiet vorkommende Art mit größeren Endstacheleiern (140—240 μ , durchschnittlich 175 μ) beschrieben und *Schistosoma intercalatum* genannt. Die Eier werden im Gegensatz zu Hämatobiaeiern nur im Stuhl abgesetzt. Ob es sich hier um eine biologische Varietät oder tatsächlich um eine besondere Art handelt, ist noch nicht endgültig entschieden.

Entwicklung und Übertragung.

(Abb. 316). Diese erfolgt bei allen Arten in gleicher Weise. Aus den abgesetzten Eiern entwickelt sich noch im Wirtskörper eine bewimperte Larve, das Miracidium (Abb. 315). Dieses bricht bei Entleerung von Stuhl oder Harn in Wasser durch die Eihülle und schwimmt frei im Wasser umher, um dann zur Weiter-

entwicklung in Süßwasserschnecken der Gattung *Bulinus* oder *Physopsis* (*Haematobia*) oder *Planorbis* (*Mansoni*) oder *Oncomelania* (*Japonica*) als Zwischenwirt einzudringen. In den Weichteilen der Schnecke wächst das Miracidium zur Muttersporocyste heran; diese erzeugt Tochttersporocysten, welche in die Verdauungsdrüsen der Schnecke einwandern und zahl-

reiche gabelschwänzige Cercarien hervorbringen, welche 3—6 Wochen nach Infektion der Schnecke in das Wasser auschwärmen. Ihre Lebensdauer beträgt nur 1—2 Tage, wenn es ihnen nicht vorher gelingt, in einen Endwirt (Mensch oder Tier) einzudringen. Kommen die Cercarien mit der menschlichen Haut in Berührung, so bohren sie sich unter Verlust des Schwanzes in die Haut ein und gelangen auf dem Blutwege nach den Pfortaderästen der Leber, wo sie zu jungen Würmern heranwachsen. Nach Eintritt der Geschlechtsreife siedeln sich die gepaarten Würmer in den Urogenital- oder Darmvenen an, wo sie ihre Eier ablegen. Außer durch die Haut ist auch eine perorale Infektion durch Wassertrinken möglich, wobei sich die Cercarien in die Schleimhaut des Magens einbohren und so in die Blutbahn gelangen. Die Lebensdauer der Bilharzien beträgt viele Jahre. Außer dem Menschen sind auch zahlreiche Säugetiere für die Infektion empfänglich.

Aus dem Geschilderten geht hervor, daß zum Auftreten der Bilharziose folgende Voraussetzungen erfüllt sein müssen: Verunreinigung der Gewässer mit Bilharziaeiern enthaltendem Kot oder Urin von infizierten Menschen oder Tieren, Vorhandensein der Schneckenzwischenwirte in einem Wasser von mindestens 20° und endlich Kontakt der menschlichen Haut oder Schleimhaut mit dem verseuchten Wasser. Die menschliche Infektion erfolgt vor allem beim Baden oder Durchwaten von verseuchtem Wasser oder auch beim Wäsche-waschen in solchem.

Pathologische Anatomie. In den von den Würmern bewohnten Venen können sich Endo-, Peri- und Thrombophlebitiden entwickeln. Die abgesetzten Eier

Abb. 314. *Bilharzia haematobia*, Weibchen im Canalis gynaecephorus des Männchens. 5:1. (Nach LOOSS.)

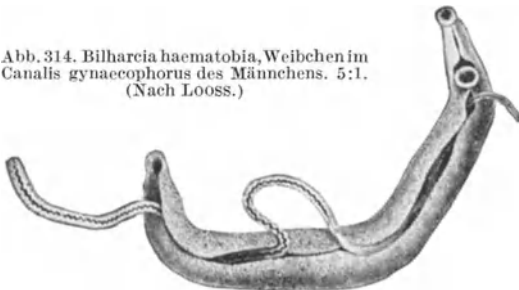


Abb. 315. Ei von *Bilharzia haematobia* und freies Miracidium. Nach 12 Stunden untersuchtes Urinsediment. (Bild aus der Chirurg. Universitäts-Klinik Frankfurt a. M., KEIL, phot.)

gelangen in die Schleimhäute des Darmes (bei *B. mansoni* und *japonica*) oder der Blase (bei *B. haematobia*) und werden dort in das Lumen entleert, wobei der Mechanismus noch nicht ganz klargestellt ist. Vielfach kommt es durch Obliteration der eihaltigen Capillaren zur Verschleppung der Eier ins perivascularäre Gewebe mit entzündlicher, oft tuberkelähnlicher Reaktion oder bei massenhafter Ablagerung zur Bildung von Granulationsgewebe, das sich aus Leukocyten, besonders Eosinophilen, Fibroblasten und retikulären Riesenzellen aufbaut. Durch diese Gewebsreaktion werden die Eier vielfach ausgelöst oder verkalkt. Mitunter kommt es zur Bildung großer Gewebswucherungen, wie zu Papillombildung, sowie maligner Entartung. Bei *B. mansoni* und *japonica*

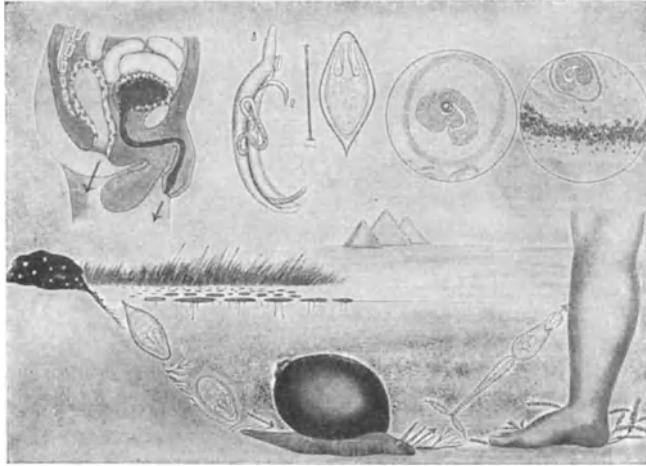


Abb. 316. Infektionsweg der Bilharziose. (Unterrichtstafel des Tropeninstituts Hamburg. FÜLLEBORN, comp.)

werden die Eier auch in der Leber abgelagert, was zu periportal Cirrhosebildung, manchmal mit Splenomegalie führt. Selten wurden die Eier auch in der Lunge, in den Lymphdrüsen, sowie im Gehirn und Rückenmark gefunden. Das akute initiale Krankheitsbild ist am Anfang für alle Arten ziemlich gleich. Die Einbohrung der Cercarien in die Haut führt zu Juckreiz, manchmal mit Bildung flohstichartiger Flecken oder Papeln. Nach einer 4—6wöchigen Inkubation kommt die Krankheit mit dem akut fieberhaften Krankheitsstadium zum Ausbruch: Unter starker Mattigkeit mit Rumpf- und Gliederschmerzen tritt höheres remittierendes Fieber auf, das einige Tage bis Wochen anhält und später mehrfach rezidivieren kann. Auf der Haut kann sich dabei eine großfleckige Urticaria entwickeln (bei *B. japonica* als Yangtse- oder Urticariafieber bezeichnet). Auch Ödembildung an Haut und Schleimhäuten kommt vor. Dabei entstehen Katarrhe der Luftwege oder des Magen-Darm-Kanals mit Erbrechen, Durchfällen, Verstopfung und Leibscherzen. In diesem akuten, wahrscheinlich durch die Giftstoffe der Würmer oder ihrer Eier hervorgerufenen Stadium findet sich im Blut eine ausgesprochene Leukocytose mit starker Eosinophilie von 10—80%, am stärksten in der 3. bis 4. Krankheitswoche. Bei *B. japonica* sind auch schwere zentral-nervöse Symptome beobachtet worden. Anschließend an das akute Allgemeinstadium folgt das durch die lokale Eiblagerung verursachte chronische Krankheitsstadium, das bei den 3 Bilharziaarten verschieden ist:

Die *chronische Bilharziosis haematobia* (Blasen- oder Urogenitalbilharziose) ist vor allem in Afrika sehr weit verbreitet, besonders in Ägypten und Süd-

afrika, auch auf den Inseln Madagaskar, Mauritius und Réunion, ferner in Vorderasien, besonders in Palästina, Syrien, Mesopotamien und Arabien. In Europa wurden kleinere Herde in Südportugal und auf Cypern beobachtet.

Die Erkrankung beginnt 3 Monate bis 2¹/₂ Jahre nach der Infektion und äußert sich zuerst durch Brennen der Harnröhre beim Urinieren, durch Harn-drang und Schmerzen über dem Schambein, am Damm oder im Kreuz. In dieser Zeit bildet die dauernde oder periodische *Hämaturie* das charakteristische objektive Symptom. Manchmal ist nur die Endportion des entleerten Harns blutig. In Ruhe bessert sich die Hämaturie, bei körperlicher Bewegung nimmt sie zu. Im Sediment finden sich Erythrocyten, Leukocyten und Schleimflocken und ferner die typischen und für die Diagnose ausschlaggebenden Endstachel-eier, die vorübergehend fehlen können, weshalb mehrfache Untersuchung besonders der Endportionen, welche erfahrungsgemäß die meisten Eier enthalten, notwendig ist. Die Eiablagerung findet bevorzugt im Trigonum und in der Gegend der Ureteröffnungen statt, und ist cystoskopisch in Form hyperämischer Flecken und gelber Knötchen erkennbar. Ältere Herde können wie „feuchter Sand“ aussehen. Mitunter kommt es zu tumorartigen Knoten- und Papillombildungen. Durch Mischinfektion entsteht nicht selten eine chronische Cystitis. In schweren chronischen Fällen kann es zur Harnverhaltung, Hydronephrose, ferner durch aufsteigende Infektion zu Pyelitis und Pyonephrose mit Urämie kommen. Um abgelagerte Eier können sich Blasensteine entwickeln. Auch die männlichen und weiblichen Genitalorgane können miterkranken und zum Sitz von Harnfisteln, elephantiasischen Wucherungen oder Papillombildungen werden. Durch Eiablage in den Lungen entstehen dort Verdichtungsherde meist ohne klinische Erscheinungen. In schweren Fällen entsteht eine sekundäre hypochrome Anämie mit mäßiger Eosinophilie. In leichten Fällen kann die Erkrankung fast symptomlos verlaufen und spontan ausheilen.

Die Bilharziosis mansoni (Darmbilharziose). Verbreitung in Afrika, besonders im Nildelta, Sudan, Ostafrika, Madagaskar, Südafrika, Französisch Guinea, Senegal; ferner in Südamerika, besonders Brasilien, Holländisch Guyana, Venezuela, Puerto Rico und auf den Antillen.

Bei dieser Erkrankung stehen Darmstörungen im Vordergrund. Leichte Fälle können völlig symptomlos verlaufen. Gewöhnlich kommt es aber zu Durchfällen oder Verstopfung mit Druckgefühl im Rectum und Stuhldrang. Der Stuhl enthält oft blutigen Schleim. Häufig ist auch das Colon druckempfindlich. Schwerere Fälle bieten das Bild der „Bilharziadysenterie“ mit starkem Abgang schleimigblutigen Stuhls. Im Stuhl werden die typischen Seitenstachel-eier gefunden. Die Eiablagerungen finden besonders in der Schleimhaut des Enddarms statt, wo sich zottenförmige Granulationen und polypenartige Wucherungen entwickeln, während Abstoßung Geschwüre hinterläßt. Nicht selten sieht man am Anus Fisteln, Absceßbildungen oder einen Prolaps der gewucherten Rectumschleimhaut. In der Appendix kann Eiablagerung unter dem Bilde einer Appendicitis vorkommen. Auch in der Leber finden Eiablagerungen statt, wodurch es bei wiederholten massigen Infektionen zu schwerer Lebercirrhose mit Splenomegalie und in deren Gefolge zu Anämie mit Leukopenie und Ascitesbildung kommt. Die Eier können in solchen chronischen Fällen im Stuhle fehlen. Viel seltener sind klinische Lungenerscheinungen mit Eiablagerung dort.

Bilharziosis japonica (Katayanakrankheit). Verbreitung nur in Ostasien, besonders im Yangtsegebiet, kleinere Herde in Japan, in Südchina, auf Formosa und den Philippinen.

Die klinischen Erscheinungen sind denen der Darmbilharziose sehr ähnlich. Neben symptomlosen Fällen finden sich nicht selten Diarrhöen, blutig-schleimige

Stuhlentleerungen und Tenesmen, im Stuhl die stachellosen Eier. Frühzeitig leidet oft der Allgemeinzustand: Schwäche, Schlappeheit, Gewichtsabnahme und Blutarmut treten auf. Viel häufiger als bei der *Bilharziosis mansoni* kommt es hier zu Veränderungen der Leber und Milz, oft mit Ascites, allgemeiner Kachexie und mit symptomatischer *Anaemia splenica* mit Leukopenie. Die hepato-lienale Form findet sich vor allem bei wiederholten Infektionen, denen besonders die chinesischen Reisbauern ausgesetzt sind. Erkrankten Jugendliche, dann bleiben sie häufig in der körperlichen und geistigen Entwicklung zurück (Abb. 317). In diesen Spätstadien sind die Eier oft nicht mehr im Stuhl nachweisbar. Durch Eiablageung im Gehirn können selten auch cerebrale Erscheinungen ausgelöst werden.

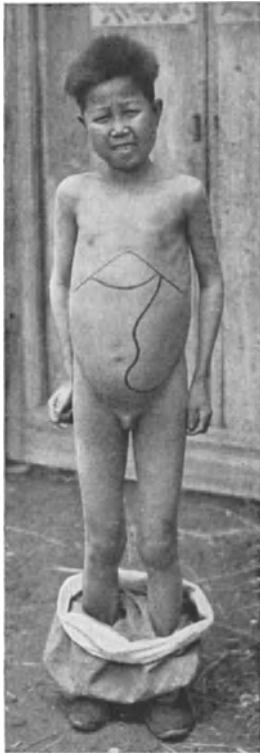


Abb. 317. *Bilharzia japonica*-Infektion bei 21-jährigem Chinesen. Milz- und Leberschwellung markiert. Wachstumshemmung und Infantilismus. (Phot. H. VOGEL.)

Die chronische Japonicaerkrankung hat im Endstadium große Ähnlichkeit mit Kala-Azar oder chronischer Malaria, sowie mit Lebercirrhose. Der Eiernachweis im Stuhl kann besonders durch Untersuchung des blutigen Schleims oder durch das Ausschlüpfverfahren FÜLLEBORNs verfeinert werden.

Nach letzterem werden etwa 10 g Stuhl mit einem halben Liter physiologischer Kochsalzlösung fein verteilt und eine halbe Stunde stehen gelassen. Danach Abgießen der überstehenden Flüssigkeit und Neuauffüllung mit physiologischer Salzlösung bis zur Klärung der letzteren. Zuletzt wird diese wiederum abgossen und durch warmes Leitungswasser von 30—40 Grad ersetzt und ins Sonnenlicht gestellt. Nach 1 bis mehreren Stunden sind die Miracidienlarven ausgeschlüpft und können mit der Lupe besonders bei seitlicher Beleuchtung gegen dunklen Hintergrund beobachtet werden.

Die Prognose einer einmaligen Bilharziainfektion ist relativ günstig. Die Krankheit kann nach einigen Jahren spontan ausheilen und ist außerdem der spezifischen Behandlung gut zugänglich. Die chronischen, wiederkehrenden massigen Infektionen dagegen, die zum hepato-lienalen Krankheitsbild führen, sind sehr ernster Natur und in den Endstadien der Behandlung kaum mehr zugänglich.

Die Therapie besitzt im Antimon, im Brechweinstein und im Fuadin spezifische Heilmittel, welche die Würmer und die Eier abzutöten vermögen. Der von CHRISTOPHERSON 1918 in die Behandlung eingeführte Brechweinstein wird beim Erwachsenen intravenös in 1%iger und 6%iger Lösung 3mal in der Woche gegeben, und zwar am besten 0,06 g bei der ersten, 0,1 g bei der zweiten und 0,13 g bei der dritten bis zwölften Injektion, also 1,66 g in 4 Wochen. Eventuell sind darüber hinaus noch 2—3 weitere Injektionen nötig. Kinder und schwächliche Personen erhalten kleinere Dosen, Unterbrechungen machen die Kur wertlos; Nebenwirkungen wie Erbrechen, Schwindel, Kopfschmerzen müssen in Kauf genommen werden. Leider kommen auch plötzliche Todesfälle, wenn auch selten, vor. Bei organischen Herz-, Nieren- und Leberleiden ist die Kur kontraindiziert. Der Erfolg macht sich schon nach einigen Injektionen durch Zurückbildung der Symptome, Abnahme und schließliches Verschwinden der Eier bemerkbar. Rezidive nach einigen Wochen bis Monaten machen Wiederholung der Kur notwendig.

Das *Fuadin* (H. Schmidt, Elberfeld), ein dreiwertiges Antimonkomplexsalz, zeichnet sich durch geringere Nebenwirkungen, durch kürzere Kurdauer und

durch intramuskuläre Injizierbarkeit aus. Es wird bei Erwachsenen von 60 kg Gewicht am 1. Tag in einer Menge von 3,5 ccm der 6,3%igen Lösung injiziert, am folgenden und jedem übernächsten Tag werden je 5 ccm, im ganzen 48,5 ccm, gegeben. Ganz selten wurden auch hier Todesfälle beobachtet. Kinder bekommen entsprechend, je nach Körpergewicht weniger (so viele Kubikzentimeter als das Kind Kilogramm wiegt).

Neben diesen beiden Präparaten wird auch das *Emetin*, besonders bei gleichzeitiger Amöbenruhr, angewandt. Die Resultate sind nicht ganz so gut. Bei ausgesprochener Splenomegalie wird nach vorheriger Antimonbehandlung die Splenektomie empfohlen, welche zweifellos wertvoll ist und, wie bei der Anaemia splenica, die Blutarmut und den Gesamtzustand wesentlich bessert. Bei Kachexie und Ascites ist sie nicht mehr zu empfehlen. Bei Polypenbildung im Darm, in der Blase oder am Genitale kommen lokale chirurgische Maßnahmen in Frage. Die Cystitis und andere Komplikationen sind wie üblich zu behandeln.

Zur Prophylaxe ist das Baden, Waschen und Herumwaten in verseuchten Wässern streng zu vermeiden; wenn dies nicht möglich, dann hohe Gummi- oder Lederschuhe! Nur abgekochtes Wasser trinken! Zur Düngung in Endemiegebieten soll nur 1—2 Monate alter Kot Verwendung finden, da in diesem die Eier abgestorben sind. Auch Bekämpfung der übertragenden Schnecken durch Desinfektionsmittel (Carbolsäure oder Kupfersulfat) ist empfohlen worden.

II. Filariasis.

Man versteht darunter Erkrankungen, die durch das Eindringen verschiedener Filariaarten hervorgerufen werden. Die Filarien sind fadendünne, langgestreckte Rundwürmer (Nematoden), meist von Fingerlänge, die im Bindegewebe und Lymphsystem leben. Die Männchen sind kleiner als die Weibchen und an ihrem hinteren gekrümmten Schwanzende durch 2 ungleich gestaltete Spicula ausgezeichnet. Die Weibchen bringen zahlreiche Embryonen (Mikrofilarien) zur Welt, die sich in der Blutbahn oder in den Lymphbahnen aufhalten. Sie sind 0,2—0,3 mm lang und etwa so breit wie ein Erythrocyt. Sie sind in der Blutbahn oder in den Lymphspalten nachweisbar. Manche Arten sind nur periodisch im Hautblut vorhanden, wahrscheinlich in Anpassung an die Stechgewohnheiten der Zwischenwirte. So wird die nur im Nachtblut vorhandene *Mikrofilaria bancrofti* durch nachts stechende Moskitos übertragen, während die im Tagblut nachweisbare *M. loa* durch Tagsauger verbreitet wird.

Für die *Diagnose* der Filariasis ist der Nachweis der Mikrofilarien im Blute von besonderer Wichtigkeit. Dieser erfolgt entweder im Nativlebenspräparat, wobei sich die Mikrofilarien durch ihre Eigenbewegung verraten. Die genauere Differenzierung der einzelnen Filariaarten ist nur durch Hämatoxylinfärbung im dicken Tropfenpräparat möglich, eventuell nach Anreicherung mit der FÜLLEBOURNSchen Lösung (5%iges Formalin 95 ccm, Eisessig 5 ccm und konzentrierte alkoholische Gentianaviolettlösung 2 ccm; ein Teil Blut + 3 Teile dieser Lösung). Im Bodensatz Leukocyten und gefärbte tote Mikrofilarien.

a) *Filaria bancrofti* (*Wucheria bancrofti*).

Der Wurm kommt in fast allen tropischen und subtropischen Ländern endemisch vor und ist weit verbreitet. Das erwachsene Männchen ist 3—4,5 cm, das Weibchen 7—8 cm lang mit sondenknopfförmigem Kopfende. Die Würmer bewohnen die Lymphgefäße und Lymphdrüsen besonders der Genitalgegend. Die mit einer Scheide versehenen Mikrofilarien gehen mit nächtlichem Turnus

in das Blut über (daher Bezeichnung *Mikrofilaria nocturna*). Sie erscheinen dort am Abend, erreichen um Mitternacht die höchste Zahl und verschwinden am Morgen. Nur auf einigen Südseeinseln kommt eine turnuslose Bancrofti-varietät vor, die durch eine tags- und nachtsstechende Mücke (*Aedes variegatus*) übertragen wird. Die Überträger der gewöhnlichen Bancroftiarten sind nachts stechende Moskitos der Gattungen *Anopheles*, *Culex*, *Mansonia* und *Aedes*. Die mit dem Blute aufgesaugten Mikrofilarien gelangen in den Mückenmagen, verlieren dort ihre Scheide, durchbohren die Magenwand und gelangen in die Thoraxmuskeln, wo sie sich im Verlaufe von 1—2 Wochen zu einem 1—2 mm langen Wurm entwickeln (Jugendstadium). Dieser dringt nun aktiv durch den Mückenkopf in die Rüsselscheide und von dort in den Stechrüssel ein, um sich beim Mückenstich selbst in die menschliche Haut einzubohren. Die Übertragung der Erkrankung ist also an die Anwesenheit übertragungsfähiger Moskitos geknüpft. Für die Infektion sind alle Rassen empfänglich, doch kann eine relative Immunität gegen Reinfekte erworben werden. Männer werden häufiger als Frauen befallen, am seltensten Kinder.

Symptomatologie. Die Krankheitserscheinungen sind sehr verschiedenartig. Die Erkrankung beginnt meist mit einer Lymphangitis, auf deren Boden sich Lymphstauungen in den verschiedensten Gebieten und mit verschiedenen Folgen entwickeln. Doch kommen vielfach auch symptomlose Infektionen vor. Die Lymphgefäß- und Lymphdrüseninfektion kann zur Bildung von *Lymphvaricen* oder zu *schwammigen Lymphdrüsentumoren*, die sich ausdrücken lassen und sich wieder füllen, oder zur Entwicklung derber *fibröser Drüsenanschwellungen* führen. Vorzugsweise sind die Leistendrüsen und Genitalorgane befallen, doch kommt auch eine Erkrankung der Achseldrüsen und anderer Lymphdrüsen vor. Durch Lymphstauung entsteht das *Lymphscrotum*, dessen bläschenartige Vorwölbungen sich zeitweise öffnen und eine gelbe, blutige oder chylöse Lymphe mit Mikrofilarien austreten lassen. Weiterhin kommen *chylöse Lymphergüsse* vorzugsweise im Hodensack (*Chylocele* oder *Hydrocele*), aber auch im Darm und im Peritoneum vor. Am Scrotum und am Oberschenkel entwickeln sich nicht selten Abscesse (*Filarienabscesse*). In allen Stadien der Erkrankung kommen Schübe der *Filarielymphangitis* vor, die unter Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen oder Erbrechen zu schmerzhafter Schwellung der Lymphgefäße und der benachbarten Lymphdrüsen führt, wobei die zugehörigen Hautabschnitte oft eine ödematöse oder urticariaähnliche Schwellung zeigen. Nach einigen Tagen oder Wochen klingt die Lymphangitis unter Entfieberung wieder ab. Am häufigsten ist diese Filarielymphangitis an den Beinen, an den Leistendrüsen, am Scrotum und Samenstrang, an Hoden und Nebenhoden (*Filarioorchitis* und *-epididymitis*) lokalisiert. Besonders schwerwiegend wird das Krankheitsbild bei Lokalisation am Peritoneum (*Lymphangitis perniciosa*), wobei unter den Erscheinungen einer Peritonitis ein sepsisähnliches Bild wohl durch Mischinfektion mit Bakterien entsteht, das zum Tode führen kann. Selbst an Knie und Hüftgelenken kann sich die Entzündung etablieren (*Filariasynovitis*), wobei Ankylosen entstehen können.

Eine besonders charakteristische Erscheinung der Filariasis ist die *Chylurie*, d. h. die Entleerung eines durch Fette und Lipoide milchig getrübbten Harns, der häufig auch durch Blutbeimengung rötlich gefärbt ist (*Hämatochylurie*). Dieses Symptom entsteht durch Platzen der gestauten Lymphgefäße in der Harnblase oder in anderen Teilen der Harnwege. Der Harn enthält das Chylusfett in Form kleinster Tröpfchen, sowie Lipoide, besonders Lecithin und Cholesterin. Auch ist der Harn meist eiweißhaltig. Der Fettgehalt kann in manchen Fällen über 2% betragen, so daß der Urin nach der Entleerung in toto gerinnt. Bei längerem Stehen entstehen dann Schichtenbildungen. Manchmal kommt

es schon innerhalb der Harnwege zu Gerinnselbildung, so daß vorübergehend Harnsperrung eintritt. Die Gerinnsel werden unter starken Tenesmen aus der Urethra entleert. Im Harnsediment findet man Lymphocyten, Erythrocyten und meist auch Mikrofilarien, deren Nachweis die Diagnose gegenüber anderen Formen von Chylurie sichert. Die Dauer der Chylurieanfalle schwankt zwischen einigen Tagen und mehreren Monaten; sie sind im allgemeinen nicht unmittelbar gefährlich; doch wiederholen sich die Anfalle meist mehrmals und führen dann zu einer erheblichen Schwächung des Gesamtzustandes, zu Anämie und schließlich Kachexie mit Todesfolge.

Die zweite Haupterscheinung der Filariose ist die *Elephantiasis*, die auf dem Boden der rezidivierenden Lymphangitiden entsteht. Durch die dauernde Lymphstauung kommt es zu riesenhaften Wucherungen der befallenen Gewebe, vor allem der Beine und der Genitalien. Seltener sind andere Körperteile, wie Arme und Brüste, betroffen. Sie tritt fast nur bei Erwachsenen auf, vor dem 15. Lebensjahr ist diese Form der Erkrankung äußerst selten.

Meist schwellen zuerst die Unterschenkel als Folge mehrfacher lymphangitischer Attacken an. Die Haut wird derb, rau und höckerig. Es kommt zur Ausbildung riesiger Hautlappen, die sackartig herunterhängen. Sehr häufig ist das Scrotum befallen und nimmt ungeheuerliche Dimensionen an. Wenn auch die Schwellung gewöhnlich nicht den Grad erreicht, den der meist zitierte monströse Fall mit einem Scrotumgewicht von 110 Pfund aufwies, so ist doch die Verunstaltung außerordentlich. Der Penis liegt meist innerhalb der riesigen Geschwulst; die umgestülpte Haut und Vorhaut bilden einen Kanal, durch welchen der Harn nach außen fließt. Der gesamte Hodensack besteht aus einem schwammigen, lymphreichen Bindegewebe, in dessen hinterer Portion die Hoden eingebettet liegen. Die stark verdickte Epidermis ist häufig von Ulcerationen bedeckt. Doch macht die ganze Erkrankung kaum größere Beschwerden als durch die Schwerbeweglichkeit und durch das Gewicht der Wucherungen hervorgerufen werden. Quo ad vitam ist die Filariainfektion relativ günstig zu beurteilen, wenn auch vereinzelte Todesfälle vor allem durch die bakteriellen Komplikationen vorkommen.

Pathologische Anatomie. Die durch die Filarien hervorgerufenen Gewebskrankungen sind teils durch die mechanische Abflußverlegung der Lymphe, teils durch toxische Einwirkungen der lebenden und toten Würmer, teils durch bakterielle Mischinfektionen bedingt. An der Lymphstauung sind neben der Verlegung der Lymphbahnen durch die oft in großer Zahl, bis zu Hunderten, vorhandenen Würmer, hauptsächlich sekundäre, durch Toxine hervorgerufene, entzündlich-reaktive Veränderungen der Gefäßwände, die zu Verengerungen bis zum völligen Verschuß führen, maßgebend beteiligt. Folge der Lymphbahnverlegung sind die varicösen Erweiterungen, Blasenbildungen und Lymphaustritte. Dazu kommen die wahrscheinlich durch bakterielle Mischinfektion hervorgerufenen entzündlichen Prozesse und Absceßbildungen, wobei Streptokokken eine besondere Rolle spielen. Die letzte Folge, die Elephantiasis, beruht auf einer Wucherung des Bindegewebes in den gestauten Hautgebieten. Der Zusammenhang der Elephantiasis mit der Filariose geht aus der Übereinstimmung der geographischen Verbreitung und aus dem Zusammenhang mit anderen Erscheinungen dieses Krankheitsbildes hervor, dagegen ist nur in seltenen Fällen der direkte Beweis durch Auffinden der Mikrofilarien zu erbringen, da die Elephantiasis als Endzustand der Erkrankung häufig erst nach Absterben der Würmer auftritt.

Therapie. Im Gegensatz zur Bilharziose ist die Abtötung der *Filaria* im infizierten Organismus durch spezifische Heilmittel bis heute noch nicht gelungen.

Die Behandlung ist deshalb eine mehr oder weniger symptomatische. Bei Hämatochylurie sind Bettruhe und Blasenspülungen nützlich. Die Lymphangitiden werden wie sonst durch Ruhigstellung und Hochlagerung der befallenen Extremitäten, sowie durch Schutz vor Sekundärinfektionen behandelt. Neuerdings wird, ausgehend von der Vorstellung, daß bei den Lymphangitiden stets bakterielle Sekundärinfektionen eine Rolle spielen, die Behandlung mit Autovaccine von Strepto- oder Staphylokokken empfohlen (ROSE, ANDERSON). Dadurch sollen Schwere und Häufigkeit der Anfälle erheblich gebessert werden. Gegen beginnende Elephantiasis der Beine ist das Anlegen elastischer Binden anzuraten; später sind chirurgische Maßnahmen notwendig, die vor allem bei Elephantiasis scroti sehr gute Resultate ergeben.

Die **Prophylaxe** hat sich vor allem gegen die als Zwischenwirte dienenden Moskitos und ihre Brutstätten zu richten; sie geht also mit der Malariaphylaxe weitgehend Hand in Hand.

b) Andere Filariaarten.

Filaria loa (*S. diurna* oder *Loa loa*) ist auf das tropische Westafrika beschränkt. Sie ist kleiner als *Filaria bancrofti* (Männchen bis 34 mm, Weibchen bis 63 mm). Die Mikrofilarien besitzen eine Scheide und treten, wie der Name sagt, im Tagblut auf. Als Überträger kommen tagsaugende Bremsen (*Chrysops dimidiatus* und *silaceus*) in Frage. Die Entwicklung innerhalb der Fliege dauert 10—12 Tage. Die *F. loa* wandert im Bindegewebe der Haut, was Juckreiz und flüchtige Schwellungen ohne Fieber verursacht, die 2—3 Tage dauern (Calabar oder Kamerunschwellungen). Sie werden durch Stoffwechselprodukte der *Filaria* hervorgerufen. Auch Muskelabszesse können entstehen. Mitunter treten die Filarien unter der Haut oder besonders in der Conjunctiva des Auges sichtbar in Erscheinung und können dann durch einen Einschnitt herausgezogen werden. Die Lebensdauer der *F. loa* beträgt bis zu 15 Jahren. Eine spezifische Behandlung ist bis jetzt nicht gefunden.

Filaria perstans (*Dipetalonema perstans*), so benannt, weil ihre Mikrofilarien ständig ohne Perioden im Blute anwesend sind. Die Würmer selbst sind fast ebenso groß wie *Filaria bancrofti*. Sie verursachen keine besonderen Krankheitserscheinungen und sitzen vorzugsweise im Binde- und Fettgewebe des Bauchraums. Diese Filariaart ist im tropischen Afrika sehr verbreitet.

Auch die *Filaria occardi* (*Mansonella occardi*) macht keine Krankheitserscheinungen und ist in Süd- und Mittelamerika verbreitet.

Im tropischen Afrika und in Mittelamerika kommt die Bindegewebsknoten erzeugende *Onchocerca* (*Filaria volvulus*) vor. Das Männchen ist 2—4,5 cm, das Weibchen bis 50 cm lang. Die Würmer leben in Bindegewebsknoten der Haut und erzeugen scheidenlose Mikrofilarien, die nur ausnahmsweise im Blut, dagegen in großer Zahl im subcutanen Bindegewebe angetroffen werden. Sie werden durch Stechfliegen der Gattung *Simulium* übertragen. Die erwachsenen Würmer liegen meist zu mehreren in einem bindegewebigen Knoten, der für den Träger ohne besondere Beschwerden ist. Dagegen können die Mikrofilarien entzündliche Infiltrate in der Haut, sowie in der Hornhaut des Auges erzeugen. Die fibromähnlichen Onchocercaknoten erreichen Erbsen- bis Walnußgröße; sie sind mit der Haut auf der Unterlage gut verschieblich und nicht druckschmerzhaft. Die durch die Mikrofilarien erzeugten Entzündungen am Auge bewirken Lichtscheu, tränen- und punktförmige Hornhauttrübungen. Mit dem Hornhautmikroskop können in der Cornea und im Kammerwasser die beweglichen Mikrofilarien direkt beobachtet werden. In schweren Fällen kommt es zu Erblindung. Die Behandlung besteht in chirurgischer Entfernung der Knoten. Ein spezifisches Heilmittel gibt es nicht.

Ein naher Verwandter der Filarien ist der **Medinawurm** (*Dracunculus medinensis*). Er kommt herdweise in Asien, Afrika und Amerika vor.

Das wie eine Violine aussiehende Weibchen ist 60—100 cm lang und 1 mm breit. Das Männchen ist nur 2—3 cm lang und wird nur selten beobachtet, ist aber durch den Tierversuch gesichert. Es hat keine Bedeutung als Krankheitserreger und geht offenbar bald nach vollzogener Begattung zugrunde. Die Übertragung erfolgt dadurch, daß der Medinawurm, dessen Kopf die Haut des Trägers durchbricht, seinen Uterus aus dem Kopfende herausstülpt, sobald dieses mit Wasser in Berührung kommt und dabei zahlreiche, $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ mm große Larven ins Wasser entleert. Diese werden von kleinen Krebsen der Gattung *Zyklops* (Wasserflöhe) gefressen, in deren Leibeshöhle sie nach 4—6 Wochen zu infektionsfähigen Tieren heranreifen. Durch Trinken solchen Wassers erfolgt die Infektion bei Mensch und

Tier. Dort wächst der Wurm im Laufe eines Jahres zum ausgewachsenen Exemplar heran, das in einer Bindegewebskapsel der Haut, am häufigsten an den Füßen, liegt. Am Kopfende wird die Haut nekrotisch, und es entwickelt sich ein Geschwür. Oft treten mehrere Würmer gleichzeitig auf. Die Geschwüre bilden eine Infektionsquelle für Bakterien, woraus sich Phlegmonen und Arthritiden entwickeln können. Die Prognose ist günstig. Im allgemeinen heilt das Geschwür nach der Entfernung des Wurmes rasch aus. Die Behandlung besteht in der chirurgischen Entfernung des Parasiten. Nach alter Methode der Eingeborenen wird der Wurm auf ein Stäbchen gewickelt und langsam Stück für Stück aufgerollt und so aus der Haut gezogen, was längere Zeit in Anspruch nimmt. Neuerdings wird der Wurm durch mehrere Querincisionen in einer Sitzung entfernt (FAIRLEY). Die Prophylaxe besteht in Abkochen des Trinkwassers oder in einwandfreier Brunnenwasserversorgung. Auch können die Wasserflöhe durch Einsetzen kleiner Fische beseitigt werden.

Anhang.

Zusammenfassende Übersicht über Diagnostik und Klinik der Milzkrankungen.

Die Milz als wichtiges Organ im Blutauf- und Blutabbau, sowie als Hauptorgan des RES hat im Rahmen dieser Darstellung bereits an zahlreichen Stellen eine eingehende Betrachtung in physiologischer und pathologischer Hinsicht erfahren. Diese Darstellung hat gezeigt, daß die Milz selten alleiniger Krankheitssitz ist, sondern daß sie meist nur an einem umfassenderen Geschehen im Blutzell- oder Retikulumzellsystem teilnimmt. Aus rein praktischen Gesichtspunkten heraus aber erscheint es angezeigt, eine kurze Übersichtsdarstellung der Milzkrankungen zu geben, da recht oft die kranke Milz, sowohl dem Kranken, noch häufiger aber dem untersuchenden Arzt, als ernstes Krankheitssymptom entgegentritt und dann sehr oft zu schwierigen und vielseitigen differentialdiagnostischen Überlegungen Anlaß gibt.

1. Allgemeine Diagnostik der Milz.

Die *Lage* der Milz (Abb. 318). Das Organ befindet sich normalerweise im linken Hypochondrium zwischen der 9. und 11. Rippe und folgt mit seiner Längsachse etwa dem Verlauf der 10. Rippe. Der hintere, obere Pol erreicht die Höhe des 10. Brustwirbels, etwa 2 Querfinger von der Wirbelsäule entfernt; der vordere, untere Pol liegt etwa ebenso weit oberhalb des Rippenrandes. Er überragt gewöhnlich nicht die Sternocostallinie, die vom Sternoclaviculargelenk zur Spitze der 11. Rippe gezogen wird (s. Abb. 318). Die obere Hälfte der Milz wird vom Zwerchfell überdeckt; hier schiebt sich die Lunge darüber. Nach rechts zu grenzt der Magen mit seinem Fundusteil an, nach unten das Colon mit seiner linken Flexur; nach hinten grenzt die Milz an die linke Niere. Das normale Organ besitzt eine Länge von 12—14 cm, eine Breite von 8—9 cm, eine Dicke von 3—4 cm und ein Gewicht von 150—250 g.

Perkussion. Die verwickelte topographische Lage, die Nachbarschaft der Lunge und der Hohlorgane des Bauchraumes, die Überdeckung durch massive Rückenmuskulatur gestalten die Perkussion der normalen Milz äußerst schwierig. Immerhin gelingt es dem Geübten bei rechter Seitenlage des Kranken und mit leiser Perkussion die untere, unterhalb der Lungengrenze gelegene Hälfte des Organs verhältnismäßig gut abzugrenzen. Am deutlichsten ist die Perkussionsgrenze nach vorn rechts gegen den TRAUBESchen Raum zu ziehen. Freilich können auch hier starke Luft- oder Ingestafüllungen von Magen und Darm große Schwierigkeiten machen. Der hintere und obere Teil des Organs ist durch die Lungenüberlagerung einerseits, durch die massive Rückenmuskulatur und durch die angrenzende Niere andererseits niemals perkutorisch abgrenzbar.

Wesentlich sicherer als die normale Milz lassen sich Milzvergrößerungen perkutorisch nachweisen, und ich habe die *Perkussion präpalpabler Milztumoren* entgegen anfänglicher Skepsis doch allmählich schätzen gelernt.

Palpation. Die normale Milz ist gewöhnlich nicht palpabel. Bei hochgradiger Ptose kann auch das normale Organ fühlbar werden; doch gehört dieser Befund zu den großen Seltenheiten. Im allgemeinen ist die Fühlbarkeit der Milz mit der Diagnose „Milzvergrößerung“ identisch. Man führt die Palpation in rechter Halbseitenlage am besten bei über den Kopf geschlagenem linken Arm durch.

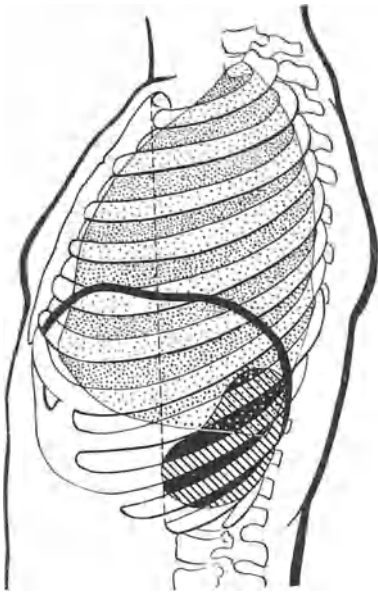


Abb. 318. Topographisches Bild der Milzlage.

Der Untersucher tritt auf die rechte Seite des Kranken und legt die Fingerspitzen der rechten Hand in die Gegend des unteren Milzpols. Die linke Hand versucht von hinten her das Organ der rechten Hand entgegen zu drücken. Durch eine tiefe Inspiration läßt man den unteren Milzpol gegen die Fingerspitzen der rechten Hand andrängen. Es ist dabei wichtig, so weich wie möglich zu palpieren, um keine Bauchdeckenkontraktionen hervorzurufen, die einen Milzpol vortäuschen können. Bei sehr weichen Bauchdecken, besonders bei Kindern, kann man auch von oben her mit der linken Hand den linken Rippenbogen umgreifen, um beim tiefen Atemholen sich den unteren Pol der vergrößerten Milz zugänglich zu machen. Die Palpation verschafft nicht nur ein Urteil über die Größe, sondern vor allem auch über die Konsistenz des Milztumors. Man kann sehr gut den weichen Milztumor eines akuten Infekts von den derben leukämischen oder chronisch infektiösen Milztumoren unterscheiden. Sehr große Milztumoren können schon

durch die Bauchdecken hindurch sichtbar werden, oder man erkennt eine allgemeine Vorwölbung der linken oberen Bauchseite; oft ist auch der linke Rippenbogen vorgedrängt. Zur Entscheidung der Frage, ob der im linken Oberbauch festgestellte Tumor der Milz angehört oder nicht, sind folgende Kriterien zu beachten: Der Milztumor ist sehr gut atmerverschieblich; er ist gewöhnlich glattrandig und läßt nicht selten am vorderen Rand eine typische Milzkerbe des „Margo crenatus“ erkennen. Die Oberfläche ist gewöhnlich glatt; das Colon wird von der vergrößerten Milz stets nach vorne unten verdrängt, während es bei Nierentumoren meist über das Organ läuft. Sehr große Nierentumoren können sich aber in dieser Beziehung wie Milztumoren verhalten. In diesem Falle ist die bimanuelle Palpation mit der linken Hand im linken Nierenlager äußerst wichtig. Bei Nieren- und Nebennierentumoren rückt die Geschwulst um denselben Betrag nach vorne wie die hintere Hand das Nierenlager eindrückt; man hat das Gefühl einer festen Masse zwischen den beiden Händen. Das ist bei Milztumoren, auch wenn sie sehr groß sind, niemals der Fall, da das Nierenlager von der Milz nicht eingenommen wird. Zur Abgrenzung eines Milztumors gegenüber Tumoren des linken Leberlappens ist Luftaufblähung des Magens nützlich, wodurch Milz und Leber auseinandergedrängt werden. Über größeren Milztumoren ist manchmal ein feines Reiben zu fühlen, das sich auskultatorisch wie pleuritisches Reiben anhört. Es ist durch perisplenitische Prozesse der Milzkapsel bedingt.

Die *Milzpunktion*, die heute wieder zu einem wichtigen diagnostischen Eingriff geworden ist, wurde bereits ausführlich S. 360 mit ihren Ergebnissen dargestellt.

Nachweis von JOLLY-Körpern. Das Auffinden von Erythrocyten mit Kernresten in Form von JOLLY-Körpern (s. S. 9 u. 27) im strömenden Blut ist ein für die Milzdiagnostik wichtiger Befund. Es ist daraus auf den Wegfall einer hormonalen Einwirkung der Milz auf die Knochenmarksfunktion zu schließen. Fällt diese normale Milzhormonwirkung weg, oder ist sie gestört, so erleidet die physiologische Entkernung der Normoblasten im Knochenmark eine Störung, die zum Auftreten der JOLLY-Körper führt. Wir finden sie deshalb nach Milzexstirpation, oft noch nach Jahrzehnten, ferner bei Milzatrophen oder anderen Störungen der normalen Milzfunktion, die auch bei

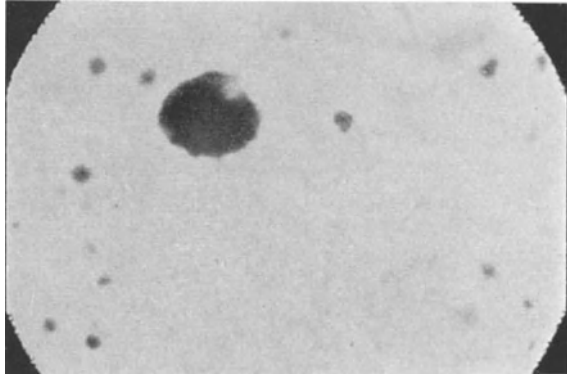


Abb. 319. JOLLY-Körper im dicken Tropfen nach Milzexstirpation (eigene Beobachtung).

Milztumoren vorkommen können. Das Auffinden von JOLLY-Körpern ist durch die Methode des dicken Tropfens nach V. SCHILLING sehr erleichtert (Abb. 319).

Die *röntgenologische Untersuchung der Milz* beginnt mit einer Übersichtsaufnahme des Abdomens; sie läßt manchmal schon deutlich einen Milztumor an der Rechtsverschiebung des Magens und an der Verdrängung der linken

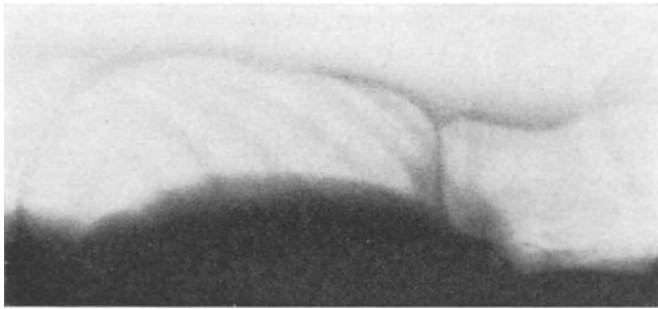


Abb. 320. Milztumor bei Polyserotitis, aufgenommen im Pneumoperitoneum. Vom unteren Milzpole zieht ein peritonitischer Strang nach der Bauchwand. (Nach MORAWITZ, 2. Aufl. dieses Handbuchs.)

Colonflexur nach rechts unten erkennen. Häufig führt ein Milztumor auch zum Hochstand des linken Zwerchfells, der so bedeutend sein kann, daß die Atmung eingengt wird. Eine bessere Darstellung der Milzgröße erhält man durch Anlage eines Pneumoperitoneums nach RAUTENBERG. Dabei wird durch eine Punktionsnadel Luft in das Peritoneum eingeblasen, was zur Abhebung der Bauchdecken und zur Abgrenzung aller massiven Organe der Bauchhöhle führt (Abb. 320); auch persplenitische Verwachsungen werden dadurch sichtbar gemacht. Vielfach läßt sich jedoch dieser Eingriff durch die einfachere und harmlosere Luftaufblähung des Magens ersetzen; gegen die große Luftblase

des Magens hebt sich bereits der normale Milzschatten gut ab, so daß sich auch geringgradige Vergrößerungen der Milz deutlich nachweisen lassen.

2. Die Splenomegalien.

a) *Der infektiöse Milztumor.* Man unterscheidet einen akuten und einen chronischen Milztumor beim Infekt. Bei jeder Infektion nimmt die Milz an Größe zu. Die Ursache dafür liegt in einer vermehrten Blutfüllung und in den reaktiven Sprossungen des RES, die S. 452 bereits eingehend erörtert worden sind. Das Ausmaß des Milztumors ist bei den einzelnen Infekten sehr verschieden, so daß die Milz bei manchen Infektionskrankheiten palpabel wird, bei anderen nicht. Bekannt und differentialdiagnostisch wichtig ist der Milztumor beim Typhus, bei der Malaria, beim Rückfallfieber, bei der WELLSchen Krankheit, bei den verschiedenen Formen der schweren Sepsis, bei der Endocarditis lenta, bei manchen cholangitischen Prozessen, beim Morbus Bang und Maltafieber, bei chronischen Darminfektionen. Geringer und von wechselnder Größe ist der Milztumor bei der Schlafkrankheit und beim Flecktyphus.

Hochgradige chronische Milztumoren entstehen bei der Kala-Azar, bei der chronischen Malaria und bei der chronischen Bilharziosis („Ägyptische Splenomegalie“). Unter den europäischen chronischen Infektionskrankheiten spielt die Lues als Ursache reizloser Milztumoren eine wichtige Rolle. Vor allem bei hereditär luischen Kindern kommen oft große, glatte, erscheinungslose Milztumoren vor. Auch die chronische Tuberkulose der verschiedenen Organe führt hin und wieder zu Milztumoren, am häufigsten bei der generalisierten Lymphdrüsentuberkulose. Bekannt ist der akute Milztumor bei der Miliartuberkulose, wobei in der Milz miliare Tuberkel vorkommen, aber auch fehlen können. Selten ist die *isolierte Tuberkulose der Milz* als einzige Manifestation der Erkrankung, die manchmal mit Polyglobulie einhergeht. Auch latente septische Infektionen, oft in Begleitung chronischer Arthritiden oder Endokarditiden können einen Milztumor hervorrufen (rheumatischer Milztumor). Erwähnung verdient ferner noch der Milztumor, der beim PFEIFFERSchen Drüsenfieber auftreten kann.

b) *Milztumoren bei Erkrankungen der Leber und des Pfortaderkreislaufes.* Hierher gehören die Milztumoren bei Lebercirrhosen (splenomegale Cirrhosen), bei der perikarditischen Lebercirrhose, bei Pfortaderthrombosen, bei der Hämochromatose und bei der isolierten Milzvenenthrombose, sowie beim Morbus Banti und Morbus Wilson.

c) *Milztumoren bei Granulombildungen.* Hier ist an erster Stelle die Lymphogranulomatose zu nennen, die fast stets typische Veränderungen in der Milz hervorruft und auch isoliert in der Milz vorkommt (s. S. 476 u. 479). In seltenen Fällen kann auch das Lymphogranuloma benignum (SCHAUMANN-BOECK) einen Milztumor, mitunter auch isoliert, hervorrufen.

d) *Milztumoren bei Speicherkrankheiten.* Beim Morbus Gaucher und Niemann-Pick treten bekanntlich gewaltige Milztumoren auf. Ihre Diagnose ist heute durch die Milzpunktion verhältnismäßig leicht zu sichern.

e) *Milztumoren bei den Retotheliosen* leukämischer und aleukämischer Art. Diese Erkrankungen sind S. 493 eingehend dargestellt.

f) *Milztumoren bei Anämien.* Hier steht obenan der konstitutionelle und erworbene hämolytische Ikterus (s. S. 229). Bei den anderen Anämieformen ist der Milztumor viel weniger regelmäßig und meist auch nur in geringerem Ausmaße vorhanden. Die Milztumoren bei den Eisenmangelanämien, die besonders von der essentiellen hypochromen Anämie berichtet werden, sind meines Erachtens mehr Ausdruck eines begleitenden Infekts als des Eisenmangels selbst.

Ähnlich bei der Perniciosa. Die Angaben der älteren Lehr- und Handbücher, daß die perniziöse Anämie mit palpablem oder gar „sehr erheblichem Milztumor“ einhergehe, ist dringend revisionsbedürftig. Nach meiner Erfahrung gehört ein palpabler Milztumor bei der Perniciosa zur großen Ausnahme. Wahrscheinlich liegen bei den älteren Beobachtungen Verwechslungen mit den Erythroblastosen des Erwachsenenalters vor, die in der Vorleberära von der echten perniziösen Anämie kaum unterscheidbar waren. Sowohl die akute wie die chronische Erythroblastose (s. S. 271) geht mit oft beträchtlicher Splenomegalie einher. Die Milz ist hier eine Bildungsstätte der wuchernden Erythroblasten. Dieselbe Stellung nimmt die Milz bei den osteosklerotischen Anämien ein (s. S. 612). Auch hierbei handelt es sich nach meiner Meinung nicht um eine einfache Ersatzwucherung, wie man früher glaubte, sondern um eine echte extramedulläre neoplastische Wucherung der Erythroblasten.

Regelmäßige und große Milztumoren finden wir bei der Anaemia splenica (im engeren Sinne). Die Anämie beruht in diesem Falle auf der Hemmung des Knochenmarks durch das gewucherte retikuloendotheliale Gewebe (s. S. 617). Das histologische Bild dieser „fibrösen“ Milztumoren wurde S. 619 eingehend geschildert.

Recht häufig finden wir Milztumoren bei den verschiedenen Anämien des Kindesalters (s. S. 283). Es scheint, daß die kindliche Milz viel häufiger und in viel größerem Ausmaße als die Milz des Erwachsenen an den Störungen des Blutsystems teilnimmt.

g) *Milztumoren bei Polycythämien.* Sowohl bei der essentiellen wie bei den sekundären Polycythämien kommen erhebliche Milztumoren vor, die vor allem durch eine enorme Blutfüllung hervorgerufen sind; dazu kommt ein gesteigerter Blutabbau, nicht selten aber auch eine erythroblastische Metaplasie.

h) *Die leukotischen Milztumoren* gehören zu den größten, die überhaupt zur Beobachtung kommen. Am größten sind diejenigen der chronischen Myelose; kleiner sind die Milztumoren der chronischen Lymphadenose, und am kleinsten ist die Milz bei den akuten Leukämien; sie überragt dabei oft nicht einmal mehr den Rippenbogen.

i) *Der Milztumor bei den Thrombocytopenien* kann sowohl bei der primären wie bei den sekundären Formen beobachtet werden. Er ist meist nicht sehr groß und oft nicht palpabel. Diagnose und Klinik der Erkrankung s. S. 555 ff.

k) *Die Amyloidmilz.* Auch die amyloide Entartung der Milz bewirkt eine Vergrößerung des Organs, so daß es meist palpabel wird. Histologisch erfolgt die Amyloidablagerung entweder um die MALPIGHISCHEN Körperchen lokalisiert und erscheint auf dem Schnitt als Sagomilz, oder die Ablagerung erfolgt diffus als Speck- oder Schinkenmilz. Diese Erkrankung der Milz macht an sich keine klinischen Erscheinungen. Sie ist nur Ausdruck einer allgemeinen Amyloidose, die sich bekanntlich im Gefolge chronischer Eiterungen, chronischer Ruhr, chronischer Tuberkulose, aber auch bei malignen Tumoren, bei der Lymphogranulomatose und beim schweren chronischen Gelenkrheumatismus einstellen kann. Diagnostisch ist die Beachtung anderer amyloider Lokalisationen, besonders in Niere und Darm wichtig. Entscheidend wird die Diagnose durch die BENNHOLDSche Kongorotprobe gesichert; die Behandlung hat sich auf das Grundleiden zu richten.

l) *Milzgeschwülste und Milzcysten.* Beides sind sehr seltene Erkrankungen. Es ist eine bekannte Erscheinung, daß das Milzgewebe nur eine äußerst geringe Tumortendenz aufweist. *Primäre Milzsarkome* sind deshalb Raritäten. Am häufigsten beteiligt sich die Milz bei der generalisierten Lymphosarkomatose, sei es daß diese vom lymphatischen Gewebe oder vom Retothelgewebe ausgeht. Sonst kommen sekundäre Milztumoren meist nur durch direktes Übergreifen

aus der Nachbarschaft, von einem Magen-, Pankreas- oder Coloncancer aus vor. Die Diagnose ist nur durch Aufdeckung des primären Tumors zu stellen. Viel häufiger als eine direkte Tumorsiedlung in der Milz kommt ein thrombotischer Stauungsmilztumor durch Verlegung der Milzvene durch Tumormassen vor. Ich sah einen solchen Fall bei einem Pankreastumor, der gleichzeitig durch Druck auf den Ductus choledochus einen Stauungsikterus machte und durch Verlegung der Vena lienalis einen großen Milztumor hervorrief, so daß das Ganze zunächst als splenomegale Lebercirrhose imponierte. Hämato gene Tumormetastasen gehören in der Milz zu den großen Seltenheiten, was man auf die starke Abwehrkraft dieses retikuloendothelialen Organs bezogen hat.

Cysten der Milz kommen als parasitäre und nichtparasitäre vor. Zu ersteren zählt der Milzechinococcus, der überaus selten ist und die Milz meist mit zahlreichen Cysten durchsetzt. Die klinischen Erscheinungen hängen von der Größe der Cystenbildung ab. Kleinere Echinococcuscysten können völlig symptomlos verlaufen. Größere machen Druckerscheinungen auf Magen und Colon und erzeugen dadurch Brechreiz, Übelkeit, Obstipation und ziehende Schmerzen in der Lumbalgegend. Große Cysten sind meist palpabel; sind dazu noch Fluktuation oder sogar das „Hydatidenschwirren“ nachweisbar, dann kann die Diagnose auch klinisch gestellt werden. Im Zweifelsfall ergibt die Komplementbindungsreaktion einen Anhaltspunkt. Eine Punktion der Cysten soll nur bei der Möglichkeit eines sofortigen chirurgischen Eingriffs ausgeführt werden. Die Punktionsflüssigkeit ist eiweißarm, kochsalzreich und enthält meist Teile des Bandwurms wie Scolices oder Haken.

Die *nichtparasitären Cysten* sind Bluteysten, Lymphcysten und seröse Cysten. Die ersteren enthalten Blut oder Blutabbauprodukte und scheinen manchmal traumatischen Ursprungs zu sein. Der Inhalt der serösen Cysten ist im Gegensatz zu den Echinococcuscysten meist eine eiweißreiche Flüssigkeit. In diagnostischer Hinsicht gelten dieselben Überlegungen wie bei den parasitären Cysten. Therapeutisch wird man nur die großen Cysten, wenn sie starke Druckerscheinungen auslösen, auf chirurgischem Wege angehen.

3. Milzinfarkt und Milzabsceß.

Der Milzinfarkt ist ein häufiges Ereignis. Gewöhnlich handelt es sich um Embolien bei einer bestehenden Endokarditis oder bei marantischen Herzthromben in die Milzarterie. Seltener sind Thrombenbildungen auf dem Boden arteriitischer Wandprozesse. Kleine Infarkte machen meist keine klinischen Erscheinungen; größere Infarkte führen zu Schmerzen in der Milzgegend, die besonders beim tiefen Atemholen als heftige Stiche empfunden werden. Objektiv ist nicht selten über einem größeren Milzinfarkt ein Reibegeräusch auskultatorisch festzustellen, das durch eine frische Entzündung des peritonealen Milzüberszugs über der Infarktstelle hervorgerufen wird (Infarktperisplenitis). Ist der Milzinfarkt sehr groß, so nimmt die ganze Milz an Größe zu und kann dann palpabel werden. Eine besondere Behandlung des Milzinfarkts erübrigt sich. Es hängt hier alles von der Entwicklung des Grundleidens ab. Meist heilen die Infarkte komplikationslos ab. Bei septischen Embolien kann es zur Absceßbildung kommen.

Der Milzabsceß ist meist Folge einer septischen Infarktbildung, oder er entsteht im Anschluß an eine schwere Infektionskrankheit wie Rückfallfieber, Typhus und andere. Kleinere Abscesse entgehen meist dem klinischen Nachweis; bei größeren kommt es zur Entwicklung eines fühlbaren Milztumors, zu hohem Fieber und zu Schmerzen in der Milzgegend. Man wird in einem solchen Falle

chirurgisch eingreifen, wenn nicht ein hoffnungsloser septischer Allgemeininfekt von vornherein jeden Eingriff als aussichtslos erscheinen läßt.

4. Lageveränderungen und Mißbildungen der Milz.

Eine tiefstehende, den Rippenbogen überragende Milz kann im Gefolge einer allgemeinen Enteroptose als bedeutungsloser Nebenbefund vorkommen. Seltener ist eine ausgesprochene *Wandermilz*, die irgendwo ins Abdomen verlagert ist, während das normale Milzbett leer ist. Es liegt hier also ein Zustand vor, wie wir ihn bei vielen Säugetieren (Kaninchen, Hunden u. a.) finden, die eine viel beweglichere Milz besitzen als der Mensch. Manchmal wird bei solchen Wandermilzen über ein Druckgefühl im Leib, über Schwere oder Fremdkörpergefühl geklagt, ohne daß man immer berechtigt wäre, diese Erscheinungen tatsächlich auf die Milzverlagerung zu beziehen. Derartig verlagerte Milzen chirurgisch zu entfernen, erscheint mir deshalb nur dann berechtigt, wenn durch Stieldrehung ernstere Zirkulationsstörungen in der Milz hervorgerufen werden.

Die Mißbildungen der Milz, wie abnorme Lappungen oder Zweiteilung, Auftreten zahlreicher Nebenmilzen und andere Vorkommnisse haben lediglich ein anatomisches Interesse und sind klinisch bedeutungslos, da die Funktion meist normal erhalten ist. Ihr Vorhandensein ist bei Splenektomien beachtenswert, da durch Zurückbleiben von Teilmilzen oder Nebenmilzen der Erfolg der Splenektomie natürlich in Frage gestellt ist. Zu den Mißbildungen rechnet man auch das vollständige Fehlen oder die angeborene Milzhypoplasie. Das Vorhandensein von JOLLY-Körpern im strömenden Blut kann dafür ein Hinweis sein.

Literatur.

Zusammenfassende Darstellungen.

(Diese sind bei den einzelnen Kapiteln nicht jedesmal zitiert.)

- ABDERHALDEN: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Bd. IV/3 u. 4. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1924—1927. — ALDER, A.: Atlas des normalen und pathologischen Knochenmarks. Berlin-Wien 1939. — ARNETH: (1) Die qualitative Blutlehre, Bd. I—IV. Münster: Stenderhoff 1920—1926. — (2) Spezielle Blutkrankheiten, Bd. I—IV. Münster: Stenderhoff 1928—1936. — (3) Qualitative Blutlehre und Blutkrankheiten, Leipzig 1942.
- BETHE-BERGMANN-ELLINGER: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 6: Blut. Berlin: Springer 1928. (Viele Autoren.)
- DOWNEY, H.: Handbook of Haematology. New York u. London 1938. (Viele Autoren.)
- FERRATA: Le Emopatie. Mailand 1937.
- HIRSCHELD u. HITTMAIR: Handbuch der allgemeinen Hämatologie. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1933. (Viele Autoren). — HITTMAIR: Blutdiagnostik für den praktischen Arzt. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1937.
- JAGIC u. KLIMA: Blutkrankheiten. Wien 1934.
- KOMIYA-FURUSHO: Atlas der Blutkrankheiten, 3. Aufl. 1937. — KRAUS-BRUGSCH: Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, Bd. III: Blutkrankheiten. (Viele Autoren.)
- MORAWITZ u. DENECKE: Blut- und Blutkrankheiten. In BERGMANN-STAEHELIN'S Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl. 1926. — MUSSER and WINTROBE: Diseases of the Blood in Tices Practice of Medicine. Hagerstown (USA.) 1936.
- NAEGELI: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 5. Aufl. Berlin: Springer 1931.
- OPITZ: Erkrankungen des Blutes und der blutbildenden Organe. In v. PFAUNDLER-SCHLOSSMANN'S Handbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl., Bd. I. Leipzig: F. C. W. Vogel 1931. — OSGOOD and ASHWORTH: Atlas of Hematology. Stacy: San Francisco 1938.
- ROGER, WIDAL et TEISSIER: Nouveau traité de Médecine, Tome IX: Affections du sang et des organes hématopoïétiques. Paris 1927. (Viele Autoren.) — ROHR, K.: Das Knochenmark. Leipzig 1940.
- SCHILLING: (1) Das Blutbild und seine klinische Verwertung, 9. u. 10. Aufl. Jena: Gustav Fischer 1933. — (2) Praktische Blutlehre, 8. u. 9. Aufl. Jena: Gustav Fischer 1938.
- SCHITTENEHLM: (1) Die Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. Berlin: Springer 1925. (Viele Autoren.) (2) Die Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Gewebe im Lehrbuch der inneren Medizin, Bd. 2, 5. Aufl. Berlin: Springer 1942. — SCHLEIP-ALDER: Atlas der Blutkrankheiten, 2. Aufl. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1936. — SCHULTEN, H.: (1) Die Sternalpunktion als diagnostische Methode. Leipzig 1937. — (2) Lehrbuch der klinischen Hämatologie. Leipzig 1939. — *Sitzungsberichte* der deutschen hämatologischen Gesellschaft: 1. Bericht. Berlin SW 11: Verlag Med. Welt 1937. 2. Bericht. Leipzig: Akad. Verlagsgesellschaft 1939. — STERN-BERG: Blutkrankheiten. In HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. I. Berlin: Springer 1926. — STORTI, E.: Diagnostica differenziale delle Emopatie. Milano 1939.

Einzelarbeiten.

Erkrankungen des erythrocytären Systems.

A. Morphologie und Physiologie des erythrocytären Systems.

I. *Erythrocytenmorphologie. Untersuchungsmethoden. — Das Plasmamilieu.*

- ABRAMSON, H.: (1) J. gen. Physiol. **11**, 743 (1928). — (2) J. gen. Physiol. **12**, 711 (1929). — (3) J. gen. Physiol. **14**, 163 (1930). — ALDER: (1) Z. klin. Med. **88**, 74 (1919). — (2) Problem der Erg.-Größe. Klin. Wschr. **1938 I**, 413. — ALDER u. MARKOFF: (1) Helvet. med. Acta **3**, 709 (1936). — (2) Klin. Wschr. **1938 I**, 413. — VAN ALLEN: Münch. med. Wschr. **1926 II**, 1890. — AMMUNDSEN: Ugeskr. Laeg. (dän.) **1937**, 908. — AMMUNDSEN, E.: Haemometerstandardisierung und inaktives Hb. Acta med. scand. (Stockh.) **101**, 451 (1939). — AUB: Med. Klin. **1933 I**, 779.
- BALESTIERI u. FERRETTI: Vergleich verschiedener Hb.-Bst. Methoden. Diagnost. e tecnica Labor. **9**, 801 (1938). — BARKAN: Biochem. Z. **294**, 64 (1937). — BARKAN u. OLESK: Biochem. Z. **289**, 251 (1937). — BECKMANN: Dtsch. med. Wschr. **1938 I**. — BENDIEN u.

- SNAPPER: *Biochem. Z.* **235**, 14 (1931). — BENDIEN, NEUBERG u. SNAPPER: *Biochem. Z.* **247**, 306 (1932). — BENNHOLD: Vehikelfunktion der Serumeiweißkörper. *Erg. inn. Med.* **42**, 273 (1932). — BERGENHEM u. FAHRAEUS: *Z. exper. Med.* **97**, 555 (1936). — BERNSTEIN: *Fol. haemat. (Lpz.)* **52**, 456 (1934). — BIERRING: Hb-Messung, Eichung von Haemometern und Normalwerte d. Hb. *Nord. med. Ark. (schwed.)* **1940**, 953. — BOCK, H. E.: (1) *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1141. — (2) *Münch. med. Wschr.* **1934 II**, 1646, 1686. — (3) *Klin. Wschr.* **1939 I**, 844. — (4) Erythrocytenmessung. *Kongreßzbl. inn. Med.* **1940**, 332. — BOCK u. GRIESBACH: *Klin. Wschr.* **1933 I**; 82. — BOGENDORFER u. HALLE: *Biochem. Z.* **100**, 190 (1925). — BOMMEL VAN VLOTEN: *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1932**, 2777. — BORCHERS: Rotes Blutbild Jugendlicher männlichen Geschlechts. *Diss. med. Fakultät Münster*. — BOROS, v.: (1) *Wien. Arch. inn. Med.* **12**, 242, 255 (1926). — (2) *Wien. Arch. inn. Med.* **14**, 219 (1927). — (3) Die Behandlung der Anämien. *Erg. inn. Med.* **42**, 635 (1932). — (4) *Dtsch. Kongr. inn. Med.* 1940, S. 260. — BRINKMAN and SZENT-GYÖRGY: *J. of Physiol.* **58**, 209 (1923). — BROWN and BRIGS: *J. Labor a. clin. Med.* **19**, 886 (1934). — BRÜGSCH, J.: *Fol. haemat. (Lpz.)* **51** 261 (1934). — BÜRKER: (1) *ABDERHALDEN'S Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden*, Abt. IV, Teil 3, Liefg. 148. — (2) *Pflügers Arch.* **209**, 387 (1925). — (3) *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. VI/1, S. 3. Berlin 1928. — (4) *Dtsch. Kongr. inn. Med.* 1940, S. 351. — (5) Hb-Werte im höheren Alter. *Arch. Kreislaufforsch.* **7**, 84 (1940).
- DE CASTRO: *Endokrinol.* **10**, 200 (1935). — DECKER: *Klin. Wschr.* **1939 II**, 1524. — DETERMANN: *Münch. med. Wschr.* **1925 II**, 1420. — DOGNON u. LAVERGNE: *Optische Methoden der Hb-Bestimmung*. Paris méd. **1939 II**, 70. — DOMARUS, v.: *Methodik der Blutuntersuchung*. Berlin 1921. — DUMONT: Hb-Gehalt Gesunder in Belgien. *C. r. Soc. Biol. Paris* **131**, 802 (1939).
- EMMONS: *Quart. J. Med.* **21**, 89 (1927). — ENGHOFF: *Quantitative Hb-Bestimmungen und Erythrocytenuntersuchungen*. Uppsala Univ. Arsskr. 1937. — ERISBACHER u. KINDERMANN: *Z. exper. Med.* **75**, 454 (1931). — ETTORI: *Haematokritwerte in Abhängigkeit vom CO₂-Druck*. *C. r. Soc. Biol. Paris* **131**, 97.
- FÄHRAEUS: *The suspension-stability of the blood*. Stockholm 1921. — FALISI: *Amer. J. med. Sci.* **186**, 94 (1933). — FREERKSEN: *Klin. Wschr.* **1937 II**, 1238.
- GRIPWALL: *Zur Klinik und Pathologie des hereditären hämolytischen Icterus*. Uppsala 1938. — GÜNTHER: (1) *Fol. haemat. (Lpz.)* **35**, 306, 417 (1928). — (2) *Dtsch. Arch. klin. Med.* **161**, 18 (1928). — (3) *Dtsch. Arch. klin. Med.* **162**, 215 (1928).
- HADEN: (1) *Amer. J. med. Sci.* **181**, 597 (1931). — (2) *Amer. J. med. Sci.* **188**, 441 (1934) — (3) *J. Labor. a. clin. Med.* **23**, 508 (1938). — HAHNEMANN: *Inaug.-Diss.* Jena 1935. — HAMBURGER: *Osmotischer Druck und Ionenlehre*. Wiesbaden 1902. — HARNAPP u. MÖBIUS: *Pflügers Arch.* **236**, 261 (1935). — HAVEMANN: *Klin. Wschr.* **1940 I**, 503. — HEILMEYER: (1) *Medizinische Spektrophotometrie*. Jena 1933. — (2) *Handbuch der allgemeinen Hämatologie*, Bd. II/1, S. 345. 1933; dort Literaturquelle über Erythrocytenvolumen, Refraktometrie u. Viskosimetrie. — (3) *Methoden der Fermentforschung, Refraktometrie* S. 877, *Spektroplotometrie* S. 893. — (4) *Dtsch. Arch. klin. Med.* **179**, 293 (1936). — (5) *Abschnitt Blut im Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie*, 3. Aufl. Jena 1939. — HEILMEYER u. HAUSOLD: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **179**, 94 (1936). — HEILMEYER u. v. MUTIUS: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **182**, 164 (1938). — HEILMEYER u. SUNDERMANN: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **178**, 397 (1936). — HEINZ: *Virchows Arch.* **122**, 112 (1890). — HENDERSON: *Das Blut, Pathologie und Physiologie, deutsche Ausgabe*. Dresden u. Leipzig 1932. — HEUBNER: *Dtsch. Kongr. inn. Med.* 1940, S. 352. — HIRSCHFELD: *Normale und pathologische Physiologie der Milz*. *Handbuch der allgemeinen Hämatologie*, Bd. I/2, S. 1033. — HÖBER: *Kataphorese, Ladung und Agglutination der Erythrocyten; die Senkungsreaktion*. *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. VI/1, S. 656. — HORNEFFER: *Pflügers Arch.* **220**, 703 (1928). — HUMPERDINK: *Vergleich verschiedener Hb-Best-Methoden*. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **183**, 379 (1939). — HYNES and MARTIN: *J. of Path.* **43**, 99 (1936).
- ITAMI u. PRATT: *Biochem. Z.* **18**, 302 (1909).
- JÖRGENSEN u. WARBURG: *Acta med. skand. (Stockh.)* **66**, 109, 135, 499 (1937).
- KASUGA: *Erg.-Durchmesser*. *Mitt. med. Akad. Kioto* **25**, 62 (1939). — KELLER, H. R.: *Z. klin. Med.* **127**, 132 (1935). — KINDER: *Zeitschr. 2. Folge*, H. 3, S. 100. 1937. — KIRK, E.: *Klin. Wschr.* **1938 II**, 1222. — KLAN: *Fol. haemat. (Lpz.)* **47**, 145 (1932).
- LAMBRECHT: *Erg. inn. Med.* **25**, 295 (1938). — LEFFKOWITZ, M.: *Die Blutkörperchenlenkung*. Berlin 1937. — LEPEL: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **180**, 245 (1937). — LINZENMEIER: *Pflügers Arch.* **181**, 169 (1920).
- MALAMOS: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **177**, 209 (1935). — MEYER, BIERAST u. SCHILLING: *Das Guttadiaphot.* Jena 1938. — MILLER, J.: *Hämatologische Werte im Alter*. *J. Labor. a. clin. Med.* **24**, 1172. — MOGENSEN, E.: *Studies on the size of the red blood cells*. Kopenhagen a. London 1938. — MOISE: *Ann. Med. nav. e colon.* **38**, 385 (1932). — MORAWITZ u. PRATT: *Münch. med. Wschr.* **1908 II**, 1817. — MORRIS: *Arch. int. Med.*, April 1915. — MUSTAFA: *Erythrocytendurchmesser*. *Z. klin. Med.* **136**, 416 (1939).

NAGAI: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 80, 292 (1935). — NASSE, H.: Das Blut in mehrfacher Beziehung, physiologisch und pathologisch untersucht. Bonn 1836. — NEERGARD: Sitzgsber. I. hämatol. Tagg Münster-Pyrmont 1937.

OHLSON u. RUNQVIST: Biochem. Z. 247, 249 (1932). — OSGOOD: Arch. int. Med. 56, 849 (1935). — OSGOOD, HASKINS and TROMANN: J. Labor. clin. Med. 17, 859 (1932).

PENATI: Arch. Sci. med. 54, 189 (1930). — PIJPER: Brit. med. J. 1929, 635. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 53, 662 (1930). — PONA: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 81, 58 (1935). — PONDER, E. and W. G. MILLAR: Quart. J. exper. Physiol. 14, 67 (1924). — PRICE-JONES: (1) J. of Path. 32, 479 (1929). — (2) J. of Path. 35, 759 (1932). — (3) Red Blood Cell Diameters. London 1933. — PROBST: Dtsch. Arch. klin. Med. 182, 455 (1938).

REICHEL, H.: Die Blutkörperchensenkung. Wien 1936. — ROTH: Z. klin. Med. 76, 23 (1912). — RÜHLE: Über die langsame Blutkörperchensenkung. Inaug.-Diss. Jena 1938.

SAHLI: Klinische Untersuchungsmethoden. — SCHALM: (1) Fol. haemat. (Lpz.) 63, H. 1. — (2) Erythrocytenmessung. Klin. Wschr. 1939 I, 470. — SCHILLING, V.: (1) Klin. Wschr. 1924 I, 43. — (2) Klin. Wschr. 1928 I. — (3) Das Blutbild und seine klinische Verwertung, 9. u. 10. Aufl. Jena 1932. — (4) Anleitung zur Diagnose im dicken Blut tropfen, 4. Aufl. Jena 1933. — (5) Praktische Blutlehre, 8. u. 9. Aufl. Jena 1938. — SCHLÜMM: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1933, 108. — SCHRIDDE-NAEGELI: Hämatologische Technik, 2. Aufl. Jena 1921. — SCHRÖDER: Fol. haemat. (Lpz.) 48, 1 (1932). — SCHULTEN: (1) Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1933, 118. — (2) Lehrbuch der klinischen Hämatologie. Leipzig 1939. — SIMMEL: Handbuch der allgemeinen Hämatologie, Bd. II/1, 406. Literaturverz. über Resistenzbestimmung. — STARLINGER: (1) Z. exper. Med. 47, 406 (1925). — (2) Z. exper. Med. 51, 198 (1926). — STASNEY, HIGGINS and FRANK: Amer. J. med. Sci. 197, 690 (1939).

TOYAMA: Mitt. med. Ges. Chiba 16, 123 (1938). — TSAMBOULAS u. MALIKIOSIS: Dtsch. Arch. klin. Med. 184, 183 (1939).

WALTHER: Senkung bei allergischen Vorgängen. Klin. Wschr. 1940 I, 547. — WEDEMEYER: Hämatologische Werte Jugendlicher weiblichen Geschlechts. Fol. haemat. (Lpz.) 62, 203 (1939). — WEISE: Biochem. Z. 293, 64 (1937). — WESTERGREN: Die Senkungsreaktion. Erg. inn. Med. 26, 577 (1924). — WESTERGREN, THEORELL u. WIDSTRÖM: Z. exper. Med. 75, 668 (1931). — WHITE, H. L. and B. R. MONAGHAN: J. gen. Physiol. 19, 715 (1935/36). — WIECHMANN u. SCHÜRMEYER: Dtsch. Arch. klin. Med. 146, 362 (1925). — WILLIAMSON: Arch. int. Med. 18, 521 (1916). — WINTROBE: Arch. int. Med. 54, 256 (1934). — WÖHLISCH, E.: Z. exper. Med. 40, 137 (1924).

ZADEK u. BURG: Fol. haemat. (Lpz.) 41, 333 (1930). — ZELLER: Dtsch. med. Wschr. 1923 II, 120.

II. Die Erythropoese.

ABBOT and AHMANN: Amer. J. Physiol. 122, 589 (1938). — ABBOT, AHMANN and OVERSTREET: Amer. J. Physiol. 126, 254 (1939). — ANTONELLI: Policlinico 1914 — ARINKIN: Fol. haemat. (Lpz.) 38, 233 (1929). — ARNOLD, HAMPEL, HOLTZ, JUNKMANN u. MARX: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 93, 407 (1938). — ASCHNER: Pflügers Arch. 146, 1 (1912). — ASHER: (1) Dtsch. med. Wschr. 1911 II. — (2) Klin. Wschr. 1926 I, 163. — ASKANAZY: Handbuch der speziellen Anatomie und Histologie, Bd. I/2. 1927.

BARKROFT: Die Atmungsfunktion des Blutes. Deutsch von FELDBERG. I. Teil Berlin 1927, II. Teil 1929. — BASERGA: Policlinico, sez. med. 41, 17, 193 (1934). — BEARD and MYERS u. Mitarb.: J. of biol. Chem. 94, 71—146 (1931). — BEER, A. G.: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1939, 399. — BENCŠIK, GASPÁR, VERZÁR u. ZIH: Biochem. Z. 225, 278 (1930). — BOCK u. FRENZEL: Klin. Wschr. 1938 II, 1315. — BÖHM, K.: Erythrocytenregulation. Inaug.-Diss. Würzburg 1939. — BORST u. KOENIGSDÖRFER: Untersuchungen über Porphyrin. Leipzig 1929. — BREUER u. SELLER: Wien. klin. Wschr. 1903. — BÜRGI, E.: Das Chlorophyll als Pharmakon. Leipzig 1932. — BÜRKER: (1) Münch. med. Wschr. 1905 I. — (2) Münch. med. Wschr. 1911 I, 769. — (3) Münch. med. Wschr. 1913 II, 2442. — BÜTTNER: Kongreßverh. inn. Med. 47, 204 (1935).

CARNOT et DEFLANDRE: C. r. Acad. Sci. Paris 143, 384, 432 (1906). — CESARIS-DEMEL: Fol. haemat. (Lpz.) 4, 4 (1907). — CORNER: Brit. med. J. Nr 4098, 169. — COTTI: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 79, 82 (1935).

DANIELOPOLU u. BRAUNER: Z. klin. Med. 115, 261 (1930). — DENECKE: (1) Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1935, 243. — (2) Münch. med. Wschr. 1936 I, 636. — DENECKE u. JOSAM: Kongreßverh. dtsh. Ges. inn. Med. 39, 324 (1927). — DOCKHORN: Fol. haemat. (Lpz.) 54, 148 (1936). — DODDS: Lancet 1935 I. — DÖLLKEN: Klin. Wschr. 1940 I, 220. — DOMARUS, v.: Klin. Wschr. 1937 I, 557.

EDERLE: Fol. haemat. (Lpz.) 50, 15 (1933). — ENGEL: (1) Wien. Arch. inn. Med. 7, 192 (1924). — (2) Fol. haemat. (Lpz.) 33 (1926). — EULER u. MALMBERG: (1) Z. physiol. Chem. 256, 243 (1938). — (2) Z. physiol. Chem. 261, 103 (1939).

FEENDERS: Frankf. Z. Path. 49, 411 (1936). — FELLINGER: Z. exper. Med. 85, 369 (1932). — FERRARI: Haematologica (Pavia) 11 (1930). — FILO: Fol. haemat. (Lpz.) 50,

21 (1933). — FISCHER u. VERZÁR: *Z. exper. Med.* **80**, 385 (1932). — FITZ-HUGH and KRUMBHAAR: *Amer. J. med. Sci.* **183**, 104 (1932). — FLAKS, HIMMEL et ZLOŇNIK: *Presse méd.* **1938 II**, 1506. — FOA: (1) *Arch. di Sci. biol.* **21**, 113 (1935). — (2) *Arch. di Fisiol.* **35**, 170 (1935). — FRANK u. HARTMANN: *Klin. Wschr.* **1931 I**, 195. — FRIEDLANDER and WIEDEMER: *Arch. int. Med.* **44**, 209 (1941).

GHEDINT: (1) *Wien. klin. Wschr.* **1910 II**, 1840. — (2) *Wien. klin. Wschr.* **1911 I**, 284. — GONNERMANN: *Dtsch. med. Wschr.* **1938 II**, 1140. — GORDON and DUBIN: *Amer. J. Physiol.* **107**, 704 (1934). — GROBER u. SEMPELL: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **129**, 305 (1919). — GÜNTHER, H.: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **165** (1929).

HALBERSTAEDTER u. SIMONS: *Handbuch der allgemeinen Hämatologie*, Bd. I/2, S. 1419. 1933. — HANSEN u. v. STAA: *Die einheimische Sprue*. Leipzig 1936. — HARMS, P.: *Blutregenerationsstudien*. Inaug.-Diss. Jena 1936. — HAYASHIDA: *Zit. nach HOFF*. Japanische Beiträge zum Problem der zentralnervösen Blutregulation. *Klin. Wschr.* **1938 II**, 638. — HEATH and DALAND: *Arch. int. Med.* **46**, 533 (1930). — HEILMEYER: (1) *Dtsch. Arch. klin. Med.* **171**, 515 (1931). — (2) *Ber. 2. internat. Kropfkongferenz Bern 1933*. — HEILMEYER u. GINZBERG: *Arch. f. Psychiatr.* **97**, 719 (1932). — HEILMEYER u. GITTER: *Z. exper. Med.* **77**, 594 (1931). — HEILMEYER u. OETZEL: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **171**, 365 (1931). — HEILMEYER u. ORTGIESE: *Zbl. inn. Med.* **55**, 36, 737 (1934). — HEILMEYER u. PLÖTNER: *Das Serum Eisen und die Eisenmangelkrankheit*. Jena 1937. — HEILMEYER, RECKNAGEL u. ALBUS: *Z. exper. Med.* **90**, 573 (1933). — HEILMEYER u. WESTHÄUSER: *Z. klin. Med.* **121**, 361 (1932). — HELPAF: *Klin. Wschr.* **1937 I**, 558. — HENNING u. KORTH: *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1219. — HIRSCHFELD, H.: *Handbuch der allgemeinen Hämatologie*, Bd. I/2, S. 1033. 1933. — HIRSCHFELD, H. u. WEINERT: (1) *Berl. klin. Wschr.* **1914 I**. — (2) *Berl. klin. Wschr.* **1917 II**. — HOBERT: *Klin. Wschr.* **1923 I**. — HOFF, F.: *Fortschr. Neur.* **8**, 299 (1936). — HOLBOLL: *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **1929 II**, 1077. — HOLLER: *Handbuch der allgemeinen Hämatologie*, Bd. II/2, S. 1479. 1933. — HOUSSAY, ROYER et ORIAS: *C. r. Soc. Biol. Paris* **108**, 496 (1931). — HUGHES and LATNER: (1) *J. of Physiol.* **86**, 388 (1936). — (2) *J. of Physiol.* **89**, 403 (1937). — HUWER, G.: *Z. Gynäk.* **106** (1933).

ISTOMANOWA: *Z. exper. Med.* **70**, 140 (1930). — ITAMI: *Arch. f. exper. Path.* **62**, 104 (1910).

JOSAM: *Z. klin. Med.* **107**, 151 (1928).

KÄMMERER: *Münch. med. Wschr.* **1932 I**, 308. — KAULBERSZ: *Z. exper. Med.* **86**, 785 (1933). — KELLER u. SEGEL: *Fol. haemat. (Lpz.)* **52**, 241 (1934). — KLIMA: *Sternalpunktion und Knochenmarksbild bei Blutkrankheiten*. Wien-Berlin 1938. — KLIMA u. ROSEGER: *Klin. Wschr.* **1935 I**, 541. — KNOLL: *Blutbildung beim Embryo*. *Handbuch der allgemeinen Hämatologie*, Bd. I/1, S. 553. 1932. — KOELLIKER: *Handbuch der Gewebelehre*, Bd. III. Leipzig 1902. — KRUPSKI u. ALMASY: *Blutphysiologische Studien im Hochgebirge*. Ausführl. *Literatur Helvet. med. Acta* **4**, 94 (1937).

LANDSBERG: *Med. Klin.* **1927 II**, 1827. — LHERMITTE: *Guy's Hosp. Rep.* **103**, 36 (1930). — LHERMITTE et PEYRE: *Revue neur.* **36**, 286 (1930). — LICHTWITZ: *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **24** (1930). — LINDENBAUM: *Fol. haemat. (Lpz.)* **39**, 501 (1930). — LÖWY u. FÖRSTER: *Biochem. Z.* **145**, 328 (1924).

MANSFELD: *Pflügers Arch.* **152**, 23 (1913). — MANSFELD u. SOS: *Klin. Wschr.* **1938 I**, 386. — MANSFELD u. VALENTIN: *Arch. f. exper. Path.* **97** (1923). — MARCUSSEN: *Verteilungsfehler bei Retikuluzählung im Ausstrich*. *Nord. med. Ark. (schwed.)* **1939**, 2997. — MARDERSTEIG, C.: (1) *Strahlenther.* **59**, 4 (1936). — (2) *Strahlenther.* **61**, H. 1/2 (1936). — MECHANIK, N.: *Z. Anat.* **79**, 58 (1926). — MERMOD and DOCK: *Arch. int. Med.* **55**, 52 (1935). — MEYER, P. F.: *Z. klin. Med.* **117**, 375 (1931). — MEYER, P. F. u. SEYDERHELM: *Dtsch. med. Wschr.* **1916 I**, 41. — MILLER and RHOADS: *J. exper. Med.* **59**, 333 (1934). — MINONCHIU, SCHWALM: *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1565. — MOLDAWSKY: *Z. klin. Med.* **114**, 346 (1930). — MOLTENI: *Haematologica (Pavia)* **10** (1929). — MORAWITZ, P.: *Arch. f. exper. Path.* **60**, 298 (1909). — MORAWITZ, P. u. KÜHL: *Klin. Wschr.* **1925 I**, 7. — MÜLLER, P. Th.: (1) *Arch. f. Hyg.* **75**, 290 (1911). — (2) *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1935**, 449.

NEUMANN, E.: *Zit. nach ASKANAZY: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. I/2, S. 784. 1927. — NICOLLE: *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **90**, 456 (1937). — NIGST: *Schweiz. med. Wschr.* **1932 II**, 1156. — NORDENSON: *Studies on bone marrow from sternal puncture*. Stockholm 1935.

OKA: *Jap. J. of exper. Med.* **10**, 395 (1932). — ONO: *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **49**, 242 (1928). — OSGOOD and MABLE: *J. Labor. a. clin. Med.* **19**, 1129 (1934).

PATEK and MINOT: *Amer. J. med. Sci.* **188**, 206 (1934). — PEABODY, F. W.: *Amer. J. Path.* **3**, 179 (1927). — PIANESE: *Zit. nach WILLI: Fol. haemat. (Lpz.)* **53**, 420 (1935). — Da PIU e COSTA: *Clin. med. ital.* **65**, 303 (1934).

RECHENBERGER: *Inaug.-Diss. Jena 1934*. — RIDDLE: *Arch. int. Med.* **46**, 417 (1930). — RIETTI: *Übersichtsreferat über zentralnervöse Blutregulierung*. *Clin. med. ital.* **1931**, No 20. — ROBSCHKEIT-ROBBINS and WHIPPLE: *J. exper. Med.* **66**, 565 (1937). Siehe auch bei WHIPPLE. — ROESE: *Z. klin. Med.* **102**, 454 (1925). — ROHR, K.: (1) *Neue Deutsche Klinik*,

4. Erg.-Bd., S. 498. 1936. — (2) Sitzgsber. I. internat. hämatol. Tagg Münster-Pyrmont 1937, 83. — (3) Das menschliche Knochenmark. Leipzig 1940. — ROSENOW: (1) Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **40** (1928). — (2) Z. exper. Med. **64** (1929). — ROVERSI e TANTURRI: Haematologica (Pavia) **16**, 5 (1935).

SABIN: Entstehung der Blutzellen. Physiologic. Rev. **2** (1922). — SACK: Klin. Wschr. **1939 II**, 1598. — SAKURAI: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **75**, 339 (1934). — SALUS: Dtsch. Arch. klin. Med. **175**, 214 (1933). — SCHILLING, V.: Klin. Wschr. **1924 II**. — SCHILLING-TORGAU: Fol. haemat. (Lpz.) **11** (1911). — SCHULHOFF and MATTHIES: J. amer. med. Assoc. **89**, 2093 (1927). — SCHULTEN: Die Sternalpunktion als diagnostische Methode. Leipzig 1937. — SCHWARZHOFF u. VOSSSCHULTE: Z. exper. Med. **107**, 419 (1940). — SEGERDAHL: Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. **64** (1935). — SEGGER: Fol. haemat. (Lpz.) **52**, 250 (1934). — SEYDERHELM u. GREBE: Vitamine und Blut. Leipzig 1935. — SEYFARTH: (1) Dtsch. med. Wschr. **1923 I**, 180. — (2) Klin. Wschr. **1927 I**, 487. — (3) Fol. haemat. (Lpz.) **34** (1927). — SIMMEL: (1) Verh. Kongr. inn. Med. **1924**, 36. — (2) Handbuch der allgemeinen Pathologie. Berlin 1933. — SINGER, K.: Z. exper. Med. **71**, 137 (1930). — STODTMEISTER: Dtsch. med. Wschr. **1936 II** 2010. — STORTI: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **78**, 459 (1935).

TEPLOFF u. MESCHERTSKAJA: Dtsch. Arch. klin. Med. **174**, 399 (1932). — THADDEA: Arch. f. exper. Path. **166**, 276 (1932). — TOMASZEWSKI: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **79**, 408 (1935). — TRUFFI: Boll. Soc. Biol. sper. **2**, 863 (1927). — TSUKAMOTO: Tohoku J. exper. Med. **6**, 286 (1925).

UNGRICHT, M.: Fol. haemat. (Lpz.) **60**, 145 (1938). — URRÁ, ANDREA u. BAENA: Klin. Wschr. **1933 II**, 1903.

VANNOTTI u. MARKWALDER: Z. exper. Med. **105**, 1 (1939). — VARELA: Rev. méd. lat.-amer. **17**, 199, 967. — VERZÁR, ARVAY, PETER u. SCHOLDERER: Biochem. Z. **257**, 113 (1933). — VERZÁR u. ZIH: Biochem. Z. **205**, 388, 402 (1929). — VILLA: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **92**, 249 (1938).

WADDEL, STEENBOCK and HART: (1) J. of biol. Chem. **83**, 243 (1929). — (2) J. of biol. Chem. **84**, 115 (1929). — WEGELIN: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. VIII. 1926. — WHIPPLE: J. of exper. Med. **62**, 457 (1935). — WHIPPLE and HOOPER: Amer. J. Physiol. **45**, 573 (1918). — WHIPPLE and ROBSCHIT-ROBBINS: (1) Amer. J. Physiol. **72**, 395—435 (1925). — (2) Amer. J. Physiol. **79**, 271 (1927). — (3) Amer. J. Physiol. **80**, 391—410 (1927). — (4) Amer. J. Physiol. **83**, 60, 76 (1927). — (5) Amer. J. Physiol. **92**, 362, 378, 388, 400 (1930). — (6) Amer. J. Physiol. **108**, 270, 279 (1934). — (7) Amer. J. Physiol. **115**, 651 (1936). — (8) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **36**, 629 (1937). — (9) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **41**, 361 (1939). — WHIPPLE, ROBSCHIT-ROBBINS, ELDEN and SPERRY: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, 748 (1928). — WHITBY and BRITTON: Lancet **1933 I**, 1173. — WIGODSKY, RICHTER u. JYV: Kongreßzbl. inn. Med. **1939**. — WOLFER: (1) Festschr. Schweiz. naturforsch. Ges. 1929. — (2) Klin. Wschr. **1931 II**, 1541.

ZIH: (1) Pflügers Arch. **231**, 510 (1933). — (2) Z. exper. Med. **99**, 657 (1936). — (3) Z. exper. Med. **104**, 672, 675 (1938). — (4) Z. exper. Med. **106**, 132, 136 (1939). — (5) Schweiz. med. Wschr. **1939 I**, 577. — ZUNTZ, LÖWY, MÜLLER u. CASPARI: Höhenklima und Bergwanderungen. Berlin 1906.

III. Der Hämoglobinstoffwechsel und seine Beziehungen zur Blutbildung und Blutzerstörung.

ADLER: Z. exper. Med. **46**, 371 (1925). — ADLER u. BRESSEL: Dtsch. Arch. klin. Med. **155**, 326 (1928). — ADLER u. SACHS: Z. exper. Med. **31**, 370 (1923). — ANSON and MIRSKY: J. of Physiol. **60**, 50 (1925). — ASCHOFF: (1) Münch. med. Wschr. **1922 II**, 1352. — (2) Klin. Wschr. **1932 II**, 1620.

BARKAN: (1) Der normale rote Blutfarbstoff. Im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 6/I, S. 76. 1928. — (2) Klin. Wschr. **1937 II**, 1265. — BARKAN u. SCHALES: (1) Hoppe-Seylers Z. **248**, 96 (1937). — (2) Hoppe-Seylers Z. **253**, 83 (1938). — BELONOOWA: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. **162**, 297 (1928). — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. **170**, 436 (1931). — BENNHOLD: Erg. inn. Med. **42** (1932). — VAN DEN BERGH: Der Gallenfarbstoff im Blute. 1. Aufl. Leyden 1918, 2. Aufl. 1928. — VAN DEN BERGH, GROTEPASS u. REVERS: Klin. Wschr. **1932 II**, 1534. — VAN DEN BERGH u. KAMERLING: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **78**, 4432 (1934). — BILLI, HEILMEYER u. PFOTENHAUER: Z. exper. Med. **91**, 720 (1933). — BINGOLD: (1) Z. klin. Med. **97**, 257 (1923). — (2) Klin. Wschr. **1934 II**, 1451. — (3) Klin. Wschr. **1935 II**, 1287. — (4) Klin. Wschr. **1938 I**, 289. — BOLLMANN, SHEARD and MANN: Amer. J. Physiol. **78**, 658 (1926). — BORST u. KÖNIGSDÖRFFER: Untersuchungen über Porphyrie. Leipzig 1929. — BROUN, McMASTER and ROUS: J. of exper. Med. **37**, 699 (1923). — BRUGSCH u. RETZLAFF: Z. exper. Path. u. Ther. **9**, 508 (1912).

CZIKE, v.: Dtsch. Arch. klin. Med. **164**, 236 (1929).

DOLJANSKI u. KOCH: Virchows Arch. **291**, 379 (1933). — DOMINICI e OLIVA: Arch. Sci. med. **59**, 603, 617 (1935). — DUESBERG: (1) Arch. f. exper. Path. **174**, 305 (1934). — (2) Klin. Wschr. **1938 II**, 1353.

EDLBACHER u. SEGESSER: Naturwiss. **1937**, 461, 557, 667. — ENDERLEN, THANNHAUSER u. JENKE: Arch. f. exper. Path. **120**, 16 (1927). — ENGEL: Klin. Wschr. **1940 I**,

1177. — ENGEL, MAX: Die plasmatische Bilirubinbildung. Diss. Zürich 1935. — EPPINGER: Die hepato-lienalen Erkrankungen. Berlin 1920. — ERNST u. SZAPPANYOS: *Biochem. Z.* **157**, 16, 30 (1925).

FELIX u. MOEBUS: *Z. physiol. Chem.* **236**, 230 (1935). — FISCHER u. SEMANN: *Z. physiol. Chem.* **242**, 133 (1936). — FISCHER, H.: (1) Über Porphyrine und ihre Synthesen. Zusammenfassender Vortrag, Frankfurt 1927. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **60**, 2611 (1927). — (2) Farbstoffe mit Pyrrolkernen. Über Blut-, Blatt- und Gallenfarbstoffe. *Handbuch der Biochemie der Menschen und Tiere*, 2. Aufl., Erg.-Werk, Bd. I, S. 247. 1933. — (3) Über Hämin und Porphyrine. *Kongreßverh. dtsh. Ges. inn. Med.*, 45. Kongr. **1933**, 7. — (4) Zur Frage des Dualismus des Blutfarbstoffs. *Hoppe-Seylers Z.* **259**, 1 (1939). — FISCHER, H. u. ADLER: *Z. physiol. Chem.* **200**, 209 (1931). — FISCHER, H. u. BAUMGARTNER: *Z. physiol. Chem.* **216**, 260 (1933). — FISCHER, H. u. HALBACH: *Z. physiol. Chem.* **238**, 59 (1936). — FISCHER, H. u. HERRLE: *Z. physiol. Chem.* **251**, 85 (1938). — FISCHER, H. u. HESS: *Z. physiol. Chem.* **194**, 203 (1931). — FISCHER, H. u. LIBOWITZKY: *Z. physiol. Chem.* **251**, 198 (1938). — FISCHER, H. u. MEYER-BETZ: *Z. physiol. Chem.* **75**, 232 (1911). — FISCHER, H. u. MÜLLER: *Z. physiol. Chem.* **246**, 43 (1937). — FISCHER, H. u. REINDEL: *Z. physiol. Chem.* **127**, 299 (1923). — FISCHER, H. u. SCHRÖDER: *Ann. d. Chem.* **541**, 196 (1939). — FISCHER, H. u. STERN: *Ann. d. Chem.* **519**, 254 (1935). — FISCHLER: *Physiologie und Pathologie der Leber*. Berlin 1925. — FOWWEATHER: *Biochemic. J.* **26**, 165 (1932). — FÜRTH u. SINGER: *Z. exper. Med.* **89** (1929).

GÄNSSLEN: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **140**, 210 (1922). — GITTER u. HEILMEYER: *Z. exper. Med.* **77**, 597 (1931). — GROTEPASS: *Z. physiol. Chem.* **253**, 276 (1938).

HALBACH: Über Sterobilin und Urobilin IXa. (Zusammenfassende Darstellung.) *Erg. inn. Med.* **55**, 1 (1938). — HANSEN, R.: *Klin. Wschr.* **1938 I**, 521. — HAUROWITZ: (1) *Z. physiol. Chem.* **186**, 141 (1930). — (2) *Z. physiol. Chem.* **194**, 98 (1931). — (3) *Klin. Wschr.* **1934 I**, 321. — HEILMEYER: (1) *Z. exper. Med.* **76**, 220 (1931). — (2) *Dtsch. Arch. klin. Med.* **171**, 123 (1931). — (3) *Dtsch. Arch. klin. Med.* **172**, 628 (1932). — (4) *Medizinische Spektrophotometrie*. Jena: Gustav Fischer 1933. — (5) *Dtsch. Arch. klin. Med.* **179**, 292 (1936). — (6) *Biochem. Z.* **296**, 383 (1938). — HEILMEYER u. BEICKERT: *Z. physiol. Chem.* **244**, 99 (1936). — HEILMEYER, GEIGER u. SCHULTZE: *Biochem. Z.* **294**, 90 (1937). — HEILMEYER u. KREBS: (1) *Biochem. Z.* **231**, 393 (1931). — (2) *Z. physiol. Chem.* **228**, 33, 46 (1934). — HEILMEYER u. OETZEL: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **171**, 365 (1931). — HEILMEYER u. PFOTENHAUER: *Z. exper. Med.* **91**, 714 (1933). — HEILMEYER (mit RECHENBERGER): *Ber. 2. internat. Kropfkongferenz Bern 1933*. — HEILMEYER, RECKNAGEL u. ALBUS: *Z. exper. Med.* **90**, 573 (1933). — HEILMEYER u. RUDERT: *Biochem. Z.* **261**, 336 (1933). — HEILMEYER u. TOOP: *Z. exper. Med.* **80**, 603 (1932). — HIYEDA: *Beitr. path. Anat.* **78**, 389 (1927). — HULST u. GROTEPASS: *Klin. Wschr.* **1936 I**, 201. — HUWER, G.: *Z. Gynäk.* **106**, 324 (1933).

ITOH: (1) *Beitr. path. Anat.* **86**, 498 (1931). — (2) *Beitr. path. Anat.* **89**, 513 (1931).

JONES, M. and B.: *Arch. int. Med.* **29**, 669 (1922).

KÄMMERER u. MILLER: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **141**, 318 (1923). — KRÜGER, v.: (1) *Z. vergl. Physiol.* **2**, 254 (1925). — (2) *Z. exper. Med.* **54**, 653 (1927).

DE LANGEN u. GROTEPASS: *Acta med. scand. (Stockh.)* **94**, 245 (1938). — LEMBERG: *Biochemic. J.* **29**, 1322 (1935). — LEMBERG, CORTIS-JONES and NORRIS: *biochemic. J.* **32**, 147, 171 (1938). — LEMBERG, LEGGE and LOCKWOOD: (1) *Nature (Lond.)* **1938 II**, 148. — (2) *Nature (Lond.)* **1939**, 551. — LEMBERG, LOCKWOOD and WYNDHAM: *Austral. J. exper. Biol. a. med. Sci.* **16**, 69 (1938). — LEPEHNE: (1) *Beitr. path. Anat.* **64**, 55 (1917). — (2) *Fol. haemat. (Lpz.)* **39**, 277 (1930). — LESCHKE: *Dtsch. med. Wschr.* **1921 I**, 376. — LEWINA: *Fol. haemat. (Lpz.)* **45**, 325 (1931). — LICHTENSTEIN u. TERWEN: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **149**, 113 (1925).

MANN and BALDES: (1) *Amer. J. Physiol.* **74**, 497 (1925). — (2) *Amer. J. Physiol.* **76**, 306 (1926). — (3) *Amer. J. Physiol.* **77**, 219 (1926). — MANN, BOLLMANN and MAGATH: *Amer. J. Physiol.* **69**, 393 (1924). — MANN, SHEARD and BOLLMANN: *Amer. J. Physiol.* **74**, 49 (1925). — MARTINET: *Erythrocyten-Lebensdauer*. *Sang* **12**, 15 (1938). — McMASTER and ELMAN (1) *J. of exper. Med.* **41**, 513, 719 (1925). — (2) *J. of exper. Med.* **43**, 753 (1926). — McNEE: *Med. Klin.* **1913 I**, 1125. — MELCHIOR, ROSENTHAL u. LICHT: *Arch. f. exper. Path.* **107**, 138 (1925). — MELDOLESI, SIEDEL u. MÖLLER: *Hoppe-Seylers Z.* **259**, 137 (1939). — MERTENS: *Im Handbuch der allgemeinen Hämatologie*, Bd. II/1, S. 619. 1933 u. Bd. II, S. 923. 1934. — MINKOWSKI u. NAUNYN: *Arch. f. exper. Path.* **21**, 1 (1886). — MORAWITZ u. KÜHL: *Klin. Wschr.* **1925 I**, 7. — MUTSUMI NAMBA: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **156**, 272 (1927).

NEUMANN: *Virchows Arch.* **111**, 25 (1888). — NOTHHAAS: *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1438. — NOTHHAAS u. WIDENBAUER: *Z. exper. Med.* **93**, 644 (1934).

OHNO: (1) *Klin. Wschr.* **1929 II**, 2188. — (2) *Münch. med. Wschr.* **1931 II**, 1639. — OSHIMA: *Jap. J. Gastroenterol.* **4**, 40, 102 (1932). — OTTO u. HEILMEYER: *Z. exper. Med.* **77**, 144 (1931).

PASCHKIS: *Blutmauserung und Urobilinstoffwechsel*. *Erg. inn. Med.* **45**, 682 (1933). — PEDERSEN u. WALDENSTRÖM: *Z. physiol. Chem.* **245**, 152 (1935).

- QUINCKE: Virchows Arch. **95**, 125 (1884).
 RETZLAFF: Z. exper. Med. **34**, 133 (1923). — RICH: Physiologic. Rev. **5**, 182 (1925). — RICH and BUMSTEAD: Bull. Hopkins Hosp. **36**, 225 (1925). — ROSENTHAL: Erg. inn. Med. **33**, 63 (1928). — ROSENTHAL u. LICHT: Arch. f. exper. Path. **115**, 133 (1926). — ROYER: Klin. Wschr. **1935 I**, 347. — ROYER, M.: La Urobilina al Estado Normal Y Patologico. Buenos Aires 1929.
 SACKEY, JOHNSTON and RAVDIN: J. of exper. Med. **60**, 189 (1934). — SCHOLDERER: Biochem. Z. **257**, 137 (1933). — SCHREUS u. CARRIÉ: Klin. Wschr. **1934 II**, 1673. — SCHRJVER: Klin. Wschr. **1929 I**. — SCHUMM: (1) Z. physiol. Chem. **87**, 171 (1913). — (2) Z. physiol. Chem. **97**, 32 (1916). — SEGGL: Sitzungsber. I. internat. hämatol. Tagg Münster-Pyrmont **1937**, 117. — SEKIYA: Erythrocyten-Lebensdauer. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **93**, 193 (1938). — SEYDERHELM u. TAMANN: (1) Z. exper. Med. **66**, 539 (1929). — (2) Z. exper. Med. **57**, 641 (1927). — SIEDEL u. FISCHER H.: Z. physiol. Chem. **214**, 145 (1933). — SIEDEL u. MEIER: Z. physiol. Chem. **242**, 101 (1936). — SIEDEL u. MÖLLER: Hoppe-Seylers Z. **259**, 113 (1939). — SINGER: (1) Wien. Arch. inn. Med. **20**, 59 (1930). — (2) Z. exper. Med. **71**, 137 (1930). — (3) Z. exper. Med. **73**, 97 (1930). — SOEJIMA: Arch. klin. Chir. **149**, 206 (1927).
 SONNENFELDT: Klin. Wschr. **1923 II**, 2124.
 TEPLOFF u. MESCHERITSKAJA: Dtsch. Arch. klin. Med. **174**, 399 (1932). — TERWEN: Dtsch. Arch. klin. Med. **149**, 72 (1925). — THEORELL: Biochem. Z. **252**, 1 (1932). — TROPP u. POULIKAKOS: Dtsch. Arch. klin. Med. **183**, 333 (1938).
 VANNOTTI: Porphyrine und Porphyrinrankheiten. Berlin 1937. — VIRCHOW: Virchows Arch. **1**, 379 (1847).
 WARBURG u. NEGELEIN: Ber. dtsh. chem. Ges. **63**, 1816 (1930). — WATSON, C. J.: (1) Z. physiol. Chem. **204**, 57 (1932). — (2) Z. physiol. Chem. **208**, 101 (1932). — (3) Z. physiol. Chem. **221**, 145 (1933). — (4) J. clin. Invest. **14**, 106 110, 116 (1935). — (5) Amer. J. clin. Path. **6**, 458 (1936). — (6) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **34**, 377 (1936). — (7) Arch. int. Med. **59**, 196, 206 (1937). — (8) The Pyrrolpigments, with particular reference to normal and pathologic hemoglobin metabolism. In DOWNEY's Handbook of hematology, Sect. 35, p. 2447. 1938. — WATSON and CLARKE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **36**, 65 (1937). — WEISS, M.: (1) Wien. Arch. inn. Med. **20**, 39 (1930). — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. **177**, 97 (1934). — WELTMANN: Wien. klin. Wschr. **1923 I**, 389. — WHIPPLE: (1) Zusammenfassende Darstellung einer Theorie über Farbstoffwechsel. Arch. int. Med. **29**, 711 (1922). — (2) Amer. J. Physiol. **76**, 693 (1926). — WHIPPLE and HOOPER: (1) J. of exper. Med. **17**, 612 (1913). — (2) J. of exper. Med. **40**, 349 (1916). — (3) J. of exper. Med. **42**, 256 (1917). — WÖRPEL: Med. Klin. **1925 II**.
 ZEILE u. REUTER: Z. physiol. Chem. **221**, 101 (1933). — ZENKER: Virchows Arch. **16**, 562 (1859).

Eisenstoffwechsel.

- ALBERS, H.: Eisen bei Mutter und Kind. Leipzig: Georg Thieme 1941.
 BARKAN, G.: (1) Z. physiol. Chem. **171**, 194 (1927). — (2) Z. physiol. Chem. **216**, 1, 17 (1933). — (3) Z. physiol. Chem. **239**, 97 (1936). — BÜCHMANN: Die Bedeutung der Serum-eisenbestimmung für die Klinik. Erg. inn. Med. **60**, 446 (1941). — BUNGE: (1) Z. physiol. Chem. **13**, 399 (1889). — (2) Z. physiol. Chem. **16**, 173 (1892).
 COTTI: (1) Rass. Fisiopat. **11**, 553 (1939). — (2) Hämoglobin und Porphyrinstoffwechsel. Boll. Soc. ital. Biol. exper. **14**, 710 (1939). — (3) Boll. Soc. ital. Biol. exper. **15**, 275 (1940).
 DIRR u. KLEMM: Z. exper. Med. **107**, 338 (1940).
 GOIDSENHOVEN, HOET et LEDERER: Rev. belge Sci. méd. **10**, 177 (1938).
 HAHN, DALE, LAWRENCE and WHIPPLE: J. amer. med. Assoc. **111**, 2285 (1938). — HEILMEYER, KEIDERLING u. STÜWE: Kupfer und Eisen als körpereigene Wirkstoffe. Jena: Gustav Fischer 1941. — HEILMEYER u. KOCH: Dtsch. Arch. klin. Med. **185**, 89 (1939). — HEILMEYER u. PLÖTNER: Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. Jena 1937. — HEILMEYER u. STÜWE: Klin. Wschr. **1938 II**, 925.
 LINTZEL, W.: (1) Z. Biol. **87**, 97, 157 (1928). — (2) Z. Biol. **89**, 342 (1929). — (3) Erg. Physiol. **31**, 844 (1931). — (4) Z. exper. Med. **86**, 269 (1933). — (5) Biochem. Z. **263**, 173 (1933). — (6) Z. Biol. **83**, 289 (1935). — LOCKE, MAIN and ROSBASH: J. clin. Invest. **11**, 527 (1932).
 MADDOCK and HEATH: Arch. int. Med. **63**, 584 (1939). — McCANCE and WIDDOWSON: Lancet **1937 I**, 680. — MOORE, ARROWSMITH, QULLIGAN and READ: J. clin. Invest. **16**, 613 (1937). — MOORE, DOAN and ARROWSMITH: J. clin. Invest. **16**, 626 (1937).
 REIMANN, FRITSCH u. SCHICK: Z. klin. Med. **131**, 1 (1936).
 SALVADEI: Pediatr. prat. **8** (1931). Ref. Zbl. Kinderheilk. **1931**. — SCHATZ: Inaug.-Diss. Jena 1938. — SCHMIDT, M. B.: (1) Der Einfluß eisenarmer und eisenreicher Nahrung auf Blut und Körper. Jena 1928. — (2) Eisenstoffwechsel. Im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. XVI/2, S. 1644. 1931. — (3) Störungen des Eisenstoffwechsels und ihre Folgen. (Ref. mit Literaturübersicht.) Erg. Path. **35**, 105 (1940). —

SKOUGE, E.: Klinische und experimentelle Untersuchungen über das Serumeisen. Oslo 1939 (Monographie mit Literaturübersicht).

THOENES u. ASCHAFFENBURG: Der Eisenstoffwechsel des wachsenden Organismus. Abh. Kinderheilk. 1935, H. 35.

VAHLQUIST: Das Serumeisen (Monographie). Uppsala 1941. — VONKENNEL u. TILLING: Liquoreisen. Klin. Wschr. 1940 I, 177.

WALLBACH, G.: Gesetzmäßigkeiten der vitalen Eisenspeicherung (zus. Darstellung seiner Untersuchungen). Protoplasma (Berl.) 29, 123 (1937).

IV. Blutgruppen und Blutübertragung.

BECK: Erg. inn. Med. 30, 150 (1926). — BERNSTEIN: Vererbung der Blutgruppen. Klin. Wschr. 1924 II, 1495. — BRANDTNER: Dtsch. Mil.arzt 2, 401 (1937); 3, 161 (1938). — BREITNER: Die Bluttransfusion. Berlin 1926. — BÜCKLE-DE LA CAMP: Technik der Bluttransfusion. Kongreßverh. dtsch. Ges. inn. Med. 1940, 224.

CORELLI: Blutübertragung mit konserviertem Blut. Kongreßverh. dtsch. Ges. inn. Med. 1940, 334.

DAHR, P.: Technik der Blutgruppen- und Blutfaktorenbestimmung. Leipzig 1940. — DUNGERN, v. u. HIRZFELD: A-Untergruppen. Z. Immun.forsch. 8, 526 (1911). — DURAN-JORDA: Zit. nach SCHILLING.

FRIEDENREICH: Untergruppe A₃. Z. Immun.forsch. 89, 409 (1936).

GÖRL: Dtsch. Arch. klin. Med. 151, 311 (1926).

HEIM, W.: Bluttransfusion und Blutkonservierung. Kongreßverh. dtsch. Ges. inn. Med. 1940, 321.

JUNGNICKEL, G.: Bedeutung der Blutgruppen usw. in der gerichtlichen Praxis. In der Sammlung „Gerichtsmed. Forschungen“. Berlin: Deckers Verlag 1940.

KÄMMERER: Kongreßverh. dtsch. Ges. inn. Med. 1940, 325.

LANDSTEINER: (1) Wien. klin. Wschr. 1901 I, 1132. — (2) Münch. med. Wschr. 1902 II, 1905. — (3) Münch. med. Wschr. 1903 II, 1818. Zusammenfassend in OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie, Bd. II/1, S. 395. 1910. — LATTES: Individuality of the Blood. Oxford-London 1932. — LAUER: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 22, 86 (1933). — LIÈGE: Bluttransfusion (Monographie). Paris 1934.

MARTINET: Sang 12, 15 (1938).

OEHLECKER: Bluttransfusion (Monographie). Wien u. Berlin 1933.

PIETRUSKY: Technik der Blutgruppenbestimmung. Berlin 1940.

ROTH: Dtsch. med. Wschr. 1939 I, 802.

SCHIFF: Blutgruppen und ihre Anwendungsgebiete. Berlin 1933. — SCHILLING, V.: (1) Blutübertragung und Konservierung. Kongreßverh. dtsch. Ges. inn. Med. 1940, 202. —

(2) Erg. inn. Med. 59, 284 (1940). — (3) Direkte, indirekte und Konserven-Bluttransfusion. Aus Labor. Militärärztl. Akad. Berlin. — SEGGE: Untergruppen in Transfusionstechnik. Klin. Wschr. 1938 I, 593. — STAHL: Bluttransfusion (Monographie). Breslau 1937. — STEFFAN: Handbuch der Blutgruppenkunde, 1932.

THOMSEN: (1) Z. Immun.forsch. 52, 85 (1927). — (2) Z. Immun.forsch. 70, 140 (1931).

Verhandlungen 2. internat. Kongr. für Bluttransfusion, Paris 1937 (herausgeg. v. GOSSET u. TZANK, Paris 1939).

WENZEL, H.: Über das Schicksal transfundierter Erythrocyten. Inaug.-Diss. Jena 1935. — WILDEGANS: Die Bluttransfusion in Theorie und Praxis. Berlin 1933. — WITEBSKY: Blutgruppen. Erg. Physiol. 1932.

YUDIN: Bluttransfusion (Leichenblut). Paris 1933 (Monographie).

B. Spezielle Krankheitsbilder des erythrocytären Systems.

I. Anämien.

Allgemeines und Einteilung.

BEIGLÖCK: (1) Wien. med. Wschr. 1937 I, 1075. — (2) Wien. klin. Wschr. 1938 I, 565. — BOROS, v.: Erg. inn. Med. 42, 635 (1932). — BRUGSCH u. PAPPENHEIM: Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. VIII, S. 642. 1920.

FERRATA: Haematologica (Pavia) 19, 1 (1938).

GÄNSSLEN: Med. Welt 1933 II, 1455.

HADEN, R.: J. Labor. a. clin. Med. 22, 439 (1937). — HEILMEYER: Erg. inn. Med. 55, 320 (1938). — HOLLER: (1) Z. klin. Med. 103, 1 (1926). — (2) Wien. med. Wschr. 1932 I, 440, 467.

KLIMA: Med. Welt 1938 I, 137.

LIFSCHITZ: Fol. haemat. (Lpz.) 43, 359 (1931).

MATTHEWS: Brit. med. J. 1935, 943. — MORAWITZ: Dtsch. med. Wschr. 1933 I, 560.

NAEGELI: Wien. klin. Wschr. 1935 I, 225.

OSGOOD and HASKINS: Ann. int. Med. 5, 1367 (1932).

SCHITTENHELM: Pathogenese und Einteilung der Anämien. Kongreßverh. dtsch. Ges. inn. Med. 1940, 180. — SCHULTEN: Med. Klin. 1933 I, 413. — SEGGER: Med. Welt 1935 I, 1140. — STOCKINGER: Med. Klin. 1932 II, 1657. — STURGIS: J. Labor. a. clin. Med. 17, 1010 (1932).

TZANCK et DREYFUSS: Sang 11, 794 (1937).

VEGA: Herzsymptome bei Anämien. Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. 89, 182 (1937)

WATKINS: J. amer. med. Assoc. 93, 1365 (1929). — WINTROBE: (1) Arch. int. Med. 54, 256 (1934). — (2) New internat. Clin. 2, 45 (1939). — WITTS: (1) Lancet 1932 I, 495 549, 601, 653. — (2) Lancet 1934 II, 1365.

1. Akute Blutungsanämie.

ALDER: Klin. Wschr. 1938 I, 413. — ASCHENBRENNER: Z. klin. Med. 127, 160 (1935).

BOCK, H. E.: Münch. med. Wschr. 1934 II, 1646, 1686. — BRUGSCH: Fol. haemat. (Lpz.) 51, 261 (1934). — BÜRGI, E.: Das Chlorophyll als Pharmakon. Leipzig 1932.

FECHT: Med. Klin. 1938 II. — FONTÈS et THIVOLLE: (1) Sang 4, 658 (1930). — (2) Sang 8, 523, 741 (1934). — (3) Sang 10, 144, 1056 (1936). — FORSELL: Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. 101 (1939). — FÜRTH u. SINGER: Z. exper. Med. 69, 126 (1929).

HEILMEYER: Dtsch. klin. Med. 172, 341 (1931). — HEILMEYER u. OTTO: Z. exper. Med. 77, 144 (1931). — HEILMEYER u. PLÖTNER: Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. Jena 1937. — HOLLER, G.: Der Aderlaß. Handbuch der allgemeinen Hämatologie, Bd. II/2, S. 1479. 1934. (Vollst. Literatur.)

KREIBIG: Dtsch. med. Wschr. 1938 I, 28.

LORDKIPANIDZE: Z. exper. Med. 76, 75 (1931).

MICHELI: KNOLLS Mitteilungen für Ärzte, Jubiläumsausg. 1936, S. 194. — MITTELSTRASS: Dtsch. med. Wschr. 1938 I, 936.

OVERHOF: Virchows Arch. 287, 784 (1933).

POWERS and MURPHY: J. amer. med. Assoc. 96, 504 (1931). — PURJESZ: Wien. Arch. inn. Med. 21, 413 (1931).

ROBERTSON and BOCK: J. of exper. Med. 29, 139 (1912).

SCHJÖDT: Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. 78, 195 (1936).

TANZELLA: Riv. Clin. med. 38, 378 (1937). — TONKES: Zbl. Gynäk. 1932, 2003.

VEIL, W. H.: (1) Erg. inn. Med. 15, 139 (1917). — (2) Klin. Wschr. 1922 II, 2176.

WATSON, C. J.: DOWNEYS Handbook of Hematologie, Sect. 35, p. 2447. 1938. — WHIPPLE, ROBSCHIT-ROBBINS and WALDEN: Amer. J. med. Sci. 179, 628 (1930).

2. Die Hypochromanämien (Eisenmangelanämien).

Allgemeines.

ALDER: Klin. Wschr. 1938 I, 431.

BETHELL, GOLDHAMER, ISAACS and STURGIS: J. amer. med. Assoc. 103, Nr 11 (1934). — BÜCHMANN: Die Bedeutung der Serumeisenbestimmung für die Klinik (im Druck).

CORELLI, F.: Policlinico, sez. med. 43, 105 (1936).

DAVIDSON, FULLERTON and CAMPBELL: Brit. med. J. Nr 3891, 195 (1935). — DAVIDSON and FULLERTON: Edinburgh med. J. 45, 1 (1938). — DOMINICI u. OLIVA: (1) Arch. Sci. med. 56 (1932). — (2) Minerva med. (ital.) 1934, 33.

FULLERTON: Brit. med. J. Nr 3949, 523 (1936).

GOIDSENHOVEN, HOET et LEDERER: Rev. belge Sci. med. 10, 177 (1938). — GRAY and WINTROBE: Amer. J. Obstetr. 31, 3 (1936).

HEATH and PATEK: Medicine 16, 267 (1937). — HEATH, STRAUSS and CASTLE: J. clin. Invest. 11, 1293 (1932). — HEILMEYER: Dtsch. Arch. klin. Med. 172, 341 (1931). — HEILMEYER u. PLÖTNER: Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. Jena 1937. — HEMMELER: Schweiz. med. Wschr. 1939 I, 316. — HOESSLIN, H. v.: Eisenmangelversuche. Z. Biol. 18, 612 (1882).

VAN LEEUWEN: Klin. Wschr. 1933 I, 698.

MACKAY: Lancet 1937 I, 680. — MICHELI: (1) Scritti in honore Ceconi 1936, 1243. — (2) KNOLLS Mitteilungen für Ärzte 1936, S. 194. — (3) Med. contemp. Torino 2, 711 (1936). — MOORE, DOAN and ARROWSMITH: J. clin. Invest. 16, 627 (1937). — MÜLLER, FRANZ: Eisenmangelversuche. Virchows Arch. 164, 436 (1901).

REIMANN: Z. klin. Med. 126, 7 (1933). — REIMANN, FRITSCH u. SCHICK: Z. klin. Med. 131, 1 (1936). — RIVASI: Diagnost. e tecnica labor. 9, 1 (1938).

SCHMEHLE u. SCHMIDT: Klin. Wschr. 1935 I, 675. — SCHMIDT, M. B.: Der Einfluß eisenarmer und eisenreicher Nahrung auf Blut und Körper. Jena 1928. — SCHULTEN: Erg. inn. Med. 46, 236 (1934). — SCHUR, M.: Wien. Arch. inn. Med. 25, 321 (1934). — SCOTT: Lancet 1938 II, 549. — SKOUGE: Klinische und experimentelle Untersuchungen über das Serumeisen. Oslo 1939. — STRAUSS and CASTLE: Amer. J. med. Sci. 184, 655, 663 (1932).

UNGLEY: Lancet 1938 I, 875, 925, 981.

WATSON: Downes handbook of hematology, Sect. 35, p. 2447. 1938. — WITTS: Brit. med. J. Nr 3697, 883 (1931).

Chronische Blutungsanämie und alimentäre Eisenmangelanämien.

- ABBOT and AHMANN: Amer. J. Dis. Childr. 58, 811 (1939).
 BARKAN: l. c. bei Eisenstoffwechsel. — BENJAMIN: PFAUNDLER-SCHLOSSMANN'S Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. I, S. 743. 1923. — BARASCIUTTI: Rass. Fisiopath. 10, 577 (1938). — BUNGE: Z. physiol. Chem. 16, 173 (1892).
 DAVIDSON and FULLERTON: Edinburgh med. J., N. s. 45, 1, 102, 193 (1938). — DAVIDSON, FULLERTON and CAMPBELL: Brit. med. J. Nr 3891, 195 (1935).
 ELVEHJEM and HART: (1) J. of biol. Chem. 84 (1929). — (2) J. of biol. Chem. 95 (1932). — EULER u. MALMBERG: Z. physiol. Chem. 256, 243 (1938).
 FINKEL: Wien. Arch. inn. Med. 25, 49 (1934).
 GLANZMANN: Schweiz. med. Wschr. 1937 I, 436.
 HOET, v. GOUDSENHOVEN et LEDERER: Blutungsanämie, Eisenmangel und Magensaftverhältnisse. J. belge Gastroenterol. 7, 485 (1939).
 LINTZEL: (1) Eisengleichgewicht. Z. Biol. 89, 342 (1929). — (2) Z. Kurortwiss. 1931, 48. — (3) Untersuchungen über die Resorption und Assimilation des Eisens. Habil.-Schr. landwirt. Hochschule Berlin.
 MACKAY: (1) Proc. roy. Soc. Med. 24, 16 (1931). — (2) Lancet 1934 II, 1462. — (3) Lancet 1935 I, 1431. — (4) Arch. of Dis. Childh. 10, 195 (1935). — (5) Practitioner 135, 200 (1936). — METTIER and CHEW: J. of exper. Med. 55, 971 (1932). — MICHEL: l. c. bei Hypochromanämien (Allgemeines). — MYERS and BEARD: J. of biol. Chem. 94 (1931).
 REIHER, H.: Fol. haemat. (Lpz.) 61, 211 (1938). — ROMINGER: (1) Mercks Jber. 50, 34 (1937). — (2) Mschr. Kinderheilk. 68, 156 (1937).
 SCHIFF, ELIASBERG u. JOFFE: Klin. Wschr. 1930 II, 2144. — SCHMIDT, M. B.: l. c. bei Eisenstoffwechsel, Zitat (1).
 TÜRK, E.: Med. Klin. 1938 II.
 WADDELL, STEENBOCK and HART: J. of biol. Chem. 83, 243 (1929). — WALTHARD: Jb. Kinderheilk. 146, 7 (1936).

Chlorose.

- ALDER: Fol. haemat. (Lpz.) 52, 384 (1934).
 BECKERT, W.: Münch. med. Wschr. 1938 I, 823. — BÜRGER, M.: In SCHITTENHELM'S Handbuch der Krankheiten des Blutes, Bd. II, S. 69. Berlin 1925.
 CHEVALLIER: Presse méd. 1935, No 66. — CLASSEN: Münch. med. Wschr. 1926 I, 911.
 DAVIDSON, FULLERTON and CAMPBELL: l. c. bei chronischer Blutungsanämie und alimentärer Eisenmangelanämie. — DENECKE: Dtsch. med. Wschr. 1924 I, 902.
 FIESSINGER: Presse méd. 1933, No 66. — FILO: Fol. haemat. (Lpz.) 50, 21 (1933). — FRANKE, H.: Fol. haemat. (Lpz.) 32, 15 (1926).
 GOUNELLE: Presse méd. 1935, No 66. — GRAWITZ: Klinische Pathologie des Blutes. Leipzig 1911.
 HAYEM: Lecons sur les maladies du sang. Paris 1900. — HEATH and PATEK: J. amer. med. Assoc. 106, 1463 (1936). — HEILMEYER: Dtsch. Arch. klin. Med. 182, 150 (1938). — HOESSLIN, v.: Münch. med. Wschr. 1926 I, 853. — HOFFMANN, A.: Münch. med. Wschr. 1925 II, 1630.
 KEY: Wachstumskurven von Knaben und Mädchen. In TIEGERSTEDT'S Lehrbuch der Physiologie, Bd. II, S. 415. Leipzig 1898.
 LINTZEL: Erg. Physiol. 31, 844 (1931).
 MEINERT, E.: Slg klin. Vortr. 1895, Nr 115/116. — MORAWITZ u. DENECKE: Handbuch der inneren Medizin, Bd. IV/1. 1926. — MÜLLER, FRANZ: Virchows Arch. 164, 436 (1901).
 NÄGELI: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin 1931. (Ausführliche Literatur bis 1931, auf die hier verwiesen sei.) — NOORDEN, v.: NOTHNAGEL'S Sammlung, 2. Aufl. 1912. (Ausführliche ältere Literatur.)
 ROSENTHAL: Presse méd. 1935, No 66.
 SANKARAN and RAJAGOPAL: Indian J. med. Res. 25, 741 (1938). — SCHAUMANN, O.: Verh. 10. nord. Kongr. inn. Med. Helsingfors, 30. Juni 1921. Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. 3 (1922). — SCHMIDT, M. B.: Der Einfluß eisenreicher und eisenarmer Ernährung auf Blut und Körper. Jena 1928. — SKOUGE: Klinische und experimentelle Untersuchungen über das Serumeisen. Oslo 1939. — STROCKMAN: Brit. med. J. 2, 1473 (1895). — SUNDELIN, G.: Nord. Med. (Stockh.) 1940, 971.

Essentielle hypochrome Anämie und hypochrome Schwangerschaftsanämie.

- ALLODI: Penati e Quaglia. Giorn. Accad. Med. Forino 95, 117 (1932).
 BETHELL, GARDINER and MCKINNON: Einfluß von Eisen auf Schwangerschaft. Ann. int. Med. 13, 91 (1940). — BETHELL, GOLDBAMER, ISAACS and STURGIS: J. amer. med. Assoc.

103, 797, 806 (1934). — BODE u. HEYRODT: Münch. med. Wschr. 1938 II, 1306. — BODE u. KRUMM: Fol. haemat. (Lpz.) 46, 226 (1932). — BODE u. WEISSWANGE: Dtsch. med. Wschr. 1932 II, 1995. — BORROW: Ann. int. Med. 7, 1135 (1934). — BUINIEWITSCH: Zbl. inn. Med. 1934, 673. — BURGER and WITTS: Guy's Hosp. Rep. 84, 14 (1934). — BUSSABARGER, CUTHBERT and IVY: J. Labor. a. clin. Med. 24, 24 (1938).

CORELLI: Clin. med. ital., N. s. 64, 653 (1933). — COSTA, DA: Clin. Hematology II. Edit., p. 423. Philadelphia 1905.

DAVIDSON: Lancet 1931 II, 1395. — DAVIDSON u. Mitarb.: Brit. med. J. Nr 3772, 685 (1933). — DAVIES and SHELLEY: Lancet 1934 II, 1094.

EINHORN: N. Y. med. J. a. med. Rec. 63, 321 (1903).

FABER: (1) Med. Klin. 1909 II, 1310. — (2) Berl. klin. Wschr. 1913 I, 598. — FERRETTI: At. parm., II. s. 11, 228 (1939). — FOUTS, HELMER and ZERFAS: Amer. J. digest. Dis. a. Nutrit. 1, 677 (1934). — FULLERTON: Brit. med. J. Nr 3949, 523 (1936).

GERLINGS: PLUMER-VINSON-synchrom. Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1940, 1289. — GOIDSENHOVEN, HOET et LEDERER: Rev. belge Sci. méd. 10, 177 (1938). — GOUNELLE et CHAUDRE: Sang 8, 1068 (1934). — GRAHAM: Quart. J. Med. 1, 41 (1932).

HADEN: J. amer. med. Assoc. 99, 1398 (1932). — HALLEN: Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. 90, 398 (1937). — HANSEN, R.: Schwangerschaftsanämien. Geburtsh. u. Frauenheilk. 1, 523 (1939). — HARTFALL and WITTS: Guy's Hosp. Rep. 83, 1 (1933). — HEATH: (1) Med. Clin. N. Amer. 15, 1015 (1932). — (2) Arch. int. Med. 51, 459 (1933). — (3) Amer. J. med. Sci. 185, 365 (1933). — HEATH, MINOT, POHLE and ALSTEDT: Amer. J. med. Sci. 195, 281 (1938). — HEATH, STRAUSS and CASTLE: J. clin. Invest. 11, 1293 (1932). — HEILMEYER: Dtsch. Arch. klin. Med. 179, 216 (1936). — HEILMEYER u. KOCH: Eisenstoffwechseluntersuchungen. Dtsch. Arch. klin. Med. 185, 89 (1939). — HEILMEYER u. PLÖTNER: Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. Jena 1937. — HUWER: Z. Gynäk. 106, 324 (1933).

JAGIC u. KLIMA: Wien. Arch. inn. Med. 23, 1 (1932). — JENSEN, K.: Dtsch. med. Wschr. 1935 II, 1550.

KAZNELSON, REIMANN u. WEINER: Klin. Wschr. 1929 II, 1071.

LEDERER: J. belge Gastroenterol. 7, 551 (1939). — VAN LEEUWEN: Klin. Wschr. 1933 I, 698. — LENHARTZ: Münch. med. Wschr. 1930 I, 669. — LUNDHOLM: (1) Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. 89, 157 (1938) u. Suppl. 102 (1939). — (2) Hereditary hypochrom. Anemia, Monographie, Uppsala 1939 (Ges. Literatur!) u. Suppl. 102 (1939).

MAGNANO: Haematologica (Pavia) 2, 3, 259 (1932). — MAHLÖ: (1) Der Magenschleim. Stuttgart 1938. — (2) Fortschr. Ther. 14, 175 (1938). — MASSOBRIO: Arch. Sci. med. 60, 291 (1935). — MCGEE and GOOWIN: Ann. int. Med. 11, 1498 (1938). — MÈLOCCHI: Giorn. Clin. med. 15, 317 (1934). — METTIER, KELLOG and RINEHART: Amer. J. med. Sci. 186, 694 (1933). — MEULENGRACHT: (1) Ugeskr. Laeg. (dän.) 1932, 1111. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 69, 383 (1933). — (2) Acta med. scand. (Stockh.) 78, 387 (1932). — MOORE, DOAN and ARROWSMITH: J. clin. Invest. 16, 626 (1937). — MORRISON, SWALM and JACKSON: J. amer. med. Assoc. 109, 108 (1937).

ROSEGGER, H.: (1) Med. Welt 1936, Okt. — (2) Med. Welt 1936 II.

SCHIED: Z. Neur. 157, 304 (1937). — SCHULTEN, H.: (1) Münch. med. Wschr. 1930 I, 355. — (2) Münch. med. Wschr. 1932 I, 665. — (3) Über die essentielle hypochrome Anämie und verwandte Krankheitsbilder. Erg. inn. Med. 46, 236 (1934). Vollständige Literatur bis 1934. — SCHULTZ, W.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1935, 327. — SKOUGE, E.: Klinische und experimentelle Untersuchungen über das Serumeisen. Oslo 1939. — SPENSON: Ugeskr. Laeg. (dän.) 32, 743 (1926). — STEINER: Z. menschl. Vererbgslehre 23, 484 (1939). — STRAUSS: Amer. J. med. Sci. 180, 818 (1930). — STRAUSS and CASTLE: Amer. J. med. Sci. 184, 655, 663 (1932). — STUB: Aussprache zu ELOVUORI: Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. 59, 395 (1934). — SUCCHT: Riv. Clin. med. 35, 602 (1934). — SUZMAN: Arch. int. Med. 51, 1 (1933).

THELE, W.: (1) Dtsch. med. Wschr. 1939 I, 208. — (2) Z. klin. Med. 136, 288 (1939). — THELE u. KÜHL: Klin. Wschr. 1938 II, 1137, 1191, 1219. — TUNGREDI: Riforma med. 1936, 427.

VAISEY: Brit. med. J. Nr 3812, 143 (1934). — VINSON: Minnesota Med. 1922, 107. WALDENSTRÖM: (1) Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. 90, 380 (1937). — (2) Acta radiol. (Stockh.) 20, 615 (1939). — (3) Nord. med. Ark. (schwed.) 1940, 940. — WAUGH: Arch. int. Med. 47, 71 (1931). — WEBER and WEISSWANGE: Brit. med. J. Nr 3805, 1066 (1933). — WIDDOWSON: Eisenmangel während der Schwangerschaft. Lancet 1939 II, 640. — WINTROBE and BEEBE: Medicine 12, 187 (1933). — WITTS: (1) Guy's Hosp. Rep. 80, 253 (1930). — (2) Guy's Hosp. Rep. 81, 193 (1931). — (3) Brit. med. J. 2, 883 (1931).

Sekundäre Eisenmangelanämien und hypochrome Anämien ohne Eisenmangel.

ALDER: Zbl. inn. Med. 1937, 2.

BIGGAM and GHALIONNGNI: Ankylostomumanämie. Lancet 1934 II, 299. — BOCK: Med. Klin. 1934 I, 263. — BUCHGRABER u. FLEISCHHACKER: Wien. Arch. inn. Med. 32,

33 (1938). — BÜCHMANN: Klin. Wschr. 1939 I, 281. — BÜCHMANN u. HEYL: Klin. Wschr. 1939 II, 990.

CHENEY: (1) Fol. haemat. (Lpz.) 52, 51 (1934). — (2) Fol. haemat. (Lpz.) 56, 28 (1936). — CHIATELLINO: Arch. ital. Mal. Appar. diger. 3, 160 (1934). — COLLINS: Lancet 1935 II, 548. — CRUZ: (1) Mem. Inst. Cruz. (port.) 28, 440 (1934). — (2) Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 81, 631, 632 (1935).

DREHER: Z. klin. Med. 136, 525 (1939). — DYKE u. DYAS: Magenzerchfellhernie mit Anämie. Lancet 1940 I, 119.

EIMER u. PREIDT: Arch. Verdgskrkh. 51, 145 (1932).

FASIANI et CHIATELLINO: Presse méd. 1934 II, 2080. — FIESCHI: Fol. haemat. (Lpz.) 50, 478 (1933). — FILO, E.: Fol. haemat. (Lpz.) 50, 21 (1933). — FONTÈS, KUNLIN et THIVOLLE: (1) C. r. Soc. Biol. Paris 120, 1291, 1294 (1935). — (2) Sang 10, 433 (1936). — FOUTS, HELMER and LEPKOVSKY: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 40, 4 (1939). — FOUTS, HELMER, LEPKOVSKY and JUKES: J. Nutrit. 16, 197 (1938).

GONNERMANN: Dtsch. med. Wschr. 1938 II, 1140. — GREPPI e DELEONARDI: Boll. Soc. med.-chir. Catania 3, 110 (1935). — GUTZEIT: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1932, 478.

HAHN and WHIPPLE: J. of exper. Med. 69, 315 (1939). — HARTFALL: (1) Lancet 1933 I, 74. — (2) Guy's Hosp. Rep. 84, 448 (1934). — HEILMEYER u. PLÖTNER: Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. Jena 1937. — HEILMEYER, STÜWE u. KEIDERLING: Kupfer und Eisen als körpereigene Wirkstoffe. Jena: Gustav Fischer 1941. — HEMMELER: Schweiz. med. Wschr. 1939 I, 316.

DE LANGEN: Ankylostomumanämie. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 71, 226 (1933). — LARSEN: Acta med. scand. (Stockh.) 83, 110 (1934). — LIESCH, E.: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 84, 490 (1936).

MEERSSEMANN, FRIESS et LEMAISTRE: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. 48, 1259 (1932). — METTIER, KELLOG and PURVIANCE: J. clin. Invest. 16, 107 (1937). — MEULENGRACHT, E.: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 70, 642 (1933). — MONASTERIO: (1) Klin. Wschr. 1939 II, 1385. — (2) Arch. Pat. e Clin. med. 19, fasc. V (1939). — (3) Haematologica (Pavia) 20, 443 (1939). — MORAWITZ: Arch. Verdgskrkh. 47, 305 (1930). — MURANYI: Arch. klin. Med. 198, 142 (1940).

NAEGELI, O.: Helvet. med. Acta 3, 581 (1936). — NAKAMURA: Zit. nach SHIMAZONO.

OJETTI, F.: Arch. ital. Mal. Appar. diger. 7, 454 (1938). — OTTO and LANDSBERG: Amer. J. Hyg. 31, Sect. D, 37 (1940).

PENA CHAVARRIA u. ROTTER: Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 39, 505 (1935). — PETRI, BÖGGILD u. OHLSEN: (1) Ref. Kongreßzbl. 84, 490 (1936). — (2) Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 85, 603 (1936). — (3) Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 86, 471 (1936). — (4) Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 88, 137 (1937). — (5) Ref. Kongreßzbl. 91, 163 (1937), (sämtl. dänisch).

REIMANN: Z. klin. Med. 126, 7 (1933). — RHOADS, CASTLE, PAYNE and LAWSON: (1) Medicine 13, 317 (1934). — (2) Amer. J. Hyg. 20, 291 (1934). — RODRIGUEZ MOLINA, PUERTO RICO: Publ. Halth J. 11, 49 (1935).

SCHAEFER: Klin. Wschr. 1940 I, 590. — SCHRETZENMAYR: Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 42, 149 (1938). — SCHRETZENMAYR, A. and R. L. LANCASTER: J. trop. Med. 41, 341 (1938). — SHIMAZONO: Erg. inn. Med. 39 (1931). — STRAUSS: Hypochrome Anämie nach Magenresektion beim Hund. Arch. klin. Chir. 199, 139 (1940).

VEIL, W. H.: Der Rheumatismus. Stuttgart 1939.

WILLISON: J. Labor. a. clin. Med. 24, 383 (1939). — WOHLFEIL: Zbl. Bakter. I Orig. 139, 417 (1937). — WOLF u. STICH: Kongreßverh. dtsh. Ges. inn. Med. 1939, 411.

Eisentherapie und verwandte antiänämische Mittel.

AUERSPERG: Wien. med. Wschr. 1932 I, 334.

BEARD and MYERS: (1) J. of biol. Chem. 92, 42 (1931). — (2) J. of biol. Chem. 94, 89 (1931). — BEILICKE, G.: Arch. f. exper. Path. 189, 298 (1938). — BELONOGOWA: Dtsch. Arch. klin. Med. 162, 297 (1928). — BUERGI: Das Chlorophyll als Pharmakon. Leipzig 1932.

FLEISCHHACKER u. SCHÜRER-WALDHEIM: Wien. klin. Wschr. 1938 I, 1. — FOWLER and A. BARER: J. amer. med. Assoc. 112, 110 (1939). — FRESENIUS u. HAARPUEDER: Klin. Wschr. 1929 I, 69.

GITTER u. HEILMEYER: Z. exper. Med. 77, 594 (1931).

HANDOVSKY: Klin. Wschr. 1932 I, 981. — HEATH, C. W.: Arch. int. Med. 51, 459 (1933). — HEATH, STRAUSS and CASTLE: J. clin. Invest. 11, 1293 (1932). — HEILMEYER u. KOCH: l. c. S. 668. — HEILMEYER u. PLÖTNER: Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. Jena 1937. — HEILMEYER u. SCHADT: Inaug.-Diss. Jena 1938. — HEUBNER: (1) Ther. Mh. 1912, 44. — (2) Klin. Wschr. 1926 I, 588. — (3) Z. Bäderkde 1926, 2. — (4) Z. ärztl. Fortbildg 23, 655 (1926).

KOTTLOOS u. KERNER: Med. Klin. 1933 I, 327.

LINTZEL: (1) Untersuchungen über die Resorption und Assimilation des Eisens. Habil.-Schr. Landwirtsch. Hochsch. Berlin 1930. — (2) Z. Kurortwiss. **1**, 48 (1931). — (3) Biochem. Z. **263**, 173 (1933).

MCCANCE and WIDDOWSON: Lancet **1937 II**, 680. — MINOT and HEATH: Trans. Assoc. amer. Physicians **46**, 290 (1931). — MITCHEL and MILLER: J. of biol. Chem. **92**, 421 (1931). — MOORE, DOAN and ARROWSMITH: J. clin. Invest. **16**, 613 (1937).

PERAGALLO u. FIORI: Z. Vitaminforsch. **8**, 132 (1938).

REIMANN, FRITSCH u. SCHICK: Z. klin. Med. **131**, 1 (1936). — ROTH: Med. Klin. **1936 II**, 1046.

SCHIFF, ELIASBERG u. JOFFE: Klin. Wschr. **1930 II**, 2144. — SCHULTE, ELVEHJEM and HART: J. of biol. Chem. **116**, 93 (1936). — SEYDERHELM u. GREBE: Vitamine und Blut. Leipzig 1935. — SOTGIU: Vitamin C und Eisenmangel. Atti Soc. med.-chir. Padova, II. s. **17**, 472 (1939). — STARKENSTEIN: Handbuch der allgemeinen Hämatologie, Bd. II/2, S. 1357. 1934. — STRAUB u. STEFANSON: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **194**, 269 (1940).

THOENES u. ASCHAFFENBURG: Abh. Kinderheilk. **35**, 1 (1934).

UNDERHILL, ORTEN and LEWIS: J. of biol. Chem. **91**, 13 (1931).

VERZAR u. ZIH: Biochem. Z. **105**, 388 (1929).

WADDELL, STEENBOCK, ELVEHJEM and HART: J. of biol. Chem. **83**, 251 (1929). — WHIPPLE and HAHN: Amer. J. med. Sci. **191**, 24 (1936). — WHIPPLE and ROBSCHETT-ROBBINS: Amer. J. med. Sci. **191**, 11 (1936). — WICHELS: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1933**, 355. — WICHELS u. HÖFER: Klin. Wschr. **1933 I**, 591.

3. Die Hyperchromanämien (megalocytäre Anämien).

a. Kryptogenetische perniziöse Anämie (Morbus Biermer).

Geschichtliches.

ADDISON: London med. Gaz., March **1849**.

BIERMER: Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **1872**. — BUCHER: Fol. haemat. (Lpz.) **43**, 393 (1931).

CASTLE: Amer. J. med. Sci. **178**, 748, 764 (1929).

LEBERT: Handbuch der allgemeinen Pathologie und Therapie. Tübingen 1876.

MINOT and MURPHY: (1) J. amer. med. Assoc. **86**, 470 (1926). — (2) J. amer. med. Assoc. **89**, 759 (1927). — (3) Brit. med. J. **1927**, 674.

Vorkommen und Häufigkeit.

DEBRÉ, MARIE, LAMY et LEDOUX-LEBARD: 6jähriges Kind mit p. A. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **55**, 1286 (1939).

FRIEDLÄNDER: Amer. J. med. Sci. **187**, 634 (1934).

HIRSCH: Med. Klin. **1927 II**, 1932.

ISELI: Fol. haemat. (Lpz.) **51**, 223 (1934).

KOMIYA: Fol. haemat. (Lpz.) **22**, 201 (1926).

LAZARUS: NOTHNAGEL'S spez. Pathol. u. Therap. (gemeins. m. NÄGELI). Wien u. Leipzig 1909 u. 1913.

MEULENGRACHT: Zit. nach SCHAUMANN.

RENCKI: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **72**, 723 (1933). — ROTH: Fol. haemat. (Lpz.) **35**, 257 (1927).

SCHAUMANN u. SALZMANN: SCHITTENHELM'S Handbuch der Krankheiten des Blutes, Bd. II, S. 100. 1925. — SCHEIDEL: Münch. med. Wschr. **1933 I**, 302. — SCHILLING, V.: (1) Fol. haemat. (Lpz.) **13**, 492 (1912). — (2) Med. Klin. **1927 I**, 427, 467 (Umfrage). — STUB, ODD.: Acta med. scand. (Stockh.) **81**, 535 (1934).

TICHTER: Inaug.-Diss. Berlin 1927.

ZIEMANN: (1) Berl. hämat. Ges., Mai/Juli **1911**. — (2) Fol. haemat. (Lpz.) **11**, 370 (1911), zit. nach SCHAUMANN.

Das klinische Bild.

(Allgemeinbild und Verdauungsapparat.)

ALSTED: Freie HCl im Magensaft. Acta med. scand. (Stockh.) **82**, 288 (1934).

BINGOLD: (1) Z. klin. Med. **97**, 257 (1923). — (2) Dtsch. med. Wschr. **1938 I**, 527. — BRUGSCH u. PAPPENHEIM: Spezielle Pathologie und Therapie: Die Anämien. In KRAUS-BRUGSCH, Bd. VIII. Berlin-Wilmersdorf 1920. — BULLO e POLI: Riv. Clin. med. **37**, 139 (1936).

CABOT: (1) Boston med. J. **1896**. — (2) Boston med. J. **1900**. — (3) J. of med. Res. **1905**, 15. — CASTLE, HEATH and STRAUSS: Amer. J. med. Sci. **182**, 741 (1931). — CHENEY and NIEMAND: Arch. int. Med. **49**, 925 (1932). — CORELLI: Leberextrakte und Magensaftsekretion. Arch. ital. Med. Appar. diger. **5**, 378 (1936).

DOMARUS: Über die Senkungsreaktion. 2. Haematologentagg Pyrmont 1939. — DONATH: Klin. Wschr. **1932 II**, 1380.

- FABER, KNUD: (1) Z. klin. Med. **40** (1900). — (2) Z. klin. Med. **66** (1908). — FODOR u. KUNOS: Fol. haemat. (Lpz.) **46**, 93 (1931).
- HARING: (1) Münch. med. Wschr. **1938 II**, 1544. — (2) Klin. Wschr. **1938 II**, 1586. — (3) Dtsch. med. Wschr. **1938 II**, 1760. — HARTFALL: Guy's Hosp. Rep. **83**, 37 (1933). — HARVEY and MURPHY: p. A. mit HCl. Ann. int. Med. **6**, 1393 (1933). — HELLMAYER: Dtsch. Arch. klin. Med. **143**, 273 (1925). — HELMER, FOUTS and ZERFAS: J. clin. Invest. **11**, 1129 (1932). — HUNTER: (1) Lancet **1888 I**, 555, 608. — (2) Severest Anaemias, Vol. I. London 1909. — (3) Brit. med. J. Nr 3194, 421 (1922).
- JONES: Amer. J. med. Sci. **195**, 150 (1938). — JONES, BENEDICT and HAMPTON: Amer. J. med. Sci. **190**, 596 (1935).
- KARCZAG: Verdauungssäfte und Blutbildung. Budapest 1939.
- LASCH: Dtsch. med. Wschr. **1939 I**, 377. — LÜDKE u. FEJES: Dtsch. Arch. klin. Med. **35**, 295 (1923). — LÜHR u. GÜLZOW: Dtsch. Arch. klin. Med. **182**, 327 (1938).
- MESCHEDE: Arch. Verdgskrkh. **61**, 1 (1937).
- NEUBURGER: Z. klin. Med. **121**, 688 (1932).
- PAPPE: Wien. Arch. inn. Med. **26**, 161 (1934). — PAPPENHEIM: Zit. nach BRUGSCH und PAPPENHEIM.
- REIS, VAN DER: (1) Z. exper. Med. **35**, 295 (1923). — (2) Arch. Verdgskrkh. **43**, 534 (1928). — RENCKI: Zit. S. 670. — ROZENDAAL and WASHBURN: Ann. int. Med. **11**, 1834 (1938).
- SCHUIDEL: Zit. S. 670. — SCHINDLER and SERBY: Gastroskop. Befunde. Arch. int. Med. **63**, 334 (1939). — SCHUMM: Z. physiol. Chem. **87**, 97, 171 (1932). — SEYDERHELM: Erg. inn. Med. **21** (1922). — SIMONS u. BIELSCHOWSKY: Z. Neur. **52**, 664, 667 (1929). — SINGER: Wien. klin. Wschr. **1932 II**, 1256. — STEPHAN: (1) Münch. med. Wschr. **1925 I**, 628. — (2) Med. Klin. **1926 I**, 679. — (3) Klin. Wschr. **1930 II**, 1268. — STURGIS: Ann. int. Med. **10**, 283 (1936).
- THIELE: Klin. Wschr. **1938 II**, 1253, 1587.
- VELDE: Z. klin. Med. **134**, 653 (1938).
- WASHBURN and ROZENDAAL: Ann. int. Med. **11**, 2172 (1938). — WEINBERG: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. **126**, 447 (1918). — (2) Z. angew. Anat. **6**, 289 (1920). — (3) Münch. med. Wschr. **1925 I**, 165. — WILKINSON: Quart. J. Med. **1**, 361 (1932). — WOLF u. REIMANN: Z. klin. Med. **130**, 789 (1936).
- ZIEGLER: Dtsch. Arch. klin. Med. **99** (1910).

Perniciöse Anämie: Erscheinungen am Nervensystem.

- AHRENS: Arch. of Neur. **28**, 92 (1932).
- BARKER, L. F.: South. med. J. **25**, 687 (1932). — BASERGA: Haematologica (Pavia) **17**, 603 (1936). — BODECHTEL: (1) Z. Neur. **137**, 104 (1931). — (2) Ther. Gegenw. **10**, 1 (1938). — BREMER, F. W.: (1) Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1930**, 517. — (2) Zentralnervensystem und perniziöse Anämie. Erg. inn. Med. **41** (1931). — BÜSSOW: Nervenarzt **13**, 49 (1940). — BUSSCHER, I. DE: J. belge Neur. **33**, 625 (1933).
- COSAK: Z. Neur. **145** (1935).
- DELBEKE et VAN BOGAERT: Ann. Méd. **34**, 42, 384 (1933).
- FOERSTER, HOFHEINZ u. GUTTMANN: Z. Neur. **147**, 161 (1933).
- GELUCHTEN, VAN: Bull. Acad. Méd. Belg., V. s. **14**, 612 (1934). — GOLDKUHLE: Acta psychiatr. (Københ.) **9**, 29 (1934). — GUILLAIN, LEREBOLLETT et AUZÉPY: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **54**, 1449 (1938).
- HACKFIELD: J. nerv. Dis. **76**, 31 (1932). — HENNEBERG: (1) Arch. f. Psychiatr. **40**, 224 (1905). — (2) Klin. Wschr. **1924 I**, 970. — (3) Zbl. Neur. **36**, 257 (1924). — HOFF, F.: Umfrage HELLMAYER. Med. Klin. **1938 I**. — HOLST, P.: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **73**, 217 (1934). — HÜBNER u. MÜLLER-HESS: Arch. f. Psychiatr. **99**, 325 (1933).
- ILLING: Funikuläre Spinalerkrankungen. Erg. inn. Med. **48**, 340 (1935).
- KAMPMEIER and JONES: Amer. J. med. Sci. **195**, 633 (1938).
- LICHTHEIM: Zbl. Path. **1**, 20 (1890).
- NONNE: (1) Arch. f. Psychiatr. **25**, 421 (1893). — (2) Dtsch. Z. Nervenheilk. **14**, 192 (1899). — (3) Z. Neur. **161**, 221 (1938).
- OLKON: J. nerv. Dis. **77**, 256 (1933). — OSTREM: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **79**, 437 (1934).
- RITTER, R.: Häufigkeit der funikulären Myelose bei Morbus Biermer und ihre Beeinflussbarkeit durch Leber. Diss. Hamburg 1931.
- SCHAEER, VAN DER and KOCK: Acta psychiatr. (Københ.) **13**, 61 (1938). — SCHRÖDER, P.: (1) Mschr. Psychiatr. **35**, 543 (1914). — (2) Dtsch. med. Wschr. **1923 I**, 144. — SPIELMEYER: Histopathologie des Nervensystems. Berlin 1922. — STRAUSS, A.: Nervenarzt **5**, 350 (1932).
- URDAPILLETA, DIAZ and LOPEZ, MORALES: Ann. int. Med. **2**, 579 (1933).

Perniciöse Anämie: Die Störung im Blutsystem.

- ADLER u. SCHIFF: Dtsch. Arch. klin. Med. **161**, 282 (1928).
 BERLIN, R.: Acta med. scand. (Stockh.) **98**, 425 (1939).
 COOKE: J. Labor. a. clin. Med. **19**, 453 (1937). — COOKE and HILL: J. microsc. Soc., III. s. **51**, 109, 112 (1931). — CURSCHMANN, H.: Med. Klin. **1939 I**, 203.
 DAMBLÉ: Z. exper. Med. **86**, 595, 608 (1933). — DEUTSCH u. WAGENFELD: Dtsch. Arch. klin. Med. **171**, 73, 278 (1931).
 ERLSBACHER u. KINDERMANN: Z. exper. Med. **75**, 454 (1931).
 GANTENBERG: Kongreßverh. dtsch. Ges. inn. Med. **1933**, 362. — GREPPI: Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med. **50**, 228 (1928). — GRIESBACH: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. VI/2, S. 690.
 HEILMEYER: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. **173**, 128 (1932). — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. **179**, 293 (1936). — HEILMEYER u. PLÖTNER: Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. Jena 1937. — HENNING u. KEILHACK: Erg. inn. Med. **56**, 372 (1939).
 KIRK, E.: (1) Acta med. scand. (Stockh.) **95**, 80, 89 (1938). — (2) Amer. J. med. Sci. **196**, 648 (1938). — KLAN: Fol. haemat. (Lpz.) **47**, 145 (1932). — KOLLER: Zit. S. 673.
 MOISE: Ann. Med. nav. e colon. **38**, 385 (1932). — MÜLLER, OTFRIED u. Mitarb.: Atlas der Kapillarmikroskopie.
 NORDENSON: Studies on bone marrow from sternal punct. Stockholm 1935.
 PEABODY: Amer. J. Path. **3**, 179 (1927). — PENATI e SAITA: Arch. Sci. med. **65**, 790 (1938). — PONDER and RHOADS: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **38**, 540 (1938).
 ROHR: Neue Deutsche Klinik, Erg.-Bd. **4**, S. 498. 1936.
 SCHARTUM-HANSEN: Fol. haemat. (Lpz.) **58**, 145 (1937). — SCHILLING, V.: Das Blutbild. Jena 1937. — SCHRETZENMAYR and LANCASTER: J. trop. Med. **41**, 341 (1938). — SCHRÖDER: Fol. haemat. (Lpz.) **48**, 1 (1932). — SCHULTEN: (1) Die Sternalpunktion als diagnostische Methode. Leipzig 1937. — (2) Megaloblastenproblem. Fol. haemat. (Lpz.) **57**, 189 (1937). — SOKOLOWSKI: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **79**, 229 (1935). — STORTI: Haematologica (Pavia) **18**, 1 (1937).
 TEMPKA u. BRAUN: Fol. haemat. (Lpz.) **48**, 355 (1932).
 WEIL, ISCH-WALL et PERLES: Presse méd. **1938 II**, 1707.
 ZANATY: Virchows Arch. **293**, 794 (1934).

Perniciöse Anämie: Der Hämoglobinstoffwechsel.

- ASKANAZY: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. I/2, S. 922. 1927. — ASHBY: J. of exper. Med. **23**, 577 (1922).
 BERGH, VAN DEN: Der Gallenfarbstoff im Blut, 2. Aufl. Leiden 1928. — BINGOLD: Dtsch. med. Wschr. **1938 I**, 527.
 CASTLE and MINOT: Oxford Medicine **2**, 589 (1936). — COTTI: Giorn. Clin. med. **21**, 548 (1940).
 DERRA: Münch. med. Wschr. **1928 II**, 1494. — DOBRINER and RHOADS: J. clin. Invest. **17**, 95 (1938). — DOMINICI e OLIVA: Arch. Sci. med. **56**, 61 (1932). — DUESBERG: (1) Arch. f. exper. Path. **162**, 280 (1931). — (2) Arch. f. exper. Path. **174**, 305 (1934).
 EPPINGER: Die hepato-lienalen Erkrankungen. Berlin 1920. — EPPINGER u. CHARNASS: Z. klin. Med. **78**, 387 (1913). — EPPINGER u. RANZI: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **27**, 798 (1914).
 FILO: Fol. haemat. (Lpz.) **44**, 368 (1931). — FORQUHORSON, BORSOOK and GOULDING: Arch. int. Med. **48**, 1156 (1931).
 HEILMEYER: Dtsch. Arch. klin. Med. **173**, 216 (1932). — HIRSCHFELD u. KLEMPERER: Ther. Gegenw. **54**, 385 (1913). — HUNTER: Lancet **2**, 555 (1888).
 JEDLIČKA: Fol. haemat. (Lpz.) **42**, 359 (1930).
 MORAWITZ: Dtsch. Arch. klin. Med. **159**, 85 (1928). — MURPHY, MONROE and FITZ: J. amer. med. Assoc. **88**, 1211 (1927).
 PONDER and RHOADS: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **38**, 540 (1938).
 RIDDLE: Arch. int. Med. **46**, 417, 614 (1930).
 SCHMEHLE u. H. SCHMID: Klin. Wschr. **1935 I**, 675. — STERNBERG: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. I/1, S. 50. 1926. — SYBALLA: Fol. haemat. (Lpz.) **1**, 283 (1904).
 WATSON: DOWNEY'S Handbook of Hematology, Sect. 35, p. 2447. 1938. — WEARN, WARREN and AMES: Arch. int. Med. **29**, 527 (1922). — WHIPPLE: Arch. int. Med. **29**, 711 (1922).

Perniciöse Anämie: Leberwirkung auf das Blutsystem.

- ADLER u. SCHIFF: l. c. bei Blutfarbstoffwechsel.
 BARTA: Dtsch. Arch. klin. Med. **171** (1931). — BERLIN: Acta med. scand. (Stockh.) **98**, 425 (1939). — BINGOLD: l. c. bei Blutfarbstoffwechsel. — BOCK u. MALAMOS: Fol. haemat.

(Lpz.) 62, 408 (1939). — BOROS, v.: Erg. inn. Med. 42, 635 (1932). — BRUGSCH: Fol. haemat. (Lpz.) 45, 295 (1931). — BRUGSCH u. NÄGELSACH: Münch. med. Wschr. 1934 II, 1125. COTTI: Giorn. Clin. med. 21, 548 (1940). — COTTI u. CIBOLDI: Fol. haemat. (Lpz.) 64, 158 (1940).

DOMARUS: 2. Hämatologentagg. Pyrmont 1939 (Sitzgsber.). — DYKE and GREENER: Lancet 1928 I, 1068.

ERCKLENTZ: Fol. haemat. (Lpz.) 53, 382 (1935).

FRIEDMAN, ISAACS u. LUFKIN: Formel für die Retikuloeytenreaktion. J. Labor. a. clin. Med. 24, 677 (1939).

HECK: Amer. J. clin. Path. 2, 443 (1932). — HEILMEYER: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. 173, 128 (1932). — (2) Erg. inn. Med. 55, 320 (1938). — HEILMEYER u. PLÖTNER: Das Serumeisen. Jena 1937. — HOFFMANN: Klin. Wschr. 1936 I, 598. — HOLBOLL: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 59, 428 (1931).

ISTOMANOWA: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. 153, 106 (1926). — (2) Z. exper. Med. 52, 140 (1926). — (3) Z. exper. Med. 70, 140 (1930).

JAGIE u. SPENGLER: Klinik und Therapie der Blutkrankheiten. Wien-Berlin 1928. — JEDLIČKA u. TELEGINA: Fol. haemat. (Lpz.) 50, 85 (1933). — JONES: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 38, 222 (1938).

KOLLER, F.: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. 183, 296 (1938). — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. 184, 568 (1939). — KRISTENSON: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 59, 56 (1931).

LOEFFLER: Europe méd. 3, 37 (1939).

MINOT, MURPHY and STETSON: Amer. J. med. Sci. 175, 581 (1928). — MINOT, STETSON and LAWSON: Trans. Assoc. amer. Physicians 1925. — MOORE: l. c. bei Eisenstoffwechsel. — MURPHY, MONROE and FITZ: J. amer. med. Assoc. 88, 1211 (1928).

NITTIS: Ann. int. Med. 4 (1931). — NORDENSON: l. c. bei Erscheinungen am Blutsystem (Monographie).

PASCHKIS u. DIAMANT: Z. klin. Med. 114, 765 (1930). — PEABODY: Amer. J. Path. 3, 179 (1927). — PENATI e SAITA: Arch. Sci. med. 65, 790 (1938).

RIDDLE and STURGIS: Amer. J. med. Sci. 180, 1 (1930). — ROHR: Neue Deutsche Klinik, Erg.bd. 4, S. 498. 1936.

SCHULTEN: Lehrbuch der klinischen Hämatologie. Leipzig 1939. — SEGGE: (1) Fol. haemat. (Lpz.) 52, 250 (1934). — (2) Sitzgsber. 1. hämatol. Tagg Münster-Pyrmont 1937, 117. — (3) Klin. Wschr. 1937 I, 382. — SINGER: Physiologie und Pathologie des Antiperniciosaprinzips. Erg. inn. Med. 47, 421 (1934).

TEMPKA u. BRAUN: Fol. haemat. (Lpz.) 48, 355 (1932).

VANNOTTI: Porphyrine und Porphyrinkrankheiten. Berlin 1937.

WATKINS, JOHNSON and BERGLUND: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 25, 720 (1928).

ZERFAS: Arch. int. Med. 47 (1931).

Perniciöse Anämie: Die Pathogenese.

ASHFORD, KLEIN and WILKINSON: Biochemic. J. 30, 218 (1936).

BACHRACH and FOGELSON: J. Labor. a. clin. Med. 24, 149 (1938). — BARNETT: (1) Amer. J. med. Sci. 182, 170 (1931). — (2) Amer. J. med. Sci. 184, 24 (1932). — BENCE: Z. klin. Med. 130, 275 (1936). — BERGER u. GRILL: Pern. nach Co-Verg. Fol. haemat. (Lpz.) 54, 398 (1936). — BICKEL: Schweiz. med. Wschr. 1937 I, 221. — BIEDERMANN: Fol. haemat. (Lpz.) 61, 186 (1938). — BREMER: Klin. Wschr. 1932 II, 1657. — BUGYI: Z. klin. Med. 135, 321 (1938).

CASTLE: (1) Amer. J. med. Sci. 178, 748, 764 (1929). — (2) Ann. int. Med. 7, 1 (1933). — (3) Cold Spring Harbor Symp. on quant. Biol. 5, 414 (1937). — CASTLE and HAM: J. amer. med. Assoc. 107, 1456 (1936). — CASTLE and HEATH: Amer. J. med. Sci. 180, 305 (1930). — CASTLE, HEATH and STRAUSS: Amer. J. med. Sci. 182, 741 (1931). — CASTLE and HEINLE: Amer. J. med. Sci. 194, 618 (1937). — CASTLE and LOCKE: J. clin. Invest. 6 (1928). — CASTLE and STRAUSS: J. amer. med. Assoc. 104, 798 (1935). — CASTLE and TOWNSEND: Amer. J. med. Sci. 178, 764 (1929). — CHENEY: Amer. J. digest. Dis. a. Nutrit. 3, 541 (1936). — CHEVALLIER et MOUTIER: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. 55, 189 (1939). — COGGESHALL: Magensaft ohne Wirkung. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 27, 1044 (1930). — COHN u. Mitarb.: (1) Amer. J. Physiol. 90, 316 (1929). — (2) J. of biol. Chem. 87, 49 (1930). — CROSETTI, BAJARDIS e MARGILIUS: Giorn. Acad. Med. Torino 51, 79 (1938).

DAKIN and WEST: (1) J. of biol. Chem. 92, 117 (1931). — (2) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 40, 124 (1939). — DEELMAN: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1940, 208. — DODDS, HILLS, NOBLE and WILLIAMS: Lancet 1935 I, 1099. — DOMINICI e OLIVA: Zit. S. 672. — DRAPER and BARACH: J. clin. Invest. 4, 507 (1927). — DREHER, M.: Med. Welt 1938 II, 1805.

EISLER, HAMMARSTEN u. THEORELL: Naturwiss. 24, 142 (1936). — EMMERSON and HELMER: Amer. J. digest. Dis. a. Nutrit. 3, 753 (1936).

FINNEY: Fall mit erhaltener HCl-Sekretion. *Amer. int. Med.* **12**, 1521 (1939). — FITZ-HUGH jr. and CRESKOFF: *Amer. J. med. Sci.* **192**, 168 (1936). — FONTES et THIVOLLE: *C. r. Acad. Sci. Paris* **191**, 1395 (1930). — FOUTS, HELMER and ZERFAS: *Amer. J. med. Sci.* **187**, 36 (1934).

GESSLER, DEXTER, ADAMS and TAYLOR: CASTLE ferment = eiweißspaltendes Ferment. *J. clin. Invest.* **19**, 225 (1940). — GOLDHAMER: (1) *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **32**, 310 (1934). — (2) *Amer. J. med. Sci.* **191**, 405 (1936). — GOODMAN, GEIGER and CLAIBORN: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **32**, 810 (1935). — GREENSPON: *J. amer. med. Assoc.* **106**, 266 (1936). — GRIFFITH: *Biochemic. J.* **1934**, 671. — GUTZEIT: (1) *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1932**. — (2) *Klin. Wschr.* **1932 I**, 376.

HARTFALL: *Guy's Hosp. Rep.* **83**, 37 (1933). — HARTFALL and WITTS: *Guy's Hosp. Rep.* **83**, 24 (1933). — HEILMEYER u. KOCH: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **1939**. — HEINLE u. MILLER: Intravenös injizierter neutralisierter Magensaft vom Gesunden ist unwirksam. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **40**, 681 (1939). — HENNING: Umfrage HEILMEYER. *Med. Klin.* **1938 I**. — HENNING u. H. BRUGSCH: *Dtsch. med. Wschr.* **1931 I**, 18. — HERNBERG: *Nord. med. Ark. (schwed.)* **1**, 374 (1939).

ISAACS and GOLDHAMER: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **31**, 706 (1934).

JACOBS: *J. Labor. a. clin. Med.* **22**, 890 (1937). — JAGIC u. KLIMA: *Wien. Arch. inn. Med.* **23**, 1 (1932). — JÉQUIER: *Rev. méd. Suisse rom.* **56**, 880 (1936). — JONES, GRIEVE and WILKINSON: *Biochemic. J.* **32**, 665 (1938). — JONES and WILKINSON: *Biochemic. J.* **32**, 1352 (1938).

KARCZAG: Verdauungssäfte und Blutbildung. Budapest 1939. — KARRER: *Helvet. chim. Acta* **21**, 314 (1938). — KARRER u. Mitarb.: (1) *Helvet. chim. Acta* **20**, 622 (1937). — (2) *Helvet. chim. Acta* **21**, 214 (1938). — KLAPERZAK: *Fol. haemat. (Lpz.)* **56**, 233 (1936). — KLUMPP: *J. amer. med. Assoc.* **106**, 1245 (1936). — KOLLER, F.: (1) *Helvet. med. Acta* **5**, 552 (1938). — (2) *Dtsch. Arch. klin. Med.* **183**, 296 (1938). — KÜHNAU: *Münch. med. Wschr.* **1933 II**, 1772.

LALAND u. KLEM: *Acta med. scand. (Stockh.)* **88**, 620 (1936). — LASCH: *Klin. Wschr.* **1937 I**, 810. — LAUDA: *Klin. Wschr.* **1925 II**, 1587. — LUCCHESI e ZILIOLI: *Giorn. Clin. med.* **16**, 789 (1935).

MACHT: (1) *J. amer. med. Assoc.* **89**, 753 (1927). — (2) *Arch. f. exper. Path.* **123**, 290 (1927). — MAGNUS and UNGLEY: *Lancet* **1938 I**, 420. — MARK u. HAUKE: *Z. klin. Med.* **132**, 705 (1937). — MARTIUS: *Med. Klin.* **1916 I**. — MAZZA u. PENATI: *Arch. di Sci. biol.* **23**, 443 (1937). — MCGOWAN: *Brit. med. J.* **1930**, Nr 3, 9. — MEULENGRACHT: (1) *Acta med. scand. (Stockh.)* **85**, 50, 79 (1935). — (2) *Z. klin. Med.* **130**, 468 (1936). — (3) *Sitzgsber. I. hämatol. Tagg Münster-Pyrmont* **1937**, 199. — (4) *Verh. Ges. inn. Med.* **1938**, 417. — (5) *Nord. med. Ark. (schwed.)* **1939**, 11. — MEYRAN u. NOTHAAS: *Klin. Wschr.* **1929 I**, 697. — MIDDLETON and STIEHM: Magensaft allein unwirksam. *Amer. J. med. Sci.* **180**, 809 (1930). — MORRIS, SCHIFF u. Mitarb.: (1) *Brit. med. J.* **1932**, 1050. — (2) *Münch. med. Wschr.* **1932 II**, 2074. — (3) *Amer. J. med. Sci.* **184**, 778 (1932). — (4) *J. amer. med. Assoc.* **100**, 171 (1933). — MORRISON: (1) *Intrinsic factor und Pepsin und Säure ser. Zellen.* *J. Labor. a. clin. Med.* **21**, 828 (1936). — (2) *Amer. J. digest. Dis. a. Nutrit.* **23**, 949 (1938). — (3) *Amer. J. digest. Dis. a. Nutrit.* **5**, 617 (1938).

NOTHMANN: *Klin. Wschr.* **1929 II**, 1869.

PATRONO: *Riforma med.* **1939**, 439. — PLAUT: *Lancet* **1938 I**, 1272.

RAUSCHENBERGER: *Z. exper. Med.* **97**, 514 (1936). — REIMANN: (1) *Klin. Wschr.* **1934 I**, 413. — (2) *Med. Klin.* **1935 I**, 1075. — REIMANN u. FRITSCH: (1) *Klin. Wschr.* **1934 I**, 951. — (2) *Z. klin. Med.* **126**, 469 (1934). — REIMANN, HEMMICH u. STEINER: *Z. klin. Med.* **129**, 659 (1936). — REIMANN, STEINER u. GRÜNFELD: *Z. klin. Med.* **131**, 444 (1937). — REIMANN u. WABRA: *Z. klin. Med.* **128**, 38 (1935). — RHOADS: *Cold Spring Harbor Symp. on quant. Biol.* **5**, 410 (1937). — RICHTER, IVY and KIM: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **29**, 1098 (1932). — RICHTER, IVY and MEYER: *J. amer. med. Assoc.* **98**, 1623 (1932). — ROTH: *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1431.

SARGANT: *Lancet* **1932 I**, 230. — SCHAUMANN: SCHITTENHELM; *Handbuch der Blutkrankheiten.* Berlin 1925. — SCHEMENSKY: *Z. klin. Med.* **128**, 428 (1935). — SCHILLING, V.: *Blutkrankheiten und Nervensystem.* *Z. Neur. u. Psychiatr.* **158**, 25 (1937). — SCHLICKE: *Amer. J. digest. Dis. a. Nutrit.* **7**, 277 (1940). — SCHULTEN: Umfrage HEILMEYER. *Med. Klin.* **1938 I**. — SEYDERHELM: (1) *Arch. f. exper. Path.* **82** (1918). — (2) *Erg. inn. Med.* **1922**. — SINGER: (1) *Wien. klin. Wschr.* **1932 II**, 1256. — (2) *Rattenret-Reaktion.* *Wien. Ges. inn. Med.*, Februar 1934. — (3) *Erg. inn. Med.* **47**, 421 (1934). — STARK and THOMPSON: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **33**, 64 (1935). — STORTI: *Haematologica (Pavia)* **12**, 237 (1931). — STORTI e RETTANI: *Haematologica (Pavia)* **19**, 611 (1938). — STRANDELL u. BIRGER: *Acta med. scand. (Stockh.)* **72**, 348 (1929). — SUBBAROW and JACOBSON: (1) *J. of biol. Chem.* **114**, C II (1936). — (2) *J. clin. Invest.* **16**, 573 (1937).

TALLQUIST: Über experimentelle Blutgiftnämien. Berlin 1900. *Zit. nach* SCHAUMANN. — TAYLOR, CASTLE, HEINLE and ADAMS: *J. clin. Invest.* **17**, 335 (1938). — TOCHOWICZ:

Magensaft allein wirksam. Fol. haemat. (Lpz.) 53, 16 (1934). — TÖNNIS, HORSTER, REIMERS u. RÜDEL: Experimentelle Untersuchungen zur intestinalen Autointoxikation i.-V. Mitt. Z. exper. Med. 84, 728 ff. (1932). — TORREY and KAHN: Amer. J. Path. 5, 177 (1929). — TROGER, MILLER and RHOADS: J. of exper. Med. 67, 469 (1938). — TSCHESCHE, R.: Angew. Chem. 51, 349 (1938). — TSCHESCHE, R. u. WOLF: Hoppe-Seylers Z. 244, 1 (1936).

UCKO: (1) Z. klin. Med. 117, 1 (1931). — (2) Z. klin. Med. 118, 221 (1931). — UNGLEY: Lancet 1931 I, 63. — UNGLEY and MAFFET: Lancet 1936 I, 1232. — UOTILA: Acta med. scand. (Stockh.) 95, 415 (1938).

VEDDER: Erg. inn. Med. 38, 272 (1930). — VEGTER u. MEYLER: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1940, 2525. — VERODI: Sang 8, 39 (1934).

WHIPPLE: (1) J. amer. med. Assoc. 91, 863 (1928). — (2) Amer. J. med. Sci. 175, 721 (1928). — WILKINSON: (1) Quart. J. Med. 1, 361 (1932). — (2) Lancet 1936 I, 354. — WILKINSON and KLEIN: (1) Lancet 1932 I, 719. — (2) Lancet 1933 I, 629. — (3) Biochemic. J. 27, 600 (1933). — WILKINSON, KLEIN and ASHFORD: Quart. J. Med., N. s. 7, 555 (1938). — WILLIAMS and VAN DER VEER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 29, 858 (1932). — WOLF u. REIMANN: Z. klin. Med. 130, 789 (1936).

Perniciöse Anämie: Konstitution, Vererbung, Kombination mit anderen Erkrankungen.

ANDREWS, COWLES and WINTROBE: Bull. Hopkins Hosp. 59, 291 (1936).

BENJAMIN: Fol. haemat. (Lpz.) 52, 113 (1934). — BRAMWELL: Zit. nach SCHAUMANN. — BREMER: Erbarzt 1934, H. 1.

COTTI: Haematologica (Pavia) 19, 939 (1938).

FRANK, H.: Dtsch. Arch. klin. Med. 175, 96 (1933).

GREPPI: (1) Haematologica (Pavia) 15, 573 (1934). — (2) P. A. mit Übergang in hypochrome A. durch Magena-Entwicklung. Atti Accad. Fisiocrit. Siena, XI. s. 7, 27 (1939).

HANGARTER u. WOLBERGS: Erbarzt 12, 177 (1936). — HARKE, G.: Klinische Untersuchungen in einer Sippe eines Kranken mit p. A. Inaug.-Diss. Frankfurt a. M. 1938. — HEATH: Amer. J. med. Sci. 185, 365 (1933). — HEILMEYER u. PLÖTNER: Das Scrum Eisen. Jena 1937. — HOFF: Umfrage HEILMEYER. Med. Klin. 1938 I.

JENNER, A.: Acta med. scand. (Stockh.) 102, 529 (1939).

KAUFMANN u. THIESSEN: Z. klin. Med. 136, 474 (1939). — KLEIN, A.: Wien. klin. Wschr. 1891 I, 721. — KOWALZIG u. HEILMEYER: Mil.arzt 1939.

LAZARUS: NOTHNAGEL'S Sammlung. Wien u. Leipzig 1909 u. 1913.

MARCONELLI: Kombination mit haemolytischem Ikterus. Policlinico, sez. med. 47, 108 (1940). — MARTIUS: Konstitution und Vererbung. Berlin 1914. — MCGREGOR: Brit. med. J. 1937, 617. — MEULENGRACHT: (1) Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 14, 256 (1920). — (2) Fol. haemat. (Lpz.) 32, 300 (1926). — (3) Umfrage HEILMEYER. Med. Klin. 1938 I. — MEULENGRACHT and HARTFALL: Guy's Hosp. Rep. 84, 25 (1934).

NAEGELI: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 5. Aufl. Berlin 1931.

ROVERSI: Atti Soc. lombarda Med. 5, 6 (1937).

SCHAUMANN: Z. Konstit.lehre 6 (1920). — SCHILLING, V.: Blut und Trauma. Jena 1932. — SCHNEIDERBAUR: (1) Beitr. Klin. Tbk. 90, 418 (1937). — (2) Sklerodermie und Perniciosa. Med. Klin. 1938 I. — (3) Polyarthrit und Perniciosa. Z. klin. Med. 134, 113 (1938). — (4) Med. Welt 1939 I, 839. — SCHULTEN: Münch. med. Wschr. 1932 I, 665. — SINGER: Klin. Wschr. 1932 II, 1459. — STENSTAM: Kombination mit Basedow. Acta med. scand. (Stockh.) 104, 29 (1940).

THADDEA u. FR. SAUERBRUCH: Fol. haemat. (Lpz.) 61, 289 (1939). — THIELE: Klin. Wschr. 1936 I, 921.

VARADI: Perniciosa und Lymphatische Leukaemie. Sang 13, 803 (1939). — VESA: Acta med. scand. (Stockh.) 76, 453 (1931).

WEITZ: Vererbung innerer Krankheiten, 1936. — WERNER: Verh. Ges. inn. Med. 1938, 303. — WILKINSON and BROCKBANK: Quart. J. Med. 24, 219 (1931).

Perniciöse Anämie: Behandlung, Differentialdiagnose und Pathologische Anatomie.

ACHARD u. HAMBURGER: Presse méd. 1930 II, 1273. — AUBERTIN et HECTOR: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. 54, 1617 (1938). — AUBERTIN et VOILLEMINE: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. 46, 749 (1930).

BARKER: Amer. J. med. Sci. 194, 293 (1937). — BARONE e COSTA: Haematologica (Pavia) 14, 143 (1933). — BEBE and LEWIS: Amer. J. med. Sci. 181, 796 (1931). — BEIGL-BÖCK: Klin. Wschr. 1939 II, 1075. — BENICE: Zit. S. 673. — BINGEL: Angeblich leberrefraktärer Fall — sicher keine Perniciosa. Münch. med. Wschr. 1940 II, 993.

CASTELLANI: J. trop. Med. 33 (1930). — CHRISTOFFERSEN: Ugeskr. Laeg. (dän.) 1937, 663. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 92, 688 (1938). — COHN u. MITARB.: (1) J. of biol. Chem. 74, 69 (1927). — (2) J. of biol. Chem. 77, 325 (1928). — (3) Amer. J. Physiol. 90, 316 (1929). —

(4) *J. of biol. Chem.* **87**, 49 (1930). — CRESKOFF and FITZ-HUGH jr.: *J. Labor. a. clin. Med.* **24**, 411 (1931). — CRIEP: *Allergie und Leberextrakt. J. amer. med. Assoc.* **110**, 506 (1938). — CROSETTI: *Behandlung mit Rindermagen. Münch. med. Wschr.* **1930 II**, 441.

DAMESHEK and CASTLE: *J. amer. med. Assoc.* **103**, 802 (1934). — DANIELOPOLU u. BRAUNER: *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1937**, 273. — DAVISON: *Lebertherapie bei funikulärer Spinalerkrankung mit histologischen Untersuchungen. Arch. of Neur.* **26**, 1195 (1931). — DEICHER: *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1187. — DENNIG: *Erfahrungen über Dauerbehandlung. Dtsch. med. Wschr.* **1939 I**, 545. — DOMINICI e PENATI: (1) *Kritik der Magenbehandlung. Minerva med. (ital.)* **1931 I**, 213. — (2) *Giorn. Accad. Med. Torino* **94**, 328 (1931).

EGE u. HAGENS: *Acta path. scand. (Stockh.)* **14**, 597 (1937).

FENLON: *J. Jowa State med. Soc.* **1921**, 11. — FERRARI: *Arch. Sci. med.* **69**, 226 (1940). — FONTÈS and THIVOLLE: *Sang* **10**, 1056 (1936). — FOUTS and ZERFAS: (1) *Arch. int. Med.* **50**, 27 (1932). — (2) *Erhaltungsdosis bei peroraler Behandlung. Ann. int. Med.* **6**, 1298 (1933). — FRIEDLÄNDER u. STEINITZ: *Dtsch. med. Wschr.* **1933 I**, 135.

GÄNSSLEN: (1) *Klin. Wschr.* **1930 II**, 2099. — (2) *Dtsch. med. Wschr.* **1931 II**, 1926. — (3) *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.*, 43. Kongr. **1931**, 85. — (4) *Med. Welt* **1933 II**, 1455. — (5) *Fortschr. Med.* **51**, Nr 28 (1933). — (6) *Ther. Gegenw.* **1934**, H. 7. — (7) *Med. Klin.* **1936 I**, 533. — GARVEY, LEVIN and GULLER: *Lebertherapie, Wirkung auf Nervenerscheinungen. Ann. int. Med.* **6**, 1441 (1933). — GIBSON and HOWARD: *Arch. int. Med.* **1923**. — GLIMM: *Dtsch. med. Wschr.* **1939 I**, 510. — GOLDHAMER: *Ann. int. Med.* **4**, 1105 (1931). — GOTTLIBE: (1) *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **182**, 91 (1936). — (2) *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **184**, 229 (1937). — (3) *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **185**, 356 (1937). — GOTTSEGEN: *Wien. klin. Wschr.* **1934 I**, 462. — GUTTMANN: *Leber- und Magentherapie bei funikulärer Spinalerkrankung. Z. Neur.* **137**, 354 (1931).

HANSEN: *Statistik über Erfolg der Lebertherapie. Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* **90**, 436 (1938). — HEINLE and MILLER: *J. clin. Invest.* **18**, 257 (1939). — HELMER, FOUTS and ZERFAS: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **30**, 775 (1933). — HENNING: *l. c. bei Pathogenese*. — HENNING u. KEILHACK: *Arch. Verdgskrkh.* **59**, 129 (1936). — HENNING u. STIEGER: *Klin. Wschr.* **1930 II**, 2145. — HERFF, v.: *Die klinische Bedeutung der Arzneimittel als Antigene. Leipzig: Georg Thieme 1937*. — HOLBOLL: *Hosp.tid. (dän.)* **1936**, 246.

ILLING: *Erg inn. Med.* **48**, 340 (1935). — ISAACS, BETHELL, RIDDLE and FRIEDMAN: *J. amer. med. Assoc.* **111**, 2291 (1938). — ISAACS u. FRIEDMAN: *Retikulocytenformel und Leberbehandlung. Amer. J. med. Sci.* **196**, 718 (1938). — ISAACS and WILKINSON: *Quart. J. Med.*, N. s. **7**, 137 (1938).

JACOBSON: *Brit. J. exper. Path.* **17**, 307 (1936). *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **88**, 59 (1937). — JÉQUIER u. APSEY: *Antiperniciosaprinzip im Harn*.

KANDEL: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **28**, 385 (1931). — KARRER: *l. c. bei Pathogenese*. — KENNEDY: *Leberresistenter Fall. Brit. med. J. Nr 3678*, 5 (1931). — KERSLEY: *Brit. med. J. Nr 3907*, 994 (1935). — KLAR: *Med. Welt* **1938 I**, 488. — KOLLER: (1) *Helvet. med. Acta* **5**, 552 (1938). — (2) *Dtsch. Arch. klin. Med.* **183**, 296 (1938). — KRANTZ: *Leberallergie. J. amer. med. Assoc.* **110**, 802 (1938).

LALAND u. KLEM: *Acta med. scand. (Stockh.)* **88**, 620 (1936). — LEDEERER: *Eisenmangel bei p. A. im Verlaufe der Leberbehandlung. Sang* **14**, 27 (1940). — LENDVAI: *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1034. — LENHARTZ: *Balneologie* **2**, 222 (1935).

MACH: *Sang* **5**, 299 (1931). — MANSFELD: *Antian. Stoff der Schilddrüse. Presse méd.* **1938 I**, 993. — MARKOFF: *Schweiz. med. Wschr.* **1938 I**, 1016. — MASSA u. ZOLEZZI: *Klin. Wschr.* **1935 I**, 235. — MASSOBRIO e MARANZANA: *Arch. Sci. med.* **65**, 201 (1938). — McCRIE: *Leberresistenter Fall. Brit. med. J. Nr 3721*, 792 (1932). — MESTER: *Therapie der funikulären Myelose. Med. Klin.* **1934 I**, 512. — MEULENGRACHT: *Sitzgsber. 1. hämatol. Tagg Münster-Pyrmont 1937*. — MEULENGRACHT u. JOHANSEN: *Klin. Wschr.* **1930 I**, 1062. — MINOT: (1) *J. amer. med. Assoc.* **99**, 1906 (1932). — (2) *J. amer. med. Assoc.* **105**, 1176 (1935). — MINOT and MURPHY: *J. amer. med. Assoc.* **87**, 470 (1926). — MINOT, STETSON and LAWSON: *Trans. Assoc. amer. Physicians* **1925**. — MULHOLLAND: *Ann. int. Med.* **11**, 671 (1937). — MÜLLI: *Theorie und Praxis in der Medizin*, 6. Jhrg., Nr 10. 1937. — MURPHY: (1) *J. amer. med. Assoc.* **98**, 1051 (1932). — (2) *Amer. J. med. Sci.* **186**, 361 (1933). — (3) *Ann. int. Med.* **7**, 939 (1934). — MURPHY and HOWARD: *J. amer. med. Assoc.* **112**, 106 (1939).

NEEDLES: *Lebertherapie, Wirkung auf Nervenerscheinungen. Arch. of Neur.* **26**, 346 (1931). — NEHLS: *Lebertherapie bei funikulärer Spinalerkrankung. Münch. med. Wschr.* **1931 II**, 2194. — NEIDHART: *Z. exper. Med.* **77**, 242 (1931). — NORPOTH: *Münch. med. Wschr.* **1933 I**, 423.

OVERBECK, GAILLARD u. DE JONGH: *Schweiz. med. Wschr.* **1938 I**, 711.

PAL: (1) *Wien. klin. Wschr.* **1927 II**, 1343. — (2) *Wien. klin. Wschr.* **1928 I**, 158. —

REICHEL: *Sitzgsber. 2. hämatol. Tagg Pyrmont 1939*. — REIMANN: *Zit. S.* **674**. — REITER: *Dtsch. med. Wschr.* **1931 II**, 1660. — RICHTER, IVY and MEYER: *J. amer.*

med. Assoc. **98**, 1623 (1932). — RODRIGUEZ-OLLEROS and RODRIGUEZ-MOLINA: JACOBSON-Methode der Leberextraktprüfung unbrauchbar. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **39**, 174 (1933). — ROTH: Leberresistente Fälle gibt es nicht. Ther. Gegenw. **76**, 526 (1935). — ROVERSI, MASSA e ZOLEZZI: (1) Kongorottherapie. Minerva med. (ital.) **1934 II**. — (2) Minerva med. (ital.) **1935 I**.

SÄNGER: Inaug.-Diss. Greifswald 1901. — SCHAIRER, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **187**, 53 (1940). — SCHALES u. REIMER: Leberextraktprüfung. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **190**, 550 (1938). — SCHEMENSKY: Z. klin. Med. **128**, 428 (1935). — SCHLÖDT, E.: Acta med. scand. (Stockh.) **98**, fax 6 (1939). — SCHILLING, V.: Z. Neur. **158**, 8 (1937). — SCHITTENHELM: Umfrage HEILMEYER. Med. Klin. **1938**. — SCHLUMM: Leberresistente Fälle gibt es nicht. Z. klin. Med. **118**, 396 (1931). — SCICLOUNOFF u. NAVILLE: Schweiz. med. Wschr. **1940 I**, 166. — SEGERDAHL: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **79**, 331 (1935). — SEGGER: Klin. Wschr. **1937 I**, 382. — SHARP: J. amer. med. Assoc. **93**, 749 (1929). — STOCKS: Brit. med. J. Nr 3880, 1013 (1935). — STURGIS and ISAACS: (1) J. amer. med. Assoc. **93**, 747 (1929). — (2) Trans. Assoc. amer. Physicians **45**, 350 (1930). — (3) Ann. int. Med. **5**, 131 (1931).

THADDEA u. BAKALOS: Z. klin. Med. **135**, 629 (1939). — TRAPPER, v.: Münch. med. Wschr. **1933 I**.

UNGLEY: (1) Lancet **1931 II**, 63. — (2) Lancet **1938 I**, 875, 925, 981.

VARGA: Münch. med. Wschr. **1930 II**, 1379.

WAUCHOPE and LESLIE-SMITH: (Achrest. Anämie). Lancet **1938 II**, 1518. — WHIPPLE: l. c. bei Erythropoese. — WHITE: Guy's Hosp. Rep. **47**, 149 (1900). — WILKINSON u. DEUTSCH: Klin. Wschr. **1935 I**, 926. — WILKINSON and KLEIN: (1) Lancet **1932 I**, 719. — (2) Lancet **1933 I**, 629. — (3) Biochemic. J. **27**, 600 (1933). — WILKINSON, KLEIN and ASHFORD: (1) Quart. J. Med. **6**, 143 (1937). — (2) Achrestische An. Rev. belg. Sci. méd. **10**, 191 (1938). — WINTROBE: Hefewirkung. Amer. J. med. Sci. **197**, 286 (1939). — WOLF, H., TSCHESCHE, KRÖGER u. I. WOLF: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **188**, 423 (1938).

ZADEK: (1) Münch. med. Wschr. **1926 II**, 2165. — (2) Ther. Gegenw. **71**, 295 (1930). — ZANATY: Lancet **1937 II**, 1365. — ZETTEL: Vitamin B₁ bei funikulärer Myelose. Münch. med. Wschr. **1938 I**, 254.

b. Symptomatische perniciöse Anämien.

AALKJAER (dän.): Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **64**, 382 (1932). — ABRAMSON: Acta med. scand. (Stockh.) **96**, 319 (1938). — ALSTED: Lancet **1937 I**, 76.

BARKER u. HUMMEL: P. A. bei Darmstrikturen. Bull. Hopkins Hosp. **64**, 215 (1939). — BECKER: Acta med. scand. (Stockh.) **75**, 227 (1931). — BENCE: l. c. bei Pathogenese. — BENNIS and GOUITAS: Sang **6**, 129 (1932). — BEYER-GUROWITSCHE: Schwangerschaftsperniciosa. Inaug.-Diss. Zürich 1912. Zit. nach NÄEGELI. — BONSDORFF, v.: Einfluß von Darmwürmern auf die Magendarmfermente und auf Leberextraktwirkung. Acta med. scand. (Stockh.) **100**, 436, 459 (1939). — BOTKIN: Zit. nach SCHAUMANN und SALZMANN. In SCHITTENHELM'S Handbuch der Blutkrankheiten, Bd. II. 1925. — BROCK: Lancet **1939 I**, 72. — BRUGSCH, H.: Dtsch. Arch. klin. Med. **173**, 199 (1932). — BUCHGRABER u. FLEISCHACKER: Wien. Arch. inn. Med. **32**, 33 (1938). — BUTT and WATKINS: Ann. int. Med. **10**, 222 (1936).

CHENEY: Fol. haemat. (Lpz.) **56**, 28 (1937). — CHRISTOFFERSON: Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. **59**, 163 (1934).

EHRSTRÖM: (1) Z. klin. Med. **105**, 106 (1927). — (2) Z. klin. Med. **107**, 463 (1928). — EYDING: Münch. med. Wschr. **1933 II**, 1283.

FABER, K.: Zit. nach NÄEGELI. Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 5. Aufl. 1931. — FAIRLEY and KILNER: Lancet **1931 II**, 1935. — FAUST u. TALLQUIST: Arch. f. exper. Path. **57** (1907), Suppl. (1908). — FELIX: Zit. nach SINGER: Erg. inn. Med. **47**, 528 (1934). — FELLINGER u. KLIMA: Z. klin. Med. **126**, 547 (1934). — FILO: Fol. haemat. (Lpz.) **44** (1931). — FISCHER, W.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. IV/3, S. 673. 1929. — FLEISCHER-HANSEN: Hospitid. (dän.) **1932**, 855. — FROSTAD, S.: Acta med. scand. (Stockh.) **94**, 257 (1939).

HAWKSLEY and MEULENGRACHT: Lancet **1936 II**, 124. — HELLER: Zit. nach SCHAUMANN und SALZMANN. — HENNING: Umfrage HEILMEYER. Med. Klin. **1938**. — HERNBERG: (1) Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. **78**, 582 (1936). — (2) Nord. med. Ark. (schwed.) **1**, 374 (1939). — HIGGINS u. STASNEY: Fol. haemat. (Lpz.) **54**, 129 (1936). — HOFF u. SAUERSTEIN: Klin. Wschr. **1936 I**, 131. — HOFFMANN, F. A.: Zit. nach SCHAUMANN und SALZMANN. In SCHITTENHELM'S Handbuch der Blutkrankheiten, Bd. II. 1925. — HOLLER u. KUDELKA: Wien. klin. Wschr. **1927 I**, 837.

JONESCO and BONCIU: Sang **9**, 510 (1935).

KOLPIKOFF: Bothrioccephalus. Ref. Zbl. Bakter **81** (1926). — KOTTMEIER: Acta obstetr. scand. (Stockh.) **17**, 266 (1937). — KUMAGAI u. SHIMIZU: Fol. haemat. (Lpz.) **51**, 427 (1934).

LEROUX and VERMIES: *Agastr. Anaemien*. Sang **13**, 241 (1939). — LEQUEUX: *Fol. haemat.* (Lpz.) **10/II**, 273 (1911). — LICHTHEIM: *Kongreßverh. inn. Med.* **1887**. — LOTTRUP u. ROHOLM: *Anämie nach Magenresektion*. *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **70**, 353 (1933).

MARCHAND: *Zit. nach SCHAUMANN und SALZMANN*. — MARKOFF, N.: *Z. Geburtsh.* **119**, H. 1 (1939). — MEULENGRACHT: *l. c.* bei Pathogenese. — MÖSCHL, H.: *Kasuistik*. Wien. *klin. Wschr.* **1939 I**, 373. — MONASTERIO: *Zit.* S. 669.

PERATONER: *Policlinico, sez. prat.* **1933**, 523. — PINKE: *Röntgenprax.* **43**, Nr 3 (1936). — PLANTEYDT: *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* (holl.) **82**, 687 (1935). — PLUM u. WARBURG: *Ügeskr. Laeg.* (dän.) **1940**, 467. — PONTANO: *Policlinico* **1912**, No 11. — POOLE and FOSTER: *J. amer. med. Assoc.* **96**, 2187 (1931).

REIMANN, SINEK u. FRITSCH: *Z. klin. Med.* **126**, 41 (1933). — REYHER: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **39** (1886). — RICHTER, IVY and MEYER: *Ann. int. Med.* **7**, 553 (1933). — ROHR: *Umfrage HEILMEYER*. *Med. Klin.* **1938**. — ROSENBERG: *Amer. J. med. Sci.* **192**, 86 (1936). — ROUX: *Korresp.bl. Schweiz. Aerzte* **1887**, Nr 16. — ROWLAND and SIMPSON: *Lancet* **1932 II**, 1202. — RUNEBERG: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **41** (1887).

SCHAIRER: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **187**, 53 (1940). — SCHAUMANN: *Zur Kenntnis der sog. Bothriocephalusanämie*. Berlin 1894. — SCHAUMANN u. SALZMANN: *SCHITTENHELM'S Handbuch der Blutkrankheiten*, Bd. II. 1925. — SCHENKEN, STASNEY and KNOWLTON HALL: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **40**, 89 (1939). — SCHIFF, RIEL and SIMON: *Amer. J. med. Sci.* **196**, 313 (1938). — SCHREIBER: *p. A. durch Taenia saginata*. *Inaug.-Diss.* Zürich 1908. — SCHULTEN: (1) *Zbl. inn. Med.* **1933**, 809. — (2) *Zbl. inn. Med.* **1933**, Nr 36. — SCHULTEN u. MALAMOS: *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1338. — SEYDERHELM: (1) *Arch. f. exper. Path.* **76** (1914). — (2) *Arch. f. exper. Path.* **82** (1918). — (3) *Erg. inn. Med.* **21**, 361 (1922). — SINGER and STEIGMANN: *Amer. J. Syph.* **18**, 444 (1934). — STRANDELL: *Acta med. scand.* (Stockh.) *Suppl.* **40** (1931). — STRAUSS and CASTLE: (1) *Amer. J. med. Sci.* **184**, 655, 663 (1932). — (2) *Amer. J. med. Sci.* **185**, 539 (1933). — STURGIS and GOLDHAMER: *Ann. int. Med.* **12**, 1245 (1939). — SUWA: *Jap. J. Obstetr.* **13**, 79 (1930).

TALLQUIST: *Z. klin. Med.* **61** (1907). — THADDEA: *Perniciosa nach Magenresektion*. *Kongreßverh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1940**, 365. — TISCHENDORF: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **182**, 261 (1938). — TÖTTERMANN: *Acta med. scand.* (Stockh.) **96**, 268 (1938).

UNGLEY: *Lancet* **1932 II**, 1426.

VOGEL: *Zit. nach SCHULTEN*. *Lehrbuch der klinischen Hämatologie*. Leipzig 1939.

WEBER u. HUBER: *Megalocyten An. bei Duodenalgeschwür*. *Acta med. scand.* (Stockh.) **104**, 543 (1940). — WENDT: *Umfrage HEILMEYER*. *Med. Klin.* **1938**. — WILLS: (1) *Brit. med. J.* Nr 3676, 1059 (1931). — (2) *Lancet* **1933 I**, 1283. — (3) *Indian J. med. Res.* **21**, 669 (1934). — WILLS and BILIMORIA: *Ind. J. med. Res.* **20**, 391 (1932). — WILLS and EVANS: *Lancet* **1938 II**, 416. — WILLS and NAISH: *Lancet* **1933 I**, 1286. — WILLS and STEWARD: *Brit. J. exper. Path.* **16**, 444 (1935). — WINTROBE and SHUMAKER: *Bull. Hopkins Hosp.* **52**, 387 (1933).

c. Perniciosoähnliche Anämien bei Sprue, Pellagra, Zöliakie und bei Vitamin-Mangelkrankungen.

ALDER: *Zbl. inn. Med.* **58**, Nr 1 (1937). — ASHFORD: *Amer. J. trop. Med.* **12**, 199 (1932).

BARNETT: (1) *Amer. J. med. Sci.* **182**, 170 (1931). — (2) *Amer. J. med. Sci.* **184**, 24 (1932).

ENGEL: *Nord. med. Ark.* (schwed.) **1**, 388 (1939).

FAIRLEY, BROMFIELD, FOY and KONDI: *Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond.* **32**, 132 (1938). — FLINKER: *Erg. inn. Med.* **49**, 522 (1935). — FOY, H. and A. KONDI: *Malrocytische Nahrungsanämie*. *Lancet* **1939 II**, 360.

GRIGOLO e ZANETTI: *Pellagra. Rass. Fisiopat.* **10**, 486 (1938). — GROEN and SNAPPER: *Amer. J. med. Sci.* **193**, 633 (1937). — GYÖRGY: *Z. Kinderheilk.* **56**, 1 (1934).

HANSEN u. v. STAA: *Die einheimische Sprue*. Leipzig 1936. — HESS-THAYSEN: *Non-tropical sprue*, 1932.

JAGIC u. NAGL: *Dtsch. med. Wschr.* **1937 I**, 486.

KESSLER: *Schweiz. med. Wschr.* **1937 I**, 269. — KOLLER: *Sprue-perniciosa*. *Schweiz. med. Wschr.* **1940 I**, 54. — KRJUKOFF: *Fol. haemat.* (Lpz.) **45**, 188, 196 (1931).

LANGEN: *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **89**, 646 (1937).

MARKOFF, N.: *Helvet. med. Acta Suppl.* III, Beil. 5, H. 4 (1938). — MEULENGRACHT: *Umfrage HEILMEYER*. *Med. Klin.* **1938**. — MILLER and RHODES: *J. clin. Invest.* **14**, 153 (1935). — MURRAY-LYON: *Edinburgh med. J.*, N. s. **39**, 328 (1932).

NAPIER: *Lancet* **1936 II**, 679. — NICOLAYSEN u. LALAND: *Skand. Arch. Physiol.* (Berl. u. Lpz.) **79**, 299 (1938). — NORGAARD, FLEMMING u. TOBIASSEN: *Hosp.tid.* (dän.) **1938**.

ÖLLEROS: *Puerto Rico J. publ. Health* **13**, 503 (1938).

ROHR: (1) *Helvet. med. Acta* **3**, 677 (1936). — (2) *Dtsch. Z. Verdgskrkh.* **1**, H. 1 (1938). — ROMINGER u. BOMSKOV: *Klin. Wschr.* **1937 I**, 148.

SCHEMENSKY: *Dtsch. med. Wschr.* **1939 II**, 1629. — SINGER: *Zit.* S. 674. — SOTHMANN: *Arch. Kinderheilk.* **104**, 193 (1935). — SPIES and DOWLING: *Amer. J. Physiol.* **114**, 25

(1935). — SPIES and PAYNE: J. clin. Invest. **12**, 229 (1933). — SPIES, PAYNE and CHINN: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **32**, 328 (1934). — STRAUSS and CASTLE: Lancet **1932 II**, 111. TSCHESCHE u. WOLF: Hoppe-Seylers Z. **244**, 1 (1936). — TURNER: Amer. J. med. Sci. **185**, 381 (1933).

VAUGHAN and HUNTER: Lancet **1932 I**, 829.

WILLS u. Mitarb.: l. c. bei Symptomatische p. A. — WINTROBE, SAMTER and LISCO: Bull. Hopkins Hosp. **64**, 399 (1939).

d. Toxisch-hämolytische Hyperchrom-Anämien, Bleianämie.

ARTHUS, LOURAU et DE SOCY: C. r. Soc. Biol. Paris **120**, 583 (1935).

BALDRIDGE: Amer. J. med. Sci. **189**, 759 (1935). — BÖHM u. FELLINGER: Med. Klin. **1936 II**, 1595. — BYKOWA: Fol. haemat. (Lpz.) **46**, 250 (1932).

CAMPANACCI: Riforma med. **1933**, 753. — CAMPANACCI e FALZOY: Giorn. Clin. med. **18**, 251 (1938). — CHRISTEN u. GREIF: Pern.-ähnliche An. bei aleukämischer Lymphadenose. Wien. Arch. inn. Med. **32**, 85 (1938).

DOMARUS, v.: Zit. nach MORAWITZ und DENECKE. — DUESBERG: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **162**, 249, 280 (1931).

EHRlich: Verh. dtsh. Kongr. inn. Med. **11**, 33 (1892).

FREIFELD, SCHLOWA u. LUDWINOWSKI: Innenkörperanämien bei Vergiftungen mit Anilin und Nitroverbindungen. Fol. haemat. (Lpz.) **56**, 333 (1937).

GOTTLIBE: (1) Naunyn-Schmiedebergs Arch. **182**, 91 (1936). — (2) Naunyn-Schmiedebergs Arch. **184**, 229 (1937). — (3) Naunyn-Schmiedebergs Arch. **185**, 353 (1937). — GOTTSEGEN: Wien klin. Wschr. **1934 I**, 462. — GREPPI e SEMENZA: Haematologica (Pavia) **12**, 77 (1931). — GÜNTHER: Med. Welt **1935 II**, 1834.

HARVEY and JANEVEY: J. amer. med. Assoc. **109**, 12 (1937). — HEINZ: (1) Virchows Arch. **122**, 100 (1890). — (2) Beitr. path. Anat. **29**, 299 (1901). — HEUBNER, W.: (1) Erg. Physiol. **43**, 9 (1940). — (2) Klin. Wschr. **1941 I**, 137.

INGRASSIA: (1) Haematologica (Pavia) **14**, 349 (1933). — (2) Hyperchromanämien durch toxische aromatische Substanzen. Haematologica (Pavia) **19**, 191 (1938). — ISSEKUTZ, v.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **193**, 569 (1939).

JONESCO et BONCIU: Sang **9**, 510 (1935). — JUNG: (1) Naunyn-Schmiedebergs Arch. **194**, 16 (1939). — (2) Klin. Wschr. **1940 I**, 1016.

KIN SHO SEI: Trans. jap. path. Soc. **27**, 243 (1937). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **93**, 67 (1938). — KLIMA: Kongreßverh. dtsh. Ges. inn. Med. **1940**, 341. — KLIMA u. SEYFRIED: Fol. haemat. (Lpz.) **57**, 283 (1937). — KOTTMEIER: Acta obstetr. scand. (Stockh.) **17**, 266 (1937).

LABBÉ, BOULIN et BALMUS: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **50**, 762 (1934). — LANGEN, DE: Innenkörper. Festschrift f. NOCHT 1937, S. 258. — LEHMANN: Arch. f. Hyg. **111**, 49 (1933). — LETTERER: Arch. Gewerbepath. **7**, 701 (1937). — LEUBE, v. u. ARNETH: Dtsch. Klin. **3** (1902). — LOVIBOND: Lancet **1935 II**, 1395. — LUCCHINI, SEGRE e BONIZZI: Contributo allo studio clinico e sperimentale dell'anemia pern. Varese: Tipogr. „A.L.A.“ 1932.

MANZINE: Boll. Soc. Biol. sper. **11**, 396 (1936). — MARCOLONGO e ALBONI: Arch. Sci. med. **64**, 657 (1937). — MARCOLONGO e LEONE: Haematologica (Pavia) **20**, 49 (1939). — MOESCHLIN: Schweiz. med. Wschr. **1940 I**, 786. — MORAWITZ u. DENECKE: Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. IV/1, S. 116.

NANU-MUSCEL, IONNESCO et VALTER: Sang **5**, 676 (1931).

OTTO: Erkennung der Bleifrühschäden durch quantitative Porphyrinbestimmung. Arch. Gewerbehyg. **8**, 655 (1938).

PELLEGRINI: Riforma med. **1935**, 589. — PFEIL: Kongreßverh. dtsh. Ges. inn. Med. **1940**, 382.

RHOADS and BARKER: J. of exper. Med. **67**, 267 (1938). — RHOADS, BARKER and MILLER: J. of exper. Med. **67**, 299 (1938). — RHOADS and MILLER: J. of exper. Med. **67**, 273 (1938). — ROHÉ, K.: Das menschliche Knochenmark. Leipzig: Georg Thieme 1940.

SABRAZÈS: Fol. haemat. (Lpz.) **9/1**, 103 (1910). — SCHAUMANN u. SALZMANN: Zit. S. 670. — SCHILLING, V.: Innenkörperanämie bei chronischem Acetanilidgebrauch. Z. klin. Med. **108**, 709 (1928). — SCHRETZENMAYR and LANCASTER: J. trop. Med. **41**, 341 (1938). — STRECKER: Inaug.-Diss. Jena 1936. — SUWA: Jap. J. Obstetr. **13**, 79 (1930). — SUSANNA: Ref. Pharmacol. **2**, 113 (1931).

TALLQUIST: Zit. nach MORAWITZ und DENECKE. — TEMPKA u. BRAUN: Fol. haemat. (Lpz.) **48**, 355 (1932). — TORRICELLI: Experimentelle Hyperchrom-Anämien durch Hydrochinon und Tyramin. Giorn. Clin. med. **19**, 559 (1938). — TOULLEC and JOLLY: Bull. Soc. Path. exot. Paris **24**, 912 (1931). — TRAUTMANN: Arch. f. Hyg. **94**, 298 (1924).

UCKO: Z. klin. Med. **117**, 1 (1931).

VANNOTTI: Porphyrine und Porphyrinrankheiten. Berlin 1937. — VIGLIANI u. WALDENSTRÖM: Porphyrine bei Bleivergiftung. Dtsch. Arch. klin. Med. **180**, 182 (1937).

WHITBY and BRITTON: *Lancet* 1933 I, 1173. — WOLF, H. u. Mitarb.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.* 188, 423 (1938).

ZADEK u. BURG: *Innenkörperanämie. Fol. haemat. (Lpz.)* 41, 333 (1930).

4. Regeneratorische Anämien mit besonderen Erythrocytenformen.

a. *Elliptocytose und Elliptocytenanämie.*

BERNHARDT, H.: *Dtsch. med. Wschr.* 1928 I, 987. — BISHOP, W. F.: *Arch. int. Med.* 14, 388 (1914).

CHENEY: *J. amer. med. Assoc.* 98, 878 (1932).

DEBLER: *Z. Kinderheilk.* 61, 198 (1939). — DRESBACH: (1) *Science (N. Y.)* 19, 469 (1904). — (2) *Science (N. Y.)* 21, 473 (1905).

FANCONI: *Hyperchrome Elliptocytenanämie. Arch. Kinderheilk.* 117, 1 (1939). — FLINT, A.: *Science (N. Y.)* 19, 796 (1904). — FULD: *Arch. Verdgskrkh.* 44, 266 (1928).

GÄNSSLEN: *Erbpathologie des Blutes und der blutbildenden Organe. Handbuch der Erbbiologie des Menschen, herausgeg. von Prof. Dr. G. JUST, Bd. 2.* — GRZEGORZEWSKI: *Fol. haemat. (Lpz.)* 50, 260 (1933). — GÜNTHER, H.: *Dtsch. Arch. klin. Med.* 162, 215 (1928).

HIJMANS VAN DEN BERGH: (1) *Dtsch. med. Wschr.* 1928 II, 1244. — (2) *Arch. Verdgskrkh.* 43, 65 (1928). — HIRSCHFELD, H.: *Neue Deutsche Klinik, Bd. 13, S. 496.* 1933. — HUNTER, W. C.: *Ann. int. Med.* 6, 775 (1933). — HUNTER and ADAMS: *Ann. int. Med.* 2, 1162 (1929).

INTROZZI: *Haematologica (Pavia)* 16, 525 (1935). — IWAO u. YOSHIDA: *Fol. haemat. (Lpz.)* 63, 471 (1940).

JUNK: *Über familiäres Vorkommen der Ovalocytose beim Menschen. Inaug.-Diss. Frankfurt a. M.* 1938.

KOUWENAUR: *Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indie* 1938, 827.

LAMBRECHT, K.: *Erg. inn. Med.* 55, 295 (1938). — LAWRENCE: (1) *J. clin. Invest.* 5, 31 (1927). — (2) *Amer. J. med. Sci.* 181, 240 (1931). — LEHNDORFF: *Wien. klin. Wschr.* 1935 I, 748. — LEITNER: *Dtsch. Arch. klin. Med.* 183, 607 (1939). — LIEBERHERR: (1) *Klin. Wschr.* 1937 I, 17. — (2) *Helvet. med. Acta* 5, H. 5 (1938). — LJUDWINOWSKI: *Ref. Münch. med. Wschr.* 1938 I, 968.

MCCARTY: *J. Labor. a. clin. Med.* 19 I, 612 (1934).

PENATI: *Arch. Sci. med.* 54, 189 (1930). — POLLOCK and DAMESHEK: *Amer. J. med. Sci.* 188, 822 (1934).

ROSENOW: *Klin. Wschr.* 1933 II, 481. — ROTH u. JUNG: *Fol. haemat. (Lpz.)* 44, 549 (1931). — ROTTER: *Klin. Wschr.* 1933 II, 1777.

SCHARTUM-HANSEN: *Acta med. scand. (Stockh.)* 86, 348 (1935). — SCHEMENSKY: *Med. Welt* 1936 II, 1686. — STEINBRINCK u. HAHNELT: *Dtsch. med. Wschr.* 1938 I, 784. — STEPHENS and TATELBAUM: *J. Labor. a. clin. Med.* 20, 375 (1935). — STRAUSS and DALAND: *New England J. Med.* 217, 100 (1937). — SYDENSTRICKER: *J. amer. med. Assoc.* 81 I, 113 (1923).

TERRY, HOLLINGSWORTH and VICENTE EUGENIO: *Arch. of Path.* 13, 193 (1932).

VISCHER, A.: (1) *Helvet. med. Acta* 5, H. 5 (1938). — (2) *Z. klin. Med.* 135, 123, 133 (1938).

b. *Konstitutioneller hämolytischer Ikterus und Verwandte.*

ALDER: *Korresp.bl. Schweiz. Ärzte* 48, 1405 (1918). — ALESSANDRI: *Ref. Kongreßbl. inn. Med.* 55, 700 (1931).

BANTI: (1) *Semaine méd.* 32, 265 (1912). — (2) *Semaine méd.* 33, 313 (1913). — BATSCHWAROFF: *Dtsch. med. Wschr.* 1938 I, 191. — BATY: *Amer. J. med. Sci.* 179, 546 (1930). — BECKMANN: (1) *Über Isolysine. Dtsch. Arch. klin. Med.* 126, 305 (1918). — (2) *Dtsch. Arch. klin. Med.* 130, 301 (1919). — BECKMAN, T. u. JÄDERHOLM: *Acta chir. scand. (Stockh.)* 69, 353 (1932). — BENHAMOU: *Paris méd.* 23, 126 (1933). — BERGENHEM u. FÄHRAEUS: *Z. exper. Med.* 97, 555 (1936). — BEUTLER: *Dtsch. med. Wschr.* 1924 I, 459. — BOGAERT et VAN DAMME: *Sang* 14, 236 (1940). — BOROS, v.: (1) *Wien. Arch. inn. Med.* 12, 243, 255 (1926). — (2) *Erg. inn. Med.* 42, 635 (1932). — BRÄNDLI, S.: *Schweiz. med. Wschr.* 1939 I, 149. — BRINKMANN: *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. VI/1, S. 567.* Berlin 1928. — BRUGSCH, H. u. GROSS: *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* 43, 64 (1932).

CAFFEY: *Skeletveränderungen. Amer. J. Roentgenol.* 37, 293 (1937). — CATEL: *Thrombocytenbefunde. Med. Klin.* 1936 I, 526. — CHAUFFARD: *Semaine méd.* 28, 49 (1938). — CHENEY, W. and G. CHENEY: *Amer. J. med. Sci. Fac.* 187, 191 (1934). — CIUFFINI: *Ann. Fac. med.-chir. Perugia* 37, 199 (1938). — COTTI: *Boll. Soc. Biol. sper.* 15, 275 (1940).

DAMESHEK and SCHWARTZ: *Amer. J. med. Sci.* 196, 769 (1938). — DAVIDSON u. FULLERTON: *Makrocytotische Form mit Lebercirrhose. Ref. Zbl. inn. Med.* 95, 57 (1938). — DAWSON of PENN: *Brit. Med. J.* 1931 I, 921, 963. — DEBRÉ, LAMY, SEE et SCHRAMECK: *Ann. Méd.* 40, 251 (1936). — DICK: *Med. Klin.* 1925 II, 1309. — DOAN, CURTIS and WISEMAN: *J. amer. med. Assoc.* 105, 1567 (1935). — DOMINICI: *Haematologica (Pavia)* 17, 185 (1936). *Ref. Fol. haemat. (Lpz.)* 59, 127 (1938). — DYKE and YOUNG: *Makrocytäre hämolytische Anämie. Lancet* 1938 II, 817.

ELLIOTT u. KANAVAL: Zit. bei GÄNSSLEN. Neue Deutsche Klinik, 4. Erg.-Bd., S. 652. (1936.) — EPPINGER: (1) Berl. klin. Wschr. 1913 II, 1509, 1572, 2409. — (2) Die Hepatolienalen Erkrankungen. Berlin 1920. — (3) Die Leberkrankheiten. Wien 1937. — ERICKSON, WILLIAMS, HUMMEL, LEE and MACY: J. of biol. Chem. 118, 569 (1937).

FRENCKELL: Klin. Wschr. 1935 I, 469. — FREUND: Amer. J. Dis. Childr. 43, 645 (1932). — FREYMAN: Klin. Wschr. 1922 II, 2229. — FRONTALI u. RASII: Resistenzvermehrung und Erythroblasten. Atti Soc. med.-chir. Padua 13, 25 (1935).

GÄNSSLEN: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. 140, 210 (1922). — (2) Klin. Wschr. 1927 I, 1929. — (3) Erbarzt 1935, 33. — (4) Neue Deutsche Klinik, 4. Erg.-Bd., S. 607. 1936 (Literatur). — GÄNSSLEN, ZIPPERLEN u. SCHÜTZ: Dtsch. Arch. klin. Med. 146, 1 (1925). — GAIRDNER: Hämolytischer Ikterus und Gallensteine bei 3jährigem Kind. Arch. Dis. Childh. 14, 109. — GELDEREN: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 45, 127 (1940). — GERHARDT, C.: Thüring. Korresp.bl. Nr 11. Zit. nach EPPINGER. — GERHARDT, D.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 31, 644 (1918/19). — GILBERT, CHABROL et BÉNARD: (1) C. r. Soc. Biol. Paris 71, 593 (1911). — (2) C. r. Soc. Biol. Paris 72, 432, 770 (1912). — (3) C. r. Soc. Biol. Paris 73, 599 (1912). — GREPPI: (1) Minerva med. 27 (1928). — (2) Policlinico, sez. med. 38, 533 (1931). — GRIPWALL: (1) Zur Klinik und Pathologie des hereditären hämolytischen Ikterus. Uppsala 1938. — (2) Nord. med. Tidskr. 15, 395 (1938).

HADEN: (1) Amer. J. med. Sci. 188, 441 (1934). — (2) J. Labor. a. clin. Med. 20, 567 (1934/35). — HANSEN u. KLEIN: Dtsch. Arch. klin. Med. 176, 567 (1934). — HAWKSLEY: J. of Path. 43, 565 (1936). — HAWKSLEY and BAILEY: Lancet 1934 II, 1329. — HEILMEYER: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. 172, 628 (1932). — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. 179, 292 (1936). — (3) Med. Klin. 1939 I. — (4) Klin. Wschr. 1939 I, 661. — HELLSTRÖM: Förh. nord. kirurg. För. 11, 285 (1916). — HENSTELL u. DAMESHEK: Zit. nach DAMESHEK und SCHWARTZ. — HERFARTH: Erg. Chir. 19, 217 (1926). — HIJMAN VAN DEN BERGH u. SNAPPER: Berl. klin. Wschr. 1915 II, 1081. — HILL: J. amer. med. Assoc. 111, 2179 (1938). — HIRLEMANN: Schweiz. med. Wschr. 1933 II, 1309. — HIRSCHFELD: Dtsch. med. Wschr. 1915 II, 1129.

INGRASSIA: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 96, 243 (1938).

JEDLIKA u. VARADI: Z. klin. Med. 118, 286 (1931).

KAZNELSON: Wien. Arch. inn. Med. 7, 87 (1924). — KOENEN: Z. klin. Med. 135, 115 (1938).

LAUDA: (1) Erg. inn. Med. 34, 1 (1928). — (2) Die normale und pathologische Physiologie der Milz. Berlin-Wien 1933. — LEHNDORFF: Med. Klin. 1935 II, 74. — LEPPEL: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. 180, 145 (1937). — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. 183, 552 (1939). — LÖWINGER: Knochenmark. Fol. haemat. (Lpz.) 54, 27 (1936).

MAYO: (1) J. amer. med. Assoc. 66, 716 (1916). — (2) Amer. J. med. Sci. 171, 313 (1926). — MEINERTZ: Med. Klin. 1933 I, 539. — MEULENGRACHT: Der chronische hereditäre hämolytische Ikterus. Leipzig 1922 (Literatur). — MICHETTI: Fisiol. e Med. 7, 649 (1936). — MINKOWSKI: Verh. Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1900, 316. — MOMIGLIANO-LEVI and BAIATI: Amer. J. med. Sci. 190, 610 (1935). — MORAWITZ u. DENECKE: Handbuch der inn. Med., Bd. IV, S. 117. 1926. — MURCHISON: Diseases of the liver, 1885. Zit. nach MEULENGRACHT.

NAEGELI, O.: Verh. Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1928, 511. — NAEGELI, TH.: (1) Rundfrage über Milzexstirpation. Med. Klin. 1938 II. — (2) Aussprache über Milzexstirpation. Med. Klin. 1938 II. — NONNENBRUCH: Münch. med. Wschr. 1922 II, 1343.

OESTREICH: Klin. Wschr. 1931 I, 160. — OETTINGER: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 1908, 391.

PASCHKIS: (1) Wien. klin. Wschr. 1930 I, 166. — (2) Z. klin. Med. 116, 680 (1931). — PAXTON: Arch. Dis. Childh. 10, 421 (1935). — PEMBERTON: Ann. Surg. 94, 755 (1931).

RANDALL: J. Labor. a. clin. Med. 23, 468 (1938). — RANZI u. AVANCINI: Wien. klin. Wschr. 1935 I, 637. — RETTI: Ann. de Méd. 41, 405 (1937). — ROTH: Fol. haemat. (Lpz.) 35, 1 (1927).

SALOMONSEN: Acta paediatr. (Stockh.) 5, 309 (1926). — SANSONE: Resistenzvermehrung. Arch. Sci. med. 65, 1 (1938). — SCHIJVESCHUURDER (holl.): Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 97, 248 (1939). — SCHILLING u. NISSEN: Klin. Wschr. 1932 I, 537, 682. — SCHÜPBACH: Erg. inn. Med. 25, 821 (1924). — SHARP and DAVIS: J. amer. med. Assoc. 110, 2053 (1938). — SHARP, LAUGHLIN and CUNNINGHAM: Veränderungen und Milzexstirpation. Arch. int. Med. 64, 268 (1939). — SILBERBERG: Arch. klin. Chir. 171, 568 (1932). — SJÖVALL u. IVARSSON: Finska Läk.sällsk. Handl. 71, 886 (1929). — SÜELLING and BROWN: Skeletveränderungen. J. of Pediatr. 8, 330 (1936).

TECON, R. M.: Helvet. med. Acta 5, 671 (1938). — THOMPSON: (1) Hopkins Hosp. Bull. 51, 365 (1932). — (2) J. amer. med. Assoc. 107, 1776 (1936). — TÖTTERMANN: Knochenmark, angeblich vereinzelt Megaloblasten. Acta med. scand. (Stockh.) 90, 527 (1936). — TROISIÈRE, J. et ROGER CATTAN: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III s. 54, 1641 (1938).

VAUGHAN: J. of Path. 45, 561 (1937). — VAUGHAN and GODDARD: Lancet 1934 I, 513. — VEIL, W. H.: Umstimmung als Behandlungsweg. Vortragsreihe des Wiesbadener ärztl. Fortbildungswesens. Leipzig 1930.

WATSON: DOWNEYS Handbook of Hematol., 1938. — WEERDT, DE: Knochenmarksbild. Sang 12, 738 (1938). — WHITCHER: Amer. J. med. Sci. 170, 678 (1925). — WILSON: Clin. Soc. Transact. 23, 162 (1890). — WILSON and STANLEY: Clin. Soc. Transact. 26, 163 (1893). ZIMMERMANN: Wien. klin. Wschr. 1932 II, 958.

Erworbener hämolytischer Ikterus.

ABRAMI et BRULÉ: Soc. Biol., Tome I, p. 655. 1908. Congr. franç. de Lyon 1911, p. 232. Zit. nach EPPINGER. — ALBERS: Zbl. Gynäk. 62, 1823 (1938). — ALDER: Zit. S. 680. ARCANGELI: Boll. Accad. med. Roma 63, 227 (1937).

CHARLIER: Zit. nach NAEGELI: Blutkrankheiten, 5. Aufl. — CURSCHMANN: Münch. med. Wschr. 1930 II, 1390.

DAMESHEK u. SCHWARTZ: Zit. S. 680.

EPPINGER: Zit. S. 681.

GRUNKE: Vorübergehende Erythropoesehemmung. Fol. haemat. (Lpz.) 63, 213 (1939).

HEILMEYER u. ALBUS: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. 178, H. 2 (1935). — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. 179, H. 3 (1936). — HOFF: Virchows Arch. 261, 183 (1926).

KÖNIG: Klin. Wschr. 1924 II, 1584.

LEVY: Arch. gén. méd. Thèse Paris 1898. Zit. nach EPPINGER: Leberkrankheiten. — LOEPER: (1) Progrès méd. 1930, 409. — (2) Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 46, 162 (1930).

MANAI: Giorn. Clin. med. 18, 629 (1937). — MINKOWSKI: Zit. S. 681.

WATSON: Vergleiche konstitutioneller mit erworbenen Fällen. Ann. int. Med. 12, 1782 (1939). — WEBER: Zit. nach NAEGELI: Blutkrankheiten, 5. Aufl. 1931. — WEILL u. Mitarb.: Presse méd. 1912, 923. — WIDAL: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 29, 11 (1907).

LEDERER-Anämie.

AUTOGNETTI: Policlinico, sez. prat. 1936, 1597.

BAXTER u. Mitarb.: J. of Pediatr. 12, 357 (1938). — BRENNER: Z. Kinderheilk. 60, 405 (1939).

CHAUFFARD et VINCENT: Semaine méd. 29, 601 (1909). — CHRISTIANSEN: Acta med. scand. (Stockh.) 71, 472 (1929). — COLARIZI: Clin. pediatr. 35, 517 (1937). — CORELLI: Haematologica (Pavia) 17, 141 (1936). — CASTEX, STEINGART et POLETTI: Sang 6, 589 (1932).

DAMESHEK and SCHWARTZ: New England J. Med. 218, 75 (1938). — DEBRÉ, LAMY et BERNARD: Sang 11, 77 (1937).

FIESSINGER u. Mitarb.: Sang 5, 257 (1931).

GIORDANO and BLUM: Amer. J. med. Sci. 194, 311 (1937). — GOUDSMIT: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1935 I, 554. — GREENWALD: Amer. J. med. Sci. 196, 179 (1938).

HOLST: Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. 26, 469 (1928).

LEDERER: (1) Amer. J. med. Sci. 170, 500 (1925). — (2) Amer. J. med. Sci. 179, 228 (1930). — LEUBE: Dtsch. Arch. klin. Med. 69, H. 3/4 (1901).

MAINZER u. JOEL: Acta med. scand. (Stockh.) 96, 535 (1938). — MORAWITZ: Dtsch. Arch. klin. Med. 39, 493 (1907). — MURRAY-LYON: Brit. med. J. Nr 3862, 50 (1935).

PARKES, WEBER u. BODE: Klin. Wschr. 1932 I, 336. — PARSONS: J. amer. med. Assoc. 97, 973 (1931). — PATTERSON and SMITH: Lancet 1936 II, 1096.

Makrocytäre hämolytische Anämie (DYKE u. YOUNG) und Marchiafava-Anämie.

BRULÉ, HILLEMAND et GAUBE: Presse méd. 1938 II, 1329.

CAIN, CATTAN, HARRISPE et BOUWENS VAN DER BOLJEN: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. 52, 70 (1937).

DACIE, ISRAELS and WILKINSON: Lancet 1938 I, 479. — DAVIDSON and FULLERTON: Quart. J. Med. 7, 43 (1938). — DYKE and YOUNG: Lancet 1938 II, 817.

ENNEKING: Klin. Wschr. 1928 I, 1078.

HAMBURGER and BERNSTEIN: Amer. J. med. Sci. 192, 301 (1936).

JORDAN: Acta med. scand. (Stockh.) 95, 319 (1938).

LOLLI: Riforma med. 49, 1313 (1933). — LOVIBOND: Lancet 1935 II, 1395.

MARCHIAFAVA: (1) Boll. Acad. med. Roma 55, 280 (1929). — (2) Policlinico, sez. med. 38, 105 (1931). — MARCHIAFAVA and NAZARI: Policlinico, sez. med. 18, 241 (1911). — MICHELI: Haematologica (Pavia) 12, 101 (1931).

SÉGA: Arch. Path. e Clin. med. 19, 82 (1938).

THOMPSON: J. amer. med. Assoc. 107, 1776 (1936).

VALCKE et VAN DEN BERGHE: Kasuistik I Fall. Ann. Soc. belge Med. trop. 19, 235 (1939).

c. Die Sichelzellenanämie.

BRANDAU: Amer. J. med. Sci. 180, 813 (1930). — BRIDGERS: Amer. J. Path. 15, 353 (1939). — BUNTING: Amer. J. med. Sci. 198, 191 (1939).

- CARDOZO: Arch. int. Med. **60**, 623 (1937). — COOKE and KELLER: J. of Pediatr. **5**, 601 (1934). — COOLEY and LEE: (1) Amer. J. Dis. Childr. **32**, 334 (1926). — (2) Trans. amer. pediatr. Soc. **38**, 58 (1926). — (3) Amer. J. Dis. Childr. **38**, 103 (1929).
 DIGGS: (1) J. Labor. a. clin. Med. **17**, 913 (1932). — (2) Amer. J. med. Sci. **187**, 521 (1934). — (3) J. amer. med. Assoc. **104**, 538 (1935). — DIGGS, AHMANN and BIBB: Ann. int. Med. **7**, 769 (1933). — DIGGS and PETTIT: J. Labor. a. clin. Med. **25**, 1106 (1940).
 EMMEL: Arch. int. Med. **20**, 586 (1917).
 GREENWALD and BURRETT: Amer. J. med. Sci. **199**, 768 (1940). — GRINNAN: Amer. J. Roentgenol. **34**, 297 (1935).
 HADEN and EVANS: Arch. int. Med. **60**, 133 (1937). — HAHN: Amer. J. med. Sci. **175**, 206 (1928). — HAHN and GILLESPIE: Arch. int. Med. **39**, 233 (1927). — HERRICK: Arch. int. Med. **6**, 517 (1910). — HUCK: Bull. Hopkins Hosp. **34**, 335 (1923).
 KING jr. and JANEWAY: Internat. Clin. **3**, Ser. 47 (1937).
 MAKRYCOSTAS: Wien. Arch. inn. Med. **33**, 330, 390 (1940). — MASON: J. amer. med. Assoc. **79**, 1318 (1922).
 RYERSON, SCOTT u. TERPHAN: Fol. haemat. (Lpz.) **53**, 353 (1935).
 SHARP and SCHLEICHER: Amer. J. clin. Path. **6**, 580 (1936). — SYDENSTRICKER: (1) South. med. J. **17**, 177 (1924). — (2) J. amer. med. Assoc. **83**, 12 (1924). — (3) Med. Clin. N. Amer. **12**, 1451 (1929). — (4) Oxford loose leaf medicine, Vol. 2, p. 849. 1930. — SYDENSTRICKER, MULHERIN and HOUSEAL: Amer. J. Dis. Childr. **26**, 132 (1923).
 VAUBEL: Erg. inn. Med. **52**, 504 (1937). (Vollst. Literatur bis 1936.)
 WASHBURN: Virginia Medicine **15**, 490 (1911).
 YATER and HAUSMANN: Amer. J. med. Sci. **191**, 474 (1936). — YATER and MOLLARI: J. amer. med. Assoc. **96**, 1671 (1931).

d. Die Erythroblastenanämie (COOLEY).

- ATKINSON: 2 Fälle bei Geschwistern. Amer. J. med. Sci. **198**, 376 (1940).
 BATY, BLACKFAN and DIAMOND: Amer. J. Dis. Childr. **43**, 667 (1932). — BRIGANTI: Übersicht und Kasuistik. Haematologica (Pavia) **22**, 325 (1940). — BUSH: Brit. J. Radiol. **10**, 491 (1937). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **93**, 65 (1938). — BYWATERS: Arch. Dis. Childh. **13**, 173 (1938).
 CAMINOPETROS: Zit. nach LEHNDORFF. — CAREDDU: Beobachtung der Cooley-Anämie bei Zwillingen. Studi sassar. **18**, 3 (1940). — CHINI: Zit. nach FIESCHI, s. d. — CHOREMIS u. SPILIOPOULOS: Zbl. Kinderheilk. **148**, 317 (1937). — COOLEY: (1) Amer. J. Dis. Childr. **33**, 786 (1927). — (2) Amer. J. Dis. Childr. **36**, 1257 (1928). — COOLEY and LEE: Trans. amer. pediatr. Soc. **37**, 29 (1925). — (3) Erythroblastic anemia, additional Comments. Amer. J. Dis. Childr. **43**, 705 (1932). — CRAWFORD and WILLIAMSON: Amer. J. Dis. Childr. **46**, 565 (1933).
 DALLA, VOLTA: Arch. Pat. e Clin. med. **15**, 34 (1935). — DI GUGLIELMO: Zit. S. 684. — DIAMOND, BATY and BLACKFAN: J. of Pediatr. **1**, 269 (1931).
 FANCONI: Mschr. Kinderheilk. **68**, 129 (1937). — FIESCHI: (1) Kongreßverh. dtsh. Ges. inn. Med. **1940**, 283. — (2) Erg. inn. Med. **59**, 382 (1940). — FRANCAVIGLIA: Kasuistik über 5 Fälle. Arch. Sci. med. **64**, 395 (1939).
 GRINNAN: Amer. J. Roentgenol. **34**, 297 (1935).
 KATO u. DOWNEY: Fol. haemat. (Lpz.) **50**, 55 (1933). — KOCH and SHAPIRO: Amer. J. Dis. Childr. **44**, 318 (1932).
 LEHNDORFF: (1) Z. Kinderheilk. **56**, 423 (1934). — (2) Erg. inn. Med. **50**, 568 (1936). (Vollständige Literatur bis 1936.)
 MALAMOS u. DELJANNIS: Kongreßverh. dtsh. Ges. inn. Med. **1940**, 297.
 PANOFF: Mschr. Kinderheilk. **73**, 184 (1938). — PINCHERLE e SCAGLIETTI: Arch. Sci. med. **170**, 17 (1938). — PONTONI: (1) Rev. belge. Sci. méd. **10**, 216 (1938). — (2) Haematologica (Pavia) **18**, 377 (1938).
 SIMONETTI: Radiologische Studien der Knochenveränderungen an 6 Fällen. Clinica **6**, 9 (1940). — STILLMANN: Amer. J. med. Sci. **153**, 218 (1917).
 VALLISNERI: Kasuistik über 30 Fälle. Policlinico infant. **8**, 145 (1940).
 WHIPPLE and BRADFORD: Amer. J. Dis. Childr. **44**, 336 (1932).

5. Die Erythroblastosen des Erwachsenenalters.

- ASKANAZY: Verh. dtsh. path. Ges. **7**, 58 (1904). — ASSMANN: Beitr. path. Anat. **41**, 565 (1907).
 BASERGA: La Mielosi eritremica acuta. (Übersicht über Gesamtliteratur mit 27 Fällen bis 1937.) Biblioteca Haematologica, Bome 5. Pavia 1938. — BUCHEM, v.: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1938**, 5571. — BUFANO: Fol. med. (Napoli) **22**, 387 (1936).
 CANALE: Riv. Clin. med. **1930**, No 9 (1 Fall).

DI GUGLIELMO: (1) I. Mitt. 29. Congr. Med. int. Roma, 24.—27. Oct. 1923. — (2) Haematologica (Pavia) 9, 301 (1928). — (3) In FERRATA'S "Le Emopatie", 2. Aufl., Vol. II, pt. II, p. 1068. Milano 1935. — (4) Haematologica (Pavia) 17, 6 (1936). — (5) Rev. belge Sci. méd. 10, 200 (1938). — DOWNEY, PALMER u. POWELL: Fol. haemat. (Lpz.) 41, 55 (1930). — DUESBERG: Klin. Wschr. 1940 I, 417.

EMILE-WEIL, CHEVALIER et SÉE: Sang 7, 773 (1933). — EMILE-WEIL, ISCH-WALL, PERLÈS et SCEMAMA: (1) Sang 10, 797 (1936). — (2) Presse méd. 1938 II, 1707. — EMILE-WEIL et PERLÈS: Ann. Méd. 43, 5 (1939).

FIESCHI: Erg. inn. Med. 59, 382 (1940). — FIESSINGER et OLIVIER: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 50, 1193 (1926). — FORCONI: Sang 13, 380 (1939). — FORTI: Riv. Clin. med. 1931, Nr 1 (1 Fall).

HEILMEYER u. SCHÖNER; Dtsch. Arch. klin. Med. 187, 225 (1941). — HEWER: J. of Path. 45, 383 (1937).

ISRAËLS: J. of Path. 48, 299 (1939).

LINDEBOOM: Acta med. scand. (Stockh.) 95, 388 (1938).

MANAI: Arch. Ist. biochim. ital. 1933, H. 4. (1 Fall). — MOESCHLIN u. ROHR: Erg. inn. Med. 57, 723 (1939).

PARADISO u. REITANO: Klinische und pathologisch-anatomische Untersuchung zur DI GUGLIELMOSCHEN Krankheit. Haematologica (Pavia) 20, 497 (1939). — PENATI: Minerva med. 28, 401 (1937).

QUATTRIN: I typ. Fall von Mal. DI GUGLIELMO. Atti Soc. med.-chir. Padova, II. s. 17, 243 (1939).

STODTMEISTER: Akute Erythroblastose und erythroblastische Reaktion (im Druck). — STERNBERG: Verh. dtsh. path. Ges. 7, 65 (1904). — STONE and WOODMAN: J. of Path. 47, 327 (1938). — STORTI: Haematologica (Pavia) 17 (1936).

TUDHOPE: J. of Path. 44, 99 (1937).

VAUGHAN: J. of Path. 42, 541 (1936). — VAUGHAN and HARRISON: J. of Path. 48, 339 (1939).

WAITZ et WARTER: Ann. Méd. 44, 344 (1938).

6. und 7. Endokrine und avitaminotische Anämien.

BAAR u. STRANSKY: Klinische Hämatologie des Kindesalters. Leipzig u. Wien 1928. — BALDRIDGE and GREENE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 31, 1035 (1934). — BLACKFAN and WOLBACH: J. of Pediatr. 3, 679 (1933). — BOMFORD: Quart. J. Med., N. s. 7 (1938).

EULER, v. u. MALMBERG: (1) Z. physiol. Chem. 249, 85 (1937). — (2) Z. physiol. Chem. 252, 24 (1938). — (3) Z. physiol. Chem. 256, 243 (1938).

FILÒ: Fol. haemat. (Lpz.) 50, 21 (1933). — FOUTS, HELMER, LEPKOVSKY and JUKES: J. Nutrit. 16, 197 (1938).

GONNERMANN: Dtsch. med. Wschr. 1938 II, 1140. — GYÖRGY, ROBSCHET-ROBBINS and WHIPPLE: Amer. J. Physiol. 122, 154 (1938).

HEILMEYER u. PLÖTNER: Serumeisen und Eisenmangelkrankheit. Jena 1937.

KÖSSLER, MAURER and LOUGHLIN: J. amer. med. Assoc. 89, 768 (1927).

LERMANN and MEANS: Endocrinology 16, 533 (1932).

MAINZER u. JOEL: Acta med. scand. (Stockh.) 46, 535 (1938). — METTIER, MINOT and TOWNSEND: J. amer. med. Assoc. 85, 1089 (1930).

ROMINGER: Mercks Jber. 50, 34 (1937).

SEYDERHELM u. GREBE: Vitamine und Blut. Leipzig 1935. — SEYDERHELM u. TAMMANN: (1) Z. exper. Med. 57, 641 (1927). — (2) Z. exper. Med. 66, 557, (1929). — SHIMAZONO: Erg. inn. Med. 39 (1931). — SNAPPER, GROEN, HUNTER and WITTS: Quart. J. Med. 6, 195 (1937).

THAYER, MCKEE, MACCORQUODALE and DOISY: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 37, 417 (1937).

WERNER: Z. Konstit.lehre 17, 580 (1933). — WILLS and EVANS: Lancet 1938 II, 416.

8. Anämien des Kindesalters.

ABBOTT and ABBOTT: Amer. J. Dis. Childr. 49, 725 (1935). — ABT: Neugeborenenanämie. Amer. J. Dis. Childr. 43, 337 (1932). — ALBERS: Der Eisenstoffwechsel bei Mutter und Kind. (Gynäk. Klinik, Leipzig). (Monogr. im Druck.)

BAAR u. STRANSKY: Die klinische Hämatologie des Kindesalters. Leipzig u. Wien 1928. — BERNHEIM-KARRER: Ikterus gravis. Z. Kinderheilk. 58, 105 (1937). — BOEHNCKE: Z. Kinderheilk. 1939. — BRANDBERG: Neugeborenenanämie. Ref. Zbl. Kinderheilk. 33, 281 (1937).

DIAMOND, BLACKFAN and BATY: J. of Pediatr. 1, 269 (1932).

ECKLIN: Neugeborenenanämie, Erstbeschreibung. Mschr. Kinderheilk. 15, 425 (1919). — EMILE-WEIL: FANCONI-Anämie. Sang 12, 369 (1938).

FANCONI: (1) Jb. Kinderheilk. 1927, 117. — (2) Mschr. Kinderheilk. 68, 129 (1937).

- GITTINS: Zit. nach FANCONI. — GREENTHAL: Amer. J. med. Sci. **179**, 66 (1930).
 HERZ: Mschr. Kinderheilk. **40**, 1, 116 (1928). — HONECKER: Fetale Blutkrankheiten. Arch. Gynäk. **157**, 604 (1934).
 KLEINSCHMIDT: (1) Jb. Kinderheilk. **81**, 1 (1915). — (2) Jb. Kinderheilk. **83**, 95 (1916). — (2) Klin. Wschr. **1930 II**, 1951. — (4) Med. Klin. **1932 I**, 38. — (5) Konstitutionelle Anämien des Kindesalters. Ber. 2. hämatol. Tagg Pyrmont **1939**.
 LEHNDORFF: (1) Z. Kinderheilk. **56**, 423 (1934). — (2) Erg. inn. Med. **50**, 568 (1936). — (3) Erg. inn. Med. **52**, 611 (1937).
 MACKAY, H.: Arch. Dis. Childh. **8**, 145, 221 (1933). — MAGNUSSON, HENNING: Blutveränderungen bei Frühgeborenen. Uppsala 1935.
 OPITZ: (1) Erkrankungen des Blutes und der blutbereitenden Organe. Handbuch der Kinderheilkunde, herausgeg. von PFAUNDLER-SCHLOSSMANN, 4. Aufl., Bd. I. Berlin 1931. — (3) Ber. 2. hämatol. Tagg Pyrmont **1939**.
 PARSONS, HAWKSLEY and GITTINS: Arch. Dis. Childh. **8**, 159 (1933). — PASACHOFF and WILSON: Amer. J. Dis. Childh. **42**, 111 (1931). — PFAUNDLER: Pathologie des Blutes und der Blutungsbereitschaft. FEERS Lehrbuch der Kinderheilkunde, 12. Aufl. 1938.
 ROMINGER: Mschr. Kinderheilk. **68**, 156 (1937).
 SCHMIDT, M. B.: Grundlage der Kinderanämien. Mschr. Kinderheilk. **68**, 110 (1937). — SCHOLZ: Z. Kinderheilk. **58**, 73 (1937). — STÖLTZNER: Dtsch. med. Wschr. **1930 I**. — STRANSKY: (1) Z. Kinderheilk. **46**, 12, 23 (1928). — (2) Z. Kinderheilk. **51**, 229 (1931).
 WINTROBE and SHUMACKER: J. clin. Invest. **14**, 837 (1935).
 YLLPÖ: (1) Mschr. Kinderheilk. **65**, 174 (1936). — (2) Mschr. Kinderheilk. **69**, 410 (1937).

II. Die Hämoglobinurien.

- BARTA u. GÖRÖG: Virchows Arch. **273**, 266 (1929). — BATSCHWAROFF: Dtsch. med. Wschr. **1938 I**, 191. — BINGOLD: Z. klin. Med. **126**, 233 (1934). — BOLLINGER: Ärztl. Intell.bl. **1885**, 623. — BÜRGER: (1) Z. exper. Path. **10** (1912). — (2) Klin. Wschr. **1924 I**, 155. — (3) Klin. Wschr. **1925 I**, 283. — BURMEISTER: Z. klin. Med. **92**, 19, 134 (1921). — BYWATERS: Brit. med. J. **1941**, 4185.
 CAMUS: Zit. nach SCHELLONG. — CHAUFFARD et VINCENT: Semaine méd. **29**, 601 (1909). — CHVOSTEK: Über das Wesen der paroxysmalen Hämoglobinurie. Leipzig u. Wien 1894.
 DACIE, ISRAELS and WILKINSON: Lancet **1938 I**, 479. — DICKINSON: Trans. clin. Soc. Lond. **27**, 230 (1894). — DONATH: Z. klin. Med. **52**, 1 (1904). — DONATH u. LANDSTEINER: (1) Münch. med. Wschr. **1904 II**, 1590. — (2) Z. klin. Med. **58**, 173 (1906). — (3) Erg. Hyg. **7**, 184 (1925). — DRIGALSKI, W. v.: Über akute Porphyrie und Hämoglobinurie. Klin. Wschr. **1937 II**, 1779.
 EHRlich: Dtsch. med. Wschr. **1881 I**, 224.
 FÄHRAEUS u. BERGENHEM: Z. exper. Med. **97**, 555 (1936). — FEIGL: Biochem. Z. **76**, 88 (1916). — FEIGL u. QUERNER: Z. klin. Med. **83** (1916). — FLEISCHER: Berl. klin. Wschr. **1881 I**, 691. — FÖRSTER: Münch. med. Wschr. **1919 I**, 554.
 GÜNTHER: Münch. med. Wschr. **1923 I**, 517.
 HJUMANS VAN DEN BERGH: Berl. klin. Wschr. **1909 II**, 1251, 1609. — HOFF u. KELS: Dtsch. Arch. klin. Med. **160**, 177 (1928). — HOWARD, MILLS and TOWNSEND: Amer. J. med. Sci. **196**, 792 (1938). — HUBER, FLORAND, LIÈVRE et NÉRET: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **54**, 725 (1938).
 JEDLIČKA: (1) Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **13**, 449 (1920). — (2) Kongreßzbl. inn. Med. **22**, 228 (1922). — JEHL: Wien. klin. Wschr. **1913 I**, 325.
 KLEMPERER: Neue Deutsche Klinik, Bd. 4, S. 378. 1930. — KUMAGAI u. INOUE: Dtsch. klin. Wschr. **1912 I**, 361.
 LANG u. BRAUN: Z. klin. Med. **118**, 374 (1931). — LICHTHEIM: Über periodische Hämoglobinurie. Slg klin. Vortr. **1878**, 1147. — LOTZE: (1) Klin. Wschr. **1936 I**, 941. — (2) Erg. inn. Med. **52**, 277 (1937).
 MARCHIAFAVA: Boll. Acad. med. Roma **55**, 280 (1929). — MATSUO: Dtsch. Arch. klin. Med. **107**, 335 (1912). — McMUNN: Brit. med. J. **1883**, 1060. — MEYER, E.: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. VI/1, S. 586. 1928. — MEYER, E. u. EMMERICH: Münch. med. Wschr. **1908 II**, 2153. — MEYER-BETZ: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. **100**, 85 (1910). — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. **103**, 150 (1910). — MORO u. NODA: Münch. med. Wschr. **1909 I**, 545. — HUMME: Z. klin. Med. **138**, 334, 1940. — MUTSUMI NAMBATA: Dtsch. Arch. klin. Med. **156**, 272 (1927).
 PAL: Zbl. inn. Med. **24**, 601 (1903). — PAUL: Wien. Arch. inn. Med. **7**, 531 (1924). — PONFICK: Berl. klin. Wschr. **1883 I**, 389. — PORGES u. STRISOWER: Dtsch. Arch. klin. Med. **117**, 13 (1915). — PRIBRAM: (1) Wien. klin. Wschr. **1914 I**, 403. — (2) Wien. klin. Wschr. **1915 II**, 1401. — PRINGSHEIM: Münch. med. Wschr. **1912 II**, 1757.
 QUERNER: Zit. bei DRIGALSKI. Klin. Wschr. **1937 II**, 1779.
 RISAK: Z. klin. Med. **111**, 472 (1929). — ROSENBAACH: (1) Dtsch. med. Wschr. **1879 I**, 613. — (2) Berl. klin. Wschr. **1880 I**, 132. — ROSENTHAL: Z. klin. Med. **119**, 449 (1932).

- SALÉN: (1) Acta med. scand. (Stockh.) **62**, 521, 558 (1925). — (2) Acta med. scand. (Stockh.) **66**, 566 (1927). — (3) Acta med. scand. (Stockh.) **75**, 612 (1931). — SCHELLONG (1) Z. exper. Med. **34**, 82 (1923). — (2) SCHITTENHELM'S Handbuch der Krankheiten des Blutes, Bd. II, S. 595. 1925. — SCHMIDT: Dtsch. Arch. klin. Med. **91**, 225 (1907). — SCHURIG: Arch. f. exper. Path. **41**, 29 (1898). — SELBERG: Dtsch. med. Wschr. **1942 I**, 561. — VANNOTTI: Klinik und Pathogenese der Porphyrien. Erg. inn. Med. **49**, 337 (1935). — WIDAL, ABRAMI et BRISAUD: (1) Semaine méd. **1913**, 613. — (2) C. r. Soc. Biol. Paris **75 II**, 429 (1913). — (3) **173**, 207 (1921). — WHIPPLE, LIGHTY and HAVILL: J. of exper. Med. **55**, 603 (1932). — WHIPPLE, NEWMAN: J. of exper. Med. **55**, 637 (1932).

III. Die Polyglobulie und Polycythämie.

- Verzeichnis der älteren Literatur bei GAISBÖCK: Erg. inn. Med. **21**, 204 (1922). — HIRSCHFELD: Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, Bd. II. Berlin 1925. — NÄGELI: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 5. Aufl. Berlin 1931.

Geschichte und Definition.

- HIRSCHFELD: (1) Med. Klin. **1906 I**. — (2) Berl. klin. Wschr. **1907 II**, 1302. — NAUNYN u. MALASSEZ: Zit. nach GAISBÖCK. Erg. inn. Med. **21**, 220 (1922). — OSLER: (1) Amer. J. med. Sci. **1903**. — (2) Lancet, Jan. **1908**. — TÜRK: (1) Wien. klin. Wschr. **1902 I**, 163, 372. — (2) Wien. klin. Wschr. **1904 I**. — VAQUEZ: (1) C. r. Soc. Biol. Paris, Mai **1892**. — (2) C. r. Soc. Biol. Paris, März **1895**. — (3) C. r. Soc. Biol. Paris, Juli **1904**. — VIAULT: (1) C. r. Acad. Sci. Paris **111**, 917 (1890). — (2) C. r. Acad. Sci. Paris **112**, 295 (1891). — VOGEL: Virchows Arch. **1854**, 377.

1. und 2. Pseudopolyglobulie und symptomatische Polyglobulien.

- BASERGA: Policlinico, sez. med. **41**, 17 (1934). — BENICE: Dtsch. med. Wschr. **1906 II**. — BINET u. STRUMZA: Asphyktische Polyglobulie. Sang **9**, 927 (1937). — CANTACUZÈNE: Ann. Inst. Pasteur **1900**, 378. — COLLET et GALLANARDIN: Archives de Méd. März **1901**. — DITTMAR: Dtsch. med. Wschr. **1939 I**, 500. — ELTZE: Erythrocytosen und Erythramien in der Begutachtung. Mschr. Unfallheilk. **45**, Nr 11 (1938). — FALTA u. KAHN: Z. klin. Med. **74** (1911). — FRIEDMANN: (1) Med. Res. **84**, 701 (1913). — (2) Med. Res. **85**, 875 (1914). — GALÍNDEZ y SANQUINETTI: Rev. méd. lat.-amer. **19**, 1071 (1934). — GALLI: Med. contemp. **1**, 494 (1935). — GRAMS: Med. Klin. **1936 I**, 183. — GRAWITZ: Dtsch. Arch. klin. Med. **54** (1895). — GRUHN: Fol. haemat. (Lpz.) **49**, 268 (1933). — GÜNTHER: Dtsch. Arch. klin. Med. **165** (1929). — GUILLAIN, LEHELLE et GARCIN: (1) C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 515 (1931). — (2) Ann. Méd. **31**, 100 (1932). — HEILMEYER u. GINZBERG: Arch. f. Psychiatr. **97**, 719 (1932). — HEILMEYER, RECKNAGEL u. ALBUS: Z. exper. Med. **90**, 573 (1933). — HEYMANN u. BUSSEL: Handbuch der Kinderheilk. Bd. 26, S. 136. 1932. — HIRSCHFELD: Krankheiten des Blutes, Bd. II. 1925. — HITZENBERGER: (1) Wien. med. Wschr. **1932 I**, 537. — (2) Klin. Wschr. **1934 II**, 1345. — (3) Z. klin. Med. **129**, 778 (1936). — HOFF: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1928**, 40. — JAFFÉ: Übergang in Leukämie. Fol. haemat. (Lpz.) **49**, 51 (1933). — KORANYI: Fol. haemat. (Lpz.) **1906**, 677. — MEINER: Schweiz. med. Wschr. **1936 I**, 338. — MEULENGRACHT et PETRI: Sang **6**, 241 (1932). — MOSSE: Dtsch. med. Wschr. **1907 I**, 52. — ORTEN, UNDERHILL, MUGRAGE and LEWIS: J. of biol. Chem. **99**, 465 (1933). — OTTO: Übersicht über symptomatologische Polyglobulie. Dtsch. Arch. klin. Med. **178**, 453 (1936). — REIFENSTEIN: Polyglobulie und Leukämie. Amer. J. med. Sci. **197**, 215 (1939). — RENDU et WIDAL: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1899**, 528. — ROMBACH: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1**, 452 (1907). — ROSENOW: (1) Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **40** (1928). — (2) Z. exper. Med. **64** (1929). — SCHAROLD: Ärztl. Intell.bl. München **1883**, Nr 32. — SCHAUMANN u. ROSENQUIST: Zbl. inn. Med. **1896**, Nr 22. — SCHNEIDERBAUR: Polyc. u. Ulcus. Z. klin. Med. **133**, 474 (1938). — SECCO: Riforma med. **83** (1932). — SINGER: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. **175**, 355 (1933). — (2) Klin. Wschr. **1935 I**, 751. — UHLHORN: Klin. Wschr. **1932 II**, 2037. — VIAULT: l. c. bei Abschn. „Geschichte und Definition“. — WERNER: Mitt. Ges. inn. Med. Wien **1931**.

3. Die primäre idiopathische Polycythämia rubra vera.

Vorkommen, klinisches Bild und Blutveränderungen.

BALESTRIERI e CAMERA: Policlinico, sez. med. **46**, 36 (1939). — BECKER: Extremitätennekrose. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1260. — BIELING: Menière. *Med. Klin.* **1933 II**, 1410. — BLUMENTHAL: *Fol. haemat. (Lpz.)* **1905**, 664. — BOYD: Fettstoffwechsel. *Canad. med. Assoc. J.* **34**, 532 (1936). — BREDNOW: *Roentgenprax.* **5**, 732 (1933). — BROOKS: Blutmenge und Kreislauf. *Proc. roy. Soc. Med.* **29**, 1379 (1936).

CONIGLIO: Polycythaemie, Ulcus und Thrombophilie. *Arch. ital. Med. sper.* **5**, 417 (1939).

DALL'ACQUA e DE ANTONI: *Haematologica (Pavia)* **13**, 117 (1932). — DELHOUGUE, GOTSCHLICH u. FROBOESE: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **160**, 257 (1928). — DENECKE u. DOCKHORN: *Med. klin.* **1939 II**, 1654 (Übersicht). — DIJKSTRA u. HALBERTSMA: *Mscr. Kinder-geneesk.* **9**, 12 (1939).

ÉMILE-WEIL, ISCH-WALL, PERLÈS et ASCHKENAZY: *Sang* **13**, 96 (1939). — EPPINGER: Die hepatolienalen Erkrankungen. Berlin 1920. — EPPINGER u. CHARNAS: *Z. klin. Med.* **78**, 387 (1913).

FRANK, AUERBACH u. STANNER: Blutmenge. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1985.

GOLDSMITH: *Arch. int. Med.* **58**, 1041 (1936). — GOYENA u. COLOMBO: *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **97**, 559 (1939) (span.).

HAMILTON and MORSE: *Boston med. J.* **1912**, 963. — HEILMEYER: *Z. exper. Med.* **60**, 626 (1928). — HEILMEYER u. OTTO: *Z. exper. Med.* **77**, 144 (1931). — HEILMEYER u. RIEMSCHEIDER: *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.*, 42. Kongr. Wiesbaden **1930**. — HENNING u. KEILHACK: *Erg. inn. Med.* **56**, 372 (1939). — HIRSCH: *Radiology* **26**, 469 (1936). — HIRSCHFELD: *Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe*, Bd. 2. Berlin 1925. — HUTCHINSON: *Lancet*, März **1906**.

JEDWABNIK: *Inaug.-Diss.* Berlin 1913. — JÜRGENS u. BACH: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **176**, 626 (1934).

KAPLAN: *Radiology* **33**, 166 (1939). — KLEIN u. NONNENBRUCH: *Med. Klin.* **1932 I**, 264. — KOCH u. ROTHMANN: *Menière. Med. Klin.* **1933 I**, 320. — KÖSTER: *Münch. med. Wschr.* **1906 I**. — KRETSCHMER: *Z. Kinderheilk.* **40**, 225 (1925).

LAMI: Gastrogene Polycythämie. *Riforma med.* **1936**, 177. — LICHTENSTEIN u. LANDSBERG: *Z. klin. Med.* **118**, 1 (1931). — LOMMEL: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **92** (1908). — LÜDEKE: *Virchows Arch.* **293**, 218 (1934).

MOSSE: (1) *Dtsch. med. Wschr.* **1907 II**. — (2) *Z. klin. Med.* **79**, 431 (1914). — (3) KRAUSBRUGSCHS *Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie*, Bd. VIII.

NICOLAI: *Zbl. Path.* **59**, 81 (1933) (2 Fälle). — NORDENSON: *Hygiea (Stockh.)* **98**, 161 (1936). — NORMAN: *Amer. Heart. J.* **13**, 257 (1937).

PARENTI: *Riv. Clin. med.* **36**, 287 (1935). — PASCHKIS u. DIAMANT: *Arch. klin. Med.* **169**, 180 (1930). — PATRASSI e JONA: *Riv. Clin. med.* **37**, 166, 193 (1936).

ROHR: *Neue Deutsche Klinik*, 4. Erg.-Bd., S. 498. 1936. — ROSENTHAL and BASSEN: *Arch. int. Med.* **62**, 903 (1938).

SCHUIDEL: *Gaisböcksche Form. Med. Klin.* **1937 I**, 272. — SCHRETZ: *Fol. haemat. (Lpz.)* **57**, 110 (1937). — SECONDI, DE: *Kasuistik. Riforma med.* **1940**, 441. — SENATOR: *Z. klin. Med.* **60** (1906). — SEYDERHELM u. LAMPE: *Erg. inn. Med.* **27** (1925).

TISCHENDORF u. HERZOG: Übersicht über 14 Fälle. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **185**, 566 (1940).

WATSON: *Downey's Handbook of Hematology*, Sect. 35. 1938. — WEINER u. KAZNELSON: *Fol. haemat. (Lpz.)* **32**, 233 (1926). — WIELAND: *Z. Kinderheilk.* **38**, 647 (1924). — WILBUR and OCHNER: *Ann. int. Med.* **8**, 1667 (1935). — WINKELMANN and BURNS: *J. nerv. Dis.* **78**, 597 (1933).

Erblichkeit, Pathogenese und Therapie.

ADLERSBERG u. LEINER: *Z. exper. Med.* **98**, 398 (1936). — ANDERSEN, GEILL u. SAMUELSEN: (1) *Hosp.tid. (dän.)* **1938**, 933. — (2) *Acta med. scand. (Stockh.)* **97**, 547 (1938). — APITZ: *Allgemeine Pathologie der menschlichen Leukämien* (im Druck).

BARACH and McALPIN: *Sauerstoffmangeltheorie. Amer. J. med. Sci.* **185**, 178 (1933). — BARÁTH u. FÜLÖP: (1) *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1077. — (2) *Z. klin. Med.* **129**, 172 (1935). — BÉTHOUX u. MARCOULIÈS: *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **88**, 567 (1937). — BODANSKY, MARR and BRINDLEY: *Phenylhydrazinbehandlung. Amer. J. clin. Path.* **2**, 391 (1932). — BOECKELMANN: *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1936**, 5717. — BOYD: *Polycythämie und Ulcus duodeni. Amer. J. med. Sci.* **187**, 589 (1934).

CURSCHMANN: *Med. Klin.* **1923 I**.

DAVIS: *Amer. J. Physiol.* **122**, 397 (1938). — DIENST: *Dtsch. med. Wschr.* **1939 II**, 1848. — DITTMAR: *Dtsch. med. Wschr.* **1939 I**, 500. — DOLL u. ROTHSCHILD: *Klin. Wschr.* **1922 II**.

- EMILE-WEIL et MÉNÉTRIÉ: Sang **11**, 221 (1937). — ENGELKING: Dtsch. med. Wschr. **1910 II**. — EVENSEN: Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. **90**, 288 (1938).
- FALCONER: Ann. int. Med. **7**, 172 (1933). — FLAKS, HIMMEL et ZLOTNIK: Presse méd. **1938 II**, 1506. — FLEISCHACKER u. KLIMA: Z. klin. Med. **129**, 227 (1935). — FORKNER, McNAIR SCOTT and WU: As-Behandlung. Arch. int. Med. **51**, 616 (1933). — FRIEDEMANN u. DEICHER: Milzbehandlung. Klin. Wschr. **1929 I**, 404.
- GERMAIN GALLOU et GAUTRON: Erfolgreiche Behandlung durch Therapiebestrahlung des Magens. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III. s. **56**, 68 (1940). — GIFFIN and ALLEN: Amer. J. med. Sci. **185**, 1 (1933). — GÜTZEIT: (1) Münch. med. Wschr. **1922 II**. — (2) Klin. Wschr. **1922 II**, 1925. — (3) Dtsch. Arch. klin. Med. **141**, 30 (1923).
- HALSE: Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. **50**, 242 (1932). — HERZOG: (1) Dtsch. med. Wschr. **1936 I**, 960. — (2) Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 2012. — (3) Dtsch. med. Wschr. **1939 I**, 719. — HITZENBERGER: (1) Klin. Wschr. **1934 II**, 1345. — (2) Z. klin. Med. **126**, 495 (1934). — HOFHEINZ: Dtsch. Arch. klin. Med. **163**, 103 (1929). — HOLFELDER u. REISNER: Strahlenther. **47**, 274 (1933).
- ISRAEL and MENDELL: Gonadotropes Hormon. Endocrinology **21**, 123 (1937).
- JACOBS: Zit. nach KLEMPERER: Neue Deutsche Klinik, Bd. **9**, S. 123. 1932.
- KÄHLER: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1929**, 215, 224. — KAPLAN: Radiology **33**, 166 (1939). — KENNEDY: Phenylhydrazinbehandlung. Brit. med. J. Nr **3823**, 659 (1934). — KLEINER: Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 1872. — KRETSCHMER: Z. Kinderheilk. **40**, 225 (1925).
- LASCH: Med. Klin. **1933 I**, 615. — LETULLE et YACOEL: Arch. Mal. Cœur **17**, 65 (1924). — LICHTWITZ u. FRANKE: Klin. Wschr. **1929 I**, 17. — LUNEDI e LIESCH: Riv. Clin. med. **36**, 485 (1935).
- MAINZER u. HERSCH: Helvet. med. Acta **6**, 102 (1939). — MAJOR: J. Labor. a. clin. Med. **24**, 65 (1938). — MARSHALL: Amer. J. Physiol. **114**, 194 (1935). — MENTZINGER: Klin. Wschr. **1934 I**, 585. — MICHAELIDES: Wien. klin. Wschr. **1932 II**, 1250. — MINOT and BUCKMAN: Amer. J. med. Sci. **166**, 469 (1923). — MUSSIO-FOURNIER et LUSSICH-SIVI: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **49**, 121 (1933).
- NADLER and COHN: Amer. J. med. Sci. **108**, 41 (1939).
- OERTING and BRIGGS: J. amer. med. Assoc. **104**, 250 (1935).
- REIMANN u. BREUER: Z. klin. Med. **128**, 238 (1935). — REZNIKOFF, FOOT and BETHEA: Amer. J. med. Sci. **189**, 753 (1935). — ROTHMANN, STERN u. HAENE: Z. klin. Med. **123**, 620 (1933).
- SCHNEIDERBAUR: Z. klin. Med. **133**, 474 (1938). — SERAFINI: Neurohypophysäre Polyglobulien. Policlinico, sez. med. **47**, 307 (1940). — SGALITZER: Wien. klin. Wschr. **1935 I**, 675. SICILIANO: Strahlenerfolg in 1 Fall. Strahlenther. **65**, 100 (1939). — SIMON: Strahlenther. **65**, 424 (1939). — SPODARO and FORKNER: Arch. int. Med. **52**, 593 (1933). — STEALY: J. amer. med. Assoc. **98**, 1714 (1932). — STEPHAN: (1) Med. Klin. **1926 I**, 679. — (2) Klin. Wschr. **1930 I**, 1068. — STEPHENS and KALTREIDER: Ann. int. Med. **10**, 1565 (1937). — STONE, HARRIS and BODANSKY: Phenylhydrazinbehandlung. J. amer. med. Assoc. **101**, 495 (1933).
- TASCHENBERG: Dtsch. med. Wschr. **1921 II**. — TESCHENDORF: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1935**, 329. — TUCHFELD: Med. Klin. **1931 I**, 130.
- VAQUEZ et MOUQUIN: Presse méd. **1934 II**, 1065. — VOLHARD: Zbl. inn. Med. **57**, 342 (1936).
- WIELAND: Z. Kinderheilk. **38**, 647 (1924).

Erkrankungen des leukocyären und retikuloendothelialen Systems.

A. Die weißen Blutkörperchen und die Retikulumzellen.

Morphologie und Physiologie.

- AHLBORG: Verdauungsleukocytose nach Aminosäuren. Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **81**, 250 (1939). — ALDER: Atlas des normalen und pathologischen Knochenmarks. Berlin u. Wien 1939. — ANTONELLI: Policlinico **1914**. — ARNETH: (1) Arch. Gynäk. **74** (1904). — (2) Untersuchungen über Infektleukocytose. Z. klin. Med. **57** (1905). — (3) Qualitative Blutlehre. Bd. 3: Lymphatische Reaktion. Leipzig 1920. — (4) Qualitative Blutlehre. Bd. 4: Neutrophile Reaktion. Münster 1925/26. — (5) Spezielle Blutkrankheiten. Münster 1928. — ASCHOFF: (1) Morphologie des retikulo-endothelialen Systems. In SCHITTENHELM Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, Bd. II, S. 473. 1925. — (2) Referat über die Monocytenentstehung auf der 1. internat. Haemat.-Tagung Münster 1937. — ASHER: Med. Klin. **1931 I**, 757. — AUBERTIN u. BEAUJARD: Fol. haemat. (Lpz.) **6**, 31 (1908). — AUBERTIN et DELAMARRE: C. r. Soc. Biol. Paris **14**, 3 (1908). — AZZI: (1) Ref. Ber. Physiol. **18**, 94 (1923). — (2) Ber. Physiol. **15**, 151 (1923).
- BARTA: (1) Z. klin. Med. **111**, 268 (1929). — (2) Fol. haemat. (Lpz.) **41**, 1 (1930). — BEER: (1) Klin. Wschr. **1938 II**, 1935. — (2) Z. exper. Med. **105**, 53 (1939). — (3) Z. exper. Med. **106**, 67 (1939). — BEHR: (1) Nervenarzt **12**, 489 (1939). — (2) Z. klin. Med. **136**, 219 (1939). — BERGEL: (1) Münch. med. Wschr. **1909 I**. — (2) Münch. med. Wschr. **1910 II**. — (3) 30. Kongreßverh. inn. Med. Wiesbaden **1913**. — (4) Die Lymphocytose. Berlin 1921. —

(5) Dtsch. med. Wschr. **1923 I**. — BIAVA e LUCREZI: Fol. med. (Napoli) **26**, 89 (1940). — BLOOM: Ergebnisse der Züchtungsversuche von Blut und blutbildenden Organen. In Handbuch allgemeiner Haematologie, Bd. I, H. 2, S. 1179. 1933. — BOND: The Leukocyte in Health and Disease. London 1924. — BORCHARDT: (1) Arch. f. exper. Path. **137**, 45 (1928). — (2) Arch. f. exper. Path. **139**, 47 (1929). — BRANSCHIED u. EHRHARDT: Die Lymphocytenzellen des Gesunden. Klin. Wschr. **1939 II**, 1293. — BRAUNER u. GOTTLIEB: Roentgenstrahlenwirkung auf Knochenmark. Sang **13**, 963 (1939). — BÜNGELER: (1) Beitr. path. Anat. **76**, 181 (1926). — (2) Frankf. Z. Path. **34**, 350 (1926). — BUERKER: Die körperlichen Bestandteile des Blutes. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. VI. 1928.

CREMER u. SCHMIDT: Dtsch. Arch. klin. Med. **185**, 197 (1939).

DAS GUPTA: Indian J. med. Res. **26**, 947 (1939). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **102**, 131 (1940). — DENECKE u. JOSAM: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1927**, 323. — DICK: Das Blutbild des Gesunden. Diss. Jena 1941. — DIEKE, E.: Das weiße Blutbild von Berlin. Diss. Jena 1941. — DIRKS: Arch. Gynäk. **97**, 583 (1912). — DOWNEY u. WEIDENREICH: Arch. mikrosk. Anat. **80**, 306 (1912). — DUNGER: Münch. med. Wschr. **1910 I**, 37.

FALTA: Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin 1913. — FALUDI: Fol. haemat. (Lpz.) **59**, 357 (1938). — FERINGA: Pflügers Arch. **199**, 365 (1923). — FERINGA u. DE HAAN: Emigration der Leukocyten. Pflügers Arch. **197** (1922). — FERRATA: Le Emopatie. Milano 1918. — FLEISCHHACKER u. KLIMA: Münch. med. Wschr. **1937 I**, 661. — FLEISCHHACKER u. LACHNIT: Wien. klin. Wschr. **1939 II**, 645. — FLEISCHMANN: (1) Die physiologischen Lebenserscheinungen der Leukocytenzelle. Erg. Physiol. **27** (1928). — (2) Pflügers Arch. **210**, 612 (1925). — FORKNER: (1) J. of exper. Med. **49**, 323 (1929). — (2) J. of exper. Med. **52**, 385 (1930). — (3) J. of exper. Med. **58**, 1 (1934). — FREY: (1) Z. exper. Med. **2**, 38 (1913). — (2) Z. exper. Med. **3**, 416 (1914).

GÄNSSLEN: Weißes Blutbild. Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 505. — GLIMSTEDT: Zit. nach HELLMANN. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden **1935**, 172. — GLOOR: Die klinische Bedeutung der qualitativen Veränderungen der Leukocyten. Monographie 1929. — GOLDSCHIEDER u. JACOB: Z. klin. Med. **1894**, 25. — GRÄFF: Münch. med. Wschr. **1922 II**. — GUGGENHEIMER: Dtsch. Arch. klin. Med. **107**, 518 (1912).

HAAN, DE: (1) Pflügers Arch. **194**, 448 (1922). — (2) Pflügers Arch. **201**, 393 (1923). — HALBERSTÄEDTER u. SIMONS: Strahlenwirkungen. Handbuch der allgemeinen Haematologie, Bd. I/2, S. 1429. — HAMBURGER: Physikalisch-chemische Untersuchungen über Phagocytose. Wiesbaden 1912. — HEIDENHAIN: Pflügers Arch. **43** (1888). — HEILMEYER u. GINZBERG: Zentralnervöse Regulation des Blutes. Arch. f. Psychiatr. **97**, 719 (1932). — HEIMANN: Münch. med. Wschr. **1913 II**. — HEINEKE: (1) Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **14** (1904). — (2) Münch. med. Wschr. **1913 II**, 2657. — HELLMANN: 47. Kongreßverh. dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden **1935**, 164. — HENNING u. KEILHACK: Sternalpunktion. Erg. inn. Med. **56**, 372 (1939). — HESS: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. **138**, 330 (1922). — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. **141**, 151 (1923). — HIRSCHFELDER: Normale und pathologische Physiologie der Leukocyten. In Handbuch der allgemeinen Haematologie, Bd. I/1, S. 381. 1932. — HITTMAIR: (1) Z. klin. Med. **95**, 367 (1922). — (2) Z. klin. Med. **102**, 420 (1926). — HOEKSTRA: Zit. nach HOFF. Erg. inn. Med. **46** (1934). — HOFF: (1) Erg. inn. Med. **33** (1928). — (2) Fol. haemat. (Lpz.) **42**, 281 (1930). — (3) Vegetatives N. S. und Blut. In L. R. MÜLLERS Lebensnerven und Lebenstrieb, 3. Aufl., S. 345. 1931. — (4) Klin. Wschr. **1932 II**, 1751. — (5) Erg. inn. Med. **46**, 1 (1934). — (6) Sitzgsber. I. internat. Haemat.-Tagg Münster **1937**. — (7) Med. Welt **1938 I**. — HOFF u. BACHMANN: Jodophilie der Leukocyten. Klin. Wschr. **1939 II**, 981. — HOFF u. v. LINHARDT: (1) Z. exper. Med. **63**, H. 3/4 (1928). — (2) Klin. Wschr. **1932 II**, 1751. — HOFMEISTER: Arch. f. exper. Path. **22** (1887). — HOLLER, MELICHER u. REITER: Z. klin. Med. **100** (1924). — HOLMGREN: (1) Anat. Anz. **88**, 193 (1939). — (2) Z. Anat. **109**, 293 (1938). — HOPPE: Zentrale Leukocytenregulation. Z. Neur. **169**, 700 (1940). — HYNEK: Fol. haemat. (Lpz.) **7**, 103 (1909).

INTROZZI: In La Emopatie von A. FERRATA. Mailand 1935.

JORPES, HOLMGREN u. WILANDER: Z. mikrosk. anat. Forsch. **42**, 279 (1937).

KAEGI: Fol. haemat. (Lpz.) **25**, 105 (1920). — KAMINER: (1) Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1902, mit Diskussion. — (2) Z. klin. Med. **47** (1902). — KLIMA: Sternalpunktion und Knochenmarksbild bei Blutkrankheiten. Berlin u. Wien 1938. — KUGELMANN: Klin. Wschr. **1931 II**, 59. — KURBAYASHI: Tohoku J. exper. Med. **35**, 462 (1939).

LANG: Der lymphatische Apparat in seinen Beziehungen zur Blutzellbildung unter physiologischen, pathologischen und Versuchsbedingungen. In Handbuch der allgemeinen Haematologie, Bd. I/2, S. 895. 1933. — LIEBREICH: (1) Schweiz. med. Wschr. **1921 I**, 275. — (2) Eosinophile Granula. Klin. Wschr. **1923 I**, 194.

MARCHAND: Ref. über Retikuloendothel. Dtsch. path. Ges. **1913**. — MARDERSTEIG: Strahlenther. **64**, 311 (1939). — MARKOFF: Dtsch. Arch. klin. Med. **180**, 530 (1937). — MASUGI: Beitr. path. Anat. **76**, 397 (1926). — MAXIMOW: (1) Klin. Wschr. **1926 II**. — (2) Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. II, S. 232. 1927. —

MAY, LOTTE: Über das normale weiße Blutbild. Diss. Jena 1939. — MAYR u. MONCORPS: Virchows Arch. **264**, 774 (1927). — MCCUTCHEON: (1) Amer. J. Physiol. **66**, 180, 185 (1923). — (2) Amer. J. Physiol. **69**, 279 (1924). — METSCHNIKOFF: Die Lehre von der Phagocytose und deren experimentelle Grundlagen. KOLLE-WASSERMANN, 2. Aufl. Handbuch der Bakteriologie, Bd. II. — MICHELAZZI u. DE PENZI: Lymphdrüsenpunktion. Bull. Soc. med.-chir. Pisa **7**, 128 (1939). — MOLTINI: Zit. nach HOFF. Haematologica (Pavia) **10**, 517 (1929). — MOMMSEN: Theorie der Färbung mit besonderer Berücksichtigung der Haematologie. Handbuch der allgemeinen Haematologie, Bd. II/1, S. 29. 1933. — MORO: Arch. Kinderheilk. **40** (1910). — MÜLLER, A. H.: Z. klin. Med. **134**, 264 (1938). — MÜLLER, E. F.: Handbuch der allgemeinen Haematologie, Bd. I/2, S. 735. — MÜLLER u. JOCHMANN: (1) Münch. med. Wschr. **1906 II**. — (2) Kongreßverh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1907.

NETTLESHIP: Amer. J. clin. Path. **10**, 265 (1940). — NEUFELD: Bakteriotropine und Opsonine. In KOLLE-WASSERMANN, 3. Aufl., Bd. 2. — NEUFELD u. LÖWENTHAL: Phagocytose. In Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, herausgeg. von BETHE-BERGMANN, Bd. XIII. — NEUMANN: Chemie der Leukocyten. In Handbuch der allgemeinen Haematologie, Bd. I/1, S. 339. 1932. — NIELSEN: Klin. Wschr. **1930 I**, 299. — NORDENSON: (1) Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. **78**, 185 (1936). — (2) Acta path. scand. (Københ.) **15**, 362 (1938). — (3) Studies on bone marrow from sternal puncture. Stockholm 1935.

PAPPENHEIM: Morphologische Haematologie. Leipzig 1919. — PETRY: (1) Wien. klin. Wschr. **1908 II**, 1360. — (2) Biochem. Z. **38**, 92 (1912). — PFUHL: Referat über die Monocytenfrage auf der 1. internat. Haemat.-Tagg Münster 1937. — PHILIPSBORN, v.: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. **145** (1924). — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. **146**, H. 5/6 (1925). — (3) Klin. Wschr. **1926**. — (4) Dtsch. Arch. klin. Med. **160**, H. 5/6 (1928). — (5) Fol. haemat. (Lpz.) **41**, H. 1/2 (1930). — (6) Dtsch. Arch. klin. Med. **168** (1930). — (7) Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. **108**, 192 (1940).

REGELSBERGER u. KINKELIN: Z. exper. Med. **101**, 307 (1937). — ROHR: (1) Knochenmarksmorphologie des menschlichen Sternalpunktats. Klin. Fortbild. Neue Deutsche Klinik, 4. Erg.-Bd. 1936. Berlin u. Wien 1937. — (2) Helvet. med. Acta **5**, H. 5 (1938). — (3) Das menschliche Knochenmark. Leipzig 1940. — ROSENOW: (1) Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden **1928**. — (2) Z. exper. Med. **64**, 452 (1929).

SABIN, DOAN and CUNNINGHAM: (1) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **21** (1924). — (2) Contrib. to Embryol. **1925**, Nr 82. — SAHEKI: J. med. Coll. Keijo **10**, 37 (1940). — SATO: (1) Peroxydasereaktion. Kongreßzbl. inn. Med. **51**, 775 (1928). — (2) J. Chosen med. Assoc. **29**, Nr 5 (1939). — SCHILLING, V.: (1) Das Blutbild und seine klinische Verwendung, 9. u. 10. Aufl. Jena 1933. — (2) Monocytenreferat auf der 1. internat. Haemat.-Tagg Münster 1937. — SCHITTENHELM u. EHRHARDT: (1) Z. exper. Med. **45**, 75 (1925). — (2) Z. exper. Med. **46** (1925). — SCHITTENHELM, WEICHARDT u. GRIESSHAMMER: Z. exper. Path. u. Ther. **10** (1912). — SCHLESINGER: Leukocytose durch Bakterien. Z. Hyg. **35** (1900). — SCHNEIDER: (1) Arch. f. Hyg. **75** (1912). — (2) Z. Bakt. **6** (1914). — SCHNEIDER u. HURLER: Arch. f. Hyg. **81** (1913). — SCHOEN u. BERCHTOLD: Arch. f. exper. Path. **105**, 63 (1925). — SCHRENKER u. SCHLECHT: Z. klin. Med. **76**, 77 (1912). — SCHRIDDE: Zit. nach NAEGELI. Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 5. Aufl. 1931. — SCHULTEN: Die Sternalpunktion als diagnostische Methode. Leipzig 1937. — SCHULTZE, W. H.: (1) Münch. med. Wschr. **1909**. (2) Zbl. path. Anat. **28**, Nr 1 (1917). — SCHULZ, E.: Beitr. path. Anat. **21** (1911). — SCHWYZER: Biochem. Z. **60** (1914). — SEEMANN: (1) Beitr. path. Anat. **85**, 303 (1930). — (2) Zit. nach ASCHOFF. Monocytenreferat der 1. internat. Haematol.-Tagg Münster 1937. — SEGERDAHL: Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. **64** (1935). — STAHEL: Schweiz. med. Wschr. **1939 I**, 333. — STOCKINGER: Erg. inn. Med. **45**, 214 (1933). — STODTMEISTER: Fol. haemat. (Lpz.) **61**, 155 (1938). — SUNDERMANN: Kongreßverh. dtsh. Ges. inn. Med. **1938**, 313.

TEMPKA u. KUBICZEK: Splenogramm. Fol. haemat. (Lpz.) **60**, 18 (1938). — THADDEA u. BAKALOS: Kongreßverh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden **1929**, 404. — TISCHENDORF: Dtsch. Arch. klin. Med. **183**, 448 (1939). — TRAUTMANN: Fol. haemat. (Lpz.) **63**, 325 (1940). — TREVISINI: Arch. ital. Med. sper. **5**, 657 (1939). — TUDORANU: Toxische Lymphocytenveränderungen. Bull. Acad. Méd. Rom **8**, 504 (1939).

WALLBACH: Erg. inn. Med. **44**, 434 (1932). — WEIL-EMILE, ISCH-WALL et PERLÈS: La Ponction de la rate. Paris 1936. — WIEBEL u. KUNSTREICH: Klin. Wschr. **1940 II**, 914. — WILLIAMS: Amer. J. Path. **15**, 377 (1939). — WRIGHT: Studien über Immunisierung. Jena 1911.

ZANGEMEISTER u. WAGNER: Dtsch. med. Wschr. **1902 II**. — ZEN, SHOMO: J. Chosen med. Assoc. **30**, 173 (1940). — ZOLLIKOFER: Inaug.-Diss. Bern 1899. — ZONDEK u. KOEHLER: Klin. Wschr. **1926 I**, 876.

B. Die Pathologie des leukocytären Systems.

I. Die pathologischen reaktiven Leukocytenverschiebungen.

BECKING: Mschr. Kindergeneesk. **6**, 17 (1936). — BELUFFI: Giorn. Clin. med. **20**, 1065 (1939). — BRUGSCH: Dtsch. Arch. klin. Med. **170**, 537 (1931). — BRUMLIK u. SIKL: Fol. haemat. (Lpz.) **43**, 1 (1931). — BÜCHLER HANS: Z. med. Klin. **140**, 56 (1941).

- CATTANEO: Haemat. Arch. **12**, 263 (1931). — CREMER: Dtsch. Arch. klin. Med. **184**, 519 (1939). — CREMER u. SCHMIDT: Dtsch. Arch. klin. Med. **185**, 197 (1939).
- DALLA PALMA: Policlinico, sez. med. **38**, 605 (1931). — DOLFINI: Atti Soc. med.-chir. Padova **11**, 719 (1934).
- FORKNER u. Mitarb.: Clin. med. J. **51**, 609 (1937).
- GERSTENBERG: Dtsch. Arch. klin. Med. **185**, 62 (1940). — GIFFIN: Amer. med. J. Sci. **158**, 618 (1919). — GRANZNER: Fol. haemat. (Lpz.) **63**, 217 (1939). — GROTE u. FISCHER-WASELS: Münch. med. Wschr. **1929 II**, 2040.
- HARRISON: Amer. med. J. Sci. **179**, 208 (1930). — HEGLER: Dtsch. Arch. klin. Med. **183**, 1 (1938). — HEMMERLING u. SCHLEUSINGER: Dtsch. Arch. klin. Med. **157**, 309 (1927). — HOMMA: Virchows Arch. **233**, 11 (1921).
- ISHIHARA: J. Chosen med. Assoc. **29**, Nr 3/4 (1939).
- LENHARTZ: Beitr. klin. Tbk. **79**, 501 (1932). — LÖFFLER: Klin. Wschr. **1935 I**, 297.
- MAYR u. MONCORPS: Virchows Arch. **264**, 774 (1927). — MÜLLER, A. H.: Leukaemoide Reaktion bei Magenkarzinom. Klin. Wschr. **1938 II**, 1755. — MÜLLER, E. F.: Handbuch der allgemeinen Hämatologie, Bd. I/2, S. 735.
- PANTON: Diskuss. J. roy. Nav. med. Serv. **18**, 131 (1932).
- REINWEIN u. RÖSING: Beitr. Klin. Tbk. **92**, 413 (1938). — ROMANO and GEIGER: Digitalis eosinophilie. Amer. Heart J. **11**, 742 (1936). — ROSEGGER: Z. exper. Med. **87**, 730 (1933).
- SATO: J. Chosen med. Assoc. **29**, Nr 5 (1939). — SCHILLING, V.: Das Blutbild, 9. u. 10. Aufl. 1933. — SCHWEERS: Z. klin. Med. **135**, 258 (1938). — SMITH and BENNER: Amer. Heart J. **7**, 182 (1931).
- WALLBACH: Probleme der Leukocytose. Erg. inn. Med. **44**, 434 (1932) (Gesamtliteratur zur Leukocytosefrage). — WEISSENRIEDER: Erbarzt **1935**, 81. — WENSE: J.kurse ärztl. Fortbildg **31**, 27 (1940). — WIECK: Dtsch. Arch. klin. Med. **171**, 640 (1931). — WOLLENBERG: Monocytenfrage. Z. klin. Med. **95** (1922).
- ZEN: J. Chosen med. Assoc. **30**, 173 (1940).

II. Konstitutionelle morphologische Leukocytenanomalien.

- ALDER: (1). Internat. Hämatol.-Tagg Münster 1937. — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. **183**, 372 (1939). — ALIEFF u. RECHERS: Klin. Wschr. **1936 II**, 1522.
- BURGER: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1932**, 5342.
- DIETZEL: Diss. Erlangen 1935. — HUBER, W.: Schweiz. med. Wschr. **1939 I**, 556. — HUËT: (1) Maandschr. Kindergeneesk. **1**, 4 (1932). — (2) Klin. Wschr. **1932 II**, 1264.
- JORDANS: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1932**, 5338.
- KOKUBO: Tohoku J. exper. Med. **36**, 1 (1939) (Japan. Fälle).
- LEITNER: Fol. haemat. (Lpz.) **60**, 329 (1938). — LEITNER u. GUGELOT: Acta Davos **1938**, No 18. — LEITNER u. v. LEEUWEN: Klin. Wschr. **1935 I**, 17. — LORENZ: Diss. Berlin 1937.
- PELGER: Verslg nederl. Ziektkundige Vereenig. 1930. Zit. nach HUËT.
- SCHILLING, V.: (1) Dtsch. med. Wschr. **1933 I**, 724. — (2) Med. Welt **1936 I**, 113. — STAHEL: Schweiz. med. Wschr. **1937 I**, 308. — STODTMEISTER: Dtsch. Arch. klin. Med. **179**, 159 (1936).
- TISCHENDORF: Fol. haemat. (Lpz.) **62**, 254 (1939).
- UNDRITZ: (1) Schweiz. med. Wschr. **1933 I**, 286. — (2) Schweiz. med. Wschr. **1934 I**, 10. — (3) Dtsch. med. Wschr. **1937 II**, 1686. — (4) Fol. haemat. (Lpz.) **56**, 422 (1937). — (5) Kongreßzbl. inn. Med. Wiesbaden **1938**, 307. — (6) Schweiz. med. Wschr. **1939 II**, 1177.
- ZÜNDEL: (1) Fol. haemat. (Lpz.) **56**, 1 (1935). — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. **179**, 150 (1936).

III. Die infektiöse Mononukleose.

(Gesamtliteratur bis 1932 bei LEHNDORFF u. SCHWARZ.)

- BAILY, G. H. and RAFFEL: J. clin. Invest. **14**, 228 (1935). — BALGAIRES u. CHRISTIANSEN: Serologie, Übersicht. Paris méd. **1939 I**, 493. — BEER: J. clin. Invest. **15**, 591 (1936). — BEEUWKES: Negativer Ausfall der Paul- und B.-Reaktion. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1939**, 149. — BERGHE et LIENSSENS: (1) C. r. Soc. Biol. (Soc. belge Biol.) **130**, 279 (1939). — (2) C. r. Soc. Biol. (Soc. belge Biol.) **132**, 90 (1939). — BERGHE, LIENSSENS et KOVACS: C. r. Soc. Biol. (Soc. belge Biol.) **131**, 156 (1939). — BERNSTEIN: Wa-R-Reaktion. Amer. J. med. Sci. **196**, 79 (1938). — BLAND: Brit. J. exper. Path. **12**, 311 (1931). — BUNNEL: Amer. J. med. Sci. **186**, 346 (1933). — BUTT u. FOOD: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **80**, 90 (1935).
- CATHALA, AUCÉPY u. SÉGUIN: 1 Fall mit Ikterus. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **55**, 831 (1939). — CHEVALLIER: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **52**, No 21 (1928). — CRÄMER: Klin. Wschr. **1938 I**, 563.

DAVIDSOHN: J. amer. med. Assoc. **108**, 289 (1937). — DEICHER: Z. Hyg. **106**, 561 (1926). — DEMANCHE: Blutbild und serologische Reaktion. Sang **13**, 680 (1939). — DEUSSING: Erstbeschreibung der anginösen Form. Dtsch. med. Wschr. **1918 I**, 513. — DOWNEY u. STASNEY: Fol. haemat. (Lpz.) **54**, 417 (1936). — DURUPT: Presse méd. **1937 II**, 1219.

FOORD and BUTT: Serologie. Amer. J. clin. Path. **9**, 448 (1939). — FREEMANN: Amer. med. Assoc. Bull. **106**, 1888 (1936). — FRIEDEMANN u. BEER: Dtsch. med. Wschr. **1933 I** 440. — FRIEDEMANN u. ELKELES: Monocytenangina. Dtsch. med. Wschr. **1931 I**, 1097.

GLANZMANN: Jb. Kinderheilk. **124**, 250 (1929). — GOUNELLE u. FOLLIN: Fall mit neg. serol. Reaktion. Sang **13**, 676 (1939). — GSELL: Meningitisfälle. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **94**, 14 (1938).

HANGANATZIU: C. r. Soc. Biol. Paris **81**, 1457 (1924). — HATZ: Amer. J. clin. Path. **8**, 39 (1938). — HEGLER: Ther. Gegenw. **1939**, H. 12 (Übersicht). — HELLAND-HANSEN: Serodiagnostik. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **97**, 395 (1939). — HOLLER: Die lymphatische Reaktion, Übersicht. Med. Welt **1940 I**, 315, 344. — HENNING: Med. Klin. **1930 I**, 542. — HENNING u. KEILHACK: Ergebnisse der Sternalpunktion. Erg. inn. Med. **56**, 372 (1939).

JAGIC: (Übersicht) Wien. klin. Wschr. **1935 I**, 5.

KALK, H.: Dtsch. Mil.arzt **2**, 201 (1937). — KLIMA: Sternalpunktion und Knochenmarksbild bei Blutkrankheiten. Berlin u. Wien 1938. — KRISTENSEN: (1) Hosp.tid. (dän.) **1938**, 1081. — (2) Acta path. scand. (Københ.) Suppl. **37**, 339 (1938).

LASSEN u. THOMSEN: Ugeskr. Laeg. (dän.) **1940**, 774. — LEHNDORFF u. SCHWARZ: (1) Das Drüsenfieber, Gesamtliteratur bis 1932. Erg. inn. Med. **42**, 775 (1932). — (2) Erg. inn. Med. **43**, 1 (1932). — LEITNER: 2 Fälle mit Sternalpunktion. Schweiz. med. Wschr. **1940 I**, 117. — LONGCOPE: Amer. J. med. Sci. **164**, 781 (1922). — LUDEWIGS: H. D.-Reaktion. Inaug.-Diss. Hamburg 1937.

MARKOFF: Dtsch. Arch. klin. Med. **179**, 113 (1936). — MARSHALL: Kasuistik. Amer. J. clin. Path. **9**, 298 (1939).

NYFELDT: (1) Fol. haemat. (Lpz.) **47**, 1 (1932). — (2) Kongreßzbl. inn. Med. **65**, 374 (1932). — (3) Kongreßzbl. inn. Med. **96**, 365 (1938).

OLESEN: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **75**, 343 (1934). — OSGOOD: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **85**, 114 (1936).

PAUL u. BUNNEL: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **65**, 374 (1932). — PFEIFFER, E.: (1) Jb. Kinderheilk. **29**, 257 (1889). Erstbeschreibung. — (2) Kongreßzbl. inn. Med. **1908**, 539. — PIETZONKO: Meningitis serosa. Dtsch. med. Wschr. **1939 II**, 1384. — POOLE and FINDLAY: J. Army med. Corps **66**, 145 (1936). — PONS u. JULIANELLE: 1 Fall mit Listerella. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **40**, 360 (1939).

ROHR: Neue Deutsche Klinik, 4. Erg.-Bd., S. 498. 1936. — ROSENAL u. WENKEBACH: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **71**, 109 (1933).

SADUSK: Positive Luesreaktion bei i. M. J. amer. med. Assoc. **112**, 1682 (1939). — SAPHIR: Wa-R-Reaktion. Amer. J. clin. Path. **9**, 306 (1939). — SCHIER, PARNET u. BERNIER: Serologie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **55**, 846 (1939). — SCHITTENHELM: Lehrbuch der inneren Medizin. Kapitel Blutkrankheiten. — SCHMIDT u. NYFELDT: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **96**, 364 (1938). — SCHULTEN: Lehrbuch der klinischen Hämatologie. Leipzig 1939. — SCHULTZ, W.: (1) Lymphoidzellige Angina. Handbuch der inneren Medizin, Bd. I, S. 141. — (2) Dtsch. med. Wschr. **1922 II**, 1495. — (3) Die Erkrankungen der Gaumenmandeln. Berlin 1925. — (4) Med. Klin. **1939 II**, 1507. — SIGON: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **76**, 46 (1934). — SPRUNT and EVANS: Hopkins Hosp. Bull. **31**, 410 (1920). — STEFF u. WENDT: Dtsch. med. Wschr. **1930 I**, 645. — STUART, WELCH, CUNNINGHAM and BURGESS: Arch. int. Med. **54**, 199 (1934). — SYAAR-SELJESAETER: 1 Fall mit Icterus. Nord. med. Ark. (schwed.) **1939**, 3517.

TIDY: Thom. Hosp. Rep. **2**, 104 (1937). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **95**, 542 (1938). — TIDY and MORLEY: Lancet **1923 II**, 205. — TRÉMOULIÈRES, LEREBoullet u. DURET: Kasuistik, ein tödlicher Fall mit Sepsis. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **55**, 690 (1939).

WAWERSIG: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **94**, 594 (1938). — WISING, P. J.: Übertragung auf Affen. Acta med. scand. (Stockh.) **98**, 328 (1939). — WOLF: H. D.-Reaktion. Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 94.

IV. Leukämien.

1. Allgemeines.

(Historisches und Statistisches.)

BENNET: Edinburgh med. J., Oct. 1846.

CURSCHMANN: Med. Wschr. **1935 I**, 285.

DOBBERSTEIN: 2. Haemat.-Tagg Pyrmont 1939 S. 19. — DOBBERSTEIN u. O. SEIFRIED: Leukosen der Haustiere. 13. internat. tierärztl. Kongr. Zürich-Interlaken 1938, H. 7, S. 31.

EICHHORST: Dtsch. Arch. klin. Med. **61**, 519 (1898). — ENGELBRETH-HOLM, J.: (1) Klin.

- Wschr. 1935 II, 1677. — (2) Erg. der Leukoseforsch. Erg. inn. Med. 56, 267 (1939).
 FORKNER: Leukaemia and allied disorders. New York: Macmillan 1938.
 HIRSCHFELD: Leukämie und verwandte Zustände. In SCHITTENHELMs Handbuch der Krankheiten des Blutes, Bd. I, S. 209. Berlin 1925.
 JACOB, CARLHEINZ: Ein Beitrag zur Kenntnis der Ätiologie und Symptomatologie der Leukämien. Inaug.-Diss. Jena 1939.
 KRUMBHAAR, E. B.: J. amer. med. Assoc. 106, 286 (1936).
 LEAVELL: Amer. J. med. Sci. 196, 329 (1938). — LIMBECK, v.: Klinische Pathologie des Blutes, 1896, 2. Aufl.
 MINOT, BUCHMANN and ISAACS: J. amer. med. Assoc. 82, 1489 (1924). — MOSLER: Pathologie und Therapie der Leukämie, 1872.
 NEUMANN: Virchows Arch. 207, 379 (1912). — NIELSEN: Acta radiol. (Stockh.) 13, 385 (1932).
 ROSENTHAL and HARRIS: J. amer. med. Assoc. 104, 702 (1935).
 SCHOLTZ: Anämisches Vorstadium. Fol. haemat. (Lpz.) 45, 352 (1931). — STAGEL-SCHMIDT: Fol. haemat. (Lpz.) 51, 50 (1933).
 VIRCHOW, R.: Friepies Notizen Nov. 1845. 1. Mitt.: „Weißes Blut“. 2. Mitt.: „Weißes Blut und Milztumoren“. Med. Ztg 1846, Nr 34—36. — VOGEL: Fall von Leukämie. Dorpater med. Jb. 4 (1851).
 WILLI: Leukosen im Kindesalter. Berlin: S. Karger 1936.

2. u. 3. Wesen und Ätiologie.

- ANDRES u. SHIWAGO: Fol. haemat. (Lpz.) 48, H. 1/2 (1933). — APITZ, K.: (1) Med. Welt 1940 I, 85. — (2) Allgemeine Pathologie der menschlichen Leukämien. Erg. Path. 35, 1 (1940). — ARDASHNIKOV: J. of Hyg. 37, 286 (1937). — ARNSPERGER: Münch. med. Wschr., 1905 I, 9. — ASKANAZY: Übersicht über Wesen der Leukämien. Schweiz. med. Wschr. 1940 I 1. u. 29.
 BANTI: Über Leukämien. Zieglers Zbl. Pathol. 15, 1 (1904). — BARNES and SISMAN: Amer. J. Canc. 37, 1 (1939). — BERNARDINI u. CIONI: Zellatypien bei übertragl. Hühnerleukämie. Fol. haemat. (Lpz.) 64, 190 (1940). — BICHEL, J.: Dauerzüchtung und Übertragung von Leukämiezellen. Z. Krebsforsch. 48, 92 (1938). — BÜNGELER: (1) Klin. Wschr. 1932 II, 1977. — (2) Frankf. Z. Path. 44, 202 (1933).
 CARPENTER and MACCARTY: J. amer. med. Assoc. 107, 844 (1936). — CURSCHMANN: Famil. Leukämie. Klin. Wschr. 1936 I, 185.
 DALAND and ISAACS: J. of exper. Med. 46, 53 (1927). — DECASTELLO, A.: Famil. Leukämie. Med. Klin. 1939 II, 1255. — DELORE et BORGOMANO: J. Méd. Lyon 9, 227 (1928). — DOBBERSTEIN: (1) Tierleukosen. Ref. Tagg dtsch. Haemat.-Ges. Pyrmont 1939. — (2) Med. Welt 1940 I, 189.
 ELLERMANN u. BANG: Experimentelle Leukämie bei Hühnern. Z. Hyg. 63, 231 (1909). — EMILE-WEIL: (1) Presse méd. 33, 1297 (1925). — (2) Benzol-leukämie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 48, 193 (1932). — (3) Sang 11, 548 (1937). — ENGELBRETH-HOLM u. O. FREDERIKSEN: Acta path. scand. (Stockh.) Suppl. 37, 145 (1938).
 FALCONER: Amer. J. med. Sci. 186, 353 (1933). — FUJITA, A.: Biochem. Z. 197, 175 (1928). — FURTH, J.: J. of exper. Med. 58, 253 (1933). — FURTH u. FURTH: Amer. J. Canc. 34, 169 (1938). — FURTH, J. and O. B. FURTH: Amer. J. Canc. 28, 54 (1936). — FURTH and KAHN: Amer. J. Canc. 31, 276 (1937). — FURTH, SEIBOLD and RATHBONE: Amer. J. Canc. 19, 521 (1933).
 GLOOR, W.: Münch. med. Wschr. 1930 I, 1096. — GOTTLIBE: Familiäre Leukämie. Münch. med. Wschr. 1938 I, 140.
 HEIBERG: Die leukämischen und leukotischen Atypien und Geschwülste und das Wesen der Leukämie. Leipzig 1933. — HELLY: (1) Die haematopoetischen Organe in ihren Beziehungen zur Pathologie des Blutes. Wien: Alfred Hölder 1906. — (2) Handbuch der speziellen und pathologischen Anatomie, herausgeg. von HENKE-LUBARSCHE, Bd. I/2, S. 1015. Berlin 1927. — HIRSCHFELD: (1) Berl. klin. Wschr. 1902 II. — (2) Berl. klin. Wschr. 1906 II. — HITTMAIR: Fol. haemat. (Lpz.) 47, 230 (1932).
 JELKE: Acta paediatr. (Stockh.) 27, 87 (1939).
 KREBS, RASK-NIELSEN u. WAGNER: (1) Acta radiol. (Stockh.) Suppl. 10 (1930). — (2) Hosp.tid. (dän.) 73, 111, 139 (1930). — KRESS, v.: Die Leukämien im Rahmen allgemein pathologischer Probleme. Dtsch. Arch. klin. Med. 179, 266 (1936).
 LAUB, R.: Familiäre Leukämie. Schweiz. med. Wschr. 1939 I, 71. — LAUBRY et MARCHAL: Sang 6, 780 (1932). — LIGNAC: Krkh.forsch. 9, 403 (1932).
 MACDOWELL: J. Hered. 28, 131 (1937). — MACDOWELL, POTTER and VICTOR: Amer. Rep. Dpt. Genetics, Carnegie Inst. Washington 1935, 44. — MAINGOT, GIRARD et BOUSSER: Sang 12, 569 (1938). — MEYER u. HEINEKE: Dtsch. Arch. klin. Med. 88, S. 435 (1907). —

MOESCHLIN u. K. ROHR: Klinische und morphologische Gesichtspunkte zur Auffassung der Myelose als Neoplasma. *Erg. inn. Med.* **57**, 723 (1939). — MOHR, W.: Familiäre Leukämie. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 I**, 704. — MORAWITZ: *Münch. med. Wschr.* **1936 II**, 2073. — MORTON and MIDER: *Science (N. Y.)* **87**, 327 (1938).

NANTA: Endemisches Auftreten. *Province méd.*, 7. Sept. **1912**. — NEUMANN: *Arch. Heilk.* **151**, 441 (1874). — NIELSEN: *Acta radiol. (Stockh.)* **13**, 385 (1932).

PENATI e VIGLIANI: *Rass. Med. appl. Lav. industr.* **9**, 345 (1938). — PETRI, G.: *Acta path. scand. (Københ.)* **10**, 330 (1933). — PINEY: Neoplastische Natur der Leukämien. *Amer. J. med. Sci.* **169**, 691 (1925).

RIBBERT: *Dtsch. med. Wschr.* **1907 I**, 329. — RICHTER and MACDOWELL: *Physiologic. Rev.* **15**, 509 (1935). — ROTHE, MEYER u. ENGELBRETH-HOLM: *Acta path. scand. (Københ.)* **10**, 380 (1933).

SABRAZÈS, BIDEAU et GLANNÈS: Benzol-leukämie. *Gey. Sci. méd. Bordeaux* **1937**, No 22, 25, 43, 46. — SCHMIDT, M. B.: Blutzellenbildung in Leber und Milz. *Beitr. path. Anat.* **11**, (1892). — SCHRIDDE: *Ref. Naturforsch. Verslg. Köln*, 11. Okt. 1908. — SPINDLER, H. v.: *Klin. Wschr.* **1939 II**, 1211. — STEINER: Familiäre Leukämie. *Münch. med. Wschr.* **1822 II**, 133. — STERNBERG: Leukosarkomatose. *Wien. klin. Wschr.* **1908 I**, 475. — STORTI: Übersicht über experimentelle Leukosen. *Fol. haemat. (Lpz.)* **63**, 294 (1940). — STORTI u. BROTTO: Pathogenese der übertragbaren Hühnerleukämie. *Fol. haemat. (Lpz.)* **63**, 1 (1939). — STORTI u. MAZZODRA: Leukämieviruszüchtung. *Fol. haemat. (Lpz.)* **64**, 30 (1940).

VEIL, W. H.: *Der Rheumatismus*. Stuttgart 1939.

WEIL siehe bei EMILE-WEIL. — WEITZ: *Klin. Wschr.* **1938 II**, 1579. — WISEMAN, B. K.: (1) *J. of exper. Med.* **53**, 499 (1931). — (2) *J. amer. med. Assoc.* **107**, 2016 (1936). — WÜLLENWEBER, G.: Familiäre Leukämie. *Dtsch. med. Wschr.* **1937 I**, 488.

ZIEGLER: Experimentelle und klinische Untersuchungen über Histogenese der myelotischen Leukämie. Jena 1906.

4. Die klinischen Bilder.

Chronische Leukämien.

ALTHOFF: *Hippokrates* **1939**, 601. — AMBO u. NAKAMURA: *Beitr. path. Anat.* **103**, 165 (1939). *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **102**, 573 (1940).

BARKER: *South. med. J.* **14**, 437 (1921). — BLUM: Priapismus. *Wien. klin. Wschr.* **1906 II**. BLUMER and GORDINIER: *Med. News*, 31. Oct. **1903**. — BOGGS u. GUTHRIE: *Zit. nach HIRSCHFELD*. In *Krankheiten des Blutes*, Bd. I. 1925. — BOROS u. KORÉNYI: *Z. klin. Med.* **118**, 697 (1931).

CREMER: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **184**, 519 (1939). — CURSCHMANN, H.: *Therapie der Leukämien*. 21. Sitzgsber. nordwestdtsh. Ges. inn. Med., Juni **1935**, 40.

DALE, T.: *Acta radiol. (Stockh.)* **19**, 539 (1938). — DELHOUGNE: *Brun's Beitr.* **104**. (1917). — DOCK: Infekte und Leukämie, gegensätzliche Beeinflussung. *Amer. J. med. Sci.* **1904** (Lit.). — DOUB and HARTMANN: *J. amer. med. Assoc.* **105**, 942 (1935). — DOWNY u. NORDLAND: *Fol. haemat. (Lpz.)* **62**, 1 (1939). — DUSTIN: *Bull. Acad. Méd. Belg.* **6**, 3, 510

EMILE-WEIL, ISCH-WALL et PERLÈS: *Bull. Sci. méd. Hôp. Paris*, III, s. **54**, 1812 (1939). — EPSTEIN: *Strahlenther.* **28**, 799 (1928). — EPSTEIN u. McEACHERN: *Hautleukämie*. *Arch. int. Med.* **60**, 867 (1937).

FERRATA: *Le emopatie*. Mailand 1935. — FORKNER, TENG, CHU and COCHRAN: *Eosinophile Leukämie*. *Chin. med. J.* **51**, 609 (1937). — FURNESS and STEBBING: *Lancet*, 23. Sept., **1911**.

GINGOLD: *Bull. Acad. Méd. Roum.* **8**, 382 (1939). — GLOGGENGIESSER: *Fol. haemat. (Lpz.)* **61**, 72 (1938). — GOTTRON: *Hautleukämie*. *Med. Klin.* **1937 I**, 373, 404. — GRAFF, U.: *Frankf. Z. Path.* **52**, 197 (1938). — GROAT, WYATT, ZIMMER and FIELD: *Amer. J. med. Sci.* **191**, 457 (1936).

HALLE: *Diss. Breslau* **1929**. — HAMMESFAHR: *Zbl. Chir.* **1923**, Nr 44. — HENNING u. KEILHACK: *Ergebnisse der Sternalpunktion*. *Erg. inn. Med.* **56**, 372 (1939). — HERMAN: *Lancet*, 12. Oct. **1901**. — HEWER: *J. of Path.* **45**, 383 (1937). — HIRSCHFELD, H.: *Leukämie und verwandte Zustände*. SCHITTENHELM; *Krankheiten des Blutes*, Bd. I, S. 241. 1925. — HIRSCHLAF: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **62**, 314 (1899). — HOLZKNECHT: *Kongreßzbl. inn. Med.* **50**, 107 (1928).

JAGIC u. SPENGLER: *Dtsch. Ges. inn. Med.* **1930**. — JOACHIM: *Mastzellenleukämie*. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **87** (1908). — JONG, DE: *Kasuistik*. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1940**, 1301. — JURUKOFF: 1 Fall von chronisch lymphatischer Leukämie mit über 1 Million Lymphocyten. *Z. klin. Med.* **136**, 810 (1939).

KÄMMERER u. WEISSHAAR: *Klin. Wschr.* **1938 I**, 840. — KAZNELSON: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **128** (1928). — KLEIN u. v. NOORDEN: *Zit. nach HIRSCHFELD*. *Handbuch der Krankheiten des Blutes*, Bd. I, S. 261. 1925. — KLEMM: *Leukämischer Priapismus*. *Inaug.-Diss. Marburg* 1863. — KLEWITZ u. SCHUSTER: *Zit. nach NAEGELI*. *Blutkrankheiten*, 5. Aufl., S. 460. 1931. — KLIMA: *Wien. Arch. inn. Med.* **24** 277 (1934). — KLIMA u. SEYFRIED: *Lymphatische Leukämien unter dem Bilde der thrombopenischen Purpura, haemolytischen*

bzw. aplastischen Anämie und Agranulocytose. Wien. Arch. inn. Med. **30**, 1 (1937). — KRÜCKENMEYER: Zbl. Path. **75**, 1 (1940). — KUNSTMANN: Zellpreßsaftbehandlung. Hippokratens **1937**, 296.

LAZARUS: Myeloische Leukämie. In NOTHNAGEL'S Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie **8**, 111 (1901). — LEAVELL: Amer. J. med. Sci. **196**, 329 (1938). — LIEBREICH: Dtsch. Klin. **13** (1861). — LINDEBOOM: Acta med. scand. (Stockh.) **95**, 388 (1938). — LINDNER: Dtsch. Arch. klin. Med. **85**, 211 (1906). — LINDT: Korresp. bl. Schweiz. Ärzte **1907**, Nr 21. — LOPEZ FERNANDEZ et FUSTE: Arch. de Med. int. **4**, 185 (1939).

MCCOWEN and PARKER: Eosinophile Leukämie. J. roy. Nav. med. Serv. **18**, 131 (1932). — MCGAVRAN: Ann. int. Med. **12**, 396 (1938). — MATTHAEUS, H.: Beitr. path. Anat. **101**, 189 (1938). — MILCHNER: Z. klin. Med. **37** (1899). — MINOT: J. of exper. Med. **1922**. — MINOT, BUCHMANN and ISAACS: J. amer. med. Assoc. **82**, 1489 (1924). — MONTES, F. V.: Med. Klin. **1939 I**, 249. — MORELLI e D'AMBROSIO: Haematologica (Pavia) **20**, 253 (1939). — MÜLLERN, v. u. GROSSMANN: Beitr. path. Anat. **52**, 276 (1912).

NOORDEN, v.: Zit. nach HIRSCHFELD. In SCHITTENHELM'S Krankheiten des Blutes, Bd. I. **1925**. — NORDENSON: Histologisches und quantitatives Studium des normalen und pathologischen Knochenmarks. Hygiea (Stockh.) **96**, 193 (1934).

OTT: Virchows Arch. **297**, 548 (1936).

PARADE u. VOEGT: Hautleukämie. Dtsch. Arch. klin. Med. **185**, 265 (1939). — PIERINI u. DECO: Hautleukämie. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **96**, 406 (1938) (span.).

REITANO: Fol. haemat. (Lpz.) **2** (1920). — RICCI: Policlinico, sez. med. **1922**, fasc. 6. — ROEISEN, E.: Ugeskr. Laeg. (dän.) **1939**, 387. — ROEMHELD: Dtsch. Arch. klin. Med. **182**, 75 (1938). — ROHR: Neue Deutsche Klinik, Bd. 14, S. 498.

SACK, G.: Dtsch. Arch. klin. Med. **185**, 192 (1939). — SAEMISCH: Klin. Mbl. Augenheilk. **7**, 305 (1669). — SÄNGER: Schwangerschaft bei Leukämie. Arch. Gynäk. **33**, 161 (1888). — SALZER: Leukämischer Priapismus. Berl. klin. Wschr. **1919 I**. — SCHRADER, W.: Med. Welt **1939 II**, 1056. — SCHULTEN: Med. Klin. **1936 I**, 490. — SCHWAB and WEISS: Amer. J. med. Sci. **189**, 766 (1935). — SCHWARZ: Z. Heilk. **1901**, H. 11. — SCOTT: Proc. roy. Soc. Med. **32**, 1429 (1939). — STODTMEISTER u. BÜCHMANN: Serumeisen bei chronischen Leukämien. Klin. Wschr. **1939 II**, 1365. — STEINBRINCK: Fol. haemat. (Lpz.) **59**, 351 (1938). — STEPHENS: Akute eosinophile Leukämie. Amer. J. med. Sci. **189**, 387 (1935). — STERNBERG: (1) Wien. klin. Wschr. **1920 I**, 553. — (2) In HENKE-LUBARSCH'S Handbuch der speziellen, pathologischen Anatomie und Histologie. Berlin 1926. — STORTI: Dtsch. Arch. klin. Med. **180**, 612 (1937).

TESCHENDORF: Ganzbestrahlung. Dtsch. Ges. inn. Med. **1935**, 329. — THOMSEN, STIG u. PLUM: Eosinophile Leukämie. Acta med. scand. (Stockh.) **101**, 116 (1939). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **102**, 440 (1940). — TOUW u. GRAAFLAND: Acta med. scand. (Stockh.) **102**, 124 (1939). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **102**, 572 (1940). — TROEMNER u. WOHLWILL: Neurologische Befunde bei Leukämie. Z. Nervenheilk. **100**, 233 (1927) (Lit.). — TSCHOPP: (1) Schweiz. med. Wschr. **1939 I**, 146. — (2) Fol. haemat. (Lpz.) **61**, 319 (1939).

WEINER u. KAZNELSON: Fol. haemat. (Lpz.) **32**, 233 (1926). — WINWARTER: (1) Priapismusoperation. Le Scalpel, 20. Febr. 1910. — (2) Fol. haemat. (Lpz.) **11**, 2 (1911).

ZADEK: Fol. haemat. (Lpz.) **51**, 1 (1934). — ZANATY: (1) Medulläre Lymphadenose. Virchows Arch. **292**, 356 (1934). — (2) Virchows Arch. **294**, 80 (1935).

Akute Leukämien und tumorbildende Formen.

APITZ: (1) Die neoplastische Natur der menschlichen Leukämien. Med. Welt **1940 I**, 85. — (2) Allgemeine Pathologie der menschlichen Leukämien (Lit.). Erg. Path. **35**, 1 (1940). ARNETH: (1) Die speziellen Blutkrankheiten im Lichte der qualitativen Blutlehre, Bd. II. Münster 1930. — (2) Auerstäbchen bei akuter Leukämie. Fol. haemat. (Lpz.) **62**, 145 (1939). — AUBERTIN: Semaine méd. **1905 I**, 277.

BICKEL: Acta med. scand. (Stockh.) **104**, 578 (1940). — BORCHARDT: Med. Klin. **1930 I**, 341. — BRANNAN: Chloroma. Bull. Hopkins Hosp. **38**, 189 (1920). — BÜNGELER: Klin. Wschr. **1932 II**, 1977.

COOKE: (1) Amer. J. Dis. Childr. **44**, 1153 (1932). — (2) J. of Pediatr. **13**, 651 (1938).

ECKEL, P.: Med. Klin. **1929 I**. — EICHHORST: Dtsch. Arch. klin. Med. **61**, 519 (1898).

FLEISCHHACKER u. SEYFRIED: Wien. Arch. inn. Med. **30**, 177 (1937). — FORCONI u. CARERE COMES: Tumorbildende Leukämien. Haematologica (Pavia) **22**, 187 (1940). — FORKNER: Leukemia and allied disorders. New York 1938. — FRAENKEL: Dtsch. med. Wschr. **1895 I**, 639, 712. — FRUGONI: Berl. klin. Wschr. **1908 II**, 1081.

GALLINA, E.: Haemocytoblastenleukämie mit Thrombose der Vena cava inf. Haematologica (Pavia) **20**, 735 (1939). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **102**, 628 (1940). — GEISSLER, H.: Panmyelophthuse oder megaloblastische Reaktion. Fol. haemat. (Lpz.) **62**, 68 (1939). — GEISSLER, H. u. WURM: Tuberkulose und Myeloblastose, Kasuistik. Klin. Wschr. **1939 II**, 1212. — GRUFFINI, P.: Myeloblastenleukämie mit zahlreichen Erythroblasten. Policlinico,

sez. pat. 1939, 1415. — GLOOR: Geheilte „Myeloblastenleukämie“. Münch. med. Wschr. 1930 I, 1096. — GORDIN, R.: Acta psychiatr. (Københ.) 11, 227 (1936). — GOSAU: Fol. haemat. (Lpz.) 52, 271 (1934).

HAGIO: Acta Scholae med. Kioto 23, 126 (1939). — HEMMERLING u. SCHLEUSINGER: Dtsch. Arch. klin. Med. 157, 309 (1927). — HENNING: Dtsch. Arch. klin. Med. 178, 538 (1936). — HERZ: Die akute Leukämie. KRAUS-BRUGSCHS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, Bd. 8, S. 343. Berlin 1920. — HITTMAIR: (1) Retikuloendotheliale Beteiligung bei Myelosen. Fol. haemat. (Lpz.) 39, 248 (1929). — (2) Akute Myelose mit monocytoiden Zellformen. Fol. haemat. (Lpz.) 42, 271 (1930). — (3) Fol. haemat. (Lpz.) 44, 20 (1931).

JONES: Lancet 1940 I, 174.

KANDEL: Chlorom. Arch. int. Med. 59, 691 (1937). — KOCEN, M. (Akute Myeloblastenleukämie mit monocytoiden Zellen): Sang 13, 813 (1939). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 102, 246 (1940). — KRUMMEL u. STODTMEISTER: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. 179, 268 (1936). — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. 179, 273 (1936).

LACHNIT: Wien. klin. Wschr. 1939 II. — LECÈNE: Operativ geheiltes Chlorom. Bull. Soc. mat. Chir. Paris 53, 1328 (1927). — LEHNDORFF: (1) Chlorom. Erg. inn. Med. 6, 221 (1910). — (2) KRAUS-BRUGSCHS spezielle Pathologie und Therapie, Bd. VIII, S. 573. 1920. — LENHARTZ, H.: Beitr. klin. Tbc. 66, 244 (1927).

MAXIMOW: Bindegewebe und blutbildende Gewebe. v. MÖLLENDORFFS Handbuch der mikroskopischen Anatomie. Berlin 1928. — MICHELI: Minerva med. 1936 I, 249. — MILHIT, FOUQUET et DELORT: Akute subleukämische Leukämie mit Darm- und Gelenkerscheinungen. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. 55, 89 (1939). — MILLER u. SEYMOUR: Leukopenische Myeloblastenleukämien. Amer. J. med. Sci. 196, 621 (1938). — MOESCHLIN u. ROHR: Klinische und morphologische Gesichtspunkte zur Auffassung der Myelose als Neoplasma. Erg. inn. Med. 57, 723 (1940) (Literaturübersicht).

NORDENSON: Sang 12, 605 (1938).

PAPPENHEIM: Morphologische Haematologie. Leipzig 1920. — PONS: Rev. méd. Barcelona 22, 83 (1934).

QUATTRIN: Haemocyto-blastenleukämie. Clinica 4, 798 (1938).

RIETTI, F.: Übersichtsreferat über akute Leukämien. Erg. inn. Med. 54, 397 (1938) (Vollständiges Lit.-Verz.). — ROEMHELD: Dtsch. Arch. klin. Med. 182, 75 (1938). — ROHR: Das menschliche Knochenmark. Leipzig 1940.

SABRAZÈS et SARIE: Angines lymphomonocytaires, Agranulocytoses, Leucémies leucopéniques. Paris: Masson & Cie 1935. — SALTJKOW: Verh. dtsch. path. Ges. 13, 241 (1909). — SAUER: Virchows Arch. 215, 341 (1914). — SCHAEFER: Dtsch. Arch. klin. Med. 151, 191 (1926). — SCHMIDT, M. B.: Die Verbreitungswege der Carcinome und die Beziehung generalisierter Sarkome zu den leukocytären Neubildungen. Jena: Gustav Fischer 1903. — SCOTT: Proc. roy. Soc. Med. 32, 1429 (1939). — SIEGMUND: Beitr. path. Anat. 103, 431 (1939). — STERNBERG: (1) Wien. klin. Wschr. 1908 I, 475. — (2) Wien. klin. Wschr. 1911 II, 1623. — STODTMEISTER: Dtsch. Arch. klin. Med. 179, 163 (1937). — STURSBURG: Dtsch. Arch. klin. Med. 114, 292 (1914).

THADDEA u. BAKALOS: Dtsch. med. Wschr. 1939 I, 668. — TISCHENDORF: Übersicht über Myeloblastenleukämie. Dtsch. Arch. klin. Med. 185, 479 (1940).

VEIL, W. H.: Der Rheumatismus und die streptomycotische Infektion, 1939. — VIDARI u. BELTRAMETTI: Paramyeloblastenleukämie mit Lymphdrüsenanschwellungen. Haematologica (Pavia) 19, 863 (1938). — VOIT u. LANDES: Klin. Wschr. 1938 I, 885. — VOTH, G.: Fol. haemat. (Lpz.) 62, 184 (1939).

WASHBURN: Geheiltes lokalisiertes Chlorom. Amer. J. Dis. Childr. 39, 330 (1930). — WEIL, H.: Myeloblastenleukämie mit Querschnittsmyelitis. Klin. Wschr. 1939 I, 547. — WOLFF: Agranulocytose und Myeloblastenleukämie bei 2 Geschwistern. Fol. haemat. (Lpz.) 44, 38 (1931).

ZIEGLER: Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Histogenese der myelischen Leukämie. Jena 1906.

C. Die Pathologie des retikuloendothelialen Systems.

I. und II. Symptomatische Retikulum-Reaktionen und Lymphogranulomatose.

ALLODI: Abdominelle Lymphogranulomatose. Arch. ital. Med. Appar. diger. 8, 407 (1939). — ARKIN, J.: Amer. J. med. Sci. 171, 669 (1926). — ARZT: (1) Acta dermatovener. (Stockh.) 1, 365 (1920). — (2) Acta dermatovener. (Stockh.) 6, 16 (1925). — (3) Dermat. Wschr. 1930 II, 1145. — AYROSA, PESSOA u. CORREA: Zit. nach STERNBERG. Erg. Path. 30 (1936).

BABAANTZ: La granulomatose maligne. Genève 1928. — BAKER and MANN: Guy's Hosp. Rep. 89, 83 (1939) (Übersicht). — BARASCIUTTI: Diagn. e Tesnica Labor., Bd. 8, S. 481 (1937). — BARBIERI: Gordontest. Klin. Wschr. 1939 II, 1394. — BEITZKE: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. X. 1934. — BENDA: Verh.

dtsh. path. Ges. 7, 131 (1904). — BÉNÈSI: Zbl. Hals- usw. Heilk. 14, 462 (1930). — BIELING, R.: Erzeugung der Antikörper. Handbuch der pathogenen Mikroorgane, herausgeg. von KOLBE, KRAUS, UHLENHUTH, 1927. — BINGOLD: (1) Münch. med. Wschr. 1933 I, 1156. — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. 182, 338 (1938). — BINI: Gastrointestinale Lymphogranulomatose. Pathologica (Genua) 32, 89 (1940). — BLOCH: Lymphogranulomatose nach Trauma. Inaug.-Diss. Marburg 1931. — BOIS, DU: Sang 11, No 4 (1937). — BOTTALIGO: Haematologica (Palermo) 15, 701 (1934). — BRAITENBERG: Virchows Arch. 302, 63 (1938). — BRANDT: (1) Virchows Arch. 272, 400 (1929). — (2) Frankf. Z. Path. 46, 508 (1934). — BRASS, K.: Frankf. Z. Path. 54, 47 (1939/30). — BRUN: Arch. Mal. Coeur 22, 666 (1929). — BRUNNER: Wien. klin. Wschr. 1925 II, 930. — BUDAY: Klin. Wschr. 1930 I, 426. — BUKOWSKI: Münch. med. Wschr. 1938 II, 2021. — BURNAM: J. amer. med. Assoc. 87, 1445 (1926). — BUŠNI: Virchows Arch. 268, 614 (1928).

CHEVALLIER et BERNARD: La maladie de Hodgkin. Paris 1932. — CHIOLERO: Oesophagus lymphogranulomatose. Ann. d'Anat. path. 12 (1935). — CIECHANOWSKI: Virchows Arch. 303, 206 (1938). — COMANDO, H. N.: Arch. Surg. 30 (1935). — CORONINI: Beitr. path. Anat. 80, 405 (1928). — CRACIUM, GASPAS u. URSU: Keine Beziehungen der Lymphogranulomatose zur Tuberkulose. Arch. ruom. Path. expér. 11, 143 (1938). — CRISTOFANETTI: Roentgentherapie. Ann. Radiol. e fisica Med. 12, 547 (1938).

DAUTWITZ: Strahlenther. 25, 375 (1927). — DOMAGK, G.: RES und Infektion. Virchows Arch. 253, 594 (1924). — DUDITS: (1) Z. Krebsforsch. 40, 229 (1934). — (2) Beitr. path. Anat. 92, 59 (1934).

EBHARDT: Klinische Übersicht. Med. Klin. 1939 II. — EBSTEIN: Lg. = „chronisches Rückfallfieber“. Berl. klin. Wschr. 1887 II, Nr 31. — EDWARD: Gordontest. Lancet 1938 I, 936. — EFSKIND: Acta chir. scand. (Stockh.) 80, 317 (1938). — EPSTEIN, E.: Histiocytenaktivierung. Virchows Arch. 273, 89 (1929). — L'ESPÉRANCE: J. of Immun. 15, 123 (1928). — EUGÈNIS: Les manifestations cérébromédullaires de l'adénie eosinophilique prurigène. Lyon 1929.

FARKAS: Med. Klin. 1927 II, 1581. — FEER: Zbl. Kinderheilk. 123, 145 (1929). — FEJGIN u. PLONSKIER: Krkh.forsch. 9, 278 (1932). — FLEISCHACKER u. LACHNIT: Wien. klin. Wschr. 1939 II. — FOULON: Le placenosalagique de la lymphogranulomatose. Paris 1932. — FRAENKEL: Lymphomatosis granulomatosa. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. I/1, S. 356. 1926. — FRAENKEL u. MUCH: (1) Münch. med. Wschr. 1901 I, 685. — (2) Z. Hyg. 67, 159 (1910). — FRIEDEMANN and ELKELES: Brit. med. J. 1933 II, 1110. — FROBÖSE: Beitr. path. Anat. 77, 363 (1927).

GAMNA u. PINO: Gastrointestinale Lymphogranulomatose. Arch. ital. Mal. Appar. diger. 8, 312 (1939). — GAUPP: Z. exper. Med. 105, 255 (1939). — GEBAUER: Dtsch. Arch. klin. Med. 185, 273, 338 (1939). — GÉRONNE: Ärztl. Sachverst.ztg. 33, 243 (1927). — GILBERT, R.: (1) Bestrahlungstechnik und -erfolge. J. belge Radiol. 22, 577 (1938). — (2) J. belge Radiol. 28, 327 (1939). — GILBERT, BABAIAZI u. KADRUKA: Acta radiol. (Stockh.) 15 (1934). — GILBERT et SLUYS: J. Radiol. e Electrol. 17 (1933). — GILBERTI: Gordontest. Sperimentale 93, 514 (1939). — GIORDANO, G.: Bestrahlungserfolge. Radiol. med. 26, 429 (1939). — GOERKE: Z. Laryng. usw. 18, 303 (1929). — GOIA, DANIELLO et HANGALUTZ: Arch. méd.-chir. Appar. respirat. 10 (1935). — GORDON: (1) Brit. med. J. 1933 I, 641. — (2) Proc. roy. Soc. Med. 27, 1035 (1934). — (3) Lancet 1936 I, 65. — GORDON, GOW and ROLLESTON: Brit. Encyclopaedia of Med. Pract., Vol. VI, p. 523. 1937. — Gow: Proc. roy. Soc. Med. 27 (1934). — GRAEFF: (1) Klin. Wschr. 1935 I, 325. — (2) Dtsch. med. Wschr. 1935 I, 450. — GROSS: Beitr. path. Anat. 39, 405 (1906). — GRUMBACH: Frankf. Z. Path. 31, 530.

HAEFON, v.: Roentgentherapie der Lymphogranulomatose. Bruns' Beitr. 169, 663 (1939). — HAGEN: Lymphogranulomatose des Nervensystems. Los Angeles neur. Soc., Vol. II, p. 20. 1937. — HARBITZ: Acta path. scand. (Københ.) 6, 356 (1929). — HEIDER, K.: Knochenlymphogranulomatose. Z. klin. Med. 136, 240 (1939). — HELMEYER u. STÜWE: Klin. Wschr. 1938 II, 925. — HEINE, LAUER u. MUMME: Beitr. path. Anat. 104, 57 (1940). — HENN: Lymphogranulomatose der Lunge. Dtsch. Tbk.bl. 1938, H. 10. — HENNING u. KEILHACK: Erg. inn. Med. 56, 372 (1939). — HEISSEN: Klin. Wschr. 1923 II, 1640. — HELLMANN: 47. Kongreßverh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1935, 164. — HERSCHER, H.: Amer. J. Roentgenol. 35 (1936). — HERZ: (1) Wien. Arch. inn. Med. 24, 427 (1934). — (2) Klin. Wschr. 1935 I, 300. — HIRSCHFELD, H.: Lymphogranulom. SCHITTENHELM'S Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. Berlin 1925. — HODGKIN: Med.-chir. Transact. 17, 68 (1832). — HÖVELBORN: Arch. f. Dermat. 166, 136 (1932). — HOLLER: Wien. med. Wschr. 1923 II, 1279.

INTROZZI: (1) Haematologica (Palermo) 13 (1932). — (2) I granulomi. Milano 1933. — (3) Riv. Path. e Clin. Tbc. 2 (1933).

JACOB, LEBLOIS et MAYER: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 53 (1937). — JANZ: Beitr. klin. Chir. 23, 287 (1899). — JOSSELIN DE JONG: Frankf. Z. Path. 31, 54 (1925). — JUBÈS: Z. Tbk. 71, 17 (1934).

- KAUFMANN: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 9. u. 10. Aufl., Bd. II, Teil 2 (Lit.). — KAZUELSON u. JUNGHAGEN: Magenlymphogranulomatose. Wien. Arch. inn. Med. **1923**. — KING: Gordontest. Thom. Hosp. Rep., II. s. 3, 68 (1938). — KLIMA: (1) Wien. klin. Wschr. **1929 II**, 1626. — (2) Wien. klin. Wschr. **1931**. — KLIMA u. FLEISCHACKER: Münch. med. Wschr. **1937 I**, 661. — KLIMA, R.: Sitzgsber. I. internat. Haemat.-Tagg Münster-Pyrmont **1937**, 92. — KLINGE: (1) Virchows Arch. **278**, 438 (1930). — (2) Virchows Arch. **279**, 1 (1930). — (3) Virchows Arch. **281**, 701 (1931). — (4) Der Rheumatismus. München 1933. — KÖRNYEY: Klin. Wschr. **1932 II**, 1445. — KORÁNYI: Klin. Wschr. **1930 I**, 426. — KREIBIG: Zbl. path. Anat. **54**, 109 (1932). — KREN: (1) Arch. f. Dermat. **125**, 561 (1919). — (2) Arch. f. Dermat. **130**, 549 (1921). — KRETSCHMER: Ärztl. Sachverst.ztg **1934**, 1310. — KRETZ: Fol. haemat. (Lpz.) **41**, 356 (1930). — KÜCKENS: Beitr. path. Anat. **80**, 135 (1928).
- LAUBRY et MARCHAL: Presse méd. **40**, 1397 (1932). — LEUCUTIA: Amer. J. Sci. med. **188** (1934). — LIEBEGOTT: Z. exper. Med. **105**, 241 (1939). — LIGNAC: Krkh.forsch. **9**, 125 (1931).
- MANKIN: Arch. klin. Chir. **176**, 744 (1933). — MARKOFF, N.: Dtsch. Arch. klin. Med. **180**, 530 (1937). — MARTINOLLI: Arch. Pat. e. Clin. med. **8**, 395. — MASCHER: Acta med. scand. (Stockh.) **70**, 1 (1929). — McHEFFEY and PETERSON: J. amer. med. Assoc. **102**, 521 (1934). — MICHON: Fiebrerrhythmus. Presse méd. **1938 I**, 506. — MIRCOLI: Policlinico, sez. med. **46**, 44 (1938). — MITTELBACH: Zbl. path. Anat. **55**, 49 (1932). — MOLAN: Amer. J. Canc. **21** (1934). — MOOLTEN: Amer. J. Canc. **21**, 253. — MORAWITZ u. DENECKE: Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Blutkrankheiten, Bd. 4. 1926. — MOUSSON: (1) Inaug.-Diss. Zürich 1929. — (2) Acta dermato-vener. (Stockh.) **10**, H. 3 (1929). — MÜLLER, K.: Med. Welt **1937**.
- NEGRI u. MIERCET: Zbl. Bakter. **68**, 292 (1913). — NICOLAEFF u. ZIMMER: Z. Kinderheilk. **48**, 678 (1929). — NORDENSON, N. G.: (1) Acta path. scand. (Københ.) **15**, 362 (1938). — (2) Acta med. scand. (Stockh.) **100**, 507 (1939).
- PALTAUF: Wien. klin. Wschr. **1929 I**, 437. — PALTAUF u. ZUMBUSCH: Arch. f. Dermat. **118**, 699 (1914). — PEIRCE, JACOX and HILDRETH: Amer. J. Roentgenol. **36** (1936). — PEL: Fiebertverlauf. Berl. klin. Wschr. **1885 I**. — PELCÉ et MASSOT: Primäre Knochenlymphogranulomatose. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **55**, 372 (1939). — PESSIN and POHLE: Amer. J. Canc. **34**, 220 (1938). — POPPER: Med. Klin. **1933 II**, 1644. — PRIESEL u. WINKELBAUER: Virchows Arch. **262**, 749 (1926). — PUTSCHKOWSKY: Zbl. Hals- usw. Heilk. **37**, 312 (1935).
- RATKÓCZY: Pathologie und Therapie der Lymphogranulomatose. Leipzig 1940. — RISAK: Wien. klin. Wschr. **1929 I**, 124. — ROHR: (1) Knochenmarksmorphologie des menschlichen Sternalpunkts. Klin. Fortbildg **4**, 498 (1936). — (2) Bluteiweißkörper und Knochenmarksreticulum. Helvet. med. Acta **5**, 544 (1938). — (3) Das menschliche Knochenmark. Leipzig: Georg Thieme 1940. — ROOYEN, VAN: (1) Brit. med. J. **1933 I**, 50, 644. — (2) Brit. med. J. **1933 II**, 562. — (3) Brit. med. J. **1934 I**, 519.
- SCALA, V.: Primäre extraglanduläre Fälle. Arch. Pat. e. Clin. med. **19**, 296 (1939). — SCHÄFER u. WURM: Fortschr. Röntgenstr. **47** (1933). — SCHILLING, V.: Med. Welt **1937**. — SCHULTEN: Die Sternalpunktion. Leipzig 1937. — SENEAR u. CARO: Arch. f. Dermat. **35**, 114 (1937). — SEREBRANJIK: Z. Nervenheilk. **129** (1933). — SHERMANN: Zusammenstellung gastrointestinaler Fälle. Arch. int. Med. **61**, 60 (1928). — SIEGMUND: (1) Aktivierung des RES. Münch. med. Wschr. **1923 I**, (2) 89. Verslg dtsch. Naturforsch. u. Ärzte Düsseldorf 1926. — (3) Spezielle Entzündungen des Darmrohres durch Lymphogranulomatose. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 4, Teil 3, S. 400. 1929. — STEINDL: (1) Arch. klin. Chir. **130**, 110 (1924). — (2) Zbl. Chir. **1929**, 404. — STEPHANI: Übersicht und ungewöhnliche Formen. Virchows Arch. **300**, 495 (1937). — STERNBERG: (1) Z. Heilk. **19** (1898). — (2) Übersicht. Klin. Wschr. **1925 I**. — (3) Atypische Lymphogranulomatose. Beitr. path. Anat. **87**, 257 (1931). — (4) Übersicht. Wien. klin. Wschr. **1933 I**. — (5) Übersicht. Erg. Path. **33**, 1 (1936). — STEWART: J. Labor a. Clin. med. **18**, 281 (1932/33). — STOIA et STANCIULESCO: Ann. Méd. **45**, 232 (1939) (Klinik). — STORTI, E.: Diagnostica differenziale delle Emopatie. Mailand 1939.
- TERPLAN: Zbl. Tbk. **39**, 561 (1933). — TERPLAN u. MITTELBACH: Virchows Arch. **271**, 759 (1929). — TISCHENDORF: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. **183**, 448 (1939). — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. **186**, 98 (1940). — TISCHENDORF u. FRANK: Dtsch. Arch. klin. Med. **186**, 272 (1940). — THUNE: Isolierte Lymphogranulomatose des Magens. Nord. Med. Ark. (schwed.) **1939**, 2866. — TURNER, JACKSON and PARKER: Amer. J. med. Sci. **195**, Nr 1 (1938).
- UDDSTRÖMER: Acta tbc. scand. (Københ.) Suppl. **1934**. — UEHLINGER: (1) Virchows Arch. **288**, 36 (1933) (Lit.). — (2) Lehrbuch der Röntgendiagnostik von SCHNIZ, BAENSCH u. FRIEDE, 3. Aufl. Leipzig 1928. — UHLENHUTH u. WURM: Z. exper. Med. **105**, 205 (1939).
- VASILIU: Sang **3**, 257 (1929). — VEIL u. BUCHHOLZ: Komplementschwund. Klin. Wschr. **1932 II**, 2019. — VELASCO MONTES: Lymphdrüsenpunktion. Münch. med. Wschr. **1939 I**, 255. — VERSÉ: Lymphogranulomatose der Lunge und des Brustfells. Handbuch

der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. III, Teil 3, S. 280. 1931. — VIRCHOW: Zit. nach STERNBERG. Erg. Path. **30**, 1 (1936). — VISCO: Nikotinsäure und Pellagra. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **100**, 88 (1930).

WEBER: Beitr. path. Anat. **84** (1930). — WEBER, H.: Beitr. path. Anat. **84**, 1 (1930). — WEBER, P. u. BODE: (1) Lancet **1927 II**, 806. — (2) Münch. med. Wschr. **1932 I**, 744. — WIENER u. FISCHER: Münch. med. Wschr. **1931 II**, 1588. — WULLSTEIN: Arch. Ohr- usw. Heilk. **141**, 146 (1936). — WURM: Dtsch. Arch. klin. Med. **181**, 1 (1937).

ZIEGLER: Die Lymphogranulomatose, das maligne Granulom. Die HODGKINSche Krankheit. Erg. inn. Med. **32**, 46 (1927). — ZIMMER: Mikulicz. Radiol. Rdsch. **7**, 198 (1938).

Lymphogranuloma benignum — BOECKSCHE Krankheit.

ALEXANDER, HANS: Wien. med. Wschr. **1939 I**. — ASKANAZY: Beitr. path. Anat. **69**, 563 (1921).

BESNIER: Ann. de Dermat. **10**, 333 (1880). — BIERING: Nord. med. Ark. (schwed.) **1939**, 3361. — BOECK: (1) J. cutan. a. genito-urin. Dis. **17**, 543 (1899). — (2) Arch. f. Dermat. **1900**, 153. — (3) Arch. f. Dermat. **73**, 301 (1905). — BONDO GRAVESEN: Kasuistik, 6 Fälle. Acta med. scand. (Stockh.) **103**, 436 (1940).

COTTER: Sektionsbericht über 1 Fall. Arch. int. Med. **64**, 286 (1939).

DRESSLER: (1) Schweiz. med. Wschr. **1938 I**, 417. — (2) Klin. Wschr. **1938 II**, 1467.

ELLIS: Ostitis multiplex cystoides. Acta med. scand. (Stockh.) **104**, 221 (1940).

GEBSATTEL, v.: Beitr. klin. Tbk. **43**, 1 (1920). — GRILLO: Erste italienische Monographie. Boll. Soc. med.-chir. Catania **7**, 775 (1939).

HANTSCHMANN: Beitr. klin. Tbk. **73**, 689 (1929). — HEERFORDT: Graefes Arch. **70** (1909).

JÜNGLING: Fortschr. Röntgenstr. **27**, 375 (1921).

KISSMEYER: La maladie de Boeck. Paris 1932. — KLINGMÜLLER: Arch. f. Dermat. **71**, 3 (1904). — KOLLBRUNNER: Dtsch. Arch. klin. Med. **185**, 473 (1940). — KREIBICH: Arch. f. Dermat. **102**, 249 (1910). — KUZNITZKY u. BITTORF: Münch. med. Wschr. **1915 II**, 1349.

LÖFFLER: Helvet. med. Acta **4**, 767 (1937).

MACCORMAC: Kasuistik, 2 Fälle bs. der Haut. Acta med. scand. (Stockh.) **103**, 152 (1940). — MYLIUS u. SCHÜRMAN: Beitr. klin. Tbk. **66**, 709 (1924).

NORDIN, G.: Lungen- u. Hauterkrankung, sowie Iridocyclitis. Acta med. scand. (Stockh.) **104**, 131 (1940).

RIEDER: Fortschr. Röntgenstr. **15** (1910). — RISCHEL: Ugeskr. Laeg. (dän.) **1937**, 1221.

SANDBACKA-HOLMSTRÖM: 1 Fall mit Facialislähmung. Acta dermatovener. (Stockh.) **20**, 583 (1939). — SCHAUMANN: (1) Ann. de Dermat. **17**, 357 (1916). — (2) Nord. med. Tidskr. **1937**, 961. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **95**, 540 (1938).

WITH, T. u. HELWEG-LARSEN: Lymphdrüsen, Tonsillen- und Speicheldrüsenfall. Acta med scand. (Stockh.) **95**, 92 (1938).

Leukotische Retotheliosen.

(Leukämische und aleukämische Retikuloendotheliosen — Monocytenleukämie — Plasmazellenleukämie, polyblastische Retotheliosen).

AHLSTRÖM, C. G.: Virchows Arch. **301**, H. 1/2 (1938). — AKIBA: Virchows Arch. **260**, 262 (1926). — APITZ: Erg. Path. **35**, 1 (1940). — APITZ, K.: (1) Zbl. Path. **58** (1933). — (2) Virchows Arch. **299** (1937). — (3) Virchows Arch. **304** (1939).

BECK: Monocytenleukaemie. Amer. J. clin. Path. **8**, 509 (1938). — BERGER et VALLÉE: Presse méd. **1930**, No 11. — BOCK u. WIEDE: Virchows Arch. **276**, 553 (1930). — BÖHNE u. HUISMANS: Virchows Arch. **283**, 575 (1932). — BURSCHKE u. HIRSCHFELD: Fol. haemat. (Lpz.) **7**, H. 1 (1911). — BYKOWA: (1) Virchows Arch. **273**, 255 (1929). — (2) Fol. haemat. (Lpz.) **51**, 96 (1933).

CIONI: Polyblastische Retotheliosen. Arch. Pat. e. Clin. med. **18**, 189 (1938).

DAMESHEK: Arch. int. Med. **46**, 718 (1930). — DOWNEY and STASNEY: Amer. J. Path. **11** (1935).

ÉMILE-WEIL, PERLÈS u. FOUREST: Leukämisches Reticulosarkom. Sang **13**, 937 (1939). — EVENSEN u. SCHARTUM-HANSEN: Monocytenleukämie. Acta med. scand. (Stockh.) **96**, 129 (1938). — EWALD, O.: Dtsch. Arch. klin. Med. **142**, 222 (1923). — EWALD, FREHSE u. HENNIG: Dtsch. Arch. klin. Med. **138**, 353 (1922).

FALZOI: Chronische Monocytenleukämie. Haematologica (Pavia) **20**, 841 (1939). — FLEISCHACKER u. KLIMA: Fol. haemat. (Lpz.) **56**, 5 (1936). — FORKNER: Arch. int. Med. **53**, 1 (1934). — FURTH J. and O. u. BREEDIS: Amer. J. Canc. **34**, 169 (1938).

HAGIO: Monocytenleukämie aus Knochenmark und Milz. Acta Scholae med. Kioto **23**, 113 (1939). — HENNING u. KEILHACK: Erg. inn. Med. **56**, 372 (1939). — HITTMAIR: (1) Fol. haemat. (Lpz.) **37** 321 (1928). — (2) Fol. haemat. (Lpz.) **42**, 271 (1930). — HOFF: Virchows

Arch. **261**, 142 (1926). — HSIANG: Monocytenleukämie 2 Fälle bei Chinesen. China med. J. **57**, 240 (1940).

JORES u. BRUNS: Fol. haemat. (Lpz.) **55**, 227 (1936).

KLUMPP and EVANS: Arch. int. Med. **58**, 1048 (1936). — KRAHN: Dtsch. Arch. klin. Med. **152**, 179 (1926). — KRUMMEL u. STODTMEISTER: Dtsch. Arch. klin. Med. **179**, 273 (1936).

LACHNIT u. WALTERSKIRCHEN: Wien. klin. Wschr. **1939 I**. — LE BLAYE et CHARDAC: Chronische Monocytenleukämie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **54**, 1706 (1938). — LETTERER: Frankf. Z. Path. **30**, 377 (1924). — LÖSCH, J.: Frankf. Z. Path. **30**, 377 (1924). LÜBBERS: Virchows Arch. **303**, 21 (1938).

MARCHAL, BARGETON et MAHOUEAU: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **49**, 1467 (1933). — MARCHAL, SOULIÉ et MAHOUEAU-CAMPAYER: Sang **7**, 199 (1933). — MONTGOMERY and WATKINS: Arch. int. Med. **40**, 1 (1936). — MÜLLER u. MCNAUGHTON: Fol. haemat. (Lpz.) **46**, 17 (1932).

OSGOOD: Arch. int. Med. **59**, 931 (1937). — OSGOOD u. HUNTER: Fol. haemat. (Lpz.) **52**, 369 (1934).

PARKS: Beitr. path. Anat. **94**, 245 (1934). — PATASSI u. CREPET: Retotheliose mit erythroblastischen Tendenzen. Haematologica (Pavia) **20**, 310. — PLUM u. THOMSEN: Acta med. scand. (Stockh.) **97**, 578 (1938).

RESCHAD, V. SCHILLING: Münch. med. Wschr. **1913 II**, 1981. — RICHTER: Amer. Path. **4**, 4 (1928). — RIVASI: Echte Monocytenleukämie Typ SCHILLING. Arch. Sci. med. **68**, 31. — ROULET: (1) Virchows Arch. **277** (1930). — (2) Virchows Arch. **286** (1932). — ROVERSI e SALARIS: Haematologica (Pavia) **19**, H. 9 (1938).

SACHS u. WOHLWILL: Virchows Arch. **264**, 640 (1927). — SACKS: Aleukämische Retotheliose. Arch. of Path. **26**, 676 (1938). — SCHULTZ, W. u. KRÜGER: Erg. inn. Med. **56**, 56 (1939). — SIWE: Z. Kinderheilk. **55**, 212 (1933). — STERNBERG: Lymphogranulomatose und Reticuloendotheliose. Erg. Path. **30**, 1 (1936). — SWIRTSCHESKAJA: Virchows Arch. **267**, 456 (1928).

TERPLAN: Verh. dtsch. path. Ges. **25**, 69 (1930). — TERPLAN u. MITTELBACH: Virchows Arch. **271**, 759 (1929). — THADDEA u. BAKALOS: Kongreßverh. dtsch. Ges. inn. Med. **1939**, 404. — TSCHISTOWITSCH u. BYKOWA: Virchows Arch. **267**, 91 (1928).

UEHLINGER: Beitr. path. Anat. **83**, 719 (1930). — UHER: Virchows Arch. **289**, 504 (1933). — UNGER: Beitr. path. Anat. **91** (1933).

WALLGREN: Monographie. Uppsala 1920. — WECHTL: Virchows Arch. **292**, 401 (1934).

Tumorbildungen des RES. — Übersicht der Hämoblastosen.

(Retothelsarkom, EWING-Sarkom, Myelom, Plasmacytom.)

AHLSTRÖM: (1) Acta path. scand. (Stockh.) **10**, 241 (1933). — (2) Virchows Arch. **301**, H. 1/2 (1938). — ALDER: Praxis. Schweiz. Rdsch. Med. Bern, 7. Mai 1936. — AFITZ: (1) Virchows Arch. **299** (1938). — (2) Erg. Path. **35**, 1 (1940).

BERBLINGER: Frankf. Z. Path. **6**, 112 (1911). — BÖNNINGER: Dtsch. med. Wschr. **1933 I**. — BOHNENKAMP: Virchows Arch. **236**, 380 (1922). — BUSSER u. HUGUENY: Myelom, Übersicht. Ann. d'Anat. path. **16**, 443 (1939). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **101**, 254 (1939).

CARERE-CONES: Myelomfall. Boll. Soc. med.-chir. Catania **7**, 298 (1930). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **102**, 178 (1940). — CHRISTENSEN: Bone tumors. Ann. Surg. **81**, 1074 (1925). COLEY: Ann. Surg. **93**, 77 (1931).

DAWSON, INNES and HAVREY: Edinburgh med. J. **44**, 645 (1937). — DECASTELLO: Nierenbefunde bei Myelom. Wien. Arch. inn. Med. **1**, 335 (1920). — DU BOIS: Helvet. med. Acta **5**, 558 (1938). — DUVOIS, PADOVANI u. LAUDAT: 3 Myelomfälle ohne Eiweißstoffwechselvermehrung. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **54**, 696 (1938).

EHRICH: Z. klin. Med. **121**, 396 (1932). — EWING: Neoplastic diseases, Edit. 3, p. 40. Philadelphia und London: W. B. Saunders Comp. 1928.

FELLER and FOWLER: J. Labor. a. clin. Med. **23**, 369 (1938). — FLEISCHACKER: Plasmazellenherkunft und Pathologie. Dtsch. Arch. klin. Med. **186**, 506 (1940). — FLEISCHACKER u. KLIMA: Fol. haemat. (Lpz.) **56**, 5 (1937).

GESCHICKTER and COPELAND: Arch. Surg. **16**, 807. — GLUZINSKI u. REICHENSTEIN: Wien. klin. Wschr. **1960 I**. — GROS: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. **1935**, 461. — (2) Dtsch. Z. Verdgskrkh. **3**, 15 (1940). — GRUT: Diagnose des Myeloms. Ugeskr. Laeg. (dän.) **1938**, 85. — GSELL: Klin. Wschr. **1936 I**, 778.

HANCE: Guy's Hosp. Rep. **76 I**, 108 (1926). — HECKER, v. u. THEWS: Röntgenprax. **1939**, 304. — HENNING u. KEILHACK: Ergebnisse der Sternalpunktion. Erg. inn. Med. **56**, 372 (1940). — HIRSCHFELD: In SCHITTENHELM'S Handbuch der Krankheiten des Blutes, Bd. I, S. 498. 1925.

JACKSON: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **62**, 236 (1931). — JERSIED: Komplementbindungsreaktion bei Myelom. J. amer. med. Assoc. **113**, 1119 (1939).

KREIBICH: Fol. haemat. (Lpz.) **18**, 94 (1914). — KUTHAN: Dtsch. med. Wschr. **1939 I**, 892.

LACHNIT u. WALTERSKIRCHEN: Wien. klin. Wschr. 1933 I. — LAESEKE: Arch. klin. Chir. 149, 123 (1928). — LAURENTIUS: Mschr. Kinderheilk. 73, 95 (1938). — LEMAIRE, UHRY, MALLARMÉ u. CAUSE: Plasmazellenleukämie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. 55, 1366 (1940). — LEMMERZ: Kasuistik, 1 Fall. Roentgenprax. 11, 399 (1939). — LOEHLEIN: Beitr. path. Anat. 69, 295 (1921). — LOESCH: Frankf. Z. Path. 1933. — LÜBBERS: Virchows Arch. 303, 21 (1938).

MAGNUS-LEVY: (1) Z. klin. Med. 116, 510 (1931). — (2) Z. klin. Med. 119, 307 (1932). — (3) Z. klin. Med. 120, 313 (1932). — (4) Z. klin. Med. 121, 533 (1932). — MAINZER: (1) Klin. Wschr. 1931 II, 1906, 1913. — (2) Z. klin. Med. 119, 363 (1932).

NEUMANN: Zit. nach LÜBBERS. Virchows Arch. 303, 21 (1938). — NIELSEN: Hosp.tid. (dän.) 1938, 549. — NOOTHOVEN VAN GOOR: (1) Tijds. Heueesk. (holl.) 1938, 1299. — (2) Z. klin. Med. 134, 393 (1938).

OBERLING: Bull. Assoc. franç. Étude Canc. 17, 259 (1928). — OSGOOD u. HUNTER: Fol. haemat. (Lpz.) 52, 369 (1934).

PACKALÉN: Acta med. scand. (Stockh.) 100, 1—14 (1939).

RANDALL: Amer. J. Canc. 19, 838 (1939). — RICHTER: Amer. J. Path. 1933. — ROBB-SMITH: Zit. nach RÖSSLE. Beitr. path. Anat. 103, 385 (1939). — RÖSSLE, R.: Retothelsarkom, Übersicht. Beitr. path. Anat. 103, 385 (1939). — ROHR: Das menschliche Knochenmark. Leipzig 1940. — ROSENHEIM and WRIGHT: J. of Path. 37, 332 (1933). — ROULET: (1) Virchows Arch. 277 (1930). — (2) Virchows Arch. 286 (1932). — ROWLAND: Brit. J. Surg. 14, 224 (1926). — RUSTIZKY, v.: Dtsch. Z. Chir. 3 (1873). — RUTISHAUSER: Zbl. Path. 58, 355 (1933).

SCHINKER: Dtsch. Z. Nervenheilk. 147, 247 (1938). — SCHILLING, V. u. WOHLBERG: Münch. med. Wschr. 1938 II, 1292. — SCHINZ u. UEHLINGER: Geschwülste des Knochen-systems. Erg. med. Strahlenforsch. 5, 387 (1931). — SCHULTEN: Sternalpunktion als diagnostische Methode. Leipzig 1937. — SCHUPPLI: Schweiz. med. Wschr. 1939 I, 434. — SCHWARZKOPF: Zbl. Augenheilk. 49, 247 (1923). — SIMMONDS: Dtsch. med. Wschr. 1912 I, 436. — SPILLER: Fortschr. Röntgenstr. 42, 191 (1930). — SPILLER u. REVETAS: Dtsch. med. Wschr. 1935 II, 1305. — STADLER: Fol. haemat. (Lpz.) 61, 353 (1939). — STARAST u. PORKES: Myelomatis, Übersicht. Quart. J. Med., N. s. 7, 211 (1938). — STEINMANN: Azurophile stäbchenförmige Einschlüsse in Myelomzellen. Dtsch. Arch. klin. Med. 185, 49 (1940). — SYMMERS: Reticulosarkomatose der Lymphdrüsen. Arch. of Path. 26, 603 (1938). — SYMMERS u. HUTCHESON: Generalisierte Retothelsarkome. Arch. of Path. 27, 562 (1939).

THANNHAUSER u. KRAUSS: Dtsch. Arch. klin. Med. 133, 183 (1920). — THOMAS: Boston. med. J. 145, 367 (1901).

ULRICH, H.: Kasuistik 1 Fall. Arch. int. Med. 64, 995 (1939).

VERSE: Verh. dtsch. path. Ges., 15, 62 (1912). — VOLLAND: Virchows Arch. 298, 660 (1937).

WALLGREN, A.: Untersuchungen über die Myelom-Krankheit. Virchows Arch. path. Anat. 232 (1921). — WALTER: Nierenveränderungen bei Myelom. Rostock Inaug.-Diss. 1929. — WALTHARD: Schweiz. med. Wschr. 1924 I, 285. — WEISSENBOCH et LIÈVRE: (1) Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 54, 1137 (1938). — (2) Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 55, 243, 1815 u. 1821 (1939). — WINKLER: Virchows Arch. 161, 253 (1900).

ZADEK: Wien. klin. Wschr. 1938 I, 632. — ZADEK u. LICHTENSTEIN: Fol. haemat. (Lpz.) 45, 60 (1931). — ZIMMERMANN: Virchows Arch. 216, 214 (1914).

Die hämorrhagischen Diathesen.

A. Physiologie der Blutgerinnung und Blutstillung.

ALLEN, VAN: J. of exper. Med. 45, 69 (1927). — APITZ: (1) Z. exper. Med. 102, 202 (1937). — (2) Klin. Wschr. 1938 II, 1785. — (3) Kolloid-Z. 85, 196 (1938). — (4) Z. exper. Med. 105, 89 (1939). — ARNETH: (1) Fol. haemat. (Lpz.) 57 (1937). — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. 183, 564 (1939). — ASCHOFF: Virchows Arch. 134, 11 (1893). — ASTRUP, T.: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 98, 52 (1939).

BARTA: Fol. haemat. (Lpz.) 47 (1932). — BERNHARDT: Beitr. path. Anat. 55, 35 (1913). — BEST: Brit. med. J. Nr 4062, 977 (1938). — BIZZOZERO: (1) Virchows Arch. 90 (1882). — (2) Arch. ital. Biol. 1882 I, 1. — (3) Arch. ital. Biol. 1882 II, 345. — (4) Arch. ital. Biol. 1883 III, 94. — BLACHER: Wien. klin. Wschr. 1938 I, 613. — BLEIBTREU u. ATZLER: Pflügers Arch. 181, 130 (1920). — BORDET: (1) Berl. klin. Wschr. 1914 I. — (2) Ber. Physiol. 1, 466 (1920). — (3) Ber. Physiol. 42, 105 (1927). — BOSHAMER: Z. exper. Med. 48 (1926). — BRINKHOU, SMITH, WARNER and SEEGER: Amer. J. Physiol. 125, 683 (1940).

CHARGAFF and OLSON: J. of biol. Chem. 122, 153 (1937). — COPLEY: Amer. J. Physiol. 126, 310 (1939).

DAM, H.: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) 82, 299 (1939). — DOMENIGHINI e BRAGHIN: Clin. med. ital., N. s. 69, 813 (1938). — DONNÉ: Cours de Microscopie. Paris 1844. — DREYFUSS, JACOB u. JUGAND: (1) Morphologische Thrombocytenstudien. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 96, 238 (1938). — (2) Kongreßzbl. inn. Med. 98, 51 (1939). — DUKE, W.: Arch. int. Med. 10, 445 (1912). — DYCKERHOFF u. GOOSSEUS: Z. exper. Med. 106, 181 (1939).

EBBECKE: (1) Kolloid-Z. **91**, 134 (1940). — (2) Biochem. Z. **304**, 177 (1940). — EBBECKE u. KNÜCHEL: Pflügers Arch. **243**, 54, 65 (1939). — ECHENIQUE: Blutplättchendiagramme. Fol. haemat. (Lpz.) **61**, 65 (1938).

FLÖSSNER: (1) Thrombocytenzählmethode. Z. Biol. **77** (1922). — (2) Arch. Biol. **89** (1923). — FONIO: (1) Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. VI/1, S. 307. 1928. — (2) Erg. inn. Med. **51**, 443 (1936). — (3) Schweiz. med. Wschr. **1939 II**, 952. — FRANK, E.: Die hämorrhagischen Diathesen. In SCHITTENHELMS Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. Berlin 1925. — FREY: Frankf. Z. Path. **36** (1928). — FUCHS, H. J.: Rolle des Prothrombins bei Blutgerinnung usw. Erg. inn. Med. **38**, 173 (1930).

GALINOWSKI: Fol. haemat. (Lpz.) **60** (1938). — GRUNKE: Heparinnachweis im Blut. Z. exper. Med. **107**, 306 (1940).

HAMMARSTEN, O.: Z. physiol. Chem. **22**, 331 (1896). — HECHT: Jb. Kinderheilk. **65**, Erg.-H. 113 (1907). — HEILMEYER u. OORTGIESE: Zbl. inn. Med. **55**, 737 (1934). — HEKMA: Biochem. Z. **77**, 273 (1916). — HEYMER u. OTTOWESS: Klin. Wschr. **1940 I**, 478. — HITTMAIR: (1) Handbuch der allgemeinen Hämatologie, Bd. I/1, S. 503. 1932 (Lit.). — (2) Sitzgsber. 1. internat. Haemat.-Tagg Münster-Pyrmont **1937**. — (3) Fol. haemat. (Lpz.) **59** (1938) (Lit.). — HOWELL: (1) The problem of coagulation. Proc. Inst. Med. Chicago 1925. — (2) Vortragsber. XII. internat. Physiol.-Kongr. Stockholm 1926. — (3) Ber. Physiol. **39**, 71 (1927).

JORES u. DETZEL: Klin. Wschr. **1940 I**, 641. — JORPES: Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. **89**, 139 (1938). — JORPES, EDMAN u. THANING: Lancet **1939 II**, 975. — JÜRGENS: Erg. inn. Med. **53**, 795 (1937). — JÜRGENS u. GRAUPNER: Fol. haemat. (Lpz.) **57**, 263 (1937) (Lit.). — JÜRGENS u. NAUMANN: Dtsch. Arch. klin. Med. **172**, 248 (1932).

KAZNELSON: Z. klin. Med. **87**, H. 1/2 (1919). — KLINKE u. ELIAS: Gerinnungsstudien. Z. exper. Med. **77**, 693 (1931). — KOCH: Jb. Kinderheilk. **30** (1890).

LEE and ERICKSON: J. Labor. a. clin. Med. **24**, 821 (1939).

MAYER, A.: C. r. Soc. Biol. Paris **63**, 658 (1907). — MELLAMBY: J. of Physiol. **38**, 28 (1909). — MILIAN: (1) Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1901**. — (2) Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1901**. Zit. nach W. SCHULTZ. Handbuch der allgemeinen Hämatologie, Bd. II/1, S. 645. 1933. — (3) Modifizierte Methode bei MORAWITZ. Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. IV, Teil 1. — MORAWITZ: (1) Chemie der Blutgerinnung. Erg. Physiol. **4**, 368 (1905). — (2) Blutgerinnungsmethoden. In ABDERHALDEN; Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, 4. Abt., Teil 3. 1923. — (3) Pathologische Physiologie der hämorrhagischen Diathesen. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. VI/1, S. 412. 1928. — MORAWITZ u. BIERICH: Arch. f. exper. Path. **56** (1906). — MÜLLER, EUGEN: Jena, Chem. Institut. Vorl. mündl. Bericht.

NOLF, P.: Übersicht über Blutgerinnung. Medicine **17**, 381 (1938).

OGATA: Plättchenentstehung. Beitr. path. Anat. **52**, 192 (1912). — ORSKOV: SCHILLINGS Erythroblastengnese der Thrombocyten. Fol. haemat. (Lpz.) **59**, 145 (1938).

QUICK, A.: Amer. J. Physiol. **123**, 712 (1938).

REINTEERT u. WINTERSTEIN: Arch. internat. Pharmacodynamie. **62**, 47. — ROHR, R.: Das menschliche Knochenmark. Leipzig 1940. — ROHR u. KOLLER: Klin. Wschr. **1936 II**, 1549. — ROSKAM: (1) C. r. Soc. Biol. Paris **84**, 844 (1921). — (2) C. r. Soc. Biol. Paris **87**, 90 (1922). — (3) Presse méd. **1923**, 972. — (4) Arch. internat. Physiol. **20**, 241 (1923). — (5) Bull. Acad. Med. Belg., Séance 28 Nov. **1931**, 541—578.

SAPPINGTON: J. amer. med. Assoc. **113**, 22 (1939). — SCHENKER, P.: Fol. haemat. (Lpz.) **63**, 223 (1939). — SCHEURING: Klin. Wschr. **1939 II**, 1062. — SCHLOSSHARDT u. HEILMEYER: Jena. Z. Naturwiss. **75**, 90 (1942). — SCHMIDT, ALEXANDER: (1) Zur Blutlehre. Leipzig 1892. — (2) Weitere Beiträge zur Blutlehre. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1895. — SCHOUR, M.: Rumpel-Leede. Klin. Wschr. **1929 I**, 213. — SCHULTZ, W.: Untersuchungsmethoden der Blutgerinnung und Blutgefäßfunktion. Handbuch der allgemeinen Hämatologie, Bd. II/1, S. 645 (Lit.) — SCHULTZ, W. u. H. HILGENBERG: Neugestaltung der Hohlperlen-capillarmethode zur Bestimmung der Gerinnungszeit des Blutes und Versuche mit Aderlaßblut. Klin. Wschr. **1938 II**, 1288. — SEEGER, SMITH, WARNER and BRINKHAUS: J. of biol. Chem. **123**, 751 (1938). — SEELIGER: (1) Fol. haemat. (Lpz.) **29** (1923). — (2) Klin. Wschr. **1924 I**. — SEELIGER u. GORKE: Z. exper. Med. **24** (1921). — STÜBEL: Pflügers Arch. **181**, 285 (1920).

THOMSEN: C. r. Soc. Biol. Paris **89** (1923).

VOIT: Klin. Wschr. **1936 II**, 1646. — VOIT u. DAISER: Klin. Wschr. **1938 I**, 885.

WARREN and RHOADS: Amer. J. med. Sci. **198**, 193 (1939). — WILLI: Fol. haemat. (Lpz.) **53** (1935). — WÖHLISCH, E.: (1) Die Hämophilie. In SCHITTENHELMS Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, Bd. II, S. 567. 1925. — (2) Die Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung. Erg. Physiol. **28**, 443 (1929) (Gesamtliteratur). — (3) Klin. Wschr. **1932 I**, 118, 161. — (4) Blutgerinnung. In Handbuch der Biochemie, 2. Aufl., Erg.-Werk, Bd. II, S. 27. 1934. — WÖHLISCH u. JÜHLING: Biochem. Z. **297**, 353 (1938). — WOLFERS u. RUSKA: Klin. Wschr. **1939 II**, 1077, 1111. — WRIGHT: Virchows Arch. **86** (1906).

B. Die Pathologie der Blutgerinnung und Blutstillung.

I. Hämorrhagische Diathesen mit Blutgerinnungsstörung.

Hämophilie, Fibrinogenopenie, Gerinnungsstörungen durch Prothrombinmangel (Ikterus und ähnliches).

ACHARD u. Mitarb.: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 47, 863 (1931).

BENDIEN u. CREVELD: Gerinnungsfördernde Substanzen im Normalserum. Acta med. scand. (Stockh.) 99, 12 (1939). — BRAUN: Dtsch. med. Wschr. 1938 I, 411. — BRUMMER: Atypische weibliche Hämophilie. Nord. med. Ark. (schwed.) 1939, 3714. — BUTT, SNELL and OSTERBERG: Proc. Stoff. Meet. Mayo Clin. 13, 753 (1938).

CAROLI, H., B. LAVERGNE et BOSE: Paris med. 1939 II, 75. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 101, 685 (1939). — CHIARI, H.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. IX, Teil 2, S. 1.

DAM, H.: (1) Vitamin K. Z. Vitaminforsch. 8, 248 (1938/39). — (2) Vitamin K, Übersicht. Klin. Wschr. 1940 I, 729. — DAM, GEIGER, GLAVIND, P. u. W. KARRER, ROTHSCCHILD u. SALOMON: (1) Helvet. chim. Acta 22, 310 (1939). — (2) Helvet. chim. Acta 23, 224 (1940). — DAM u. GLAVIND: (1) Acta med. scand. (Stockh.) 96, 108 (1938). — (2) Vitamin K, Avitaminose der Hühner. Z. Vitaminforsch. 10, 71 (1940). — DAM, TAGE-HANSEN u. PLUM: Vitamin K-Mangel bei Neugeborenen. Lancet 1939 I, 1157. — DAM, H. u. VENDT: Gerinnungsstörung bei Hämophilie. Lancet 1940 I, 70. — DOISY u. Mitarb.: Science (N. Y.) 90, 407 (1939). — DYCKERHOFF u. GOOSSEUS: Gerinnungsstörung bei Hämophilie. Z. exper. Med. 104, 116 (1938).

EAGLE: J. gen. Physiol. 18, 531, 547, 813 (1934). — ENGEL: Med. Welt 1939 I, 120. — EVANS and HOWELL: Amer. J. Physiol. 89, 131 (1931).

FANCONI: Dtsch. med. Wschr. 1938 II, 1565, 1607. — FEISSLY: C. r. Soc. méd. Hôp. Paris 37 (1911). — FEISSLY u. FRIED: Klin. Wschr. 1924 I, 831. — FEISSLY, FRIED u. OEHRLI: Klin. Wschr. 1931 I, 829. — FLEUR-BIRCH: Ovarialtherapie der Hämophilie. J. amer. Med. Assoc. 97 (1931). — FONIO: (1) Hämophilie (Übersichtsreferat). Erg. inn. Med. 51, 443 (1936) (Lit.!). — (2) Übersichtsreferat über Hämophilie. Med. Welt 1938 I, 513, 586. — FORDYCE: Zit. nach ROSIN. Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, Bd. VIII, S. 871.

GREAVES: Vitamin K, Tierexperimentelles. Amer. J. Physiol. 125, 423 (1939). — GRUNKE: (1) Z. exper. Med. 96, 512 (1935). — (2) Z. exper. Med. 101, 593 (1937). — GRUNKE u. KOLETZKO: Studien über die Blutgerinnung mit besonderer Berücksichtigung der Hämophilie. Mitt. I—V. Z. exper. Med. 96, 512 (1935); 101, 593 (1937); 105, 46 (1939). — GÜNDER, R.: Neue Blutersippen. Arch. Rassenbiol. 33, 355 (1939).

HEYL, E.: Klin. Wschr. 1939 II, 960. — HOWELL: Scand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) 49, 153 (1926). — HOWELL and CEKADA: Amer. J. Physiol. 78, 500 (1926).

JORPES: Vitamin K, Übersicht. Nord. med. Ark. (schwed.) 1940, 933. — JÜRGENS: Übersicht. Dtsch. med. Wschr. 1938 I, 629. — JÜRGENS u. TRAUTWEIN: Dtsch. Arch. klin. Med. 169, 28 (1930).

KARRER: (1) Helvet. chim. Acta 22, 1146 (1939). — (2) Helvet. chim. Acta 23, 224 (1940). — KLINKE: Jb. Kinderheilk. 133, 1 (1931). — KOCIS u. HASSKÓ: Sexualhormonbehandlung der Hämophilie. Dtsch. med. Wschr. 1938 II, 1284. — KOLLER: (1) Helvet. med. Acta 6, 686 (1939). — (2) Das Vitamin K und seine klinische Bedeutung. Leipzig 1941. — KOLLER u. WUHRMANN: Klin. Wschr. 1939 II, 1058. — KUBANYI: (1) Klin. Wschr. 1926 I, 321. — (2) Klin. Wschr. 1927 II, 1517. — (3) Klin. Wschr. 1931 I, 597. — KUP: Frankf. Z. Path. 52, 590 (1938).

LENGGENHAGER: Helvet. med. Acta 1, 527 (1935). — LOZNER, KARK u. TAYLOR: Gerinnungsfördernde Substanzen in normalem BERKEFELD-Plasma. J. clin. Invest. 43, 603 (1939).

MACFARLANE: Lancet 1938 I, 309. — MACFARLANE et BARNETT: Lancet 1934 II, 985. — MINOT and LEE: Arch. int. Med. 18, 474 (1916).

NEWCOMER: Blutergelenke. Radiology 32, 573 (1939). — NIEKAU: Klin. Wschr. 1928 I, 590. — NISSEN: Hosp.tid. (dän.) 1938, 879.

OPITZ: Erg. inn. Med. 29, 627 (1926). — OPITZ u. FREI: Jb. Kinderheilk. 94, 103 (1929). — OPITZ u. SILBERBERG: Klin. Wschr. 1924 II, 1443. — OPITZ u. ZWEIG: Jb. Kinderheilk. 107, 155 (1925).

PACHMANN: J. of Pediatr. 10, 809 (1937). — PAGE, RUSSEL et ROSENTHAL: Ann. int. Med. 14, 78 (1940). — PETERSEN: Arch. klin. Chir. 126, 456 (1923). — PLUM u. DAM: Prothrombinmethode. Klin. Wschr. 1940 I, 815. — POHLE and TAYLOR: Gerinnungsdefekt bei Hämophilie. J. clin. Invest. 17, 779 (1939).

QUICK: J. amer. med. Assoc. 110, 1658 (1938). — QUICK, STANLEY-BROWN and BANCROFT: Amer. J. med. Sci. 190, 501 (1935).

RABE u. SALOMON: Dtsch. Arch. klin. Med. 132, 240 (1920). — RISAK: Z. klin. Med. 128, 605 (1935).

SAHLI: (1) Z. klin. Med. 56, 264 (1905). — (2) Arch. klin. Med. 99, 514 (1910). — SCHLOESSMANN: (1) Die Hämophilie. Stuttgart 1930. — (2) Neue Deutsche Chirurgie,

Bd. 47. 1930. — SCHÖNHOLZER: Dtsch. Arch. klin. Med. **184**, 496 (1939). — SEDDONS: Brain **53**, 306 (1930). — SMITH, WARNER and BRINKHOUS: J. of exper. Med. **66**, 801 (1937). — SNELL: J. amer. med. Assoc. **112**, 1458 (1939). — SNELL, BUTT and OSTERBERG: Amer. J. digest. Dis. a. Nutrit. **5**, 590 (1938). — SOLÉ: Klin. Wschr. **1935 II**, 1354. — STUBER u. LANG: Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung. Berlin-Wien 1930. — SUZUKI u. Mitarb.: Z. org. klin. Chir. **85**, 544 (1938). Zit. nach ROSEGER.

WADDEL and GUERRY: J. amer. med. Assoc. **112**, 2259 (1939). — WARNER, BRINKHOUS and SMITH: (1) Amer. J. Physiol. **114**, 667 (1935). — (2) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **37**, 628 (1938). — WARREN and RHOADS: Amer. J. med. Sci. **198**, 193 (1939). — WEIL: J. Méd. et. Chir. prat. **101**, 457 (1930). — WÖHLISCH: (1) Die Hämophilie. In SCHITTENHELM'S Handbuch der Blutkrankheiten, Bd. II, S. 567. 1925. — (2) Klin. Wschr. **1932 I**, 118, 161. — (3) Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere, Bd. II (Erg.-Werk), S. 27. 1934. — WÖRNER: Med. Klin. **1931 I**, 708.

ZIFFREN, OWEN, HOFFMANN and SMITH: Poc. Soc. exper. Biol. a. Med. **40**, 595 (1939).

II. Hämorrhagische Diathesen mit Plättchenmangel oder Plättchenfunktionsstörung.

ALESSANDRI: Zit. nach TH. NÄGELI (Umfrage). — ANAGNOSTU: Thrombopenie bei Vitamin A-Mangel. Klin. Wschr. **1939 II**, 1277. — ANSCHÜTZ: Bruns' Beitr. **142** (1928). — ARNOLD, HOLTZ, MARX: Zit. nach BAREUTHER.

BAREUTHER u. SCHABEL: Klin. Wschr. **1937 II**, 1677. — BARTELHEIMER: Z. klin. Med. **134**, 123 (1938). — BEDSON: (1) J. of Path. **24**, 469 (1921). — (2) J. of Path. **25**, 94 (1922). — (3) Lancet **1924 I**, 1117. — BEIGLÖCK: Z. klin. Med. **131**, 300 (1937). — BÖGER u. MARTIN: Münch. med. Wschr. **1935 I**, 899. — BRINCK u. PATRUNKY: Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 386. — BROHM: Zit. nach FRANK. In SCHITTENHELM'S Handbuch der Krankheiten des Blutes, Bd. II, S. 292. 1925. — BRUUN: Acta med. scand. (Stockh.) **102**, 639 (1939). — BUCKMANN: Amer. J. med. Sci. **175**, 307 (1928).

CICOVACKI: Erbliche Thrombopathie. Wien. Arch. inn. Med. **32**, 295 (1938).

DAGNINI: Bull. Sci. med. **112**, 305 (1940). — DECASTELLO: Wien. klin. Wschr. **1936 I**, 799. — DENECKE u. ROTHE: Therapie des Morbus Werlhof. Ther. Gegenw. **78**, 433 (1937). — DENNING: Münch. med. Wschr. **1933 I**, 562. — DENYS: (1) Cellule **3** (1887). — (2) Cellule **5** (1889). — DUKE: (1) Arch. int. Med. **1912**. — (2) Bull. Hopkins Hosp. **1912**. — DUTTON: J. amer. med. Assoc. **111**, 1920 (1938).

ÉMILE-WEIL: (1) Rev. Méd. **37**, 81 (1921). — (2) Nutrition (Paris) **3**, 613 (1933).

FALCONER, E.: Sidermid purpura. Arch. int. Med. **65**, 122 (1940). — FALK, R.: Fol. haemat. (Lpz.) **63**, 185 (1939). — FALZOL: Arch. Pat. e Clin. med. **20**, 1 (1939). — FATZER: Fol. haemat. (Lpz.) **63**, 145 (1939). — FLEISCHACKER: Wien. klin. Wschr. **50**, 475 (1937). — FLEISCHACKER u. GRÜNEIS: Wien. Arch. inn. Med. **32**, 47 (1938). — FRANK, E.: Die hämorrhoiden Diathesen. In SCHITTENHELM'S Handbuch der Krankheiten des Blutes, Bd. II, S. 289. 1925.

GIFFIN: Amer. J. med. Sci. **175**, 44 (1928). — GLANZMANN: Jb. Kinderheilk. **88**, 113 (1918). — VAN GOIDSENHOVEN: Ann. Soc. roy. Sci. Brux. méd. et natur. **1927**. — GRÉGOIRE: Siehe NÄGELI, Umfrage. — GÜNDER: Erbliche Thrombopathie (Pseudohämophilie. Arch. Rassenbiol. **33**, 412 (1940).

HATZKY: Fol. haemat. (Lpz.) **47**, 375 (1932). — HEILMEYER: Siehe Umfrage TH. NÄGELI. — HEINILD: Acta med. scand. (Stockh.) **98**, 385 (1939). — HERFARTH: Milzexstirpation. Erg. Chir. **19** (1926). — HESS: Arch. int. Med. **17**, 203 (1916). — HILL, D. B.: J. amer. med. Assoc. **111**, 1459 (1938). — HOESCH: Zbl. inn. Med. **1938**, 962. — HOFF: Siehe Umfrage TH. NÄGELI. — HOFFMANN, KAHN and FITZGIBBON: J. amer. med. Assoc. **110**, 725 (1938). — HOLTEN: (1) Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. **90**, 208 (1938). — (2) Übersicht. (dän.) Nord. med. Ark. (schwed.) **1939**, 3258.

JACOBSON: Schweiz. med. Wschr. **1938 II**, 991. — JONES and JACOBS: J. amer. med. Assoc. **99**, 18 (1932). — JÜRGENS: Die erblichen Thrombopathien. Erg. inn. Med. **53**, 877 (1937).

KAZNELSON: (1) Z. klin. Med. **87** u. **88** (1919). — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. **128** (1919). — KERN: Münch. med. Wschr. **1938 I**, 1062. — KLIMA: (1) Wien. klin. Wschr. **1935 II**. — (2) Klin. Wschr. **1936 I**, 935. — (3) Erg. Med. **22**, 38 (1937). — KRAUSS: Über Purpura. Inaug.-Diss. Heidelberg 1883. — KREMSEMER: Münch. med. Wschr. **1939 I**, 652.

LANDSBERGER: Z. Kinderheilk. **39**, 569 (1925). — LAUDA: Die normale und pathologische Physiologie der Milz, 1933, ferner Umfrage TH. NÄGELI, s. d. — LESCHKE u. WITTKOWER: Z. klin. Med. **102**, 649 (1926). — LIEBESHERR: Med. Klin. **1937 I**, 475. — LIMARZI and SCHLEICHER: J. amer. med. Assoc. **114**, 12 (1940). — LITTLE and AYRES: J. amer. med. Assoc. **91**, 1251 (1928).

MALAMOS: Kongreßverh. dtsch. Ges. inn. Med. **1940**, 354. — MARITSCHKE u. MARKOWICZ: Mschr. Ohrenheilk. **67**, 410 (1933). — MARKOFF: Med. Welt **1938 I**, 770. — MARZALLO: Thrombopenie mit Gerinnungsverzögerung. Haematologica (Pavia) **19**, 923 (1938). —

MIGNOLET: Sang 13, 268 (1939). — MINOT: Amer. J. med. Sci. 175, 301 (1928). — MÜLLER, A. H.: Z. klin. Med. 135, 363 (1939).

NAEGELI: Blutkrankheiten. Berlin 1930. — NAEGELI, TH.: Umfrage über Milzexstirpation. Med. Klin. 1938 II — NAGEL: Dtsch. med. Wschr. 1937 I, 495.

OETTEL u. THADDEA: Dtsch. Arch. klin. Med. 185, 557 (1940).

PAGNIEZ, PLICHET et FAUVET: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. 54, 1659 (1938). — PAPAYANOPULOS u. SCHROEDER: Klin. Wschr. 1939 I, 428. — PESHKIN and MILLER: J. amer. med. Assoc. 102, 1737 (1937).

REGAMEY: Schweiz. med. Wschr. 1940 II, 697. — ROHR: Das Knochenmark. — ROSEGGER: Die hämorrhagischen Diathesen. Zbl. inn. Med. 59, 1723, 753 (1938). — ROSENTHAL: J. amer. med. Assoc. 112, 101 (1939). — ROSKAM: (1) C. r. Soc. Biol. Paris 110, 1010 (1932). — (2) Sang 8, 129 (1934). — ROSKAM, J.: (1) C. r. Congr. Médecine Monpello 1926. — (2) Sang 3, 35 (1929). — (3) Bull. Acad. roy. Med. Belg., Séance 28. Nov. 1931. — (4) Rev. belg. Sci. méd. 3, No 5 (1931). — (5) Nutrition (Paris) 3, No 6 (1933). — (6) Presse méd. 1939, No 43. — ROSLING: Acta med. scand. (Stockh.) 72, 104 (1929). — ROTHMANN and NIXON: J. amer. med. Assoc. 93, 15 (1929). — RUBEGNI: Policlinico, sez. med. 47, 1 (1940).

SCHARFF: Thromboplastische Form des Morbus Werlhof. Med. Klin. 1938 I, 80. — SCHIFF u. HIRSCHBERGER: Jb. Kinderheilk. 146, 181 (1936). — SCHILLING: Siehe Umfrage TH. NAEGELI, s. d. — SCHRADER: Rhein.-westfäl. Tagg inn. Med., 19. Juni 1937. — SCHULTZ, W.: (1) Die Purpuraerkrankungen. Erg. inn. Med. 16 (1919). — (2) Klin. Wschr. 1922 II. — SEELIGER: Zit. nach FRANK. Handbuch der Krankheiten des Blutes, Bd. II, S. 289. 1925. — SINGLETON: Zit. nach FRANK. Neue Deutsche Klinik, Bd. IV, S. 418. 1930. — STUBENRAUCH: Zit. nach FRANK.

TARRIOLI and PUDDU: J. amer. med. Assoc. 111, 1455 (1938). — TOCANTUS: Ann. int. Med. 9, 838 (1936). — TROLAND and LEE: J. amer. med. Assoc. 111, 221 (1938).

VAUGHAN: J. amer. med. Assoc. 112, 2120 (1939). — VEIL, W. H.: Der Rheumatismus. (Morbus Werlhof beim Rheumatismus.) Stuttgart 1939. — VERGLOET: Behandlung des Morbus Werlhof. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 96, 182 (1938). — VOGL: Wien. Arch. inn. Med. 32, 273, 325 (1938).

WHIPPLE: Siehe TH. NAEGELI, Umfrage. — WILLEBRAND u. JÜRGENS: Dtsch. Arch. klin. Med. 175, 453 (1933).

III. Die rein vaskulär bedingten Blutungsübel.

1. und 2. Skorbut und MÖLLER-BARLOWSche Krankheit.

ASCHOFF u. KOCH: Skorbut. Jena 1919.

BARLOW: Med. chir. Transact. Lond. 1883. Ref. Zbl. inn. Med. 1895, Nr 12 u. 22.

CARTIER: Zit. nach STEPP, KÜHNAU u. SCHRÖDER. Die Vitamine. Stuttgart 1939. EEKELEN, EMMERIE u. WOLFF: Z. Vitaminforsch. 6, H. 2 (1937). — EULER, v.: Zit. nach STEPP, KÜHNAU u. SCHRÖDER. Die Vitamine. Stuttgart 1939.

FREUND: Im Handbuch der Kinderkrankheiten, 4. Aufl., Bd. I, S. 811. 1931 (Lit.). GAARENSTROOM: Acta brevia neerl. Physiol. 7, 136 (1937). — GIMSING: Ugeskr. Laeg. (dän.) 117 (1939).

HART u. LESSING: Der Skorbut des kleinen Kindes. Leipzig 1913. — HAWORTH: Zit. nach SZENT-GYÖRGYI u. HAWORTH. — HEILMEYER u. PLÖTNER: Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. Jena 1937. — HEUBNER: Lehrbuch der Kinderheilkunde, Bd. I, S. 697. — HOLST u. FRÖLICH: (1) Z. Hyg. 72, 1 (1912). — (2) Z. Hyg. 75, 334 (1913).

JENEY u. TÖRÖ: Virchows Arch. 298, H. 1.

KARRER: Zit. nach SZENT-GYÖRGYI. Kongreßverh. dtsch. Ges. inn. Med. 1934, 426.

MARTINI u. BONSIGNORE: Biochem. Z. 273, 170 (1934). — MATHIOLUS: Zit. nach dem Kräuterbuch von LUDWIG KROEBER 1563. Erwähnt bei STEPP, KÜHNAU und SCHRÖDER. — MEYER L. F.: BARLOWSche Krankheit. Neue Deutsche Klinik, Bd. II, S. 35. 1928. — MICHEEL u. NOLL: Z. physiol. Chem. 219, 253 (1933). — MOLL: Klin. Wschr. 1937 II, 1653. — MORAWITZ u. DENECKE: Handbuch der inneren Medizin, Bd. IV, 2. Aufl. 1926.

NAEGELI: Zbl. path. Anat. 1897.

REICHSTEIN: (1) Helvet. chim. Acta 16, 561, 1203 (1933). — (2) Nature (Lond.) 132, 280 (1933). — RIETSCHEL: Klin. Wschr. 1939 I, 923. — ROMINGER: Mercks Jber. 50, 34 (1937).

SALLE: Zit. nach STEPP u. GYÖRGYI. Avitaminosen. Berlin: Springer 1927. — SALLE u. ROSENBERG: Erg. inn. Med. 19, 31 (1921). — STEPP: (1) Erg. inn. Med. 15, 257 (1917). — (2) Vitamine und Avitaminosen. Erg. inn. Med. 23, 66 (1923). — (3) Die Vitamine. Im Handbuch normaler und pathologischer Physiologie, Bd. V, S. 1143. 1927. — STEPP u. GYÖRGYI: Avitaminosen. Berlin 1927. — STEPP, KÜHNAU u. SCHROEDER: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. Stuttgart 1939. — STEPP u. VOIT: Skorbut. Neue Deutsche Klinik, Bd. X. Berlin-Wien 1932. — SZENT-GYÖRGYI: Kongreßverh. dtsch. Ges. inn. Med. 1934, 426. — SZENT-GYÖRGYI and HAWORTH: Nature (Lond.) 131 (1933).

TILLMANS u. Mitarb.: (1) Z. Unters. Lebensmitt. **63** (1932). — (2) Biochem. Z. **250**, 312 (1932).

WINKLER: Z. exper. Med. **105**, 723 (1939).

ZILVA: Biochemic. J. **31**, 951 (1937).

3. SCHOENLEIN-HENOCHSche Purpura.

4. und 5. Purpura fulminans und Morbus Osler.

APERT: *Traité des maladies des familiales*, p. 288. Paris 1907. — ARMENTANO, HATZ u. RUSZNYAK: Klin. Wschr. **1938 I**, 739. — ARRAK: Dtsch. Arch. klin. Med. **147**, 287 (1925).

BABINGTON: Lancet **1865 II**, 365. — BOHNENKAMP: Status varicosus. Zit. nach SACK. CELLINA: Haematologica (Pavia) **19**, 891 (1938). — CHEVALLIER: Sitzgsber. 1. internat. Haemat. Tagg Münster-Pyrmont **1937**, 243. — CHIARI: Wien. med. Ztg. **28**, 250 (1883). — CICOVACKI: Wien. klin. Wschr. **1940 I**, 72. — CURTIUS: Klin. Wschr. **1928 II**, 2141.

DINKLER: Dtsch. med. Wschr. **1938 I**, 523.

EAST: Proc. roy. Soc. Med. **20**, 1 (1926). — EDEL: 89. Tagg niederl. Dermat., 2.—5. Juni 1928. Ref. Zbl. Hautkrkh. **27**, 736 (1928).

FOGGIE: Edinburgh med. J. **35**, 281 (1928). — FRANK: Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, Bd. II, S. 336. 1925.

GJESSING: Dermat. Z. **23**, 193 (1916). — GLANZMANN: Jb. Kinderheilk. **83** (1916). — GOLDSTEIN: 11 Fälle von OSLERScher Krankheit in einer Familie. Arch. int. Med. **27**, 102 (1921).

HENOCH: Vorlesungen über Kinderkrankheiten, 5. Aufl. Berlin 1890.

JERSILD: Lancet **1938 I**, 1445.

KLINGE: Der Rheumatismus. München 1933.

LEHNDORFF: Blutungskrankheiten. Wien-Berlin 1935. — LIBMANN and OTTENBERG: J. amer. Med. Assoc. **81**, 2030 (1923).

NEUWEILER: Vitamin P. Z. Vitaminforsch. **9**, 338 (1939).

OSLER, W.: Bull. Hopkins Hosp. **1901**, 333.

RENDU: Gaz. Hôp. **1896**, 1322. — RISEL: Z. klin. Med. **58** (1905). — RÖSSLE: Virchows Arch. **288**, 780 (1933). — ROSENTHAL u. UNNA: Klin. Wschr. **1933 I**, 865.

SACCHETTI: Kasuistik. Riforma med. **1938**. — SACK: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. **185**, 186 (1939). — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. **178**, 663 (1936). — SCHOEN, R.: Familiäre Teleangiektasie mit hereditärem Nasenbluten. Dtsch. Arch. klin. Med. **166**, 156 (1930). — SCHÖNLEIN: Allgemeine und spezielle Pathologie und Therapie nach seinen Vorlesungen niedergeschrieben und herausgegeben von einem Zuhörer. Würzburg 1832. — SCHULTEN: Lehrbuch der klinischen Hämatologie, 1939. — SEIDLMAIER: Z. Kinderheilk. **61**, 217, 488 (1939). — STRÖM u. ARCTANDER: Jb. Kinderheilk. **27**, 180 (1888).

VEIL: Der Rheumatismus. Stuttgart 1939.

WERTHEIM: Zusammenfassende Darstellung des Morbus Osler mit Literatur. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. XII/2, S. 430. 1932. — WITTKOWER u. RAREY: Dtsch. Arch. klin. Med. **124**, 44 (1933).

Die aplastischen und hypoplastischen Myelopathien (Knochenmarksaplasien).

I. Aplastische Anämie.

(Panmyelopathie, Panmyelophthise.)

ARNOLD: Klin. Wschr. **1939 I**. — AUBERTIN u. Mitarb.: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **45**, 678 (1929).

BALZAR u. GIOVANNI: Probl. alimentare **6**, 29 (1936). — BIERICH: Dtsch. Arch. klin. Med. **130**, 151 (1919). — BIRK: Münch. med. Wschr. **1930 I**, 575. — BORCHARDT: Med. Klin. **1930 I**, 341. — BÜCHMANN, P.: Bedeutung der Serumeisenbestimmung für die Klinik (im Druck). — BÜNGELER: (1) Klin. Wschr. **1932 II**, 1977. — (2) Frankf. Z. Path. **44**, 202 (1933). — BÜTTNER: Verh. 47. Kongr. dtsch. Ges. inn. Med. **1935**, 204.

COSTA: Fol. haemat. (Lpz.) **50**, 30 (1933). — CURIE, EVE: Madame Curie, ihr Leben und Wirken. Berlin 1938.

DAY, LANGSTON and DARBY: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **38**, 860 (1938). — DEN HOED, LEVIE u. STRAUB: Acta radiol. (Stockh.) **19**, 151 (1938). — DIMMEL: Arch. Gewerbepath. **4**, 414 (1933). — DOMARUS: Klin. Wschr. **1937 I**, 557. — DOXIADIS: Klin. Wschr. **1932 I**, 419.

EHRlich: Carité Ann. **13** (1888). — ENGEL: Z. klin. Med. **40** (1900). — EPPINGER: Die hepato-lienalen Erkrankungen. Berlin 1920. (Kapitel aplastische Anämie, S. 290ff.)

FIESSINGER, GAULTIER et LAUR: Sang **11**, 313 (1937). — FRANCKE, E.: Z. exper. Med. **104**, 405 (1938). — FRANK: Berl. klin. Wschr. **1915 II**. — FRUMINA u. FAINSTEIN: Slg. Vergiftungsfälle **6**, Liefg. 5 (1935).

GÄNSSLEN: (1) Sitzgsber. 1. internat. Haemat.-Tagg Münster-Pyrmont **1937**, 133 (Disk.bemerk.). — (2) Handbuch der Erbbiologie des Menschen, Bd. II. 1940. — GAUTIER, SEIDMANN et BAUDOUIN: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **52**, 1194 (1936). — GAVAZZENI

u. MINELLI: Strahlenther. 5, H. 1 (1914). — GERLACH: Münch. med. Wschr. 1932 II, 1101. — GIBSON: Lancet 1931 II, 181. — GOLDENBERG: Med. Ann. Distr. Columbia 8, 145 (1939). — GOUDSMIT u. LEVIE: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1937, 1708. — GRAN: Über einen Fall von Berufsvergiftung durch *Benzin* mit Vorwiegen von Erscheinungen seitens des Blutes (ital.). Mailand 1933. — GROEDEL u. LOSSEN: Strahlenther. 42, 532 (1931). — GÜNTHER: Med. Welt 1935 II. — GYÖRGY, GOLDBLATT, MILLER and FULTON: J. of exper. Med. 66, 579 (1937).

HAMMON and ENDERS: J. of exper. Med. 69, 327 (1939). — HELPAF: Klin. Wschr. 1937 I, 558. — HENNING: Dtsch. Arch. klin. Med. 178, 538 (1936). — HENNING u. KEILHACK: Erg. inn. Med. 56, 372 (1939). — HIRSCHFELD: (1) Fol. haemat. (Lpz.) 5 (1905). — (2) Fol. haemat. (Lpz.) 12 (1911). — HUBER, H.: Klin. Wschr. 1939 II, 1145. — HURST u. KARK: Nord. med. Tidskr. 1937, 1285.

KAZNELSON: Verh. 34. Kongr. inn. Med. 1922. — KIKUTH, GÖNNERT u. SCHWEICKERT: Zbl. Bakter. 146, 1 (1940). — KLIMA u. SEYFRIED: Med. Klin. 1937 I, 400. — KÜPPER: Klin. Wschr. 1935 II, 1684.

LAINER: Wien. klin. Wschr. 1937 II, 1455. — LAWRENCE and SYVERTON: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 38, 914 (1938). — LICHTENSTEIN: Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. 1932, 49. — LUSENA: Policlinico, sez. med. 40, 805 (1933).

MATTHES: Dtsch. Arch. klin. Med. 180, 68 (1937). — MCCARTHY and WILSON: J. amer. med. Assoc. 99, 1557 (1932). — MILHIT et LAMY: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. 51, 1382 (1935). — MILLER and RHOADS: (1) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 30, 540 (1933). — (2) J. clin. Invest. 14, 153 (1935). — (3) J. of exper. Med. 61, 173 (1935). — MÜLLER, A. H.: Klin. Wschr. 1938 II, 1769.

NORDENSON: Studies on bone marrow from sternal punkture. Stockholm 1935.

PAPPENHEIM: Fol. haemat. (Lpz.) 8 (1908). — PHILIPSCHENKO: Z. klin. Med. 110, 457 (1929). — PRETT: Riforma med. 1933, 199.

RAYNAUD-IMBERT u. D'ESLONGUES: Zit. nach HELMUT HUBER. — RHOADS and MILLER: Arch. of Path. 26, 648 (1938). — RÖSCH u. HOLLAND: Fol. haemat. (Lpz.) 44, 48 (1931). — RÖSSLE: Zit. nach W. SCHULTZ. 47. Kongreßverh. dtsh. Ges. inn. Med. 1935, 186. — ROGERS: Fevers in the Tropics Oxford med. Publ. London 1908. — ROHR: Das menschliche Knochenmark. Leipzig 1940.

SALPAYÈS et SARIC: Angines lympho-monocytaires-Agranulocytoses usw. Paris 1935. — SANTESSON: Arch. f. Hyg. 31 (1897). — SCHRETZENMAYR: Med. Klin. 1935 I, 417. — SCHULTEN: (1) Münch. med. Wschr. 1925 I, 168. — (2) Die Sternalpunktion als diagnostische Methode. Leipzig 1937. — (3) Lehrbuch klinischer Hämatologie. Leipzig 1939. — (4) Kongr. dtsh. Ges. inn. Med. 1940, 271. — SCHULTZ: Erg. inn. Med. 16, 32 (1919). — SEGERDAHL: Fol. haemat. (Lpz.) 52, 68 (1934). — SELLING: Beitr. path. Anat. 51 (1911). — SIEGMUND: Beitr. path. Anat. 103, H. 2 (1939). — STAEHELIN, R.: Münch. med. Wschr. 1938 II, 1419. — STEINBRINK: Med. Welt 1938 I. — STODTMEISTER: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. 179, 163 (1937). — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. 182, 459 (1938). — (3) Klin. Wschr. 1940 II, 1021. — STODTMEISTER u. BÜCHMANN: Aplastische Anämie und aplastische Krise (im Druck).

THOMPSON, RICHTER and EDSALL: Amer. J. med. Sci. 187, 77 (1934). — TOENISSEN u. BECKER: Klin. Wschr. 1937 II, 1573. — TÜRK: Vorlesung über klinische Hämatologie. Wien. klin. Wschr. 1907 I.

VEIL, W. H.: Der Rheumatismus. Stuttgart 1939.

WEBER u. WEISSWANGE: Dtsch. Arch. klin. Med. 176, 422 (1934). — WEGELIN: Beitr. path. Anat. 84, 299 (1933). — WEIL et ASCHKENASY: Sang 12, 359 (1938). — WEIL, ISCHWALL et PERLÈS: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. 54, 398 (1938). — WEIL, OUMANSKY et LANGLOIS: Ann. Med. 44, 78 (1938). — WEIL u. STIEFFEL: Bull. méd. 1934, 56. — WEISENBACH, MARTINEAU, BROCARD et MALINSKY: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. 52, 1071 (1936). — WIENBECK: Virchows Arch. 303, 60 (1938).

ZACCARIA: Atti Congr. ital. Radiol. med. 2, 185 (1932). — ZADEK: (1) Fol. haemat. (Lpz.) 47, 418 (1932). — (2) Fol. haemat. (Lpz.) 48, 39, 210, 219 (1932). — (3) Fol. haemat. (Lpz.) 50, 161 (1933). — (4) Fol. haemat. (Lpz.) 51, 1 (1934). — ZINNINGER: J. amer. med. Assoc. 102, 518 (1934).

II. Osteosklerotische Anämien.

ALBERS-SCHÖNBERG: Fortschr. Röntgenstr. 11, 261 (1907). — ALBRECHT u. GEISER: Ann. paediatr. (Basel) 153, 84 (1939). — APITZ: Zbl. Path. 71, Erg.-H. 486 (1939). — ASSMANN: Beitr. path. Anat. 41, 565 (1907).

BAUMGARTEN, v.: Arb. path.-anat. Inst. Tübingen 2, 499 (1899).

CHAPMANN: Amer. J. med. Sci. 185, 171 (1933). — CLAIRMONT u. SCHINZ: Arch. klin. Chir. 132, 347 (1924). — CONRAD: Dtsch. med. Wschr. 1938 II, 1404.

DUESBERG: Klin. Wschr. 1940 I, 417.

FANCONI: Mschr. Kinderheilk. 68, 129 (1937).

- GRASSER: Radiol. Rdschr. 7, 174 (1938). — GRIESHAMMER: Zbl. Path. 68, 381 (1937).
 HEUCK: Virchows Arch. 78, 475 (1879).
 KLIMA: Wien. Arch. inn. Med. 26, 277, 391 (1935). — KRAUS u. WALTER: Med. Klin. 1925 I.
 LESZLER: Fortschr. Röntgenstr. 58, 559 (1938). — LOREY: Verh. dtsch. Röntgen-Ges. 11 (1907). — LOREY u. REYE: Fortschr. Röntgenstr. 30, 35 (1922/23).
 NAUWERCK u. MORITZ: Dtsch. Arch. klin. Med. 84, 359 (1905).
 OVERGAARD: Acta radiol. (Stockh.) 17, 51 (1936).
 REICHE: (1) Münch. med. Wschr. 1915 I, 944. — (2) Münch. med. Wschr. 1929 I, 1078.
 SCHMIDT, M. B.: Beitr. path. Anat. 77, 158 (1927). — SCHMORL: Münch. med. Wschr. 1904 I, 537. — SCHULZE: Arch. klin. Chir. 118, 411 (1921). — SCHWARZ: Z. Heilk. 22, 294 (1901). — SICK: Zit. nach M. B. SCHMIDT. Beitr. path. Anat. 77, 158 (1927). — STORTI: Haematologica (Pavia) 17, 393 (1936).
 VERCO: Brit. J. Radiol. 11, 311 (1938).

III. Splenopathische Markhemmung.

(Anaemia splenica, Morbus Banti.)

- BANTI: (1) Dell' Anaemia splenica. Firenze 1882. — (2) Sperimentale, sez. biol. 48 (1894). — (3) Beitr. path. Anat. 24, 21 (1898). — BOCK, H. E.: Münch. med. Wschr. 1938 II, 1170. — BOCK u. FRENZEL: Klin. Wschr. 1938 II, 1315. — BREU u. FLEISCHACKER: Wien. klin. Wschr. 1938 I, 1081.
 CANAVERO: 2 Fälle mit erfolgreicher Splenektomie. Policlinico, sez. chir. 42, 273 (1935). — CERZA: Pediatr. Riv. 40, 685 (1932). — CHANEY: Amer. J. med. Sci. 165, 856 (1923). — CREMER: Dtsch. Arch. klin. Med. 1941 (im Druck).
 DE TONI: Mschr. Kinderheilk. 68, 221 (1937).
 ENGELBRETH HOLM: Zit. nach SCHOUSBOE. Acta med. scand. (Stockh.) 103, 123 (1940). — EPPINGER: Hepato-lienale Erkrankungen. Berlin: Springer 1920.
 FANCONI: Mschr. Kinderheilk. 68, 249 (1937). — FELTEY: Bull. Hopkins Hosp. 35, 16 (1924). — FOX: Amer. J. med. Sci. 186, 248 (1933). — FRANK, E.: Die hämorrhagische Diathese. In SCHITTENHELM'S Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, Bd. II, S. 432. 1925. — FUKUCHI: Arch. klin. Chir. 184, 272 (1936).
 GIFFIN: Minnesota med. 4, 132 (1921). — GREPPI: Zit. nach DE TONI: Mschr. Kinderheilk. 68, 221 (1937). — GRETSCHEL: Berl. klin. Wschr. 1867.
 HATZKY: Fol. haemat. (Lpz.) 49, 211 (1933). — HOWELL: Lancet 1938 II, 1320.
 KRUMBHAAR: Amer. J. med. Sci. 166, 329 (1923).
 LUCCHI: Riv. Clin. med. 35, 421 (1934).
 NAUNYN: (1) Pathologenkongr. 1904. — (2) Zit. nach VEIL. Münch. med. Wschr. 1932 I.
 OSLER: Amer. J. med. Sci. 119, 54 (1920).
 RIPPS: Inaug.-Diss. Univ. Frankfurt a. M. 1937. — ROLLESTON: Practitioner 292, 470 (1914).
 SCHMIDT, M. B.: Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. Würzburg 1936. Ref. Mschr. Kinderheilk. 68, 110 (1937). — SCHMIDT, W.: Z. Kinderheilk. 58, 790 (1937). — SCHMIEDEBERG: Mschr. Kinderheilk. 53, 361 (1932). — SCHOUSBOE: Acta med. scand. (Stockh.) 103, 123 (1940).
 VEIL, W. H.: Dtsch. med. Wschr. 1932 I.

IV. Agranulocytose.

- ABICHT u. WIENBECK: (1) Med. Klin. 1938 II, 1549. — (2) Med. Klin. 1939 I.
 BAKALOS u. THADDEA: Klin. Wschr. 1940 II, 741. — BAUMANN: (1) Münch. med. Wschr. 1938 I, 204. — (2) Klin. Wschr. 1939. — BERG and HOLTZMANN: Sulfonamidfall. J. amer. med. Assoc. 110, 370 (1938). — BERNIGAU, H.: Granulaverklumpung bei Oxydasefärbung nach Pyramidon. Z. klin. Med. 136, 517 (1939). — BOCK, H. E.: (1) Kongreßverh. dtsch. Ges. inn. Med. 1935, 213. — (2) Zbl. inn. Med. 1935, 282 (Lit. bis 1935). — (3) Fortschr. Ther. 1937, 537. — BRESGEN: Prontosilfall. Klin. Wschr. 1938 I, 273. — BUTT, HOFFMANN and SOLL: Arch. int. Med. 64, 26 (1939).
 COXON et FORBES: Sulfonamidfall. Lancet 1938 II, 1412.
 DARDINSKI and LYDDANE: Amidopyrinfall. J. amer. med. Assoc. 112, 134 (1939). — DENNIS: Pract. ot. etc. (Berl. u. Basel) 1, 174 (1938). — DIMMEL: Fol. haemat. (Lpz.) 49, 431 (1933).
 FITZ-HUGH: J. amer. med. Assoc. 3, 1643 (1938). — FRIEDEMANN: (1) Med. Klin. 1923 II, 1357. — (2) Dtsch. med. Wschr. 1927 II, 2193. — (3) Z. klin. Med. 128, H. 1/3 (1928).
 GAYUS, KENWORTHY, GREEN-ARMYTAGE u. BAKER: Agranulocytose im Wochenbett nach Sulfanilamidbehandlung. Brit. med. J. Nr 4105, 560 (1939). — GEISSLER, H.: Dtsch.

med. Wschr. 1939 II, 1315. — GOETZ: Inaug.-Diss. Hamburg 1935. — GRENET et COMBES-HAMELLA: Heilung nach Pentosenucleotid. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. 55, 417 (1939). GRUT: 2 Pyramidonfälle. Ugeskr. Laeg. (dän.) 1937, 1058.

HANSEN: (1) Ugeskr. Laeg. (dän.) 1938, 821. — (2) Acta med. scand. (Stockh.) 98, 307 (1939). — HAPKE: Kasuistik. Inaug.-Diss. Würzburg 1939. — HARTWICH: Das Krankheitsbild der Agranulocytose. (Zusammenfassung mit Lit. bis 1931.) Erg. inn. Med. 41, 202 (1931). — HUMPERDINK: Tolual als Ursache einer Agranulocytose. Mschr. Unfallheilk. 46, 245 (1939).

JACKSON, J.: J. amer. Assoc. 97, 1436 (1931). — JACKSON, PARKER and TAYLOR: Amer. J. med. Sci. 1932, 194. — JACKSON, PARKER, RINHEART and TAYLOR: J. amer. med. Assoc. 1931, 31. — JOHNSTON: Sulfonamidagranulocytose. Lancet 1938 II, 1044. — JONES and MILLER: Sulfonamidfall. J. Labor. a. clin. Med. 24, 121 (1938). — JVES: Agranulocytose heilt unter Sulfonamid. Ann. int. Med. 12, 882 (1938).

KÄMMERER: Münch. med. Wschr. 1929 I. — KALK, H.: Agranulocytose und Vitamin C. Dtsch. med. Wschr. 1939 II, 1624. — KIRBERG: Inaug.-Diss. Bonn 1938. — KISSLING: Kongreßverh. dtsh. Ges. inn. Med. 1935, 230. — KLUMPP: Agranulocytose nach Novalgin. J. amer. med. Assoc. 108, 637 (1937). — KOCH, W.: Verh. dtsh. path. Ges. Berlin 1930, 53. — KRACKE: (1) Amer. J. clin. Path. 1, 385 (1931). — (2) Arzneimittel-Agranulocytose, J. amer. med. Assoc. 111, 1256 (1938). — KRACKE and PARKER: J. Labor a. clin. Med. 19 (1934). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 77, 118 (1934). — KRUMBHAAR: Trans. Assoc. amer. Physicians 41, 343 (1926). — KÜMMERLING: Übersichtsreferat. Med. Klin. 1938 I, 750.

LAINER: Klin. Wschr. 1937 II, 1435. — LICHTENSTEIN: Zusammenfassende Darstellung. Acta med. scand. (Stockh.) 49 (1932).

MADISON and SQUIER: J. amer. med. Assoc. 102, 755 (1934). — MAJOOB: Sulfonamidfall. Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1939, 1725. — MARBERG and WILS: Arch. int. Med. 61, 408 (1938). — MASSIAS u. QUAT: Wismutfall mit Heilung durch Vitamine A, B und C. Sang 12, 363 (1938). — MATS: Rezidivierende Angina agranulocytose. Wien. med. Wschr. 1938 II, 1006. — MEIER, M.: Erfolgreiche Fieber-Bluttransfusionsbehandlung. Z. klin. Med. 137, 488 (1940). — MENDES: Agranulocytose und günstige Wirkung von Prontosil. Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1939, 2467. — MOLEN: Kasuistik. Kongreßzbl. inn. Med. 100, 456 (1939). — MONTES, F. V.: Kasuistik. Sang 13, 579 (1939). — MORAWITZ u. BRUGSCH: Zusammenfassende Darstellung. Neue Deutsche Klinik, Bd. XI, S. 1—40. 1933. — MYHRE: Sulfonamidfall. Acta med. scand. (Stockh.) 99, 614 (1939).

NETOUSEK: Leukämieblutbehandlung. Sang 12, 345 (1938). — NICOL, H. u. B. FREEDMAN: Sulfopyridinagranulocytose. Lancet 1939 II, 647. — NIEKAU, B.: Kongreßverh. dtsh. Ges. inn. Med. 1935, 219. — NYFELDT: Agranulocytopenia paroxysmatica; Sundelin. Kongreßzbl. inn. Med. 105, 562 (1941).

PEARSON: Sulfonamidfall. Brit. med. J. Nr 4089, 1031 (1939). — PLUM: (1) Agranulocytosis (Monographie). Kopenhagen 1932. — (2) Kongreßverh. dtsh. Ges. inn. Med. 1935, 208. — POISSEAU, FERROIR u. GAUTIER: Agranulocytosesyndrom bei Kindern. Arch. Méd. Enf. 42, 137 (1939).

RAVU, J. VAN: Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. 78, 626 (1936). — RAYNAUD, IMBERT u. D'ESHOUGUES: Familiäre Belastung. Konstitutioneller familiärer Faktor in der Pathogenese der agranulocytären Symptomenkomplexe. Sang 12, 327 (1938). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 95, 64 (1938). — REYE: (1) Klin. Wschr. 1926 II. — (2) Med. Klin. 1929 I, 257. — REZNIKOFF: (1) New internat. Clin. 3, N. s. 2, 106 (1939). — (2) Amer. J. med. Sci. 195, 627 (1938). — ROELEN: Amidopyrinfall. Ugeskr. Laeg. (dän.) 1938, 1177. — ROHR: Der heutige Stand der Agranulocytoseforschung (letzte zusammenfassende Darstellung mit neuer Literatur). Helvet. med. Acta 6, 611 (1939). — ROSENBACH: Beitr. path. Anat. 103, 30 (1939).

SAILER: Sulfonamidfall. Amer. J. clin. Path. 9, 269 (1939). — SALÉN, A.: Agranulocytose nach Sulfopyridin. Sv. Läkartidn. 1939, 837. — SCHILLING: (1) Das Blutbild, 9. u. 10. Aufl. Jena 1933. — (2) Kongreßverh. dtsh. Ges. inn. Med. 1935, 198. — SCHMEREL: Z. Kinderheilk. 56, 480 (1934). — SCHITTENHELM: Lehrbuch der inneren Medizin, herausgeg. von v. BERGMANN, 3. Aufl. Kapitel Blutkrankheiten. Berlin: Springer 1936. — SCHOTTMÜLLER: Zit. nach ZONTSCHIEFF. Kongreßverh. dtsh. Ges. inn. Med. 1935, 201. — SCHULTZ, W.: (1) Berl. Ver. inn. Med. u. Kinderheilk., 3. Juli 1922. Ref. Dtsch. med. Wschr. 1922 II, 1495. — (2) Münch. med. Wschr. 1928 II, 1667. — (3) Klin. Wschr. 1929 II, 1530. — (4) Akute Erkrankungen des myeloischen Systems. 47. Kongreßverh. dtsh. Ges. inn. Med. 1935, 179. — (5) Sitzgsber. 1. internat. Haemat.-Tagg Münster-Pyrmont 1937, 122. — (6) Z. ärztl. Fortbildg 1938, 647. — SCHWAGER, C.: Pneumonie bei Agranulocytose. Zbl. Path. 70, 323 (1938). — SEGGER: Zur Agranulocytosefrage. Z. klin. Med. 134, 563 (1938). — SHECKET: Sulfonamidfall. J. amer. med. Assoc. 112, 823 (1939). — STODTMEISTER: Spätschäden der leukopoetischen Knochenmarksfunktion durch Benzol und Pyramidon (im Druck). — STRASSER: Wien. klin. Wschr. 1932 I, 548.

THADDEA u. BAKALOS: Dtsch. Arch. klin. Med. 184, 530 (1939). — THOMSEN: (1) Neosalvarsanfall. Lancet 1938 II. — (2) Ugeskr. Laeg. (dän.) 1938, 1178. — TUDYKA: Klin. Wschr. 1930 I, 696. — TÜRK: (1) Wien. klin. Wschr. 1907 I. — (2) Arch. Kinderheilk. 114, 65 (1938).

VEIL: 47. Kongreßverh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1935, 240. — VRIES, DE: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 77 (1933).

WITTS: Brit. med. J. 1936, 1601. — WOLF, H. J.: Kongreßverh. dtsh. Ges. inn. Med. 1938, 314.

ZANGE: Kongreßverh. dtsh. Ges. inn. Med. 1935, 239. — ZONTSCHIEFF: Kongreßverh. dtsh. Ges. inn. Med. 1935, 201.

Blutparasiten.

MENSES: Handbuch der Tropenkrankheiten (dort die gesamte Literatur).

RUGE, MÜHLENS, ZUR VERTH: Krankheiten und Hygiene der warmen Länder. Leipzig 1938.

Anhang: Milzkrankungen.

Einzelarbeiten sind bei den einzelnen Abschnitten, auf die im Text verwiesen ist, angeführt. Es seien hier nur die wichtigsten zusammenfassenden Darstellungen angegeben.

EPPINGER: Die hepato-lienalen Erkrankungen. Berlin 1920.

HIRSCHFELD: Erkrankungen der Milz. Berlin 1920.

LITTEN: Krankheiten der Milz. NOTHNAGELS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. VIII. — LUBARSCH: Pathologische Anatomie der Milz. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, herausgeg. von LUBARSCH-HENKE, Bd. I, Teil 2, S. 373. 1927.

MORAWITZ: Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl.

NAEGELI: Kongreßverh. inn. Med. 40 (1928).

Namenverzeichnis.

Die in *Schrägschrift* gedruckten Zahlen verweisen auf das Literaturverzeichnis.

- Aalkjaer 209, 677.
 Abbot 46, 113.
 — u. Ahmann 660, 667.
 — — u. Overstreet 660.
 Abbott u. Abbott 684.
 Abderhalden 609.
 Abicht 628.
 — u. Wienbeck 708.
 Abbrami s. Widal 686.
 Abrami u. Brulé 682.
 Abramson 209, 677.
 —, H. 658.
 Abt 684.
 Achard 198, 552, 703.
 — u. Hamburger 675.
 Adams 188, 227.
 — s. Gessler 674.
 — s. Hunter 680.
 — s. Taylor 674.
 Addison 153, 187, 670.
 Adler 66, 68, 69, 72, 183, 662.
 — u. Bressel 662.
 — s. H. Fischer 663.
 — u. Sachs 662.
 — u. Schiff 672, 672.
 Adlersberg 318.
 — u. Leiner 687.
 Ahlberg 688.
 Ahlström, C. G. 505, 506, 520, 699, 700.
 Ahmann 46, 113.
 — s. Abbot 660, 660, 667.
 — s. Diggs 683.
 Ahrens 163, 671.
 Akiba 503, 699.
 Albers 76, 112, 255, 286, 287, 289, 682, 684.
 —, H. 664.
 — -Schönberg 612, 613, 707.
 Alboni 218.
 — s. Marcolongo 679.
 Albrecht 613.
 — u. Geiser 707.
 Albus 38, 39, 73, 300.
 — s. Heilmeyer 661, 663, 682, 686.
 Alder 13, 14, 15, 24, 26, 59, 100, 101, 116, 117, 136, 152, 173, 214, 229, 253, 345, 346, 347, 381, 382, 513, 658, 666, 666, 667, 668, 678, 680, 682, 688, 691, 700.
 — u. Markoff 658.
 Alder s. Schleip 658.
 —, A. 658.
 Alessandri 252, 564, 680, 704.
 Alexander, Hans 488, 489, 490, 491, 493, 699.
 Alieff u. Rechers 691.
 Allen 321.
 — s. Giffin 688.
 van Allen 14, 541, 658, 701.
 Allodi 667, 696.
 Almasy 39.
 — s. Krupski 661.
 Alsted 133, 161, 211, 670, 677.
 — s. Heath 668.
 Althoff 431, 694.
 Ambo 422.
 — u. Nakamura 694.
 Ambramson 19, 245.
 d'Ambrosio 414.
 — s. Morelli 695.
 Ames 175.
 — s. Wearn 672.
 Ammundsen, E. 4, 5, 658, 658.
 Annagnostu 704.
 Andersen 322.
 —, Geill u. Samuelsen 687.
 Anderson 650.
 Andrea 42.
 — s. Urra 662.
 Andres 399.
 — u. Shiwago 693.
 Andrews 194.
 —, Cowles u. Wintrobe 675.
 Anschütz 567, 704.
 Anson 49.
 — u. Mirsky 662.
 Antonelli 44, 366, 660, 688.
 Antoni s. Dall'Acqua 687.
 Apert 589, 706.
 Apitz, K. 29, 319, 398, 404, 405, 443, 444, 445, 446, 447, 449, 500, 505, 517, 520, 523, 524, 614, 615, 687, 693, 695, 699, 699, 700, 701.
 Apsey 198.
 — s. Jéquier 676.
 Arcangeli 254, 682.
 Arctander 588.
 — s. Ström 706.
 Ardashnikov 402, 693.
 Arinkin 35, 660.
 Arkin, J. 483, 696.
 Armentano 587.
 —, Hatz u. Rusznyak 706.
 Arnnds, Anneliese 458, 460.
 Arneth 329, 330, 353, 363, 370, 433, 528, 529, 658, 688, 695, 701.
 — s. v. Leube 679.
 Arnold 44, 565, 603, 706.
 —, Hamperl, Holtz, Junkmann u. Marx 660.
 —, Holtz u. Marx 704.
 Arnsperger 404, 693.
 Arrak 590, 706.
 Arrowsmith 132.
 — s. Moore 664, 664, 666, 668, 670.
 Arthus, Lourau u. de Socy 679.
 Arvay s. Verzár 662.
 Arzt 471, 696.
 Aschaffenburg 76, 77, 143.
 — s. Thoenes 665, 670.
 Aschenbrenner 666.
 Ascher 307.
 Aschkenasy 598, 606.
 — s. Émile-Weil 687, 707.
 Aschner 45, 660.
 Aschoff 55, 57, 340, 341, 343, 350, 512, 538, 579, 662, 688, 690, 701.
 — u. Koch 705.
 Ashburne 172, 180.
 Ashby 92, 672.
 Asher 45, 365, 660, 688.
 Ashford 187, 190, 204, 214, 678.
 —, Klein u. Wilkinson 673.
 Ashworth s. Osgood 658.
 — s. Wilkinson 675, 677.
 Askanazy 27, 29, 44, 46, 47, 176, 272, 488, 660, 661, 672, 683, 693, 699.
 Assmann 272, 614, 616, 683, 707.
 Astrup, T. 523, 524, 701.
 Atkinson 265, 683.
 Atzler 525.
 — s. Bleibtreu 701.
 Aub 13, 658.
 Aubertin 198, 200, 370, 433, 609, 695, 706.
 — u. Beaujard 688.
 — u. Delamarre 688.
 — u. Hector 675.
 — u. Voillemin 675.

Aucépy s. Cathala 691.
 Auerbach s. Frank 687.
 Auersperg 147, 669.
 Autenrieth 5.
 Autognetti 682.
 Auzépy 165.
 — s. Guillain 671.
 Avancini s. Ranzi 681.
 Ayres 573.
 — s. Little 704.
 Ayrosa 482.
 —, Pessoa u. Correa 696.
 Azzi 334, 688.

Baar 283.
 — u. Stransky 684, 684.
 Babaiantz 458, 696.
 — s. Gilbert 697.
 Babington 589, 706.
 Bach 157, 308.
 — s. Jürgens 687.
 Bachmann 332.
 — s. Hoff 689.
 Bachrach 190.
 — u. Fogelson 673.
 Baena 42.
 — s. Urra 662.
 Bailey 236, 246, 391.
 — s. Hawksley 681.
 Baily, G. H. u. Raffel 691.
 Bairati 245.
 — s. Momigliano-Levi 681.
 Bajardis 187.
 — s. Crosetti 673.
 Bakalos 205, 341, 440, 498, 632.
 — s. Thaddea 677, 690, 696, 700, 710.
 — u. Thaddea 708.
 Baker s. Gayus 708.
 — u. Mann 696.
 Baldes s. Mann 663.
 Baldridge 216, 280, 679.
 — u. Greene 684.
 Balestrieri 311.
 — u. Camera 687.
 — u. Ferretti 658.
 Balgairies u. Christiansen 691.
 Balmus 218.
 — s. Labbé 679.
 Balzar 611.
 — u. Giovanni 706.
 Bancroft 553.
 — s. Quick 703.
 Bang 399.
 — s. Ellermann 693.
 Banti 229, 245, 246, 397, 617, 619, 620, 680, 693, 708.
 Barach 184.
 — s. Draper 673.
 — u. McAlpin 687.
 Barasciutti 114, 473, 667, 696.
 Barath 317, 318.
 Baráth u. Fülöp 687.

Barbieri 482, 696.
 Barer, A. s. Fowler 669.
 Bareuther 565.
 — s. Arnold 704.
 — u. Schabbel 704.
 Bargeton s. Marchal 700.
 Barkan 4, 49, 54, 57, 76, 115, 658, 662, 667.
 — u. Olesk 658.
 — u. Schales 662.
 —, G. 664.
 Barker 201, 211, 411, 675, 694.
 — u. Hummel 677.
 — s. Rhoads 679, 679.
 —, L. F. 671.
 Barkroft 39, 660.
 Barlow 582, 705.
 Barness 400.
 — u. Sisman 693.
 Barnett 190, 214, 551, 673, 678.
 — s. MacFarlane 703.
 Barone 200.
 — u. Costa 675.
 Barta 178, 292, 331, 531, 672, 688, 701.
 — u. Görög 685.
 Bartelheimer 567, 704.
 Basello 87.
 Baserga 42, 273, 303, 660, 671, 683, 686.
 Bassen 315.
 — s. Rosenthal 687.
 Ratschwaroff 243, 292, 680, 685.
 Baty 267, 680.
 —, Blackfan u. Diamond 683.
 — s. Diamond 683, 684.
 Baudouin 603.
 — s. Gautier 706.
 Bauer 548.
 Baumann 641, 708.
 v. Baumgarten 615, 707.
 Baumgartner 60.
 — s. H. Fischer 663.
 Baxter 259, 682.
 Beard 46, 113, 149.
 — u. Myers 660, 667, 669.
 Beaujard s. Aubertin 688.
 Bebe 201.
 — u. Lewis 675.
 Becher 218.
 Beck 665, 699.
 Becker 208, 611, 677, 687.
 — s. Toenissen 707.
 Beckert, W. 125, 667.
 Becking 377, 690.
 Beckman, T. u. Jäderholm 680.
 Beckmann 19, 248, 366, 658, 680.
 Bedson 561, 704.
 Beebe s. Wintrobe 668.
 Beer 42, 43, 368, 688, 691.
 — s. Friedemann 692.

Beer, A. G. 660.
 Beeuwkes 691.
 Behr 364, 688.
 Beickert 65.
 — s. Heilmeyer 663.
 Beiglböck 201, 565, 665, 675, 704.
 Beilicke, G. 142, 669.
 Beitzke 696.
 Belonogowa 68, 72, 73, 148, 662, 669.
 Beltrametti s. Vidari 696.
 Beluffi 377, 690.
 Bénard s. Gilbert 681.
 Bence 189, 190, 199, 211, 301, 673, 675, 677, 686.
 Bencsik, Gaspar, Verzár u. Zih 660.
 Benda 479, 696.
 Bendien 19, 550.
 — u. Creveld 703.
 —, Neuberg u. Snapper 659.
 — u. Snapper 658.
 Benedict 161.
 — s. Jones 671.
 Bénési 483, 697.
 Benhamou 232, 680.
 Benjamin 113, 667, 675.
 Benner 377.
 — s. Smith 691.
 Bennet 393, 403, 405, 692.
 Bennhold 23, 57, 513, 642, 659, 662.
 Bensis 209.
 — u. Gouttas 677.
 Berblinger 281, 348, 449, 517, 700.
 Berchtold 364.
 — s. Schoen 690.
 Berg u. Holtzmann 708.
 Bergel 688.
 Bergenheim 16, 19, 246, 297.
 — u. Fähraeus 659, 680, 685.
 Berger 191, 501.
 — u. Grill 673.
 — u. Vallée 699.
 v. d. Bergh 51, 52, 55, 57, 64, 173, 227, 228, 242, 295, 662, 672, 680.
 —, Grotepass u. Revers 662.
 — u. Kamerling 662.
 Berghe u. Liessens 691.
 —, — u. Kovacs 691.
 van den Berghes 383, 392.
 — s. Valcke 682.
 Berglund s. Watkins 673.
 Berlin, R. 173, 181, 672, 672.
 Bermier 603.
 Bernard 257, 481.
 — s. Chevallier 697.
 — s. Debré 682.
 Bernardini u. Cioni 693.
 Bernhardt, H. 227, 537, 680, 701.

- Bernheim 286.
 — u. Karrer 684.
 Bernier s. Schier 692.
 Bernigau, H. 708.
 Bernstein 14, 260, 659, 665, 691.
 — s. Hamburger 682.
 Besnier 486, 699.
 Best 524, 701.
 Bethea 319.
 — s. Reznikoff 688.
 Bethell 104, 126.
 —, Gardiner u. McKinnon 667.
 —, Goldhamer, Isaacs u. Sturgis 666, 667.
 — s. Isaacs 676.
 Béthoux 322.
 — u. Marcoulidès 687.
 Beutler 680.
 Beyer-Gurowitsch 209, 677.
 Biava 366.
 — u. Lucrezi 689.
 Bibb s. Diggs 683.
 Bichel, J. 693.
 Bickel 192, 673, 695.
 Bideau 405.
 — s. Sabrazès 694.
 Biedermann 191, 673.
 Bieling, R. 452, 687, 697.
 Bielschowsky 159.
 — s. Simons 671.
 Bier, August 93.
 Bierast 21.
 — s. Meyer 659.
 Bierich 540, 608, 706.
 — s. Morawitz 702.
 Biering 487, 699.
 Biermer 153, 156, 157, 159, 162, 670.
 Bierring 659.
 Biggam u. Ghaliomgni 668.
 Bilimoria 215.
 — s. Wills 678.
 Billi, A.-Florenz 61.
 —, Heilmeyer u. Pfothenhauer 662.
 Bingel 675.
 Bingold 52, 54, 62, 63, 64, 157, 174, 183, 483, 662, 670, 672, 672, 685, 697.
 Binet u. Strumza 686.
 Bini 697.
 Birger s. Strandell 674.
 Birk 706.
 Bishop, W. F. 224, 226, 680.
 Bittorf 486.
 — s. Kuznitzky 699.
 Bizzozero 527, 701.
 Blacher 701.
 Blackfan 267, 282.
 — s. Baty 683.
 — s. Diamond 683, 684.
 — u. Wolbach 684.
 Bland 383, 691.
 Le Blaye u. Chardac 700.
- Bleibtreu 524.
 — u. Atzler 701.
 Bloch 483, 697.
 Bloom 325, 338, 339, 689.
 Blum 257, 412, 694.
 — s. Giordano 682.
 Blumenthal 315, 687.
 Blumer 420.
 — u. Cordinier 694.
 Bock 100, 137, 178, 497, 618, 632, 638, 640, 668.
 — u. Frenzel 660, 708.
 — u. Griesbach 659.
 — u. Malamos 672.
 — s. Robertson 666.
 — u. Wiede 699.
 —, H. E. 13, 46, 592, 641, 659, 666, 708, 708.
 Bockelmann 354.
 Bodansky, Marr u. Brindley 687.
 — s. Stone 688.
 Bode u. Heyrodt 668.
 — u. Krumm 668.
 — s. Parkes 682.
 — s. P. Weber 699.
 — u. Weisswange 668.
 Bodechtel 166, 167, 671.
 Boeck 486, 699.
 Boeckelmann 322, 687.
 Böger 566.
 — u. Martin 704.
 Böhm, K. 42, 220, 660.
 —, K. u. Fellingner 679.
 Boehncke 684.
 Böhne 502.
 — u. Huismans 699.
 Bönninger 513, 700.
 Bogaert u. van Damme 680.
 van Bogaert 164, 242.
 — s. Delbeke 671.
 Bogendörfer 16.
 — u. Halle 659.
 Boggild 136.
 — s. Petri 669.
 Boggs 409.
 — u. Guthrie 694.
 Bohnen 19.
 Bohnenkamp 512, 590, 700, 706.
 Bohr 4.
 du Bois 697.
 Bollinger 297, 685.
 Bollman 58.
 Bollmann s. Mann 663, 663.
 —, Sheard u. Mann 662.
 Bomford 280, 684.
 Bommel van Vloten 13, 659.
 Bomskov 215.
 — s. Rominger 678.
 Bonciu 210.
 — s. Jonesco 677, 679.
 Bond 332, 333, 689.
 Bonizzi 218.
 — s. Lucchi 679.
 v. Bonsdorff 677.
- Bonsignore s. Martini 705.
 Borchardt 364, 365, 442, 606, 689, 695, 706.
 Borchers 659.
 Bordet 524, 701.
 Borgomano 405.
 — s. Delore 693.
 v. Boros 12, 13, 14, 15, 182, 234, 237, 418, 659, 665, 673, 680.
 — u. Korényi 694.
 Borrow 668.
 Borsook s. Forquhorson 672.
 Borst 51.
 — u. Koeningdörffer 660, 662.
 Bose 554,
 — s. H. Caroli 703
 Boshamer 528, 701
 Botkin 205, 677.
 Botaliga 459, 460, 697.
 Boulir 218.
 — s. Labbé 679.
 Bousser 405.
 — s. Maingot 693.
 Bouwens van der Boijen 260.
 — s. Cain 682.
 Boyd 687, 687.
 Bradford 266, 269.
 — s. Whipple 683.
 Brändli 236.
 —, S. 680.
 Braghin 535.
 — s. Domenighini 701.
 Braitenberg 470, 697.
 Bramwell 193, 675.
 Brandau 261, 682.
 Brandberg 684.
 Brandt 46, 483, 697.
 Brandtner 88, 89, 665.
 Brannan 450, 695.
 Branscheid 354.
 — u. Ehrhardt 689.
 Brass, K. 469, 470, 478, 697.
 Braun 89, 172, 178, 218, 544, 703.
 — s. Lang 685.
 — s. Tempka 672, 673, 679.
 Brauner 45, 202.
 — s. Danielopolu 660, 676.
 — u. Gottlieb 689.
 Brednow 307, 687.
 Breedis 499.
 — s. J. u. O. Furth 699.
 Breitner 665.
 Bremer, F. W. 129, 163, 166, 184, 192, 259, 671, 673, 675.
 Brenner 257, 258, 682.
 Bresgen 708.
 Bressel 72.
 — s. Adler 662.
 Breu 619.
 — u. Fleischhaecker 708.
 Breuer 44, 321.
 — s. Reimann 688.

- Breuer u. Seiller 660.
 Bridgers 261, 682.
 Briganti 683.
 Briggs 318.
 — s. Oerting 688.
 Brigs 5.
 — s. Brown 659.
 Brinck 567.
 — u. Patrunky 704.
 Brindley s. Bodansky 687.
 Brinkhous, Smith, Warner u. Seegers 701.
 Brinkhous 524, 554, 555.
 — s. Seegers 702.
 — s. Smith 704.
 — s. Warner 704.
 Brinkman 16.
 — u. Szent-Györgyi 659.
 Brinkmann 680.
 Brissaud s. Widal 686.
 Britton 30, 220.
 — s. Whittby 662, 680.
 Brocard s. Weissenbach 707.
 Brock 212, 677.
 Brockband 675.
 Brockmann 193, 316.
 Brohm 556, 704.
 Bromfield s. Fairley 678.
 Brooks 687.
 Brotto 404.
 — s. Storti 694.
 Broun 58, 73.
 —, McMaster u. Rous 662.
 Brown 5.
 — u. Brigs 659.
 — s. Suelling 681.
 Brugsch 13, 52, 67, 69, 100, 182, 188, 213, 252, 377.
 Brugsch 666, 673, 690.
 — s. Morawitz 709.
 — u. Nägelsbach 673.
 — u. Pappenheim 665, 670, 671.
 — u. Retzlaff 662.
 —, H. 677.
 —, H. u. Gross 680.
 —, H. s. Henning 674.
 —, J. 659.
 Brulé s. Abrami 682.
 —, Hillemand u. Caube 682.
 Brumlik 378.
 — u. Sikl 690.
 Brummer 703.
 Brun 482, 697.
 Brunner 478, 697.
 Bruns 500.
 — s. Jores 700.
 Bruun 575, 704.
 Bublitz 366.
 Buchgraber 136, 211.
 — u. Fleischhacker 668, 677.
 v. Buchem 683.
 Bucher 670.
 Buchholz s. Veil 698.
 Buchmann s. Minot 693, 695.
- Buchner 334.
 Buckley 322.
 Buckman 318.
 — s. Minot 688.
 Buckmann 573, 704.
 Buday 462, 466, 472, 697.
 Büchler, Hans 378, 690.
 Büchmann 25, 76, 139, 143, 173, 415, 431, 600, 605, 606, 607, 664, 666, 669, 706.
 — u. Heyl 669.
 — s. Stodtmeister 695, 707.
 Büngeler 340, 405, 607, 689, 693, 695, 706.
 Bürger 116, 667, 685.
 Bürgi, E. 41, 102, 149, 660, 666, 669.
 Bürker 3, 5, 6, 39, 352, 353, 540, 659, 660, 689.
 Bürkle-de la Camp 88, 89, 665.
 Büssow 671.
 Büttner 33, 606, 660, 706.
 Bufano 277, 683.
 Bugyi 189, 673.
 Buinewitsch 129, 668.
 Bukowski 697.
 Bullo 162.
 — u. Poli 670.
 Bumstead 55.
 — s. Rich 664.
 Runge 74, 112, 664, 667.
 Bunnel 383, 390, 391, 691.
 — s. Paul 692.
 Bunting 262, 682.
 Burg 12.
 — s. Zadek 660.
 Burger 131, 379.
 — u. Witts 668.
 — s. Zadek 680.
 Burger 691.
 Burgess s. Stuart 692.
 Burmeister 293, 294, 296, 685.
 Burnam 459, 483, 697.
 Burns 310.
 — s. Winkelmann 687.
 Burowski 469.
 Burrett s. Greenwald 683.
 Buschke 501.
 — u. Hirschfeld 699.
 Bush 683.
 Busni 482, 697.
 Bussabarger 135.
 —, Cuthbert u. Ivy 668.
 Busscher, J. de 671.
 Bussel 303.
 — s. Heymann 686.
 Busser u. Hugueny 700.
 Butt 211, 391, 392, 555, 639.
 — s. Food 692.
 — u. Food 691.
 —, Hoffmann u. Soll 708.
 — s. Snell 704.
 —, Snell u. Osterberg 703.
 — u. Watkins 677.
- Bykowa 218, 500, 501, 502, 679, 699.
 — s. Tschistowitsch 700.
 Bywaters 264, 683, 685.
- Cabot 160, 670.
 Caffey 680.
 Cain 260.
 —, Cattan, Harrispe u. Bouwens van der Boijen 682.
 Camera 311.
 — s. Balestriere 687.
 Caminopetros 265, 683.
 Campanacci 216, 218, 679.
 — u. Falzoy 679.
 Campbell 123.
 — s. Davidson 666, 667, 667.
 Camus 297, 685.
 Canale 633.
 Canavero 708.
 Cantacuzène 302, 686.
 Cardozo 683.
 Careddu 265, 683.
 Carell 56.
 Carere-Cones 700.
 — s. Forconi 695.
 Carnot 39.
 — u. Deflandre 660.
 Caro 471.
 — s. Senear 698.
 Caroli 554.
 —, H., B. Lavergne u. Bose 703.
 Carpenter 399.
 — u. MacCarty 693.
 Carrié 53.
 — s. Schreus 664.
 Cartier 705.
 Caspari s. Zuntz 662.
 Castellani 196, 675.
 Castex 257.
 —, Steingart u. Poletti 682.
 Castle 104, 135, 138, 141, 153, 160, 175, 176, 185, 187, 188, 189, 190, 192, 199, 200, 209, 214, 215, 221, 670, 673.
 — s. Dameshek 676.
 — u. Ham 673.
 — s. Heath 666, 668, 669.
 — u. Heath 673.
 —, — u. Strauss 670, 673.
 — u. Heinle 673.
 — u. Locke 673.
 — u. Minot 672.
 — s. Rhoads 669.
 — s. Strauss 666, 668, 673, 678, 679.
 — s. Taylor 674.
 — u. Townsend 673.
 —, W. B. 186.
 de Castro 13, 659.
 Catal 680.
 Cathala, Aucépy u. Séguin 691.

Namenverzeichnis.

- Cattan 260.
— s. Cain 682.
Cattaneo 377, 691.
Cattier 576.
Caube s. Brulé 682.
Cause s. Lemaire 701.
Cekada s. Howell 703.
Cellina 586, 706.
Cennons 13, 89.
Cerza 624, 708.
Cesaris-Demel 660.
Chabrol s. Gilbert 681.
Chaney 621, 622, 623, 624, 708.
Chapmann 614, 707.
Chardac s. Le Blaye 700.
Chargaff 524.
— u. Olson 701.
Charlier 254.
Charnass 173, 240.
— s. Eppinger 672, 687.
Chaudre s. Gounelle 668.
Chauffard 229, 238, 242, 244,
257, 258, 292, 680.
— u. Vincent 682, 685.
Chavarria 138.
Cheney 137, 162, 188, 213, 223,
669, 673, 677, 680.
—, G. s. W. Cheney 680.
—, W. u. G. Cheney 680.
Chevallier 124, 191, 272, 383,
385, 481, 586, 667, 691,
706.
— u. Bernard 697.
— s. Emile-Weil 684.
— u. Moutier 673.
— u. Niemand 670.
Chew 115.
— s. Mettier 667.
Chiari 545, 589, 590, 620, 703,
706.
Chiatellino 136, 669.
— s. Fasiani 669.
Chini 265, 683.
Chinn 214.
— s. Spies 679.
Chiolero 469, 478, 697.
Choremis 270, 271.
— u. Spiliopulos 683.
Christiansen 682.
Christen 219.
— u. Greif 679.
Christensen 508, 700.
— s. Balgairies 691.
Christoffersen 200, 210, 646,
675, 677.
Chu s. Forkner 694.
Chvostek 297, 685.
Ciboldi 182.
— s. Cotti 673.
Cicovacki 573, 590, 704, 706.
Ciechanowski 478, 697.
Cioni 699.
— s. Bernardini 693.
Ciuffini 680.
- Claiborn 189.
— s. Goodman 674.
Clairmont 615.
— u. Schinz 707.
Clarke 51.
— s. Watson 664.
Classes 122, 124, 667.
Cochran s. Forkner 694.
Coggeshall 673.
Cohn 189, 673.
— u. Mitarb. 675.
— s. Nadler 688.
—, E. J. 197.
Cohnheim 394, 458.
Colarizi 682.
Coley 517, 700.
Collet 302.
— u. Gallanardin 686.
Collins 139, 669.
Colombo 309.
— s. Goyena 687.
Comando, H. N. 470, 697.
Combes-Hemella s. Grenet
709.
Coniglio 687.
Conrad 613, 614, 707.
Cooke 172, 261, 446, 695, 672.
— u. Hill 672.
— u. Keller 683.
—, J. 450.
Cooley 261, 264, 268, 270, 683.
— u. Lee 683, 683.
Copeland 508, 510, 512, 517.
— s. Geschickter 700.
Copley 525, 701.
Cordinier s. Blumer 694.
Corelli 90, 126, 160, 258, 665,
666, 668, 670, 682.
Corner 641, 660.
Coronini 470, 478, 483, 697.
Correa s. Ayrosa 696.
Cortis-Jones s. Lemberg 663.
Cosak 671.
Costa 200, 604, 706.
— s. Barone 675.
— s. Da Piu 661.
—, da 125, 668.
—, L. 41.
—, O. 41.
Cotter 669.
Cotti 43, 65, 176, 181, 182, 660,
664, 672, 673, 675, 680.
— u. Ciboldi 673.
Cowles 194.
— s. Andrews 675.
Coxon u. Forbes 708.
Cracium 481.
—, Gaspar u. Ursu 697.
Crâmer 388, 691.
Cramer 371.
Crawford u. Williamson 683.
Cremer 343, 373, 377, 418,
619, 691, 694, 708.
— u. Schmidt 689, 691.
Crepet s. Patassi 700.
- Creskoff 187, 199.
— s. Fitz-Hugh jr. 674.
— u. Fitz-Hugh jr. 676.
Creveld 550.
— s. Bendien 703.
Criep 199, 676.
Cristofanetti 697.
Crosetti 187, 200, 676.
—, Bajardis u. Margilius 673.
Cruz 138, 669.
Cunningham 341.
— s. Sabin 690.
— s. Sharpe 681.
— s. Stuart 692.
Curie 604, 706.
Curschmann 167, 254, 316,
395, 397, 402, 430, 672,
682, 687, 692, 693, 694.
Curtis 246.
— s. Doan 680.
Curtius 590, 706.
Cuthbert s. Bussabarger 668.
v. Czike 56, 662.
- Dacie 260, 292.
—, Israels u. Wilkinson 682,
685.
Dagnini 565, 704.
Dahr, P. 665.
Daiser s. Voit 702.
Dakin 185, 189.
— u. West 673.
Daland 32, 399.
— s. Heath 661.
— u. Isaacs 693.
Dale 75, 430, 694.
— s. Hahn 664.
Daland s. Strauss 680.
Dall'Acqua u. de Antoni 687.
Dalla Palma 377, 691.
—, Volta 683.
Dam 524, 541, 554, 701, 703.
—, Geiger, Glavind, P. u.
W. Karrer, Rothschild u.
Salomon 703.
— u. Glavind 703.
— s. Plum 703.
—, Tage Hansen u. Plum 703.
— u. Vendt 703.
Damlé 173, 672.
Dameshek 199, 228, 238, 240,
247, 248, 255, 256, 258,
498, 699.
— u. Castle 676.
— s. Henstell 681.
— s. Pollock 680.
— u. Schwartz 680, 682, 682.
van Damme s. Bogaert 680.
Daniello s. Goia 697.
Danielopolu 45, 202.
— u. Brauner 660, 676.
Darby s. Day 706.
Dardinski u. Lyddane 708.
Das Gupta 367, 689.
Dautwitz 458, 483, 697.

- Davidson 104, 114, 123, 126, 133, 260, 238, 668, 692.
 — u. Fullerton 666, 667, 680, 682.
 —, — u. Campbell 666, 667, 667.
 Davies 135.
 — u. Shelley 668.
 Davis 250, 318, 687.
 — s. Sharp 681.
 Davison 676.
 Dawson 506.
 —, Innes u. Havrey 700.
 — of Penn 680.
 Day 608.
 —, Langston u. Darby 706.
 Debler 229, 680.
 Debré 155, 257.
 —, Lamy u. Bernard 682.
 —, —, See u. Schrameck 860.
 —, Marie, Lamy u. Ledoux-Lebard 670.
 Decastello 402, 570, 693, 700, 704.
 Decker 19, 659.
 Deco 409.
 — s. Pierini 695.
 Deelman 188, 673.
 Deflandre s. Carnot 660.
 Deicher 199, 383, 390, 676, 692.
 — s. Friedemann 688.
 Delamarre s. Aubertin 688.
 Delbeke 164.
 — u. van Bogaert 671.
 Deleonardi 137.
 — s. Greppi 669.
 Delhougne 315, 432, 694.
 Delhouse 687.
 Delijannis 265, 266, 269, 271.
 — s. Malamos 683.
 Delore 405.
 — u. Borgomano 693.
 Delort s. Mi hit 696.
 Demanche 692.
 Demel, Cesaris 30, 31.
 van Demme 242.
 Denecke 41, 42, 44, 115, 120, 124, 155, 250, 366, 567, 660, 667.
 — u. Dockhorn 687.
 — u. Josam 660, 689.
 — s. Morawitz 658, 667, 679, 681, 698, 705.
 — u. Rothe 704.
 Dennig 676.
 Denning 570, 704.
 Dennis 641, 708.
 Denys 556, 704.
 Derra 174, 672.
 D'Eslongues 609.
 Determann 10, 659.
 Detzel s. Jores 702.
 Deussing 383, 692.
 Deutsch 173, 199.
 — u. Wagenfeld 672.
 — s. Wilkinson 677.
 Dexter s. Gessler 674.
 Diamant 180, 313.
 — s. Paschkis 673, 687.
 Diamond 267.
 — s. Baty 683.
 —, — u. Blackfan 683.
 —, Blackfan u. Baty 684.
 Diaz 165.
 — s. Urdapilleta 671.
 Dick 354, 355, 356, 357, 680, 689.
 Dickinson 297, 685.
 Dieke, E. 354, 689.
 Dienst 320, 687.
 Dietz 355.
 Dietzel 379, 691.
 Diggs 263, 264, 683.
 —, Ahmann u. Bibb 683.
 — u. Pettit 683.
 Dijkstra 312.
 — u. Halbertsma 687.
 Dimmel 602, 636, 706, 708.
 Dinkler 706.
 Dirks 370, 689.
 Dirr 55.
 — u. Klemm 664.
 Dittmar 302, 319, 686, 687.
 Doan 27, 132, 246, 341.
 —, Curtis u. Wiseman 680.
 — s. Moore 664, 666, 668, 670.
 — s. Sabin 690.
 Dobberstein 397, 402, 692, 693.
 — u. O. Seifried 692.
 Dobriner u. Rhoads 672.
 Dock 33, 415, 694.
 — s. Mermod 661.
 Dockhorn 41, 660.
 — s. Denecke 687.
 Dodds 45, 191, 660.
 —, Hills, Noble u. Williams 673.
 Doehle 330.
 Döllken 660.
 Dognon u. Lavergne 659.
 Doisy 283, 555, 703.
 — s. Thayer 684.
 Dolfini 691.
 Doljanski 56.
 — u. Koch 662.
 Doll 316.
 — u. Rothschild 687.
 Domagk, G. 452, 697.
 v. Domarus 3, 35, 159, 181, 216, 591, 659, 660, 670, 673, 679, 706.
 Domenighini 535.
 — u. Braghin 701.
 Dominici 69, 72, 106, 183, 200, 201, 246, 680.
 — u. Oliva 662, 666, 672, 673.
 — u. Penati 676.
 Donath 162, 293, 294, 670, 685.
 — u. Landsteiner 685.
 Donné 527, 701.
 Doub 408.
 — u. Hartmann 694.
 Douglas 334.
 Dowling 215.
 — s. Spies 678.
 Downey 268, 340, 388, 418, 505, 658.
 — s. Kato 683.
 — u. Nordland 694.
 —, Palmer u. Powell 684.
 — u. Stasney 692, 699.
 — u. Weidenreich 689.
 Doxiades 609, 706.
 Draper 184.
 — u. Barach 673.
 Dreher 136, 189, 669, 673.
 Dresbach 224, 226, 680.
 Dressler 487, 488, 491, 699.
 Dreyfuss, Jacob und Jugand 701.
 — s. Tzanck 666.
 Drigalski, W. v. 297, 685.
 Dubin 39.
 — s. Gordon 661.
 Du Bois 478, 700.
 Dudits 470, 478, 697.
 Duesberg 52, 52, 54, 55, 56, 71, 162, 174, 176, 199, 221, 277, 616, 662, 672, 679, 684, 707.
 Duke, W. 541, 558, 701, 704.
 Dumont 659.
 Dunger 352, 689.
 v. Dungern 82.
 — u. Hirzfeld 665.
 Duran-Jorda 90, 92, 665.
 Duret s. Trémoulières 692.
 Durupt 692.
 Dustin 418, 694.
 Dutton 570, 704.
 Duvoir 321.
 Duvois, Padavani u. Laudat 700.
 Dyas s. Dyke 669.
 Dye 138.
 Dyke 138, 183, 238, 259.
 — u. Dyas 669.
 — u. Greener 673.
 — u. Young 680, 682.
 Dyckerhoff 527.
 Dyckerhoff u. Goosseus 701, 703.
 Eagle 550, 703.
 East 590, 706.
 Ebbecke 523, 540, 702.
 — u. Knüchel 702.
 Ebhardt 486, 697.
 Ebstein 460, 697.
 Echenique 702.
 Eckel, P. 442, 695.
 Ecklin 684.
 Edel 590, 706.
 Ederle 31, 660.
 Edlbacher 54.
 — u. Segesser 662.

- Edman 524.
— s. Jorpes 702.
Edsall 707.
Edward 697.
Eekelen 580.
—, Emmerie u. Wolff 705.
Efskind 470, 697.
Ege 199.
— u. Hagens 676.
Ehrhardt 340, 354.
— s. Branscheid 689.
— s. Schittenhelm 690.
Ehrich 77, 700.
Ehrlich 27, 30, 46, 153, 167, 168, 184, 293, 331, 340, 393, 397, 456, 597, 679, 685, 706.
Ehrström 206, 677.
Eichhorst 395, 435, 443, 692, 695.
Eimer 137.
— u. Preidt 669.
Einhorn 125, 668.
Eisler 189.
—, Hammarsten u. Theorell 673.
Elden s. Whipple 662.
Elias s. Klinke 702.
Eliasberg 113, 149.
— s. Schiff 667, 670.
Elkeles 482.
— s. Friedemann 692, 697.
Ellermann 399.
— u. Bang 693.
Elliot 242, 252.
— u. Kanavel 681.
Ellis 699.
Elman 61, 68.
— s. McMaster 663.
Elovuori 668.
Eltze 686.
Elvehjem 113, 148, 149.
— u. Hart 667.
— s. Schulte 670.
— s. Waddel 670.
Émile-Weil 272, 277, 289, 299, 312, 322, 350, 404, 405, 407, 570, 598, 684, 693, 704.
—, Chevallier u. Sée 684.
—, Isch-Wall u. Perlès 694.
—, —, — u. Aschkenazi 687.
—, —, — u. Scemama 684.
— u. Ménétrier 688.
— u. Perlès 684.
—, — u. Fourest 699.
Emmel 261, 683.
Emmerich s. E. Meyer 685.
Emmerie 580.
— s. Eekelen 705.
Emmerson 188.
— u. Helmer 673.
Emmons 659.
Enderlen 56.
—, Thannhauser u. Jenke 662.
Enders 609.
— s. Hammon 707.
Engel 31, 54, 57, 214, 554, 660, 662, 673, 703, 706.
—, Max 48, 56, 663.
Engelbreth-Holm 396, 399, 404, 405, 619, 708.
— u. O. Frederiksen 693.
— s. Rothe 694.
—, J. 692.
Engelking 316, 688.
Engert 60.
Enghoff 3, 659.
Enneking 682.
Eppinger 65, 66, 72, 173, 231, 240, 245, 249, 251, 253, 313, 321, 600, 620, 663, 672, 681, 682, 687, 706, 708, 710.
— u. Charnass 672, 687.
— s. C. Gerhardt 681.
— u. Ranzi 672.
Epstein 430, 452, 453, 454, 697.
— u. McEachern 694.
Ercklentz 182, 673.
Erikson 530.
— s. Lee 702.
—, Williams, Hummel, Lee u. Macy 681.
Erisbacher 17, 173.
— u. Kindermann 659, 672.
Ernst 55.
— u. Szappanyos 663.
d'Eshougues s. Raynard 709.
— s. Raynaud-Imbert 707.
Essbach 419.
Ettori 659.
Eugèni 470, 697.
v. Euler 46, 115, 282, 283, 579, 705.
— u. Malmberg 660, 667, 684.
Evans 215, 261, 383, 498, 550.
— s. Haden 683.
— u. Howell 703.
— u. Klumpp 700.
— s. Sprunt 692.
— s. Wills 678, 684.
Evensen 321, 688.
— u. Schartum-Hansen 699.
Ewald 496, 699.
—, Frehse u. Hennig 699.
Ewe 13.
Ewig 507.
Ewing 700.
Eyding 209, 677.
Faber, K. 125, 161, 211, 668, 671, 677.
Fähræus 16, 17, 18, 19, 246, 297, 659.
— s. Bergenhem 659, 680, 685.
Fainstein 603.
— s. Frumina 706.
Fairley 212, 215, 651.
—, Bromfield, Foy u. Kondi 678.
— u. Kilner 677.
Falconer 321, 405, 688, 693, 704.
Falisi 13, 659.
Falk, R. 567, 704.
v. Falkenhausen 44.
Falta 303, 368, 689.
— u. Kahn 686.
Faludi 362, 689.
Falzoi 565, 699, 704.
Falzoy 216.
— s. Campanacci 679.
Fanconi 228, 264, 267, 269, 270, 284, 289, 554, 613, 621, 680, 683, 684, 703, 707, 708.
— s. Gittins 685.
Farkas 478, 697.
Fasiani 136.
— u. Chiatellino 669.
Fatzner 570, 704.
Faust 207.
— u. Tallquist 677.
Fauvet s. Pagniez 705.
Fecht 99, 666.
Feenders 39, 660.
Feer 121, 459, 697.
Feges 161.
Feigl 297, 685.
— u. Querner 685.
Feissly 544, 550, 703.
— u. Fried 703.
—, — u. Oehrli 703.
Fejes s. Lüdke 671.
Fejgin 482.
— u. Plonskier 697.
Felix 67, 206, 677.
— u. Moebus 663.
Feller 513.
— u. Fowler 700.
Fellinger 40, 212, 220, 660.
— s. Böhm 679.
— u. Klima 677.
Feltey 708.
Fenlon 196, 676.
Feringa 333, 362, 689.
— u. de Haan 689.
Ferrari 44, 199, 660, 676.
Ferrata 273, 324, 349, 432, 433, 451, 653, 665, 689, 694.
Ferretti 668.
— s. Balestiere 658.
Ferroir 629.
— s. Poisseau 709.
Field 418.
— s. Groat 694.
Fieschi 138, 268, 269, 274, 276, 278, 669, 683, 684.
Fiessinger 124, 257, 272, 604, 667, 682.
—, Gaultier und Laur 706.
— u. Olivier 684.

- Filo 44, 125, 175, 209, 281, 660, 667, 669, 672, 677, 684.
 Findlay 390, 392.
 — s. Poole 692.
 Finkel 667.
 Finney 160, 674.
 Fiori s. Peragallo 670.
 Fischer 39, 69, 478.
 — u. Semann 663.
 — s. Siedel 664.
 — u. Verzár 661.
 — s. Wiener 699.
 —, H. 49, 50, 51, 52, 53, 54, 56, 57, 58, 59, 60, 63, 64, 663.
 —, H. u. Adler 663.
 —, H. u. Baumgartner 663.
 —, H. u. Halbach 663.
 —, H. u. Herrle 663.
 —, H. u. Hess 663.
 —, H. u. Libowitzky 663.
 —, H. u. Meyer-Betz 663.
 —, H. u. Müller 663.
 —, H. u. Reindel 663.
 —, H. u. Schröder 663.
 —, H. u. Stern 663.
 —, W. 677.
 Fischer-Wasels 378.
 — s. Grote 691.
 Fischler 61, 62, 663.
 Fisher 643.
 Fitz 183.
 — s. Murphy 672, 673.
 Fitzgibbon s. Hoffmann 704.
 Fitz-Hugh 28, 199, 638, 708.
 — u. Krumbhaar 661.
 — jr. 187.
 — jr. s. Creskoff 676.
 — jr. u. Creskoff 674.
 Flaks 45, 319.
 —, Himmel u. Zlotnik 661, 688.
 Fleischer 296, 297, 685.
 Fleischer-Hansen 211, 677.
 Fleischhacker 136, 146, 211, 318, 349, 361, 446, 475, 480, 499, 514, 570, 573, 619, 700, 704.
 — s. Breu 708.
 — s. Buchgraber 668, 677.
 — u. Grüneis 704.
 — u. Klima 688, 689, 698, 699, 700.
 — u. Lachnit 689, 697.
 — u. Schürer-Waldheim 669.
 — u. Seyfried 695.
 Fleischmann 332, 334, 349, 689.
 Flemming 214.
 — s. Norgaard 678.
 Fleur-Birch 552, 703.
 Flinker 214, 678.
 Flint, A. 680.
 Flössner 529, 542, 702.
 Florand 297.
 — s. Huber 685.
 Flynn 554.
 Foa 41, 661.
 Fodor 162.
 — u. Kunos 671.
 Foerster 165, 167.
 —, Hofheinz u. Guttman 671.
 Förster 39, 297, 685.
 — s. Lowy 661.
 Fogelson 190.
 — s. Bachrach 673.
 Foggie 589, 706.
 Follin 392.
 — s. Gounelle 692.
 Fonio 522, 527, 528, 529, 539, 540, 541, 544, 548, 549, 550, 551, 702, 703.
 Fontès 101, 102, 136, 177, 185, 201.
 — u. Thivolle 666, 674, 676.
 Fontès, Kunlin u. Thivolle 669.
 Food 391, 392.
 — s. Butt 691.
 — u. Butt 692.
 Foot 319.
 — s. Reznikoff 688.
 Forbes s. Coxon 708.
 Forconi 447, 684.
 — u. Carere Comes 695.
 Fordyce 544, 703.
 Forkner 316, 340, 341, 377, 418, 432, 433, 443, 498, 689, 691, 693, 695, 699.
 — s. Spodaro 688.
 —, McNair Scott u. Wu 688.
 —, Teng, Chu u. Cochran 694.
 Forquhorson, Borsook u. Goulding 672.
 Forsell 102, 666.
 Forti 684.
 Foster 211.
 — s. Poole 678.
 Foulger 317.
 Foulon 483, 697.
 Fouquet s. Milhit 696.
 Fourest s. Emile-Weil 699.
 Fouts 135, 141, 160, 187, 199, 201, 282.
 — s. Helmer 671, 676.
 —, — u. Leptovsky 669.
 —, —, — u. Jukes 669, 684.
 —, — u. Zerfas 668, 674.
 — u. Zerfas 676.
 Fowler 513.
 — u. A. Barer 669.
 — s. Feller 700.
 Fowweather 57, 663.
 Fox 623, 708.
 Foy s. Fairley 678.
 —, H. u. A. Kondi 678.
 Fraenkel 376, 433, 481, 483, 695, 697.
 — u. Much 697.
 Francaviglia 271, 683.
 Francke 591, 599.
 —, E. 609, 706.
 Frank 26, 39, 194, 480, 531, 556, 561, 562, 564, 565, 570, 583, 586, 587, 588, 593, 595, 600, 601, 619, 706, 706.
 —, Auerbach u. Stanner 687.
 — s. Brohm 704.
 — u. Hartmann 661.
 — s. Seeliger 705.
 — s. Stasney 660.
 — s. Tischendorf 698.
 —, E. 556, 558, 559, 617, 618, 702, 704, 708.
 —, H. 675.
 Franke s. Lichtwitz 688.
 —, H. 667.
 Frederiksen, O. 404.
 —, O. s. Engelbreth-Holm 693.
 Freedman, B. s. H. Nicol 709.
 Freemann 390, 692.
 Freerksen 12, 659.
 Frehse s. Ewald 699.
 Frei 552.
 — s. Opitz 703.
 Freifeld, Schilowa u. Ludwinowski 679.
 Frenckell 246, 681.
 Frenzel 618.
 — s. Bock 660, 708.
 Fresenius 146.
 — u. Haarpuder 669.
 Freund 681, 705.
 Frey 364, 531, 689, 702.
 Freymann, Grete 232, 233, 681.
 Fried 550.
 — s. Feissly 703, 703.
 Friedemann 92, 482, 596, 627, 708.
 — u. Beer 692.
 — u. Deicher 688.
 — u. Elkeles 692, 697.
 Friedenreich 82, 665.
 Friedländer 31, 154, 199, 670.
 —, Isaacs u. Lufkin 673.
 — u. Steinitz 676.
 — u. Wiedemer 661.
 Friedman s. Isaacs 676, 676.
 Friedmann 180, 304, 686.
 Friess 139.
 — s. Meersemann 669.
 Fritsch 104, 142, 186, 187, 212.
 — s. Reimann 664, 666, 670, 674, 678.
 Froboese 470, 697.
 — s. Gotschlich 687.
 Frölich 576.
 — s. Holst 705.
 Frontali u. Rasii 681.
 Frostad, S. 214, 677.
 Frugoni 447, 695.
 Frumina 603.
 — u. Fainstein 706.

Fuchs, H. J. 702.
 Fülleborn 644, 646.
 Fülöp 317, 318.
 — s. Baráth 687.
 Fürth 65, 101.
 — u. Singer 663, 666.
 Fujita, A. 399, 693.
 Fukuchi 625, 708.
 Fuld 224, 540, 680.
 Fuller 393.
 Fullerton 104, 114, 123, 133,
 135, 238, 260, 666, 668.
 — s. Davidson 666, 666, 667,
 667, 667, 680, 682.
 Fulton s. György 707.
 Furness 408.
 — u. Stebbing 694.
 Furth 399.
 — u. Kahn 693.
 —, Seibold u. Rathbone 693.
 —, J. 693.
 —, J. u. O. B. Furth 400, 405,
 499, 693.
 Furusho s. Komiya 658.
 Fuste 408.
 — s. Lopez 695.
 Gaarenstroom 580, 705.
 Gänsslen 55, 197, 198, 200,
 229, 231, 232, 234, 235,
 236, 238, 239, 242, 243,
 244, 245, 246, 250, 252,
 253, 312, 353, 354, 596,
 603, 609, 663, 665, 676,
 680, 681, 689, 706.
 — s. Elliott 681.
 —, Zipperlen u. Schütz 681.
 Gaillard s. Overbeck 676.
 Gairdner 681.
 Gaisböck 315, 686.
 Galambos 354.
 Galíndez 303.
 — u. Sanquinetti 686.
 Galinowski 531, 702.
 Gallanardin s. Collet 686.
 Galli 304, 686.
 Gallina, E. 695.
 Gamna u. Pino 697.
 Gantenberg 173, 672.
 Garcin 303.
 — s. Guillain 686.
 Gardiner s. Bethell 667.
 Garrod 64.
 Garvey, Levin u. Guller 676.
 Gaspar s. Bencsik 660.
 — s. Cracium 697.
 Gaultier s. Fiessinger 706.
 Gaupp 471, 482, 697.
 —, Vera 93.
 Gautier 603, 604, 629.
 — s. Pousseau 709.
 —, Seidmann u. Baudouin
 706.
 Gautron s. Germain Gallou
 688.

Gavazzeni 604, 706.
 — u. Minelli 707.
 Gayus, Kenworthy, Green-
 Armytage u. Baker 708.
 Gebauer 472, 473, 478, 697.
 Gebhard 62.
 v. Gebsattel 488, 699.
 Geiger 189.
 — s. Dam 703.
 — s. Goodman 674.
 — s. Heilmeyer 663.
 — s. Romano 691.
 Geill s. Andersen 687.
 Geiser 613.
 — s. Albrecht 707.
 Geissler, H. 695, 708.
 — u. H. Wurm 695.
 Gelderen 252, 681.
 Geluchten, van 671.
 Gerhardt 231, 250.
 —, C. 681.
 —, D. 681.
 Gerlach 476, 597, 613, 707.
 Gerlings 668.
 Germain Gallou u. Gautron
 688.
 Géronne 483, 697.
 Gerstenberg 691.
 Geschickter 508, 510, 512, 517.
 — u. Copeland 700.
 Gessler, Dexter, Adams u.
 Taylor 674.
 Ghaliongni s. Biggam 668.
 Ghedini 35, 661.
 Gibson 196, 611, 707.
 — u. Howard 676.
 Giffin 321, 377, 624, 691, 704,
 708.
 — u. Allen 688.
 Giffing 573.
 Gilbert 247, 459, 697.
 —, Babaianty u. Kadruka
 697.
 —, Chabrol u. Bénard 681.
 — u. Sluys 697.
 Giliberti 697.
 Gillespie 262, 264.
 — s. Hahn 683.
 Gimsing 580, 705.
 Gingold 415, 694.
 Ginzberg 41, 367.
 — s. Heilmeyer 661, 686, 689.
 Giordano 257, 485, 697.
 — u. Blum 682.
 Giovanni 611.
 — s. Balzar 706.
 Girard 405.
 — s. Maingot 693.
 Gitter 40, 41, 52, 62, 70, 73,
 149.
 — s. Heilmeyer 661.
 — u. Heilmeyer 663, 669.
 Gittins 287, 685.
 — s. Parsons 685.
 Giuffini, P. 695.

Gjessing 590, 706.
 Glannès 405.
 — s. Sabrazès 694.
 Glanzmann 113, 114, 383,
 388, 537, 573, 574, 575,
 583, 667, 692, 704, 706.
 Glavind s. Dam 703.
 Glimm 203, 676.
 Glimstedt 338, 339, 689.
 Gloggengiesser 408, 409, 694.
 Gloor 331, 403, 441, 689, 693,
 696.
 Gluzinski 516.
 — u. Reichenstein 700.
 Goddard s. Vaughan 681.
 Gönnert 609.
 — s. Kikuth 707.
 Goerke 483, 486, 697.
 Görl 665.
 Görög 292.
 — s. Barta 685.
 Goetz 629, 709.
 Gohrbandt 534, 535, 538,
 559, 563.
 Goia 472.
 —, Daniello u. Hangaluty 697.
 Goidsenhoven, van 25, 76,
 132, 133, 569, 704.
 — s. Hoet 667.
 —, — u. Lederer 664, 666,
 668.
 Goldblatt s. György 707.
 Goldenberg 608, 707.
 Goldhamer 104, 126, 189, 191,
 200, 211, 212, 674, 676.
 — s. Bethell 666, 667.
 — s. Isaacs 674.
 — s. Sturgis 678.
 Goldkuhl 671.
 Goldscheider 361.
 — u. Jacob 689.
 Goldsmith 313, 687.
 Goldstein 706.
 Goltz 224.
 Gonnermann 44, 141, 280,
 281, 661, 669, 684.
 Goodman 189.
 —, Geiger u. Claiborn 674.
 v. Goor 513.
 Goosseus 527.
 — s. Dyckerhoff 701, 703.
 Goowin s. McGee 668.
 Gordin, R. 435, 696.
 Gordinier 420.
 Gordon 39, 482, 697.
 — u. Dubin 661.
 —, Gono u. Rolleston 697.
 Gorke 537.
 — s. Seeliger 702.
 Gosau 442, 696.
 Gotschlich u. Froboese 687.
 Gottlebe 199, 216, 402, 676,
 679, 693.
 Gottlieb 612.
 — s. Brauner 689.

- Gottron 694.
 — v. 409.
 Gottsegen 199, 216, 676, 679.
 Goudsmit 258, 604, 682.
 — u. Levie 707.
 Goulding s. Forquhorson 672.
 Gounelle 125, 392, 667.
 — u. Chaudre 668.
 — u. Follin 692.
 Gouttas 209.
 — s. Bensis 677.
 Gow 483, 697.
 — s. Gordon 697.
 Goyena 309.
 — u. Colombo 687.
 Graafland 427.
 — s. Touw 695.
 Graeff 483, 697.
 Gräff 333, 362, 689.
 Graff 425.
 —, U. 694.
 Graham 668.
 Gram 12.
 Grams 303, 686.
 Gran 603, 707.
 Granzner 377, 691.
 Grasser 614, 616, 617, 708.
 Graupner s. Jürgens 702.
 Gravesen, Bondo 699.
 Grawitz 4, 116, 120, 125, 191,
 220, 301, 353, 394, 667,
 686.
 Gray u. Wintrobe 666.
 Greaves 703.
 Grebe 41, 46.
 — s. Seyderhelm 662, 670,
 684.
 Green-Armytage s. Gayus 708.
 Greene 280.
 — s. Balldridge 684.
 Greener 183.
 — s. Dyke 673.
 Greenspon 187, 674.
 Greenthal 284, 685.
 Greenwald 261, 682.
 — u. Burrett 683.
 Grégoire 568, 704.
 Greif 219.
 — s. Christen 679.
 Grenet u. Combes-Hamella
 709.
 Greppi 137, 173, 195, 218,
 238, 672, 675, 681, 708.
 — u. Deleonardi 669.
 — u. Semenza 679.
 Gretschel 617, 708.
 Griesbach 173, 672.
 — s. Bock 659.
 Griesshammer 363, 614, 708.
 — s. Schittenhelm 690.
 Grieve s. Jones 674.
 Griffith 188, 674.
 Grigolo 214.
 — u. Zanetti 678.
 Grill 191.
 Grillo 699.
 Grinnan 261, 683, 683.
 Gripwall 7, 17, 232, 237, 238,
 239, 246, 249, 659, 681.
 Groat 418.
 —, Wyatt, Zimmer u. Field
 694.
 Grober 47.
 — u. Sempell 661.
 Groedel 604.
 — u. Lossen 707.
 Groen 216.
 — s. Snapper 684.
 — u. Snapper 678.
 Gros 513, 700.
 Gross 697.
 — (mit Brugsch) 252, 471.
 — s. H. Brugsch 680.
 Grossmann 409.
 — s. v. Müllern 695.
 Grote 378.
 — u. Fischer-Wasels 691.
 Grotepass 51, 63, 64, 663.
 — s. van den Bergh 662.
 — s. Hulst 663.
 — s. De Langen 663.
 Grübler 7.
 Grüneis 573.
 — s. Fleischhacker 704.
 Grünfeld 188.
 — s. Reimann 674.
 Gruhn 302, 686.
 Grumbach 482, 697.
 Grunke 682, 702, 703.
 — u. Koletzko 703.
 Grut 513, 700, 709.
 Grzegorzewski 226, 227, 680.
 Gsell 386, 469, 516, 692, 700.
 Gülzow 161.
 — s. Lühr 671.
 Gündler, R. 573, 703, 704.
 Günther 10, 11, 12, 42, 216,
 224, 225, 297, 303, 547,
 603, 659, 679, 685, 686,
 707.
 —, H. 661, 680.
 Guerry 555.
 — s. Waddel 704.
 Gugelot 379, 381.
 — s. Leitner 691.
 Guggenheimer 366, 689.
 Guglielmo, di 271, 273, 274,
 275, 433, 683, 684.
 — s. Quattrin 684.
 Guillain 165, 303.
 —, Lechelle u. Garcin 686.
 —, Lereboullet u. Auzépy 671.
 Guller s. Garvey 676.
 Guthrie 409.
 — s. Boggs 694.
 Guttmann 165, 676.
 — s. Foerster 671.
 Gutzeit 136, 190, 316, 624,
 669, 674, 688.
 György 216, 611, 678.
 —, Goldblatt, Miller u. Ful-
 ton 707.
 György, Robscheit-Robbins
 u. Whipple 684.
 Györgyi s. Stepp 705.
 Haan, de 334, 689.
 — s. Feringa 689.
 Haarpuder 146.
 — s. Fresenius 669.
 Hackfield 671.
 Haden 12, 14, 237, 261, 659,
 665, 668, 681.
 — u. Evans 683.
 Häckel, A. 36, 358, 359, 360.
 v. Haefon 697.
 Haene s. Rothmann 688.
 Hagen 470, 697.
 Hagens 199.
 — s. Ege 676.
 Hagio 450, 696, 699.
 Hahn 75, 140, 142, 262, 264,
 683.
 —, Dahle, Lawrence u.
 Whipple 664.
 — u. Gillespie 683.
 — s. Whipple 670.
 — u. Whipple 669.
 Hahnelt s. Steinbrinck 680.
 Hahnemann 12, 13, 659.
 Halbach 59, 60, 663.
 — s. H. Fischer 663.
 Halberstaedter 47, 371.
 — u. Simons 661, 689.
 Halbertsma 312.
 — s. Dijkstra 687.
 Halle 409, 694.
 — s. Bogendorfer 659.
 Hallén 127, 129, 668.
 Halse 320, 688.
 Ham 187.
 — s. Castle 673.
 Hamburger 17, 198, 260, 333,
 659, 689.
 — s. Achard 675.
 — u. Bernstein 682.
 Hamilton 165, 312.
 — u. Morse 687.
 Hammarsten 189, 524, 702.
 — s. Eisler 673.
 Hammesfahr 408, 694.
 Hammon 609.
 — u. Endres 707.
 Hamperl 44.
 — s. Arnold 660.
 Hampton 161.
 — s. Jones 671.
 Hance 517, 700.
 Handovsky 669.
 Hangalutz s. Goia 697.
 Hanganatziu 383, 390, 692.
 Hangarter 193.
 — u. Wolbergs 675.
 Hannovsky 149.
 Hansen 32, 72, 214, 243, 639,
 709.
 — u. Klein 681.

- Hansen u. v. Staa 661, 678.
 —, Tage s. Dam 703.
 —, R. 73, 663, 668.
 Hanssen 676.
 Hantschmann 486, 699.
 Hapke 709.
 Harbitz 481, 697.
 Haring 161, 671.
 Harke, G. 193, 675.
 Harms 39, 40.
 —, P. 661.
 Harnapp 14.
 — u. Möbius 659.
 Harris 397.
 — s. Rosenthal 693.
 — s. Stone 688.
 Harrison 272, 273, 378, 691.
 — s. Vaughan 684.
 HARRISPE 260.
 — s. Cain 682.
 Hart 46, 113, 148, 149, 582.
 — s. Elvehjem 667, 667.
 — u. Lessing 705.
 — s. Schulte 670.
 — s. Waddel 662, 667, 670.
 Hartfall 129, 136, 160, 189,
 194, 669, 671, 674.
 — s. Meulengracht 675.
 — u. Witts 668, 674.
 Hartmann 39, 408.
 — s. Doub 694.
 — s. Frank 661.
 Hartog-Jager 379.
 Hartwich 628, 641, 709.
 Hartwig 376.
 Harvey 216.
 — u. Janevey 679.
 — u. Murphy 671.
 Haskins 15.
 — s. Osgood 660, 665.
 Hasskó 703.
 Hatzky 619.
 Hatz 392, 587, 692.
 — s. Armentano 706.
 Hatzky 570, 704, 708.
 Hauke 189.
 — s. Mark 674.
 Haurowitz 48, 663.
 Hausmann 261.
 — s. Yater 683.
 Hausold 4, 5, 6.
 — s. Heilmeyer 659.
 Havemann 5, 659.
 Havill s. Whipple 686.
 Hawrey 506.
 — s. Dawson 700.
 Hawksley 211, 236, 246, 681.
 — u. Bailey 681.
 — u. Meulengracht 677.
 — s. Parsons 685.
 Haworth 576, 705.
 — s. Szent-Györgyi 705.
 Hayashida 41, 661.
 Hayem 125, 139, 253, 667.
 Heath 32, 75, 104, 115, 116,
 122, 124, 126, 129, 133,
 141, 142, 147, 160, 186,
 190, 195, 196, 668, 669, 675.
 — s. Castle 670, 673, 673.
 — u. Daland 661.
 — s. Maddock 664.
 — s. Minot 670.
 —, —, Pohle u. Alstedt 668.
 — u. Patek 666, 667.
 —, Strauss u. Castle 666, 668,
 669.
 Hecht 702.
 Heck 182, 673.
 v. Hecker u. Thews 700.
 Hector 200.
 — s. Aubertin 675.
 Heerfordt 489, 699.
 Hegler 375, 384, 692, 691.
 Heiberg 693.
 Heidenhain 369, 689.
 Heider, K. 697.
 Heilmeyer 4, 5, 6, 13, 15, 16,
 20, 31, 32, 34, 38, 39, 40,
 41, 42, 46, 49, 52, 55, 56,
 58, 59, 60, 61, 62, 65, 67,
 68, 69, 70, 71, 72, 73, 75,
 76, 77, 78, 92, 100, 101,
 104, 107, 113, 115, 120,
 122, 124, 126, 127, 128,
 129, 132, 138, 140, 141,
 142, 143, 145, 147, 148,
 149, 160, 168, 173, 174,
 175, 178, 181, 182, 183,
 192, 195, 196, 220, 237,
 240, 242, 255, 256, 275,
 276, 277, 278, 283, 300,
 303, 309, 321, 357, 358,
 367, 392, 456, 536, 567,
 578, 597, 600, 659, 661,
 663, 665, 666, 666, 667,
 668, 671, 671, 672, 672,
 673, 677, 677, 681, 687, 704.
 — u. Albus 682.
 — u. Beickert 663.
 — s. Billi 662.
 —, Geiger u. Schultze 663.
 — u. Ginzberg 661, 686, 689.
 — s. Gitter 663, 669.
 — u. Gitter 661.
 — u. Hausold 659.
 —, Keiderling u. Stüwe 664.
 — u. Koch 664, 668, 669, 674.
 — s. Kowalzig 675.
 — u. Krebs 663.
 — s. Meulengracht 678.
 — u. V. Mutius 659.
 — u. Oetzel 661, 663.
 — u. Oortgiere 661, 702.
 — s. Otto 663.
 — u. Otto 666, 687.
 — u. Pfotenhauer 663.
 — u. Plötner 661, 664, 666,
 666, 668, 669, 669, 672,
 673, 675, 684, 705.
 — u. Rechenberger 663.
 Heilmeyer, Recknagel u. Albus
 661, 663, 686.
 — u. Riemenschneider 687.
 — s. Rohr 678.
 — u. Rudert 663.
 — u. Schöner 684.
 — u. Schadt 669.
 — s. Schlosshardt 702.
 — u. Stüwe 664, 697.
 —, — u. Keiderling 669.
 — u. Sundermann 659.
 — u. Toop 663.
 — s. Wendt 678.
 — u. Westhäuser 661.
 Heim, W. 665.
 Heimann 366, 689.
 Heine, Lauer u. Mumme 697.
 Heineke 47, 371, 397, 689.
 — s. Meyer 693.
 Heimild 567, 704.
 Heinle 188, 201.
 — s. Castle 673.
 — u. Miller 674, 676.
 — s. Taylor 674.
 Heinz 12, 217, 659, 679.
 Heissen 478.
 Hekma 523, 702.
 Helap 591.
 Helland-Hansen 692.
 Heller 207, 677.
 Hellmann 325, 337, 339, 359,
 454, 480, 689, 697.
 Hellström 245, 681.
 Helly 29, 398, 693.
 Helmer 135, 141, 160, 187,
 188, 201, 282.
 — s. Emerson 673.
 — s. Fouts 668, 669, 669, 674,
 684.
 —, — u. Zerfas 671, 676.
 Helpap 35, 661, 707.
 Helweg-Larsen s. T. With 699.
 Hemmeler 25, 139, 666, 669.
 Hemmerling 375, 442.
 — u. Schleusinger 691, 696.
 Hemmrich 187.
 — s. Reimann 674.
 Henderson 659.
 Henn 468, 697.
 Henneberg 163, 671.
 Hennig s. Ewald 699.
 Henning 35, 38, 172, 188, 191,
 200, 209, 311, 345, 390,
 415, 441, 473, 499, 514,
 598, 606, 607, 674, 676,
 677, 692, 696, 707.
 — u. H. Brugsch 674.
 — u. Keilhack 672, 676, 689,
 687, 692, 694, 697, 699,
 700, 707.
 — u. Korth 661.
 — s. Magnusson 685.
 — u. Stieger 676.
 Henoch 583, 586, 587, 588,
 706.
 Henschen 211.

- Henstell 240.
 — u. Dameshek 681.
 Herfarth 252, 681, 704.
 v. Herff 199, 676.
 Herman 412, 694.
 Hernberg 188, 208, 674, 677.
 Herrick 260, 261, 683.
 Herrle 53.
 — s. H. Fischer 663.
 Hersch s. Mainzer 688.
 Herscher, H. 478, 697.
 Herz 287, 462, 481, 685, 696, 697.
 Herzog 322, 688.
 — s. Tischendorf 687.
 Hess 58, 60, 364, 379, 689, 704.
 — s. H. Fischer 663.
 —, A. F. 572.
 Hess-Thaysen 214, 678.
 Hesse, E. 93.
 Heubner, W. 5, 12, 143, 146, 217, 582, 659, 669, 679, 705.
 Heuck 614, 708.
 Hewer 418, 684, 694.
 Heyl, E. 139, 548, 703.
 — E. s. Büchmann 669.
 Heymann 303.
 — u. Bussel 686.
 Heymer 529.
 — u. Ottowess 702.
 Heyrodt s. Bode 668.
 Higgins 26.
 — s. Stasney 660, 677.
 Hijmans v. d. Bergh 51, 52, 55, 57, 64, 242, 295, 680, 685.
 — u. Snapper 681.
 Hildreth 485.
 — s. Peirce 698.
 Hilgenberg, H. s. W. Schultz 702.
 Hill 191, 242, 570, 681.
 — s. Cooke 672.
 —, D. B. 704.
 Hillemand s. Brulé 682.
 Hills s. Dodds 673.
 Hilremann 238.
 Himmel 45, 319.
 — s. Flaks 661, 688.
 Hirlemann 681.
 Hirsch 155, 307, 670, 687.
 Hirschberger 567.
 — s. Schiff 705.
 Hirschfeld 12, 30, 45, 173, 298, 302, 303, 312, 354, 397, 407, 410, 420, 458, 501, 509, 518, 593, 659, 681, 686, 686, 686, 687, 693, 693, 694, 694, 695, 700, 707, 710.
 — s. Burschke 699.
 — u. Hittmair 658.
 — u. Klemperer 672.
 —, H. 661, 680, 694, 697.
 —, H. u. Weinert 661.
 Hirschfelder 689.
 Hirschclaff 409, 694.
 Hirsfeld 82.
 Hirst 576.
 Hirzfeld s. v. Dungern 665.
 Hittmair 364, 376, 399, 440, 494, 497, 498, 529, 535, 653, 689, 693, 696, 699, 702.
 — s. Hirschfeld 658.
 Hitzzenberger 304, 317, 318, 686, 688.
 Hiyeda 55, 663.
 Hobert 47, 661.
 Hochmann 60.
 Hochrein 95.
 Hodgkin 458, 465, 697.
 Höber 19, 659.
 Hoed, den 604, 706.
 Höfer 146, 148.
 — s. Wichels 670.
 Hoekstra 367, 689.
 Hörl 92.
 Hoesch 565, 704.
 Hoesslin, H. v. 104, 124, 666, 667.
 Hoet 25, 76, 132, 133.
 — s. Goidsenhoven 664, 666, 668.
 —, — u. Lederer 667.
 Hövelborn 478, 697.
 Hoff 661, 675, 682, 686, 689, 699, 704.
 — u. Bachmann 689.
 — u. Kels 685.
 — u. Linhardt 689.
 — u. Sauerstein 677.
 —, F. 41, 42, 43, 138, 167, 195, 206, 207, 208, 254, 280, 303, 332, 362, 363, 364, 365, 368, 415, 498, 567, 661, 671.
 Hofferbarth 354.
 Hoffmann 124, 182, 570, 639.
 Hoffmann s. Butt 708.
 —, Kahn u. Fitzgibbon 704.
 — s. Ziffren 704.
 —, A. 667, 673.
 —, F. A. 205, 677.
 Hofheinz 165, 322, 688.
 — s. Foerster 671.
 Hofmann 529, 542.
 Hofmeister 369, 689.
 Holboll 31, 182, 205, 661, 673, 676.
 Holfelder 322, 429, 485.
 — u. Reisner 688.
 Holland 602.
 — s. Rösch 707.
 Holler 39, 99, 212, 213, 370, 481, 661, 665, 692, 697.
 — u. Kudelka 677.
 —, Melicher u. Reiter 689.
 —, G. 666.
 Hollingsworth s. Terry 680.
 Holmgren 337, 689.
 — s. Jorpes 689.
 Holst 576, 682.
 — u. Frölich 705.
 —, P. 671.
 Holten 567, 704.
 Holtz 44, 565.
 — s. Arnold 660, 704.
 Holtzmann s. Berg 708.
 Holzknecht 430, 694.
 Homma 376, 691.
 Honecker 685.
 Hooper 40, 58.
 — s. Whipple 662, 664.
 Hoppe 689.
 Horneffer 5, 12, 659.
 Horster 184.
 — s. Tönnis 675.
 Houseal s. Sydenstricker 683.
 Houssay 45.
 —, Royer u. Orias 661.
 Howard 196, 198, 296.
 — s. Gibson 676.
 —, Mills u. Townsend 685.
 — s. Murphy 676.
 Howell 524, 525, 550, 623, 625, 702, 703, 708.
 — u. Cekada 703.
 — s. Evans 703.
 Hsiang 700.
 Huber 297.
 —, Florand, Lièvre u. Néret 685.
 — s. Weber 678.
 —, H. 609, 707.
 —, W. 380, 691.
 Huck 683.
 Hübner u. Müller-Hess 671.
 Hüfner 4.
 Huët 379, 691.
 Hufeland 117.
 Hughes 40, 41.
 — u. Latner 661.
 Hugueny s. Busser 700.
 Huismans 502.
 — s. Böhne 699.
 Hulst 63.
 — u. Grotepass 663.
 Humme 685.
 Hummel 211.
 — s. Barker 677.
 — s. Erickson 681.
 Humperdink 659, 709.
 Hunter 156, 159, 173, 176, 214, 227, 500, 516, 671, 672, 680.
 — u. Adams 680.
 — s. Osgood 700, 701.
 — s. Snapper 684.
 — s. Vaughan 679.
 Hurler s. Schneider 690.
 Hurst 611.
 — u. Kark 707.
 Hutcheson s. Symmers 701.
 Hutchinson 312, 687.
 Huwer, G. 32, 68, 73, 661, 663, 668.
 Hynek 330, 689.
 — u. Martin 659.
 Hynes 12.

- Illing 203, 671, 676.
 Imbert s. Raynard 709.
 Ingrassia 216, 238, 679, 681.
 Innes 506.
 — s. Dawson 700.
 Inoue 294.
 — s. Kumagai 685.
 Introzzi 227, 228, 350, 482,
 483, 680, 689, 697.
 Ionnescio 218.
 — s. Nanu-Muscel 679.
 Isaacs 104, 126, 180, 185, 189,
 199, 204, 399, 433.
 — s. Bethell 666, 667.
 —, —, Riddle u. Friedman 676.
 — s. Daland 693.
 — s. Friedman 673.
 — u. Friedmann 676.
 — u. Goldhamer 674.
 — s. Minot 693, 695.
 — s. Sturgis 677.
 — u. Wilkinson 676.
 Isch-Wall s. Weil 672.
 — s. Émile-Weil 684, 687,
 690, 694, 707.
 Iseli 155, 670.
 Ishihara 377, 691.
 Israel u. Mendell 688.
 Israëls 275, 684.
 Israels 260, 292.
 — s. Dacie 682, 685.
 v. Issekutz 217, 679.
 Istomanowa 32, 34, 180, 661,
 673.
 Itami 17, 40, 661.
 — u. Pratt 659.
 Itoh 55, 663.
 Ivarsson s. Sjövall 681.
 Ives 709.
 Ivy 26, 188, 189, 190, 198,
 211.
 — s. Bussabarger 668.
 — s. Richter 674, 674, 676,
 678.
 — s. Wigodsky 662.
 Iwao u. Yoshida 680.

 Jackson 129, 482, 519, 641,
 700, 709.
 — s. Morrison 668.
 —, Parker, Rinhart u. Taylor
 709.
 —, — u. Taylor 709.
 — s. Turner 698.
 Jacob 361, 395, 468.
 — s. Dreyfuss 701.
 — s. Goldscheider 689.
 —, Leblois u. Mayer 697.
 —, Carlheinz 693.
 Jacobs 318, 570, 674, 688.
 — s. Jones 704.
 Jacobson 189, 199, 567.
 — s. Subbarow 674, 676, 704.
 Jacox 485.
 — s. Peirce 698.

 Jäderholm s. T. Beckman 680.
 Jaffé 304, 686.
 Jagic 131, 182, 190, 216, 407,
 431, 692.
 — u. Klima 658, 674, 668.
 — u. Nagl 678.
 — u. Spengler 673, 694.
 Jakobs 189.
 Janevay 216.
 — s. Harvey 679.
 — s. King jr. 683.
 Jansen, N. 639.
 Janz 479.
 Jedlička 174, 176, 182, 250,
 294, 296, 672, 685.
 — u. Telegina 673.
 — u. Varadi 681.
 Jedwabnik 310, 687.
 Jehle 685.
 Jelke 402, 693.
 Jellinek 510.
 Jeney u. Törö 705.
 Jenke 56.
 — s. Enderlen 662.
 Jenner, A. 675.
 — K. 195.
 Jensen, K. 668.
 Jéquier 189, 198, 674.
 — u. Apsey 676.
 Jersied 700.
 Jersild 587, 706.
 Joachim 418, 694.
 Jochmann 334, 482.
 — s. Müller 690.
 Joel 259, 282.
 — s. Mainzer 682, 684.
 Jörgensen 14.
 — u. Warburg 659.
 Joffe 113, 149.
 — s. Schiff 670, 667.
 Johansen s. Meulengracht 676.
 Johnson 180.
 — s. Watkins 673.
 Johnston 709.
 — s. Sackey 664.
 Jolly 218.
 — s. Toullec 679.
 Jona 308.
 — s. Patrassi 687.
 Jones 158, 161, 165, 178, 182,
 188, 434, 570, 671, 673,
 696.
 —, Benedict u. Hampton 671.
 —, Grieve u. Wilkinson 674.
 — u. Jacobs 704.
 — s. Kampmeier 671.
 — u. Miller 709.
 — u. Wilkinson 674.
 —, B. 56.
 —, M. 56.
 —, M. u. B. 663.
 Jonesco 210.
 — u. Bonciu 677, 679.
 Jong, Josselin de 470, 483,
 694, 697.

 Jongh, de 199.
 — s. Overbeck 676.
 Jordan 682.
 Jordans 379, 691.
 Jores 500.
 — u. Bruns 700.
 — u. Detzel 702.
 Jorpes 337, 524.
 Jorpes 702, 703.
 —, Edman u. Thaning 702.
 —, Holmgren u. Wilander 689.
 Josam 44, 366, 661.
 — s. Denecke 660, 689.
 Jubés 481, 697.
 Jühling 525, 486.
 — s. Wöhlisch 702.
 Jüngling 699.
 Jürgens 308, 529, 539, 542,
 543, 551, 553, 567, 572,
 574, 575, 702, 703, 704.
 — u. Bach 687.
 — u. Graupner 702.
 — u. Naumann 702.
 — u. Trautwein 703.
 — s. Willebrand 705.
 Jürgensen 192.
 Jugand s. Dreyfuss 701.
 Jukes s. Fouts 669, 684.
 Julianelle s. Pons 692.
 Jung 217, 679.
 — s. Roth 680.
 Junghagen 469.
 — s. Kaznelson 698.
 Jungnickel, G. 665.
 Junk 680.
 Junkmann 44.
 — s. Arnold 660.
 Jurukoff 694.

 Kadruka s. Gilbert 697.
 Kaegi 364, 689.
 Kähler 321, 688.
 Kämmerer 31, 61, 92, 415,
 641, 661, 665, 709.
 — u. Miller 663.
 — u. Weisshaar 694.
 Kahbrock 124.
 Kahler 509.
 Kahn 184, 303, 399.
 — s. Falta 686.
 — s. Furth 693.
 — s. Hoffmann 704.
 — s. Torrey 675.
 Kalk, H. 692, 709.
 Kaltreider 320.
 — s. Stephens 688.
 Kamerling 52.
 — s. van den Bergh 662.
 Kaminer 689, 331.
 Kampmeier 165.
 — u. Jones 671.
 Kanavel 242, 252.
 — s. Elliott 681.
 Kandel 200, 450, 676, 696.

- Kaplan 322, 687, 688.
 Karczag 160, 188, 671, 674.
 Kark 611.
 — s. Hurst 707.
 — s. Lozner 703.
 Karrer 189, 199, 286, 555,
 576, 674, 676, 703, 705.
 —, P. u. W. s. Dam 703.
 — u. Mitarbeiter 674.
 Kasuga 659.
 Kato 268.
 — u. Downey 683.
 Kaufmann 194, 480, 698.
 — u. Thiessen 675.
 Kaulbersz 39, 661.
 Kaznelson 125, 131, 132, 250,
 311, 418, 425, 469, 541,
 562, 567, 601, 681, 694,
 702, 704, 707.
 — u. Junghagen 698.
 —, Reimann u. Weiner 668.
 — s. Weiner 687, 695.
 Keiderling 77, 113, 138, 456.
 — s. Heilmeyer 664, 669.
 Keilhack 172, 200, 499.
 — s. Henning 672, 676, 687,
 689, 692, 694, 697, 699,
 700, 707.
 Keller 14, 34, 214, 261.
 — s. Cooke 683.
 — u. Seggel 661.
 —, H. R. 659.
 Kellog 133, 136.
 — s. Mettier 668, 669
 Kellong 126.
 Kels s. Hoff 685.
 Kennedy 676, 688.
 Kenworthy s. Gayus 708.
 Kern 571, 704.
 Kerner 149.
 — s. Kottloos 669.
 Kersley 204, 676.
 Kessler 214, 678.
 Key 121, 667.
 Kienböck 486.
 Kikuth 609.
 —, Gönnert u. Schweickert
 707.
 Kilner 212.
 — s. Fairley 677.
 Kim 189, 190.
 — s. Richter 674.
 Kin, da 41.
 Kinder, W. 15, 659.
 Kindermann 17, 173.
 — s. Erlsbacher 659, 672.
 King 698.
 — jr. u. Janeway 683.
 Kinkelin 370.
 — s. Regelsberger 690.
 Kin Sho Sei 221, 679.
 Kirberg 641, 709.
 Kirk, E. 14, 168, 173, 659, 672.
 Kissling 636, 641, 709.
 Kissmeyer 486, 699.
 Klan 12, 171, 672.
 Klaperzak 189, 674.
 Klar 202, 676.
 Klan 659.
 Klein 187, 188, 190, 192, 200,
 204, 243, 307, 425, 675.
 — s. Ashford 673.
 — s. Hansen 681.
 — u. Nonnenbruch 687.
 — u. v. Noorden 694.
 — s. Wilkinson 675, 675, 677,
 677.
 Kleiner 322, 688.
 Kleinschmidt 288, 685.
 Klem 189, 199.
 — s. Laland 674, 676.
 Klemm 55.
 — s. Dirr 664.
 Klemme 412, 694.
 Klemperer 173, 292, 296, 685.
 — s. Hirschfeld 672.
 Klewitz 430.
 — u. Schuster 694.
 Klima 35, 38, 131, 190, 212,
 220, 221, 318, 349, 361,
 390, 407, 424, 431, 469,
 470, 472, 473, 474, 475,
 480, 499, 514, 562, 566,
 567, 570, 606, 615, 617,
 661, 665, 679, 689, 692,
 694, 698, 698, 704, 708.
 — s. Fellingner 677.
 — s. Fleischhacker 688, 689,
 699, 700.
 — u. Fleischhacker 698.
 — s. Jagic 658, 668, 674.
 — u. Rosegger 661.
 — u. Seyfried 679, 694, 707.
 Klinge 452, 584, 586, 698, 706.
 Klingmüller 486, 699.
 Klinke 552, 703.
 — u. Elias 702.
 Klumpp 187, 498, 674, 709.
 — u. Evans 700.
 Knoll 25, 26, 661.
 Knowlton Hall 210.
 — s. Schenken 678.
 Knüchel 523, 540.
 — s. Ebbecke 702.
 Kobubo 379.
 Kocen, M. 696.
 Koch 56, 133, 143, 579.
 — s. Aschoff 705.
 — s. Doljanski 662.
 — s. Heilmeyer 664, 668, 669,
 674.
 — u. Rothmann 687.
 — u. Shapiro 683.
 —, M. 206, 207.
 —, W. 631, 709.
 Kocher 364.
 Kock 165.
 — s. Scheer, van der 671.
 Kocsis u. Hasskó 703.
 Kögel 399.
 Koehler 365.
 — s. Zondek 690.
 Koelliker 25, 27, 661.
 Koenen 681.
 König 254, 682.
 Koenig, Franz 545.
 Koenigsberger 5.
 Koenigsdörffer 34, 51.
 — s. Borst 660, 662.
 Környey 470, 698.
 Kössler 282.
 —, Maurer u. Loughlin 684.
 Köster 310, 687.
 Kokubo 691.
 Koletzky s. Grunke 703.
 Kollbrunner 490, 492, 699.
 Koller 172, 178, 179, 180, 199,
 531, 540, 553, 554, 555,
 672, 673, 674, 676, 678, 703.
 — s. Rohr 702.
 — u. Wuhrmann 703.
 Kolpikoff 206, 677.
 Komiya 154, 670.
 Komiya-Furusho 658.
 Kondi s. Fairley 678.
 —, A. s. H. Foy 678.
 Koplau 305.
 Koranyi 21, 301, 483, 686, 698.
 Korbsch 93.
 Korényi 418.
 — s. Boros 694.
 Korte 35.
 Korth s. Henning 661.
 Kottloos 149.
 — u. Kerner 669.
 Kottmeyer 210, 218, 677, 679.
 Kouwenaur 680.
 Kovacs 392.
 — s. Berghé 691.
 Kowalzig 196.
 — u. Heilmeyer 675.
 Kracke 638, 639, 709.
 — u. Parker 709.
 Krahn 503, 700.
 Krantz 676.
 Kraus 613.
 — u. Walter 708.
 Krauss 512, 556, 704.
 — s. Thannhauser 701.
 Krebs 59, 60, 65, 400, 405.
 — s. Heilmeyer 663.
 —, Rask-Nielsen u. Wagner
 693.
 Kreibich 421, 422, 486, 511,
 519, 699, 700.
 Kreibig 98, 478, 666, 698.
 Kremser 567, 704.
 Kren 483, 698.
 v. Kress 693.
 Kretschmer 305, 316, 483, 687,
 688, 698.
 Kretz 478, 698.
 Kristensen 692.
 Kristenson 183, 391, 673.

- Krjukoff 214, 678.
 Kröger 199.
 — s. H. Wolf 677.
 Krückenmeyer 415, 695.
 —, E. 498.
 Krüger s. W. Schultz 700.
 —, v. 48, 663.
 —, E. 498.
 Krumm s. Bode 668.
 Krumbhaar 28, 397, 625, 638,
 708, 709.
 — s. Fitz-Hugh 661.
 —, E. B. 693.
 Krummel 440, 442, 498.
 — u. Stodtmeister 696, 700.
 Krupski 39.
 — u. Almasy 661.
 Kubanyi 549, 703.
 Kubiczek 350, 360.
 — s. Tempka 690.
 Kudelka 212, 213.
 — s. Holler 677.
 Kückens 478, 698.
 Kühl 46, 69, 73, 128, 134.
 — s. Morawitz 663.
 — s. P. Morawitz 661,
 — s. Thiele 668.
 Kühnau 188, 579, 581, 674.
 — s. Stepp 705.
 Kümmerling 709.
 Kupper 601, 707.
 Kugelman 365, 689.
 Kumagai 206, 209, 294.
 — u. Inoue 685.
 — u. Shimizu 677.
 Kundrat 458.
 Kunlin 136.
 — s. Fontès 669.
 Kunos 162.
 — s. Fodor 671.
 Kunstmann 431, 695.
 Kunstreich 369.
 — s. Wiebel 690.
 Kup 552.
 Kuribayashi 335, 689.
 Kuthan 514, 700.
 Kutznitzky 486.
 — u. Bittorf 699.
- Laache 123.
 Labbé 218.
 —, Boulin u. Balmus 679.
 Lachnit 349, 441, 442, 475,
 480, 500, 516, 696.
 — s. Fleischhacker 689, 697.
 — u. Walterskirchen 700, 701.
 Lämpe 354.
 Laeseke 518, 701.
 Lainer 611, 641, 707, 709.
 Laland 189, 199, 215.
 — u. Klem 674, 676.
 — s. Nicolaysen 678.
 Lambrecht 10, 11, 224, 225,
 226, 227, 659.
 —, K. 680.
- Lampe s. Seyderhelm 687.
 Lampert 89, 93.
 Lamy 257, 606.
 — s. Debré 680, 682.
 — s. Debré, Marie 670.
 — s. Milhit 707.
 Lancaster 218.
 — s. Schretzenmayr 669, 672,
 679.
 Landes 442.
 — s. Voit 696.
 Landsberg 43, 138, 313, 661.
 — s. Otto 669.
 Landsberger 570, 704.
 Landsteiner 78, 79, 85, 293,
 294, 665.
 — s. Donath 685.
 Lang 550, 689.
 — u. Braun 685.
 — s. Stuber 704.
 Lange, de 286.
 —, Johannes 116.
 Langen, de 51, 64, 215, 669,
 678, 679.
 —, de u. Grotepass 663.
 Langlois s. Weil 707.
 Langston s. Day 706.
 Larsen 136, 669.
 Lasch 157, 188, 189, 208, 322,
 671, 674, 688.
 Lassen 393.
 — u. Thomsen 692.
 Latner 40, 41.
 — s. Hughes 661.
 Lattes 665.
 Laub 402, 693.
 Laubry 405, 482.
 — u. Marchal 693, 698.
 Lauda 184, 245, 562, 567, 674,
 681, 704.
 Laudat s. Duvois 700.
 Lauer 479, 665.
 — s. Heine 697.
 Laughlin s. Sharp 681.
 Laur s. Fiessinger 706.
 Laurentius 517, 701.
 Lauter 307.
 Lavergne s. Dognon 659.
 —, B. s. H. Caroli 703.
 —, H. u. B. 554.
 Lawrence 75, 227, 228, 430,
 609, 680.
 — s. Hahn 664.
 — u. Syverton 707.
 Lawson 138, 179.
 — s. Minot 673, 676.
 — s. Rhoads 669.
 Lazarus 154, 195, 417, 670,
 675, 695.
 Leavell 395, 397, 415, 693, 695.
 Lebert 153, 670.
 Leblois s. Jacob 697.
 Lecène 450, 696.
 Lechelle 303.
 — s. Guillain 686.
- Lederer 25, 76, 129, 132, 133,
 257, 258, 259, 668, 676,
 682.
 — s. Goidsenhoven 664, 666,
 668.
 — s. Hoet 667.
 Ledoux-Lebard s. Marie Debré
 670.
 Lee 261, 268, 530, 550, 562.
 — s. Cooley 683, 683.
 — s. Erickson 681, 702.
 — s. Minot 703.
 — s. Troland 705.
 Leeuwen, van 106, 128, 289,
 379, 666, 668.
 — v. s. Leitner 691.
 Leffkowitz, M. 17, 659.
 Leger 603.
 Legge s. Lemberg 663.
 Lehmann 220, 679.
 Lehndorff 214, 233, 264, 268,
 284, 286, 288, 383, 386,
 450, 588, 680, 685, 681,
 683, 696, 706.
 — u. Schwarz 692.
 Leiner 318.
 — s. Adlersberg 687.
 Leitner 223, 224, 225, 226, 227,
 228, 379, 380, 381, 680,
 691, 692.
 — u. Gugelot 691.
 — u. v. Leeuwen 691.
 Lemaire, Uhry, Mallarmé u.
 Cause 701.
 Lemaistre 139.
 — s. Meersemann 669.
 Leinberg 53, 54, 60.
 Lemberg 663.
 —, Cortis-Jones u. Norrie 663.
 —, Legge u. Lockwood 663.
 —, Lockwood u. Wyndham
 663.
 Lemmerz 510, 701.
 Lendvai 201, 676.
 Lenggenhager 550, 703.
 Lenhartz 131, 375, 668, 676,
 691.
 — jr. 442.
 —, H. 696.
 Leone 218.
 — s. Marcolongo 679.
 Lepelne 55, 57, 663.
 Lepel 12, 14, 247, 659, 681.
 Lepkovsky 141.
 — s. Fouts 669, 669, 684.
 Lequeux 209, 678.
 Lereboullet 165.
 — s. Guillain 671.
 — s. Trémoulières 692.
 Lermann 280.
 — u. Means 684.
 Leroux u. Vermies 678.
 Leschke 56, 561, 663.
 — u. Wittkower 704.
 Leslie-Smith 204.
 — s. Wauchope 677.

- L'Espérance 481, 697.
 Lessing 582.
 — s. Hart 705.
 Leszler 614, 708.
 Letterer 216, 503, 679, 700.
 Letulle 319.
 — u. Yacoel 688.
 Leube 257, 682.
 — v. 125, 218.
 — v. u. Arneth 679.
 Leucutia 459, 485, 698.
 Levie 604.
 — s. Goudsmit 707.
 — u. Straub 706.
 Levin s. Garvey 676.
 Levy 253, 682.
 Lewina 73, 363.
 Lewis 149, 201.
 — s. Bebe 675.
 — s. Orten 686.
 — s. Underhill 670.
 —, M. 341.
 —, W. 341.
 Lhermitte 42, 661.
 — u. Peyre 661.
 Liang 354.
 Libmann 589.
 — u. Ottenberg 706.
 Libowitzky 54.
 — s. H. Fischer 663.
 Licht s. Melchior 663.
 — s. Rosenthal 664.
 Lichtenstein 72, 313, 601, 632, 707, 709.
 — u. Terwen 663.
 — s. Zadek 701.
 Lichtheim 163, 206, 289, 671, 678, 685.
 Lichtwitz 42.
 — u. Franke 688.
 Lichty s. Whipple 686.
 Liebegott 482, 698.
 Lieberherr 225, 680.
 Liebesherr 570, 704.
 Liebreich 336, 410, 689, 695.
 Liedel, W. 64.
 Liège 665.
 Liesch, E. 136, 317, 669.
 —, E. s. Lunedi 688.
 Liessens 383, 392.
 — s. Berghe 691, 691.
 Lièvre 297, 517.
 — s. Huber 685.
 — s. Weissenbach 701.
 Lifschitz 665.
 Lignac 405, 469, 693, 698.
 Limarzi 563.
 — u. Schleicher 704.
 v. Limbeck 395, 693.
 Lindeboom 272, 418, 419, 684, 695.
 Lindenbaum 39, 661.
 Lindner 432, 695.
 Lindt 410, 695.
 Lingleton 568.
 Linhardt s. Hoff 689.
 — v. 368.
 Lintzel 75, 111, 115, 123, 143, 144, 146, 667, 667, 670.
 —, W. 664.
 Linzenmeier 18, 659.
 Lisco 215.
 — s. Wintrobe 679.
 Lisman 400.
 Litten 556, 710.
 Little 573.
 — u. Ayres 704.
 Litzzerath 547.
 Ljudwinowski 226., 680.
 Locke 76, 186.
 — s. Castle 673.
 —, Main u. Rosbash 664.
 Lockwood 60.
 — s. Lemberg 663, 663.
 Loeffler 179, 673.
 Löffler 377, 486, 491, 691, 699.
 Loehlein 512, 701.
 Loeper 254, 682.
 Loesch 701.
 Lösch 505.
 — J. 700.
 Löwenthal s. Neufeld 690.
 Löwinger 251, 681.
 Loewy 39.
 Löwy u. Förster 661.
 — s. Zuntz 662.
 Lolli 260, 682.
 Lommel 687.
 Longcope 386, 692.
 Looft 46.
 Lóoss 643.
 Lopez, Fernandez 408.
 —, — u. Fuste 695.
 — s. Urdapilleta 671.
 Lordkipanidze 98, 666.
 Lorenz 379, 691.
 Lorey 613, 708.
 — u. Reye 708.
 Lossen 604.
 — s. Groedel 707.
 Lottrup u. Roholm 678.
 Lotze 250, 293, 296, 685.
 Loughlin 282.
 — s. Kössler 684.
 Lourau s. Arthus 679.
 Lovibond 218, 260, 679, 682.
 Lovisato 603.
 Lozner 550.
 —, Kark u. Taylor 703.
 Lubarsch 710.
 Lucchesi 191, 218.
 — u. Zilioli 674.
 Lucchi 621, 708.
 Lucchini, Segre u. Bonizzi 679.
 Lucey 378.
 Lucrezi 366.
 — s. Biava 689.
 Ludewigs 692.
 Ludwinowski s. Freifeld 679.
 Lübbers 504, 505, 520, 700, 701.
 Lüdeke 308, 687.
 Lüdke 161.
 — u. Fejes 671.
 Lühr 161.
 — u. Gülzow 671.
 Lufkin s. Friedman 673.
 Lundholm 128, 134, 668.
 Lunedi 317.
 — u. Liesch 688.
 Lusena 611, 707.
 Lussich-Sivi s. Mussio-Fournier 688.
 Lyddane s. Dardinski 708.
 Mable 31.
 — s. Osgood 661.
 MacCormac 699.
 MacDowell 399, 401, 402, 693.
 —, Potter u. Victor 693.
 — s. Richter 694.
 MacFarlane 551, 552, 703.
 — u. Barnett 703.
 MacHeffey 483.
 MacKee 283.
 Mach 676.
 Macht 184, 674.
 Mackay 104, 666, 667.
 Macy s. Erickson 681.
 Mackey, H. 112, 113, 289, 685.
 Maddock 75.
 — u. Health 664.
 Madison 638.
 — u. Squier 709.
 Maffet 187.
 — s. Ungley 675.
 Magath 55.
 — s. Mann 663.
 Magnano 668.
 Magnus 188.
 — u. Ungley 674.
 Magnus-Levy 511, 512, 513, 516, 517, 701.
 Magnusson 287.
 — u. Henning 685.
 Mahlo 133, 668.
 Mahoudeau-Campayer s. Marchal 700.
 Main 76.
 — s. Locke 664.
 Maingot 405.
 Mainzer 259, 282, 512, 513, 701.
 —, Girard u. Bousser 693.
 — u. Hersch 688.
 — u. Joel 682, 684.
 Major 318, 688.
 Major 709.
 Makrycostas 261, 262, 683.
 Malamos 13, 178, 212, 265, 266, 269, 271, 563, 659, 704.
 — s. Bock 672.
 — u. Delijannis 683.
 — s. Schulten 678.

- Malan 478.
 Malassez 298.
 — s. Naunyn 686.
 Malikiosis s. Tsamboulas 660.
 Malinsky s. Weissenbach 707.
 Mallarmé s. Lemaire 701.
 Malmberg 46, 115, 282, 283.
 — s. Euler 660, 667.
 — s. v. Euler 684.
 Manai 254, 682, 684.
 Mankin 459, 698.
 Mann 55, 55, 58.
 — s. Baker 696.
 — u. Baldes 663.
 — s. Bollmann 662.
 —, — u. Magath 663.
 —, Sheard u. Bollmann 663.
 Mansfeld 43, 44, 202, 661, 676.
 — u. Sos 661.
 — u. Valentin 661.
 Manzine 216, 679.
 Maranzana 199.
 — s. Massobrio 676.
 Marberg 641.
 — u. Wils 709.
 Marchal 405, 482, 495.
 —, Bargeton u. Mahoudeau-Campayer 700.
 — s. Laubry 693, 698.
 Marchand 208, 343.
 Marchiafava 260, 298, 682, 685.
 — u. Nazari 682.
 Marchand 678, 689.
 Marcolongo 218.
 — u. Alboni 679.
 — u. Leone 679.
 Marconelli 675.
 Marcoulidès s. Béthoux 687.
 Marcussen 661.
 Mardersteig 32, 47, 371, 429, 485.
 —, C. 661, 689.
 Margilius 187.
 — s. Crosetti 673.
 Maritschek 570.
 — u. Markowicz 704.
 Mark 189.
 — u. Hauke 674.
 Markoff, N. s. Alder 658.
 —, N. 199, 209, 214, 346, 348, 390, 455, 559, 676, 678, 678, 689, 692, 698, 704.
 Markowicz 570.
 — s. Maritschek 704.
 Markwalder 39.
 — s. Vannotti 662.
 Marr s. Bodansky 687.
 Marshall 318, 688, 692.
 Martin 12, 566.
 — s. Böger 704.
 — s. Hynes 659.
 Martineau s. Weissenbach 707.
 Martinet 72, 663, 665.
 Martinez 92.
 Martini u. Bonségnore 580.
 — u. Bonsignore 705.
 Martinolli 482, 698.
 Martius 192, 193, 674, 675.
 Marx 44, 565.
 — s. Arnold 660, 704.
 Marzallo 704.
 Mascher 462, 698.
 Masing 216.
 Mason 261, 683.
 Mascher 698.
 Massa 177.
 — s. Roversi 677.
 — u. Zolezzi 676.
 Massias u. Quat 709.
 Massobrio 127, 199, 668.
 — u. Maranzana 676.
 Massot 478.
 — s. Pelcé 698.
 Masugi 340, 341, 689.
 Matthaeus, H. 418, 695.
 Matthes 95, 596, 603, 605, 707.
 Matthews 665.
 Matthies 41.
 — s. Schulhoff 662.
 Mathiolus 576, 705.
 Matis 709.
 Matsuo 293, 685.
 Maurer 113, 145, 282.
 — s. Kössler 684.
 Mautner 214.
 Maximow 25, 27, 324, 339, 340, 343, 433, 689, 696.
 May, Charlotte 354, 357, 690.
 Mayer 523.
 — s. Jacob 697.
 —, A. 702.
 Mayo 231, 681.
 Mayr 367, 377.
 — u. Moncorps 690, 691.
 Mazza 189, 201.
 — u. Penati 674.
 Mazzodra s. Storti 694.
 McAlpin s. Barach 687.
 McCance 75, 76, 143.
 — u. Widdowson 664, 670.
 McCarthy 603.
 — u. Wilson 707.
 McCarty 226, 399, 680.
 — s. Carpenter 693.
 McCorquodale 283.
 — s. Thayer 684.
 McCowen 418.
 — u. Parker 695.
 McCrie 676.
 McCutcheon 332, 690.
 McEachern s. Epstein 694.
 McGee u. Goowin 668.
 McGowan 184, 674.
 McGravran 425, 695.
 McGregor 194, 675.
 —, McHeffey u. Peterson 698.
 McKee s. Thayer 684.
 McKinnon s. Bethell 667.
 McMaster 58, 61, 68, 73.
 — s. Broun 662.
 — u. Elman 663.
 McMunn 293, 685.
 McNair Scott s. Forkner 688.
 McNaughton 500.
 — s. Müller 700.
 McNee 55, 663.
 Means 280.
 — s. Lermann 684.
 Mechanik, N. 27, 661.
 Meerssemann 139.
 —, Friess u. Lemaistre 669.
 Meier 60.
 — s. Siedel 664.
 —, M. 709.
 Meiner 303, 686.
 Meinert, E. 117, 667.
 Meinertz 681.
 Melchior 55.
 —, Rosenthal u. Licht 663.
 Meldolesi 64.
 —, Siedel u. Möller 663.
 Melicher 370.
 — s. Holler 689.
 Mellamy 525, 702.
 Mélocchi 668.
 Mendell s. Israel 688.
 Mendes 709.
 Ménétrier 322.
 — u. Emile-Weil 688.
 Menses 710.
 Mentzingen, V. 317, 688.
 Mercurides 322.
 Mermod 33.
 — u. Dock 661.
 Mertens 57, 663.
 Meschede 161, 671.
 Mescheritskaja 47, 73.
 — s. Teploff 662, 664.
 Mester 676.
 Metalnikow 369.
 Metschnikoff 333, 335, 343, 690.
 Mettier 115, 126, 133, 136, 283.
 — u. Chew 667.
 —, Kellog u. Purviance 669.
 —, — u. Rinehart 668.
 —, Minot u. Townsend 684.
 Meulengracht 131, 136, 155, 163, 187, 188, 191, 193, 194, 195, 200, 201, 204, 211, 216, 243, 245, 249, 252, 304, 668, 669, 670, 674, 675, 676, 678, 678, 681, 681.
 — u. Hartfall 675.
 — s. Hawksley 677.
 — u. Johansen 676.
 — u. Petri 686.
 Meyer 20, 21, 45, 188, 198, 211, 296, 397, 399.
 —, Bierast u. Schilling 659.
 — u. Heineke 693.
 — s. Richter 674, 676, 678.
 — s. Rothe 694.
 —, E. 39, 294, 685.
 —, E. u. Emmerich 685.
 —, L. F. 705.

- Meyer, P. F. 34, 661.
 —, P. F. u. Seyderhelm 661.
 Meyer-Betz 59, 60, 297, 685.
 — s. H. Fischer 663.
 Meyler 188.
 — s. Vegter 675.
 Meyran 184.
 — u. Nothaas 674.
 Michaelides 318, 688.
 Micheel 576.
 — u. Noll 705.
 Michelazzi u. de Penzi 690.
 Micheli 104, 111, 113, 126, 229,
 435, 666, 666, 667, 682, 696.
 Michetti 247, 681.
 Michon 698.
 Middleton u. Stiehm 674.
 Mider 400.
 — s. Morton 694.
 Miermet 482.
 — s. Negri 698.
 Mignolet 571, 705.
 Milchner 408, 695.
 Milhit 606.
 —, Fouquet u. Delort 696.
 — u. Lamy 707.
 Milian 702.
 Millar, W. G. s. E. Ponder 660.
 Miller 40, 61, 149, 190, 198,
 201, 215, 570, 599, 608, 611.
 — s. György 707.
 — s. Heinle 674, 676.
 — s. Jones 709.
 — s. Kämmerer 663.
 — s. Mitchel 670.
 — s. Peshkin 705.
 — s. Rhoads 679, 679, 707.
 — u. Rhoads 661, 678, 707.
 — u. Seymour 696.
 — s. Troger 675.
 —, J. 6, 12, 659.
 Millian 525.
 Mills 296.
 — s. Howard 685.
 Minciotti 167.
 Minelli 604.
 — s. Gavezzen 707.
 Minkowski 55, 162, 229, 244,
 253, 620, 681, 682.
 — u. Naunyn 663.
 Minonchiu u. Schwalm 44,
 661.
 Minot 40, 133, 147, 153, 175,
 176, 179, 180, 181, 196,
 198, 199, 283, 318, 397,
 415, 418, 430, 433, 550,
 573, 676, 695, 705.
 —, Buchmann u. Isaacs 695,
 693.
 — u. Buckman 688.
 — s. Castle 672.
 — s. Health 668.
 — u. Health 670.
 — u. Lee 703.
 — s. Mettier 684.
 Minot u. Murphy 670, 676.
 —, — u. Stetson 673.
 — s. Patek 661.
 —, Stetson u. Lawson 673, 676.
 Mircoli 478, 698.
 Mirsky 49.
 — s. Anson 662.
 Mitchel 149.
 — u. Miller 670.
 Mittelbach 469, 470, 481, 483,
 502, 698.
 — s. Terplan 698, 700.
 Mittelstrass 98, 666.
 Mochoff 26.
 Möbius 14, 67.
 — s. Harnapp 659.
 Moebus s. Felix 663.
 Möller 64, 582.
 — s. Meldolesi 663.
 — s. Siedel 664.
 Möschl, H. 678.
 Moeschlin 217, 279, 401, 432,
 433, 436, 437, 438, 440,
 443, 444, 447, 449, 679.
 — u. Rohr 684, 696.
 — u. K. Rohr 694.
 Mogensen, E. 12, 13, 659.
 Mohr, W. 694.
 Moise 12, 171, 659, 672.
 Moldawsky 43, 661.
 Molan 698.
 Molen 709.
 Molina 138.
 Moll 579, 705.
 Mollari s. Yater 683.
 Molteni 44, 366, 661, 690.
 Momigliano 245, 246.
 Momigliano-Levi u. Bairati 681.
 Mommsen 331, 351, 381, 690.
 Monaghan 19.
 — s. H. L. White 660.
 Monasterio 137, 211, 669, 678.
 Moncorps 367, 377.
 — s. Mayr 690, 691.
 Monroe 183.
 — s. Murphy 672, 673.
 Montes, F. V. 695, 709.
 Montez, F. V. 425, 709.
 Montgomery 494, 498.
 — u. Watkins 700.
 Moolten 483, 693.
 Moore 76, 104, 129, 132, 133,
 143, 181, 673.
 —, Arrowsmith, Quiligan u.
 Read 664.
 —, Doan u. Arrowsmith 664,
 666, 668, 670.
 Morales s. Urdapilleta 671.
 —, López 165.
 Morawitz 17, 30, 39, 46, 69,
 70, 73, 116, 123, 136, 137,
 145, 155, 162, 175, 216,
 250, 257, 402, 458, 524,
 539, 540, 542, 543, 550,
 575, 576, 653, 661, 665,
 669, 672, 682, 694, 702, 710.
 Morawitz u. Bierich 702.
 — u. Brugsch 709.
 — u. Denecke 658, 667, 679,
 681, 698, 705.
 — u. Kühl 661, 663.
 — u. Pratt 659.
 Morelli 414.
 — u. d'Ambrosio 695.
 Moritz 614.
 Morley 383.
 — s. Tidy 692.
 Moro 294, 369, 690.
 — u. Noda 685.
 Morris 12, 187, 317, 659.
 —, Schiff u. Mitarbeiter 674.
 Morrison 129, 187, 188, 674.
 —, Swalm u. Jackson 668.
 Moritz s. Nauwerck 708.
 Morse s. Hamilton 687.
 Morton 400.
 — u. Mider 694.
 Mosler 397, 693.
 Mosse 302, 686, 687.
 Mouquin 321.
 — s. Vaquez 688.
 Mousson 698.
 Moutier 191, 586.
 — s. Chevallier 673.
 Much 201, 481.
 — s. Fraenkel 697.
 Mühlens 642.
 Müller 39, 63, 483, 500.
 — s. H. Fischer 663.
 — u. Jochmann 690.
 — u. McNaughton 700.
 — s. Zuntz 662.
 —, A. H. 366, 567, 604, 691,
 690, 705, 707.
 —, E. 334, 524.
 —, Eugen 702.
 —, E. F. 353, 362, 365, 369,
 374, 690, 691.
 —, F. 120.
 —, Fr. v. 59, 61.
 —, Franz 104, 666, 667.
 —, K. 698.
 —, Otfried 173, 672.
 —, P. 42.
 —, P. Th. 661.
 Müller-Hess s. Hübner 671.
 Müllern, v. 409.
 — u. Grossmann 695.
 Mugrage s. Orten 686.
 Mulherin s. Sydenstricker 683.
 Mulholland 199, 676.
 Mulli 199, 676.
 Mumme 292, 295, 296.
 — s. Heine 697.
 Muranyi 136, 669.
 Murchison 229, 681.
 Murphy 101, 150, 153, 174,
 179, 180, 181, 183, 196,
 198, 199, 676.
 — s. Harvey 671.
 — u. Howard 676.

- Murphy s. Minot 670, 673, 676.
 —, Monroe u. Fitz 672, 673.
 — s. Powers 666.
 Murray-Lyon 214, 258, 678, 682.
 Musser 154.
 — u. Wintrobe 658.
 Mussio-Fournier 316.
 — u. Lussich-Sivi 688.
 Mustafa 12, 659.
 Mutius, v. 5.
 — v. s. Heilmeyer 659.
 Mutsumi Namba 63, 293, 663, 685.
 Myers 46, 113, 149.
 — s. Beard 660, 669.
 — u. Beard 667.
 Myhre 709.
 Mylius 486.
 — u. Schürmann 699.
- Nadler 316.
 — u. Cohn 688.
- Naegeli 3, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 24, 26, 30, 39, 44, 116, 117, 120, 121, 123, 124, 133, 145, 152, 153, 154, 160, 161, 162, 169, 193, 194, 195, 205, 206, 208, 209, 210, 229, 239, 245, 253, 281, 287, 298, 304, 305, 315, 316, 324, 325, 326, 328, 329, 330, 331, 337, 338, 340, 341, 344, 347, 349, 351, 353, 369, 374, 376, 377, 394, 397, 398, 403, 408, 414, 415, 418, 424, 425, 427, 430, 431, 433, 439, 440, 441, 443, 449, 450, 472, 493, 494, 502, 503, 567, 575, 578, 582, 593, 594, 618, 620, 658, 665, 667, 670, 675, 682, 686, 694, 705, 705, 710.
 — s. Beyer-Gurowitsch 677.
 — s. Faber 677.
 — s. Grégoire 704.
 —, O. 669, 681.
 —, Th. 681, 704, 705.
 —, Th. s. Heilmeyer 704.
 —, Th. s. Whipple 705.
- Nägelsbach 182.
 — s. Brugsch 673.
 Nagai 13, 661.
 Nagel 567, 705.
 Nagl 216.
 — s. Jagic 678.
 Naish s. Wills 678.
 Nakamura 422, 669.
 — s. Ambo 694.
 Nanta 404, 694.
 Nanu-Muscel 218.
 —, Jonnesco u. Valter 679.
 Napier 678.
- Nassau 354.
 Nasse, Hermann 18, 19, 661.
 Naumann 542.
 — s. Jürgens 702.
 Naunyn 55, 298, 620, 708.
 — u. Malassez 686.
 — s. Minkowsky 663.
 Nauwerck 614.
 — u. Moritz 708.
 Naville s. Sciclounoff 677.
 Nazari 260.
 — s. Marchiafava 682.
 Needles 676.
 Neergard 10, 661.
 Negelein 53.
 — s. Warburg 664.
 Negri u. Miermet 698.
 —, de 482.
 Nehls 676.
 Neidhardt 198, 676.
 Nencki 64.
 Néret 297.
 — s. Huber 685.
 Nettleship 367, 690.
 Netousek 709.
 Neubauer 89, 162.
 Neuberg 19.
 — s. Bendien 659.
 Neuburger 671.
 Neufeld 334, 690.
 — u. Löwenthal 690.
 Neumann 27, 54, 336, 393, 398, 405, 519, 575, 663, 690, 693, 694, 701.
 —, E. 661.
 Neuweiler 587, 706.
 Newcomer 703.
 Nicolaysen 215.
 Nichon 460.
 Nicol, H. u. B. Freedman 709.
 Nicolaeff 483.
 — u. Zimber 698.
 Nicolai 687.
 Nicolaysen u. Laland 678.
 Nicolle 44, 661.
 Niekau 552, 640, 703.
 —, B. 709.
 Nielsen 365, 396, 405, 513, 690, 693, 694, 701.
 Niemand 162.
 — s. Cheney 670.
 Nigst 44, 661.
 Nissen 552, 703.
 — s. Schilling 681.
 Nittis 183, 673.
 Nixon 165, 573.
 — s. Rothmann 705.
 Noble 191.
 — s. Dodds 673.
 Noda 294.
 — s. Moro 685.
 Nöller, F. 90.
 Nohamura 140.
 Nolf, P. 702.
 Noll s. Micheel 705.
- Nonne 163, 166, 671.
 Nonnenbruch 307, 681.
 — s. Klein 687.
 v. Noorden 116, 120, 409, 425, 667, 695.
 — s. Klein 694.
 Noothoven 513.
 — van Goor 701.
 Nordenson 38, 172, 178, 315, 341, 345, 346, 415, 435, 451, 598, 661, 672, 673, 687, 690, 695, 696, 707.
 —, N. G. 698.
 Nordin, G. 699.
 Nordland 418.
 — s. Downy 694.
 Norgaard 214.
 —, Flemming u. Tobiassen 678.
 Norman 308, 687.
 Norpoth 198, 676.
 Norric s. Lemberg 663.
 Nothhaas 62, 184, 663.
 — s. Megran 674.
 — u. Widenbauer 663.
 Nothmann 191, 674.
 Nothnagel 116, 120.
 Numme 479.
 Nyfeldt 692, 709.
 — s. Schmidt 692.
 —, Aage 386, 389, 391, 636.
- Oberling 507, 701.
 Ochiner 309.
 Oehlecker 87, 88, 470, 665.
 Oehrl s. Feissly 703.
 Oerting 318.
 — u. Briggs 688.
 Oestreich 681.
 Oettel 571.
 — u. Thaddea 705.
 Oettinger 242, 681.
 Oetzel 46, 69, 72, 73.
 — s. Heilmeyer 661, 663.
 Ogata 535, 702.
 Ohlsen 136.
 — s. Petri 669.
 Ohlson 19.
 Ohlson u. Runqvist 660.
 Ohno 55, 663.
 Ojetti, F. 669.
 Oka 41, 661.
 Olesen 692.
 Olesk s. Barkan 658.
 Oliva 69, 72, 106, 183.
 — s. Dominici 662, 666, 672, 673.
 Olivier 272.
 — s. Fiessinger 684.
 Olkon 163, 671.
 Olleros 214, 678.
 Olson 524.
 — s. Chargaft 701.
 Ono 41, 661.

- Oortgiese 31, 542.
 — s. Heilmeyer 661, 702.
 Opitz 287, 288, 550, 552, 553,
 658, 685, 703.
 — u. Frei 703.
 — u. Silberberg 703.
 — u. Zweig 703.
 Orias 45.
 — s. Houssay 661.
 Orskov 702.
 Orten 149, 302.
 — s. Underhill 670.
 —, —, Mugrage u. Lewis 686.
 Osgood 4, 6, 15, 31, 172, 180,
 388, 397, 498, 500, 516,
 660, 692, 700.
 — u. Ashworth 658.
 — u. Haskins 665.
 —, — u. Trotmann 660.
 — u. Hunter 700, 701.
 — u. Mable 661.
 Oshima 67, 663.
 Osler 298, 589, 590, 621, 686,
 708.
 —, W. 706.
 Osterberg 555.
 — s. Butt 703.
 — s. Snell 704.
 Ostrem 671.
 Ott 409, 695.
 Ottenberg 589, 706.
 Otto 70, 138, 313, 679, 686.
 — s. Heilmeyer 666, 687.
 — u. Heilmeyer 663.
 — u. Landsberg 669.
 —, W. 98.
 Ottowess 529.
 — s. Heymer 702.
 Oumansky s. Weil 707.
 Overbeck 199.
 —, Gaillard u. de Jongh 676.
 Overgaard 614, 708.
 Overhof 98, 666.
 Overstreet s. Abbot 660.
 Owen s. Ziffren 704.

 Pachmann 544, 703.
 Packalén 512, 701.
 Padovani s. Duvois 700.
 Page 552.
 —, Russel u. Rosenthal 703.
 Pagniez 570.
 —, Plichet u. Fauvet 705.
 Pal 293, 676, 685.
 Palmer s. Downey 684.
 Paltauf 458, 471, 480, 483, 698.
 — u. Zumbusch 698.
 Panoff 264, 265, 269, 683.
 Panton 378, 691.
 Papayanopulos 567.
 — u. Schroeder 705.
 Pape 161, 671.
 Pappenheim 7, 157, 324, 339,
 351, 352, 353, 394, 397, 433,
 593, 671, 690, 696, 707.
 Pappenheim s. Brugsch 665,
 670, 671.
 Parade 409, 410.
 — u. Voegt 695.
 Paradiso u. Reitano 684.
 Parenti 308, 687.
 Parker 482, 639, 641.
 — s. McCowen 695.
 — s. Jackson 709.
 — s. Turner 698.
 —, Weber u. Bode 682.
 Parkner 418.
 Parks 502, 700.
 Parnet s. Schier 692.
 Parsons 682.
 —, Hawksley u. Gittins 685.
 Pasachoff 285, 286.
 — u. Wilson 685.
 Paschkis 67, 68, 69, 72, 180,
 238, 240, 241, 313, 663,
 681.
 — u. Diamant 673, 687.
 Patassi u. Crepet 700.
 Patek 40, 104, 115, 116, 122,
 124.
 — s. Heath 666, 667.
 — u. Minot 661.
 Patrassi 308.
 — u. Jona 687.
 Patrono 188, 674.
 Patrunky 567.
 — s. Brinck 704.
 Patterson u. Smith 682.
 Paul 297, 383, 390, 685.
 — u. Bunnel 692.
 Paxton 246, 681.
 Payne 138, 214.
 — s. Rhoads 669.
 — s. Spies 679, 679.
 Peabody 28, 172, 174, 177,
 178, 672, 673.
 —, F. W. 661.
 Pearson 709.
 Pedersen 57.
 — u. Waldenström 663.
 Peirce 485.
 —, Jacox u. Hildreth 698.
 Pel 460.
 Pelce 478.
 Pelcé u. Massot 698.
 Pelger 379, 691.
 Pellegrini 221, 679.
 Pemberton 231, 681.
 Peña 138.
 —, Chavarria u. Rotter 669.
 Penati 11, 172, 179, 189, 200,
 201, 405, 660, 680, 684.
 — s. Dominici 676.
 — s. Mazza 674.
 — u. Saita 672, 673.
 — u. Vigliani 694.
 Penzi, de s. Michelazzi 690.
 Peragallo u. Fiori 670.
 Peragello 150.
 Peratoner 209, 678.
 Percy 89.
 Perles 172.
 — s. Weil 672.
 Perlès s. Emile-Weil 684, 684,
 687, 690, 694, 699.
 — s. Weil 707.
 Peshkin 570.
 — u. Miller 705.
 Pessin 471.
 — u. Pohle 698.
 Pessoa s. Ayrosa 696.
 Peter s. Verzár 662.
 Petersen 703.
 Peterson 483, 546.
 — s. McHeffey 698.
 Petri, Boggild u. Ohlsen 669.
 — s. Meulengracht 686.
 —, G. 136, 401, 694.
 Petry 336, 690.
 Pettit 263.
 — s. Diggs 683.
 Peyre s. Lhermitte 661.
 Pfaundler 685.
 Pfeiffer, Emil 383, 385, 386,
 —, E. 692.
 Pfeil 679.
 Pfothenhauer s. Billi 662.
 — s. Heilmeyer 663.
 —, F. 61.
 Pfuhl 339, 340, 341, 342, 690.
 v. Philipsborn 332, 333, 334,
 690.
 Philipschenko 596, 707.
 Pianese 35, 661.
 Pierini 409.
 — u. Deco 695.
 Pironi-Forti 90.
 Pietrusky 86, 665.
 Pietzonko 692.
 Pijper 13, 660.
 Pincherle 269.
 — u. Scaglietti 683.
 Piney 694.
 Pinke 211, 678.
 Pino s. Gamna 697.
 Pirquet 121.
 Pittaluga 350.
 Piu, da u. Costa 661.
 Planteydt 211, 678.
 Platt 310.
 Plaut 189.
 Plichet s. Pagniez 705.
 Plötner 16, 25, 34, 62, 76, 101,
 104, 107, 126, 128, 132,
 133, 138, 140, 141, 142,
 143, 145, 149, 173, 181,
 196, 242, 283, 600.
 — s. Heilmeyer 661, 664, 666,
 666, 668, 669, 669, 672,
 673, 675, 684, 705.
 Plonskier 482.
 — s. Fejgin 697.
 Plum 212, 418, 498, 541, 627,
 629, 637, 639, 640, 709.
 — u. Dam 703, 703.
 — s. Thomsen 695.
 — u. Thomsen 700.

Plum u. Warburg 678.
 Pohle 133, 471.
 — s. Heath 668.
 — s. Pessin 698.
 — u. Taylor 703.
 Poisseau 629.
 —, Ferroir u. Gautier 709.
 Poletti 257.
 — s. Castex 682.
 Poli 162.
 — s. Bullo 670.
 Pollock 228.
 — u. Dameshek 680.
 Pona 12, 660.
 Ponder 12, 13, 173.
 — u. Rhoads 672, 672.
 —, E. u. W. G. Millar 660.
 Ponfick 289, 290, 295, 685.
 Pons 442, 696.
 — u. Julianelle 692.
 Pontano 209, 678.
 Pontoni 268, 683.
 Poole 211, 390, 392.
 — u. Findlay 692.
 — u. Foster 678.
 Popper 478, 698.
 Porges 296, 297.
 — u. Strisower 685.
 Porkes s. Starast 701.
 Potter 401.
 — s. MacDowell 693.
 Poulikakos 51, 64.
 — s. Tropp 664.
 Powell s. Downey 684.
 Powers 101.
 — u. Murphy 666.
 Pratt 17.
 — s. Itami 659.
 — s. Morawitz 659.
 Preidt 137.
 — s. Eimer 669.
 Preti 605, 707.
 Pribram 293, 296, 685.
 Price-Jones 660.
 Priesel 483.
 — u. Winkelbauer 698.
 Pringsheim 685.
 Probst 15, 660.
 Puddu s. Tarricoli 705.
 Puerto-Rico s. Rodriguez
 Molina 669.
 Purjesz 666.
 Purviance 136.
 — s. Mettier 669.
 Putschkowsky 483, 486, 698.

Quat s. Massias 709.
 Quattrin 684, 696.
 Querner 293, 297, 685.
 — s. Feigl 685.
 Quick, A. 524, 540, 553, 702, 703.
 —, A., Stanley-Brown u. Ban-
 croft 703.
 Quiligan s. Moore 664.
 Quincke 54, 664.

Rabe 552.
 — u. Salomon 703.
 Raffel 391.
 — s. G. H. Baily 691.
 Rajagopal 123.
 — s. Sankaran 667.
 Randall 238, 513, 681, 701.
 Ranvier 331, 343.
 Ranzi u. Avancini 681.
 — s. Eppinger 672.
 Rarey 590.
 — s. Wittkower 706.
 Rasii s. Frontali 681.
 Rask-Nielsen 400.
 — s. Krebs 693.
 Rathbone 399.
 — s. Furth 693.
 Ratkóczy 458, 460, 462, 463,
 465, 466, 470, 471, 472,
 478, 698.
 Rauschenberger 189, 674.
 Rautenberg 653.
 Ravdin 58.
 — s. Sackey 664.
 Ravu, J. van 709.
 Raynaud 641.
 Raynaud-Imbert 609.
 — u. d'Eshougues 707, 709.
 Read s. Moore 664.
 Rechenberger 73, 661.
 — s. Heilmeyer 663.
 Rechers s. Alieff 691.
 Recknagel 38, 39, 73, 300.
 — s. Heilmeyer 663, 686, 661.
 Regelsberger 370.
 Reiche 612, 708.
 Reichel 17, 203.
 —, H. 676, 660.
 Reichenstein 516.
 — s. Gluzinski 700.
 Reichstein 576, 705.
 Reifenstein 686.
 Reiher, H. 110, 667.
 Reimann 104, 105, 125, 127,
 139, 142, 161, 186, 187,
 188, 189, 190, 200, 212,
 321, 666, 669, 674, 676.
 — u. Breuer 688.
 — u. Fritsch 674.
 —, — u. Schick 664, 666, 670.
 — Hemmrich u. Steiner 674.
 — s. Kaznelson 668.
 —, Sinek u. Fritsch 678.
 —, Steiner u. Grünfeld 674.
 — u. Wabra 674.
 — s. Wolf 671, 675.
 Reimer 199.
 — s. Schales 677.
 Reimers 184.
 — s. Tönnis 675.
 Reindel 54, 56.
 — s. H. Fischer 663.
 Reinert 120.
 Reintert 524.
 — u. Winterstein 702.

Reinwein 375.
 — u. Rösing 691.
 Reis, van der 161, 671.
 Reiser 322.
 — s. Holfelder 688.
 Reitano 418, 695.
 — s. Paradiso 684.
 Reiter 199, 370, 676.
 — s. Holler 689.
 Regamey 705.
 Regelsberger u. Kinkelin 690.
 Rencki 156, 670.
 Rendu 302, 589, 706.
 — u. Widal 686.
 Reschad 495.
 — u. V. Schilling 700.
 Rettani 189.
 — s. Stroti 674.
 Retzlaff 58, 69, 664.
 — s. Brugsch 662.
 Reucki 671.
 Reuter 69.
 — s. Zeile 664.
 Revers s. van den Bergh 662.
 Revetas 517.
 — s. Spiller 701.
 Reye 613, 709.
 — s. Lorey 708.
 Reyher 205, 678.
 Reznikoff 319, 629, 630, 709.
 —, Foot u. Bethea 688.
 Rhoads 40, 138, 173, 185, 190,
 192, 215, 216, 219, 525,
 554, 599, 608, 611, 674.
 — u. Barker 679.
 —, — u. Miller 679.
 —, Castle, Payne u. Lawson
 669.
 — s. Dobriner 672.
 — s. Miller 661, 678, 679, 707,
 707.
 — s. Ponder 672, 672.
 — s. Troger 675.
 — s. Warren 704, 702.
 Ribbert 343, 397, 694.
 Ribbs 623.
 Ricci 418, 695.
 Rich 55, 664.
 — u. Bumstead 664.
 Richter 26, 188, 189, 190, 198,
 211, 399, 505, 520, 700,
 701.
 —, Ivy u. Kim 674.
 —, — u. Meyer 674, 676, 678.
 —, — u. MacDowell 694.
 — s. Thompson 707.
 — s. Wigodsky 662.
 Riddle 32, 174, 179, 180, 661,
 672.
 — s. Isaacs 676.
 — u. Sturgis 673.
 Rieder 486, 699.
 Riel 213.
 — s. Schiff 678.

- Rienschneider 307.
 — s. Heilmeyer 687.
 Rietschel 580, 705.
 Rietti 238, 440, 661, 681, 696.
 Rimpau 334.
 Rinchart 126, 133.
 Rinehart s. Mettier 668.
 Rinhart s. Jackson 709.
 Rindfleisch 27.
 Ripps 708.
 Risak 478, 553, 685, 698, 703.
 Rischel 489, 699.
 Risel 706, 588.
 Ritter, R. 162, 671.
 Rivasi 107, 666, 700.
 Robb-Smith 519, 701.
 Robertson u. Bock 666.
 Robin 297.
 Robscheit-Robbins 40, 101.
 — s. György 684.
 — u. Whipple 661, 662, 662, 666, 670.
 Rodriguez 138.
 Rodriguez-Molina, Puerto-Rico 669.
 — s. Rodriguez-Olleros 677.
 Rodriguez-Olleros u. Rodriguez-Molina 677.
 Röhle 20.
 Roelsen 427, 709.
 —, E. 695.
 Roemheld 408, 411, 447, 695, 696.
 Rösch 602.
 — u. Holland 707.
 Roese 45, 661.
 Roesing 375.
 Rösing s. Reinwein 691.
 Rösle 505, 506, 519, 520, 584, 586, 601, 701, 701, 706, 707.
 Rössler 354.
 Rogamey 571.
 Roger, Cattan s. J. Troisier 681.
 —, Widal u. Teissier 658.
 Rogers 707.
 Roholm s. Lottrup 678.
 Rohr 27, 29, 35, 38, 97, 172, 178, 179, 209, 213, 214, 217, 279, 311, 345, 347, 370, 390, 401, 427, 432, 433, 436, 437, 438, 440, 441, 442, 443, 444, 447, 451, 449, 455, 473, 514, 515, 531, 536, 596, 598, 603, 607, 629, 632, 633, 635, 636, 638, 640, 641, 658, 661, 672, 673, 678, 678, 679, 687, 690, 692, 695, 696, 698, 701, 702, 705, 707, 709.
 — u. Koller 702.
 — s. Moeschlin 684, 696, 694.
 Rolleston 621, 708.
 — s. Gordon 697.
 Romano u. Geiger 691.
 Rombach 303, 686.
 Rominger 112, 115, 215, 283, 287, 289, 578, 667, 684, 685, 705.
 — u. Bomskov 678.
 Rooyen, van 481, 482, 698.
 Rosbash 76.
 — s. Locke 664.
 Rose 650.
 Rosegger 35, 378, 561, 565, 668, 691, 705.
 — s. Klima 661.
 — s. Suzuki 704.
 Rosenbach 293, 630, 631, 632, 685, 709.
 Rosenberg 212, 213, 576, 577, 678.
 — s. Salle 705.
 Rosenheim 513.
 — u. Wright 701.
 Rosenow 41, 303, 368, 662, 680, 686, 690.
 Rosenquist s. Schaumann 686.
 Rosental u. Wenkebach 692.
 Rosenthal 55, 57, 124, 296, 315, 397, 567, 590, 664, 667, 685, 705.
 — u. Bassen 687.
 — u. Harris 693.
 — u. Licht 664.
 — s. Melchior 663.
 — s. Page 703.
 — u. Unna 706.
 Rosin s. Fordyce 703.
 Roskam 538, 539, 541, 561, 702, 705, 705.
 Rosling 573, 705.
 Roth 12, 89, 149, 155, 187, 250, 660, 665, 670, 670, 674, 677, 681.
 — u. Jung 680.
 —, F. 88.
 Rothe 19, 399.
 — s. Denecke 704.
 —, Meyer u. Engelbreth-Holm 694.
 Rothmann 184, 322, 573.
 — s. Koch 687.
 — u. Nixon 705.
 —, Stern u. Haene 688.
 Rothschild 316.
 — s. Dall 687.
 — s. Dam 703.
 Rotter 138, 223, 226, 680.
 — s. Pena Chavarria 669.
 Roulet 505, 520, 700, 701.
 Rous 58, 73.
 — s. Broun 662.
 Roux 678.
 Roversi 38, 195, 494, 498, 675.
 —, Massa u. Zolezzi 677.
 — u. Salaris 700.
 — u. Tanturri 662.
 Rowland 211, 517, 701.
 — u. Simpson 678.
 Royer 45, 67, 664.
 — s. Houssay 661.
 —, M. 664.
 Rozendaal 161.
 — s. Washburn 671.
 — u. Washburn 671.
 Rubegni 562, 705.
 Rudert 65.
 — s. Heilmeyer 663.
 Rüdell 184.
 — s. Tönnis 675.
 Rühle 660.
 Ruge 642.
 —, Mühlens u. zur Verth 710.
 Rumpel-Leede 575.
 Rundqvist 19, 660.
 — s. Ohlson 660.
 Runeberg 205, 678.
 Rusch 45.
 Ruska 522, 523, 528, 529, 530, 537.
 — s. Wolpers 702.
 Russel s. Page 703.
 v. Rustizky 509, 701.
 Rusznyak 587.
 — s. Armentano 706.
 Rutishauser 517, 701.
 Ryerson, Scott u. Terphan 683.
 Sabin 25, 27, 341, 342, 351, 662.
 —, Doan u. Cunningham 690.
 Sabrazes 220, 405, 440, 679.
 —, Bideau u. Glannès 694.
 — u. Sarie 696.
 Sacheki 369, 690.
 Sacchetti 706.
 Sachs 69, 501, 502.
 — s. Adler 662.
 — u. Wohlwill 700.
 Sack 31, 425, 587, 590, 662, 706.
 —, G. 695.
 Sackey 58.
 —, Johnston u. Ravdin 664.
 Sacks 700.
 Sadusk 692.
 Saemisch 411, 695.
 Sänger 204, 412, 677, 695.
 Sahli 3, 5, 49, 123, 549, 550, 660, 703.
 Sailer 709.
 Saita 172, 179.
 — s. Penati 672, 673.
 Sakurai 42, 662.
 Salaris 494, 498.
 — s. Roversi 700.
 Salén 686, 709.
 Salle 576, 577, 578, 705.
 — u. Rosenberg 705.
 Salomon 552.
 — s. Dam 703.
 — s. Rabe 703.
 Salomonsen 681.

- Salpayès u. Saric 707.
 Saltykow 450, 696.
 Saltzmann 154, 155, 177, 218.
 — s. Schaumann 670.
 Salus 42, 662.
 Salvadei 74, 664.
 Salzer 412, 695.
 Salzmann s. Botkin 677.
 — s. Heller 677.
 — s. F. A. Hoffmann 677.
 — s. Marchand 678.
 — s. Schaumann 678, 679.
 Samter 215.
 — s. Wintrobe 679.
 Samuelsen s. Andersen 687.
 Sandbacka-Holmström 490, 699.
 Sankaran 123.
 — u. Rajagopal 667.
 Sanquinetti 303.
 — s. Galindez 686.
 Sansone 681.
 Santesson 602, 707.
 Saphir 692.
 Sappington 524, 702.
 Sargant 192, 674.
 Saric s. Salpayès 707.
 Sarie s. Sabrazès 696.
 Sato 335, 341, 351, 379, 690, 691.
 Sauer 450, 696.
 Sauerbruch, Fr. 194, 233.
 —, Fr. s. Thaddea 675.
 Sauerstein 138, 208.
 — s. Hoff 677.
 Saupe 354.
 Scaglietti s. Pincherle 683.
 Scala, V. 478, 698.
 Scanlon 554.
 Scemama s. Emile-Weil 684.
 Schabbel 565.
 — s. Bareuther 704.
 Schadt 75, 104, 142, 664.
 — s. Heilmeyer 669.
 Schaefer 25, 139, 140, 442, 669, 696.
 Schäfer 468.
 — u. Wurm 698.
 Schairer 77, 204, 212, 277, 507, 677, 678.
 Schales 199.
 — s. Barkan 662.
 — u. Reimer 677.
 Schalm 660.
 Scharff 705.
 Scharold 302, 686.
 Schartum-Hansen 172, 225, 227, 672, 680.
 — s. Evensen 699.
 Schaumann 154, 155, 176, 177, 181, 184, 191, 192, 193, 194, 206, 207, 208, 218, 301, 486, 487, 488, 491, 667, 670, 670, 674, 675, 678, 699.
 Schaumann s. Botkin 677.
 — s. Heller 677.
 — s. F. A. Hoffmann 677.
 — s. Marchand 678.
 — s. Rosenquist 686.
 — u. Saltzmann 670, 678, 679.
 Scheer, van der 165.
 — u. Kock 671.
 Scheid 129, 668.
 Scheidel 154, 155, 156, 670, 671, 687.
 Scheinker 511, 701.
 Schellong 295, 296, 297, 686.
 Schemensky 188, 201, 214, 674, 677, 678, 680.
 Schenken 210.
 —, Stasney u. Knowlton-Hall 678.
 Schenker 536.
 —, P. 702.
 Scheuring 524, 702.
 Schick 75, 104, 142.
 — s. Reimann 664, 666, 670.
 Schier, Parnet u. Bernier 692.
 Schiff, F. 79, 80, 86, 113, 149, 173, 183, 213, 317, 567, 665.
 —, F. s. Adler 672.
 —, F., Eliasberg u. Joffe 667, 670.
 —, F. u. Hirschberger 705.
 —, F. s. Morris 674.
 —, F., Riel u. Simon 678.
 Schijveschuurder 242, 681.
 Schilling u. Nissen 681.
 —, Torgau 662.
 —, V. 3, 10, 12, 20, 21, 30, 39, 45, 89, 90, 92, 139, 154, 165, 171, 192, 203, 324, 329, 330, 331, 332, 335, 341, 342, 343, 352, 353, 371, 372, 373, 379, 394, 433, 440, 462, 472, 494, 495, 514, 531, 536, 567, 636, 638, 639, 653, 658, 660, 662, 665, 665, 670, 672, 674, 675, 677, 679, 690, 691, 691, 698, 705, 709.
 — s. Meyer 659.
 —, V. s. Reschad 700.
 —, V. u. Wohlenberg 701.
 Schilowa s. Freifeld 679.
 Schindler 161.
 — u. Serby 671.
 Schinz 467, 508, 509, 615.
 — s. Clairmont 707.
 — u. Uehlinger 701.
 Schiødt, E. 100, 102, 103, 198, 203, 204, 666, 677.
 Schittenhelm 25, 97, 109, 110, 195, 202, 292, 340, 363, 384, 641, 658, 666, 677, 686, 692, 694, 709.
 Schittenhelm u. Ehrhardt 690.
 —, Weichardt u. Griesshammer 690.
 Schlecht 364.
 — s. Schrenker 690.
 Schleicher 25, 262, 563.
 — s. Limarzi 704.
 — s. Sharp 683.
 Schleip-Alder 658.
 Schlesinger 363, 690.
 Schleusinger 375, 442.
 — s. Hemmerling 691, 696.
 Schlicke 189, 674.
 Schliephake 252.
 Schloessmann 544, 545, 546, 548, 550, 552, 703.
 Schlosshardt 536.
 — u. Heilmeyer 702.
 Schlumm 12, 660, 677.
 Schmehle 107.
 — u. Schmid 666.
 — u. H. Schmid 672.
 Schmerer 629, 709.
 Schmid 107.
 — s. Schmehle 666.
 —, H. s. Schmehle 672.
 Schmidt 295, 343, 373, 386, 686.
 — s. Cremer 689, 691.
 — u. Nyfeldt 692.
 —, Alexander 523, 524, 525, 702.
 —, H. 647.
 —, M. B. 74, 104, 112, 120, 121, 397, 446, 614, 616, 617, 618, 664, 666, 667, 667, 685, 694, 696, 708, 708.
 —, W. 618, 623, 708.
 Schmiedeberg 625, 708.
 Schmorl 614, 708.
 Schneider 334, 690.
 — u. Hurler 690.
 Schneiderbaur 194, 195, 304, 318, 675, 686, 688.
 Schoen 364, 706.
 — u. Berchtold 690.
 Schöner 275, 276, 277, 278.
 — s. Heilmeyer 684.
 Schönholzer 552, 553, 704.
 Schönlein 544, 556, 583, 584, 585, 706.
 Scholderer 58, 664.
 — s. Verzár 662.
 Scholz 287, 685.
 Scholtz 693.
 Schottmüller 639.
 Schour, M. 702.
 Schousboe 619, 708.
 Schrade 431, 565, 695, 705.
 Schrameck s. Debré 680.
 Schreiber 208, 678.
 Schrenker 364.
 — u. Schlecht 690.
 Schretz 315, 687.

- Schretzenmayr 138, 218, 604, 611, 669, 707.
 — u. Lancaster 672, 679.
 —, A. u. R. L. Lancaster 669.
 Schreus 53.
 — u. Carrié 664.
 Schridde 397, 690, 694.
 Schridde-Naegeli 660.
 Schrijver 68, 664.
 Schroeder 579, 581.
 — s. Papayanopulos 705.
 — s. Stepp 705.
 Schröder 12, 51, 163, 165, 166, 167, 171, 567, 660, 672.
 — s. H. Fischer 663.
 —, P. 671.
 Schüll 25.
 Schüpbach 681.
 Schürer-Waldheim 146.
 — s. Fleischhacker 669.
 Schürmann 486.
 — s. Mylius 699.
 Schürmeyer 12.
 — s. Wiechmann 660.
 Schütz s. Gänsßlen 681.
 Schulhoff 41.
 — u. Matthies 662.
 Schulte 149.
 —, Elvehjem u. Hart 670.
 Schulten 4, 13, 22, 23, 38, 97, 106, 111, 125, 127, 129, 130, 131, 134, 145, 152, 172, 178, 182, 191, 194, 195, 212, 213, 331, 345, 349, 390, 415, 473, 514, 590, 595, 598, 604, 606, 636, 660, 662, 666, 666, 672, 673, 674, 675, 678, 690, 692, 695, 698, 701, 706, 707.
 — u. Malamos 678.
 — s. Vogel 678.
 —, H. 658, 668.
 Schultz 548, 596, 629, 705, 707.
 —, W. 135, 332, 383, 387, 498, 538, 540, 556, 627, 668, 692, 702, 709.
 —, W. u. H. Hilgenberg 702.
 —, W. u. Krüger 700.
 Schultze, s. Heilmeyer 663.
 —, W. H. 351, 690.
 Schulz 361, 363.
 —, E. 690.
 Schulze 613, 708.
 Schumm 52, 157, 664, 671.
 Schuppli 513, 701.
 Schur, M. 666.
 Schurig 290, 686.
 Schuster 430.
 — s. Klewitz 694.
 Schwab 411.
 — u. Weiss 695.
 Schwager, C. 709.
 Schwalm 44.
 Schwalm s. Minonchiu 661.
 Schwartz 238, 247, 248, 255, 256, 258.
 — s. Dameshek 680, 682, 682.
 — s. Henstell 681.
 Schwarz 383, 418, 614, 695, 708.
 — s. Lehdorff 692.
 Schwarzhoff 44, 45.
 — u. Vosschulte 662.
 Schwarzkopf 519, 701.
 Schweers, A. 375, 691.
 Schweickert 609, 707.
 Schwyzer 333, 690.
 Sciclounoff u. Naville 677.
 Scott 419, 430, 440, 666, 695, 696.
 — s. Ryerson 683.
 Secco 304, 686.
 Secondi, de 687.
 Seddons 544, 704.
 See s. Debré 680.
 Sée s. Emile-Weil 684.
 Seegers 524.
 — s. Brinkhous 701.
 —, Smith, Warner u. Brinkhaus 702.
 Seeliger 535, 537, 702, 705.
 — u. Gorke 702.
 Seemann 69, 339, 340, 341, 342, 690.
 Séga 682.
 Segerdahl 38, 198, 349, 606, 662, 677, 690, 707.
 Segesser 54.
 — s. Edlbacher 662.
 Seggel 34, 51, 181, 202, 637, 662, 664, 665, 666, 673, 677, 709.
 — s. Keller 661.
 Segre 218.
 Séguin s. Cathala 691.
 Seibold 399.
 — s. Furth 693.
 Seide 217.
 Seidlmayr 585, 587, 706.
 Seidmann 603.
 — s. Gautier 706.
 Seifried, O. s. Dobberstein 692.
 Seiller 44.
 — s. Breuer 660.
 Sekiya 72, 664.
 Selberg 686.
 Seljesaeter s. Syaar 692.
 Selling 602, 707.
 Semann s. Fischer 663.
 Semenza 218, 603.
 — s. Greppi 679.
 Sempel 47.
 — s. Grober 661.
 Senator 313, 687.
 Senear 471.
 — u. Caro 698.
 Serafini 688.
 Serby 161.
 — s. Schindler 671.
 Serebranjik 470, 698.
 Seyderhelm 32, 33, 39, 41, 46, 66, 102, 150, 161, 184, 207, 218, 283, 312, 671, 674, 678.
 — u. Grebe 662, 670, 684.
 — u. Lampe 687.
 — s. P. F. Meyer 661.
 — u. Tamann 664.
 — u. Tammann 684.
 Seyfarth 30, 31, 32, 35, 39, 662.
 Seyfried 220, 221, 422, 446, 606.
 — s. Fleischhacker 695.
 — s. Klima 679, 694, 707.
 Seymour s. Miller 696.
 Seyre s. Lucchini 679.
 Sgalitzer 322, 688.
 Shapiro s. Koch 683.
 Sharp 199, 250, 262, 677.
 — u. Schleicher 683.
 Sharp u. Davis 681.
 —, Laughlin u. Cunningham 681.
 Shaw 354.
 Sheard 58.
 — s. Bollmann 662.
 — s. Mann 663.
 Shecket 709.
 Shelley 135.
 — s. Davies 668.
 Shermann 469, 698.
 Shimazono 140, 282, 669, 669, 684.
 Shimizu 206, 209.
 — s. Kumagai 677.
 Shiwago 399.
 — s. Andres 693.
 Shumaker 212, 286.
 — s. Wintrobe 678, 685.
 Siciliano 688.
 Sick 613, 708.
 Siedel 52, 60.
 — u. Fischer 664.
 — s. Meldolesi 663.
 — u. Meier 664.
 — u. Möller 664.
 Siegmund 442, 452, 470, 604, 696, 698, 707.
 Sigon 388, 692.
 Sikl 378.
 — s. Brumlik 690.
 Silberberg 252, 553, 681.
 — s. Opitz 703.
 Simmel 17, 30, 39, 660, 662.
 Simmonds 518, 701.
 Simon 213, 322, 688.
 — s. Schiff 678.
 Simonetti 683.
 Simons 47, 159, 371.
 — u. Bielschowsky 671.
 — s. Halberstaedter 661, 689.

- Simpson s. Rowland 678.
 —, Levi 211.
 Sinek 212.
 — s. Reimann 678.
 Singer 46, 65, 69, 70, 101, 129, 177, 181, 183, 187, 189, 195, 211, 302, 662, 664, 671, 673, 674, 675, 678, 686.
 — s. Felix 677.
 — s. Fürth 663, 666.
 — u. Steigmann 678.
 —, Werner 304.
 Singleton 705.
 Sisman s. Barnes 693.
 Siwe 504, 700.
 Sjövall 250.
 — u. Ivarsson 681.
 Skouge, E. 25, 76, 124, 139, 143, 144, 173, 665, 666, 668.
 Sluys s. Gilbert 697.
 Smith 377, 524, 553, 554, 555.
 — u. Benner 691.
 — s. Brinkhous 701.
 — s. Patterson 682.
 — s. Seegers 702.
 — s. Warner 704.
 —, — u. Brinkhous 704.
 — s. Ziffren 704.
 Snapper 17, 19, 216, 281.
 — s. Bendien 658, 659.
 — s. Groen 678.
 —, — Hunter u. Witts 684.
 — s. Hijmans van den Bergh 681.
 Snell 554, 555, 704.
 — s. Butt 703.
 —, — u. Osterberg 704.
 Socy, de s. Arthus 679.
 Soejima 56, 664.
 Sörensen 4.
 Sokolowski 171, 672.
 Solé 551.
 Soll 639.
 — s. Butt 708.
 Sonnenfeldt 72, 664.
 Sos 44.
 — s. Mansfeld 661.
 Sotgiu 150, 670.
 Sothmann 215, 678.
 Spengler 182.
 — s. Jagic 694.
 — s. Jagie 673.
 Spenson 132, 668.
 Sperry s. Whipple 662.
 Spielmeier 163, 166, 167, 671.
 Spies 214.
 — u. Dowling 678.
 — u. Payne 679.
 —, — u. Chinn 679.
 Spiethoff 354.
 Spiliopoulos 270, 271.
 — s. Choremis 683.
 Spiller 517, 701.
 — u. Revetas 701.
- Spindler, H. v. 405, 694.
 Spodaro 316.
 — u. Forkner 688.
 Sprue 162.
 Sprunt 383.
 — u. Evans 692.
 Squier 709.
 v. Staa 214.
 — s. Hansen 661, 678.
 Stadler 513, 701.
 Staehelin, R. 601, 707.
 Stagelschmidt 395, 693.
 Stahel 349, 350, 379, 380, 487, 488, 690, 691.
 Stahl 665.
 Stanciulesco s. Stoa 698.
 Stanley 229.
 — s. Wilson 682.
 Stanley-Brown 553.
 — s. Quick 703.
 Stanner s. Frank 687.
 Starast u. Porkes 701.
 Stark 187.
 — u. Thompson 674.
 Starkenstein 143, 144, 145, 146, 148, 670.
 Starlinger 16, 660.
 Stasney 26, 210, 213, 388, 505.
 — s. Downey 692, 699.
 —, Higgins u. Frank 660.
 — s. Higgins 677.
 — s. Schenken 678.
 Stealy 321, 688.
 Stebbing 408.
 — s. Furness 694.
 Steenbock 46, 113, 148.
 — s. Waddel 662, 667, 670.
 Stefanson 146.
 — s. Straub 670.
 Steffan 665.
 Steigmann 211.
 — s. Singer 678.
 Steinbrink 422, 599, 604, 695, 707.
 — u. Hahnelt 680.
 Steindl 470.
 Steiner 129, 187, 188, 402, 668, 694.
 — s. Reimann 674, 674.
 Steingart 257.
 — s. Castex 682.
 Steinitz 199.
 — s. Friedländer 676.
 Steinmann 701.
 Stenstam 675.
 Stephan 157, 318, 671, 688.
 Stephani 698.
 Stephens 226, 320, 418, 695.
 — u. Kaltreider 688.
 — u. Tatelbaum 680.
 Stepp 192, 385, 388, 579, 580, 581, 705.
 — u. Györgyi 705.
 —, Kühnau u. Schroeder 705.
 — u. Voit 705.
 — u. Wendt 692.
- Stern 59.
 — s. H. Fischer 663.
 — s. Rothmann 688.
 Sternberg 176, 272, 398, 403, 432, 443, 457, 458, 462, 465, 466, 471, 479, 481, 504, 658, 672, 684, 694, 696, 698, 699, 700.
 Stetson 179.
 — s. Minot 673, 673, 676.
 Steward 45, 215.
 — s. Wills 678.
 Stewart 481, 482, 698.
 Stich 137.
 — s. Wolf 669.
 Stieffel s. Weil 707.
 Stieger 200.
 — s. Henning 676.
 Stiehm s. Middleton 674.
 Stig 418.
 — s. Thomson 695.
 Stillmann 265, 683.
 Stockinger 364, 365, 366, 666, 690.
 Stockman 116, 122, 667.
 Stocks 204, 677.
 Stockvis 63.
 Stodtmeister 45, 275, 331, 379, 380, 414, 431, 440, 441, 442, 498, 598, 602, 605, 606, 607, 640, 662, 684, 690, 691, 696, 707, 709.
 — u. Büchmann 695, 707.
 — s. Krummel 696, 700.
 Stöltzner 287, 685.
 Stoa u. Stanciulesco 698.
 Stone 273.
 —, Harris u. Bodansky 688.
 — u. Woodman 684.
 Storp 93.
 Stort 45.
 Storti 172, 184, 189, 404, 424, 475, 480, 615, 662, 672, 674, 684, 694, 695, 708.
 — u. Botto 694.
 — u. Mazzodra 694.
 — u. Rettani 674.
 —, E. 658, 698.
 Strandell 191, 212, 678.
 — u. Birger 674.
 Stransky 283, 685.
 — s. Baar 684, 684.
 Strasser 632, 636, 641, 709.
 Straub 146, 604.
 — s. Levie 706.
 — u. Stefanson 670.
 Strauss 104, 133, 135, 136, 141, 160, 186, 187, 190, 209, 214, 668, 669, 671.
 — u. Castle 666, 668, 670, 673, 673, 678, 679.
 — u. Daland 680.
 — s. Heath 666, 668, 669.
 Strecker, H. 219, 679.
 Strisower 296, 297.
 — s. Porges 685.

- Ström 588.
 — u. Arctander 706.
 Strumza s. Binet 686.
 Stuart 391.
 —, Welch, Cunningham u.
 Burgess 692.
 Stub 128, 154, 668.
 —, Odd 670.
 Stubenrauch 705.
 — v. 569.
 Stuber 550.
 — u. Lang 704.
 Stübel 523, 702.
 Stüwe 25, 77, 78, 113, 138,
 149, 456.
 — s. Heilmeyer 664, 664, 669,
 697.
 Sturgis 104, 126, 160, 179, 199,
 211, 212, 666, 671.
 — s. Bethell 666, 667.
 — u. Goldhamer 678.
 — u. Isaacs 677.
 — s. Riddle 673.
 Sturm 45.
 Stursberg 435, 696.
 Subbarow 189.
 — u. Jacobson 674.
 Succi 131, 668.
 Suddu 562.
 Suelling u. Brown 681.
 Süß 199.
 Suier 638.
 Sundelin 120.
 —, G. 667.
 Sundermann 4, 365, 393, 690.
 — s. Heilmeyer 659.
 Susanna 216, 679.
 Suwa 209, 678, 679.
 Suzman 132, 668.
 Suzuki 550, 704.
 Swalm 129.
 — s. Morrison 668.
 Swirtschewskaja 496, 700.
 Syaar-Seljesaeter 692.
 Syballa 173, 672.
 Sydenham 116.
 Sydenstricker 261, 680, 683.
 —, Mulherin u. Houseal 683.
 Symmers 701.
 — u. Hutcheson 701.
 Syverton 609.
 — s. Lawrence 707.
 Szappanyos 55.
 — s. Ernst 663.
 Szent-Györgyi 16, 576, 579,
 580, 705.
 — s. Brinkman 659.
 — u. Haworth 705.

 Tachowitz 201.
 Tallquist 184, 207, 216, 674,
 678, 679.
 — s. Faust 677.
 Tamann 66, 150, 283.
 — s. Seyderhelm 664, 684.

 Tanturri 38.
 — s. Roversi 662.
 Tanzella 100, 101, 666.
 Tarricoli u. Puddu 705.
 Taschenberg 321, 688.
 Tatelbaum 226.
 — s. Stephens 680.
 Taylor 188, 550, 641.
 — Castle, Heinle u. Adams
 674.
 — s. Gessler 674.
 — s. Jackson 709.
 — s. Lozner 703.
 — s. Pohle 703.
 Tecon 242.
 —, R. M. 681.
 Teissier s. Roger 658.
 Telegina 182.
 — s. Jedlicka 673.
 Tempka 172, 178, 218, 341,
 350, 360.
 — u. Braun 177, 672, 673,
 679.
 — u. Kubiczek 690.
 Teng s. Forkner 694.
 Teploff 47, 73.
 — u. Mescheritskaja 664, 662.
 Terphan s. Ryerson 683.
 Terplan 465, 466, 470, 481,
 483, 502, 698, 700.
 — u. Mittelbach 698, 700.
 Terry 227, 228.
 —, Hollingsworth u. Vicente
 Eugenio 680.
 Terwen 65, 68, 72, 664.
 — s. Lichtenstein 663.
 Teschendorf 322, 430, 688, 695.
 Thaddea 43, 194, 205, 211,
 341, 440, 498, 571, 632,
 662, 678.
 — u. Bakalos 677, 690, 696,
 700, 708, 710.
 — s. Oettel 705.
 — u. Fr. Sauerbruch 675.
 Thaning 524.
 — s. Jorpes 702.
 Thannhauser 56, 512.
 — s. Enderlen 662.
 — u. Krauss 701.
 Thayer 283.
 —, McKee, MacCorquodale u.
 Doisy 684.
 Theorell 19, 48, 189, 664.
 — s. Eisler 673.
 — s. Westergren 660.
 Thews s. v. Hecker 700.
 Thiele 128, 131, 133, 134, 161,
 195, 668, 671, 675.
 — u. Kühl 668.
 Thiessen 194.
 — s. Kaufmann 675.
 Thivolle 101, 102, 136, 177,
 185, 201.
 — s. Fontès 666, 669, 674,
 676.

 Thoenes 76, 77, 143.
 — u. Aschaffenburg 665, 670.
 Thoma-Zeiss 3.
 Thomas 518, 701.
 Thompson 187, 249, 260, 598,
 681, 682.
 —, Richter u. Edsall 707.
 — s. Stark 674.
 Thomsen 82, 393, 498, 665,
 702, 710.
 — s. Lassen 692.
 — s. Plum 700.
 —, Stig u. Plum 695.
 Threwlis 45.
 Thume 478, 698.
 Tichter 155, 670.
 Tidy 383, 692.
 — u. Morley 692.
 Tilling s. Vonkennel 665.
 Tillmans 580, 706.
 Tiraboschi 604.
 Tischedorf 213, 349, 361, 379,
 475, 480, 481, 678, 690,
 691, 696, 698.
 — u. Frank 698.
 — u. Herzog 687.
 Tobiassen 214.
 — s. Norgaard 678.
 Tocantius 561, 705.
 Tochowicz 674.
 Törö s. Jeney 705.
 Tönnis 184.
 —, Horster, Reimers u. Rüdell
 675.
 Toenissen 611.
 — u. Becker 707.
 Töttermann 207, 208, 678, 681.
 Tomaszewski 32, 662.
 Toni, de 621, 708.
 Tonkes 666.
 Toop 56.
 — s. Heilmeyer 663.
 Torrey 184.
 — u. Kahn 675.
 Torricelli 679.
 Torrioli 562.
 Toullec 218.
 — u. Jolly 679.
 Touw 427.
 — u. Graafland 695.
 Townsend 186, 283, 296.
 — s. Castle 673.
 — s. Howard 685.
 — s. Mettier 684.
 Toyama 17, 660.
 v. Trapper 199, 677.
 Trautmann 220, 340, 679, 690.
 Trautwein 553.
 — s. Jürgens 703.
 Trémoulières, Lereboullet u.
 Duret 692.
 Trevisini 334, 690.
 Trömner u. Wohlwill 411, 695.
 Troger 190.
 —, Miller u. Rhoads 675.

- Troisier, J. u. Roger Cattan 681.
 Troland 562.
 — u. Lee 705.
 Tronchetti 138.
 Tropp 51.
 — u. Poulidakos 664.
 Trotmann 15.
 — s. Osgood 660.
 Truffi 44, 662.
 Truttler 430.
 Tsamboulas u. Malikiosis 660.
 Tschesche, R. 189, 199, 216, 675.
 — u. Wolf 675, 679.
 — s. H. Wolf 677.
 Tschistowitsch 502.
 — u. Bykoma 700.
 Tschopp 412, 417, 695.
 Tsukamoto 43, 662.
 Tuchfeld 317, 688.
 Tudhope 684.
 Tudoranu 690.
 Tudyka 641, 710.
 Türk 113, 114, 157, 298, 330, 352, 353, 627, 628, 667, 686, 707, 710.
 Tungredi 668.
 Turner 214, 482, 679.
 —, Jackson u. Parker 698.
 Tzanck u. Dreyfuss 666.
- Ucko 185, 216, 675, 679.
 Uddströmer 459, 465, 470, 483, 698.
 Uehlinger 289, 467, 502, 508, 509, 698, 700.
 — s. Schinz 701.
 Uher 503, 504, 700.
 Uhlenhuth 481, 482, 483.
 — u. Wurm 698.
 Uhlhorn 302, 686.
 Uhry s. Lemaire 701.
 Ulrich, H. 701.
 Underhill 148, 149, 302.
 — s. Orten 686.
 —, — u. Lewis 670.
 Undritz 348, 379, 380, 381, 691.
 Ungar 505.
 Unger 700.
 Ungley 187, 188, 192, 203, 211, 666, 675, 677, 678.
 — u. Maffet 675.
 — s. Magnus 674.
 Ungricht, M. 31, 662.
 Unna 590.
 — s. Rosenthal 706.
 Uotila 188, 675.
 Urdapilleta 165.
 —, Diaz u. Lopez, Morales 671.
 Urra, Andrea u. Baena 662.
 Ursu s. Cracium 697.
- Vahlquist 76, 287, 289, 665.
 Vaisey 128, 668.
 Valcke u. van den Berghe 682.
 Valentin s. Mansfeld 661.
 Vallée 501.
 — s. Berger 699.
 Vallisneri 265, 683.
 Valter 218.
 — s. Nanu-Muscel 679.
 Vannotti 39, 51, 64, 69, 181, 221, 297, 664, 673, 679, 686.
 — u. Markwalder 662.
 Vaquez 298, 305, 309, 321, 686.
 — u. Mouquin 688.
 Varadi 250, 366, 675.
 — s. Jedlicka 681.
 Varela 45, 662.
 Varga 197, 677.
 Varrandus 116.
 Vasiliu 478, 698.
 Vaubel 264, 683.
 Vaughan 214, 246, 272, 273, 315, 567, 681, 684, 705.
 — u. Goddard 681.
 — u. Harrison 684.
 — u. Hunter 679.
 Vedder 184, 675.
 van der Veer 188.
 — s. Williams 675.
 Vegter 188.
 — u. Meyler 675.
 Veil 706, 710.
 — u. Buchholz 698.
 —, W. H. 99, 139, 232, 233, 252, 307, 404, 405, 435, 442, 450, 483, 486, 513, 566, 572, 580, 584, 586, 587, 603, 607, 611, 622, 624, 627, 628, 639, 641, 666, 669, 681, 694, 696, 705, 707, 708.
 Velasco Montes 698.
 Velde 52, 161, 671.
 Vendt s. Dam 703.
 Verco 613, 708.
 Vergloet 705.
 Vermies s. Leroux 678.
 Verodi 190, 675.
 Versé 467, 468, 469, 478, 483, 518, 698, 701.
 zur Verth 642.
 Verzár 39, 40, 149.
 —, Arvay, Peter u. Scholderer 662.
 — s. Bencsik 660.
 — s. Fischer 661.
 — u. Zih 662, 670.
 Vesa 195, 666, 675.
 Viault 298, 301, 686, 686.
 Vicente Eugenio s. Terry 680.
 Victor 401.
 — s. MacDowell 693.
 Vidari u. Beltrametti 696.
 Vigliani 221, 405.
 — s. Penati 694.
 — u. Waldenström 679.
- Villa 45, 662.
 Vincent 257, 258, 292.
 — s. Chauffard 682, 685.
 Vinson 668.
 Virchow, R. 54, 56, 393, 403, 405, 408, 411, 420, 458, 664, 693, 699.
 Vischer, A. 224, 226, 680.
 Visco 699.
 Voegt 409, 410.
 — s. Parade 695.
 Vogel 207, 298, 678, 686, 693 —, H. 646.
 Vogl 564, 569, 570, 705.
 Vogt 570.
 Voillemin 198.
 — s. Aubertin 675.
 Voit 442, 531, 702.
 — u. Daiser 702.
 — u. Landes 696.
 — s. Stepp 705.
 Volhard, E. 318, 688.
 Volland 513, 701.
 Volta 265.
 Vonkennel u. Tilling 665.
 Vosserschulte 44, 45.
 — s. Schwarzhoff 662.
 Voth, G. 442, 696.
 Vries de 638, 710.
- Wabra 187.
 — s. Reimann 674.
 Waddel 46, 113, 148, 555.
 — u. Guerry 704.
 —, Steenbock, Elvehjem u. Hart 670.
 — — u. Hart 662, 667.
 Wagenfeld 173.
 — s. Deutsch 672.
 Wagner 400, 405.
 — s. Krebs 693.
 — s. Zangemeister 690.
 Waitz 272.
 — u. Warter 684.
 Walden 101.
 — s. Whipple 666.
 Waldenström 57, 127, 128, 129, 221, 668.
 — s. Pedersen 663.
 — s. Vigliani 679.
 Wallbach, G. 77, 363, 367, 369, 374, 665, 690, 691.
 Wallgren, A. 500, 514, 517, 700, 701.
 Walter 512, 613, 701.
 — s. Kraus 708.
 Waltherhöfer 364.
 Walterskirchen 500, 516.
 — s. Lachmit 700, 701.
 Walthard 113, 517, 667, 701.
 Walther 20, 660.
 Warburg 14, 53, 69, 212.
 — s. Jørgensen 659.
 — u. Negelein 664.
 — s. Plum 678.

- Ward 432, 433.
 Warner 524, 553, 554, 555.
 — s. Brinkhous 701.
 —, Brinkhous u. Smith 704.
 — s. Seegers 702.
 — s. Smith 704.
 Warren 175, 524.
 — u. Rhoads 702, 704.
 — s. Wearn 672.
 Warter 272.
 — s. Waitz 684.
 Washburn 161, 450, 683, 696.
 — s. Rozendaal 671, 671.
 — u. Rozendaal 671.
 Watkins 180, 211, 494, 498, 666.
 — s. Butt 677.
 —, Johnson u. Berglund 673.
 — s. Montgomery 700.
 Watson 51, 52, 56, 58, 59, 60, 62, 64, 65, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 100, 106, 175, 176, 177, 183, 230, 240, 241, 314, 667, 672, 682, 682, 687.
 — u. Clark 664.
 —, C. J. 59, 664, 666.
 Wauchopo 204.
 — u. Leslie-Smith 677.
 Waugh 668.
 Wawersig 392, 692.
 Wearn 92, 175.
 —, Warren u. Ames 672.
 Weber 468, 606, 682, 699.
 — u. Huber 678.
 — s. Parkes 682.
 — u. Weisswange 668, 707.
 —, H. 478, 699.
 —, P. 254.
 —, P. u. Bode 699.
 Weber-Bode 478.
 Wechtl 502, 700.
 Wedemeyer 6, 660.
 Weerdt, de 240, 682.
 Wegelin 43, 604, 662, 707.
 Weichardt 363.
 — s. Schittenhelm 690.
 Weidenreich 324, 336, 340, 343.
 — s. Downey 689.
 Weiker 366.
 Weil 172, 435, 436, 552, 606, 608, 704.
 — u. Aschkenasy 707.
 —, Isch-Wall u. Perlès 672, 690, 707.
 —, Oumansky u. Langlois 707.
 — u. Stieffel 707.
 —, E. 603.
 —, H. 696.
 Weill 254, 682.
 Weinberg 161, 671.
 Weiner 125, 311, 425.
 — s. Kaznelson 668.
 — u. Kaznelson 687, 695.
 Weinert 45.
 Weinert s. H. Hirschfeld 661.
 Weise 660.
 —, W. 4, 5.
 Weiss 67, 68, 411.
 — s. Schwab 695.
 —, I. 402.
 —, M. 63, 664.
 Weissenbach 517, 603.
 — u. Lièvre 701.
 —, Martineau, Brocard u. Malinsky 707.
 Weissenrieder 377, 691.
 Weisshaar 415.
 — s. Kämmerer 694.
 Weisswange 131, 606.
 — s. Bode 668.
 — s. Weber 668, 707.
 Weitz 194, 405, 405, 675, 694.
 Welch s. Stuart 692.
 Weltmann 61, 664.
 Wendt 213, 385, 388, 624, 678.
 — s. Stepp 692.
 Wenkebach s. Rosental 692.
 Wense 377, 691.
 Wenzel 92.
 —, H. 665.
 Werlhof 556, 560.
 Werner 281, 675, 684, 686.
 —, M. 193, 194.
 Wertheim 706.
 West 185, 189.
 — s. Dakin 673.
 Westergren 18, 19, 299, 420, 472, 660.
 —, Theorell u. Widström 660.
 Westhäuser 31, 32.
 — s. Heilmeyer 661.
 Whipple 40, 46, 58, 62, 69, 75, 101, 102, 140, 141, 142, 143, 150, 174, 176, 185, 196, 266, 269, 282, 290, 297, 567, 661, 662, 664, 672, 675, 677, 686, 705.
 — u. Bradford 683.
 — s. György 684.
 — s. Hahn 664, 669.
 — u. Hahn 670.
 — u. Hooper 662, 664.
 —, Lichty u. Havill 686.
 — s. Robscheit-Robbins 661.
 — u. Robscheit-Robbins 662, 670.
 —, — Elden u. Sperry 662.
 —, — u. Walden 666.
 Whitby 30, 220.
 — u. Britton 662, 680.
 Whitcher 246, 682.
 White 19, 204, 677.
 —, H. L. u. B. R. Monaghan 660.
 Wichels 146, 148, 670.
 — u. Höfer 670.
 Widal 30, 253, 293, 295, 302, 369, 682.
 —, Alebrami u. Brissaud 686.
 Widal s. Rendu 686.
 — s. Roger 658.
 Widdowson 75, 76, 143, 668.
 — s. McCance 664, 670.
 Widenbauer s. Nothaas 663.
 Widström 19.
 — s. Westergren 660.
 Wiebel 369.
 — u. Kunstreich 690.
 Wiechmann 12.
 — u. Schürmeyer 660.
 Wieck 378, 691.
 Wiede 497.
 — s. Bock 699.
 Wiedemer 31.
 — s. Friedlander 661.
 Wieland 305, 316, 687, 688.
 Wienbeck 591, 597, 599, 628, 707.
 — s. Abicht 708.
 Wiener 478.
 — u. Fischer 699.
 Wigodsky 26.
 —, Richter u. Jvy 662.
 Wilander 337.
 — s. Jorpes 689.
 Wilbur 309.
 Wildegans 665.
 Wilkins s. Jones 674.
 Wilkinson 160, 187, 188, 189, 190, 193, 199, 200, 204, 259, 260, 292, 531, 671, 675.
 — s. Ashford 673.
 — u. Brockbank 675.
 — s. Dacie 682, 685.
 — u. Deutsch 677.
 — s. Isaacs 676.
 — s. Jones 674.
 — u. Klein 675, 677.
 —, — u. Ashford 675, 677.
 Willebrand u. Jürgens 574, 705.
 Willi 397, 661, 693, 702.
 Williams 188, 191, 359, 690.
 — s. Dodds 673.
 — s. Erickson 681.
 —, — u. van der Veer 675.
 Williamson 114, 660.
 — s. Crawford 683.
 —, Ch. S. 6.
 Willis 116.
 Willison 138, 669.
 Wills 210, 215, 222, 282, 678, 679.
 — u. Bilimoria 678.
 — u. Evans 678, 684.
 — u. Naish 678.
 — u. Steward 678.
 Willstätter 334.
 Wils 641.
 — s. Marberg 709.
 Wilson 285, 286, 603, 682.
 — s. McCorthy 707.
 — s. Pasachoff 685.
 — u. Stanley 682.

- Winiwarter 412, 695.
 Winkelbauer 483.
 — s. Priesel 698.
 Winkelmann 310.
 — u. Burns 687.
 Winkler 351, 518, 579, 701, 706.
 Winterstein 524.
 — s. Reintert 702.
 Wintrobe 15, 133, 154, 194, 201, 212, 215, 286, 660, 666, 677.
 — s. Andrews 675.
 — u. Beehe 668.
 — s. Gray 666.
 — s. Musser 658.
 — Samter u. Lisco 679.
 — u. Shumaker 678, 685.
 Wiseman 246, 401, 694.
 — s. Doan 680.
 Wising, P. J. 383, 384, 391, 392, 692.
 Witebsky 665.
 With, T. u. Helweg-Larsen 699.
 Wittkower 561, 590.
 — s. Leschke 704.
 — u. Ravey 706.
 Witts 107, 129, 131, 132, 189, 296, 637, 641, 666, 667, 668, 710.
 — s. Burger 668.
 — s. Hartfall 668, 674.
 — s. Snapper 684.
 Wöhlich 19, 523, 524, 525, 540, 549, 550, 660, 702, 704.
 — u. Jühling 702.
 Wörner 552, 704.
 Wörpel 48, 664.
 Wohlenberg 514.
 — s. V. Schilling 701.
 Wohlfeil 138, 669.
 Wohlwill 411, 501, 502.
 — s. Sachs 700.
 — s. Trömner 695.
 Wolbach 282.
 — s. Blackfan 684.
 Wolbergs 193.
 — s. Hangartner 675.
 Wolf 137, 161, 189, 190, 199, 216, 628, 692.
 — u. Reimann 671, 675.
 — u. Stich 669.
 Wolf s. R. Tschesche 675, 679.
 —, H. 218.
 —, H., Tschesche, Kröger u. J. Wolf 677.
 —, H. J. 710.
 —, J. 677.
 Wolfer 31, 39, 662.
 Wolff 580, 696.
 — s. Eckelen 705.
 Wollenberg 378, 691.
 Wolpers 522, 523, 528, 529, 530, 537.
 — u. Ruska 702.
 Woodman 273.
 — s. Stone 684.
 Wright 87, 334, 513, 535, 690, 702.
 — s. Rosenheim 701.
 —, J. H. 531.
 Wu s. Forkner 688.
 Wüllenweber, G. 402, 694.
 Wuhrmann 553, 554, 555.
 — s. Koller 703.
 Wullstein 483, 486, 699.
 Wurm 468, 481, 482, 483, 699.
 — s. H. Geissler 695.
 — s. Schäfer 698.
 — s. Uhlenhuth 698.
 Wyatt 418.
 — s. Groat 694.
 Wyndham 60.
 — s. Lemberg 663.
 Yacoel s. Letulle 688.
 Yater 261.
 — u. Hausmann 683.
 — u. Mollari 683.
 Yllpö 685.
 Yoshida s. Iwao 680.
 Young 238, 259.
 — s. Dyke 680, 682.
 Yudin 90, 665.
 Zaccaria 604, 707.
 Zadek 12, 177, 197, 204, 430, 514, 516, 604, 677, 695, 701, 707.
 — u. Burg 660, 680.
 — u. Lichtenstein 701.
 Zalezzi 177.
 Zanaty 204, 601, 672, 677, 695.
 Zanetti 214.
 — s. Grigolo 678.
 Zange 632, 642, 710.
 Zangemeister 370.
 — u. Wagner 690.
 Zeile 69.
 — u. Reuter 664.
 Zeller 10, 660.
 Zen 343, 379, 691.
 — Shomo 690.
 Zenker 54, 664.
 Zervas 135, 160, 183, 187, 199, 201, 673.
 — s. Fouts 668, 674, 676.
 — s. Helmer 671, 676.
 Zettel 677.
 Ziegler 29, 159, 398, 433, 471, 671, 694, 696, 699.
 Ziemann 154, 670.
 Ziemssen 154.
 Ziffren 553.
 —, Owen, Hoffmann u. Smith 704.
 Zih 40, 41, 149, 662.
 — s. Bencsik 660.
 — s. Verzár 662, 670.
 Zilioli 191.
 — s. Lucchesi 674.
 Zilva 579, 706.
 Zimber 483.
 — s. Nicolaeff 698.
 Zimmer 418, 478, 699.
 — s. Groat 694.
 Zimmermann 250, 519, 682, 701.
 Zinninger 707.
 Zipperlen s. Gänsslen 681.
 Zlotnik 45, 319.
 — s. Flaks 661, 688.
 Zolezzi 201.
 — s. Massa 676.
 — s. Roversi 677.
 Zollikofer 331, 690.
 Zondek 365.
 — u. Koehler 690.
 Zontscheff 639, 710.
 Zündel 379, 380, 691.
 Zumbusch 471.
 — s. Paltauf 698.
 Zuntz 39.
 —, Löwy, Müller u. Caspari 662.
 Zweig 550.
 — s. Opitz 703.

Sachverzeichnis.

Die halbfetten Ziffern verweisen auf die Seiten, auf denen der Gegenstand ausführlich behandelt ist.

- Abbaugröße der Erythrocyten, regulatorische Verminderung 100.
- Abwehrphase, monocytäre 373.
- Achylia gastrica bei Perniciosa 161.
- Ätioporphyrin 50.
- Afibrinogenämie 552.
- Agglutination der Erythrocyten 80.
- Agglutinine, atypische 83.
— irreguläre 82.
- Aggregation der Erythrocyten 18.
- Agranulocytose 627 ff.
—, Ätiologie 638.
—, aplastische Form 633.
—, Blutbild 632.
—, Differentialdiagnose 637.
—, Geschwüre im Magendarmkanal 631.
—, Häufigkeit und Amidopyrinverbrauch 639.
—, Hautnekrosen 632.
—, hyperplastische Form 633, 634.
— und Kiefersequester 629.
—, klinische Allgemeinerscheinungen 630.
—, klinisches Bild 629.
—, Knochenmark 632.
—, Leukämiebluttransfusionen 641.
—, Nukleotidbehandlung 641.
—, Pathogenese 638.
— bei Pneumonie 628.
—, Prognose 637.
—, Promyelocytenmark 634.
—, Symptomatologie 629.
—, Therapie 641.
—, Verlaufsformen 636.
- Albumine 24.
- ALDERSche konstitutionelle Granulationsanomalie der Leukocyten 381.
- Aleucia haemorrhagica 592 ff.
- Aleukie, hämorrhagische 565, 592.
- Alterseinflüsse auf Leukocytenzahl 367.
- Amidopyrin-Agranulocytose, experimentelle 640.
- Amidopyrinüberempfindlichkeit bei Agranulocytose 640.
- Amidopyrinverbrauch und Agranulocytose 639.
- Amöboide Bewegungen der Leukocyten 333.
- Amyloidose bei Lymphogranulomatose 477, 480.
- Anaemia macrocytic tropical 215.
— neonatorum seu congenita 283.
— pseudoleucaemica infantum 287.
— splenica 617 ff., 619 ff.
- Anämie, achrestische 204.
—, agastrische 136.
—, akute, febrile, hämolytische (LEDERER) 257.
—, allgemeine Symptomatologie 92.
—, aplastische 593 ff.
— — s. auch Panmyelopathie und Panmyelophthise 593 ff.
— —, Ätiologie 602.
— —, Blutbildveränderungen 596.
— —, Differentialdiagnose 610.
— —, Erythrocytenmauserung 599.
— —, Gesichtsnekrosen 595.
— —, hämorrhagische Diathese 596.
— —, Knochenmarksbefund 597.
— —, Krankheitsdauer und Prognose 601.
— —, Senkungsgeschwindigkeit 599.
— —, Serumeisenspiegel 600.
— —, verschiedene Verlaufsformen 600 ff.
— —, Vorkommen und Häufigkeit 601.
- , essentielle, hypochrome 125 ff.
— — —, Pathogenese 133.
— — —, Vererbung 134.
— — —, Vorkommen bei Männern 131.
- , hämolytische, konstitutionelle 229 ff.
— — bei Leukämien 218.
— — makrocytäre, Typ DYKE-YOUNG 259.
- Anämie, hämolytische, mit nächtlicher Hb-urie (Typ MARCHIA-FAVA) 260.
—, hyperchrome 218.
—, hypochrome nach Magenoperation 136.
— — bei Pankreaserkrankung 137.
— — bei verschiedenen Magen-Darmerkrankungen 137.
— —, ohne Eisenmangel 140.
—, konstitutionelle infantile perniciosoähnliche (FANCONI) 289.
—, kryptogenetische, perniziöse 153.
—, leuko-erythroblastica mit Myelosklerosis (Typ VAUGHAN) 271.
—, makrocytäre, hämolytische 259.
—, megalocytäre 152.
— —, hyperchrome, perniciosoähnliche 215.
—, osteosklerotische der Erwachsenen 614.
— —, infantile Form 612.
— —, Typ ALBERS-SCHÖNBERG 612.
— —, Typ HEUCK-ASSMANN 614.
— bei Skorbut 578.
- Anämien, Allgemeines 94.
—, avitaminotische 282 ff.
—, Einteilung der 96.
—, endokrine 279 ff.
— des Kindesalters 283 ff.
— —, alimentäre 289.
—, konstitutionelle, hämolytische 222 ff.
— bei Lebercirrhosen 213.
—, megalocytäre, hyperchrome, Zusammenfassung 222.
—, osteosklerotische 612.
—, perniciosoähnliche 213.
—, perniziöse, symptomatische 205.
—, perniciosiforme 215.
—, regeneratorsche, hämolytische 222.
- Anämisches Fieber 159.

- Anahämin 186.
 Aneosinophilie 378.
 Angiomatose, hereditäre, hämorrhagische 589.
 Anhydrämie 24.
 Anisochromie 11.
 Anisocytose 10.
 Antianämische Mittel 141 ff.
 Antimon als antianämisches Mittel 149.
 Antiperniciosaprinzip 186, 189.
 Antiperniciosastoff 186.
 Antithrombin 523, 524.
 Aplasien, totale und partielle 591.
 ARNETH'S Einteilung der neutrophilen Leukocyten 329, 330.
 Arsen 148.
 Arsenagranulocytose 636.
 Arsentherapie bei Perniciosa 202.
 Arsenwasserstoffkterus 55.
 Arzneimittel-Thrombopenie, allergische 569.
 Auerstäbchen 328.
 — bei akuter Leukämie 438.
 Autohämotropin 295.
 Azurgranula der Lymphocyten 338.
- Bakteriotropine 334.**
 BANGSche Krankheit 619.
 BANTISCHE Krankheit 617, 619 ff., s. auch Anaemia splenica und Morbus Banti.
 Basophile Leukocyten 326.
 — Punktierung 11, 30.
 — Tüpfelung 11.
 Begleitgranulocytosen 628.
 BENCE-JONESScher Eiweißkörper 513.
 Benzolanämie 216.
 Bestrahlungseinflüsse auf Leukocytenzahl 367.
 Bilharcia haematobia 643.
 Bilharciawürmer 643.
 Bilharciosis haematobia, chronische 644.
 — japonica 645.
 — mansoni 645.
 —, pathologische Anatomie 643.
 Bilharziose 642 ff.
 —, Hämaturie 645.
 —, Infektionsweg der 644.
 Bilirubin 52.
 — als antianämisches Mittel 149.
 Bilirubinämie 71.
 Bilirubinbildung im Organismus 54.
 Bilirubinderivate 58.
 Blasenbilharciosis 644.
 Bleianämie 219.
- Bleichsucht 115.
 Bleivergiftung 221.
 Blutausschlag bei COOLEY'scher Erythroblastenanämie 268.
 —, gefärbter 7.
 Blutbild, pseudogeneratives, weißes 379.
 Blutbildung 48.
 —, extramedulläre 28.
 —, Korrelation 72.
 —, postembryonale 27.
 Blutbildungsfaktoren 38.
 Blutdruckwerte bei Polycythämie 308.
 Bluteisen, leicht abspaltbares 54.
 Blutentnahme 3.
 Blutentziehung als erythropoetischer Reiz 39.
 Blutentziehungen, chronische, Abnahme des Serumeisens 110.
 Bluter, weibliche 548.
 Blutergelenk 545.
 Bluterkrankheit 544 ff., s. auch Hämophilie.
 Blutfarbstoffabbau, quantitative Schätzung 65.
 Blutfarbstoffwechsel bei hämolytischem Ikterus 240.
 — bei perniziöser Anämie 173.
 — bei Polycythämie 312.
 Blutflecken bei Morbus Werlhof 557.
 Blutfleckenbildung, thrombopenische 558.
 Blutflüsse bei Morbus Werlhof 556.
 Blutgerinnung 521 ff.
 —, Pathologie 524, 544 ff.
 —, drei Phasen der 522.
 —, Physiologie 521.
 Blutgifte, methämoglobinbildende 217.
 Blutgruppen 78.
 —, Häufigkeit der 86.
 Blutgruppenbestimmung 83.
 Blutgruppeneigenschaften, Vererbung der 85.
 —, Wirkung der 81.
 Blutkörperchenagglutination 82.
 Blutkörperchenresistenz 30.
 Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit 17.
 Blutkonserven 90.
 Blutkuchen, Retraktion des 451.
 Blutparasiten 642 ff.
 Blutplättchen s. auch Thrombocyten 527 ff.
 —, Funktionsprüfungen 542.
 —, Zählung der 541.
- Blutplättchenbild, qualitatives (nach JÜRGENS) 542.
 Blutplättchenbildung 562.
 — bei Perniciosa 172.
 Blutplättchenkrise nach Milzexstirpation 567.
 Blutplättchenthrombus 523.
 Blutplättchenzahl 529.
 —, physiologische Schwankungen 530.
 Blutplättchenzerfall 562.
 Blutpräparat, ungefärbtes 7.
 Blutregeneration 148.
 Blutspendenzentralen 83, 91.
 Blutstillung, Phasen der 539.
 —, Physiologie 521.
 Blutstillungsmechanismus, Phasen des 561.
 Blutstillungsvorgang 538.
 Bluttransfusion 86.
 — mit falscher Blutgruppe 92.
 —, Gefahren der 91.
 — bei Hämophilie 551.
 — bei Perniciosa 202.
 —, Technik der 87.
 Bluttransfusionsapparat nach Dr. BRANDTNER 88.
 Bluttransfusionseffekt auf den Hb-Stoffwechsel 93.
 Bluttransfusionsformen, besondere 92.
 Bluttransfusionsgerät nach OEHLECKER 87.
 — nach PERCY 89.
 — nach Dr. F. ROTH 88.
 Blutübertragung 78.
 Blutumsatz, bei Blutungsanämie 148.
 Blutungen, neurotische 589.
 Blutungsanämie, akute 97.
 — —, Therapie 102.
 —, chronische 101, 108.
 Blutungsbereitschaft bei Polycythämie 308.
 Blutungsübel, vasculär bedingte 575.
 Blutungszeit, Bestimmung der (nach DUKE) 541.
 Blutzerfall, Korrelation 72.
 Blutzerstörung 48.
 Bocksches Erythrocytometer 13.
 BOECKSche Granulationsknötchen im Knochenmark 487.
 — Krankheit 486 ff.
 — —, Ätiologie 490.
 — —, Diagnose, Prognose, Therapie 491.
 — — der Lungen 488—492.
 — — der Lymphdrüsen 492.
 — Sarkoid 486 ff.
 Bothriocephalusperniciosa 205 ff.
 Brechsteinbehandlung der Bilharziose 646.

- CABOTSche Ringkörper 12.
Campolon 202.
Capillarbild bei Perniciosa 173.
Capillarendothelien 348.
Capillarresistenz, Prüfungen der 543.
Capillarthrombometer 542, 543.
Capillartoxikose (FRANK) 583.
CASTLE-Ferment 186.
CASTLE-Fermentproduktion 191.
CASTLES Inkubationsversuch 187.
— Theorie der perniziösen Anämie 187.
C-Avitaminose 576.
— der Kinder 582.
Ce-Ferro 145.
CHARCOT-LEYDENSche Kry-
stalle bei Leukämie 413.
Chemotaxis 333.
Chloranämie, achylische 125 ff.
— —, Haut- und Schleim-
hauterscheinungen 127.
Chlorleukämie 450.
Chlorom 450.
Chlorophyll als antianämisches
Mittel 149.
Chlorose 115.
—, Abnahme der 124.
—, Formen der 123.
—, larvierte 123.
—, männliche 125.
—, Therapie und Diagnose
124.
Chloroseentstehung 123.
Chromatinstäubchen 12, 27.
Chylurie bei Filariasis 648.
COOLEYSche Anämie 264.
Cysten der Milz 656.
Cytagenin 150.
Cytocym 524.
- Darmbilharziose 645.
Depotbehandlung der Perni-
ciosa 198.
Diättherapie der Polycy-
thämie 322.
Diathese, skorbutische, hä-
morrhagische 577.
Diathesen, hämorrhagische
521 ff.
— — durch endogene Gift-
bildung 588.
Diazoreaktion des Bilirubins
57.
Dibothriocephalus latus 206,
207.
Diencephalonstich und Ery-
throcytenregulation 42.
Differentialzähltafel nach
V. SCHILLING 353.
- Differenzierung der einzelnen
Leukocyten 352.
Dipetalonema occardi 650.
DOEHLESche Körperchen 331.
DONATH-LANDSTEINERScher
Versuch 324.
Dracunculus medinensis 650.
Drepanocytenanämie 260.
Drepanocytose 11.
Drüsenfieber, lymphämoide
382.
—, PFEIFFERSches 382.
Drüsenfiebertyphoid 387.
Drüsentypen im Schweine-
magen 188.
Durchmesserbestimmung der
Erythrocyten 12.
Dysregulationstheorie der
Polycythämie 319.
- Eindickungspolycythämie 300.
Eintauchrefraktometer PUL-
FRICHSches 23.
Eisen als Reizmittel 141.
Eisenausfuhrsperrung 75.
Eisenbedarf und Eisenresorp-
tion 142.
— bei Frau und Mann 151.
Eisenbehandlung, intravenöse
147.
— bei Perniciosa 201.
Eisenbeschlagnahme durch
das RES beim Infekt 78.
Eisendepots, Erschöpfung bei
akuter Blutung 101.
Eisengehalt menschlicher Or-
gane 74.
Eisenmangel bei akuter Blu-
tung 101.
Eisenmangelanämie 103 ff.,
150.
—, die einzelnen Formen 107.
—, gefärbter Blutausschlag
104.
—, Infektanfälligkeit 112.
— bei Kindern 113.
—, posthämorrhagische 101,
103.
—, PRICE-JONES-Kurven 107.
—, Schlußzusammenfassung
150.
Eisenmangelanämien, alimen-
täre 111.
— — im Erwachsenenalter
114.
—, sekundäre 136.
Eisenmangelkrankheit 107.
Eisenpräparate 143, 146.
Eisenresorption 76.
Eisenresorptionskurven 143.
— bei verschiedenem Säure-
grad des Magensaftes 144.
Eisenstoffwechsel 74 ff.
—, Beziehungen zur Blutbil-
dung 74.
- Eisenstoffwechselbefunde bei
Chlorose 119.
Eisentherapie 141 ff.
— in der Praxis 144.
Eisenverbrauch der Wachs-
tumsperiode 121.
Eisenwässer 146.
Eisenwirkung 147.
Eiweißkörper, BENCE-JONES-
scher 513.
Eiweißmangel als Ursache
einer hypochromen An-
ämie 140.
Eiweißstoffwechselverän-
derungen bei Myelom 514.
Elektronenoptische Darstel-
lung der Thrombocyten
528—530.
Elephantiasis bei Filariasis
649.
Elliptocytenanämie 223, 226.
— FANCONIS 228.
Elliptocytengrade bei Ery-
throcyten 225.
Elliptocytenräsersippen 226.
Elliptocytose 10, 223.
Embryonale Blutbildung 25.
Endokrine Regulierung der
Erythropoese 43.
Endopause-Effekt 246.
Endothelien, Stellung im RES
343.
Endothelzellen, Morphologie
345.
Entstehung des Urobilin 61.
Eosinophilie persistens 377.
Eosinophile Heilphase 373.
— Leukocyten 335 ff.
Eosinophilie 376.
—, konstitutionelle 377.
—, mit Splenomegalie 377.
Epitheloidzellknötchen bei
BOECKScher Krankheit 490.
Erhaltungsdosis der Leber-
extrakte 203.
Erythämie 298 ff., 305.
—, akute 273.
—, chronische, familiäre 264.
Erythroblasten 37.
Erythroblastenanämie
(COOLEY) 264.
Erythroblastenmark bei hä-
molytischem Ikterus 240.
Erythroblastose, akute 274.
—, chronische 274.
— des Erwachsenen, chro-
nische, reine 276.
Erythroblastosen des Erwach-
senenalters 271.
Erythrocytäres System 3.
— —, spezielle Krankheitsbil-
der 94.
Erythrocyten, fluoreszierende
34.
— — bei Perniciosa 181.
—, Formveränderungen 10.

- Erythrocyten, Geldrollenbildung 80.
 —, getüpfelte 220.
 —, Lebensdauer 72.
 —, Verteilungsverhältnisse 22.
 —, vitalgranulierte 30.
 Erythrocytenabbauprodukte als erythropoetische Reize 40.
 Erythrocytenbildung 27.
 Erythrocytendicke 15.
 Erythrocytengröße, Änderung bei Lebertherapie 182.
 Erythrocytenmorphologie 3, 7.
 Erythrocytenresistenz 16.
 Erythrocytentafel 8.
 Erythrocytenvolumen 14.
 Erythrocytenzahl 3, 4.
 Erythrocytometer, BOCKSches 13.
 Erythrocytose 298 ff., 300.
 Erythrocyten 12.
 Erythrocyten 279 ff.
 Erythropoese 25 ff., 38.
 —, embryonale 25.
 Erythropoetische Leistung 29.
 EWING-Sarkom 507.
 Extrahepatischer Gallenfarbstoff 55.
 Extramedulläre Blutbildung 28.
 Extrinsic factor 186.

 Färbeindex 6.
 Färbemethodik der Retikulo-
 cyten 30.
 Färbeverfahren, hämatologische 351.
 Färbung der ALTMANN-
 SCHRIDDESchen Lym-
 phocytengranula 351.
 — nach MOMMSEN 331.
 — nach PAPPENHEIM 351.
 Faktoren M und N 85.
 Farbstoffanämie 104.
 Farbstoffgruppe des Hämoglobin, chemischer Aufbau 49.
 FELTY-Syndrom 619.
 Fermente der Granulocyten 334.
 FERRATA-Zellen 328, 348.
 Ferriammoniumcitrat 145.
 FERRI-Eisenpräparate 145.
 Ferro 66—145.
 Ferrochlorid 145.
 Ferroeisen 144, 145.
 Ferrosalze 145.
 Ferrostabil 145.
 Ferrum carb. sach. 145.
 — reductum 145.
 Fibrin 522.
 Fibrinmicellen 523.
 Fibrinmicellfäden 528.
 Fibrinogen 24, 522, 525.

 Fibrinogenopenie 552.
 Fibroadenie 620.
 — der Milz 617.
 Fibrocyten 343.
 Fieber, anämisches 159.
 — bei Perniciosa 158.
 Filaria bancrofti 647.
 — —, pathologische Anatomie 649.
 — —, Symptomatologie 648.
 — —, Therapie 649.
 — occardi 650.
 — perstans 650.
 — volvulus 650.
 Filariaarten, verschiedene 650.
 Filariaepididymitis 648.
 Filariaorchitis 648.
 Filariasis 647 ff.
 Filariasynovitis 648.
 Filarienabscesse 648.
 Filarienlymphangitis 648.
 Fluoreszierende Erythrocyten 34.
 Forme fruste bei Perniciosa 178.
 Formveränderungen der Erythrocyten 10.
 —, vererbare der Erythrocyten 222.
 Formolgelreaktion bei Myelom 513.
 Frühgeburtenanämie 286.
 Fuadinbehandlung der Bilharziose 647.
 Fundus polycythaemicus 307.
 Funikuläre Myelose, Hinterstrangtyp 164.
 — —, klinisches Bild 163.
 — —, LICHTHEIMSche Form 164.
 — —, Querschnittstyp 164.
 — —, Seitenstrangtyp 164.
 —, Spinalerkrankung 166.
 Funktionsänderung nach Milzextirpation 567.

 Gallenfarbstoff, extrahepatischer 55.
 Gastrogene Theorie der Polycythämie 317.
 Geburt und Leukocytenzahl 370.
 Gefährter Blutausschlag 7.
 Gefäßstörungen, periphere bei Polycythämie 306.
 Geldrollenbildung 80.
 — bei hämolytischem Ikterus 237.
 Gelenkblutungen bei Hämophilie 545.
 Gerinnung, Theorie der 523.
 Gerinnungsbeschleunigende Mittel 527.
 Gerinnungslehre, klassische 524.

 Gerinnungsstörung beim Ikterus 552.
 — bei Neugeborenen 553.
 — bei schweren Lebererkrankungen 553.
 Gerinnungsstörungen 526.
 Gerinnungstheorie, Schema 525.
 Gerinnungsverzögernde Mittel 525.
 Gerinnungsvorgang, normaler 526.
 Gerinnungszeit, Pathologie 527.
 Gesamtblutmenge bei Polycythämie 312.
 Gesamtleukocytenzahl, normale 354.
 Geschwür der Lippen, agranulocytotisches 629.
 — der Zungenspitze, agranulocytotisches 628.
 Geschwüre, agranulocytotische 628.
 — im Darmkanal, agranulocytotische 631.
 Giftnämien, exogene 216.
 Gigantoblasten bei Perniciosa 169.
 Gingivitis, skorbutische 578.
 Globin 48.
 Globuline 24.
 Gordontest bei Lymphogranulomatose 482.
 Granulation, toxische 331.
 Granulationsanomalie, ALDERSche konstitutionelle der Leukocyten 381.
 Granulocyten, basophile 336 ff.
 —, neutrophile, Funktion der 332.
 —, Reifungsreihe der 327.
 Granulom, malignes 458.
 Granulomer 528.
 Grüne Hämie 54.
 Guttadiaphot 20.

 Häm 49.
 Hämarthros, rezidivierender bei Hämophilie 545.
 Hämatin 49, 52.
 Hämatinämie 52.
 Hämatingehalt des Plasmas bei Perniciosa 157.
 Hämatinikterus 52, 157.
 Hämatochylurie bei Filariasis 648.
 Hämatokritmethode 14.
 Hämatokritverfahren bei Polyglobulie 299.
 Hämatokritwert und Blutkörperchengeschwindigkeit 20.

- Hämatoporphyrin 49.
 Hämaturie bei Bilharziose 645.
 Häm in 49, 50.
 Häm ine, grüne 54.
 Häm oblastosen, Übersicht 519 ff.
 —, verschiedene Kombinationsfälle 520.
 Hämochromogen 49.
 Hämogen 186.
 Hämogenase 186.
 Hämoglobin 48.
 — als antianämisches Mittel 149.
 Hämoglobinabbau 51.
 Hämoglobinaufbau 51.
 Hämoglobinbestimmung 4.
 Hämoglobingehalt 4.
 Hämoglobinometer 5.
 Hämoglobinstoffwechsel 48.
 — bei Perniciosa 173.
 Hämoglobinurie 289 ff.
 —, idiopathische 292.
 —, nächtliche (nach MAR-
 CHIAFAVA), 260 298.
 —, paroxysmale, nächtliche 260.
 Hämoglobinurien, symptoma-
 tische 291.
 Hämogramm 353.
 Hämolyse, intravitale 55.
 Hämolsine bei hämoly-
 tischem Ikterus 247.
 Hämometer 5.
 Hämometerprüfungsstelle 4.
 Hämometerstandardisierung 5.
 Hämophilie 544 ff.
 —, Blutgruppenbindung 549.
 —, Erbgang 546.
 —, Kinderhäufigkeit 549.
 —, Muttermilchbehandlung 551.
 —, rassenhygienische Maß-
 nahmen 549.
 —, sporadische 548.
 —, Theorie und Vererbung 547.
 —, Therapie 551.
 —, Wesen der 549.
 Hämopoietine 186.
 Hämorrhagische Diathesen 521 ff.
 — — bei akuter Leukämie 434.
 — — bei Neugeborenen 554.
 — Diathesen mit Gerinnungs-
 störung des Blutes 544 ff.
 — — mit Plättchenmangel 555 ff.
 Halometrie 14.
 HANGANATZIU-DEICHERSche
 Reaktion 390.
 Harnbeschau 71.
 Harnfarbwert bei Perniciosa 183.
 Harnwinde der Pferde 297.
 Hautblutungen, skorbutische 577.
 Hauterscheinungen bei Lym-
 phogranulomatose 470.
 Hautinfiltrate, lymphatische
 bei lymphatischer Leuk-
 ämie 421, 422.
 Hautnekrosen bei Agranulo-
 cytose 632.
 HECHTScher Saugversuch 543.
 Hefebehandlung bei Perni-
 ciosa 201.
 Heilphase, eosinophile 373.
 —, lymphocytäre 373.
 HEINZsche Innenkörper 12,
 217.
 HENOCHSche Purpura fulmi-
 nans 587.
 Hepamult 202.
 Heparin 524.
 Heparin-Albuminkomplex 524.
 Hepatosplenomegalie 418.
 Hepatrat forte 202.
 Hepaventrat 202.
 Heterochromie bei hämoly-
 tischem Ikterus 236.
 Hilusformen bei hämoly-
 tischem Ikterus 239.
 Hirnblutungen bei Neuge-
 borenen 554.
 Histocyten 343.
 Histocytenaktivierung bei
 Monocytenleukämie 497.
 HODGKINSche Krankheit im
 engeren Sinne 458.
 Höhenklima, Wirkung auf
 Erythropoese 38.
 Höhenpolyglobulie 38.
 Hormonale Einflüsse auf Leu-
 kocytenregulation 361.
 HOWELL-JOLLY-Körper 12.
 HUNTERSche Glossitis 159.
 Hyalomer 527.
 Hydrämie 24.
 Hyperbilirubinämie, konstitu-
 tionelle 242.
 Hyperchromanämien 152 ff.
 —, toxisch-hämolytische 216.
 Hyperproteinämie 24.
 Hyperregeneratorisches Mark 28.
 Hypersplenie 245.
 —, depressorische 618.
 —, hämolytische 253.
 —, kombinierte hämolytische
 und depressorische 626 ff.
 Hypochromanämien 103 ff.
 Hypophyse und Erythropoese 44.
 Hypoproteinämie 24.
 Hypoprothrombinämie 555.
 Ikterus, hämolytischer 229 ff.
 — —, Blutfarbstoffwechsel 240.
 — —, Differentialdiagnose 248.
 — —, Erythroblastenmark 240.
 — —, klinisches Bild 229.
 — —, konstitutioneller 229 ff.
 — —, Konstitutionsanoma-
 lien 232.
 — —, Pathogenese 244.
 — —, pathologische Anato-
 mie 249.
 — —, Prognose 242.
 — —, symptomatischer 254.
 — — — und erworbener 253 ff.
 — —, Sternalmarkbefund 240.
 — —, Therapie 250.
 — —, Vererbung 243.
 — —, Verlauf 242.
 — —, Verschiedenheiten des
 klinischen Bildes 242.
 — —, Vorkommen 229.
 — bei Lymphogranulomatose 465.
 — bei Morbus Pfeiffer 386.
 Ikterusfrage 55.
 Immunreaktionen des RES 452.
 Index, sphärischer 16.
 Infantilismus, hämatischer,
 bei Cooley anämie 266.
 Infektanämie, morphologische
 Normalisierung der Ery-
 throcyten durch Eisenbe-
 handlung 140.
 Infektanämien, hyperchrome 218.
 —, hypochrome 138.
 Infektanfälligkeit bei Eisen-
 mangelanämie 112.
 Infektiöse Mononukleose 382 ff., s. auch Morbus
 Pfeiffer.
 Infiltrate, leukämische 409,
 411.
 Innenkörper 12, 217.
 Innenkörperanämie 217.
 Insuffizienz, sekretorische bei
 Perniciosa 160.
 Intravitale Hämolyse 55.
 Intrinsic factor 160, 186.
 Isohydrie 21.
 Isoionie 21.
 Isostruktur der Blutflüssig-
 keit 21.
 Jodreaktion der Leukocyten 331.
 Jollykörper 27.
 — bei hämolytischem Ikterus
 nach Splenektomie 251.

- Jollykörper, Nachweis der 653.
— bei Perniciosa 170.
JÜRGENS-Typus der erblichen Thrombopathie 575.
Jugendformen der neutrophilen Leukocyten 329.
- Kälteagglutinine 82.
Kältehämoglobinurie 292.
Kältehämolysin 295.
KÄMMERER-Porphyrin 49.
KAHLERSche Krankheit, Myelom 509 ff.
Kalkstoffwechsel bei Myelom 516.
Kalottenverdickung des Schädels bei hämolytischem Ikterus 235.
Kampfphase, neutrophile 373.
Kariolyse 27.
Katalase 54.
Katayanakrankheit 645.
Keilhämoglobinometer 5.
Keimdrüsen und Erythropoese 44.
Kernanomalie, PELGER-HUËTSche, familiäre 379.
Kernauflösung der Erythrocyten 27.
Kernbröckel 11, 27.
Kernreste bei Perniciosa 170.
Kernverschiebungsindex nach SCHILLING 330.
Kiefersequester bei Agranulocytose 629.
Kleinkinderanämie 113.
Klopf- und Kneifversuch 543.
Klumpfußbildungen bei hämolytischem Ikterus 236.
Knochenmark 29.
— bei Linksverschiebung 375.
— Organgröße 27.
Knochenmarksaplasien 591 ff.
Knochenmarkspunktat, normales 369.
Knochenmarkspunktion 35.
Knochenmarksriesenzellen s. auch Megakaryocyten 531 ff.
— im Lumineszenzlicht 536.
— bei Perniciosa 172.
Knochenmarkszellen, statistische Verteilung 36.
Knochenmarkszellsystem, Folgen des Ausfalls 592.
KOCHEsche Stichprobe 543.
Koilonychie 128.
Kokardenpurpura 585.
Kolonisation der Blutzellen 29.
Kombinationspräparate bei Perniciosa 200.
Konstitution, hämolytische, Sippschaftstafel 244.
Kosteinflüsse auf Urobilinausscheidung 69.
- Kreuzversuch 83.
—, direkter 84.
Krise, akute, hämolytische bei erworbenem hämolytischem Ikterus 255.
Krystalle, CHARCOT-LEYDENsche bei Leukämie 413.
—, TEICHMANNsche 49.
Kugezellen bei hämolytischem Ikterus 236.
Kugezellenanämie 229.
Kuhmilchanämie der Ratte 113.
Kupfer 148.
Kupfermangel 149.
- Latenzzeit der Leberwirkung 181.
Leberanämien 213.
Lebercirrhose, splenomegale 620.
Leberextrakte, antianämische Wirkung 150.
—, Standardisierungsversuche 199.
Leberextraktbehandlung 198.
Leberextraktgewinnung 197.
Leberprinzip, Wirkung des 178.
Leberstoff 186.
Lebertherapie 181.
Leberwirkung 183.
LEDERER-Anämie 257.
Leistung, erythropoetische 29.
Leukämie, akute, Beziehungen zum Infekt 440.
— — — zur Knochenmarksaplasie 440.
— —, Blutbild 436.
— —, klinisches Bild 433.
— —, lymphatische 427, 439.
— —, Wesen der 440.
— durch Benzol 404.
—, Blutbild 412.
—, chronische, lymphatische 420 ff.
— — —, Blutbild 423.
— —, myeloische 405 ff.
— —, Technik der Bestrahlung 429.
— —, Therapie 428.
—, exogene Einflüsse 403.
—, hämorrhagische Diathese bei 433.
—, Hautinfiltrate 410.
—, Hautveränderungen 409.
—, Historisches 393.
— und Infekt 403.
—, lymphatische, Blutbefund 423.
— —, Knochenmarksbefund 424.
—, metastatische bei Lymphosarkom 445.
- Leukämie, myeloische pathologische Anatomie 417.
— bei Polycythämie 315.
— durch Röntgenstrahlen 404.
Leukämiebluttransfusionen bei Agranulocytose 641.
Leukämieformen, tumorbildende 443 ff.
Leukämien 393 ff.
—, Ätiologie 401.
—, akute 432 ff.
— —, Therapie 450.
—, Einteilung der 394.
—, Erbllichkeit 401.
—, Vorkommen und Häufigkeit der 395.
—, Wesen der 397.
Leukämiezellen, atypische 437.
Leukämische Infiltrate 409, 411.
— — im Nervensystem 411.
Leukine 334.
Leukocytäres System, Pathologie des 371 ff.
Leukocyten, Differenzierung der 352.
—, Einteilung der 323.
—, eosinophile 335.
—, Herkunft der 323.
—, Jodreaktion der 331.
—, Zählung der 352.
—, Zahl und Verteilung im peripheren Blut 352.
Leukocyten-Anomalien, konstitutionelle, morphologische 379 ff.
Leukocytenbeeinflussung durch körpereigene Wirkstoffe 363.
Leukocytenbewegungen zweier in Parabiose lebender Kaninchen 365.
Leukocytenformel 353.
Leukocytenformen, pathologische 331.
Leukocytenkrise bei Lebertherapie 182.
Leukocytenkurve, biologische 371 ff.
Leukocytenregulation 361 ff.
—, Einflüsse des Zentralnervensystems auf die 367.
—, hormonale Einflüsse auf 364.
Leukocytenschwankungen, physiologische 365 ff.
Leukocytentafel 327.
Leukocytenverschiebungen beim akuten Infekt 371.
—, pathologische, reaktive 371.
Leukocytenverteilung im Milzpunktat 360.
— und Säurebasengleichgewicht 364.
— im Sternalpunktat 358.

- Leukocytenzahl, Alterseinflüsse 370.
 —, Bestrahlungseinflüsse 370.
 —, Einfluß der Geburt 370.
 — — der körperlichen Anstrengung 370.
 — — der Menstruation 370.
 — — der Schwangerschaft 370.
 — — des Wochenbettes 370.
 —, Tagesschwankungen der 369.
 —, thermische Einflüsse 370.
 Leukocytose, neutrophile 374.
 —, pcsthämorrhagische 100.
 Leukopenie, initiale, neutrophile bei akutem Infekt 373.
 —, lymphocytotische 375.
 —, neutrophile 375.
 Leukosen 393 ff.
 — akute 432.
 Leukotoxine 609.
 LHERMITTESches Symptom 163.
 Linksverschiebung 329.
 — im Knochenmark 375.
 Liquorbefund bei Perniciosa 166.
 Lupoid, miliare 486 ff.
 Lupus pernio 486 ff.
 Lymphadenose, chronische, leukopenische 420.
 —, subleukämische und aleukämische 425.
 Lymphadenosen, pathologische Anatomie 427 ff.
 Lymphämoides Drüsenfieber 382.
 Lymphangitis perniciosa bei Filariasis 648.
 Lymphatische Metaplasie 337.
 Lymphdrüsenpunktat bei Lymphogranulomatose 474.
 Lymphdrüsenpunktion 371.
 Lymphoblast 337.
 Lymphocytäre Heilphase 373.
 Lymphocyten 337 ff.
 —, Funktion der 339.
 Lymphocytenformen, pathologische 338.
 Lymphocytenzahl, normale 354.
 Lymphocytose 378.
 Lymphogranuloma benignum 486.
 Lymphogranulomatose 458 ff.
 —, abdominale Form 476.
 —, akute 477.
 —, atypische Formen 480.
 —, Ausgang in Amyloidose 477.
 —, Berufseinflüsse 459.
 —, Blutbefunde 472.
 —, chirurgische Behandlung 486.
 Lymphogranulomatose, Diagnose und Differentialdiagnose 484.
 —, Drüenschwellungen 462.
 —, Eintrittspforte 483.
 —, extraglanduläre Herde 465.
 —, familiäre Disposition 483.
 —, Geschlechtsverteilung 458.
 —, glanduläre 475.
 —, Gordontest 482.
 —, Häufigkeit, Vorkommen und Verbreitung 458.
 —, Harnbefund 472.
 —, der Haut 471.
 —, Hauterscheinungen 470.
 —, Hautjucken 460.
 —, Histogenese 479.
 —, Histologie 479.
 —, mit hypochromer Anämie 472.
 —, intermittierender Fiebertyp 461.
 —, das klinische Bild 459.
 —, Knochenherde 466.
 —, Knochenmarkspunktat 473.
 —, Krankheitsdauer 459.
 —, Lebensalter 458.
 —, lokalisierte 478.
 —, der Lungen 467.
 —, Lymphdrüsenpunktat 473.
 —, Lymphopenie 473.
 —, des Magens 470.
 —, mediastinale 462, 475.
 —, medikamentöse und Klimatherapie 485.
 —, Milzpunktat 473.
 —, ossale Form 477.
 —, pathologische Anatomie 479.
 —, primär extraglanduläre 478.
 — —, isolierte 478.
 —, Porphyrmilz 479.
 —, Symptomatologie 460.
 —, Technik der Bestrahlung 485.
 —, Therapie 484.
 —, und Unfall 483.
 —, der Verdauungsorgane 469.
 —, verschiedene klinische Verlaufarten 475 ff.
 —, weißes Blutbild 473.
 —, Wesen und Ätiologie 481.
 Lymphoidzellangina 382, 387.
 Lympho-Leukosarkomatosen 444.
 Lymphomonocyten 388.
 Lymphomonocytose 388.
 Lymphopenie 378.
 — bei Lymphogranulomatose 473.
 Lymphosarkom, mediastinales 445.
 Magencarcinomanämie 137.
 Magenfaktor 186.
 —, endogener 188.
 Magenresektion und Perniciosa 211.
 Magentherapie bei Perniciosa 162.
 Magenveränderungen bei Perniciosa 162.
 Makroblasten 37, 152.
 Makrocyten 152.
 Makropolycyten 172.
 Malaria, chronische 619.
 Malattia Di GUGLIELMO 273.
 Mangan als antianämisches Mittel 149.
 Mangelanämie, megalocytäre 213.
 Mangeltheorie der Perniciosa 185.
 Mansonella occardi 650.
 MARCHIAFAVA-Anämie 260.
 Mark, hyperregeneratorisches 28.
 Markbild bei Perniciosa 172.
 Markhemmung, splenopathische 617, 619 ff.
 Markphthise, totale 598.
 Marmorknochenkrankheit 612.
 Marschhämoglobinurie 296.
 Mastzellen 336.
 Mastzellenleukämie 418.
 Materialeisen 142.
 Maturationsarrest 28.
 Medinawurm 650.
 Mediterranämie 264.
 Megakaryoblasten 531.
 Megakaryocyten 527, 531 ff.
 —, freie Kerne 531.
 —, Involutionsformen 531.
 — im Knochenmarksausstrich (Gesamtzahl) 535.
 —, pathologische Formen 535.
 —, Phagocytose 535.
 —, Plättchenbildung 535.
 —, Zahl und Verteilung 534.
 Megakaryocytenformen, Einteilung der 534.
 — im normalen Knochenmarksausstrich 534.
 —, verschiedene 531.
 Megakaryocytenleukämie 418.
 Megakaryocytenvermehrung bei Polycythämie 309.
 Megaloblast 152.
 Megaloblasten bei perniziöser Anämie 169.
 Megaloblastenformen 182.
 Megaloblastenmark bei Perniciosa 170.
 Megalocyt, embryonaler 26.
 Megalocyten 152, 182.
 Melaena neonatorum 554.
 Menschenserum, getrocknetes 90.

- Menstruation und Leukocytenzahl 370.
 Mesobilifuscin 64.
 Mesobilirubin 58.
 Mesobilirubinogen 59.
 Messung der Harnfarbe 70.
 Metamyelocyten 329.
 Metaplasie, lymphatische 337.
 —, myeloische 28.
 Metathrombin 523.
 Methämoglobinbildung 217.
 Methylgrün-Pyroninfärbung 351.
 Mikrophthalmus bei hämolytischem Ikterus 236.
 Mikrosphärocytose 236.
 MIKULICZSKER Symptomenkomplex bei BOECKSCHER Krankheit 489.
 — — bei lymphatischer Leukämie 421.
 Milz, allgemeine Diagnostik 651.
 —, Lage der 651.
 —, Lageveränderungen 657.
 —, Mißbildungen 657.
 —, Palpation 652.
 —, Perkussion 651.
 —, röntgenologische Untersuchung 653.
 —, Topographie 652.
 Milzabszeß 656.
 Milzcysten 655.
 Milzkerkrankungen, zusammenfassende Übersicht über Diagnostik und Klinik 651 ff.
 Milzexstirpation bei hämolytischem Ikterus 250.
 — bei Morbus Banti 624.
 — bei Morbus Werlhof 565, 567, 568.
 —, Wirkung der (bei hämolytischem Ikterus) 251.
 Milzgeschwülste 655.
 Milzinfarkt 656.
 Milzpunktat 371.
 —, Leukocytenverteilung 370.
 — bei Lymphogranulomatose 473.
 Milzpunktion 653.
 Milztumor bei Anämien 654.
 — bei Erkrankungen der Leber und des Pfortaderkreislaufes 654.
 —, fibröser 619.
 — bei Granulombildungen 654.
 — bei hämolytischem Ikterus 231.
 —, infektiöser 654.
 — bei Leukämien 655.
 —,luetischer 619.
 — bei Lymphogranulomatose 465.
 — bei Morbus Banti 622.
- Milztumor bei Polycythämien 655.
 — bei Retotheliosen 654.
 Milzvenenthrombose 619.
 Mineralhaushalt und Leukocytenregulation 360.
 Mittel, antianämische 148.
 MÖLLER-BARLOWSche Erkrankung 582.
 MOMMSEN, Färbung nach 331.
 Mongolenaugen, bei hämolytischem Ikterus 236.
 Monocytaire Abwehrphase 373.
 Monocyten, Funktion der 340.
 Monocytenangina 382, 387.
 Monocytenleukämie 439, 493, 494, 495 ff.
 —, Typus NAEGELI 497.
 — — SCHILLING 497.
 Monocytoide Zellen 388.
 Monocytose 378.
 Mononukleose, infektiöse 382, 385 ff.
 — —, hämatologische Befunde 387.
 — —, PFEIFFERSche Form 387.
 Morbus Banti s. auch Anaemia splenica und BANTISCHE Krankheit 617, 619 ff.
 — —, Ätiologie 623.
 — —, Blutbild 623.
 — —, pathologisch-anatomische Untersuchungen der Milz 623.
 — — Prognose 623.
 — — Symptomatologie 621.
 — — Therapie 624.
 — BIERMER-ADDISON 153.
 — Gaucher 619.
 — maculosus haemorrhagicus 557.
 — — Werlhofii 556, s. auch Thrombopenie, essentielle und Morbus Werlhof.
 — — —, Pathogenese 561.
 — PFEIFFER 382 ff., s. auch infektiöse Mononukleose.
 — —, Ätiologie 391.
 — —, Diagnose 392.
 — —, Differentialdiagnose 392.
 — —, Knochenmarksbefund 390.
 — —, Prognose 392.
 — —, serologische Befunde 390.
 — —, Therapie 392.
 — Pseudobanti 617, 619 ff.
 — STERNBERG 458.
 — VAQUEZ 298.
 — VAQUEZ-Osler 305.
- Morbus Werlhof 556 ff., s. auch infektiöse Mononukleose und Morbus maculosus Werlhofii.
 — —, Ätiologie 564.
 — —, akute Form 563.
 — —, Diagnose 566.
 — —, Differentialdiagnose 566.
 — —, Milzexstirpation 565.
 — —, Pathogenese 560.
 — —, Sternalmarkausstrich 563.
 — —, Therapie 566.
 — —, Verhalten nach Milzexstirpation 564.
 Mycosis fungoides und Lymphogranulomatose 471.
 Myeloblast 326, 328.
 Myeloblastenleukämie, akute 437.
 —, sekundäre 448.
 Myeloblastom, mediastinales 448.
 — bei Myelosen 448.
 Myelocyt, neutrophiler 328.
 Myelogramm 36, 358 ff.
 Myeloische Metaplasie 28.
 Myelom 509 ff., s. auch KAHLERSche Krankheit.
 —, Alter, Geschlecht und Rasse 517.
 —, Blut- und Knochenmarksbefunde 514.
 —, Diagnose und Differentialdiagnose 518.
 —, diffuses 516.
 —, Eiweißstoffwechselveränderungen 514.
 —, Formolgelreaktion 513.
 — und Kalkstoffwechsel 516.
 —, Knochenmarkspunktat 515.
 —, multiples 510.
 — und Plasmazellenleukämie 516.
 —, Prognose und Verlauf 518.
 —, Serumweißvermehrung 513.
 —, solitäres 517.
 —, Takata-Reaktion 513.
 —, Therapie 518.
 — und Trauma 517.
 —, Wesen des 516.
 Myelomherde, Verteilung der 512.
 Myelomzellen 515.
 Myelose, aleukämische 419.
 — —, megakaryocytaire 418.
 — —, chronische, leukämische 405 ff.
 —, funikuläre, klinisches Bild 163.
 —, leukopenische 419.
 Myelosefaktor 192.

- Myelosen mit Vorherrschen besonderer Zellformen 417.
 Myelosis erythraemica 273.
 Myelopathien, aplastische 591 ff.
 — — und hypoplastische 591 ff.
 —, hypoplastische 591 ff.
 Myelosklerose, VAUGHANSche 272.
 Myoglobin 48, 287.
 Myoglobinurie, paralytische 297.
 Myoporphyrinurie 297.
- NAEGELI-Typus der erblichen Thrombopathie 575.
 — der Monocytenleukämie 497.
 Nahrungseinflüsse auf Erythropoese 46.
 Nahrungseisen 146.
 Nahrungsfaktor 186.
 — exogener 187.
 Nahrungsmittel, eisenreiche 115.
 Nahrungsmittel-Thrombopenie, allergische 569.
 Nativpräparat 7.
 Natrium-ferriglukonat 145.
 Natrium-ferrocitrat 145.
 Nephritis, hämorrhagische bei SCHOENLEIN-HENOCHScher Purpura 586.
 Nervenercheinungen bei Perniciosa, Behandlung der 203.
 Neugeborenenanämien 283.
 Neugeborenenerythroblastose 283.
 Neutropenie 375.
 —, maligne 627 ff.
 Neutrophile 326.
 —, Kampfphase 373.
 —, pathologische Formen 330.
 Normoblasten 37.
 Normoblastenbildung 26.
 Normoblastenentwicklung 37.
 Normoblastenkrise bei Perniciosa 179.
 Nukleotidbehandlung bei Agranulocytose 641.
- Oligämie 98.
 Onchocerca 650.
 Oporphyrin 49.
 Opsonine 334.
 OSLERSche Krankheit 589.
 Osmotische Resistenz 17.
 Osteosklerose, sekundäre bei Blutkrankheiten 614.
 Ostitis multiplex cystoides, Jüngling 486 ff.
 Ovalocytenanämie 223.
- Oxydase 334.
 Oxydasereaktion 334.
 — nach W. H. SCHULTZE 351.
- Panagglutination 82.
 Pankreasachylie bei Perniciosa 162.
 Panmyelopathie 593 ff., s. auch Anämie, aplastische und Panmyelophthise.
 —, Differentialdiagnose 610.
 —, klinisches Bild 594.
 Panmyelophthise 592, s. auch Panmyelopathie und Anämie, aplastische.
 — als Viruskrankheit 609.
 Para-Biermer-Anämien 213.
 Paramyeloblasten 328.
 Paramyeloblastenleukämie 436, 440.
 Pathologische Leukocytenformen 331.
 PAUL und BUNELLSche Reaktion 390.
 PEL-EBSTEINScher Fiebertyp bei Lymphogranulomatose 460.
 PELGERSche Varietät 379.
 Peliosis (Purpura) rheumatica 583, 584.
 Pellagraanämie, megalocytäre 214.
 Pentdyopent 63.
 Pepsin, antianämische Wirkung 150.
 Pernämyl forte 202.
 Perniciosa 153 ff., s. auch perniziöse Anämie und Morbus Biermer.
 —, Allgemeinbild 156.
 —, außermorphologische Blutbefunde 173.
 —, Berufs- und wirtschaftliche Verhältnisse 155.
 —, Diagnose und Differentialdiagnose 205.
 —, Erscheinungen am Verdauungsapparat 159.
 — und essentielle, hypochrome Anämie 195.
 —, Frühfälle und Blutkrisen 176.
 —, funikuläre Spinalerkrankung 162.
 —, geographische Verbreitung 154.
 —, Geschlechtsverteilung 154.
 —, Harn, vor und nach Behandlung 157.
 —, jahreszeitliche Schwankungen 155.
 —, klinisches Bild 155.
 —, Kombination mit anderen Krankheiten 194.
- Perniciosa, Konstitution und Vererbung 192.
 —, Lebensalter 155.
 — und Magencarcinom 195.
 — nach Magenresektionen 211.
 —, Pathogenese 184.
 —, pathologische Anatomie 204.
 —, peripheres Blutbild 167.
 —, sonstige Behandlungsmethoden 201.
 —, Störungen im Blutsystem 167.
 —, Temperaturverläufe 158.
 —, Verlauf unbehandelter Fälle 176.
 —, Verschiedenheit des klinischen Bildes 176.
 —, Vorkommen und Häufigkeit 154.
 —, die zeitliche Folge der Regenerationsvorgänge bei Lebertherapie 180.
 Perniciosa-Behandlung 196.
 Perniciosamark vor und nach Leberbehandlung 171.
 Perniciosasymptome bei Verwandten 193.
 Perisplenitische Prozesse bei Morbus Banti 622.
 Perniziöse Anämie 153 ff., s. auch Perniciosa und Morbus Biermer.
 — —, symptomatische bei Leber- und Pankreaserkrankungen 212.
 — — bei primären Magen-Darmerkrankungen 210.
- Peroxydasereaktion 334.
 — nach SATO 351.
 Pessarformen der Erythrocyten 11.
 PFEIFFERSche Form der infektiösen Mononukleose 387.
 PFEIFFERSches Drüsenfieber 382, 385 ff., s. auch Morbus Pfeiffer und infektiöse Mononukleose.
 Phagocytose der Megakaryocyten 535.
 Phenol als Blutgift 216.
 Phenylhydrazin 216.
 Phenylhydrazinikterus 55.
 Phenylhydrazintherapie der Polycythämie 321.
 Plättchenquellung 528.
 Planocyten 104.
 Plasma, Verteilungsverhältnisse 22.
 Plasmaeisen 25, 76.
 Plasmaeisenspiegel bei Eisenmangelanämien 104.

- Plasmaeiweißkörper 23.
 —, Entstehung 348.
 —, Wiederersatz 99.
 Plasmamilieu 21.
 Plasmazellen 347.
 Plasmazellenleukämie 493, 499.
 — und Myelom 516.
 Plasmazellreaktion 455.
 — bei Pneumonie 454.
 Plasmocytome, extramedulläre 518.
 PLUMMER-VINSON-Syndrom 128, 161.
 Pneumoperitoneum zur Darstellung der Milz 653.
 Poikilocytose 11.
 Polychromasie 11, 30.
 — bei Perniciosa 170.
 Polycythaemia hypertonica 315.
 Polycythaemia rubra vera (primäre idiopathische) 305 ff.
 Polycythämie 298 ff.
 —, Beziehung zur Leukämie 318.
 —, Dysregulationstheorie 319.
 — als Folge peripherer Gefäßstörungen 319.
 — als neoplastischer Prozeß 318.
 —, Pathogenese 317.
 —, Therapie 320.
 Polydaktylie bei hämolytischem Ikterus 236.
 Polyglobulie 298 ff.
 —, echte, symptomatische 300.
 —, Einwirkung von Blutgiften oder blutwirksamen Stoffen 302.
 —, gastrogene 303.
 — bei innerem Sauerstoffmangel 301.
 —, splenogene 303.
 — als Symptom echter Blutkrankheiten 304.
 —, zentrogene und innersekretorische 304.
 Polylobocyten 172.
 Polyneuritis, periphere bei Perniciosa 165.
 Porphyrine 50, 64.
 Porphyrin-Kammerer 49.
 Porphyrinurie bei Bleianämie 221.
 Porphyrmilz bei Lymphgranulomatose 479.
 Postembryonale Blutbildung 27.
 Priapismus, leukämischer 411.
 PRICE-JONES-Kurven 13.
 — bei kongenitalem hämolytischem Ikterus 237.
 — bei Perniciosa 168.
 — bei Polycythämie 311.
 Proerythroblasten 26, 27, 37.
 Proerythroblastenmark bei schwerer Eisenmangelanämie 105.
 Profibrin 523.
 Promegakaryocyten 531, 534.
 Promyelocyt 326, 328.
 Promyelocyten, monocytoide bei akuter Leukämie 437.
 Promyelocytenmark bei Agranulocytose 634.
 — bei schwerem Infekt 375.
 Pronormoblasten 37.
 Proteasen 334.
 Proteinurie bei Myelom 512.
 Prothrombin 524.
 Prothrombingehalt, Bestimmung des (nach QUICK) 540.
 Prothrombinspiegel 553.
 Protoporphyrin 34, 49, 50.
 Protrusio bulbi bei hämolytischem Ikterus 234.
 Pseudoagglutination der Erythrocyten 80.
 Pseudogallensteinkoliken 231.
 Pseudohämophilien 572 ff.
 Pseudomethämoglobin 53.
 Pseudopolyglobulie 24, 300 ff.
 Pseudoregeneratives weißes Blutbild 379.
 Psychosen bei Perniciosa 166.
 Pubertätschlorose 123.
 PULFRICHSches Eintauchfraktometer 23.
 Punktierung, basophile 11, 30, 219.
 — — bei Perniciosa 170.
 Purpura abdominalis 586.
 —, anaphylaktoide (GLANZMANN) 583.
 —, cachecticorum 589.
 —, essentielle, athrombopenische 583.
 —, fulminans (HENOCH) 587.
 —, rheumatica (Peliosis) 583, 584.
 —, SCHOENLEIN-HENOCHsche 583 ff.
 —, senilis 589.
 —, symptomatica 588.
 —, thrombopenica 557.
 Purpurafälle, infektiöse 588.
 Purpuraformen, symptomatische, vasculäre 588.
 Pylorus-Drüsenorgan 188.
 Pyrocin 216.
 QUINCKE-Ödem nach Bluttransfusion 92.
 Radiumstrahlen und Erythropoese 47.
 RAYNAUDsche Arteriospasmen bei Polycythämie 306.
 RAYNAUD Gangrän bei Polycythämie 307.
 Rechtsverschiebung 329.
 Refraktometrie 23.
 Regeneration bei Perniciosa 174.
 Regenerations- und Zerfallsgrößen bei Perniciosa 175.
 Regenerationsgröße, Beurteilung 29.
 Regenerationszeichen 29.
 Reifungsreihe der Retikuloocyten 31.
 Reifungsstadium der Retikuloocyten 32.
 Reizeisen 142.
 RES s. Retikuloendotheliales System.
 Resistenz, osmotische 17, 238.
 Resistenzkurven der Erythrocyten 17.
 Resistenzverminderung bei hämolytischem Ikterus 259.
 —, osmotische bei hämolytischem Ikterus 238.
 Resorcin 216.
 Resorption des Eisens 143.
 Retikuloocyten 30.
 —, Färbemethodik 30.
 — im Knochenmark 32.
 — im peripheren Blut 32.
 Retikuloocytenkrise nach akuter Blutung 100.
 — mathematische Beziehungen zur Ausgangserythrocytenzahl 180.
 —, bei Perniciosa 179.
 Retikuloocytenreaktion 146.
 Retikuloocytenvermehrung bei konstitutionellem, hämolytischem Ikterus 239.
 Retikuloendotheliales System 343 ff.
 — —, Pathologie 450 ff.
 Retikuloendothelien 343.
 — der Lymphdrüsen 349.
 Retikuloendotheliosen, aleukämische 500 ff.
 —, leukämische 493 ff.
 Retikuloendothelzellen 343.
 — der Milz 350, 452.
 Retikulumreaktion, infektiöse, reaktive 503.
 Retikulumwucherungen, granulomatöse 457 ff.
 Retikulumzellen 323 ff.
 — des Knochenmarks 344.
 —, lymphoide 345.
 — der Milzpulpa 343.
 —, plasmacelluläre 347.
 Retikulumzellreaktion auf blutbildende Reize 451 ff.
 — bei Knochenmarksmetastasen 456.
 — bei malignen Tumoren 456.

- Retikulumzellsystem, symptomatische, reaktive Erscheinungen am 451ff.
- Retotheliose, Hautveränderungen 501, 502.
- , histiopathische 493.
- , leukotische 493ff.
- , polyblastische 504, 520.
- , subleukämische 500.
- Retotheliosen, aleukämische 500ff.
- Retothelsarkom 506.
- Retothelsarkomatose 507.
- Retraktion des Blutkuchens 522.
- Richtlinien der Blutgruppenbestimmung 83.
- RIDDLEsche Gleichung der Retikuloeytenreaktion bei Perniciosa 180.
- Ringformen der Erythrocyten II.
- Röntgenbestrahlungsbehandlung der Polycythämie 322.
- Röntgenstrahlen und Erythropoese 47.
- Rote, kernhaltige bei Erythroblastose 276.
- RUMPEL-LEEDESCHER Stauungsversuch 543, 558.
- RUMPEL-LEEDESCHES Phänomen bei SCHOENLEIN-HENOCHScher Purpura 586.
- Rundschädel bei konstitutionellem, hämolytischem Ikterus 234.
- Sättigungsindex 15.
- Säurebasengleichgewicht und Leukocytenverteilung 360.
- Salzsäure, antianämische Wirkung der 150.
- Saponinanämie 216.
- Sauerstoffmangeltheorie der Polycythämie 317.
- Sauerstoffverarmung 38.
- Sauerstoffzehrung 30.
- Schädelanomalien bei COOLEY-Anämie 265.
- Scharbock 576.
- SCHAUMANN-BOECKSche Krankheit 486ff.
- Schilddrüse und Erythropoese 43.
- Schistosomiasis 642.
- Schlangengiftbehandlung bei Hämophilie 551.
- Schleimhautnekrosen bei akuter Leukämie 434.
- Schnellfärbung von Blutausstrichen 351.
- SCHOENLEIN-HENOCHSche Purpura 583ff.
- —, Blutbefund 586.
- —, Pathogenese und Ätiologie 586.
- SCHOENLEIN-HENOCHSche Purpura, Symptomatologie 585.
- —, Therapie 587.
- SCHULTZsche Agranulocytose 627ff.
- Schwangerschaft und Leucocytenzahl 366.
- Schwangerschaftsanämie, essentielle hypochrome 135.
- , perniziöse 209.
- , toxisch-hämolytische 218.
- Schwangerschaftsperniciosa 209.
- Schwarzungen-Krankheit 216.
- Schweinemagen bei Perniciosa 200.
- Sedormidpurpura 569.
- Segmentkernige Leukocyten 326, 329.
- Serumeigenschaften der Blutgruppen 81.
- Serumeisen 25, 76.
- Serumeisenbestimmung 25.
- Serumeisenwerte bei essentieller hypochromer Anämie 132.
- Serumeiweißvermehrung bei Myelom 513.
- Serumkupfer 25.
- Sexualunterentwicklung bei hämolytischem Ikterus 233.
- Sichelzellen im Nativpräparat 263.
- Sichelzellenanämie 260ff.
- Sinusendothelzellen der Lymphdrüsen 349.
- Skeletveränderungen bei COOLEY-Anämie 267.
- Sklerose, skorbutische 578.
- Skorbut 576ff.
- , Ätiologie 579.
- , Anämie bei 578.
- , Diagnose 580.
- , klinisches Bild 576.
- , Pathogenese 579.
- , pathologische Anatomie 579.
- , Therapie 581.
- , Vorkommen 576.
- Sore mouth 160.
- Spätklorosen 123.
- Spasmus des Oesophagus bei Eisenmangelanämie 128.
- Speckgerinnsel 522.
- Speicherkrankheiten 493.
- Spenderauswahl 90.
- Spenderorganisation 90.
- Sphärischer Index 16.
- Splenektomie bei hämolytischem Ikterus 250.
- bei Morbus Werlhof 567ff.
- Splenocyten 343.
- Splenogramm 370.
- Splenomegalie, fibrös kongestive, kryptogenetische 621.
- Splenomegalien 654ff.
- Spontanremissionen bei Perniciosa 177.
- Spoon nails 128.
- Sporthämoglobinurie 297.
- Sprue 213.
- Stabformen 326.
- Stabkernige, neutrophile 329.
- Statistische Verteilung der Knochenmarkszellen 36.
- Status dysvascularis 590.
- varicosus 590.
- Sterkobilin 58, 59.
- Sternalmarkbefund bei hämolytischem Ikterus 239.
- bei myeloischer Leukämie 415.
- Sternalmarkpunktat bei hämolytischem Ikterus 240.
- Sternalpunktat 368.
- Sternalpunktion 35.
- Stomatitis bei akuter Leukämie 434.
- aphthosa bei Morbus Pfeiffer 385.
- scorbutica 578.
- Strahleneinwirkungen auf Erythropoese 47.
- Sulfanilamide 216.
- Tagesschwankungen der Leukocyten 369.
- Takata-Reaktion bei Myelom 513.
- TEICHMANNsche Krystalle 49.
- Teleangiektasie, hereditäre, hämorrhagische 589.
- Thermische Einflüsse auf Leukocytenzahl 367.
- Thioalbumin als antianämisches Mittel 149.
- Thrombasthenie, GLANZMANNsche 572.
- , symptomatische 574.
- Thrombin 523, 525.
- Thrombocyten 527ff., s. auch Blutplättchen und Plättchen.
- , Funktion 537.
- , Milzeinfluß 530.
- , Ovarieneinfluß 530.
- , Untergang 537.
- Thrombocytenabspaltung von den Megakaryocyten 536.
- Thrombocytenherkunft 530.
- Thrombocytenkrise bei Lebertherapie 182.
- Thrombocytenzählung 529.
- Thrombocytopenie 564.
- Thrombocytose, posthämorrhagische 100, 530.

- Thrombokinasen 523, 524.
 Thrombopathie, erbliche, Typus JÜRGENS 575.
 — —, Typus NAEGELI 575.
 —, konstitutionelle (WILLENBRAND und JÜRGENS) 574.
 Thrombopathien, erbliche 572 ff.
 Thrombopenia benigna 565.
 — splenica 571.
 Thrombopenie, aplastische 592.
 —, chronische 560.
 —, essentielle 556, 561, s. auch Morbus Werlhof.
 — bei Leukämie 571.
 —, maligne 565, 593 ff., s. auch Anämie aplastische und Panmyelopathie.
 —, splenopathische 571.
 Thrombopenien beim Infekt 571.
 — bei Knochenmarkserkrankungen 570 ff.
 —, symptomatische 569 ff.
 Thrombopenische Purpuraformen 555.
 Thromboplastin 524.
 Thrombosebereitschaft bei Polycythämie 308.
 Thromboseneigung bei Chlorose 118.
 Thrombosezeit 542.
 Thrombozym 524.
 Toluylendiamin 216.
 Toxintheorie der Perniciosa 184.
 Toxische Granulation 331.
 Transfundiertes Blut, Schicksal des 92.
 Transfusion, direkte 88.
 —, indirekte 89.
 Trichloräthylen 216.
 Tropenanämie, megalocytäre 215.
 Tüpfelung, basophile 11, 220.
 Tumoranämie, hypochrome 138.
 Tumorbildende Leukämieformen 443 ff.
 Tumorbildungen des RES 504.
 Tumoren, lymphadenotische 444.
 Tumorzellmark bei primärem Bronchialcarcinom 457.
 Turmschädel bei hämolytischem Ikterus 233, 234.
 Tyramin 216.
 Tyrosin 216.
 Überwindungsphase 373.
 Ulcera cruris bei hämolytischem Ikterus 233.
 Ulcusblutung, Bewegung der Leukocyten und Retikuloocyten und des Hämoglobins 100.
 —, täglicher Erythrocytenzuwachs 103.
 Ungefärbtes Blutpräparat 7.
 Untergruppen der Blutgruppe A 82.
 Unterschenkelgeschwüre bei Perniciosa 157.
 Untersuchungsmethoden 3.
 — zur Diagnostik der hämorrhagischen Diathesen 539.
 Urobilin 58, 71.
 — IXa 59.
 —, Entstehung 61.
 —, Resorption 66.
 Urobilinausscheidung 72.
 — bei Eisenmangelanämie 106.
 Urobilinbestimmung, Methodik 65.
 Urobilinbildung 69.
 Urobilinikterus 231.
 Urobilinmauerungsindex 72.
 Urobilinogen 60.
 Urobilinquotient 67.
 Urobilinzerstörung im Darm 68.
 Urochrom 62, 71.
 — A 62.
 — B 62.
 Uroerythrin 62, 72.
 Urogenitalbilharziose 644.
 Uveoparotitis 486 ff.
 Ventrikulographie, Wirkung auf Erythrocyten 41.
 Verdauungsleukocytose 369.
 Verdohämochromogene 54.
 Verteilungsverhältnisse der wichtigsten Stoffe im Blut 22.
 Viscosimeter 24.
 Viscosimetrie 24.
 Vitalgranulierte Erythrocyten 30.
 Vitamin B-Komplex 187.
 — B-Mangelerkrankungen 213.
 — C, antianämische Wirkung 150.
 — C-Defizit 580.
 — C-Formel 580.
 — C-Gehalt der Nahrungsmittel 581.
 — C-Mangeladynamie 580.
 — C-Normalbedarf 580.
 — K beim Gerinnungsvorgang 524.
 — K-Mangel 555.
 — K-Mangelhämorrhagien 553.
 — K-Vorkommen, chemische Formel 556.
 — K-Wirkung bei Melaena neonatorum 554.
 Vitamine und Erythropoese 46.
 Vitamineinflüsse auf Leukocytenregulation 361.
 Volumenindex 15.
 Volumenregulierung 99.
 Vorderhornläsionen bei Perniciosa 165.
 Vorprobe, biologische 83.
 Weiße Blutkörperchen 323 ff.
 Weißes Blutbild bei Perniciosa 171.
 WHIPPLEsche Theorie, Kritik 69.
 Wochenbett und Leukocytenzahl 370.
 Wucheria bancrofti 647.
 Wurmanämie, hypochrome 138.
 Zählkammer 3.
 Zählung der Leukocyten 352.
 Zellanämie 104.
 Zellbildung bei Anämien 221.
 Zelldicke bei Eisenmangelanämien 104.
 Zellreaktion, eosinophile 376.
 Zellvolumen bei Eisenmangelanämie 104.
 Zentrale Regulation der Erythropoese 41.
 Ziegenmilchanämie, hyperchrome 215.
 Zöliakie 213.
 Zunge, atrophische 128, 159.

DIE MEDIZINISCHE WELT

SCHRIFTFÜHRUNG:
PROFESSOR DR.
VICTOR SCHILLING
DR. A. SCHWARZKOPF

ÄRZTLICHE WOCHENSCHRIFT

VERLAG: DIE MEDIZINISCHE WELT W. MANNSTAEDT & CO. — BERLIN SW 11

Über sekundäre perniciöse Anaemie

Primarius Dr. A. SCHNEIDERBAUR,

Vorstand der II. Med. Abteilung des Versorgungsheims
der Stadt Wien-Lainz

Seitdem durch die grundlegenden Untersuchungsergebnisse *Castles* gezeigt ist, daß im Mittelpunkt des Krankheitsgeschehens der perniciösen Anaemie die Magenschleimhaut steht, die unter normalen Umständen den *intrinsic factor* abscheidet, der dann durch Einwirkung auf den in gewissen Nahrungsmitteln enthaltenen *extrinsic factor* das Antiper-niciosaprinzip erzeugt, das in der Leber gestapelt und im Bedarfsfalle ans Knochenmark abgegeben wird, ist die Frage nach den Ursachen, welche die Einstellung der Absonderung des *Castleschen* Prinzips bewirken, in den Vordergrund des Interesses gerückt. Diese Frage verdient unsere gesteigerte Aufmerksamkeit, besonders in Rücksicht auf die Lehre *Naegelis* von der pathogenetischen und klinischen Einheit, aber aetiologischen Vielheit der Perniciosa. Die Begriffsbestimmung der Perniciosa macht daher das Studium der aetiologischen Momente erforderlich. Nachdem die Pathogenese der perniciösen Anaemie heute soweit klarliegt, ist die Bedeutung der aetiologischen Momente bzw. „der auslösenden Teilfaktoren“ heute in geändertem Sinne aufzufassen. Es handelt sich bei der Anerkennung eines „auslösenden Teilfaktors“ der Perniciosa fast ausschließlich um die Frage der möglichen Schädigung des Sekretionsapparates der Magenschleimhaut durch ihn. Auf Grund dieser neuen Lehre über die Entstehungsweise der perniciösen Anaemie wird man erwarten dürfen, daß es verschiedene, teils noch

unbekannte Ursachen für eine Störung bzw. Einstellung der Absonderung des *Castleschen* Prinzips von der Magenschleimhaut geben wird. Die Rolle eines bereits bestehenden Grundleidens im Krankheitsgeschehen einer Perniciosa erscheint dadurch in neuem Licht, die Frage nach der Möglichkeit eines ursächlichen Zusammenhanges zwischen vorhandener Krankheit und einer dabei in Erscheinung tretenden Perniciosa erhält eine breitere Grundlage, der Begriff der „auslösenden Teilfaktoren“ muß daher naturgemäß eine Erweiterung erfahren. Die Einengung des Begriffes der „auslösenden Teilfaktoren“ im *Naegelischen* Sinne verliert hiermit ihre Berechtigung. Die Lehre von der sekundären perniziösen Anaemie auf dem Boden einer bereits bestehenden Grundkrankheit gewinnt eine feste und sichere Grundlage. Neben der primären (früher „kryptogenetischen“) perniziösen Anaemie, bei der ererbte, konstitutionelle Momente eine Hauptrolle spielen, sind auch sekundäre Formen zu unterscheiden, bei denen der auslösende Teilfaktor als mittelbare Ursache der Entstehung der perniziösen Anaemie klar zutage liegt. Die *Castleschen* Forschungsergebnisse dürften geeignet sein, eine endgültige Klärung und einheitliche Auffassung in dieser bemerkenswerten kausalen Krankheitsbeziehung herbeizuführen.

Bei grundsätzlicher Anerkennung der *Naegelischen* Lehre von der aetiologischen Vielheit der Perniciosa werden wir bei gleichzeitiger Heranziehung und Verwertung der *Castleschen* Befunde genaueren Einblick in die innigen Wechselbeziehungen zwischen Grundleiden als mittelbar „auslösendem Teilfaktor“ und Anaemia perniciosa erhalten. Das Interesse für diese Zusammenhänge war immer sehr rege, hat aber auf Grund der *Castleschen* Forschungsergebnisse neuen Antrieb erhalten. Die erhöhte Bedeutung, die man dieser gegenseitigen Beeinflussung beimißt, erhellt aus der neuerlichen ausführlichen Mitteilung einschlägiger klinischer Beobachtungen.

Das Auftreten einer Perniciosa im Verlaufe von bestimmten Erkrankungen verdient aber nicht nur vom Standpunkt der neuen Lehre über das *Castlesche* Prinzip unser besonderes Interesse, sondern auch aus allgemeinen medizinischen Gründen, wissen wir doch auf Grund von klinischen Erfahrungen, daß jede Krankheit, mag sie akut oder chronisch verlaufen, leicht oder schwer sein, die Reaktionslage des Individuums für gleichzeitig bestehende oder später auftretende andere Erkrankungen beeinflußt. Es vermag also ein Krankheitsvorgang auch einen Einfluß auf die Krankheits-

ursache eines anderen Leidens auszuüben. Auf diese Weise entsteht eine Fülle teils ein-, teils gegenseitiger Krankheitsbeeinflussungen: von besonderer Bedeutung sind aber diejenigen, bei denen die Entwicklung einer zweiten Erkrankung verursacht oder gefördert wird (positive Syntropie nach *Pfaundler*).

Je mehr derartige Krankheitszusammenhänge beachtet werden, desto häufiger und klarer wird auch die ursächliche Bedeutung eines primären Leidens für die Entwicklung einer zweiten Erkrankung zutage treten. Die Kenntnisse des ursächlichen Einflusses eines Grundleidens für die Pathogenese der sekundären perniziösen Anaemie entstammt vorwiegend der unmittelbaren klinischen Beobachtung des einzelnen Krankheitsfalles. Es soll daher im folgenden die allgemeine Bedeutung eines Grundleidens für die Entstehung der perniziösen Anaemie und das Zustandekommen dieses Krankheitseinflusses an der Hand von klinischen Beobachtungen erörtert werden.

Graviditätsperniciosa

Die ersten Beobachtungen dieser Aetiologie stammen von *Lebert, Gusserow* (1871). Besonders hat sich *Naegeli* um die Klärung des ursächlichen Zusammenhanges dieser beiden Prozesse verdient gemacht. Die Frage, ob es in der Gravidität eine echte Perniciosa mit einem Entstehungsmechanismus wie bei der primären perniziösen Anaemie gibt, kann heute nach den Untersuchungsergebnissen von *Strauss* und *Castle* endgültig bejaht werden. *Strauss* und *Castle* stellten bei der Schwangerschaftsperniciosa gleichfalls ein Fehlen des intrinsic factor fest. Nach diesen Autoren ist während der Gravidität die Pepsin-Salzsäure-Sekretion oft verringert, ebenso versiegt die Absonderung des Haemopoietins. Nach der Entbindung treten wieder normale Verhältnisse ein. Die Schwangerschaftsperniciosa kann sich wohl wiederholen, doch ist dies auch oft nicht der Fall (*Naegeli, Wilkinson*). Wenn es auch nicht ganz klar ersichtlich ist, auf welche Weise die Gravidität die Sekretion des intrinsic factor hemmt — es werden hierfür „Schwangerschaftstoxine“ angeschuldigt —, so ist doch die Gravidität als mittelbar auslösender Faktor heute allgemein anerkannt. Neuerdings lieferten *Schumann, Kumagai* und *Shimizu* Beiträge zur Kenntnis der Anaemia perniciosa gravidarum et purperarum.

Botriocephalusperniciosa

Eine weitere Gruppe der sekundären perniziösen Anaemie stellt die Botriocephalusperniciosa dar. Die durch diesen

Bandwurm (auch andere Bandwürmer, wie z. B. *Taenia saginata*, *Trichocephalus dispar*, *Ankylostomum duodenale*, haben in ganz seltenen Fällen dieselbe Wirkung) verursachte Anaemie besitzt alle objektiven klinischen und haematologischen Zeichen einer Perniciosa. Das Zusammentreffen von Botriocephalusträger und pernicioser Anaemie ist kein zufälliges, da meist nach Abtreibung des Wurmes Dauerheilung eintritt. Wenn auch meines Wissens über die Absonderung des Haemopoietins bei der Botriocephalusperniciosa bisher noch keine Angabe bekanntgeworden ist, so darf vielleicht zur Erklärung der ursächlichen Krankheitsbeziehung dieser beiden Zustände die öfters beobachtete Erscheinung dienen, daß bei den Botriocephalusträgern häufig eine Achylie des Magens vorliegt, nach Entfernung des Wurmes aber wieder freie Salzsäure im Magensaft auftritt. Es ist daher naheliegend, hier eine Parallele zur Absonderung des *Castleschen* Prinzips zu ziehen (*Heilmeyer*). Es darf also mit größter Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß die Entwicklung der Botriocephalusperniciosa ebenfalls durch eine Schädigung derjenigen Magenschleimhautpartien verursacht wird, die das Haemopoietin sezernieren.

Perniciosa bei Sklerodermie

Über Blutveränderungen bei Sklerodermie findet sich im älteren Schrifttum bei *Dinkler* eine Anaemie mit hohem Farbeindex angeführt. Im Jahre 1914 berichtete *Decastello* über einen Fall von pernicioser Anaemie mit tabiformer Rückenmarkerkrankung, bei dem sich zwei Monate nach der Splenektomie, die zu therapeutischen Zwecken vorgenommen wurde, eine diffuse Sklerodermie entwickelte. Dieser Fall ist wohl der symptomatischen Form der Sklerodermie zuzurechnen, wissen wir doch, daß häufig bei organischen Nervenkrankheiten eine symptomatische Sklerodermie aufzutreten pflegt (*Schultze*, *Senator*, *Fremy*, *Schlesinger* usw.). Von *L. Berger* liegt eine Beobachtung über hyperchrome Anaemie mit funikulärer Myelose — dabei keine Zeichen einer Perniciosa — und Sklerodermie vor. *L. Berger* vermutet einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Anaemie und Sklerodermie, wenngleich aus seiner Mitteilung die zeitliche Aufeinanderfolge dieser beiden Krankheitszustände nicht klar ersichtlich ist. Über die Entwicklung einer Perniciosa bei Sklerodermie berichten *Curschmann* (1937) und *Schneiderbauer* (1938). In einem Fall *Curschmanns* entwickelte sich die perniciose Anaemie bei einer 39jährigen Kranken nach ungefähr 10- bis 12jährigem Bestand der

Sklerodermie, im zweiten Fall *Curschmanns* wurde eine 59jährige Kranke fast gleichzeitig mit dem Auftreten der Sklerodermie von einer Perniciosa befallen. *Schneiderbauer* konnte das Auftreten einer Perniciosa bei einer 66jährigen Sklerodermiekranken beobachten. Auch diese Kranke war schon 10 Jahre mit der Sklerodermie behaftet. *Curschmann* erblickt in dem Auftreten einer Perniciosa im Verlaufe einer Sklerodermie die wichtigste Komplikation dieser Erkrankung, *Schneiderbauer* bespricht und bejaht die Möglichkeit eines inneren Zusammenhanges dieser beiden Erkrankungen. Wenn wir uns bemühen, die beiden Erkrankungen in ihrer ursächlichen Krankheitsbeziehung zu betrachten, so kommt folgende Möglichkeit in Frage: Wir wissen heute, daß die Sklerodermie sich nicht nur auf die Haut und die Muskeln, sondern auch auf andere Gewebe und Organe erstrecken kann. Inwieweit auch die inneren Organe dem Einfluß der Krankheit unterliegen, darüber sind wir noch nicht genau unterrichtet. Immerhin besteht aber nach einigen pathologischen Befunden kein Zweifel, daß auch in den inneren Organen ein sklerosierender und atrophisierender, der Hautaffektion ähnlicher Prozeß zur Ausbildung kommen kann. Klinisch wird es nicht immer leicht und bisweilen auch ganz unmöglich sein, diese Symptome von denen zu unterscheiden, die sekundär durch die Krankheit bedingt sind. Es ist daher die Annahme der Fortsetzung des atrophisierenden Prozesses der Sklerodermie auf die Magenschleimhaut oder einer sekundären Veränderung der Magenschleimhaut (Gastritis chronica) als unspezifische Folge im Krankheitsgeschehen der Sklerodermie berechtigt. Die Folge davon ist die völlige Einstellung der sekretorischen Funktion der Magenschleimhaut; mithin hört auch die Absonderung des *Castleschen* Prinzips auf. Das Vorkommen einer Perniciosa bei Sklerodermie kann daher als durch das Grundleiden bedingt angesehen werden.

Perniciöse Anaemie bei infektiös-toxischen Prozessen

Unter den auslösenden Teilfaktoren der sekundären perniziösen Anaemie wird im Schrifttum immer wieder die Lues besonders erwähnt. In den letzten Jahren ist die aetiologische Rolle der Lues allerdings wieder sehr umstritten. Die ersten derartigen Beobachtungen stammen von *Fr. Müller*. Es waren dies Perniciosakranke, bei denen aber nur in der entfernten Anamnese einmal Lues vorgekommen ist. *Naegeli* beobachtete eine Perniciosa bei gleichzeitiger schwerer ter-

tiärer Lues. Unter antiluetischer Behandlung trat Heilung der Perniciosa ein. Über gleichzeitiges Vorkommen von Lues und Perniciosa berichteten ferner *Roth, Labbe, Sabrazes, Sauvage, Blumenthal, Weichsel, Gram, Spiethoff*. Besonders *Hoff* spricht sich für die Lues als häufige Ursache der Perniciosa aus, indem er acht schwerste perniciöse Anaemien bei Lues mitteilt, alle mit Megalocyten und hohem Färbeindex und auch sonst typischen Blutbildern. *Jagic* und *Klima* halten einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Lues und Perniciosa für sehr wahrscheinlich. *Strümpell, Noorden, Domarus, Morawitz* und *Seydérhelm* bezeichnen einen allfälligen aetiologischen Zusammenhang zwischen Lues und perniciosöser Anaemie als Seltenheit, eine Ansicht, der wir auf Grund unserer Erfahrungen beipflichten möchten. *Heilmeyer, Gänszlen, Meulengracht* betonen neuerdings, daß sie keine Perniciosa als Folge einer Lues je gesehen hätten. Auch *Winterfeld* vertritt einen ablehnenden Standpunkt. Wir verfügen über zwei Fälle von echter perniciosöser Anaemie bei Lues, wo die Frage eines ursächlichen Zusammenhanges zwischen diesen beiden Erkrankungen zu entscheiden war. In einem Fall handelte es sich um eine 78jährige Perniciosakranke mit komplett positiver *Wassermannscher* Reaktion, allerdings ohne Zeichen einer Organlues, was auch durch die Obduktion bestätigt wurde. In dem zweiten Fall bestand eine klinisch und röntgenologisch nachweisbare Mesaortitis luica bei einer 45jährigen Perniciosakranken. In beiden Fällen brachte eine kombinierte antiluetische Behandlung nicht die geringste Besserung des Blutbildes, im ersten Fall trat eher ein Verschlechterung auf die antiluetische Behandlung ein. Erst durch die Lebertherapie wurde der gewünschte Erfolg erzielt. Es ist hier die Frage zu beantworten, ob in diesen Fällen, wo die spezifische Behandlung gänzlich versagte, die Annahme eines ursächlichen Zusammenhanges überhaupt berechtigt ist, da doch nur in der erfolgreichen antiluetischen Behandlung der Beweis für die ursächliche Bedeutung der Lues erblickt wird. Von den meisten Autoren wird auch die Lues als aetiologischer Faktor bei Erfolglosigkeit der antiluetischen Therapie in Abrede gestellt. Daß dieser Standpunkt nicht völlig richtig sein kann, möge folgender Vergleich zeigen: Die *Tabes dorsalis* und die *progressive Paralyse* sind zweifellos Folgen der Lues, und beide Erkrankungen sind durch die antiluetische Behandlung nicht heilbar. Es ist daher die Forderung nach therapeutischer Beeinflussung der Perniciosa mit antiluetischer Behandlung bei der Frage der Anerkennung der Lues

als auslösendes Teilmoment keine *conditio sine qua non*. Zu berücksichtigen ist weiter, daß die Lues als Allgemein-erkrankung generelle, oft klinisch nicht eindeutig faßbare Schädigungen der Organfunktionen verursacht und somit aetiologisch infolge allfälliger Schädigung des Sekretionsapparates des Magens mit größter Wahrscheinlichkeit in Betracht kommt.

Auch die Tuberkulose wurde als Ursache von Perniciosa im älteren Schrifttum öfters beschuldigt. Überzeugende Befunde fehlten aber bis jetzt hierfür. *Fingerhut* hat aus der *Naegelischen Klinik* einen Fall von schwerster pernicioso-ähnlicher Anaemie veröffentlicht mit vielen Makrocyten und erhöhtem Färbeindex bei schwerster Lungen- und Darm-tuberkulose. Diese Anaemie verlief aber nicht progredient, bot stets sehr viele, schwer pathologische Neutrophile und viel Monocyten, aber keine Megalocyten. Einen einwandfreien Fall von Perniciosa bei Lungen- und Hilusdrüsen-tuberkulose mit Obduktionsdiagnose hat *Schneiderbauer* beschrieben und einen ursächlichen Zusammenhang der beiden Prozesse in Erwägung gezogen. Das klinische Symptomenbild der Perniciosa war dabei vollständig. An dieser Stelle ist der Hinweis auf die klinisch bekannte Tatsache notwendig, daß die Anaemia perniciosa und die Tuberkulose äußerst selten nebeneinander angetroffen werden (*Barron, Schaumann und Salgmann, Mathias, Levin, Diaballa, Gulland und Goodall, Bacmeister*), ja, daß sich die beiden Erkrankungen gegenseitig förmlich ausschließen (*Ortner*). Daß hier jedoch nicht von einer biologischen Gesetzmäßigkeit gesprochen werden kann, beweist eben diese Beobachtung, ferner die Mitteilung von *L. Berger*, der im Finalstadium einer Perniciosa aus obsoleten Lungenherden eine miliare Aussaat in alle Organe auftreten sah.

Als ein weiteres Beispiel für einen infektiös-toxischen Prozeß als Ursache einer Perniciosa diene der Bericht *Schneiderbauers* über drei Fälle von primär chronischer, deformierender Polyarthrit, in deren Verlauf sich nach bereits jahrelangem Bestehen dieses Leidens das Vollbild einer echten perniciosösen Anaemie mit allen objektiven klinischen und haematologischen Zeichen hierfür entwickelte. In einem dieser Fälle ist das Auftreten der Perniciosa im unmittelbarsten Anschluß an eine akute Verschlimmerung des Gelenkleidens besonders hervorhebenswert, so daß vielleicht in diesem Fall schon aus dem post hoc auf ein propter hoc geschlossen werden darf. Auch bei *Meulengracht* findet sich ganz verstreut in einer Arbeit die Angabe, daß er sechsmal

perniciöse Anaemie bei Kranken mit verschiedenen Formen von chronischer Polyarthrits beobachtete.

Auch bei Malaria wurde wiederholt perniciöse Anaemie beobachtet. Bereits im Jahre 1896 gibt *Grawitz* seiner Meinung dahin Ausdruck, daß schwerste Fälle von Malaria durchaus unter dem Bilde der perniciösen Anaemie zum Tode führen können. In *Nothnagels Handbuch* meint *Mannaberg*, daß progressive perniciöse Anaemie im Gefolge der Malaria wiederholt gesehen wurde und mit dieser in Zusammenhang gebracht werden könne. *Ewing* fand unter 600 Malariafällen in etwa 3% ein perniciös-anaemisches Blutbild. Ein besonders lehrreicher Fall wurde von *Risak* beschrieben: er konnte bei achtjähriger klinischer Beobachtung bei einem Fall von chronischer Malaria zunächst das Auftreten einer sekundären Anaemie nachweisen, welche im Zusammenhang mit den immer wiederkehrenden Rezidiven schließlich und endlich sich zum Vollbild der perniciösen Anaemie entwickelte. In diesem Falle zeigt sich in besonders klarer Weise der ursächliche Einfluß der infektiös-toxischen Noxe der Malaria auf die Entstehung der Perniciosa.

Daß auch unspezifische Infektionen unter Umständen als auslösende Ursache einer Perniciosa in Betracht kommen können, geht aus den Ausführungen von *A. Vedder* hervor, der in seiner Abhandlung zur Pathogenese der perniciösen Anaemie die Tatsache erwähnt, daß öfters chronische Infektionen, z. B. *Pyelitis chronica*, vorangehen können. In diesem Zusammenhang ist eine Beobachtung *Risaks* erwähnenswert: es handelte sich um einen Fall von chronischer Infektion der Harnwege mit einem haemolysierenden Colistamm und perniciöser Anaemie. Bei Aufflackern der Infektion trat eine deutliche Verschlechterung des Blutbildes in Erscheinung. Erst bei urologischer Behandlung erholte sich Patient vollständig, und auch das Blutbild wurde dadurch gebessert.

Der Beweis, daß diese angeführten infektiös-toxischen Krankheitsprozesse als ursächliches Teilmoment der perniciösen Anaemie tatsächlich in Frage kommen, läßt sich mit größter Wahrscheinlichkeit erbringen. Vor allem wäre darauf hinzuweisen, daß die perniciöse Anaemie durchwegs nach längerem, oft erst nach jahrelangem Bestehen der Grundkrankheit auftrat. Es wäre somit vom klinischen Standpunkt ein scheinbar verständlicher kausaler Zusammenhang zwischen diesen Erkrankungen und der Perniciosa geschaffen. Ist also ein zufälliges Zusammentreffen durch diesen Umstand höchst unwahrscheinlich, so lassen die Überlegungen über die Art und Weise der Perniciosa-auslösenden Wirkung

der genannten Prozesse unsere Annahme einer ursächlichen Krankheitsbeziehung in diesen Fällen als hinreichend gerechtfertigt erscheinen.

Es ist bekannt, daß sich bei der Perniciosa meist eine histaminrefraktäre Achylia gastrica findet. Es ist aber wichtig, hierbei daran zu erinnern, daß die Achylie den übrigen Perniciosasymptomen oft lange Zeit vorausgehen kann. Durch diese Tatsache gewinnt der Nachweis der Achylia gastrica für die Frage der ursächlichen Bedeutung eines bestehenden Leidens als auslösendes Teilmoment einer Perniciosa neuerdings erhöhte Bedeutung; gilt es doch als erwiesen, daß dem Ausfall der sekretorischen Funktion des Magens eine Atrophie der Schleimhaut zugrunde liegt. Nach *Knud Faber* usw. sind die Befunde von Atrophie der Magenschleimhaut auf Wirkungen und Folgezustände einer chronischen Gastritis zu beziehen. Es ist somit die nachgewiesene Magenachylie für das Bestehen einer chronischen Gastritis beweiskräftig. Die chronische Gastritis kann sowohl als selbständiges Leiden bestehen, als auch mit anderen Krankheiten zusammen (sekundäre Gastritis), wie Lungentuberkulose, Amyloidose, Nephritis, Lues, Diabetes, Basedow, Dysenterie, Polyarthritus usw. Die Entstehung dieser sekundären chronischen Gastritis erfolgt offenbar auf haematogenem Wege. Durch die sekundäre chronische Gastritis, die in der vorhandenen Magenachylie dieser Fälle ihren Ausdruck findet, kam es zur Zerstörung der Salzsäure- und Fermentproduktion. Der chronische Entzündungsprozeß des Magens ist mithin auch verantwortlich für das Ausbleiben der Sekretion des *Castleschen* Prinzips in diesen angeführten Beobachtungen. Die Untersuchungsergebnisse von *Lühr* und *Gülzow* bedeuten neuerdings eine Stütze für die Auffassung, daß die Atrophie der Magenschleimhaut bei der Perniciosa entzündlichen Ursprungs sei. Die Mitteilungen *Schneiderbaurs* sind noch dazu von besonderem Wert, weil in seinen Beobachtungen das Fehlen des *Castle-Prinzips* mittels der Ratten-Reticulocyten-Reaktion objektiv erwiesen wurde.

Perniciöse Anaemie bei Magen-Darmerkrankungen

Über das Zusammentreffen von perniciöser Anaemie mit einem Magencarcinom ist im Schrifttum wiederholt berichtet worden. Bei genauer Durchsicht der Berichte lassen sich zwei diesbezügliche vollkommen getrennte Gruppen feststellen: Auf der einen Seite handelt es sich um Fälle, bei denen die perniciöse Anaemie monate- bzw. jahrelang sowohl

klinisch als auch haematologisch feststand, der sich dann im Laufe der Zeit ein Magencarcinom zugesellte, dessen Echtheit durch den klinischen und histologischen Befund gesichert war (Bloch, Brandes, H. Curschmann, Fleischhacker und Klima, Grill, Hurst, Meythaller und Petrich, Rink, Roller, Thiel, Sonnenfeld, Weib, Weinberg). Von diesen Fällen soll hier nicht weiter die Rede sein. Besonders soll aber die zweite Gruppe von derartigen Fällen besprochen werden, bei denen beide Krankheitsbilder als gleichzeitig aufgetreten mitgeteilt werden bzw. bei denen bei der Leichenöffnung eines an Perniciosa Verstorbenen der „Zufallsbefund“ eines Magencarcinoms erhoben wurde. In diesen Fällen ist die Frage nach einem ursächlichen Zusammenhang dieser beiden Erkrankungen natürlich sehr naheliegend und von größtem Interesse. Eine eigene solche Beobachtung sei im folgenden hier mitgeteilt:

B. L., 63jährige Kranke, Familienanamnese belanglos. Seit 2 Jahren fiel der Umgebung die zunehmende Blässe und Hinfälligkeit auf; dabei magerte die Kranke stark ab. Zeitweise traten Durchfälle auf. Status præsens: Haut und sichtbare Schleimhäute sehr blaß, subikterisches Kolorit, schlechter Ernährungszustand, inspiratorische Dyspnoe, mäßige Oedeme beider unterer Extremitäten; Pupillen: mittelweit, gleich, rund, zentriert, reagieren mäßig auf Licht und Akkomodation; auch die übrigen Reflexe sämtlich schwach auslösbar. Zunge: glatte Oberfläche. Die perkutorische und auskultatorische Untersuchung der Lunge ergibt den Befund eines Emphysems. Cor: Iktus im 5. linken Interkostalraum, zwei Querfinger außerhalb der Medioklaviakularlinie, leicht hebend und verbreitert; Herzdämpfung nach beiden Seiten geringgradig verbreitert, auskultatorisch über allen Ostien akzidentelles systolisches Geräusch, sonst dumpfe leise Herztöne. Puls: aequal, synchron, rhythmisch. Frequenz: 120, Blutdruck: (RR) 120—60; Hepar: o. B. Lien: perkutorisch vergrößert, nicht palpabel. Röntgenuntersuchung und Ausheberung des Magens wegen allgemeiner Schwäche nicht durchführbar. Blutbefund: Erythrocyten: 580 000, korrig. Sahli 20, F.I.: 1,45, Leukocyten: 4500, Differenzialzählung: Segment. 57 % (2565), Unsegment. 5 % (225), Eosinophile: 0, Monocyten: 3 % (125), Lymphocyten 35 % (1575), Thrombocyten: 40 000. Im roten Blutbild Poikolocytose, Anisocytose im Sinne der Makrocytose, reichlich Megalocyten, vereinzelt Erythroblasten und Megaloblasten, Polychromasie, basophil getüpfelte Erythrocyten. Im Harn ist Urobilinogen vermehrt, im Serum indirektes Bilirubin prompt positiv. Therapie: zwei Bluttransfusionen, parenterale Lebertherapie (Pernämon forte). Unter dem Einfluß der Lebertherapie kam es zum Anstieg der Retikulocyten von 10 auf 95 %/oo. Die Erythrocyten betragen am 12. Tage der Behandlung 1 870 000. Es traten dann bronchopneumonische Herde im rechten Unterlappen auf, denen dann die Kranke einige Tage später erlag. Die Leichenöffnung ergab folgende Befunde: Schwere allgemeine Anaemie, rotes Knochenmark, Arteriosklerose der Nieren, exzentrische Hyperthrophie beider Herzventrikel, nußgroßes Carcinom an der kleinen Magenkurvatur, auf der Schnittfläche der Leber zwei kirschengroße Krebsmetastasen, keine Knochenmetastasen, im Knochenmarkausstrich reichlich Normoblasten, ferner einwandfreie Megaloblasten sowie reichlich Myelocyten. Das

Magencarcinom erwies sich bei der histologischen Untersuchung als ein Adenocarcinom.

Die Richtigkeit der Diagnose in diesem Falle kann nicht in Zweifel gezogen werden. Das fast gleichzeitige Auftreten der Perniciosa und des Magencarcinoms ist durch die Anamnese hinlänglich sichergestellt. Gleiche Beobachtungen finden sich auch im Schrifttum (*Lubarsch, Lazarus, Bloch, Engel, Zadek, Hirschfeld, Scott, Roller, Fleischhacker und Klima, Porges*). Bei dem *Noordenschen* Fall, der vielfach im Schrifttum zitiert wird, lag außer dem Magencarcinom eine schwere Lues vor, so daß er für diese Fragestellung nicht verwertbar ist. Außerdem wurde in diesem Fall nicht einmal ein hyperchromes Blutbild festgestellt. Auch der Fall *Nauer* ist nicht ganz einwandfrei. Der Fall *Dünner* scheidet von der Diskussion infolge nachgewiesener Knochenmetastasen aus. Es ist eine alte Streitfrage, ob das Magencarcinom imstande ist, das Krankheitsbild einer perniziösen Anaemie auszulösen. *Naegeli* stellt diese Möglichkeit entschieden in Abrede. Nur bei gleichzeitig vorhandenen ausgedehnten Knochenmarkmetastasen könne nach *Naegelis* Ansicht der für die perniziöse Anaemie charakteristische embryonale Typus der Erythropoese stark in den Vordergrund treten. *Heinrichsdorff, Lazarus, Hirschfeld, Norden* halten es unter Umständen für möglich, daß das Magencarcinom auch einmal das charakteristische Bild der perniziösen Anaemie hervorrufen könne. *Bloch, Scott* und besonders *Türk* betonen, daß man ein zufälliges Zusammentreffen annehmen muß. *Lubarsch, Engel, Zadek* sind der Ansicht, daß in ihren Fällen dem Carcinom eine aetiologische Bedeutung nicht abgesprochen werden kann. Der zeitliche Zusammenhang der klinischen Feststellung beider Erkrankungen ist bei diesen Beobachtungen, wie dies auch neuerdings unser Fall zeigt, ein so enger, daß die Frage nach der ursächlichen Rolle des Magencarcinoms für die Perniciosaaentstehung völlig berechtigt ist.

Zur Erklärung eines genetischen Zusammenhanges können wir uns folgender Überlegungen bedienen: Wir wissen, daß die Anacidität bei Magencarcinom schon viele Jahre vor Auftreten der Krebserkrankung in vielen Fällen nachgewiesen werden konnte. Die Anacidität bei Carcinom ist nach neueren Untersuchungen ein Symptom der Gastritis der Korpuschleimhaut. Auch bei der Perniciosa ist lange vor Ausbruch dieser Krankheit eine Achylie festzustellen, die ebenfalls einer Gastritis entspricht. Bei der chronischen Gastritis und auch bei bereits nachgewiesener Perniciosa finden wir ja nicht

selten polypöse und adenomatöse Wucherungen (*Haring* u. a.) und Auftreten von Darmepithel und Darmdrüsen mitten in der Magenschleimhaut. Auch heterotrope Epithelproliferationen mit Durchbrechung der Muscularis mucosa sind beschrieben worden. Nach *Aschoff* ist es allerdings noch nicht entschieden, ob solche Epithelwucherungen bereits als maligne beziehungsweise als praecanceröse Veränderungen aufzufassen sind. Die entzündlichen Reize der Gastritis sollen aber begünstigend auf die Weiterentwicklung solcher polypöser und adenomatöser Gebilde zu malignen Geschwülsten einwirken. Es wäre also die Gastritis der Boden, auf dem es zum Krebswachstum kommt, und gleichzeitig auch die Ursache der Entwicklung der Perniciosa infolge Ausfall der Produktion des *Castleschen* Prinzips. Das gelegentliche Zusammentreffen von Perniciosa und Magencarcinom wäre daher verständlich. Die Perniciosa hätte aber dann in diesen Fällen nicht sekundären Charakter, weil nicht im Anschluß an das Magencarcinom entstanden, sondern weil gleichzeitig mit ihm aufgetreten. Man dürfte aber, streng genommen, nur dann von einer sekundären Perniciosa bei Magencarcinom sprechen, wenn erst das Carcinomwachstum selbst die durch die bereits vorausgegangene Gastritis herabgesetzte sekretorische Funktion der Magenschleimhaut so weit verringert, daß auch die Absonderung des *Castleschen* Prinzips aufhört. Diese Abgrenzung wird aber im Einzelfall schwerlich durchzuführen sein. Eine derartige krebsige Infiltration mit einer derartigen schweren Funktionsstörung der Magenschleimhaut müßte aber außerdem schon sehr ausgedehnt sein, was aber immerhin eine Seltenheit darstellt. Noch dazu handelt es sich in diesen Fällen fast durchwegs um kleine Magencarcinome, die meist bei Lebzeiten gar nicht erkannt wurden. Die carcinomatöse Infiltration ist wahrscheinlich nur in Ausnahmefällen die Ursache für das Versiegen der Sekretion des Haemopitins. In denjenigen Fällen, wo der Tumor exulcerierte, mögen vielleicht Fäulnisprozesse die Magenschleimhaut toxisch derart geschädigt haben, so daß eine Perniciosa zur Entwicklung kommen konnte. Ein bindender Beweis für die ursächliche Bedeutung des Magencarcinoms als auslösender Faktor für die Perniciosaentstehung wäre dann erbracht, wenn die Perniciosa nach Radikaloperation des Carcinoms ausheilte. Wenn auch die Art der Rolle des Magencarcinoms für die Perniciosa noch nicht mit Sicherheit entschieden werden kann, so sind doch höchstwahrscheinlich zwischen beiden Erkrankungen tiefere Bindungen vorhanden, als daß ein bloß zufälliges Zusammentreffen angenommen werden könnte.

Klarer und eindeutiger liegen die Verhältnisse bei denjenigen Fällen von Perniciosa, die nach operativen Eingriffen am Magen zur Entwicklung kommen. Es ist bekannt, daß nach ausgedehnten Magenresektionen Anaemie eintreten kann, die manchmal den Charakter der Perniciosa annehmen kann. Eine darauf hinweisende Veröffentlichung stammt von *Moynihan* (1911) über einen Fall von schwerer perniziöser Anaemie nach völliger Magenresektion, die wegen Carcinom ausgeführt wurde. *Hartmann* berichtet über einen Fall von Gastrektomie, bei dem sich eine perniziöse Anaemie einstellte. Ein weiterer derartiger Fall stammt von *Ellis*. *Davidson* beschreibt einen Fall von perniziöser Anaemie, die zwei Jahre nach Gastroenterostomie auftrat, die wegen durchbrochenem Ulcus duodeni vorgenommen worden war, ohne allerdings einen Zusammenhang zu betonen. *Dennig* teilt einen Fall mit, wo acht Jahre nach Totalresektion des Magens wegen eines Geschwürs eine perniziöse Anaemie auftrat, und etwas später berichtete *Hochrein* über zwei Fälle, von denen einmal acht Jahre nach Magenresektion wegen Carcinom eine typische Perniciosa auftrat, während bei dem anderen eine allerdings hypochrome Anaemie, aber doch mit einigen Zeichen für Perniciosa neun Jahre nach Magenresektion wegen Magen- und Zwölffingerdarmgeschwür sich entwickelte. Dazu tritt der Fall von *Scheidel*, wo eine Perniciosa sechs Jahre nach Resektion wegen Ulcus, und der Fall von *L. Berger*, wo zehn Jahre nach Resektion wegen Carcinom eine solche in Erscheinung trat; weitere derartige Berichte stammen von *Lublin*, *Lagergren*, *Strandell*, *Henschen*, *Fleischhacker* und *Klima*, *Buchgraber* und *Fleischhacker*. Auch *Morawitz* berichtet über das Auftreten von Anaemien nach Magenresektionen, die von ihm als agatrische bezeichnet werden und sich durch prompte Ansprechbarkeit auf Leber auszeichnen, die er deshalb der Perniciosa zugerechnet wissen will, auch dann, wenn kein hyperchromes Blutbild vorhanden ist, eine Ansicht, die begreiflicherweise nicht unwidersprochen blieb. In fast sämtlichen Beobachtungen ist besonders auf das sehr späte Auftreten — durchwegs nach mehreren Jahren — der Perniciosa nach der erfolgten Magenresektion hingewiesen. *Naegeli* hält daher auf Grund dieser Tatsache einen ursächlichen Zusammenhang zwischen dem operativen Eingriff und dem Ausbruch der Perniciosa für unwahrscheinlich. Die ursächliche Bedeutung der Entfernung größerer Magenabschnitte für das Auftreten einer Perniciosa kann aber heute nicht mehr in Zweifel gezogen werden. In den Fällen, wo nach Magenresektion wegen Carcinom eine

Perniciosa sich einstellte, ist unbedingt darauf zu achten, daß das Knochenmark frei von Metastasen ist, da bekannt ist, daß die Knochenmarkcarcinose eine Anaemie mit weitgehender Ähnlichkeit der Perniciosa hervorrufen kann. Es erhebt sich nun die Frage, ob der Eingriff allein die Ursache abgibt für die Perniciosa, d. h. daß eine ausgedehnte (totale bzw. subtotale) Resektion allein die Sekretion des *Castleschen* Prinzips in Wegfall bringt oder ob erst später die durch die Resektion bedingten Veränderungen hierbei eine Rolle spielen. Für die Fälle, bei denen die Perniciosa in verhältnismäßig kurzer Zeit nach der Operation auftritt, könnte vielleicht zur Erklärung die Resektion genügen. Derartige Beobachtungen sind aber ein sehr seltenes Vorkommnis. Häufiger liegt aber eine lange Zeit dazwischen. Für diese Fälle ist aber erstere Annahme abzulehnen, dies besonders mit Rücksicht auf die Tatsache, daß neuere Untersuchungen zeigten, daß die ganze Magenschleimhaut, allerdings in besonders reichlichem Maße die Antrumschleimhaut, zur Produktion des *Castle-Prinzips* befähigt ist. Ebenso steht fest, daß auch die *Brunnerschen* Drüsen des Duodenums *intrinsic factor* bilden können (*Kühnau*). Auch bei vollkommener Magenentfernung verbleibt dem Organismus noch das Duodenum als Quelle des *intrinsic factors*. Es ist aber auch eine bekannte Tatsache, daß es sehr häufig nach Magenresektionen, oft erst viele Jahre später, zu entzündlichen Veränderungen im zurückgebliebenen Magenrest und Dünndarm kommt, die fast ausschließlich verantwortlich zu machen sein dürften für die vollständige bzw. teilweise Einstellung der Absonderung des *Castle-Prinzips* oder bei erhaltener bzw. nicht genügender *Haemopoietin*produktion für die Resorptionsstörung der für die Blutbildung wichtigen Stoffe. Nach diesen Ausführungen wäre der Ausbruch einer Perniciosa auch viele Jahre nach dem Eingriff erklärlich. Zu fordern ist in diesen Fällen die Unterscheidung, ob die Perniciosa vorwiegend durch Mangel des *Castleschen* Prinzips oder vorwiegend durch eine Resorptionsstörung im Dünndarm zustande kommt, eine Forderung, die mittels der Rattenreticulocytenreaktion heute leicht zu erfüllen ist.

Eine typische perniciöse Anaemie wird häufig auch bei Kranken mit Strikturen im Dünndarm beobachtet. Die erste hierhergehörige Beobachtung wurde von *Hale Withe* (1890) gemacht. Besonders jedoch wurde durch *Fabers* Arbeit (1895) das Zusammenspiel von Darmstriktur und perniciöser Anaemie einer eingehenden Untersuchung unterzogen. Er stellte auch die Hypothese auf, daß die Strikturen indirekte

Ursache der Anaemie wären, indem sich in den über den Stenosen dilatierten Darmpartien toxische Stoffe (Haemomyelotoxin) bildeten, die durch Resorption ins Blut den Anstoß zur Perniciosamentwicklung geben. Heute erscheinen natürlich derartige Beobachtungen in einem anderen Licht. In der Folge haben verschiedene Autoren gleiche Beobachtungen beschrieben (*P. T. Holst, Tallquist, Barker und Hunter, Meulengracht, A. Schmidt, Krey, Deutsch, Zadek, Rindfleisch*). Nach *Faber-Nyfeldt* sind bis 1928 16 Fälle von perniziöser Strikturanaemie bekanntgeworden, zu denen seither noch die Fälle von *Hartmann, Scherer, Narbeshuber, A. Schlesinger, Castle* hinzukommen. Aus diesen Mitteilungen geht hervor, daß sich sichere Stenosesymptome längere Zeit, häufig mehrere Jahre vor den ersten Anzeichen einer Anaemie, nachweisen ließen, daß die Anaemie auf Leberverabreichung sehr gut reagierte und nach operativer Beseitigung der Stenose ausheilte (*Seyderhelm*). Für die Entstehung der Darmstenoseperniciososa ist von besonderem Interesse die Tatsache, daß in dem Fall *A. Schlesingers* der intrinsic factor vorhanden war, während er in einem gleichgearteten Fall *Castles* vollkommen fehlte. Diese Befunde sind wahrscheinlich so zu erklären, daß in dem einen Fall der intrinsic factor wohl gebildet, jedoch infolge entzündlicher Veränderungen des Dünndarms nur unzureichend resorbiert werden konnte, während in dem anderen Fall die über der Stenose in den erweiterten Darmpartien entstandenen toxischen Produkte die Magenschleimhaut schädigten, so daß es zum Ausfall der Haemopoietinproduktion kam. Der Sitz der Dünndarmstenose wird natürlich auch von maßgeblicher Bedeutung sein, ob mehr die Schädigung der Magen- oder Dünndarmschleimhaut im Vordergrund steht.

Anschließend daran seien die Fälle von Perniciososa erwähnt, die viele Jahre nach ausgedehnter Dünndarmresektion in Erscheinung treten (*Levine und Ladd, Ryti, Glagel, Quarnström, Fleischhacker und Klima*). Möglicherweise werden auch in diesen Fällen Resorptionsstörungen des Antiperniciosaprinzips die Hauptrolle bei der Entstehung dieser Formen von Perniciososa spielen. Die Mitteilung *Paschkis*, der in einem derartigen Fall den intrinsic factor nachweisen konnte, weist in diese Richtung.

Besondere Erwähnung bedarf noch das Vorkommen einer Perniciososa bei der Sprue. Bei der Sprue liegt ein Krankheitsbild vor (1932 zuerst von *Hess Thaysen* monographisch beschrieben), das enge Beziehungen zwischen den Funktionsstörungen des Magendarmkanales, Mangelkrankheiten und

Störungen innerer Sekretion erkennen läßt und klinisch vor allem durch die Symptomentrias, Fettstühle, Abmagerung und Anaemie, gekennzeichnet ist. Die Sprueperniciosa besitzt haematologisch alle objektiven Zeichen einer echten Perniciosa. Von der primären Perniciosa ist sie besonders dadurch unterschieden, daß im Magensaft fast regelmäßig der intrinsic factor von *Castle* nachweisbar ist. Der Entstehungsmechanismus der Sprueperniciosa wird durch gestörte Resorption des Antiperniciosafaktors erklärt (*Rohr*).

Perniciosa bei Leberleiden

Über das Vorkommen von Perniciosa bei Lebererkrankungen, besonders bei Lebercirrhosen, gehen die Meinungen noch weit auseinander. Nach *Eppinger* kann es bei manchen splenomegalen Lebercirrhosen zum Bilde einer typischen Perniciosa kommen. Nach *Eppinger* ist die Vorstellung nahelegend, daß die deutliche Anaemie, die auch sonst bei einer splenomegalen Cirrhose öfter zu sehen ist, wie dies auch von *Fellinger* und *Klima* in ausführlichen Untersuchungen bestätigt werden konnte, zur Anaemia perniciosa in irgendeiner Beziehung steht, zumal in nicht wenigen Fällen auch eine Achylie nachweisbar ist. Auch *Rohr* hält das gelegentliche Auftreten von Perniciosa bei Lebercirrhosen als eine gesicherte Tatsache. Wahrscheinlich kann hier der Antiperniciosafaktor nicht in genügender Menge in der Leber gespeichert werden; *Rohr* spricht daher von einer „Speicherungsperniciosa“. Sie ist angeblich nicht selten heilbar mit Besserung der Leberfunktion. *Heilmeyers* Beobachtungen sprechen in dem Sinn, daß bei Lebererkrankungen eine echte perniciöse Anaemie nicht vorkommt. *Wendt* beobachtete eine atrophische Lebercirrhose mit einer echten perniciösen Anaemie. Er hält die Perniciosa nicht als Folge der Lebererkrankung, sondern er vertritt die Auffassung, daß es sich um zwei nebeneinander verlaufende Erkrankungen handelte, die auf die gleiche Ursache zurückzuführen wären. *Gänsslen* hat keine echte perniciöse Anaemie als Folge einer Lebererkrankung gesehen. Nach *Meulengracht* kann bei Lebercirrhosen eine megalocytäre Anaemie von einer gewissen Ähnlichkeit mit perniciöser Anaemie auftreten.

Perniciosa durch Kohlenoxydvergiftung

Aus dem älteren Schrifttum liegt eine Beobachtung von *Klink* vor über CO-Vergiftung als Ursache einer Perniciosa. In jüngster Zeit haben *W. Berger* und *H. Grill* über einen nach Verlauf, Krankheitszeichen, Blutbild und Leberbeeinflussbarkeit typischen Fall von perniciöser Anaemie ge-

schrieben, die im 7. Jahr einer chronisch wiederkehrenden CO-Vergiftung bei einer vorher gesunden und niemals anämischen Frau entstand. Die Perniciosa ist nach Beseitigung der Vergiftungsgelegenheit geheilt mit mehrjähriger Bewährungsfrist. Die perniciöse Anaemie wird als Folge der atrophischen CO-Gastritis angesehen, welche die Bildung des intrinsic factor vorübergehend gehemmt, die Produktion von Salzsäure und Pepsin aber dauernd zerstört hat. Über eine ähnliche Beobachtung berichtete kürzlich *Biedermann*.

Unsere Beachtung verdienen weiterhin die Mitteilungen *Meulengrachts*: Über die Entwicklung von pernicioöser Anaemie nach M. Basedow. *Meulengracht* beschreibt 8 Fälle, in denen Basedowsymptome der pernicioösen Anaemie vorausgegangen sind. Der Abstand zwischen der Manifestation des M. Basedow und der der pernicioösen Anaemie schwankte zwischen 7 und 28 Jahren. Nach Ansicht *Meulengrachts* könne sich die pernicioöse Anaemie in diesen Fällen auf Basis einer durch den Hyperthyreoidismus hervorgerufenen Achylie entwickeln oder es bestehe ein erbbiologischer Konnex zwischen den zwei Erkrankungen. Von anderer Seite sind allerdings gleiche Beobachtungen nicht gemacht worden. Trotzdem sind diese Beobachtungen sehr bemerkenswert, weil hier innersekretorische Einflüsse eine Hauptrolle spielen und wir wissen, daß auch bei zwei anderen Erkrankungen, bei der Sklerodermie und bei der Sprue, die Entstehung einer Perniciosa beobachtet wurde, von welchen beiden Erkrankungen aber gleichfalls feststeht, daß auch da innersekretorische Störungen vorliegen.

Über eine besondere Gruppe von sekundärer pernicioöser Anaemie berichtet *Schilling* in seinem Buch „Blut und Trauma“. *Schilling* gibt darin seiner Meinung dahin Ausdruck, daß auch in den sogenannten kryptogenetischen Fällen von pernicioöser Anaemie oft sehr weit zurückliegende Einflüsse die Krankheit ausgelöst haben und legt dabei vor allem größten Nachdruck auf die Tatsache, daß durch ein stattgehabtes Trauma (z. B. Bauchverletzung, Sturz vom Pferd, Darmschädigungen, wie Ruhr, chronischer Magendarmkatarrh usw.) eine allgemeine konstitutionsändernde und die Gesamtstruktur des Körpers schädigende Beeinflussung nachgewiesen wird. *Schilling* konnte so auf Grund genauester Krankengeschichten in zahlreichen Fällen die langsame Entstehung der pernicioösen Anaemie feststellen und sichere äußere Auslösungen anerkennen. *Schilling* verfügt über 16 sichere derartige Beobachtungen, bei denen ein Zusammenhang einer pernicioösen Anaemie mit einem

Trauma angenommen werden konnte. Diese sekundären Anaemien sind aber als gesonderte Gruppe zusammenzufassen und könnten als traumatische sekundäre perniciöse Anaemien bezeichnet werden. Es wäre allerdings hierbei sehr wichtig und notwendig, diese Beobachtungen *Schillings* mit den *Castleschen* Ergebnissen in Einklang zu bringen. Es muß untersucht werden, ob die Konstitutionsänderung allein genügt, die Produktion des *Castleschen* Prinzips zu hemmen oder ob erst auf dem Boden der durch das Trauma geänderten Konstitution eine Schädlichkeit als übergeordnete Ursache zur Wirkung gelangt, die die Einstellung der Sekretion des *Castleschen* Prinzips bedingt.

Diese Mitteilungen zeigen, daß bereits eine ganze Reihe von Krankheitsprozessen bekannt ist, bei denen die Entwicklung der perniciosen Anaemie teils mit Sicherheit, teils mit größter Wahrscheinlichkeit als durch das Grundleiden bedingt angesehen werden darf. *Naegeli* hat seinerzeit den Satz aufgestellt, daß ein aetiologisches Moment für die Entstehung der Perniciosa erst dann als gesichert gelten darf, wenn nach Beseitigung der Ursache der Kranke rezidivfrei und dauernd geheilt bleibt. Daher anerkennt er nur die Lues, Gravidität und *Botriocephalus latus* als aetiologische Teilfaktoren der Perniciosa. Daß dieser Standpunkt heute weit überholt ist, geht zur Genüge aus den reichlichen angeführten klinischen Beobachtungen hervor. Gerade die Lehre *Naegelis* von der aetiologischen Vielheit, die durchaus mit den *Castleschen* Forschungsergebnissen in Einklang zu bringen ist, macht seine weitgehende und entschiedene Einschränkung bezüglich der Anerkennung der auslösenden Teilfaktoren schwer verständlich, dies noch besonders in Anbetracht der Tatsache, daß auch die von ihm anerkannten auslösenden Ursachen gänzlich verschiedene Krankheitszustände darstellen. Die sekundäre perniciöse Anaemie ist aber bereits zu einem festen klinischen Begriff geworden. In Zukunft wird bei der Beurteilung eines allfälligen Zusammenhanges zwischen Grundleiden und einer in dessen Gefolge in Erscheinung tretenden perniciosen Anaemie besonders auf die Frage der möglichen Schädigung der Magen- und Dünndarmschleimhaut Gewicht zu legen sein, wodurch es entweder zur Sistierung der Absonderung des *Castleschen* Prinzips oder zur Resorptionsstörung des Antiperniciosaprinzips kommen kann. Charakteristisch für die sekundäre perniciöse Anaemie ist der Umstand, daß sie nur bei einem Teil der Personen, welche an der betreffenden Grundkrankheit leiden, getroffen wird. Dies legt die Annahme nahe, daß auch für die

sekundäre perniciose Anaemie eine innere Gesamtdisposition im Sinne *Schaumanns* unentbehrlich ist, auf deren Grundlage erst der auslösende Teilfaktor zur Wirkung kommt. Daß die Lebertherapie in allen diesen Fällen volle Wirksamkeit entfaltet, bedarf keiner besonderen Erwähnung. Die Beseitigung des aetiologischen Teilfaktors führt, soweit nicht schon irreparable Störungen aufgetreten sind, zur Normalisierung des Blutbildes. Aus der Unmöglichkeit der Heilung des Grundleidens darf aber keineswegs a priori die Annahme eines kausalen Zusammenhanges abgelehnt werden.

S c h r i f t t u m

- L. Berger*: Mitt. Ges. inn. Med., Wien, 1932, 45; Med. Klin., 1936, 171. — *W. Berger und Grill*: Fol. haemat. (Lpz.), 1936, Bd. 54, 398. — *Biedermann*: Fol. haemat. (Lpz.), 1938, Bd. 61. — *Bloch*: Dtsch. Arch. klin. Med., 1903, Bd. 77. — *Brandes*: Med. Klin., 1921, 189. — *Cassirer*: Kraus-Brugsch, Spez. Pathol. und Therapie inn. Krankheiten, Bd. 10, 3. Teil. — *Castle*: Amer. J. med. Sci., 1929, 178, 748. — *H. Curschmann*: Med. Welt, 1937, 27 und 35. — *Derselbe*: 25. Sitzung Nordwestd. Ges. inn. Med., 1937, Sitg-Ber. — *Davidson*: Brit. med. J., 3546, S. 1123. — *Decastello*: Wr. med. Wschr., 1915, 146. — *Dennig*: M. m. W., 1929, 633. — *Dinkler*: Dtsch. Arch. klin. Med., 1891. — *Dünner*: B. klin. Wschr., 1921, 58. — *Ellis*: Proc. roy. Soc. Med., 18. — *Engel*: Virchows Arch., 1938, Bd. 153. — *Eppinger*: Die Leberkrankheiten. J. Springer, Wien 1937. — *Ewing*: Zit. nach Naegeli. — *Faber-Nyfeldt*: Kraus-Brugsch., Spez. Path. und Ther., 1. Erg.Bd. — *Filo*: Fol. haemat. (Lpz.), 1931, Bd. 44. — *Fleischhacker und Klima*: Z. klin. Med., 1935, Bd. 129. — *Gänsslen*: Med. Klin., 1938, 214. — *Grawitz*: Klin. Path. d. Blut., Berlin 1896. — *Grill*: Fol. haemat. (Lpz.), 1936, Bd. 54, 410. — *Haring*: M. m. W., 1938, 40, 1544. — *Hartmann*: Amer. J. med. Sci., 162, 201. — *Heilmeyer*: Med. Klin., 1938, 209. — *Heinrichsdorff*: Fol. haemat. (Lpz.), 1913, 14. — *Henschen*: Arch. klin. Chir., 1930, 162, 621. — *Hirschfeld*: Z. Krebsforsch., 1912, 11. — *Hochrein*: M. m. W., 1929. — *Hoff*: Dtsch. Arch. klin. Med., 1927, 155, 235. — *Hoff und Sauerstein*: Klin. Wschr., 1936, 4. — *Hürst*: Zit. nach Naegeli. — *Jagic und Klima*: Wien. Arch. inn. Med., 1932, 23; Klinik und Therapie der Blutkrankheiten. Urban u. Schwarzenberg, 1934. — *Kumagai und Chimizu*: Fol. haemat. (Lpz.), 1934, Bd. 51, 427. — *Lagergren*: Zit. nach Fleischhacker und Klima. — *Lazarus*: Dtsch. med. Wschr., 1896, 23. — *Lubarsch*: Erg. allg. Path., 1895, Bd. 2, und 1904 und 1905. — *Lühr und Gülzow*: Dtsch. Arch. klin. Med., 1938, 182. — *Mannaberg*: Spez. Path. und Ther. H. Nothnagel, 1899. — *Meulengracht*: Klin. Wschr., 1929, 1, 18; Med. Klin., 1938, 214. — *Meythaller und Petrich*: Klin. Wschr., 1938, 6, 196. — *Morawitz*: M. m. W., 1922, 15 und 17. — *Derselbe*: Arch. Verdgs.-krkh., 1930, 47, 305. — *Moynihan*: Lancet, 1911, 440. — *Naegeli*: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. J. Springer, Berlin 1931. — *Narbeshuber*: Med. Klin., 1931, 381. — *Nauer*: Inaug.-Diss., Zürich 1897. — *v. Noorden*: In Mehring-Krehl, 11. Auflage; Charité-Ann. 1891. — *Paschkis*: Mitt. Ges. inn. Med., Wien 1934. — *Porges*: Magenkrankheiten, 2. Auflage. Urban. u. Schwarzenberg, 1937. — *Rink*: Ing.-Diss., Jena 1903. — *Risak*: Z. klin. Med., 1931, 118, 485; 1932, 120, 490. — *Rohr*: Dtsch. Zschr., Verdgs.- und Stoffwkrkh., 1938, Bd. 1. — *Roller*: Mitt. Ges. inn. Med., Wien, 1936. — *Scheidel*: Med. Klin., 1930, 7, 243.

- *Schilling*: Blut und Trauma, Verlag G. Fischer, Jena, 1932.
— *A. Schlesinger*: Klin. Wschr., 1933, 8, 298. — *Schneiderbauer*: Beitr. Klin. Tbk., 1937, 90, 418; Med. Klin., 1933, 21. — *Derselbe*: Z. klin. Med., 1938, 113, 134. — *Schumann*: Med. Klin., 1933, 6. — *Scott*: Amer. J., 1903. — *Seyderhelm*: Erg. inn. Med., 47, 21. — *K. Singer*: Erg. inn. Med., 1934, 47. — *Sonnenfeld*: Dtsch. med. Wschr., 1924, 1794. — *Strauss und Castle*: Zit. nach K. Singer. — *Strandell*: Acta med. Scand. Suppl. 40. — *Strümpell*: Lehrbuch der inn. Med., 23. und 24. Auflage. — *Thiele*: Klin. Wschr., 1936, 921; 1938, 36. — *Türk*: Lehrbuch, 1912. — *Vedder*: Erg. inn. Med., 1930, 38, 272. — *Winterfeld*: Arch. Derm. u. Syph., 143. — M. m. W., 1924, 7. — *Zadek*: B. klin. Wschr., 1917, 53.

DIE MEDIZINISCHE WELT

SCHRIFTFLEITUNG:
PROFESSOR DR.
VICTOR SCHILLING
DR. A. SCHWARZKOPF

ÄRZTLICHE WOCHENSCHRIFT

VERLAG: DIE MEDIZINISCHE WELT W. MANNSTAEDT & CO. — BERLIN SW 11

Über sekundäre perniciöse Anaemie

Primarius Dr. A. SCHNEIDERBAUR,

Vorstand der II. Med. Abteilung des Versorgungsheims
der Stadt Wien-Lainz

Seitdem durch die grundlegenden Untersuchungsergebnisse *Castles* gezeigt ist, daß im Mittelpunkt des Krankheitsgeschehens der perniciösen Anaemie die Magenschleimhaut steht, die unter normalen Umständen den intrinsic factor abscheidet, der dann durch Einwirkung auf den in gewissen Nahrungsmitteln enthaltenen extrinsic factor das Antiperniciosaprinzip erzeugt, das in der Leber gestapelt und im Bedarfsfalle ans Knochenmark abgegeben wird, ist die Frage nach den Ursachen, welche die Einstellung der Absonderung des *Castleschen* Prinzips bewirken, in den Vordergrund des Interesses gerückt. Diese Frage verdient unsere gesteigerte Aufmerksamkeit, besonders in Rücksicht auf die Lehre *Naegelis* von der pathogenetischen und klinischen Einheit, aber aetiologischen Vielheit der Perniciosa. Die Begriffsbestimmung der Perniciosa macht daher das Studium der aetiologischen Momente erforderlich. Nachdem die Pathogenese der perniciösen Anaemie heute soweit klarliegt, ist die Bedeutung der aetiologischen Momente bzw. „der auslösenden Teilfaktoren“ heute in geändertem Sinne aufzufassen. Es handelt sich bei der Anerkennung eines „auslösenden Teilfaktors“ der Perniciosa fast ausschließlich um die Frage der möglichen Schädigung des Sekretionsapparates der Magenschleimhaut durch ihn. Auf Grund dieser neuen Lehre über die Entstehungsweise der perniciösen Anaemie wird man erwarten dürfen, daß es verschiedene, teils noch

unbekannte Ursachen für eine Störung bzw. Einstellung der Absonderung des *Castleschen* Prinzips von der Magenschleimhaut geben wird. Die Rolle eines bereits bestehenden Grundleidens im Krankheitsgeschehen einer Perniciosa erscheint dadurch in neuem Licht, die Frage nach der Möglichkeit eines ursächlichen Zusammenhanges zwischen vorhandener Krankheit und einer dabei in Erscheinung tretenden Perniciosa erhält eine breitere Grundlage, der Begriff der „auslösenden Teilfaktoren“ muß daher naturgemäß eine Erweiterung erfahren. Die Einengung des Begriffes der „auslösenden Teilfaktoren“ im *Naegelischen* Sinne verliert hiermit ihre Berechtigung. Die Lehre von der sekundären perniziösen Anaemie auf dem Boden einer bereits bestehenden Grundkrankheit gewinnt eine feste und sichere Grundlage. Neben der primären (früher „kryptogenetischen“) perniziösen Anaemie, bei der ererbte, konstitutionelle Momente eine Hauptrolle spielen, sind auch sekundäre Formen zu unterscheiden, bei denen der auslösende Teilfaktor als mittelbare Ursache der Entstehung der perniziösen Anaemie klar zutage liegt. Die *Castleschen* Forschungsergebnisse dürften geeignet sein, eine endgültige Klärung und einheitliche Auffassung in dieser bemerkenswerten kausalen Krankheitsbeziehung herbeizuführen.

Bei grundsätzlicher Anerkennung der *Naegelischen* Lehre von der aetiologischen Vielheit der Perniciosa werden wir bei gleichzeitiger Heranziehung und Verwertung der *Castleschen* Befunde genaueren Einblick in die innigen Wechselbeziehungen zwischen Grundleiden als mittelbar „auslösendem Teilfaktor“ und Anaemia perniciosa erhalten. Das Interesse für diese Zusammenhänge war immer sehr rege, hat aber auf Grund der *Castleschen* Forschungsergebnisse neuen Antrieb erhalten. Die erhöhte Bedeutung, die man dieser gegenseitigen Beeinflussung beimißt, erhellt aus der neuerlichen ausführlichen Mitteilung einschlägiger klinischer Beobachtungen.

Das Auftreten einer Perniciosa im Verlaufe von bestimmten Erkrankungen verdient aber nicht nur vom Standpunkt der neuen Lehre über das *Castlesche* Prinzip unser besonderes Interesse, sondern auch aus allgemeinen medizinischen Gründen, wissen wir doch auf Grund von klinischen Erfahrungen, daß jede Krankheit, mag sie akut oder chronisch verlaufen, leicht oder schwer sein, die Reaktionslage des Individuums für gleichzeitig bestehende oder später auftretende andere Erkrankungen beeinflußt. Es vermag also ein Krankheitsvorgang auch einen Einfluß auf die Krankheits-

ursache eines anderen Leidens auszuüben. Auf diese Weise entsteht eine Fülle teils ein-, teils gegenseitiger Krankheitsbeeinflussungen; von besonderer Bedeutung sind aber diejenigen, bei denen die Entwicklung einer zweiten Erkrankung verursacht oder gefördert wird (positive Syntropie nach *Pfaundler*).

Je mehr derartige Krankheitszusammenhänge beachtet werden, desto häufiger und klarer wird auch die ursächliche Bedeutung eines primären Leidens für die Entwicklung einer zweiten Erkrankung zutage treten. Die Kenntnisse des ursächlichen Einflusses eines Grundleidens für die Pathogenese der sekundären perniziösen Anaemie entstammt vorwiegend der unmittelbaren klinischen Beobachtung des einzelnen Krankheitsfalles. Es soll daher im folgenden die allgemeine Bedeutung eines Grundleidens für die Entstehung der perniziösen Anaemie und das Zustandekommen dieses Krankheitseinflusses an der Hand von klinischen Beobachtungen erörtert werden.

Graviditätsperniciosa

Die ersten Beobachtungen dieser Aetiologie stammen von *Lebert, Gusserow* (1871). Besonders hat sich *Naegeli* um die Klärung des ursächlichen Zusammenhanges dieser beiden Prozesse verdient gemacht. Die Frage, ob es in der Gravidität eine echte Perniciosa mit einem Entstehungsmechanismus wie bei der primären perniziösen Anaemie gibt, kann heute nach den Untersuchungsergebnissen von *Strauss* und *Castle* endgültig bejaht werden. *Strauss* und *Castle* stellten bei der Schwangerschaftsperniciosa gleichfalls ein Fehlen des intrinsic factor fest. Nach diesen Autoren ist während der Gravidität die Pepsin-Salzsäure-Sekretion oft verringert, ebenso versiegt die Absonderung des Haemopoietins. Nach der Entbindung treten wieder normale Verhältnisse ein. Die Schwangerschaftsperniciosa kann sich wohl wiederholen, doch ist dies auch oft nicht der Fall (*Naegeli, Wilkinson*). Wenn es auch nicht ganz klar ersichtlich ist, auf welche Weise die Gravidität die Sekretion des intrinsic factor hemmt — es werden hierfür „Schwangerschaftstoxine“ angeschuldigt —, so ist doch die Gravidität als mittelbar auslösender Faktor heute allgemein anerkannt. Neuerdings lieferten *Schumann, Kumagai* und *Shimizy* Beiträge zur Kenntnis der Anaemia perniciosa gravidarum et purperarum.

Botriocephalusperniciosa

Eine weitere Gruppe der sekundären perniziösen Anaemie stellt die Botriocephalusperniciosa dar. Die durch diesen

Bandwurm (auch andere Bandwürmer, wie z. B. *Taenia saginata*, *Trichocephalus dispar*, *Ankylostomum duodenale*, haben in ganz seltenen Fällen dieselbe Wirkung) verursachte Anaemie besitzt alle objektiven klinischen und haematologischen Zeichen einer Perniciosa. Das Zusammentreffen von Botriocephalusträger und pernicioser Anaemie ist kein zufälliges, da meist nach Abtreibung des Wurmes Dauerheilung eintritt. Wenn auch meines Wissens über die Absonderung des Haemopoietins bei der Botriocephalusperniciosa bisher noch keine Angabe bekanntgeworden ist, so darf vielleicht zur Erklärung der ursächlichen Krankheitsbeziehung dieser beiden Zustände die öfters beobachtete Erscheinung dienen, daß bei den Botriocephalusträgern häufig eine Achylie des Magens vorliegt, nach Entfernung des Wurmes aber wieder freie Salzsäure im Magensaft auftritt. Es ist daher nahelegend, hier eine Parallele zur Absonderung des *Castleschen* Prinzips zu ziehen (*Heilmeyer*). Es darf also mit größter Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß die Entwicklung der Botriocephalusperniciosa ebenfalls durch eine Schädigung derjenigen Magenschleimhautpartien verursacht wird, die das Haemopoietin sezernieren.

Perniciosa bei Sklerodermie

Über Blutveränderungen bei Sklerodermie findet sich im älteren Schrifttum bei *Dinkler* eine Anaemie mit hohem Färbeindex angeführt. Im Jahre 1914 berichtete *Decastello* über einen Fall von pernicioser Anaemie mit tabiformer Rückenmarkerkrankung, bei dem sich zwei Monate nach der Splenektomie, die zu therapeutischen Zwecken vorgenommen wurde, eine diffuse Sklerodermie entwickelte. Dieser Fall ist wohl der symptomatischen Form der Sklerodermie zuzurechnen, wissen wir doch, daß häufig bei organischen Nervenkrankheiten eine symptomatische Sklerodermie aufzutreten pflegt (*Schultze*, *Senator*, *Fremy*, *Schlesinger* usw.). Von *L. Berger* liegt eine Beobachtung über hyperchrome Anaemie mit funikulärer Myelose — dabei keine Zeichen einer Perniciosa — und Sklerodermie vor. *L. Berger* vermutet einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Anaemie und Sklerodermie, wengleich aus seiner Mitteilung die zeitliche Aufeinanderfolge dieser beiden Krankheitszustände nicht klar ersichtlich ist. Über die Entwicklung einer Perniciosa bei Sklerodermie berichten *Curschmann* (1937) und *Schneiderbauer* (1938). In einem Fall *Curschmanns* entwickelte sich die perniciöse Anaemie bei einer 39jährigen Kranken nach ungefähr 10- bis 12jährigem Bestand der

Sklerodermie. im zweiten Fall *Curschmanns* wurde eine 59jährige Kranke fast gleichzeitig mit dem Auftreten der Sklerodermie von einer Perniciosa befallen. *Schneiderbauer* konnte das Auftreten einer Perniciosa bei einer 66jährigen Sklerodermiekranken beobachten. Auch diese Kranke war schon 10 Jahre mit der Sklerodermie behaftet. *Curschmann* erblickt in dem Auftreten einer Perniciosa im Verlaufe einer Sklerodermie die wichtigste Komplikation dieser Erkrankung. *Schneiderbauer* bespricht und bejaht die Möglichkeit eines inneren Zusammenhanges dieser beiden Erkrankungen. Wenn wir uns bemühen, die beiden Erkrankungen in ihrer ursächlichen Krankheitsbeziehung zu betrachten, so kommt folgende Möglichkeit in Frage: Wir wissen heute, daß die Sklerodermie sich nicht nur auf die Haut und die Muskeln, sondern auch auf andere Gewebe und Organe erstrecken kann. Inwieweit auch die inneren Organe dem Einfluß der Krankheit unterliegen, darüber sind wir noch nicht genau unterrichtet. Immerhin besteht aber nach einigen pathologischen Befunden kein Zweifel, daß auch in den inneren Organen ein sklerosierender und atrophisierender, der Hautaffektion ähnlicher Prozeß zur Ausbildung kommen kann. Klinisch wird es nicht immer leicht und bisweilen auch ganz unmöglich sein, diese Symptome von denen zu unterscheiden, die sekundär durch die Krankheit bedingt sind. Es ist daher die Annahme der Fortsetzung des atrophisierenden Prozesses der Sklerodermie auf die Magenschleimhaut oder einer sekundären Veränderung der Magenschleimhaut (Gastritis chronica) als unspezifische Folge im Krankheitsgeschehen der Sklerodermie berechtigt. Die Folge davon ist die völlige Einstellung der sekretorischen Funktion der Magenschleimhaut; mithin hört auch die Absonderung des *Castleschen* Prinzips auf. Das Vorkommen einer Perniciosa bei Sklerodermie kann daher als durch das Grundleiden bedingt angesehen werden.

Perniciöse Anaemie bei infektiös-toxischen Prozessen

Unter den auslösenden Teilfaktoren der sekundären perniziösen Anaemie wird im Schrifttum immer wieder die Lues besonders erwähnt. In den letzten Jahren ist die aetiologische Rolle der Lues allerdings wieder sehr umstritten. Die ersten derartigen Beobachtungen stammen von *Fr. Müller*. Es waren dies Perniciosakranke, bei denen aber nur in der entfernten Anamnese einmal Lues vorgekommen ist. *Naegeli* beobachtete eine Perniciosa bei gleichzeitiger schwerer ter-

tiärer Lues. Unter antiluetischer Behandlung trat Heilung der Perniciosa ein. Über gleichzeitiges Vorkommen von Lues und Perniciosa berichteten ferner *Roth, Labbe, Sabrazes, Sauvage, Blumenthal, Weichsel, Gram, Spiethoff*. Besonders *Hoff* spricht sich für die Lues als häufige Ursache der Perniciosa aus, indem er acht schwerste perniciöse Anaemien bei Lues mitteilt, alle mit Megalocyten und hohem Farbeindex und auch sonst typischen Blutbildern. *Jagic* und *Klima* halten einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Lues und Perniciosa für sehr wahrscheinlich. *Strümpell, Noorden, Domarus, Morawitz* und *Seyderhelm* bezeichnen einen allfälligen aetiologischen Zusammenhang zwischen Lues und perniciosöser Anaemie als Seltenheit, eine Ansicht, der wir auf Grund unserer Erfahrungen beipflichten möchten. *Heilmeyer, Gänsslen, Meulengracht* betonen neuerdings, daß sie keine Perniciosa als Folge einer Lues je gesehen hätten. Auch *Winterfeld* vertritt einen ablehnenden Standpunkt. Wir verfügen über zwei Fälle von echter perniciosöser Anaemie bei Lues, wo die Frage eines ursächlichen Zusammenhanges zwischen diesen beiden Erkrankungen zu entscheiden war. In einem Fall handelte es sich um eine 78jährige Perniciosakranke mit komplett positiver *Wassermannscher* Reaktion, allerdings ohne Zeichen einer Organlues, was auch durch die Obduktion bestätigt wurde. In dem zweiten Fall bestand eine klinisch und röntgenologisch nachweisbare Mesaortitis luica bei einer 45jährigen Perniciosakranken. In beiden Fällen brachte eine kombinierte antiluetische Behandlung nicht die geringste Besserung des Blutbildes, im ersten Fall trat eher ein Verschlechterung auf die antiluetische Behandlung ein. Erst durch die Lebertherapie wurde der gewünschte Erfolg erzielt. Es ist hier die Frage zu beantworten, ob in diesen Fällen, wo die spezifische Behandlung gänzlich versagte, die Annahme eines ursächlichen Zusammenhanges überhaupt berechtigt ist, da doch nur in der erfolgreichen antiluetischen Behandlung der Beweis für die ursächliche Bedeutung der Lues erblickt wird. Von den meisten Autoren wird auch die Lues als aetiologischer Faktor bei Erfolglosigkeit der antiluetischen Therapie in Abrede gestellt. Daß dieser Standpunkt nicht völlig richtig sein kann, möge folgender Vergleich zeigen: Die *Tabes dorsalis* und die progressive Paralyse sind zweifellos Folgen der Lues, und beide Erkrankungen sind durch die antiluetische Behandlung nicht heilbar. Es ist daher die Forderung nach therapeutischer Beeinflussung der Perniciosa mit antiluetischer Behandlung bei der Frage der Anerkennung der Lues

als auslösendes Teilmoment keine *conditio sine qua non*. Zu berücksichtigen ist weiter, daß die Lues als Allgemeinerkrankung generelle, oft klinisch nicht eindeutig faßbare Schädigungen der Organfunktionen verursacht und somit aetiologisch infolge allfälliger Schädigung des Sekretionsapparates des Magens mit größter Wahrscheinlichkeit in Betracht kommt.

Auch die Tuberkulose wurde als Ursache von Perniciosa im älteren Schrifttum öfters beschuldigt. Überzeugende Befunde fehlten aber bis jetzt hierfür. *Fingerhut* hat aus der *Naegelischen* Klinik einen Fall von schwerster pernicioso-ähnlicher Anaemie veröffentlicht mit vielen Makrocyten und erhöhtem Färbeindex bei schwerster Lungen- und Darmtuberkulose. Diese Anaemie verlief aber nicht progredient, bot stets sehr viele, schwer pathologische Neutrophile und viel Monocyten, aber keine Megalocyten. Einen einwandfreien Fall von Perniciosa bei Lungen- und Hilusdrüsentuberkulose mit Obduktionsdiagnose hat *Schneiderbauer* beschrieben und einen ursächlichen Zusammenhang der beiden Prozesse in Erwägung gezogen. Das klinische Symptomenbild der Perniciosa war dabei vollständig. An dieser Stelle ist der Hinweis auf die klinisch bekannte Tatsache notwendig, daß die Anaemia perniciosa und die Tuberkulose äußerst selten nebeneinander angetroffen werden (*Barron, Schaumann und Salzmann, Mathias, Levin, Diaballa, Gulland und Goodall, Bacmeister*), ja, daß sich die beiden Erkrankungen gegenseitig förmlich ausschließen (*Ortner*). Daß hier jedoch nicht von einer biologischen Gesetzmäßigkeit gesprochen werden kann, beweist eben diese Beobachtung, ferner die Mitteilung von *L. Berger*, der im Finalstadium einer Perniciosa aus obsoleten Lungenherden eine miliare Aussaat in alle Organe auftreten sah.

Als ein weiteres Beispiel für einen infektiös-toxischen Prozeß als Ursache einer Perniciosa diene der Bericht *Schneiderbauers* über drei Fälle von primär chronischer, deformierender Polyarthrit, in deren Verlauf sich nach bereits jahrelangem Bestehen dieses Leidens das Vollbild einer echten perniciosen Anaemie mit allen objektiven klinischen und haematologischen Zeichen hierfür entwickelte. In einem dieser Fälle ist das Auftreten der Perniciosa im unmittelbarsten Anschluß an eine akute Verschlimmerung des Gelenkleidens besonders hervorhebenswert, so daß vielleicht in diesem Fall schon aus dem post hoc auf ein propter hoc geschlossen werden darf. Auch bei *Meulengracht* findet sich ganz verstreut in einer Arbeit die Angabe, daß er sechsmal

perniciöse Anaemie bei Kranken mit verschiedenen Formen von chronischer Polyarthrits beobachtete.

Auch bei Malaria wurde wiederholt perniciöse Anaemie beobachtet. Bereits im Jahre 1896 gibt *Grawitz* seiner Meinung dahin Ausdruck, daß schwerste Fälle von Malaria durchaus unter dem Bilde der perniciösen Anaemie zum Tode führen können. In *Nothnagels Handbuch* meint *Mannberg*, daß progressive perniciöse Anaemie im Gefolge der Malaria wiederholt gesehen wurde und mit dieser in Zusammenhang gebracht werden könne. *Ewing* fand unter 600 Malariafällen in etwa 3 % ein perniciös-anaemisches Blutbild. Ein besonders lehrreicher Fall wurde von *Risak* beschrieben: er konnte bei achtjähriger klinischer Beobachtung bei einem Fall von chronischer Malaria zunächst das Auftreten einer sekundären Anaemie nachweisen, welche im Zusammenhang mit den immer wiederkehrenden Rezidiven schließlich und endlich sich zum Vollbild der perniciösen Anaemie entwickelte. In diesem Falle zeigt sich in besonders klarer Weise der ursächliche Einfluß der infektiös-toxischen Noxe der Malaria auf die Entstehung der Perniciosa.

Daß auch unspezifische Infektionen unter Umständen als auslösende Ursache einer Perniciosa in Betracht kommen können, geht aus den Ausführungen von *A. Vedder* hervor, der in seiner Abhandlung zur Pathogenese der perniciösen Anaemie die Tatsache erwähnt, daß öfters chronische Infektionen, z. B. Pyelitis chronica, vorangehen können. In diesem Zusammenhang ist eine Beobachtung *Risaks* erwähnenswert: es handelte sich um einen Fall von chronischer Infektion der Harnwege mit einem haemolysierenden Colistamm und perniciöser Anaemie. Bei Aufflackern der Infektion trat eine deutliche Verschlechterung des Blutbildes in Erscheinung. Erst bei urologischer Behandlung erholte sich Patient vollständig, und auch das Blutbild wurde dadurch gebessert.

Der Beweis, daß diese angeführten infektiös-toxischen Krankheitsprozesse als ursächliches Teilmoment der perniciösen Anaemie tatsächlich in Frage kommen, läßt sich mit größter Wahrscheinlichkeit erbringen. Vor allem wäre darauf hinzuweisen, daß die perniciöse Anaemie durchwegs nach längerem, oft erst nach jahrelangem Bestehen der Grundkrankheit auftrat. Es wäre somit vom klinischen Standpunkt ein scheinbar verständlicher kausaler Zusammenhang zwischen diesen Erkrankungen und der Perniciosa geschaffen. Ist also ein zufälliges Zusammentreffen durch diesen Umstand höchst unwahrscheinlich, so lassen die Überlegungen über die Art und Weise der Perniciosa-auslösenden Wirkung

der genannten Prozesse unsere Annahme einer ursächlichen Krankheitsbeziehung in diesen Fällen als hinreichend gerechtfertigt erscheinen.

Es ist bekannt, daß sich bei der Perniciosa meist eine histaminrefraktäre Achylia gastrica findet. Es ist aber wichtig, hierbei daran zu erinnern, daß die Achylie den übrigen Perniciosasymptomen oft lange Zeit vorausgehen kann. Durch diese Tatsache gewinnt der Nachweis der Achylia gastrica für die Frage der ursächlichen Bedeutung eines bestehenden Leidens als auslösendes Teilmoment einer Perniciosa neuerdings erhöhte Bedeutung; gilt es doch als erwiesen, daß dem Ausfall der sekretorischen Funktion des Magens eine Atrophie der Schleimhaut zugrunde liegt. Nach *Knud Faber* usw. sind die Befunde von Atrophie der Magenschleimhaut auf Wirkungen und Folgezustände einer chronischen Gastritis zu beziehen. Es ist somit die nachgewiesene Magenachylie für das Bestehen einer chronischen Gastritis beweiskräftig. Die chronische Gastritis kann sowohl als selbständiges Leiden bestehen, als auch mit anderen Krankheiten zusammen (sekundäre Gastritis), wie Lungentuberkulose, Amyloidose, Nephritis, Lues, Diabetes, Basedow, Dysenterie, Polyarthritis usw. Die Entstehung dieser sekundären chronischen Gastritis erfolgt offenbar auf haematogenem Wege. Durch die sekundäre chronische Gastritis, die in der vorhandenen Magenachylie dieser Fälle ihren Ausdruck findet, kam es zur Zerstörung der Salzsäure- und Fermentproduktion. Der chronische Entzündungsprozeß des Magens ist mithin auch verantwortlich für das Ausbleiben der Sekretion des *Castleschen* Prinzips in diesen angeführten Beobachtungen. Die Untersuchungsergebnisse von *Lühr* und *Gülzow* bedeuten neuerdings eine Stütze für die Auffassung, daß die Atrophie der Magenschleimhaut bei der Perniciosa entzündlichen Ursprungs sei. Die Mitteilungen *Schneiderbaurs* sind noch dazu von besonderem Wert, weil in seinen Beobachtungen das Fehlen des *Castle-Prinzips* mittels der Ratten-Reticulocyten-Reaktion objektiv erwiesen wurde.

Perniciöse Anaemie bei Magen-Darmerkrankungen

Über das Zusammentreffen von perniciöser Anaemie mit einem Magencarcinom ist im Schrifttum wiederholt berichtet worden. Bei genauer Durchsicht der Berichte lassen sich zwei diesbezügliche vollkommen getrennte Gruppen feststellen: Auf der einen Seite handelt es sich um Fälle, bei denen die perniciöse Anaemie monate- bzw. jahrelang sowohl

klinisch als auch haematologisch feststand, der sich dann im Laufe der Zeit ein Magencarcinom zugesellte, dessen Echtheit durch den klinischen und histologischen Befund gesichert war (*Bloch, Brandes, H. Curschmann, Fleischhacker und Klima, Grill, Hurst, Meythaller und Petrich, Rink, Roller, Thiel, Sonnenfeld, Weib, Weinberg*). Von diesen Fällen soll hier nicht weiter die Rede sein. Besonders soll aber die zweite Gruppe von derartigen Fällen besprochen werden, bei denen beide Krankheitsbilder als gleichzeitig aufgetreten mitgeteilt werden bzw. bei denen bei der Leichenöffnung eines an Perniciosa Verstorbenen der „Zufallsbefund“ eines Magencarcinoms erhoben wurde. In diesen Fällen ist die Frage nach einem ursächlichen Zusammenhang dieser beiden Erkrankungen natürlich sehr naheliegend und von größtem Interesse. Eine eigene solche Beobachtung sei im folgenden hier mitgeteilt:

B. L., 63jährige Kranke, Familienanamnese belanglos. Seit 2 Jahren fiel der Umgebung die zunehmende Blässe und Hinfälligkeit auf; dabei magerte die Kranke stark ab. Zeitweise traten Durchfälle auf. Status praesens: Haut und sichtbare Schleimhäute sehr blaß, subikterisches Kolorit, schlechter Ernährungszustand, inspiratorische Dyspnoe, mäßige Oedeme beider unterer Extremitäten; Pupillen: mittelweit, gleich, rund, zentriert, reagieren mäßig auf Licht und Akkomodation; auch die übrigen Reflexe sämtlich schwach auslösbar. Zunge: glatte Oberfläche. Die perkutorische und auskultatorische Untersuchung der Lunge ergibt den Befund eines Emphysems. Cor: Iktus im 5. linken Interkostalraum, zwei Querfinger außerhalb der Medioklaviakularlinie, leicht hebend und verbreitert; Herzdämpfung nach beiden Seiten geringgradig verbreitert, auskultatorisch über allen Ostien akzidentelles systolisches Geräusch, sonst dumpfe leise Herztöne. Puls: aequal, synchron, rhythmisch. Frequenz: 120, Blutdruck: (RR) 120—60; Hepar: o. B. Lien: perkutorisch vergrößert, nicht palpabel. Röntgenuntersuchung und Ausheberung des Magens wegen allgemeiner Schwäche nicht durchführbar. Blutbefund: Erythrocyten: 580 000, korrig. Sahli 20, F.I.: 1,45, Leukocyten: 4500, Differenzialzählung: Segment. 57 % (2565), Unsegment. 5 % (225), Eosinophile: 0, Monocyten: 3 % (125), Lymphocyten 35 % (1575), Thrombocyten: 40 000. Im roten Blutbild Poikolocytose, Anisocytose im Sinne der Makrocytose, reichlich Megalocyten, vereinzelt Erythroblasten und Megaloblasten, Polychromasie, basophil getüpfelte Erythrocyten. Im Harn ist Urobilinogen vermehrt, im Serum indirektes Bilirubin prompt positiv. Therapie: zwei Bluttransfusionen, parenterale Lebertherapie (*Pernämon forte*). Unter dem Einfluß der Lebertherapie kam es zum Anstieg der Retikulocyten von 10 auf 95 %₀₀. Die Erythrocyten betragen am 12. Tage der Behandlung 1 870 000. Es traten dann bronchopneumonische Herde im rechten Unterlappen auf, denen dann die Kranke einige Tage später erlag. Die Leichenöffnung ergab folgende Befunde: Schwere allgemeine Anaemie, rotes Knochenmark, Arteriosklerose der Nieren, exzentrische Hypertrophie beider Herzventrikel, nußgroßes Carcinom an der kleinen Magenkurvatur, auf der Schnittfläche der Leber zwei kirschengroße Krebsmetastasen, keine Knochenmetastasen, im Knochenmarkausstrich reichlich Normoblasten, ferner einwandfreie Megaloblasten sowie reichlich Myelocyten. Das

Magencarcinom erwies sich bei der histologischen Untersuchung als ein Adenocarcinom.

Die Richtigkeit der Diagnose in diesem Falle kann nicht in Zweifel gezogen werden. Das fast gleichzeitige Auftreten der Perniciosa und des Magencarcinoms ist durch die Anamnese hinlänglich sichergestellt. Gleiche Beobachtungen finden sich auch im Schrifttum (*Lubarsch, Lazarus, Bloch, Engel, Zadek, Hirschfeld, Scott, Roller, Fleischhacker und Klima, Porges*). Bei dem *Noordenschen* Fall, der vielfach im Schrifttum zitiert wird, lag außer dem Magencarcinom eine schwere Lues vor, so daß er für diese Fragestellung nicht verwertbar ist. Außerdem wurde in diesem Fall nicht einmal ein hyperchromes Blutbild festgestellt. Auch der Fall *Nauer* ist nicht ganz einwandfrei. Der Fall *Dünner* scheidet von der Diskussion infolge nachgewiesener Knochenmetastasen aus. Es ist eine alte Streitfrage, ob das Magencarcinom imstande ist, das Krankheitsbild einer perniziösen Anaemie auszulösen. *Naegeli* stellt diese Möglichkeit entschieden in Abrede. Nur bei gleichzeitig vorhandenen ausgedehnten Knochenmarkmetastasen könne nach *Naegelis* Ansicht der für die perniziöse Anaemie charakteristische embryonale Typus der Erythropoese stark in den Vordergrund treten. *Heinrichsdorff, Lazarus, Hirschfeld, Norden* halten es unter Umständen für möglich, daß das Magencarcinom auch einmal das charakteristische Bild der perniziösen Anaemie hervorrufen könne. *Bloch, Scott* und besonders *Türk* betonen, daß man ein zufälliges Zusammentreffen annehmen muß. *Lubarsch, Engel, Zadek* sind der Ansicht, daß in ihren Fällen dem Carcinom eine aetiologische Bedeutung nicht abgesprochen werden kann. Der zeitliche Zusammenhang der klinischen Feststellung beider Erkrankungen ist bei diesen Beobachtungen, wie dies auch neuerdings unser Fall zeigt, ein so enger, daß die Frage nach der ursächlichen Rolle des Magencarcinoms für die Perniciosaentstehung völlig berechtigt ist.

Zur Erklärung eines genetischen Zusammenhanges können wir uns folgender Überlegungen bedienen: Wir wissen, daß die Anacidität bei Magencarcinom schon viele Jahre vor Auftreten der Krebserkrankung in vielen Fällen nachgewiesen werden konnte. Die Anacidität bei Carcinom ist nach neueren Untersuchungen ein Symptom der Gastritis der Korpuschleimhaut. Auch bei der Perniciosa ist lange vor Ausbruch dieser Krankheit eine Achylie festzustellen, die ebenfalls einer Gastritis entspricht. Bei der chronischen Gastritis und auch bei bereits nachgewiesener Perniciosa finden wir ja nicht

selten polypöse und adenomatöse Wucherungen (*Haring* u. a.) und Auftreten von Darmepithel und Darmdrüsen mitten in der Magenschleimhaut. Auch heterotrope Epithelproliferationen mit Durchbrechung der Muscularis mucosa sind beschrieben worden. Nach *Aschoff* ist es allerdings noch nicht entschieden, ob solche Epithelwucherungen bereits als maligne beziehungsweise als praecanceröse Veränderungen aufzufassen sind. Die entzündlichen Reize der Gastritis sollen aber begünstigend auf die Weiterentwicklung solcher polypöser und adenomatöser Gebilde zu malignen Geschwülsten einwirken. Es wäre also die Gastritis der Boden, auf dem es zum Krebswachstum kommt, und gleichzeitig auch die Ursache der Entwicklung der Perniciosa infolge Ausfall der Produktion des *Castleschen* Prinzips. Das gelegentliche Zusammentreffen von Perniciosa und Magencarcinom wäre daher verständlich. Die Perniciosa hätte aber dann in diesen Fällen nicht sekundären Charakter, weil nicht im Anschluß an das Magencarcinom entstanden, sondern weil gleichzeitig mit ihm aufgetreten. Man dürfte aber, streng genommen, nur dann von einer sekundären Perniciosa bei Magencarcinom sprechen, wenn erst das Carcinomwachstum selbst die durch die bereits vorausgegangene Gastritis herabgesetzte sekretorische Funktion der Magenschleimhaut so weit verringert, daß auch die Absonderung des *Castleschen* Prinzips aufhört. Diese Abgrenzung wird aber im Einzelfall schwerlich durchzuführen sein. Eine derartige krebsige Infiltration mit einer derartigen schweren Funktionsstörung der Magenschleimhaut müßte aber außerdem schon sehr ausgedehnt sein, was aber immerhin eine Seltenheit darstellt. Noch dazu handelt es sich in diesen Fällen fast durchwegs um kleine Magencarcinome, die meist bei Lebzeiten gar nicht erkannt wurden. Die carcinomatöse Infiltration ist wahrscheinlich nur in Ausnahmefällen die Ursache für das Versiegen der Sekretion des Haemopoitins. In denjenigen Fällen, wo der Tumor exulcerierte, mögen vielleicht Fäulnisprozesse die Magenschleimhaut toxisch derart geschädigt haben, so daß eine Perniciosa zur Entwicklung kommen konnte. Ein bindender Beweis für die ursächliche Bedeutung des Magencarcinoms als auslösender Faktor für die Perniciosaentstehung wäre dann erbracht, wenn die Perniciosa nach Radikaloperation des Carcinoms ausheilte. Wenn auch die Art der Rolle des Magencarcinoms für die Perniciosa noch nicht mit Sicherheit entschieden werden kann, so sind doch höchstwahrscheinlich zwischen beiden Erkrankungen tiefere Bindungen vorhanden, als daß ein bloß zufälliges Zusammentreffen angenommen werden könnte.

Klarer und eindeutiger liegen die Verhältnisse bei denjenigen Fällen von Perniciosa, die nach operativen Eingriffen am Magen zur Entwicklung kommen. Es ist bekannt, daß nach ausgedehnten Magenresektionen Anaemie eintreten kann, die manchmal den Charakter der Perniciosa annehmen kann. Eine darauf hinweisende Veröffentlichung stammt von *Moynihan* (1911) über einen Fall von schwerer perniziöser Anaemie nach völliger Magenresektion, die wegen Carcinom ausgeführt wurde. *Hartmann* berichtet über einen Fall von Gastrektomie, bei dem sich eine perniciöse Anaemie einstellte. Ein weiterer derartiger Fall stammt von *Ellis, Davidson* beschreibt einen Fall von perniziöser Anaemie, die zwei Jahre nach Gastroenterostomie auftrat, die wegen durchbrochenem Ulcus duodeni vorgenommen worden war, ohne allerdings einen Zusammenhang zu betonen. *Dennig* teilt einen Fall mit, wo acht Jahre nach Totalresektion des Magens wegen eines Geschwürs eine perniziöse Anaemie auftrat, und etwas später berichtete *Hochrein* über zwei Fälle, von denen einmal acht Jahre nach Magenresektion wegen Carcinom eine typische Perniciosa auftrat, während bei dem anderen eine allerdings hypochrome Anaemie, aber doch mit einigen Zeichen für Perniciosa neun Jahre nach Magenresektion wegen Magen- und Zwölffingerdarmgeschwür sich entwickelte. Dazu tritt der Fall von *Scheidel*, wo eine Perniciosa sechs Jahre nach Resektion wegen Ulcus, und der Fall von *L. Berger*, wo zehn Jahre nach Resektion wegen Carcinom eine solche in Erscheinung trat; weitere derartige Berichte stammen von *Lublin, Lagergren, Strandell, Henschen, Fleischhacker* und *Klima, Buchgraber* und *Fleischhacker*. Auch *Morawitz* berichtet über das Auftreten von Anaemien nach Magenresektionen, die von ihm als agatrische bezeichnet werden und sich durch prompte Ansprechbarkeit auf Leber auszeichnen, die er deshalb der Perniciosa zugerechnet wissen will, auch dann, wenn kein hyperchromes Blutbild vorhanden ist, eine Ansicht, die begreiflicherweise nicht unwidersprochen blieb. In fast sämtlichen Beobachtungen ist besonders auf das sehr späte Auftreten — durchwegs nach mehreren Jahren — der Perniciosa nach der erfolgten Magenresektion hingewiesen. *Naegeli* hält daher auf Grund dieser Tatsache einen ursächlichen Zusammenhang zwischen dem operativen Eingriff und dem Ausbruch der Perniciosa für unwahrscheinlich. Die ursächliche Bedeutung der Entfernung größerer Magenabschnitte für das Auftreten einer Perniciosa kann aber heute nicht mehr in Zweifel gezogen werden. In den Fällen, wo nach Magenresektion wegen Carcinom eine

Perniciosa sich einstellte, ist unbedingt darauf zu achten, daß das Knochenmark frei von Metastasen ist, da bekannt ist, daß die Knochenmarkcarcinose eine Anaemie mit weitgehender Ähnlichkeit der Perniciosa hervorrufen kann. Es erhebt sich nun die Frage, ob der Eingriff allein die Ursache abgibt für die Perniciosa, d. h. daß eine ausgedehnte (totale bzw. subtotale) Resektion allein die Sekretion des *Castleschen* Prinzips in Wegfall bringt oder ob erst später die durch die Resektion bedingten Veränderungen hierbei eine Rolle spielen. Für die Fälle, bei denen die Perniciosa in verhältnismäßig kurzer Zeit nach der Operation auftritt, könne vielleicht zur Erklärung die Resektion genügen. Derartige Beobachtungen sind aber ein sehr seltenes Vorkommnis. Häufiger liegt aber eine lange Zeit dazwischen. Für diese Fälle ist aber erstere Annahme abzulehnen, dies besonders mit Rücksicht auf die Tatsache, daß neuere Untersuchungen zeigten, daß die ganze Magenschleimhaut, allerdings in besonders reichlichem Maße die Antrumschleimhaut, zur Produktion des *Castle-Prinzips* befähigt ist. Ebenso steht fest, daß auch die *Brunnerschen* Drüsen des Duodenums *intrinsic factor* bilden können (*Kühnau*). Auch bei vollkommener Magenentfernung verbleibt dem Organismus noch das Duodenum als Quelle des *intrinsic factors*. Es ist aber auch eine bekannte Tatsache, daß es sehr häufig nach Magenresektionen, oft erst viele Jahre später, zu entzündlichen Veränderungen im zurückgebliebenen Magenrest und Dünndarm kommt, die fast ausschließlich verantwortlich zu machen sein dürften für die vollständige bzw. teilweise Einstellung der Absonderung des *Castle-Prinzips* oder bei erhaltener bzw. nicht genügender *Haemopoietin*produktion für die Resorptionsstörung der für die Blutbildung wichtigen Stoffe. Nach diesen Ausführungen wäre der Ausbruch einer Perniciosa auch viele Jahre nach dem Eingriff erklärlich. Zu fordern ist in diesen Fällen die Unterscheidung, ob die Perniciosa vorwiegend durch Mangel des *Castleschen* Prinzips oder vorwiegend durch eine Resorptionsstörung im Dünndarm zustande kommt, eine Forderung, die mittels der Rattenreticulocytenreaktion heute leicht zu erfüllen ist.

Eine typische perniciöse Anaemie wird häufig auch bei Kranken mit Strikturen im Dünndarm beobachtet. Die erste hierhergehörige Beobachtung wurde von *Hale Withe* (1890) gemacht. Besonders jedoch wurde durch *Fabers* Arbeit (1895) das Zusammenspiel von Darmstriktur und perniciöser Anaemie einer eingehenden Untersuchung unterzogen. Er stellte auch die Hypothese auf, daß die Strikturen indirekte

Ursache der Anaemie wären, indem sich in den über den Stenosen dilatierten Darmpartien toxische Stoffe (Haemomyelotoxin) bildeten, die durch Resorption ins Blut den Anstoß zur Perniciosoentwicklung geben. Heute erscheinen natürlich derartige Beobachtungen in einem anderen Licht. In der Folge haben verschiedene Autoren gleiche Beobachtungen beschrieben (*P. T. Holst, Tallquist, Barker und Hunter, Meulengracht, A. Schmidt, Kreg, Deutsch, Zadek, Rindfleisch*). Nach *Faber-Nyfeldt* sind bis 1928 16 Fälle von perniciosöser Strikturanaemie bekanntgeworden, zu denen seither noch die Fälle von *Hartmann, Scherer, Narbeshuber, A. Schlesinger, Castle* hinzukommen. Aus diesen Mitteilungen geht hervor, daß sich sichere Stenosesymptome längere Zeit, häufig mehrere Jahre vor den ersten Anzeichen einer Anaemie, nachweisen ließen. daß die Anaemie auf Leberverabreichung sehr gut reagierte und nach operativer Beseitigung der Stenose ausheilte (*Seyderhelm*). Für die Entstehung der Darmstenosepernicioso ist von besonderem Interesse die Tatsache, daß in dem Fall *A. Schlesingers* der intrinsic factor vorhanden war. während er in einem gleichgearteten Fall *Castles* vollkommen fehlte. Diese Befunde sind wahrscheinlich so zu erklären, daß in dem einen Fall der intrinsic factor wohl gebildet, jedoch infolge entzündlicher Veränderungen des Dünndarms nur unzureichend resorbiert werden konnte, während in dem anderen Fall die über der Stenose in den erweiterten Darmpartien entstandenen toxischen Produkte die Magenschleimhaut schädigten, so daß es zum Ausfall der Haemopoietinproduktion kam. Der Sitz der Dünndarmstenose wird natürlich auch von maßgeblicher Bedeutung sein, ob mehr die Schädigung der Magen- oder Dünndarmschleimhaut im Vordergrund steht.

Anschließend daran seien die Fälle von Pernicioso erwähnt, die viele Jahre nach ausgedehnter Dünndarmresektion in Erscheinung treten (*Levine und Ladd, Ryti, Glatzel, Quarnström, Fleischhacker, und Klima*). Möglicherweise werden auch in diesen Fällen Resorptionsstörungen des Antiperniciosoprinzips die Hauptrolle bei der Entstehung dieser Formen von Pernicioso spielen. Die Mitteilung *Paschkis*, der in einem derartigen Fall den intrinsic factor nachweisen konnte, weist in diese Richtung.

Besondere Erwähnung bedarf noch das Vorkommen einer Pernicioso bei der Sprue. Bei der Sprue liegt ein Krankheitsbild vor (1932 zuerst von *Hess Thaysen* monographisch beschrieben). das enge Beziehungen zwischen den Funktionsstörungen des Magendarmkanales, Mangelkrankheiten und

Störungen innerer Sekretion erkennen läßt und klinisch vor allem durch die Symptomentrias, Fettstühle, Abmagerung und Anaemie, gekennzeichnet ist. Die Sprueperniciosa besitzt haematologisch alle objektiven Zeichen einer echten Perniciosa. Von der primären Perniciosa ist sie besonders dadurch unterschieden, daß im Magensaft fast regelmäßig der intrinsic factor von *Castle* nachweisbar ist. Der Entstehungsmechanismus der Sprueperniciosa wird durch gestörte Resorption des Antiperniciosafaktors erklärt (*Rohr*).

Perniciosa bei Leberleiden

Über das Vorkommen von Perniciosa bei Lebererkrankungen, besonders bei Lebercirrhosen, gehen die Meinungen noch weit auseinander. Nach *Eppinger* kann es bei manchen splenomegalen Lebercirrhosen zum Bilde einer typischen Perniciosa kommen. Nach *Eppinger* ist die Vorstellung naheliegend, daß die deutliche Anaemie, die auch sonst bei einer splenomegalen Cirrhose öfter zu sehen ist, wie dies auch von *Fellinger* und *Klima* in ausführlichen Untersuchungen bestätigt werden konnte, zur Anaemia perniciosa in irgendeiner Beziehung steht, zumal in nicht wenigen Fällen auch eine Achylie nachweisbar ist. Auch *Rohr* hält das gelegentliche Auftreten von Perniciosa bei Lebercirrhosen als eine gesicherte Tatsache. Wahrscheinlich kann hier der Antiperniciosafaktor nicht in genügender Menge in der Leber gespeichert werden; *Rohr* spricht daher von einer „Speicherungsperniciosa“. Sie ist angeblich nicht selten heilbar mit Besserung der Leberfunktion. *Heilmeyers* Beobachtungen sprechen in dem Sinn, daß bei Lebererkrankungen eine echte perniciöse Anaemie nicht vorkommt. *Wendt* beobachtete eine atrophische Lebercirrhose mit einer echten perniciösen Anaemie. Er hält die Perniciosa nicht als Folge der Lebererkrankung, sondern er vertritt die Auffassung, daß es sich um zwei nebeneinander verlaufende Erkrankungen handelte, die auf die gleiche Ursache zurückzuführen wären. *Gänsslen* hat keine echte perniciöse Anaemie als Folge einer Lebererkrankung gesehen. Nach *Meulengracht* kann bei Lebercirrhosen eine megalocytäre Anaemie von einer gewissen Ähnlichkeit mit perniciöser Anaemie auftreten.

Perniciosa durch Kohlenoxydvergiftung

Aus dem älteren Schrifttum liegt eine Beobachtung von *Klink* vor über CO-Vergiftung als Ursache einer Perniciosa. In jüngster Zeit haben *W. Berger* und *H. Grill* über einen nach Verlauf, Krankheitszeichen, Blutbild und Leberbeeinflussbarkeit typischen Fall von perniciöser Anaemie ge-

schrrieben, die im 7. Jahr einer chronisch wiederkehrenden CO-Vergiftung bei einer vorher gesunden und niemals anämischen Frau entstand. Die Perniciosa ist nach Beseitigung der Vergiftungsgelegenheit geheilt mit mehrjähriger Bewährungsfrist. Die perniciöse Anaemie wird als Folge der atrophischen CO-Gastritis angesehen, welche die Bildung des intrinsic factor vorübergehend gehemmt, die Produktion von Salzsäure und Pepsin aber dauernd zerstört hat. Über eine ähnliche Beobachtung berichtete kürzlich *Biedermann*.

Unsere Beachtung verdienen weiterhin die Mitteilungen *Meulengrachts*: Über die Entwicklung von pernicioser Anaemie nach M. Basedow. *Meulengracht* beschreibt 8 Fälle, in denen Basedowsymptome der pernicioösen Anaemie vorausgegangen sind. Der Abstand zwischen der Manifestation des M. Basedow und der der pernicioösen Anaemie schwankte zwischen 7 und 28 Jahren. Nach Ansicht *Meulengrachts* könne sich die perniciöse Anaemie in diesen Fällen auf Basis einer durch den Hyperthyreoidismus hervorgerufenen Achylie entwickeln oder es bestehe ein erbbiologischer Konnex zwischen den zwei Erkrankungen. Von anderer Seite sind allerdings gleiche Beobachtungen nicht gemacht worden. Trotzdem sind diese Beobachtungen sehr bemerkenswert, weil hier innersekretorische Einflüsse eine Hauptrolle spielen und wir wissen, daß auch bei zwei anderen Erkrankungen, bei der Sklerodermie und bei der Sprue, die Entstehung einer Perniciosa beobachtet wurde, von welchen beiden Erkrankungen aber gleichfalls feststeht, daß auch da innersekretorische Störungen vorliegen.

Über eine besondere Gruppe von sekundärer pernicioöser Anaemie berichtet *Schilling* in seinem Buch „Blut und Trauma“. *Schilling* gibt darin seiner Meinung dahin Ausdruck, daß auch in den sogenannten kryptogenetischen Fällen von pernicioöser Anaemie oft sehr weit zurückliegende Einflüsse die Krankheit ausgelöst haben und legt dabei vor allem größten Nachdruck auf die Tatsache, daß durch ein stattgehabtes Trauma (z. B. Bauchverletzung, Sturz vom Pferd, Darmschädigungen, wie Ruhr, chronischer Magendarmkatarrh usw.) eine allgemeine konstitutionsändernde und die Gesamtstruktur des Körpers schädigende Beeinflussung nachgewiesen wird. *Schilling* konnte so auf Grund genauester Krankengeschichten in zahlreichen Fällen die langsame Entstehung der pernicioösen Anaemie feststellen und sichere äußere Auslösungen anerkennen. *Schilling* verfügt über 16 sichere derartige Beobachtungen, bei denen ein Zusammenhang einer pernicioösen Anaemie mit einem

Trauma angenommen werden konnte. Diese sekundären Anaemien sind aber als gesonderte Gruppe zusammenzufassen und könnten als traumatische sekundäre perniciöse Anaemien bezeichnet werden. Es wäre allerdings hierbei sehr wichtig und notwendig, diese Beobachtungen *Schillings* mit den *Castleschen* Ergebnissen in Einklang zu bringen. Es muß untersucht werden, ob die Konstitutionsänderung allein genügt, die Produktion des *Castleschen* Prinzips zu hemmen oder ob erst auf dem Boden der durch das Trauma geänderten Konstitution eine Schädlichkeit als übergeordnete Ursache zur Wirkung gelangt, die die Einstellung der Sekretion des *Castleschen* Prinzips bedingt.

Diese Mitteilungen zeigen, daß bereits eine ganze Reihe von Krankheitsprozessen bekannt ist, bei denen die Entwicklung der perniciösen Anaemie teils mit Sicherheit, teils mit größter Wahrscheinlichkeit als durch das Grundleiden bedingt angesehen werden darf. *Naegeli* hat seinerzeit den Satz aufgestellt, daß ein aetiologisches Moment für die Entstehung der Perniciosa erst dann als gesichert gelten darf, wenn nach Beseitigung der Ursache der Kranke rezidivfrei und dauernd geheilt bleibt. Daher anerkennt er nur die Lues, Gravidität und *Botriocephalus latus* als aetiologische Teilfaktoren der Perniciosa. Daß dieser Standpunkt heute weit überholt ist, geht zur Genüge aus den reichlichen angeführten klinischen Beobachtungen hervor. Gerade die Lehre *Naegelis* von der aetiologischen Vielheit, die durchaus mit den *Castleschen* Forschungsergebnissen in Einklang zu bringen ist, macht seine weitgehende und entschiedene Einschränkung bezüglich der Anerkennung der auslösenden Teilfaktoren schwer verständlich, dies noch besonders in Anbetracht der Tatsache, daß auch die von ihm anerkannten auslösenden Ursachen gänzlich verschiedene Krankheitszustände darstellen. Die sekundäre perniciöse Anaemie ist aber bereits zu einem festen klinischen Begriff geworden. In Zukunft wird bei der Beurteilung eines allfälligen Zusammenhanges zwischen Grundleiden und einer in dessen Gefolge in Erscheinung tretenden perniciösen Anaemie besonders auf die Frage der möglichen Schädigung der Magen- und Dünndarmschleimhaut Gewicht zu legen sein, wodurch es entweder zur Sistierung der Absonderung des *Castleschen* Prinzips oder zur Resorptionsstörung des Antiperniciosaprinzips kommen kann. Charakteristisch für die sekundäre perniciöse Anaemie ist der Umstand, daß sie nur bei einem Teil der Personen, welche an der betreffenden Grundkrankheit leiden, angefallen wird. Dies legt die Annahme nahe, daß auch für die

sekundäre perniciose Anaemie eine innere Gesamtdisposition im Sinne *Schaumanns* unentbehrlich ist, auf deren Grundlage erst der auslösende Teilfaktor zur Wirkung kommt. Daß die Lebertherapie in allen diesen Fällen volle Wirksamkeit entfaltet, bedarf keiner besonderen Erwähnung. Die Beseitigung des aetiologischen Teilfaktors führt, soweit nicht schon irreparable Störungen aufgetreten sind, zur Normalisierung des Blutbildes. Aus der Unmöglichkeit der Heilung des Grundleidens darf aber keineswegs a priori die Annahme eines kausalen Zusammenhanges abgelehnt werden.

Schrifttum

- L. Berger*: Mitt. Ges. inn. Med., Wien, 1932, 45; Med. Klin., 1936, 171. — *W. Berger und Grill*: Fol. haemat. (Lpz.), 1936, Bd. 54, 398. — *Biedermann*: Fol. haemat. (Lpz.), 1938, Bd. 61. — *Bloch*: Dtsch. Arch. klin. Med., 1903, Bd. 77. — *Brandes*: Med. Klin., 1921, 189. — *Cassirer*: Kraus-Brugsch, Spez. Pathol. und Therapie inn. Krankheiten, Bd. 10, 3. Teil. — *Castle*: Amer. J. med. Sci., 1929, 178, 748. — *H. Curschmann*: Med. Welt, 1937, 27 und 35. — *Derselbe*: 25. Sitzung Nordwestd. Ges. inn. Med., 1937, Sitz-Ber. — *Davidson*: Brit. med. J., 3546, S. 1123. — *Decastello*: Wr. med. Wschr., 1915, 146. — *Dennig*: M. m. W., 1929, 633. — *Dinkler*: Dtsch. Arch. klin. Med., 1891. — *Dünner*: B. klin. Wschr., 1921, 58. — *Ellis*: Proc. roy. Soc. Med., 18. — *Engel*: Virchows Arch., 1938, Bd. 153. — *Eppinger*: Die Leberkrankheiten. J. Springer, Wien 1937. — *Ewing*: Zit. nach Naegeli. — *Faber-Nyfeldt*: Kraus-Brugsch., Spez. Path. und Ther., 1. Erg.Bd. — *Filo*: Fol. haemat. (Lpz.), 1931, Bd. 44. — *Fleischhacker und Klima*: Z. klin. Med., 1935, Bd. 129. — *Gänsslen*: Med. Klin., 1938, 214. — *Grawitz*: Klin. Path. d. Blut., Berlin 1896. — *Grill*: Fol. haemat. (Lpz.), 1936, Bd. 54, 410. — *Haring*: M. m. W., 1938, 40, 1544. — *Hartmann*: Amer. J. med. Sci., 162, 201. — *Heilmeyer*: Med. Klin., 1938, 209. — *Heinrichsdorff*: Fol. haemat. (Lpz.), 1913, 14. — *Henschen*: Arch. klin. Chir., 1930, 162, 621. — *Hirschfeld*: Z. Krebsfrsch., 1912, 11. — *Hochrein*: M. m. W., 1929. — *Hoff*: Dtsch. Arch. klin. Med., 1927, 155, 235. — *Hoff und Sauerstein*: Klin. Wschr., 1936, 4. — *Hurst*: Zit. nach Naegeli. — *Jagic und Klima*: Wien. Arch. inn. Med., 1932, 23; Klinik und Therapie der Blutkrankheiten. Urban u. Schwarzenberg, 1934. — *Kumagai und Chimizu*: Fol. haemat. (Lpz.), 1934, Bd. 51, 427. — *Lagergren*: Zit. nach Fleischhacker und Klima. — *Lazarus*: Dtsch. med. Wschr., 1896, 23. — *Lubarsch*: Erg. allg. Path., 1895, Bd. 2, und 1904 und 1905. — *Lühr und Gölzow*: Dtsch. Arch. klin. Med., 1938, 182. — *Mannaberg*: Spez. Path. und Ther. H. Nothnagel, 1899. — *Meulengracht*: Klin. Wschr., 1929, 1, 18; Med. Klin., 1938, 214. — *Meythaller und Petrich*: Klin. Wschr., 1938, 6, 196. — *Morawitz*: M. m. W., 1922, 15 und 17. — *Derselbe*: Arch. Verdgs.-krkh., 1930, 47, 305. — *Moynihan*: Lancet, 1911, 440. — *Naegeli*: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. J. Springer, Berlin 1931. — *Narbeshuber*: Med. Klin., 1931, 381. — *Nauer*: Inaug.-Diss., Zürich 1897. — *v. Noorden*: In Mehring-Krehl, 11. Auflage; Charité-Ann. 1891. — *Paschkis*: Mitt. Ges. inn. Med., Wien 1934. — *Porges*: Magenkrankheiten, 2. Auflage. Urban. u. Schwarzenberg, 1937. — *Rink*: Ing.-Diss., Jena 1903. — *Risak*: Z. klin. Med., 1931, 118, 485; 1932, 120, 490. — *Rohr*: Dtsch. Zschr., Verdgs.- und Stoffwkrkh., 1938, Bd. 1. — *Roller*: Mitt. Ges. inn. Med., Wien, 1936. — *Scheidel*: Med. Klin., 1930, 7, 243.

- *Schilling*: Blut und Trauma, Verlag G. Fischer, Jena, 1932.
— *A. Schlesinger*: Klin. Wschr., 1933, 8, 298. — *Schneiderbauer*: Beitr. Klin. Tbk., 1937, 90, 418; Med. Klin., 1983, 21. — *Derselbe*: Z. klin. Med., 1938, 113, 134. — *Schumann*: Med. Klin., 1933, 6. — *Scott*: Amer. J., 1903. — *Seyderhelm*: Erg. inn. Med., 47, 21. — *K. Singer*: Erg. inn. Med., 1934, 47. — *Sonnenfeld*: Dtsch. med. Wschr., 1924, 1794.
— *Strauss und Castle*: Zit. nach K. Singer. — *Strandell*: Acta med. Scand. Suppl. 40. — *Strümpell*: Lehrbuch der inn. Med., 23. und 24. Auflage.
— *Thiele*: Klin. Wschr., 1936, 921; 1938, 36. — *Türk*: Lehrbuch, 1912.
— *Vedder*: Erg. inn. Med., 1930, 38, 272. — *Winterfeld*: Arch. Derm. u. Syph., 143. — M. m. W., 1924, 7. — *Zadek*: B. klin. Wschr., 1917, 53.
-

Sonderabdruck aus 59. Jahrgang, Nummer 14

Wiener klinische Wochenschrift

Schriftleiter: L. Arzt und R. Übelhör · Springer-Verlag, Wien

Der Verlag behält sich das ausschließliche Vervielfältigungs- und Verbreitungsrecht aller in der „Wiener klinischen Wochenschrift“ veröffentlichten Beiträge und deren Verwendung für fremdsprachige Ausgaben gemäß den gesetzlichen Bestimmungen vor.

Die Galaktosetoleranz bei der Hepatitis epidemica

Erwiderung auf die Bemerkungen von Prof. Dr. E. L a u d a zu meiner Veröffentlichung in der Wiener klinischen Wochenschrift, 1946, Nr. 42*

Von **Alfred Schneiderbauer**

Für die Behauptung, daß die Galaktoseprobe beim sogenannten Ikterus catarrhalis (Ikterus parenchymatosus simplex) so gut wie immer, und zwar meist schon im Initialstadium, positiv ausfällt, waren neben eigenen zahlenmäßig belegbaren Erfahrungen die nachfolgenden diesbezüglich wichtigsten Literaturhinweise maßgebend. R. Bauer, der Entdecker der Galaktoseprobe, teilte 1906 und 1908 mit, daß beim sogenannten Ikterus catarrhalis die alimentäre Galaktosurie durchwegs positiv ausfällt und schon im Beginn der Erkrankung deutlich positive Resultate ergibt. Bondi und König (1910) fanden in 8 Fällen von sogenanntem Ikterus catarrhalis siebenmal eine positive Galaktoseausscheidung von über 3g, nur in einem Fall wurde von ihnen eine Galaktoseausscheidung von 2g festgestellt. Von Neugebauer (1912) wurde in 76·7% der Fälle von Ikterus catarrhalis eine positive alimentäre Galaktosurie von über 3g und in 14·33% eine solche von 2 bis 3g nachgewiesen. Nach Reiss und Jehn (1912) reagierte von 17 Ikterus catarrhalis-Fällen nur ein sehr leichter in normaler Weise auf Galaktosezufuhr, bei einem anderen in Abheilung befindlichen lag der Wert an der Grenze des Normalen, alle übrigen zeigten eine deutlich positive, und zwar 7 eine mittelstarke und 8 eine starke Galaktosurie. In einer Arbeit aus dem Jahre 1923 spricht R. Bauer mehrmals von einer ganz regelmäßig auftretenden hoch-

* Damit schließt an dieser Stelle die Diskussion. Die Schriftleitung.

gradigen Galaktosurie beim sogenannten Ikterus catarrhalis. 1926 berichtete R. Bauer neuerdings über eine Untersuchungsreihe von alimentärer Galaktosebelastung bei 31 Ikterus catarrhalis-Patienten mit durchwegs positivem Ergebnis. Dabei wird hervorgehoben, daß die Galaktosurie bei der Aufnahme ins Krankenhaus stets positiv war und es sich nur selten ereignete, daß der Patient bei der Spitalsaufnahme schon so weit rekonvaleszent war, daß die Probe nur ein schwach positives Resultat ergab. R. Bauer bezeichnet in dieser Veröffentlichung die positive Galaktosurie als ein konstantes und charakteristisches Zeichen des Ikterus catarrhalis. Die überaus befriedigenden klinischen Resultate mit der Galaktoseprobe beim sogenannten Ikterus catarrhalis (Ikterus parenchymatosus simplex) sind ferner von Steiger (1914), Hatiegan (1914) und von Reiss und Wörner auf dem Wiesbadner Kongreß für innere Medizin 1922 mitgeteilt worden. Von Weltmann stammt ein Bericht (1929) über die Galaktosetoleranz bei 20 Fällen von sogenanntem Ikterus catarrhalis, von denen 19 eine positive Galaktosurie von über 3g aufwiesen und nur ein Fall eine Galaktoseausscheidung von 2.41g zeigte. Nach Schiff und Seniar (1934) ergaben von 50 Fällen von katarrhalischem Ikterus 49 eine positive Galaktoseprobe (mehr als 3g Galaktoseausscheidung). Eppinger (1937) bezeichnet die verminderte Galaktosetoleranz beim sogenannten Ikterus catarrhalis als ein pathognomonisches Zeichen für diese Erkrankung, hebt den wirklich großen differentialdiagnostischen Wert dieser Probe hervor, ist der Meinung, daß eine negative Galaktoseprobe vielfach gegen die Annahme eines parenchymatösen Ikterus spricht, wenn auch ein negativer Ausfall nicht unbedingt gegen eine Leberinsuffizienz verwertet werden kann, berichtet weiter von einer Statistik, die er einmal erheben konnte, nach der 49 Fälle von 50 Ikterus catarrhalis-Patienten eine positive Reaktion zeigten, und sagt schließlich, daß Ausnahmen von dieser bewährten alimentären Galaktosurie beim sogenannten Ikterus catarrhalis sogar an die Möglichkeit denken lassen, eventuell mit einer Sondergruppe dieser Erkrankung zu rechnen. Nach Schwiegk (1938) ist der positive Ausfall der Galaktoseprobe am sichersten beim Ikterus simplex und bei der akuten gelben Leberatrophie. Nach Holler (1943) ist die Galaktoseprobe bei den Fällen von Ikterus catarrhalis so gut wie regelmäßig positiv, an einer anderen Stelle seiner Monographie sagt Holler, daß der Ikterus catarrhalis im Gegensatz zur Hepatitis epidemica immer mit einer positiven Galaktoseprobe einhergeht. Diese wichtigsten, zum Großteil von autoritativer Seite stammenden Literaturhinweise widerlegen die Bemerkung von Lauda,

unsere Behauptung über den regelmäßigen Ausfall der alimentären Galaktosurie beim sogenannten Ikterus catarrhalis (Ikterus parenchymatosus simplex) entspreche nicht den Tatsachen. Aus diesen Literaturangaben geht aber auch hervor, daß die Ansicht von *Lauda*, es gebe sogar eine große Anzahl von Ikterus simplex-Fällen eine negative Galaktoseprobe und es könne von einer regelmäßigen Ausscheidung von mindestens 3g beim Ikterus simplex keine Rede sein, trotz einiger Berichte mit schlechteren Ergebnissen (*Hochheim* und *Misske*, *Pollak*) in dieser allgemeinen, entschiedenen Form im Schrifttum nicht niedergelegt ist, sondern daß eine Reihe namhafter Autoren die Galaktoseprobe beim sogenannten Ikterus catarrhalis für ebenso verläßlich hält wie wir. In der von *Lauda* angeführten Umfrage in der Medizinischen Klinik (1939) unter der Leitung von *Th. Brugsch* über den Wert der Leberfunktionsproben am Krankenbett wurde von *Lauda* festgestellt, daß die Probe in der ersten und nicht selten auch noch in der zweiten Woche negativ ausfallen kann, zahlenmäßige Belege über den positiven Ausfall der Galaktoseprüfung beim sogenannten Ikterus catarrhalis wurden aber nicht beigebracht, insbesondere wurde auch nicht zur Frage der intravenösen Galaktosebelastung Stellung genommen, die aber nach unserer Ansicht infolge der oft sehr schlechten Resorptionsverhältnisse im Darm beim sogenannten Ikterus catarrhalis vielfach zusätzlich durchgeführt werden muß und die wahrscheinlich wesentlich zur Klärung der galaktosenegativen Ikterus catarrhalis-Fälle beitragen dürfte. Sonstige eingehendere, hier interessierende Mitteilungen über die Galaktoseprobe beim sogenannten Ikterus catarrhalis haben die anderen an dieser Umfrage beteiligten Autoren nicht gemacht.

In der Frage der pathologischen Galaktoseausscheidung hielten wir absichtlich an dem Wert von 3g fest, und zwar deshalb, weil die meisten Autoren erst in der Galaktosurie von 3g ein sicheres Zeichen für einen diffusen Leberzellschaden erblicken (*Eppinger* 1937, *Hallmann* 1941 usw.), weil wir bei unserem aus früherer Zeit gesammelten Galaktosematerial von Ikterus catarrhalis-Fällen ebenfalls die 3-g-Grenze als Grundlage der positiven Galaktosurie verwerteten und weil wir vor allem bestrebt waren, mehr oder minder sichere Fälle von diffuser Leberzellschädigung zu erfassen und fragliche Fälle dieser Art mit einer für eine generelle Leberzellschädigung wohl suspekten, aber nicht beweisenden Galaktoseausscheidung von nur 2 bis 3g nicht mit einzubeziehen. Es kann nachträglich festgestellt werden, daß die ganz wenigen Fälle (drei) mit einer Galaktosurie von 2 bis 3g überhaupt nicht ins Gewicht fallen und

das Gesamtergebnis unserer Untersuchungsergebnisse in keiner Weise ändern.

Auf Grund dieser Ausführungen wird eine weitere Diskussion der Galaktosetoleranz als unterscheidendes Merkmal zwischen Ikterus parenchymatosus simplex (sogenannter Ikterus catarrhalis) und Hepatitis epidemica nicht gegenstandslos, sondern gewinnt dadurch noch an besonderer Aktualität.

Ueber den Wert der Galaktoseprobe beim sogenannten Ikterus catarrhalis im allgemeinen sei noch hinzugefügt, im Hinblick auf die Ausführungen von L a u d a, wonach sich seine Erfahrungen hinsichtlich der Häufigkeit des positiven Ausfalls der Galaktoseprobe beim Ikterus simplex der Vorkriegszeit annähernd mit den unsrigen bei den Fällen von Hepatitis epidemica der jüngsten Vergangenheit decken, d. h. nur in ungefähr einem Drittel der Ikterus simplex-Fälle eine positive Galaktosurie mit schon positiver Bewertung von 2 bis 3 g Ausscheidung, daß durch eine derart niedere Gesamtausbeute an positiven Galaktosebefunden beim sogenannten Ikterus catarrhalis im Gegensatz zu zahlreichen im Schrifttum niedergelegten Angaben die Bedeutung der vielbewährten Galaktoseprobe als Leberfunktionsprüfung gewaltig herabgesetzt würde, wollte man sich nicht bemühen, eine Erklärung für die relativ selten positiven Galaktoseergebnisse L a u d a s zu suchen. Die Erklärung L a u d a s, daß sich beim Ikterus simplex in gewissen Versuchsreihen, vielleicht zu bestimmten Zeiten und in bestimmten Gegenden, Unterschiede in der Galaktosetoleranz ergeben, wird nur teilweise befriedigen. Es ist nicht von der Hand zu weisen, daß sich möglicherweise unter diesen galaktosenegativen Ikterus simplex-Fällen L a u d a s epidemische Hepatitiden befunden haben, obwohl L a u d a mit Betonung hervorhebt, daß es in der Vorkriegszeit eine Hepatitis epidemica nicht gab und seines Erachtens die klinische Symptomatologie keine ausreichenden Grundlagen zur Unterscheidung des sogenannten Ikterus catarrhalis und der Hepatitis epidemica liefert. Trotz Ablehnung der Möglichkeit einer sicheren klinischen Trennung dieser beiden Gelbsuchtkrankheiten anerkennt L a u d a doch indirekt die beiden Krankheitsbilder des Ikterus parenchymatosus simplex und der Hepatitis epidemica im allgemeinen als zwei gesonderte Erkrankungen, da L a u d a das tatsächliche Vorkommen der Hepatitis epidemica in die Kriegszeit verlegt und in die Vorkriegszeit, in der es nach ihm die Hepatitis epidemica nicht gab, von Ikterus simplex spricht, insofern eine nicht ganz belanglose Feststellung, als auch daraus das besondere Streben nach der Differenzierung dieser beiden Erkrankungen abzuleiten wäre. Die Epidemien der

Hepatitis epidemica während des zweiten Weltkrieges sind allgemein bekannt, auch während des ersten Weltkrieges sind solche Epidemien beobachtet worden, die sicher nichts mit der Weilschen Krankheit zu tun haben (Brugsch und Schürer, Arzt, Benczur, Schittenhelm). Außer dem epidemischen Auftreten dieser Erkrankung während der beiden Weltkriege wurden derartige Ikterusepidemien auch in Friedenszeiten hauptsächlich von Neumann (1899), Cockayne (1912), Cantacuzene (1918), Blumer (1923), Findlay, Dunlop und Brown, Lindstedt (1919 und 1923), Ehrström (1927), Wallgren (1928 und 1932), Andersen (1937), Selander (1937), Bormann (1940) beschrieben. Bei den letztangeführten Veröffentlichungen handelt es sich zweifellos um jene epidemischen Ikterusformen, für die heute allgemein die Bezeichnung Hepatitis epidemica seu contagiosa gebräuchlich ist. Die Möglichkeit, daß die Hepatitis epidemica in Friedenszeiten auch in unseren Gegenden, wenn auch bisher sicher selten, besonders aber im Kindesalter neben dem sogenannten Ikterus catarrhalis vorkommen kann, muß bejaht werden.

Ob unsere Vermutung, daß sich hinter der cholangitischen oder periazinösen Form des sogenannten Ikterus catarrhalis (Ikterus parenchymatosus) Eppingers teilweise Fälle von Hepatitis epidemica verbergen, zurecht bestehen wird, kann erst die Zukunft lehren. Ob der gewiß seltene Ikterus simplex cholangiticus nach Ortner, der eine reine, allerdings maskierte Cholangitis darstellt, mit der wahrscheinlich häufigeren cholangitischen oder periazinösen Form des sogenannten Ikterus catarrhalis Eppingers völlig gleichgesetzt werden kann, ist fraglich, eine Annahme, die auf Grund der Beschreibung der periazinösen Ikterus catarrhalis-Form durch Eppinger sehr an Wahrscheinlichkeit gewinnt.

Diese Darlegungen als Antwort auf die Bemerkungen von Lauda zu meiner Veröffentlichung „Die Galaktosetoleranz bei der Hepatitis epidemica“ zeigen, daß die bei dieser Krankheit nur in ungefähr einem Drittel der Fälle und meist erst spät beobachtete Verminderung der Galaktosetoleranz im Gegensatz zur fast regelmäßigen positiven Galaktosurie beim sogenannten Ikterus catarrhalis (Ikterus parenchymatosus simplex), von uns auf Grund unserer zahlreichen Untersuchungsergebnisse bei klinisch eindeutigen epidemischen Hepatitisfällen im Rahmen des klinischen Gesamtbildes als bedeutungsvolles Symptom gewertet, weiter als eine auffällige und bemerkenswerte Tatsache bestehen bleibt.

Literatur: Andersen: Acta med. scand. (Schwd.), 93, 1937. — Arzt: Wien. klin. Wschr., 1917, 123 u. 189. — Bauer, R.: Wien. med. Wschr., 1906, 1 u. 52. — Derselbe: Dtsch. med. Wschr., 1908, 35. — Derselbe: Wien. Arch. inn. Med., Bd. 6, 1923. — Derselbe: Med. Klin., 1926, 1558. — Benczur: Dtsch. med. Wschr., 1916, 482. — Blumer: J. amer. med. Assoc., 81, 5, 1923. — Bondi und König: Wien. med. Wschr., 1910, 2618, 2703. — Bormann: Erg. inn. Med., 58, 200, 1940. — Brugsch, Th. und Schürer: Berl. klin. Wschr., 1919, 601. — Cantacuzene: Presse méd., 541, 1918. — Cockayne: Quart. J. Med., 6, 1912. — Ehrström: Acta med. scand. (Schwd.), 65, 573, 1926/27. — Eppinger: Die Leberkrankheiten. Wien: Springer. 1937. — Findlay, Dunlop und Brown: Ref. Kongr.zbl. inn. Med., 63, 216. — Hallmann: Klinische Chemie und Mikroskopie. Leipzig: G. Thieme. 1941. — Hatiegan: Wien. klin. Wschr., 1914. — Hochheim und Misske: Dtsch. Arch. klin. Med., 172, 1932. — Holler: Die epidemischen Gelbsuchtkrankheiten. Berlin und Wien: Urban & Schwarzenberg. 1943. — Lindstedt: Ark. inn. Med., 51, 583, 1919. — Derselbe: Münch. med. Wschr., 1923, 170. — Neugebauer: Wien. klin. Wschr., 1912. — Neumann: Dtsch. med. Wschr., 1899, 574. — Pollak: Wien. Arch. inn. Med., Bd. 21, 1931. — Reiss und Jehn: Dtsch. Arch. klin. Med., 108, 187, 1912. — Schiff und Seniar: J. amer. med. Assoc., 103, 1934. — Schittenhelm: Münch. med. Wschr., 1921, 930. — Schwiegk: Handb. inn. Med., 3. Aufl., Bd. 3, 2. Teil. Berlin: Springer. 1938. — Selander: Kinderärztl. Prax., 8, 202, 250, 1937. — Steiger: Korresp.bl. Schweiz. Aerzte, 1914. — Wallgren: Acta med. scand. (Schwd.), 26, 1928. — Derselbe: Med. Welt, 3, 1932. — Weltmann: Wien. klin. Wschr., 1929, 8.