

3. B ö h m , Experimentelle Studien über die Dura mater des Menschen und der Säugetiere. Virch. Arch. Bd. 47. — 4. Chiari, Zur Kenntnis der path. Verkalkung. Münch. med. Wschr. 1909, S. 481. — 5. Fuchs, Veränderungen der Dura mater cerebral. in Fällen von endocranialer Drucksteigerung. Arb. aus d. neuropath. Inst. d. Wien. Univ. 1903, H. X. — 6. Heschl u. Ludwig, Verkalkung der harten Rückenmarkshaut. Wien. klin. Wschr. 1881. — 7. Hofmeister, Experimentelles über Gewebsverkalkung. Münch. med. Wschr. 1909, S. 1977. — 8. Kölliker, a) Sitzungsber. d. Würzb. physikal. med. Ges. vom 23. II. 1872 (zit. nach Wegner); b) Handbuch der Gewebelehre 1896. — 9. Mays, Bindegewebsfibrille und Verkalkung. Zieglers Beitr. 1905, Suppl. 7. — 10. Nunokawa, Über Verkalkung der Pachymeninx bei Usura cranii. Virch. Arch. Bd. 198, S. 271. — 11. Oppenheim, Zur Pathologie der Großhirnsgeschwülste. Arch. Psych. Bd. 21, 1890. — 12. Orth, Bemerkung zu Allenbachs Arbeit. Virch. Arch. Bd. 205, S. 474. — 13. Öhme, Über den Einfluß von Strontiumphosphat auf das Knochenwachstum. Zieglers Beitr. Bd. 49, S. 252. — 14. Schultze, Verkalkung, Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse 1910, I. — 15. Schweiger-Seidl, Die Behandlung tierischer Gewebe mit Arg. nitr. Arbeiten aus d. physiol. Inst. Leipzig, 1866, S. 161. — 16. Stölzner, Über Metallfärbungen verkalkter Gewebsteile. Virch. Arch. Bd. 180, 1905. — 17. Thoma, Untersuchungen über das Schädelwachstum und seine Störungen. Virch. Arch. Bd. 206, S. 202. — 18. Wegner, a) Myeloplaxen und Knochenresorption. Virch. Arch. Bd. 66, S. 523; b) Sitz.-Ber. Berl. klin. Wschr. 1872, S. 21. — 19. Weigert, Zur Lehre von den Tumoren der Hirnanhänge. Virch. Arch. Bd. 65, S. 219.

IX.

Splenomegalia haemolytica mit interkurrentem acholischen Ikterus.

Klinische Untersuchungen von Dr. Giovanni Quadri¹⁾,
Privatdozent und Oberarzt an der Klinik für allgemeine Medizin der Universität Palermo.

Schon seit vielen Jahren werden die Untersuchungen der Krankheiten des Blutes und der hämatopoetischen Organe eifrig betrieben. Dieser wichtige Zweig der menschlichen Pathologie hatte dank den Arbeiten aus allen Ländern einen sehr beachtenswerten Umfang angenommen, als vor nicht ganz 15 Jahren Hayem in Frankreich und Minkowski in Deutschland zum erstenmal die Aufmerksamkeit auf eine besondere Art chronischer Anämie lenkten, welche mit Milztumor und acholischem Ikterus verbunden war, der „Ikterus hämolyticus“ benannt wurde.

Von dieser Zeit an sind darüber zahlreiche und umfassende Arbeiten erschienen, die sich auf die Ätiologie des hämolytischen Ikterus bezogen, und noch immer kommen Mitteilungen heraus, die die große Verschiedenheit der Krankheit im klinischen Verlauf zeigen und die Beziehungen klarstellen wollen, die auf der einen Seite mit dem hämatopoetischen System und dem Blut, auf der anderen mit den Krankheiten der Leber und der Gallenwege bestehen.

Bei der keineswegs bis jetzt erreichten Übereinstimmung der Ansichten ist jeder neue Fall von Wert, die Kasuistik wird vermehrt, besonders wenn eigenartige Symptome vorhanden sind und neue Untersuchungsmethoden zur An-

¹⁾ Übersetzt von Dr. C. Davidsohn.

wendung kommen, mögen auch nur einige der zahlreichen dunklen Punkte erhellt werden. Deswegen habe ich auf Anraten des Direktors der Klinik, Prof. G i u f f r è, den vorliegenden Fall veröffentlichen wollen.

K r a n k h e i t s g e s c h i c h t e : T. R., 17 Jahre alter Holzschnitzer aus Palermo.

Die Großväter starben zu 70 und 65 Jahren an unbekannten Krankheiten, die Großmütter, 60 und 73 Jahre alt, sind gesund. Der Vater starb mit 26 Jahren an einer akuten Krankheit, die Mutter, 44 Jahre alt, erfreut sich guter Gesundheit. Eine Tante väterlicherseits starb an Lungenschwindsucht. Eine Schwester starb dreijährig an Meningitis, eine andere von 13 Jahren ist gesund. Die Mutter hat niemals abortiert, der Vater hatte keine Syphilis. Der Kranke hatte als Kind von 2 Jahren eine eitrig-geschwürige Mundhöhlenentzündung, es soll „Skorbut“ gewesen sein, er hatte sich von einem Cousin angesteckt, die Krankheit dauerte etwa einen Monat, er wurde mit Kalichlor und Maulbeersirup behandelt. Ob Hautaffektionen folgten, ist nicht bekannt, auch nicht, ob weitere Komplikationen sich anschlossen. Mit 8 Jahren verlor er nach einem Unfall die rechte große Zehe. Mit 12 Jahren machte er die Masern durch, wurde rasch gesund. Kurz vor Vollendung des 13. Lebensjahres begann er ohne bekannte Veranlassung blaß zu werden, klagte leicht über Müdigkeit, Magenschmerzen und schlechte Verdauung, kurze Zeit später bemerkte die Mutter, daß der Bauch anschwell, ein hinzugezogener Arzt stellte eine Milzanschwellung fest. Um dieselbe Zeit trat Fieber auf, mit leichten Frostschauern und Schweißausbrüchen bei Temperaturabfall. Gewöhnlich kam das Fieber täglich in der ersten Zeit, späterhin unregelmäßig, hatte aber in den letzten 5 Jahren niemals ganz aufgehört. Der Urin war klar, braunrot, oft blieb er sehr viele Stunden lang ganz zurück (Opsurie). Allmählich nahmen Schwäche und Bleichsucht zu, zwangen aber trotzdem den Kranken niemals aufs Bett, bis vor 14 Tagen, auch hatte er bis zum Eintritt in die Klinik immer noch gearbeitet. Der Appetit war stets gut, aber der Kranke klagte besonders nach den Mahlzeiten über ein Gefühl der Schwere am Magen, mit Aufblähung verbunden, so daß er die Kleider aufschnüren mußte, manchmal kam zu den Magenschmerzen Hitzegefühl im Gesicht und Schwindel hinzu, letzterer immer nach dem Essen, diese Erscheinungen legten sich rasch wieder. Erbrechen trat niemals auf, der Stuhl war oft diarrhoisch, gewöhnlich aber waren täglich zwei reichliche Entleerungen von normaler Farbe. Vor 2 Jahren hatte er in den Sommermonaten wiederholt starkes Nasenbluten.

Während zuerst nur die blasse Hautfarbe aufgefallen war, trat seit 4 Monaten erst eine gelbliche Färbung der Bindehaut des Auges und der Haut auf, allmählich nahm der Ikterus bis zur jetzigen Stärke zu. Vor 2 Monaten traten heftige Schmerzen unter dem linken Rippenbogen auf, die Milz nahm an Größe noch zu, ähnliche Anfälle wiederholten sich in der Klinik später. Über Hautjucken hat er niemals geklagt. Vor 14 Tagen hatte er akuten Bronchialkatarrh mit Husten und eitrigem Sputum, derselbe ging rasch vorüber.

Er hatte niemals in baccho et venere gesündigt, nicht geraucht, setzte sich nicht dem Zug aus, vermied hygienisch anrühige Lokale, hatte immer gute abwechslungsreiche reichliche Nahrung. Beim Eintritt in die Klinik (20. I. 1912) war er in ziemlich guter Verfassung, Kopfschmerz, Schlaflosigkeit, Herzklopfen, Schwindel, Ohrensausen fehlten, Appetit vorhanden, oft lebhaft, Stuhlgang regelmäßig, ein- bis zweimal täglich, immer dunkel gefärbt, Sinne völlig klar, große Intelligenz.

Status praesens (22. I. 1913):

Patient liegt indifferent im Bett, ist nicht dazu gezwungen, kann den ganzen Tag aufstehen, macht keinen sehr leidenden Eindruck. Der Knochenbau ist fein, die Statur größer als seinem Alter entspricht, Muskulatur reichlich entwickelt, Fettpolster spärlich, Haut trocken, weniger fettig als normal, elastisch, läßt sich in feinen hohen Falten aufheben. Der ganze Körper ist intensiv ikterisch, die Bindehaut ist zitronengelb, die sichtbaren Schleimhäute blaß, die anämischen Lippen lassen die gelbe Farbe durchscheinen.

Unter beiden Unterkieferästen, in den Achselhöhlen und Leistenbeugen liegen kleine indolente Lymphdrüsen. Über den Knöcheln keine Anschwellungen, Gelenke dünn, kein Ödem. Epiphysen nicht verdickt, leichte Andeutung von Trommelschlägerfingern, vielleicht Folge seines Handwerks. Die ganze untere Körperhälfte und die Fußrücken sind mit kleinen stecknadelkopfbis linsengroßen Flecken von weinroter Farbe getüpfelt.

K o p f : Regelmäßig gebildet, wohl proportioniert. Pupillen reagieren auf Licht und akkomodieren, Geruch und Geschmack normal, Zunge, ohne Belag, wird gerade hervorgestreckt, die zwei mittleren oberen Schneidezähne zeigen eine kleine durch einen Höcker unterbrochene halbmond förmige Ausbuchtung.

H a l s : Dünn, lang, Fossa jugularis deutlich durch leichtes Vorspringen der Muskeln, weniger sind die Supraklavikulargruben ausgebildet, im Jugulum sieht man mit der Herz systole zusammenfallende Pulsation, mit dem Finger gelingt es bei gebeugtem Kopf, die systolische Ausdehnung des Aortenbogens zu fühlen. Die Diastolen der Karotiden erscheinen an den Seiten des Halses wie eine diffuse Erschütterung; kein Venenpuls zu sehen, man hört Kreiselgeräusche und nimmt den doppelten Karotidenton wahr.

T h o r a x : Zylindrisch-konisch, Durchmesser von vorn nach hinten viel länger als normal, unten etwas ausgeweitet, Angulus epigastricus größer als ein rechter Winkel, Rippen fast horizontal, man wird an den Brustkorb eines Emphysematikers erinnert; wenig deutlich die unteren Interkostalräume, sehr deutlich dagegen der Angulus Ludovici, die Rippenknorpel springen mit ihrem Sternalansatz so stark vor, daß beiderseits ein Eindruck wie von einem rachitischen Rosenkranz entsteht. Die Subklavikulargruben verstrichen, Mohrenheim'sche Grube wenig ausgeprägt, Atemtypus kostodiaphragmal, beide Seiten dehnen sich symmetrisch aus, der Stimmfremitus ist überall etwas schwächer als gewöhnlich, Druck auf den elastischen Brustkorb ruft keinen Schmerz hervor. Perkutorisch stehen die Lungenspitzen beiderseits $3\frac{1}{2}$ cm über dem Schlüsselbein, der helle Lungenschall reicht rechts unten bis zum unteren Rand der 5. Rippe in der Sternallinie, schneidet die 5. Rippe in der Parasternallinie, berührt den oberen Rand der 6. Rippe in der Papillarlinie, den 6. Interkostalraum in der vorderen Axillarlinie, den Oberrand der 7. Rippe in der hinteren, rechts hat der Unterrand der Lunge die normale Beweglichkeit behalten, links dagegen ist sie von der vorderen Axillarlinie bis zur Wirbelsäule sehr beschränkt. Die Perkussion ergibt rechts vorn reinen Lungenschall, in der Achselgrube etwas abgeschwächt, ebenso auf der ganzen linken Seite, besonders an der Basis; normales Vesikuläratmen von etwas infantilem Habitus. Hinten ist der Thorax symmetrisch, die Innenränder der Schulterblätter treten unter der Haut wie auch die Spina deutlich hervor: leichte Andeutung einer Scapula alata, gleiche Ausdehnung beider Seiten, normaler Fremitus, nur links an der Basis leicht abgeschwächt; der helle Lungenschall geht oben horizontal, durch eine Linie bezeichnet, die den ersten Processus spinosus dorsalis kreuzt, unten beiderseits in der Skapularlinie in der Höhe der 10. Rippe, von da abwärts beiderseits leichte Abschwächung, links vielleicht ein wenig mehr als rechts. Atmungsgeräusche wie schon erwähnt, nur hinten links an der Basis leichtes pleuritisches Reiben.

H e r z : Herzstoß und Spitzenstoß nicht sichtbar, diffuse Erschütterung im 2.—3. Interkostalraum zwischen linker Parasternal- und vorderer Axillarlinie. Man fühlt in der Papillarlinie im 3. Interkostalraum einen starken rhythmischen Pulsschlag, ohne Geräusche. Die relative Dämpfung ist etwas nach oben und links verschoben, der rechte Rand fällt mit der rechten Sternallinie zusammen, links weicht er von der Mittellinie ab: im 1. Interkostalraum $5\frac{1}{2}$ cm, im 2. Ik. $9\frac{1}{2}$ cm, im 3. Ik. 11 cm, im 4. Ik. $10\frac{1}{2}$ cm. Herztöne überall an Zahl und Rhythmus normal, der erste Ton ist an der Spitze von leichtem kurzen systolischen Blasen begleitet, der zweite Pulmonalton ein wenig verstärkt. Puls regelmäßig, voll, etwas beschleunigt, 30 Schläge in der Minute. Arterieller Druck (nach Riva-Rocci) an der rechten Art. brachialis 120 mm.

A b d o m e n eiförmig, an den Seiten etwas erweitert, die beiden oberen Quadranten mehr ausgedehnt als die unteren, Medianlinie vom Processus xiphoides bis zum Nabel $19\frac{1}{2}$ cm lang,

flach, Nabel hervortretend, in den Nabelring kann man die Fingerkuppe hineinlegen. Vom Nabel zur Symphyse, 19½ cm, ist die Medianlinie konvex, der Bauchumfang beträgt in der Höhe der Nabels 79 cm, am Rippenbogenrand 86 cm, an den Spinae anterior. superiores 73½ cm. Außen der gelben Färbung sind außen keine weiteren Veränderungen zu sehen, die Hautvenen sind nicht erweitert, kein Druckschmerz, das ganze Abdomen ist beinahe von der Milz eingenommen. Freie Flüssigkeit nachzuweisen ist nicht möglich.

Milz: Der obere Pol liegt in der mittleren Axillarlinie im 7. Interkostalraum, die Dämpfung schneidet in der vorderen Axillarlinie die 6. Rippe, in der Papillarlinie den 6. Interkostalraum, überschreitet die Mittellinie und reicht nach rechts bis zur Papillarlinie, 16 cm unterhalb des Rippenbogens. Maximaler Durchmesser 37 cm, querer 23 cm, in der Mittellinie des Körpers 19 cm, davon 9 über, 10 unter dem Nabel. Konsistenz hart, Oberfläche glatt, Rand abgerundet mit Inzisuren, eine am oberen Rande in der Linea mediana scheint die Milz in zwei Teile zu schneiden. Bei der Palpation kein Schmerz, geringe passive Beweglichkeit. Bei der Auskultation hört man über dem Zentrum der Milz deutlich ein mit der Systole des Herzens zusammenfallendes Blasen.

Leber: Unterrand glatt, leicht schmerzhaft, bis zur rechten Papillarlinie zu verfolgen, unter dem Rippenbogen nicht weiter, nach links kann man den Leberrand sehr gut bis zur Papillarlinie fühlen, wo er unter dem Rippenbogen verschwindet. Dämpfung mißt in der rechten Papillarlinie 12½ cm. Zwischen Unterrand links und Milz kurzer Zwischenraum, keine von der Leber zur Milz übergelnde Dämpfung.

Nervensystem ohne Besonderheiten.

Ohr, Nase, Kehlkopf: Mukosa der unteren Nasenmuscheln chronisch eitrig entzündet:

Zusammenfassung des Krankenjournal:

Der Patient war vom 20. I. bis zum 12. V. 1913 in der Klinik, nachher wurde er täglich poliklinisch behandelt, der Appetit war währenddessen stets lebhaft, der Allgemeinzustand besserte sich täglich.

Temperaturkurve: Messung alle 4 Stunden während 4 Monate. Auffällige Gleichmäßigkeit, niemals fieberhaft, nur beim Eintritt in die Klinik Anstieg bis 37,9°, sonst fast stets um 37° herum, „monothermisch“ nach französischer Benennung, besonders beim Verschwinden des Ikterus in der letzten Zeit andauernd zwischen 37° und 37,1°.

Objektiv wahrzunehmende krankhafte Störungen: Kein Husten, kein Sputum, nur wenig Schleim naso-pharyngealen Ursprungs des Morgens.

Atmung 22, Puls 86.

Hellgelbe Färbung der Haut und Schleimhäute, die Ockerfarbe in der ersten Zeit nahm immer mehr ab, verschwand schließlich ganz und ließ eine ausgesprochene Blässe zurück, die, ohne Ödem, etwas sukkulent, an die Farbe der Chlorotischen erinnerte.

Stuhlgang mehrmals täglich, geballter Kot von galliger Färbung. Zeitweise Diarrhöen mit 3—5 Entleerungen, besonders während perisplenitischer Anfälle. Keine Magenschmerzen, kein Erbrechen oder Übelkeit. Dreimal trat Nasenbluten auf, wenig starker Blutverlust.

Die Leber blieb stets unverändert, machte die Atembewegungen mit, war indolent spontan wie bei Druck, Oberfläche glatt, Rand leicht rundlich auf der rechten Seite, schärfer und dünner links.

Die Milz schien sich zuerst an Volumen und Konsistenz zu vermindern, aber nach 40 Tagen wurde ohne bekannte Veranlassung der Kranke plötzlich von heftigen Schmerzen befallen, die im linken Hypochondrium ihren Sitz hatten, beim Atemholen sich verstärkten, und von deutlichem perisplenitischen Reiben und Größenzunahme des Organs begleitet waren. Lokale Behandlung brachte nach Verlauf einer Woche Besserung, die Anfälle wiederholten sich in schwächerem Grade dreimal während des Aufenthaltes in der Klinik; ein fünfter Anfall trat während der poli-

klinischen Behandlung auf, die Länge der Milz, die 35 cm zuerst betragen hatte, nahm Ende Mai auf 43 cm zu.

Niemals Aszites.

Behandlung. Der positive Ausfall der Wassermannschen Reaktion bei der Aufnahme ließ eine antiluetische Kur angezeigt sein. „Ex juvantibus“ wurde die Diagnose gesichert, der Kranke erhielt, obwohl er keine Syphilis gehabt hatte, mit Vorteil Salvarsan, machte eine starke Arsenkur durch, in Abständen von 14 Tagen erhielt er von dem in sterilem Sesamöl gelösten Heilmittel 40 cg die beiden ersten Male, dann die Hälfte, er vertrug es sehr gut, zeigte weder allgemeine noch lokale Reaktion.

Auf den Verlauf der Krankheit und ihre Symptome konnte diese Behandlung nicht den geringsten Einfluß haben. Es wurde auch längere Zeit, um den Darm zu desinfizieren, per os Urotropin gegeben, das, durch die Galle ausgeschieden, eine Verringerung der Virulenz der Bakterienflora herbeiführt, die durch die Vatersehe Papille eventuell in die Gallenwege gelangen kann.

Die Durantsche Lösung wurde häufig injiziert, alle 8 Tage die Milzgegend mit Röntgenlicht bestrahlt⁵⁷. Von einem chirurgischen Eingriff wollte die Mutter nichts wissen.

Urinuntersuchung.

Die Menge schwankte zwischen 2000 und 600 ccm, gewöhnlich etwa 1000 ccm.

Die Farbe war die normale strohgelbe, in der ersten Zeit, als der Patient stark ikterisch war, stark rotbraun, der Schaum hatte eine schmutzig-gelbe Farbe. Mit dem Nachlassen des Ikterus wurde der Urin heller, aber es war ein besonderer Ton, wie Fleischwasser, rosarot fleischfarben.

Das Aussehen war häufig trübe, mit leichten Schleimwölkchen am Grunde.

Reaktion immer schwach sauer.

Spezifisches Gewicht zwischen 1015 und 1027 schwankend.

Harnstoff: 23—29,5 g ‰ (bei gleicher Kost: Brot 150 g, $\frac{1}{8}$ Huhn, 5 Trauben, Polenta 200 g, Milch 500 g).

Harnsäure: 0,7 bis 0,8 g ‰ täglich.

Eiweiß: Auch mit den empfindlichsten Reaktionen (Spiegler) nur in langen Zwischenräumen Spuren.

Zucker fehlte stets.

Indikan bald reichlich vorhanden, bald ganz fehlend.

Auf Gallenpigment wurde während des Wohlbefindens genau so die Untersuchung angestellt, wie während der perisplenitischen Anfälle, am hellen wie am rotbraunen Urin, an der Gesamtmenge in 24 Stunden wie an einzelnen Tagesmengen.

Alle Reagentien und Methoden waren angewendet (Gmélín, Rosin-Maréchal, Rosenbach, Grimbert, Gmélínmodifiziert von Triollet, Gluzinski, Boni, Biffi), stets mit negativem Erfolg.

Hämoglobin fehlte stets. Nach der Jafféschen Methode nahmen die Phosphate in der Zeit, wenn der Urin dunkler war, eine schmutziggraue Färbung an, die von der des Hämoglobin wohl zu unterscheiden war. Dem hellen Urin verlieh ein Zusatz von KHO ein deutliches Grün-Fluoreszieren, und grünlich waren die sich nach dem Kochen abscheidenden Phosphate. Die Struvesche Reaktion war negativ, die Flüssigkeit wurde rosarot.

Urobilin war in Spuren stets vorhanden (Methode Riva-Zoja), Urobilinogen immer in sehr reichlicher Menge.

Zusatz von Mineralsäuren zu dem rotbraunen Urin gab eine schwarzbraune Flüssigkeit, wie lackfarben, mit Chloroform ausgeschüttelt wurde letzteres goldgelb gefärbt, abgehoben und mit wenigen Tropfen Salpeter- und salpetriger Säure versetzt, gab es eine braunrote Farbe (braunrotes Pigment, Hämatein von Gubler?).

Pat. hatte niemals Jod, Rhabarber oder andere Medikamente genommen, die die Reaktion beeinflussen konnten.

Die Gallensalze wurden nach Straßburger und Spallitte untersucht, mit letzterer Methode einmal eine positive Reaktion.

Sediment: Einige Nierenepithelzellen in körnigem Zerfall ohne Pigmentkörnchen, wenige Leukozyten, ganz selten ein hyaliner Zylinder, mehrere Zylindroide, sehr viele Kristalle von oxalsaurem Kalzium. Die urologische Untersuchung zeigte eine tägliche reichliche Ausscheidung von Urobilin, das nach Ansicht der meisten Forscher ein Derivat des Hämoglobins ist. Zoja wies nach, ebenso wie Cecconi, daß die Ausscheidung des Urobilins parallel mit dem Zerfall roter Blutkörperchen einhergeht, daß bei allen Anämien, die auf toxischer oder infektiöser Hämolyse beruhen, immer mehr Urobilin als normal ausgeschieden wird, sowohl im Urin wie im Kot. Man muß also vorläufig bei solcher vermehrten Ausscheidung auf eine gesteigerte Hämolyse schließen. Bei Besprechung der Leberfunktion werden wir hierauf zurückkommen.

Fäzes: Zweimal täglich reichlich breiger Stuhlgang, sehr selten diarrhoisch, stark dunkelbraun-grün gefärbt. Ungefärbter Stuhl wurde in der Klinik niemals beobachtet. Viele transparente Schleimfäden sind innig mit dem Kot gemischt, von der Galle bräunlichgrün gefärbt, Sterkobilin und Sterkobilinogen nach der Methode Riva-Zoja reichlich zu finden. Chromogen in reichlicher Menge.

Bilinogen allein deutet auf Wegsamkeit des Ductus choledochus und aktive Bilirubinbildung hin, sein reichlicheres Vorhandensein hängt von einer Gallenbeschaffenheit ab, die mehr Chrom als normal auffinden läßt (Riva).

Mikroskopische Untersuchung: Wurmeier wurden niemals gefunden, auch nicht mit der Anreicherungs-methode von Telleman, ebensowenig Seifenkristalle oder Fettsäurenadeln oder Tropfen neutralen Fettes. Es finden sich Fleischfaserreste, hellgelb, eiförmig, die Querstreifung ist nicht mehr zu erkennen, also die Verdauung gut.

Besondere Körperchen wurden während der perisplenitischen Anfälle gesehen, die amorph sehr übel rochen, wie ranzige Fettsäuren, schmutzig kreideweiß, weich käsig, Größe einer großen Bohne bis kleinen Linse, ohne Struktur, im Thermostaten bei 50° getrocknet, zerflossen sie zu einer öligen Masse. Sie lösten sich in kochendem Alkohol-Äther nicht, dagegen sehr schwer in heißem Chloroform, dabei stießen sie transparente glänzende Kugeln aus, welche der Flüssigkeit und Reagenzglaswand ein öliges Aussehen gaben.

In warmer KHO-Lösung lösten sie sich unter Trübung der Flüssigkeit, ohne sie zu färben. Mit kochender Salpetersäure lösten sie sich unter leichter grünlicher Rauchentwicklung, bei Schütteln des Glases stoßen sich kleine farblose glänzende Kugeln von der Oberfläche ab, die ein öliges Aussehen bedingen.

In heißer wie kalter Schwefelsäure lösen sie sich vollständig auf, in reiner heißer Salzsäure ebenfalls unter rotvioletter Farbe, lila bis pfirsichblüten, mit Chloroform ließ sich nichts ausschütteln, auch nicht nach längerem Stehen.

Der Säurezusatz brachte kein Aufbrausen.

Im Soxhlet gaben 2,3960 g einen 1,2288 g schweren Rückstand.

Der mit Alkohol und HCl behandelte Rückstand wurde getrocknet und von neuem extrahiert, es blieb 0,8181 g Rückstand. Seine Zusammensetzung ist also:

- a) neutrale Fettsäuren..... 1,2288 g
- b) verseifte Fette..... 0,8181 g.

Der mit alkoholischer $\frac{1}{10}$ Normalsodalösung titrierte Rückstand enthielt (mit Palmitinsäure berechnet) 0,1850 g Fettsäuren. Mit 1,0438 g neutralem Fett waren demnach 0,1850 g freie Fettsäuren und 0,8181 g verseifte Fette vorhanden, zusammen 2,0469 g, also nur 0,3591 g fettfreie Substanz.

Schon Prentiss hatte bei einem 40 jährigen Mann, der lange an Gallenkoliken und

Ikterus litt, nach einer Baumölkur die wiederholte Ausscheidung ölicher erbsen- bis haselnußgroßer Massen gesehen und gefunden, daß diese nach einigen Tagen zusammenfließenden Massen nichts anderes als Seifen waren, die ihre Entstehung auf die Absonderung alkalischen Darmsaftes infolge der Ölkur zurückzuführen hatten. Salkowski sagt in einer Anmerkung zu dem Fall, daß er selbst einen ähnlichen beobachtet hat, bei dem die untersuchten Massen aus einer Mischung von freien Fettsäuren und neutralem Fett bestanden.

Zoja fand sie bei vollständigem Verschuß des Choledochus und Wirsungianus bei einem Epitheliom des Pankreas; aber in gleicher Weise auch ohne solchen Verschuß bei einer starken Lymphämie und Anämie, bei der die Fettsorption mangelhaft war, wahrscheinlich infolge von Veränderungen der Jejunumschleimhaut. Ähnliche Befunde hatten auch Bernabei und Uffelmann (refer. von Zoja).

In unserem Fall lag, wie man schließen darf, im Zusammenhang mit den perisplenitischen Anfällen und unter Auftreten von djarrhoischem Stuhl eine deutliche Störung der Fettaufnahme vor, vielleicht infolge gesteigerter Darmperistaltik. Was unseren Fall noch besonders interessant macht, ist die Ausscheidung der oben beschriebenen Körperchen bei chronischer myeloischer Leukämie mit sehr starker Milzvergrößerung, unter gleichzeitiger Temperatursteigerung, Diarrhöe und lebhaften Schmerzen in der Milzgegend.

Sputum: Morgens oft weißlicher Schleim aus dem Nasopharyngeal-Raum. Untersuchung auf Tuberkelbazillen stets negativ, Antiforminversuch ebenfalls. Tierversuch: Subkutane Injektion des in steriler physiologischer Kochsalzlösung gewaschenen Sputums bei einem Meerschweinchen brachte nach 24 Stunden Tod an Diplokokken-Septikämie, oder das Sputum in Erlenmeyer-Kolben steril auf Bouillon aufgefangen, mit Antiformin behandelt, Sediment homogen einem Tier subkutan eingespritzt: keine Reaktion, nach 2 Monaten keine Spur einer tuberkulösen Veränderung.

Tuberkulinversuch.

Vor jeder anderen Behandlung wurde an dem Kranken auch die Pirquetsche Hautreaktion mit Alt-Tuberkulin (Meister, Lucius und Brüning) angestellt: sie ergab ein langsame, ziemlich schwaches, aber sicher positives Resultat (torpide Reaktion).

Auch die Augenreaktion nach Wolff-Eisner und Calmette wurde angewendet. Das schon in Lösung bezogene Tuberkulin stammte das erste Mal von Fratelli Poulenc, das zweite Mal aus dem Serotherapeutischen Institut in Mailand. Der erste Versuch ergab ein unsicheres Resultat, der zweite ergab eine positive Reaktion, nach der Benennung von Citron: den ersten Grad, d. i. Rötung der Karunkel und der Innenseite des unteren Augenlids.

Der Wert der Reaktion für die Diagnose beruht darin, daß man bei positiver Reaktion folgern kann, der Patient ist mit Tuberkulose infiziert gewesen, ohne Rückschluß auf die augenblickliche Krankheit. Es ist bekannt, daß ein klinisch seit Jahren geheilter Herd, etwa eine peribronchiale oder mesenteriale, z. T. verkäste Lymphdrüse genügt, um die anaphylaktische Reaktion positiv ausfallen zu lassen. Bei Bewertung der Reaktion darf niemals vergessen werden, daß die biologischen Tuberkulinreaktionen besonders komplizierten Verhältnissen begegnen, weil die pathologischen Anatomen bei einem hohen Prozentsatz aller Menschen tuberkulöse Herde gefunden haben.

Die Pirquetsche Reaktion ist bei Erwachsenen in mehr als 70% positiv. Schon 1908 hatte die Klinik in Palermo bei Erwachsenen gegen die Anwendung

der Hautreaktion sich ausgesprochen und der Ophthalmo-Reaktion den Vorzug gegeben. Deswegen darf bei dem torpiden Verlauf und sehr geringem Grad der Reaktion nicht auf eine tuberkulöse Art der vorliegenden Krankheit geschlossen werden. Aber sicher kann behauptet werden, daß tuberkulöse Herde bei dem aus einer mit Tuberkulose belasteten Familie stammenden Patienten im Innern vorhanden sein müssen, und daß die gegenwärtige Krankheit solcher Grundlage entsprungen ist.

Kulturen und biologische Untersuchungen mit dem Milzsaft wurden angestellt, indem etwa 3 ccm durch Punktion (4. April) gewonnen und auf schräg erstarrten Flötenschnabel- und Plattennährböden nach Drygalski-Conradi, auf Klopstockscher Flüssigkeit, auf Serum-Glyzerinagar, auf 5 %igem Glyzerinagar, auf Lumière'schem Nährboden ausgebreitet wurden, nach den äußerst feinen technischen Vorschriften von Citron: die beiden ersten, um etwaige Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe zu erhalten, die andern, um den Tuberkelbazillus wachsen zu lassen. Der Rest des Milzsaftes (2½ ccm) wurde mit steriler Kochsalzlösung verdünnt und einem jungen Meerschweinchen in die Bauchhöhle gespritzt, das, nach 3 Monaten getötet, keine krankhaften Veränderungen zeigte. Auch blieben alle Kulturen steril.

Die Widal'sche Serumdiagnose, die bei keinem Fall von Erkrankung der Gallenwege unterbleiben sollte, wurde mit dem Typhus-, Paratyphus A u. B-Bazillus, Baeterium coli und Mikrokokkus des Maltafiebers angestellt, alles mit negativem Resultat (Verdünnungen auf $\frac{1}{50}$ und $\frac{1}{100}$, makroskopische Betrachtung nach de Blasi).

Leberfunktion.

Schon bei der urologischen Untersuchung mußte einige Male auf die Leberfunktion Rücksicht genommen werden. Wir haben sogleich gesehen, daß unter Beobachtung der Nahrungsaufnahme und der Kotmenge die Ausscheidung von Harnstoff und Harnsäure durch den Urin stets normal war. Nach den Untersuchungen von Riva ist das Auftreten von Uroerythrin im Urin ein Anzeichen für nicht vollständig normale Leberfunktion, für eine leichte Veränderung der Leberzellen. Das Auftreten von Urobilin kann dagegen nach den vielen Arbeiten der Schule von Parma in geringen Mengen als normal angesehen werden. Heute darf man mit Garrod und Hopkins, Hildebrandt, Riva, Zoja die schon von Vitali und neuerdings wieder von Brugsch geäußerte Ansicht gelten lassen, daß die Leber das Bilirubin aus dem Urobilin bildet; aber die Ansicht, daß Urobilin im Urin auftritt, sobald die Leber diese Umbildung nicht mehr auszuführen vermag, muß vollständig fallen gelassen werden, weil es ganz sicher feststeht, daß im gesunden Organismus niemals Urobilin, sondern nur Urobilinogen vorhanden ist. Die geringen, stets im Urin vorhandenen Mengen von Bilinogen müßten sonst eine dauernde physiologische Leberinsuffizienz anzeigen. Eine Leberinsuffizienz würde aus dem Fehlen des Urobilins zu folgern sein, weil dies die verloren gegangene Fähigkeit der Leber, Bilirubin zu bilden, anzeigen müßte. Daß in dieser Weise die Vorgänge vor sich gehen, beweisen die

besonders von Riva klargestellten Umstände, daß bei Zerstörung der Leberzellen mit Phosphor das Urobilin im Urin verschwindet.

Um im vorliegenden Fall die Leber funktionell zu untersuchen, wurde die Probe mit alimentärer Lävulose ausgeführt, unter Zugrundelegen der maximalen Toleranz für diesen Zucker. Ein normaler Mensch verträgt nach de Rossi soviel mal 1,9 g wie sein Körper Kilogramm wiegt, also hier $50 \times 1,9$ g. Es wurden 95 g Lävulose, in sehr starkem Kaffee gelöst, sehr gut vertragen, ohne Übelkeit oder Erbrechen hervorzurufen. Nach 2 Stunden traten im Urin ganz geringe Mengen von Lävulose auf, nach 4 Stunden eine Andeutung positiver Reaktion, dann verschwand sie. Nach genügender Pause wiederholte ich den Versuch mit 90 g Lävulose, es trat keine Lävulose auf, mit 93 g nur noch eben leichte Spuren.

Chauffard, Castaigne, Mattiolo, Michelazzi legen der Methylenblauprobe großen Wert bei; wenn auch die Arbeiten von Vitali viel von dem sonst ihr zugeschriebenen Wert fortzunehmen bestrebt sind, die Intaktheit der Niere vorausgesetzt, so darf man dennoch an dieser Probe nicht vorübergehen. Ich gab per os 10 cg Methylenblau in zwei Schluck Wasser gelöst und fing den Urin stündlich auf, bis 26 Stunden nach der Aufnahme wurden andauernd färbende Stoffe ausgeschieden, Chromogen sogar bis 36 Stunden.

Aus alledem kann man schließen, daß der Patient eine gesunde Leber hatte, abgesehen von einer leichten Funktionsstörung (Uroerythrurie, Ausscheidungs-grenze für Lävulose ein wenig niedriger als normal).

P a n k r e a s.

Die Anwesenheit von Indikan im Urin deutet nach Morelli und Nobel auf eine Störung der Pankreassekretion hin. Beim gesunden Menschen ist kein Indikan im Urin zu finden.

Die Untersuchung des Fäzes mit bloßem Auge und mit dem Mikroskop ließ auf völlige Intaktheit des äußeren Drüsensekrets schließen. Für die innere Sekretion benutzte ich die Adrenalinprobe von Loewi, ein Tropfen Adrenalin, in den Bindehautsack geträufelt, erzeugt bei Pankreasfunktionsstörungen Mydriasis. Hier fehlte sie vollkommen.

Außerdem gibt es eine unbekannte, dem Pankreas eigene Komponente, die dem Adrenalin antagonistisch wirkt. Ich spritzte subkutan 1 ccm der Parke-Dawischen Lösung 1:1000 ein, nach 4 Stunden konnte ich im Urin nach Almer-Nylander geringe Zuckerspuren nachweisen.

Über den Wert dieser Probe läßt sich streiten (Roux und Goiffon, Carpi), jedenfalls kann angenommen werden, daß der Patient auch ein normal funktionierendes Pankreas hatte, denn die zeitweise auftretenden Fettverdauungsstörungen sind vielmehr auf eine vorübergehende Veränderung der Darmschleimhaut (Kongestion?) zurückzuführen, dafür sprechen auch die in Zwischenräumen sich wiederholenden Diarrhöen.

B l u t.

	22. I. 1913	20. II.	7. III.	9. IV.	6. V.
r. B.	3 620 000	3 592 000	3 180 000	3 250 000	3 600 000
w. B.	10 200	8 200	12 000	9 200	8 100
Hb.	85 %	85 %	68 %	75 %	85 %
Färbe-Index	1,15	1,10	1,06	1,15	1,10
w. : r. B.	1 : 354	1 : 437	1 : 265	1 : 353	1 : 419

Formelemente des Blutes.

Aus dem Fingerballen wurde das Blut entnommen, auf mehrere Gläser ausgestrichen, auf einige war vorher eine kleine Menge Brillantkresylblau-Lösung fein verteilt. Darauf wurde mit der May-Grünwald-Lösung fixiert und allein damit gefärbt oder nach Pappenheim unter Zusatz der Giemsa-Lösung (1 Tropfen auf 1 ccm).

Rote Blutkörperchen.

Niemals wurde die frische Blutuntersuchung außer acht gelassen, die vitale Methode zur Herstellung der Präparate stets angewandt. Aus allem kann hier geschlossen werden, daß der Kranke einen leichten Grad von Anisozytose hatte mit Vorherrschen der etwas größer als normal auftretenden roten Blutkörperchen. Poikilozytose fehlte stets, alle roten enthielten gleichmäßig reichlich Hämoglobin.

Mit vitaler Färbung und nach der Methode von Pappenheim konnten höchstens zwei oder drei in jedem Gesichtsfeld unter 2—300 gefunden werden, bei denen eine körnig-fädige Beschaffenheit der roten Blutkörperchen vorhanden war, aber auch nur in sehr spärlicher Anlage und auf wenige feine Fäden am Rande der Zelle verteilt. Basophile Körnung war sehr selten, ebenso die polychromatophilen und die kernhaltigen roten Blutkörperchen, letztere müssen wegen ihrer Färbbarkeit und Größe unter den Normoblasten neu gebildet sein, höchstens ein oder zwei in jedem Präparat zu finden.

Blutplättchen konnten nur sehr spärlich gefunden werden, sie ließen sich gut färben und den Unterschied zwischen dem gefärbten und dem hyalinen Anteil deutlich hervortreten.

Die Leukozyten waren niemals in zu geringer Menge (Leukopenie) vorhanden, eher noch in einer ein wenig über die Norm hinausgehenden Menge.

Die folgenden Tabellen gebe ich nach Zählung an mehreren Hundert Leukozyten in jedem Präparat wieder. Die großen Uninukleären enthielten stets die ihnen eigenen feinen azurophilen Granulationen, ebenso auch die Übergangsformen, während die Lymphozyten, besonders die großen, oft etwas dickere, von hellem Hof umgebene Granula enthielten, und zwar in geringerer Zahl.

Leukozyten-Formeln.

	20. I.	23. I.	25. I.	28. I.	2. II.	5. II.	20. II.	25. II.	4. III.	11. IV.	15. IV.
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Multinukl. neutroph.	68,80	67,76	76,08	64,10	53,57	73,78	55,90	62,29	52,29	62,25	66,28
Multinukl. eosinophile	0	0	1,44	0	0	0	3,12	3,27	0	1,94	0
Multinukl. basophile .	0	3,95	3,63	2,56	1,19	2,44	1,56	1,64	1,69	0	1,71
Große Uninukleäre...	7,58	1,97	0	10,26	15,47	1,22	15,74	4,09	14,62	15,90	6,85
Übergangsformen.....	5,51	2,63	0	5,13	3,57	9,14	11,81	16,39	20,46	7,28	9,72
Große Lymphozyten .	4,83	10,65	2,18	6,41	8,33	6,09	5,91	6,54	5,84	3,31	8,57
Mittlere Lymphozyten	1,37	1,97	5,07	3,20	1,19	0	3,94	0	0	1,32	0
Kleine Leukozyten ...	4,13	11,82	4,36	7,68	7,15	7,32	0,78	5,73	7,01	4,63	5,14
Neutroph. Myelozyten.	1,06						1,56		0,06	2,65	1,14
Azuroph. Multinukl. ..	5,51										
Türkische Zellen....				0,64					0,09	0,66	0,57

Die Milzpunktion wurde dreimal ausgeführt, in langen Zwischenräumen mit einer gewöhnlichen Injektionsspritze von 5 ccm Inhalt mit 7 cm langer dicker Kanüle. Langsam wurde sie jedesmal an anderer Stelle ausgeführt, sogenannter Milzsaft wurde nicht angezogen, sondern nur flüssiges Blut, das mit

großer Leichtigkeit in jeder gewünschten Menge in die Spritze hineinkam, ein Zeichen für die starke Stauung und Erweiterung der Lakunen in der Pulpa. Mit dem Blut wurden Nährböden beschickt, Meerschweinchen geimpft, Ausstriche für die hämatologische Bestimmung der Zellen gemacht.

Die Gestalt und Farbe der roten Blutkörperchen ist normal. Die vitale Methode läßt bei Nachfärbung die feinen fädigen Granulationen sehen, sie sind hier etwas reichlicher als im peripherischen Blut, etwa 4—5 %, die getüpfelten roten Blutkörperchen sind sehr spärlich. Auch die Normoblasten sind selten, 1—2 in jedem Präparat. Blutplättchen sind in den Ausstrichpräparaten sehr spärlich vorhanden.

Die Leukozytenformel des Milzbluts ist:

Multinukleäre neutrophile	61,62 %	Große Lymphozyten	15,44 %
Multinukleäre eosinophile	4,87 %	Mittlere Lymphozyten	0
Multinukleäre basophile	1,62 %	Kleine Lymphozyten	9,75 %
Große Uninukleäre	5,69 %	Türkische Zellen	0,82 %
Übergangsformen	1,62 %		

Aus den Blutuntersuchungen kann eine geringe Verminderung der Blutkörperchen festgestellt werden, ferner ein mäßiger Grad von Anisozytose, spärlicher Normoblastengehalt, getüpfelte und feinfädig granulierte rote Blutkörperchen in großer Spärlichkeit, Verminderung der Blutplättchen.

Für den Hämoglobingehalt wurden geringere Zahlen als normal gefunden, aber, wie auch schon von anderer Seite vor mir festgestellt ist, steht seine Abnahme nicht im Einklang mit der der roten Blutkörperchen, für welche stets eine wenn auch nur wenig höhere Zahl als normal gefunden wurde. Wenn hier alle jene Faktoren fehlen, welche bei andern Formen von Anämie zur Erklärung des Phänomens aufgeführt werden (Megalozyten, Megaloblasten), so muß man annehmen, daß dies hier eine andere Ursache hat, und daß es die Folge einer Einbildung ist, die sehr wahrscheinlich durch eine stärkere Gelbfärbung des Serums hervorgerufen wird. Die Chromometer-Ablesung wird meiner Ansicht nach hierdurch nicht beeinflußt.

Um sich hiervon zu überzeugen, genügt es, die Tatsache anzuführen, daß ein Tropfen Serum, hundertmal mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, genügend ist, um die Flüssigkeit zu färben, wie man sofort leicht an Kontrollen feststellen kann, wo normales Serum in Reagenzgläsern in gleicher Verdünnung genommen wird.

Die Zahl der weißen Blutkörperchen bewegt sich um die Norm herum, bisweilen ein wenig höher. Niemals war Leukopenie vorhanden. Die Leukozytenformel zeigt einige beachtenswerte Punkte. Während in den ersten Tagen die Zahl der großen Uninukleären und Übergangsformen normal oder auch unternormal war, begann sie bei der Arsenbehandlung mit Salvarsan zu steigen und etwas erhöhte Werte zu erreichen. Zum Beweise des Vorhandenseins einer beschleunigten Leukozytenentstehung und eines anormalen Reizes für das Knochenmark finden wir, wenn auch in mäßigem Grade, die Myelozyten und die Türkischen Zellen.

Die abnorme Steigerung der Hämolyse wird auch durch die Höhe der Urobilin-Ausscheidung bewiesen, über deren Wert an gegebener Stelle ausführlich gesprochen ist. Bei voller Gleichheit zwischen Zerstörung von Hämoglobin im Kreislauf und Ausscheidung von Urobilin durch die Nieren, wo es gebildet wird, ist es noch weniger wahrscheinlich, daß im vorliegenden Fall die Hämoglobinsteigerung durch Zunahme der in jedem einzelnen roten Blutkörperchen vorhandenen Hämoglobinmenge verursacht ist.

Die Widerstandskraft der roten Blutkörperchen wurde nach verschiedenen Methoden gemessen, vor Beginn jeder Behandlung, nach Beginn der Salvarsankur und nach Beendigung der Kur am Blut im ganzen, das mittelst einer Tur-sinischen Kanüle aus einer Armvene gewonnen wurde, oder an defibrinierten roten Blutkörperchen, die durch Schütteln mit Glasperlen und nach Zentrifugieren fünfmal in steriler 0,95 %iger Kochsalzlösung gewaschen gewonnen wurden. Jede Beobachtung am Blut im ganzen und an defibrinierten Blutkörperchen wurde am gleichen Tage ausgeführt.

Nach der Methode von Viola habe ich sichere Resultate erhalten, bei verschiedenen Untersuchungen immer dieselben Zahlen; der Kürze halber führe ich deswegen nur eine Untersuchung (vom 4. Mai) ausführlich an.

Blut im ganzen:		
Sofortige Beobachtung:	von 0,22—0,32	hell
	von 0,34—0,36	ganz leicht getrübt
	0,38	leicht getrübt
	0,40	deutliche Trübung
	von 0,42—0,44	trübe
	0,46	ganz trübe
	0,48	Beginn einer Aufhellung an der Oberfläche.
Beobachtung nach 3 Stunden:	von 0,22—0,30	ganz hell
	0,32	ganz leicht getrübt
	0,34	ein wenig mehr getrübt
	von 0,36—0,38	Trübung gleichmäßig, aber ohne Sediment
	0,40	oberer Teil, etwa 1 cm, hell; am Grunde Sediment roter Blutkörperchen
	0,46	oberer Teil ganz hell und ungefärbt, das Sediment der roten Blutkörperchen steigt bis 0,56 an
	0,58	Sediment verschwunden, Flüssigkeit hämolytisch, wenn auch hell
Beobachtung nach 24 Stunden:	0,60	wird wiederum hell, ungefärbt.
	makroskopisch:	0,50 des Ganzen ungefärbt
	mikroskopisch:	0,30 zeigt 1—2 wohlerhaltene rote Blutkörperchen im Gesichtsfeld
		0,32 zeigt 5—6 rote Blutkörperchen im Gesichtsfeld.
Daraus folgt: $R_1 = 0,32$		
$R_2 = 0,40$		
$R_3 = 0,50.$		

Rote Blutkörperchen (gewaschen):

Sofortige Beobachtung:	0,31	schon leicht getrübt
	0,32	ein wenig mehr getrübt
	0,34	entschieden trübe.
Beobachtung nach 3 Stunden:	bei durchfallendem Licht	
von 0,22—0,28	bis zur Mitte trübe, von da bis unten hell und rot mit reichlichem Sediment roter Blutkörperchen	
von 0,30—0,36	die unteren drei Fünftel trübe, die oberen zwei Fünftel hell, Sediment roter Blutkörperchen reichlicher	
von 0,38—0,48	ebenso, aber die obenstehende Flüssigkeit wird immer weniger hämolytisch	
bei 0,52	ist die Grenze, wo man sagen kann: nicht hämolytisch; bei auffallendem Licht: bei 0,52 gänzlich ungefärbt.	

Da bei 0,22 eine deutliche Schicht wohlerhaltener roter Blutkörperchen vorhanden war, so hielt ich Zentrifugieren für unnötig und machte die nächste Untersuchung 24 Stunden später; bis dahin war die Flüssigkeit im Eisschrank aufbewahrt. Der Befund hatte sich nach 24 Stunden, nicht geändert, alle Reagenzröhrchen sind klar, bei 0,22 läßt sich noch am Boden ein wenig auffälliges, aber deutlich erkennbares Sediment roter Blutkörperchen erkennen.

$$R_1 = \text{über } 0,22$$

$$R_2 = 0,34$$

$$R_3 = 0,52.$$

Aus diesen Zahlen läßt sich ablesen, das Blut im ganzen verhält sich normal, die plasmafreien roten Blutkörperchen weichen auch nicht viel davon ab, ihre Resistenz ist ein wenig verringert. Aber als pathognomonisch für hämolytischen Ikterus, wie Wid al und seine Schule es wollten, darf nach Vertiefung unserer Kenntnisse über das Wesen der Reaktion dieses Phänomen nicht mehr angesehen werden. Es genügt, die Literatur der letzten Jahre durchzusehen, um sich zu überzeugen, wie eine solche Verminderung in sehr vielen typischen Fällen nicht gefunden ist (Tixier, Maragliano, LeGendre und Brulé, Lommel usw.), unser Fall bestätigt daher die letzten Beobachtungen Chauffards, daß die Hämolyse bei dieser Krankheit vorzeitiger und andauernder zu sein pflegt, auch nach Itami und Pratt soll bei hämolytischen Anämien eine Vermehrung der Resistenz der roten Blutkörperchen zu finden sein.

Chemische Untersuchungen am Serum.

Das Serum, das sich bei Zimmertemperatur oder im Eisschrank vom Blutkoagulum abheben ließ, war immer klar, hochgradig gelb gefärbt, „stark gallig“, sowohl in der Zeit, in der der Kranke selbst gelb gefärbt war, als auch dann, wenn der Ikterus gänzlich geschwunden war und der Urin die oben beschriebene rosenrote Farbe zeigte. Letzteres war mir nicht überraschend, denn es gibt, worauf Quincke zuerst hinwies, Fälle von Ikterus, bei denen der Gallenfarbstoff im Blut vorhanden ist, während der Urin frei davon ist, ebenso kann der Farbstoff schon lange aus dem Blut und Urin geschwunden sein, während die Haut noch gelb ist, auch kann der Abfluß der Galle ins Duodenum wieder vollständig hergestellt sein, Anzeichen dafür sind das Verschwinden des Gallenfarbstoffs aus

Blut und Urin und Wiederauftreten von Bilinogen in den Fäzes, während die Haut und Schleimhaut noch ikterisch bleiben. Das gegenteilige Verhalten wurde bisher auch niemals meines Wissens bemerkt, ich suchte daher nach einer Erklärung dafür.

Bei dem ikterischen Patienten hatte ich mit der Methode von G m é l i n - H a y e m Bilirubin im Blutserum nachweisen können, die H a y e m sche Reaktion: Blaufärbung des Gerinnsels bei Zusatz von salpetriger und Salpetersäure, war vorhanden, ich glaubte früher, die Anwesenheit von Bilirubin im Serum wäre schuld daran, ebenso war die Ansicht G i l b e r t s und seiner Schule. Ich will im folgenden begründen, daß diese Annahme vollständig irrig ist. H a m m e r s t e n sagt, daß als Beweis für die Anwesenheit von Bilirubin im Serum „niemals der grüne Ring fehlen darf, daneben muß aber auch noch der rotviolette vorhanden sein, weil sonst eine Verwechslung mit Lutein vorkommen könnte, das einen blauen oder grünlichen Ring erzeugt“.

Z o j a hatte 1904 den Nachweis geführt, daß die normale Färbung des menschlichen Blutserums nicht auf Anwesenheit von Bilirubin, sondern von Lutein oder Lipochrom beruht. Um beide Substanzen auseinanderzuhalten, habe ich mich der folgenden, von ihm angegebenen Methode bedient.

Das Chloroformextrakt des Serums wird geklärt, Alkohol zugesetzt, aus der Mischung wird das Chloroform durch reine chlorfreie Salzsäure niedergeschlagen, dann läßt man etwas Salpetersäure langsam über die Gefäßwand fließen, Bei Anwesenheit von Bilirubin erscheinen sehr rasch die charakteristischen Farbenringe im Alkohol, bisweilen in Chloroform, wenn dagegen Lutein vorhanden ist, entfärbt sich der Alkohol rasch, das Chloroform nimmt eine grünliche Färbung an, später eine leuchtende Blattgrünfarbe, welcher eine blaue folgt, die lange andauert und dann ohne weitere Übergänge oder Änderungen verschwindet.

Es gelang mir in mehreren Proben der Nachweis, daß im Serum unseres Patienten kein Bilirubin, sondern nur Lutein vorhanden war. Ob aber die intensiv ockergelbe Färbung ausschließlich durch Vermehrung des auch im normalen Blutserum vorhandenen Luteins hervorgerufen ist, vermag ich nicht zu beweisen, da ich die betreffenden Versuche nicht anstellen konnte; das Bilin im Serum unseres Patienten darf dafür nicht herangezogen werden.

Bei Durchsicht der Literatur über den hämolytischen Ikterus findet man überall erwähnt, daß an der auffälligen ikterischen Färbung des Blutserums das Bilirubin schuld wäre. Das wird ohne weitere Untersuchung angenommen oder auf Grund der H a y e m schen Reaktion, auf welcher G i l b e r t und H e r s c h e r ihre Theorie über den Ikterus aufbauten, irrig, insoweit die Anwesenheit von Bilirubin im normalen menschlichen Blut als konstant angenommen wird. Die von einigen Forschern benutzte spektroskopische Untersuchung kann nicht in Betracht gezogen werden, weil das Bilirubin keine besonderen Absorptionsstreifen hat, sondern einen ausgedehnten Schatten gibt. Nur P e l hat bei Aufzählung seiner Fälle von familiärem hämolytischen Ikterus die Anwesenheit von Bilirubin im Blut mit geeigneten Methoden nachweisen können. Er hat sie auch demonstriert, ebenso auch im Urin, wenigstens transitorisch.

Auch *Leuret* und *Gauvenet* versichern in einer Arbeit, die mir im Original leider nicht zugänglich war, daß alle Eigenschaften des Blutes und Urins bei hämolytischem Ikterus mit der Anwesenheit von Pigmenten im Serum in Beziehung stehen, diese Pigmente entstehen durch Hämolyse und sind vollständig von dem in der Leber gebildeten Bilirubin verschieden; nicht weil eine abgeschwächte Cholämie vorhanden ist, sondern weil überhaupt keine besteht, kommt es nach ihrer Ansicht beim hämolytischen Ikterus nicht zur Cholurie.

Sicher ist in allen Berichten über diese Krankheit folgendes:

1. Die Hautfarbe hat ein eigentümliches Gelb, ist blaß, die Anämie der Haut leuchtet hindurch, sie besteht aber nicht bei Ikterus, der durch mechanische Störungen des Gallenabflusses bedingt ist. Es besteht ein Unterschied in der Farbe, der leichter zu sehen als zu beschreiben ist.

2. Das ständige Fehlen von Symptomen biliärer Intoxikation, eines sicheren Zeichens der Anwesenheit von Gallensalzen im Serum. Die Erklärung der Dissoziation ist ausführlich von *Cavazza* erläutert, ein Teil der Bestandteile der Galle sollte im Blut kreisen, während der andere davon ausgeschlossen bliebe.

3. Beim hämolytischen Ikterus besteht eine Brüchigkeit der roten Blutkörperchen in direktem Gegensatz zu der erhöhten Resistenzkraft, die sich bei allen übrigen Ikterusarten findet (v. *Limbeck*, *Viola*, *Maragliano*).

4. Während beim hämolytischen Ikterus immer eine deutliche Hypoglobulie besteht, ist die Zahl der roten Blutkörperchen beim Retentionsikterus normal oder häufiger vermehrt: die Galle sollte das Blut „verdichten“ (*Becquerel* und *Rodier*, v. *Limbeck*, *E. Grawitz*): ein Widerspruch.

Von der Untersuchung eines einzelnen Falles können keine allgemeinen Schlüsse gezogen werden, aber die Notwendigkeit besteht, daß die Untersuchung über die Pigmente, welche den „Ikterus“ des Serums hervorrufen, mit Reaktionen vorgenommen werden muß, die zuverlässiger und weniger widersprechend sind als die sogen. *Hayem*sche Probe.

Wassermannsche Reaktion.

Bei der Aufnahme in die Klinik wurde vor jeder Behandlung an dem intensiv gelben Serum die Reaktion ausgeführt. Nach *Ascolis* Angabe nahm ich als Antigen syphilitisches Leberextrakt aus dem Serologischen Institut in Bern und ferner noch alkoholisches Extrakt von Meerschweinherz. Die Reaktion fiel bei fünf Kontrollversuchen sicher positiv aus. Es kam daher der Verdacht auf, es könnte sich um kongenitale Syphilis handeln. Deswegen verlangte ich einen Beweis dafür zu erhalten und stellte die Reaktion am Blut der Mutter und Schwester ebenfalls an, beidemale mit absolut negativem Resultat. Einen Monat bzw. 50 Tage nach der letzten Injektion stellte ich von neuem die Reaktion an, der Kranke war nicht mehr ikterisch, das Serum aber noch ockergelb. Beidemale war die

Reaktion positiv, während bekanntlich bei sicher syphilitischen Personen während, wie kurze Zeit nach der Behandlung die Reaktion gewöhnlich negativ wird.

Bei unserem Kranken kann die Syphilis aus folgenden Gründen ausgeschlossen werden:

1. Die negative Reaktion bei Mutter und Schwester spricht gegen kongenitale Syphilis, auch die Anamnese ist dagegen, die Mutter hatte keine Aborte oder andere Krankheitserscheinungen, welche auf Luesinfektion hätten bezogen werden können.

2. Es besteht kein Anhalt dafür, daß der Kranke sich im Leben irgendwo angesteckt hat, die Mundaffektion vor 3 Jahren muß als nicht spezifische ulzeröse Stomatitis angesprochen werden.

Andererseits spricht auch die positive Reaktion nach energischer antisyphilitischer Kur gegen die Annahme und findet eine ausreichende Erklärung, wenn die Wichtigkeit der Lipide bei der Reaktion in Betracht gezogen wird. Denn

1. enthalten die roten Blutkörperchen Lipide, jede Steigerung der normalen Hämolyse muß einer Vermehrung der Lipide im Serum entsprechen (S c h u l t z);

2. während der Chloroformnarkose besteht gleichzeitig eine Vermehrung der Lipide im Blut und eine flüchtige positive W a s s e r m a n n s c h e Reaktion. Hierbei soll daran erinnert werden, daß ein acholurischer hämolytischer Ikterus als Folge der Chloroformnarkose beobachtet worden ist.

3. G a t t i, S c h e i d e m a n d e l, R i z z i versichern, daß das ikterische Serum außer dem Bestehen der Syphilis antikomplementäre Eigenschaften hat, daß bei Scharlach mit Lebererkrankungen und bei Phosphorvergiftung die Reaktion positiv ausfällt;

4. das Lutein des Serums ist ein Lipoid (Lipochrom), das bei unserem Patienten vermehrt war.

Prüfung der Auto- und Isohämolyse.

Ich bediente mich für diese Untersuchungen der Methode von A s c o l i: das Serum wird bei 56° ½ Stunde lang inaktiviert, weil nach den neuesten Forschern (A s c o l i, A c h a r d, F o i x, S a l i n) der Vorgang der Hämolyse von wahren Hämolsynen abhängig ist, die durch Wärme zu inaktivieren sind und nach Zusatz von frischem Komplementserum wieder aktiviert werden. Für die Isohämolyse wurden rote Blutkörperchen eines jungen gesunden Mannes verwandt, die, von Serum befreit, fünfmal in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen wurden und dann in 5 %iger Lösung zur Anwendung kamen; für die Autohämolyse verwandte ich natürlich die roten Blutkörperchen des Patienten selbst, die in gleicher Weise zubereitet wurden. Als Komplement gebrauchte ich frisches Menschenblutserum. In der folgenden Übersichtstabelle kann man deutlich die Verdünnungen des Serums und die Kontrollen übersehen.

Die Auto- und die Isohämolyse gaben vollständig negative Resultate, daraus kann geschlossen werden, daß bei unserem Patienten die Art, die C h a u f f a r d unter der Bezeichnung „Ikterus mit Hämolyse oder mit Schädigung der roten Blutkörperchen“ als besondere Gruppe hinstellt, ausgeschlossen werden kann.

Versuch der Isohämolyse.

Versuche	Reagentien:	Resultat:
1 1 cem physiol. Kochsalzlösung + 1 cem Emulsion roter Blutkörperchen		negativ
2 1 cem physiol. Kochsalzlösung + 0,10 Kompl. + 1 cem Emulsion roter Blutkörp.		„
3 0,20 cem Serum d. Pat. + 0,30 cem physiol. Kochsalzlös. + 1 cem r. Bl. + 0,10 Kompl.		„
4 0,20 cem Serum d. Pat. + 0,80 physiol. Kochsalzlös. + 1 cem r. Bl. + 0,10 Kompl.		„
5 0,20 cem Serum d. Pat. + 1,30 physiol. Kochsalzlös. + 1 cem r. Blutk. + 0,10 Kompl.		„
6 0,20 cem Serum des Patienten + 1 cem rote Blutkörperchen		„

Zuerst kamen die Röhrechen auf 3^h in den Brutofen bei 37°, dann 12^h in den Eisschrank.

Untersuchungen auf Iso- und Autoagglutination.

Die Untersuchungen wurden am selben Tage wie die vorigen ausgeführt, mit denselben Reagentien. Die Technik war im allgemeinen der von A s c o l i angegebenen ähnlich.

Für die Autoagglutination bediente ich mich zweier verschiedener Serumlösungen, das Serum wurde frisch vom Patienten gewonnen, 1 : 10 und 1 : 20 in steriler physiologischer Kochsalzlösung, auf einem Objektträger wurde eine Öse 5 %iger roter Blutkörperlösung mit beiden Verdünnungen zusammengebracht, je eine Öse, gut gemischt und nach 2 Stunden im hängenden Tropfen untersucht. Ebenso wurde die Untersuchung auf Isoagglutination vorgenommen, nur daß hierbei das Patientenserum mit roter Blutkörperchenlösung eines anderen Menschen versetzt wurde. Während der Beobachtungszeit rüttelte ich mehrere Male die Blutkörperchen auf, um zu sehen, ob sie nun der Schwerkraft folgten oder untereinander zusammenklebten. Die Autoagglutination war bei 1 : 10 leicht positiv, bei 1 : 20 negativ, die Isoagglutination bei beiden Verdünnungen negativ.

Bei der Bewertung dieses Versuches für unseren Patienten muß beachtet werden, daß man vielleicht die Bedeutung der Auto- und Isoagglutination bei Kranken mit hämolytischem Ikterus überschätzt hat. A s c o l i hat früher gezeigt, daß sowohl das Blutserum gesunder Menschen die roten Blutkörperchen der eigenen und fremder gesunder Personen agglutiniert, wenn auch gewöhnlich nur in Verdünnungen, die nicht über 1 : 5 hinausgehen, als auch, daß häufig bei Anämischen (primären wie sekundären Anämien) die roten Blutkörperchen leicht agglutinieren können.

Das Symptom des Erwürgens.

Die hämorrhagische Sprengelung, die sich bei unserem Patienten distal an beiden Beinen und auf dem Fußrücken vorfand, gab Anlaß, an eine latente hämorrhagische Diathese zu denken. Deswegen wurde der von G r o c c o 1907 vorgeschlagene und von seinen Schülern F r u g o n i und G i u g n i ausgeführte Versuch mit der Schlinge angestellt, um die latente Krankheit sicher zu erkennen, das Resultat war vollständig negativ.

* * *

Nach diesen Ausführungen ergibt sich für unseren Fall, kurz zusammengefaßt, folgendes:

Es handelte sich um einen jungen Mann von 17 Jahren, in dessen Familie Tuberkulose, aber keine Syphilis festgestellt werden konnte. Er selbst war früher

nie krank, vor 4 Jahren wurde sicher eine starke Milzschwellung erkannt. Seitdem war er immer bleich, anämisch, matt, hatte subfebrile Temperaturen, mäßig starke Magen-Darmstörungen, häufig starkes Nasenbluten.

Ende August 1912, nach einigen Tagen größerer Blässe und Mattigkeit, erscheint er zum ersten Male am ganzen Körper zitronengelb. Der Ikterus war im Januar 1913 am stärksten, nahm dann allmählich ab und war im April vollständig wieder verschwunden, um von neuem einer blassen chlorotischen Hautfarbe Platz zu machen.

Während des Aufenthaltes in der Klinik konnte festgestellt werden: Kreiselgeräusch über der Jugularis, anämisches Blasen über der Herzspitze, keine Bradykardie, kein Zucken. Milz sehr groß, glatt, hart, wiederholte Anfälle von Perisplenitis und Volumenschwankungen. Leber von normaler Konsistenz, mäßig vergrößert, indolent; kein Aszites, keine Venenerweiterung auf der Bauchhaut, die Tätigkeit der Leber scheint leicht gestört zu sein, die des Pankreas ist dagegen normal.

Urin stets acholurisch, reich an Urobilinogen, Uroerythrin, braunrotem Pigment, zeigt nur selten Spuren von Eiweiß, niemals Hämoglobin. Kot stets gefärbt, mit reichlichem Sterkobilinogen, mehrmals mit Fettmassen.

Im Sputum keine Tuberkelbazillen, Haut- und Ophthalmoreaktion leicht positiv, der Milzsaft zeigt keine Bakterien, die Serodiagnose auf die Typhus-Coli-Gruppe und Maltafieber ebenfalls negativ.

Mäßige Verringerung der Zahl der roten Blutkörperchen, Leukozyten normal, Blutplättchen vermindert, Färbeindex erhöht, Anisozytose, wenige rote Blutkörperchen mit fädig-körnigem Zelleib und basophilen Granulationen, wenige Normoblasten, in der Leukozytenformel Vermehrung der großen Uninukleären, im Kreislauf Myelozyten und Türkische Zellen.

Die Resistenz des Gesamtblutes normal, die der von Plasma befreiten roten Blutkörperchen stark vermehrt, im Serum kein Bilirubin, aber viel Lipochrom; negative Resultate gibt die Untersuchung auf Iso- und Autolysine und Isoagglutination der roten Blutkörperchen, positive die der Autoagglutination in Verdünnung von 1 auf 10.

Wassermannsche Reaktion stets positiv, sowohl während als nach Aufhören des Ikterus, sowohl vor wie nach der strengen spezifischen Behandlung.

Differentialdiagnose: Unter den Symptomen treten besonders hervor: eine mäßige klinisch und hämatologisch sicher festgestellte Anämie; ein großer seit 5 Jahren bestehender Milztumor mit nicht bedeutenden Schwankungen des Volumens, aber mit Anfällen von Kapselentzündung; ein hämolytischer Ikterus ohne Gallenfarbstoffe im Urin und Blut, seit etwa 4 Jahren bestehend, seit dem Tage, an welchem die Milzschwellung sicher erkannt wurde, der sich aber verringerte und seit einigen Monaten ganz verschwunden ist.

Die erste Frage bei diesem Symptomenkomplex ist: hängen alle verzeichneten Veränderungen von einer einzigen toxischen oder infektiösen Ursache ab?

Bei der chronischen Malaria gibt es, ähnlich dem Aufgeführten, auch eine ganze Reihe von Symptomen, hier sprechen aber alle anamnestischen und objektiven Daten gegen die Annahme eines Sumpffiebers.

Die Syphilis kommt hier gleichfalls nicht in Betracht, der hämolytische Ikterus erscheint hier erst in der zweiten Krankheitsperiode; trotzdem soll an die Fälle von Chiari und Marchand hier erinnert werden, die im Leben eine Bantische Krankheit vortäuschten und bei der Sektion sich als Lues erwiesen (der Ikterus gehört indessen nicht zu den Symptomen der Bantischen Krankheit, wie ich irrtümlich öfter gelesen habe); auch an die von Curschmann und Schmidt erwähnten Fälle (nach Lommel zitiert) will ich hier erinnern, welche nach einer spezifischen chemotherapeutischen Behandlung eine bedeutende Besserung der Bantischen Krankheit erkennen ließen. Die familiäre und persönliche Anamnese des Patienten, die negative Wassermannsche Reaktion bei der Mutter und Schwester, die vollständige Ergebnislosigkeit einer energischen spezifischen Behandlung, die vielen Beweise, die hier die Abhängigkeit des anti-komplementären Serums von anderen Ursachen als der Syphilis gezeigt haben, sind alle als Zeugnisse gegen die syphilitische Ätiologie im vorliegenden Falle zu benutzen.

In ähnlicher Weise ist das negative Resultat zu verwerten, das Impfungen bei Tieren mit dem Milzpunktat und auf Nährböden mit dem Serum ergeben haben, man darf hier nicht von einem sekundären hämolytischen Ikterus sprechen, der von einer Typhus-Coli-Infektion oder abgeschwächten pyogenen Bakterien abhängig wäre.

Eine weitere Möglichkeit, auf die Jona zuerst aufmerksam gemacht hat, bietet die Tuberkulose, im Verlauf dieser Krankheit tritt die Gelbsucht in verschiedenen Formen auf: der katarrhalische Ikterus infolge einer schädlichen Überernährung; ein Retentionsikterus durch tuberkulöse Drüsen an der Leberpforte mit Kompression der großen Gallenwege; der cholangitische Ikterus, der durch Tuberkeleruptionen längs der kleinen und feinsten Gallengänge entsteht; der Ikterus bei tuberkulöser Leberzirrhose; der sekundäre hämolytische Ikterus, der infolge Bakterienwirkung oder nach Anwendung von Heilmitteln auftreten kann.

Neben diesen Formen hat Jona noch einen von der tuberkulösen Infektion als solcher abhängigen hämolytischen Ikterus kennen gelehrt, den er Ikterus haemolyticus tuberculosus genannt hat. Er selbst hat fünf Fälle beobachtet und zwei weitere aus der Literatur veröffentlicht; in sechs Fällen war die tuberkulöse Grundkrankheit im Leben festgestellt oder bei mangelhafter klinischer Beobachtung durch den Leichenbefund gesichert. Dreimal trat der Ikterus erst terminal auf zugleich mit akuter Miliartuberkulose, einmal bestand er 2 Jahre bis zum Tode, in drei Fällen ging er vorüber.

Im größten Teil der Fälle hat der Ikterus also nur als Spätsymptom der Tuberkulose Interesse, sonst verändert er das Bild der Krankheit nicht, weil er als terminale Erscheinung zu dem bestehenden Symptomenkomplex hinzutritt,

bei früherem Auftreten ist seine sekundäre Erscheinung leicht zu erkennen. In einem Fall von J o n a bestand der Ikterus indessen 2 Jahre infolge einer sehr starken Leberschwellung. Die mikroskopische Untersuchung stellte eine tuberkulöse Leberzirrhose fest, J o n a spricht von „larvierter Tuberkulose“, ich würde besser von „verkannter“ sprechen; es ist nicht recht klar, ob er nur die Leichenteile untersucht hat. Aus den wenigen klinischen Angaben läßt sich nur ersehen, daß der Chirurg ein Jahr vor dem Tode einen Abszeß einer supraklavikularen Lymphdrüse inzidiert hat, eine zu einem Eitersack führende Fistel blieb bis zum Tode des Patienten zurück, dieses Leiden muß als ein tuberkulöser Prozeß ausgelegt werden, zu der chronischen Eiterung trat ursächlich mit ihr verbunden die Amyloidose der Leber hinzu.

Zweifellos ist es schwer und sogar fast unmöglich, bei Bestehen einer so starken Lebervergrößerung und Härte die hämolytische Art des Ikterus zu argwöhnen, mir scheint das aber nicht das einzige Symptom der „latenten“ Tuberkulose gewesen zu sein. Ich habe das vor allem aufzuklären versucht, weil bei der Differentialdiagnose der biologischen Reaktion wegen das Bestehen einer absoluten Tuberkulose angenommen werden muß, klinisch war sie aber nicht zu lokalisieren, auch ihr Zusammenhang mit der vorliegenden Krankheit nicht festzustellen. Deswegen muß man hier sagen, daß die Anämie, die Milzvergrößerung, der hämolytische Ikterus sich auf einem durch Tuberkulose infizierten Grund entwickelt haben, und daß eine solche Unterlage für die in Rede stehende Krankheit ein prädisponierendes Moment abgeben konnte. Bei dem heutigen Stande der Wissenschaft wäre es aber gewagt, mehr zu behaupten.

Kann es sich nun aber nicht um eine primäre Bluterkrankung handeln? Das Blutbild entspricht keinem der bekannteren Krankheiten, nicht dem der Chlorose, weil der Färbeindex im Gegensatz zur Zahl der roten Blutkörperchen erhöht ist, außerdem entsprach auch das klinische Bild keineswegs dem der Bleichsucht; auch die progressive perniziöse Anämie kommt nicht in Frage, weil weder Megaloblasten oder Megalozyten noch Poikilozytose vorhanden war, auch keine Leukopenie mit relativer Lymphozytose. Das Symptom von H a y e m - L a a c h e, charakteristisch für die B i e r m e r - E h r l i c h s c h e Krankheit, war zwar zu finden, allein hat es aber keine Bedeutung, weil man es sicher in mehreren sekundären Anämien antrifft. Leukämie und Pseudoleukämie sind vollständig ausgeschlossen. Das ganze hämatologische Bild spricht für eine sekundäre Anämie, deren Hauptzeichen in Hypoglobulie mäßigen Grades mit Anisozytose bestehen, ferner ist die Zahl der roten ein wenig erhöht, einige haben basophiles Protoplasma, das ist bei gesunden Menschen niemals zu finden, Polychromatophilie besteht, Normoblasten sind da, der Färbeindex ist leicht erhöht, die Zahl der Leukozyten ist normal, aber die Uninukleären herrschen vor, im kreisenden Blut finden sich Myelozyten und T ü r k s c h e Zellen, als Zeichen eines abnormen Knochenmarkreizes.

Es ist also nötig, die Krankheitsbedingungen, an welche diese sekundäre

Anämie gebunden ist, klarzulegen; so finden wir einerseits die chronische Splenomegalie, andererseits findet sich dabei immer eine mehr oder weniger starke sekundäre Anämie, es ist also hier zu erwägen, ob es sich nicht um eine ursprüngliche Splenomegalie handelt.

Ich gebe in folgendem eine Übersicht über die beschriebenen Fälle und will dann sehen, ob eins der Krankheitsbilder dem bei unserem Patienten gefundenen entspricht.

1. *Anämia splenica* — Typus Strümpell; darunter versteht man die progressive perniziöse Anämie mit Splenomegalie, sie ist außerdem durch einen ungewöhnlich protrahierten Verlauf ausgezeichnet mit wechselnden Besserungen und Verschlechterungen: „Blutkrisen“, dementsprechend schwankt die Größe der Milz. Auch Chaffard und Federich (1905) beschreiben eine besondere Anämieart mit Ikterus, welche wegen der Stärke des Ikterus und wegen der Fieberanfälle eine Cholangitis infectiosa vorzutauschen vermag. Sýllaba will den Ikterus bei der perniziösen Anämie als eine gewöhnliche, nicht konstante Komplikation angesehen wissen. Die Hämatologie ermöglicht schließlich eine Unterscheidung zwischen dieser Art der Biermer-Ehrlichschen Krankheit und dem mit schwerer fieberhafter Anämie verlaufenden hämolytischen Ikterus vom Typus Hayem-Widal.

2. *Anämia splenica* der Erwachsenen (Banti).

Diese Art ist sehr umstritten, die meisten Hämatologen meinen, sie stelle nur die erste Stufe der Splenomegalie mit Leberzirrhose (Banti) dar, Banti, Stooß, Micheli haben jedoch Fälle veröffentlicht, wo bei Splenektomie die Unversehrtheit der Leber gezeigt werden konnte; auch Isaac stützt sich, um diese Art gelten zu lassen, auf die normale Beschaffenheit der Leber, die er bei der Sektion eines 18 jährigen Menschen mit rekurrirender Staphylokokken-Infektion gefunden hat. Alle diese Fälle lassen aber den Zweifel bestehen, ob nicht der chirurgische Eingriff oder der Tod den Ausbruch der Zirrhose verhindert hätten. Wie dem auch sei, die von Banti beschriebene *Anämia splenica* muß als eine der Jugend und dem Mannesalter eigene Krankheit betrachtet werden, sie beginnt mit langsam zunehmender Milzvergrößerung, in der ersten Zeit; etwa 4 bis 10 Jahre, besteht eine leichte Anämie von ausgesprochen chlorotischem Typus, eine Leukopenie und relative Lymphozytose, in der zweiten Periode würde sich die Krankheit statt zu einer Leberzirrhose zu einer schweren tödlichen Anämie entwickeln, ohne daß die Leber verändert wird.

Das vollständige Fehlen von Gelbsucht, der stets verminderte Färbeindex, die Leukopenie und relative Lymphozytose, welche diese Krankheitsform charakterisieren, lassen unseren Fall davon leicht trennen.

3. *Anämia splenica* — Typus Griesinger (lymphomatöse Splenomegalie nach Bignami, primäre Splenomegalie ohne Lymphadenitis fibrosa nach Banti).

Diese und noch mehrere andere Namen wurden für die Art der lymphatischen Pseudoleukämie gewählt, welche vorzugsweise die Milz in ihren Noduli betrifft, aber nicht diese ausschließlich, das klinische Bild zeigt eine sekundäre Anämie mit starker Leukozytose (20 000 bis 30 000) mit 70—80 % Lymphozyten. Der Verlauf ist chronisch und kann mit einem vollkommen leukämischen Blutbefund enden. Banti unterscheidet diese Art von der lymphatischen Leukämie und Pseudoleukämie auf Grund der Tatsache, daß nach ihm bei diesen beiden Krankheiten die Noduli der Milz kleiner werden und schließlich ganz verschwinden, indem sie durch lymphadenoides Gewebe ersetzt werden, bei der primären Splenomegalie handelt es sich dagegen um eine einfache Hyperplasie der Noduli, Unterschiede, die nach Dionisi nicht ganz leicht sind. Auch hier gibt die hämatologische Untersuchung und das Fehlen des Ikterus einen grundsätzlichen Anhalt, um unsern Fall von dieser Art zu trennen.

4. Osler-Vaquez'sche Form.

Wenn auch hier eine beachtenswerte Splenomegalie besteht, so ist das Hauptzeichen dieser Form in einer Hyperglobulie, einer wahren Multizytämie gegeben (bis 13—14 Millionen), also sehr von unserem Befund abweichend.

5. Endothelioides Splenomegalie — Gaucher.

Die meist familiäre Krankheitsform hat einen chronischen Verlauf, dauert mehrere Jahrzehnte, sie ist durch die oft kongenitale Milzvergrößerung gekennzeichnet, die eine ganz enorme Größe erreichen kann, durch Lebervergrößerung ohne Aszites, durch sekundäre Anämie meist leichten Grades, durch eine bronze-braune Färbung der Haut infolge Hämochromatosis in Zusammenhang mit leichten Hautblutungen, im Blut finden sich viele kernhaltige rote Blutkörperchen, auch Megaloblasten. Anatomisch liegt eine teilweise Ersetzung des Milzparenchyms durch besondere Zellen vor, die groß, ein reichliches schaumiges vakuolenhaltiges Protoplasma haben, mit relativ kleinem Kern, meist ein, selten mehrere Kerne. Von Gaucher, Piron und Ramond wurden diese Zellen als Epithelzellen erklärt, von Banti, Ménétrier, Aubertin als atypische Endothelzellen, nach Schlagenhauer wären sie der Ausdruck einer Systemerkrankung der blutbildenden Organe, der Granulomatosis, und als Retikulumzellen dieser gewucherten Organe aufzufassen. Mir ist es bei dreimaliger Milzpunktion bei unserem Patienten niemals gelungen, ähnliche Zellen zu finden, auch keine Zellen, die entfernt daran erinnern könnten oder atypische Gebilde, Milz, Leber, Blutbefund läßt also auch diese Form differential-diagnostisch von unserem Fall scheiden, um so sicherer, als in den 13 bisher veröffentlichten Fällen niemals von einem Ikterus die Rede war, sondern, wie Graziani jüngst unter Hinzufügen dreier eigener Fälle beschrieben hat, nur von einer braunen melanotischen Hautpigmentierung.

6. Primäre tuberkulöse Splenomegalie.

Gewöhnlich besteht das Primäre nur bei klinischer Inspektion, anatomisch finden sich stets irgendwo in der Tiefe als Ausgangspunkt der Krankheit einige Drüsenherde. Die Krankheit ergreift Erwachsene, das klinische Bild ist nicht wohl charakterisiert. Nach Rosengartsch sollten drei Symptome typisch sein: Milztumor, Multizytämie, Zyanose. Später fanden sich diese Symptome aber auch bei anderen Splenomegalien, auch spricht ihr Fehlen nicht gegen die Milztuberkulose (Lorey). Der Verlauf ist chronisch, Milz-, häufig auch Leberschwellung, Schmerzen im linken Hypochondrium, Abmagerung, Verdauungsstörungen, hektisches Fieber in mäßiger Höhe, Nachtschweiße sind dabei vorhanden. Zunahme der roten Blutkörperchen ist weniger häufig zu finden als eine Abnahme, letztere aber nicht sehr stark, mit deutlicher Abnahme des Hämoglobingehalts, so daß ein chlorotischer Habitus die Folge ist. Leukozytenzahl normal oder vermehrt, multinukleäre und eosinophile Zellen. Niemals Ikterus. Wir haben bei unserem Patienten die Serumreaktion für Tuberkulose schwach positiv gefunden. Wir glaubten, daß auf einer tuberkulösen Grundlage die jetzige an sich nicht tuberkulöse Krankheit entstanden sei. Die Milztuberkulose konnte besonders auch, außer dem klinischen Befund, deswegen ausgeschlossen werden, weil die Kulturen und biologischen Versuche von wiederholten Milzpunktionen absolut negativ blieben.

7. Bantische Krankheit.

Nach Banti und der jüngst erschienenen Zusammenstellung aller außerhalb Italiens bekanntgegebenen Fälle durch Cattoretti und Luzzati sind folgende Symptome vorhanden:

Die Krankheit, deren Ätiologie noch vollkommen im Dunkeln liegt, beginnt heimlich und verläuft chronisch. Drei Abschnitte lassen sich unterscheiden: der erste, der 3 bis 10 Jahre dauern kann, ist durch starke Milzschwellung und Anämie ausgezeichnet, vom Typus der chlorotischen, die sich niemals in die perniziöse Anämie umwandelt. Der Färbeindex ist immer unter normal, daneben besteht Leukopenie, der Micheli, Senator, Lossen, Cattoretti, Ascoli großen Wert für die Diagnosenstellung beilegen, mit Lymphozyten und relativ vielen Uninukleären, anomale Formen finden sich niemals im kreisenden Blut, weder bei den roten noch bei den weißen Blutkörperchen. Bezüglich der Anämie unterscheidet Banti drei Arten:

sie kann als das am meisten auffällige Symptom hervortreten, sie kann ein Spätsymptom sein, schließlich kann sie auch ganz fehlen. Wenn die Anämie ausgesprochen ist, können Nasenbluten und Blutungen anderer Schleimhäute sich einstellen mit blutunterlaufenen Stellen und subkutanen Pigmentflecken. Die Milzveränderung gehört nach Banti zu den mit fibrösen Veränderungen einhergehenden („Fibroadenia“ von ihm benannt), die für die Krankheit charakteristisch, aber nicht spezifisch sind. Es genügt an die Blutstauung in den venösen Sinus zu erinnern, die hier durch starke Bindegewebsentwicklung und Pulpastränge begrenzt sind. Ich erwähne gerade dies, weil in unserem Falle das blasende Geräusch über der Milz und die Punktion das entgegengesetzte Verhalten gezeigt haben. In der zweiten Periode ist die Urinmenge vermindert, Urobilin tritt auf, Ikterus und Aszites fehlen; dyspeptische Störungen können sich einstellen. Banti rechnet hierfür 12—18 Monate, aber neuere Forschungen von anderer Seite lassen auch noch längere Zeit zu, andererseits können diese Störungen auch gänzlich fehlen (Cavazzani). Die dritte Periode zeigt die Symptome der gewöhnlichen atrophischen Leberzirrhose; sie dauert gewöhnlich 1 Jahr und endet mit dem Tode, der infolge von Blutungen oder Insuffizienz der Lebertätigkeit eintritt. „Wie bei der Laënnec'schen Zirrhose zeigen die Patienten oft eine fahle oder leicht gelbliche Färbung der Haut und Schleimhäute, ein ausgesprochener Ikterus fehlt jedoch immer.“

Sonderbarerweise wird von den deutschen Forschern trotzdem von einem Ikterus bei Bantischer Krankheit gesprochen, die italienischen und französischen Arbeiten erwähnen ihn nicht. Auch die jüngst erschienene Arbeit von Nägeli erwähnt ihn, es steht da zu lesen: „Es folgt eine Zwischenperiode von einigen Monaten, in der sich Ikterus und Magendarmstörungen einstellen“, und weiterhin: „das dritte Stadium mit Aszites und stärkerem Ikterus“. Ebenso in der Monographie von Japha im Handbuch von Pfaunder und Schloßmann. Meiner Ansicht nach entstehen dadurch viel Irrtümer und Meinungsverschiedenheiten, die Fälle von Ueber, Lommel, die als Morbus Banti beschrieben sind, gehören deswegen sicher in das Gebiet des hämolytischen Ikterus. Bei unserem Fall lassen die Zeichen des Milztumors, die Art der Anämie, die Anzahl und der Prozentgehalt der Leukozyten, der Ikterus sicher ausschließen, daß es sich hier etwa um die erste Periode der Bantischen Krankheit handeln könnte.

Die Hauptschwierigkeit, unseren Fall in eine der bisher erwähnten Gruppen einzureihen, besteht in dem Vorhandensein des Ikterus, es sollen jetzt die Formen von Milztumor mit Ikterus besprochen werden.

8. Hypertrophische biliäre Zirrhose von Hanot.

Im Prodromalstadium sind dyspeptische Störungen und Hämorrhagien vorhanden, bis zu einem Jahre können diese Störungen dauern. In dieser Periode ist, der Ikterus vorherrschend (nach Castaigne und Chiray), der Urin ist ikterisch und gibt die Gmelin'sche Reaktion. Die Fäzes enthalten Gallenfarbstoff, oder sie sind ein wenig entfärbt. Die Leber ist sehr groß, der Rand hart, scharf, glatt, vorn nicht höckerig. Der linke Lappen ist verhältnismäßig stärker vergrößert. Die Milz ist stets sehr umfangreich, bisweilen ungeheuer groß, perisplenitische Schmerzen und Blasen über dem Organ sind wahrzunehmen, Aszites oder kollaterale Venenbahnen sind nicht vorhanden; bisweilen sind die Lymphdrüsen in der Achselhöhle und Leistenbeuge hypertrophisch, auch noch andere Drüsen.

Der Urin ist reich an Gallenfarbstoff und Gallensäure, keine alimentäre Glykosurie, dagegen eine Erhöhung der zuckerspaltenden Kraft der Leber mit stark erhöhter Stickstoffausscheidung. Der Ikterus ist zuerst vorübergehend und tritt nur anfallsweise auf, später wird er dauernd und vergesellschaftet sich mit hämorrhagischer Diathese. Das Blutserum ist stark ikterisch, die roten Blutkörperchen an Zahl normal oder vermehrt, Hämoglobin und Färbeindex vermindert. Es besteht eine Leukozytose (bis 20 000), Multinukleäre reichlich. Stoeß sagt, daß die Hanot'sche Zirrhose bei Ikterischen häufiger beobachtet ist, als die atrophische, man kann sie in diesen Fällen bis zum Stillstand der Entwicklung verfolgen. Der Verlauf ist chronisch mit Besserungen und Rückfällen, im Mittel 4—5 Jahre, kann aber auch 11—12 Jahre dauern.

9. Gilbert und Fournier, später Lereboullet, beschreiben eine Zirrhose die nach der Ansicht der Franzosen und von Gabb i in Italien eine Varietät der Hanotschen Form sein würde (die Cirrhosis splenica biliaris von Castaigne oder hypermegalosplenica von Gilbert-Fournier), die Milzschwellung ist hier direkt ungeheuerlich, sie beherrscht das klinische Bild besonders im Gegensatz zu der mäßigen Leberhypertrophie. Die Hauptsache bleibt indes, daß die Splenomegalie das Primäre ist und daß die befallenen Personen, meist jugendliche, Zeichen von Infantilismus aufweisen, multiple Drüzenschwellungen, Gelenkleiden, Mißstaltung der Epiphysen der langen Röhrenknochen. Unleugbar hat das Krankheitsbild unseres Patienten in vielen Punkten mit der hypersplenomegalischen Form Gilbert-Fourniers Analoga. Um indessen nur einen Gegensatz anzuführen — die vielen anderen Unterschiede werden später zu besprechen sein —, der Ikterus ist bei jeder Art biliärer Zirrhosis cholurisch, in unserem Fall war er dagegen stets acholurisch.

Der Wert des Auffindens von Gallenfarbstoff im Urin zeigt sich daran, daß gewöhnlich bei den Fällen von hämolytischem Ikterus mit Splenomegalie keine Farbstoffe im Urin zu finden sind, ebenso wie in unserem Fall. Wie die Kasuistik der Gilbert-Fournierschen Art und die der großen Familie des hämolytischen Ikterus zeigt, gibt es noch eine ganze Reihe von Symptomen, denen bisher die gebührende Aufmerksamkeit nicht geschenkt worden ist. Lereboullet hat eine große Zahl biliärer Zirrhosen bei Kindern veröffentlicht, die durch anatomische Untersuchung beglaubigt ist, wo bis zum letzten Tage der Ikterus gefehlt hat, auch bei der Gilbert-Fournierschen Art sowie in noch anderen Formen kann sein Auftreten mehrere Jahre nach der Milzvergrößerung von statten gehen. Dagegen sagt Hoppe-Seiler, daß bei der Hanotschen Zirrhose Urobilin im Urin vorhanden sein kann, ohne daß Gallenfarbstoff ausgeschieden wird. Außerdem ist bekannt, daß beim selben Menschen Perioden mit sehr verschieden starker Cholurie wechseln können, reichliche Mengen Gallenfarbstoff im Urin (wie in den Fällen von Gabb i) lösen Zeiten ab, in denen die ausgeschiedene Menge so spärlich wird, daß die gewöhnlichen Reaktionen versagen und nur mit den feinsten Methoden (die Fälle von Testi) ein Nachweis noch möglich ist. Andererseits wechseln auch beim hämolytischen Ikterus fast immer acholurische Perioden mit cholurischen ab, die gewöhnlichen Reaktionen lassen da oft im Stich, so fand Cavazza, daß die Reaktion positiv wurde, wenn das Volumen im Vakuum auf ein Drittel eingeeengt wurde. Cholurische Krisen finden sich in Fall 2, 4, 16, 26 bei Cavazza, ebenfalls in den Fällen von Pel.

Die Bedeutung der Acholurie bei hämolytischem Ikterus hängt, wie schon Quincke gezeigt hat, von der Anwesenheit des Bilirubins im Blute ab; die Fälle, bei denen die Leberzellen so stark verändert sind, daß sie keine Galle mehr erzeugen können, sollen hier unerwähnt bleiben. Bilirubin kann im Blut vorhanden sein, ohne daß es im Urin auftritt; falls dies geschehen soll, muß eine gewisse Konzentration vorhanden sein, unterhalb deren ein Übertritt durch die Glomeruli nicht erfolgen kann.

Indirekte Beweise und direkte Beobachtungen zeigen ferner, daß die Beschaffenheit des Nierenparenchyms einen Haupteinfluß beim Zustandekommen der Cholurie hat. Zu dem ersteren möchte ich erwähnen, wie bei klinischer Beob-

achtung häufig Diabetiker nur wenig oder gar keinen Zucker mehr ausscheiden, sobald sich ein chronischer Morbus Brightii hinzugesellt. So hat Schupfer gezeigt, daß bei Hunden mit Pankreasexstirpation nach Nierenverletzungen eine Verminderung der Glykosurie auftritt. Zu den direkten Beobachtungen gehört zweifellos der Fall von Luzzato: Bei einem stark ikterischen Mann zeigte die Sektion, daß im Darm am Ausfluß der Galle ein Hindernis vorhanden war, Gallenpigmente im Urin fehlten vollständig, auch hier zeigten die Nieren ausgedehnte und sehr schwere Veränderungen.

Nach allem spricht das Fehlen von Gallenfarbstoff im Urin nicht gegen Leberzirrhose; die Acholurie an sich hat keinen differentialdiagnostischen Wert.

Viel wichtiger ist die Blutuntersuchung. Bei der Hanotschen Form ist die Zahl der roten Blutkörperchen normal oder häufig erhöht (Weintraud-Testi) mit niedrigerem Farbeindex, unausgebildete rote und weiße fehlen im kreisenden Blut, weder besteht Anisozytose noch eine größere Menge granulierter roter. Während hier die Anzeichen einer stärkeren Hämolyse fehlen und die Widerstandskraft des Blutes vermehrt ist, sind beim hämolytischen Ikterus eine Reihe von Veränderungen vorhanden, die in ihrer Gesamtheit gut als Grundlage für eine Differentialdiagnose genommen werden können. Ständige Acholurie und bei intakten Nieren Acholämie sind von größter Bedeutung, alle Veränderungen des Blutes, die morphologisch und serologisch festgestellt werden konnten, gaben in Zusammenhang mit dem Ausschluß einer Infektion die Berechtigung, die biliäre hypertrophische Leberzirrhose mit allen ihren Abarten auszuschließen. Dies gilt auch für unseren Fall.

Es bleibt noch die Frage zu beantworten, ob hier ein akquirierter Ikterus hämolyticus oder nach der Bantischen Bezeichnung eine Splenomegalia haemolytica vorliegt.

Nach den umfangreichen Monographien von Cavazza, Casoni, Cantoni und Milani und in letzter Zeit von Antonelli, nach dem Vortrag von G. Galli auf dem Kongreß für Innere Medizin in Rom 1910 würde es überflüssig sein, hier noch einmal die ganze Geschichte des 1898 zuerst beschriebenen hämolytischen Ikterus bis zum heutigen Tage von neuem zu besprechen. Für diese Arbeit scheint mir eine kritische Musterung der von Cavazza zusammengestellten Kasuistik, die bis zum 31. Dezember 1909 reicht, mehr Zweck zu haben, um nur die Fälle zu verzeichnen, in denen es sich um den primären hämolytischen akquirierten Ikterus (Typus Hayem-Widal) handelt, und um die jüngste Literatur hinzuzufügen. Daraus sollen die Symptome klar hervorgehen, welche den Forschern zur Begründung ihrer pathogenetischen Anschauung gedient haben, dann erst läßt sich das volle Krankheitsbild zusammenstellen.

Hayem und Lewy beschrieben 5 Fälle von erworbenem primären hämolytischen Ikterus (1898—1908), in denen die wichtigsten Symptome hervorgehoben werden: der chronische Verlauf, die Vererbung, der leichte und wechselnde Grad; die vielleicht ungleiche Verteilung des Ikterus, das fast vollständige Fehlen des Pruritus und der Bradykardie, die Acholurie, Urobilin-

urie, die vermehrte Kotfärbung, das Auftreten von plötzlichen Milz- und Leberschmerzen, die ständige Milz- und häufige Lebervergrößerung, Neigung zu Blutungen, globuläre Anämie, je schwerer, je später der Ikterus auftrat. *Antony* beschreibt zwei Fälle bei jungen kräftigen Leuten, bei denen der acholurische Ikterus, jeder Behandlung unzugänglich, bei vorzüglichem Allgemeinbefinden und normaler Leberfunktion vorhanden war. *Gilbert*, *Castaigne*, *Lereboullet* beschreiben unter dem Namen: familiäre Cholämie, einfacher oder mit Splenomegalie verbundener chronischer Ikterus eine Reihe von Fällen, von denen sich einige auch durch den Namen von der *Hayem-Widal*-schen Art des hämolytischen Ikterus unterscheiden. Der erste Fall betraf einen 28 Jahre alten Mann, der zu einer ikterischen Familie gehörte, in der sich zu dem nach Fieberanfällen entstandenen Ikterus Albuminurie, Splenomegalie, leichte Hypoglobulie bei gutem Allgemeinbefinden hinzugesellten. Im zweiten Falle: ein 6 jähriges Mädchen mit ikterischen Eltern, bei dem die gelbe Farbe im Alter von 2 Jahren aufgetreten war, mit großer Milz und Leber, mit Anfällen von Milzschmerzen und galligem Erbrechen. Im dritten Fall: ein 18½jähriges Mädchen, seit seinem 5. Lebensjahre ikterisch, entstammte ebenfalls einer ikterischen Familie. Der Ikterus wechselte bei ihr, es traten Anfälle von Milzschmerzen ein, es bestand eine Leberanschwellung. Fieber zeitweise, unregelmäßig, Allgemeinbefinden mäßig. In 7 Fällen die von *Cavazza* aufgeführt sind, unterscheidet sich das klinische Bild wenig von den vorhergehenden. Auch *Gilbert* hat jüngst (1910) in einer Vorlesung über den chronischen mit Splenomegalie verbundenen Ikterus über die Krankengeschichte einer 22 Jahre alten Frau berichtet, bei der ohne familiäre oder eigene Vorkrankheit der Ikterus kurz nach einer Entbindung aufgetreten war, einen ähnlichen Fall hat *Hinek* 1906 beschrieben, der Ikterus erschien während der ersten Schwangerschaft, wurde bei der folgenden stärker, dabei bestand gutes Allgemeinbefinden, nur eine Anämie leichten Grades. Beachtenswert ist, daß die beiden Söhne dieser Frau von einem angeborenen chronischen Ikterus ohne Cholorie befallen waren. *Lommel* beschreibt 1912 als Nr. 2 einen Fall, wo im 3. Monat der 2. Schwangerschaft bei einer 28 jährigen Frau aus gesunder Familie ein hämolytischer Ikterus mit allen seinen Symptomen auftrat, der sich bei jeder folgenden Schwangerschaft verstärkte, auch hier war ein Söhnchen von hämolytischem Ikterus ganz sicher angeboren befallen. Als Nr. 1 führt er einen irrtümlicherweise als *Morbus Banti* bezeichneten Fall auf, wir werden später noch sehen, warum die Bezeichnung falsch war. Ein 29 jähriger Mann, bei dem im Alter von 10 Jahren plötzlich der Ikterus aufgetreten war, zeigte bei Splenomegalie einen chronischen Ikterus ohne Cholorie.

Über zwei Fälle vom Typus *Hayem-Widal* berichten 1906 *Claus* und *Kalberlah*: es handelt sich um zwei Brüder, bei dem einen entstand die Krankheit im Alter von 8 Jahren im Anschluß an eine Pleuritis, bei dem andern mit 20 Jahren nach leichten gastrischen Störungen. Im selben Jahre veröffentlichte *Strauß* zwei Fälle von chronischem acholurischen Ikterus mit Splenomegalie, bei der das vollständige Fehlen von Blutveränderungen bemerkenswert ist. 1907 erwähnt *Chauffard* einen Fall bei einem 50 jährigen Mann, der als Junge von 6 Jahren bei gutem Allgemeinbefinden von der Krankheit befallen war, eine seiner Töchter litt an einem kongenitalen Ikterus. *Benjamin* und *Slulla* berichten über einen 25 jährigen Mann mit hämolytischem Ikterus, der allmählich auftrat, nicht mehr fortging und dem Befallenen bis zum Alter von 81 Jahren in bestem Wohlbefinden zu leben gestattete. Ein Sohn blieb von Geburt an ikterisch, dessen Tochter war seit ihrer Geburt ebenfalls wieder ikterisch.

Chauffard und *Fiessinger* berichten 1907 über einen 24 jährigen Mann, der seit seinem 3. Lebensjahre im Anschluß an gastrische Störungen plötzlich erkrankt war. Sie stellen die geringere Widerstandsfähigkeit der vom Plasma befreiten roten Blutkörperchen gegenüber Kochsalzlösungen klar im Gegensatz zur Widerstandsfähigkeit des gesamten Blutes.

1908 bringt die Fälle von *Pollack*, *Moeller*, *Campani* und *Ferrari*, *Cade* und *Challier*, bei den fünf der zuletzt Genannten zeigen vier die anormale Hautfarbe, die in verschieden langer Zeit nach der Geburt aufgetreten war. *Massaglia* und *Tarabini* fanden in einem Fall im Blut ein Hämolysin, das bisher in der Literatur einzig in seiner Art ist.

Bittmann berichtet über einen 29 jährigen Mann, der seit seiner Kindheit ikterisch war, ohne daß eine familiäre oder persönliche Ursache bekannt war. Die Intensität des Ikterus wurde durch Anfälle paroxysmaler Hämoglobinurie, die mit Schüttelfrost verbunden waren, jedesmal erhöht. Eine leichte Anämie bestand, das Serum war lackartig und hatte isohämolytische Kraft.

Gilbert und Lereboullet (1901) berichten über eine 36 jährige Frau, die seit ihrem 6. Lebensjahr ikterisch war, nach einem kalten Bad angeblich, Verschlechterungen traten anfallsweise mit schwerer Hämoglobinurie zusammen auf.

Marchiafava und Nazari kommen von neuem auf einen schon von ihnen und Chauffard publizierten Fall zurück, dem sie einen neuen hinzufügen, die Krankheit muß hier als erworben angesehen werden.

Cantoni und Milani stellen in ihrer großen Monographie drei Fälle zusammen, bei einem trat der Ikterus nach intensiver Sonnenbestrahlung und schwerer Landarbeit auf, war also sicher akquiriert.

Mit Widal-Abrami und Brulé (1907) muß man die akquirierten Fälle von der Gesamtgruppe des hämolytischen Ikterus und der familiären Acholämie abtrennen. Nach ihnen kommen hier zur Splenomegalie, zum acholurischen Ikterus, zum Fehlen einer Gallenfarbstoffintoxikation als charakteristische und konstante Symptome die raschen und starken Anfälle einer Zerstörung roter Blutkörperchen hinzu, die zu einem der perniziösen Anämie ähnlichen Bild führen können. Dieser Art eigen ist die Brüchigkeit der roten Blutkörperchen, die Autoagglutination, die Vergrößerung des Durchmessers. Auf Grund von vier Fällen beruhen diese Angaben, denen noch die von Chauffard, Claisse und Socquet, Öttinger, von Stejskal, le Gendre und Brulé, Parkes Weber hinzugefügt werden können, die einzigen, die meines Erachtens als wirklich primäre betrachtet werden dürfen.

Micheli beschrieb einen chronischen hämolytischen Ikterus mit Splenomegalie bei einem 56 Jahre alten Bäcker, bei dem dieser im Alter von 18 Jahren nach einer infektiösen Pockenerkrankung entstanden war. Die Anämie war häufigen Schwankungen unterworfen, bei einer beträchtlichen Verschlimmerung trat der Tod ein. Ein zweiter Fall (1911) betraf einen 22 jährigen Mann, bei dem Syphilis ausgeschlossen war. Er war seit dem 3. Lebensjahr krank, Ikterus, Anämie, Leber- und Milzschwellung bestand, die Krankheit wurde durch die Exstirpation der Milz schnell und dauernd geheilt.

Der Fall von U m b e r (1904) muß jedoch von der Zahl der Fälle von hämolytischem Ikterus oder, wie Banti will, der hämolytischen Splenomegalie getrennt werden. Als Morbus Banti ist er beschrieben, es handelte sich um einen Jüngling von 15 Jahren mit Anämie und Splenomegalie, die seit 9 Jahren bestand. Er wurde später ikterisch, ohne daß Gallenfarbstoff im Urin nachgewiesen werden konnte, die Fäzes waren stark gefärbt, auch hier brachte die Milzexstirpation Heilung. Ähnlich ist der Fall von Lintvarev (1912) bei einem 47 Jahre alten Mann. Ikterus mit 41 Jahren, starke Anämie, Milztumor.

Der Fall, den Banti von neuem beschrieb, gab die Veranlassung, von einer „hämolytischen Splenomegalie“ zu sprechen. Er betraf eine seit 2 Jahren kranke 43 jährige Frau mit Splenomegalie, Anämie und seit einigen Monaten leichtem acholurischen Ikterus. Die Splenektomie brachte rasche dauernde vollständige Heilung. Antonelli sah ebenfalls merkliche Besserung nach operativem Eingriff bei einer 40 jährigen Bäuerin, multipara, bei der seit 4 Monaten nach und nach eine Anämie mit ikterischer Färbung der Haut und Schleimhäute aufgetreten war. Das Krankheitsbild wurde von einer von Aubor für perniziös gehaltenen Anämie beherrscht.

Fiori behandelte (1913) mit bestem Erfolg einen Fall von hämolytischer Splenomegalie auf operativem Wege. Ein 19 jähriger junger Mann war seit 9 Jahren ikterisch und anämisch, hatte schwere Krisen von Blutkörperchenzersetzung, die immer stärker wurden, auf welche jedesmal eine Verschlimmerung des Ikterus folgte.

Zu den kongenitalen Fällen sind die zwei von C a v a z z a in seiner Monographie behandelten zu rechnen.

Wichtig ist der Fall von H i j m a n s v a n d e r B e r g bei einem 47 jährigen Mann (1911), weil hier bei acholurischem Ikterus die Brüchigkeit der roten Blutkörperchen, die Normoblasten und die Poikilozytose fehlten. Bei mäßiger Anisozytose fanden sich 18 % granulierte rote Blutkörperchen.

B a r t o n beschreibt den Krankheitsverlauf bei einem Erwachsenen, bei dem neben sicher akquiriertem acholurischen Ikterus Oligozytämie, Oligochromämie, Verminderung der Resistenz der roten Blutkörperchen, Leukozytose, Urobilinurie, gefärbter Kot, Milztumor bestand.

G a l l i veröffentlichte (1911) fünf Fälle, zwei davon akquirierte, er bemerkt auf Grund seiner Beobachtungen und Aufzählungen in der Literatur, daß die Blutuntersuchung großen diagnostischen Wert hat, wenn das Krankheitsbild durch besondere Blutflecken ausgezeichnet ist, aber sie muß nicht eine überwiegende Bedeutung haben. Man darf außerdem keinen Unterschied machen weder in Rücksicht auf das klinische Verhalten, noch auf den hämatologischen Befund zwischen kongenitalen und akquirierten Arten.

R o b i n und F i e s s i n g e r (1911) haben einen typischen acholurischen Ikterus mit Hämolyse entstehen sehen als Folge wiederholter Magenblutungen bei einem 34 jährigen Alkoholiker mit Leberzirrhose. 1912 beschreiben M a c a i g n e und W a l l e r y R a d o t einen typischen Fall bei einem 25 jährigen Mann: Ikterus acquisitus, Splenomegalie. Bis zu dieser Zeit bestand volles Wohlbefinden. Jedoch zeigten auch hier, wie in einer großen Zahl der weiterhin angeführten Fälle, mehrere Mitglieder seiner eignen Familie wie der eines seiner Brüder typische Beispiele der kongenitalen Art.

L i c h t w i t z, d e B r u i n, L a b b é und B i t h berichten über akquirierte Formen mit Symptomen, die sich von den nunmehr als klassisch bezeichneten nicht unterscheiden. In diesem Jahre (1913) ist noch die Arbeit von K ö r m ö c z i zu erwähnen (2 Fälle, davon 1 akquiriert) und die von G a r g i u l o mit 3 Fällen.

1. 74 jährige Bauersfrau, deren Mutter an H o d g k i n s e h e r Krankheit gestorben war, war seit 14 Jahren krank, ohne bekannte Veranlassung war plötzlich der Ikterus aufgetreten, ein neuer Anfall kam vor 4, ein weiterer vor 3 Jahren. Leber wenig vergrößert, Milz sehr groß und hart. Urin ohne Gallenfarbstoff. 2. 64 jähriger Mann, eine Schwester war an Krebs oder Leukämie gestorben, eine Tochter an Knochentuberkulose. Bis vor 3 Jahren stets gesund, dann wurde die Leber groß und hart, die Milz blieb dagegen normal. Ikterus intensiv, ohne daß im Urin Gallenfarbstoff zu finden war. Zwei große harte Lymphdrüsen in der Fossa supraclavicularis dextra. Er starb, unbekannt wie, kurze Zeit nach der Untersuchung. 3. 52 jähriger Mann seit einem Jahr ikterisch, mit großer Leber von Knorpelhärte, kein Milztumor. Dagegen bestand eine Magenerweiterung und Anschwellung zweier supraklavikularer Lymphdrüsen links bis Walnußgröße. Hämatologisch zeigten alle drei Fälle: übereinstimmend Poikilozytose, Anisozytose, Polychromatophilie, einige Megaloblasten, 4 600 000 rote, 24 000 weiße Blutkörperchen, besonders starke Vermehrung der Uninukleären: Lymphozyten, Myelozyten (26,4 %) und T ü r k -sche Zellen (35 %), die Widerstandskraft (nicht gesagt, ob die des gesamten Blutes oder der gewaschenen roten Blutkörperchen) war auf $3\frac{1}{2}$ herabgesetzt, die Autoagglutination und Autohämolyse konnten kaum gezeigt werden, besonders die letztere.

Ob diese zwei Fälle ohne Vorbehalt dem primären hämolytischen Ikterus zuzurechnen sind, bleibt zweifelhaft.

In letzter Zeit erschien die Arbeit von G a i s b o c k aus Innsbruck: ein Fall von hämolytischem Ikterus bei einem 10 jährigen Knaben. Der Vater, ein Arzt, gibt an, daß der Junge vom 6. Lebensjahr ab asthmatische Anfälle bekam, er wäre immer bleich und verstopft gewesen. Er hatte meist eine leicht ikterische Färbung der Haut und Schleimhäute, Rhinitis und Bronchitis mit Atembeschwerden, Fieber über 39°, Anämie, Schwäche, Milztumor folgten dann, nach 8 Tagen war alles immer vorüber, nur eine mäßige Milzschwellung blieb zurück. In den letzten Jahren

wiederholten sich solche Anfälle alle 3—8 Wochen, dann verloren sich allmählich die asthmatischen Anfälle und ließen das Fieber, den Ikterus, die Anämie, den Milztumor in den Vordergrund treten: Von Zeit zu Zeit, seit der frühesten Kindheit, Nasenbluten. Die objektive Untersuchung ergab, Zeichen leichter Rachitis, Pakete geschwollener Lymphdrüsen an Hals, Achselhöhle, Leistenbeuge; Leber hart und groß, Milz hart, indolent, bis zur Medianlinie reichend. Fäzes gefärbt. Urin mit Urobilinogen, aber ohne Bilirubin. Reaktion auf Tuberkulin positiv. Die Widerstandskraft der roten Blutkörperchen vermindert, Anisozyten mit zahlreichen Mikrozyten, Polychromasie, spärlich granulierte rote, Leukozytose mit relativer und absoluter Verminderung der Lymphozyten und Vermehrung der großen Uninukleären und der Übergangsformen.

Aus dieser kurzen Zusammenstellung ergibt sich, daß bisher etwa 70 Fälle von primärem akquirierten Icterus hämolyticus mit Splenomegalie veröffentlicht sind; wir wollen jetzt auf Grund des klinischen Materials eine kurze Übersicht über die Symptome der Krankheit geben.

Im größten Teil der Fälle beginnt die Krankheit ganz allmählich, meist mit Bleichsucht, Magen-Darmstörungen, allgemeiner Mattigkeit und Schwäche, wiederholtem Nasenbluten. Als gelegentliche Veranlassung wird Erregung, körperliche Anstrengung, Erkältung, Diätfehler angegeben, auch während der Schwangerschaft kann die Krankheit zum Ausbruch kommen, wie wir gesehen haben. Es sind meist grazile Personen mit deutlichen Spuren einer Rachitis, von Infantilisismus, Lymphatismus befallen, in deren Familienanamnese, nicht selten Tuberkulose, Chlorose und Gicht eine Rolle spielen.

Oft ist das Auftreten des Ikterus dasjenige Moment, das zuerst die Aufmerksamkeit des Patienten oder der Eltern erregt. Nicht sehr stark, läßt er die blassere Haut hindurchschimmern und wechselt an Stärke, ein wichtiges Zeichen. Bald kann die gelbe Färbung der Haut kurze Zeit nach Feststellung der ersten Krankheitssymptome auftreten. Nach den neuesten Forschungen muß das Symptom Ikterus als ein gelegentliches Zeichen der Krankheit angesehen werden.

Trotzdem enthält der Urin nur ausnahmsweise Gallenpigment, ist dagegen reich an Urobilin. Es fehlen dagegen fast immer die Zeichen der Vergiftung mit Gallensalzen, weder Pruritus noch Bradykardie. Die Fäzes sind immer stark gefärbt und reich an Bilinogen. Der Milztumor ist gewöhnlich nicht sehr bedeutend und größeren Schwankungen unterworfen. In der Milzgegend können Anfälle von Schmerzen auftreten: Krisen.

Die Leber ist meist wenig verändert, sei es in der Gestalt oder in der Konsistenz, auch in der Lebergegend gibt es Schmerzanfälle, zuweilen so starke, daß man an Gallensteinkolik denken konnte.

Die Anämie ist fast immer hochgradig, sie beherrscht oft geradezu das Krankheitsbild und erinnert an die perniziöse Anämie. Typisch hierfür sind die Fälle von Micheli und Antonelli. Auch sichere Schwankungen, Verschlechterungen und Besserungen treten auf, ebenso wie beim Ikterus und Milztumor, die in engen Beziehungen miteinander stehen. Die Krisen der Zerstörung roter Blutkörperchen sind meist sehr kurz und können den Tod verursachen, während eine Besserung sehr lange Zeit zu beanspruchen pflegt. Der Hämoglobingehalt

ist dagegen oft höher, als es die Zahl der roten Blutkörperchen vermuten ließ, wegen des erhöhten Färbeindex. Im Blut ist die Anisozytose als sicheres Zeichen einer Knochenmarkreizung anzusehen, Normoblasten finden sich im Kreislauf, einige Megaloblasten, Megalozyten, basophil granulierte rote Blutkörperchen, polychromatisch. In bezug auf die Zahl der Leukozyten und ihr Vorherrschen in der Formel in der einen oder anderen Art kann man keine bestimmten Schlüsse ziehen. Meist besteht eine Leukozytose, bisweilen eine starke. Andere hämatologische Charaktere sind: die Brüchigkeit der gewaschenen roten Blutkörperchen, der infolge davon stets herabgesetzte Färbeindex, die Autoagglutination. Der Verlauf ist meist chronisch, das Allgemeinbefinden schwankt mit den Blutkrisen, Perioden beachtenswerter Besserung lösen oft ohne erkennbare Ursache Perioden ab, in denen der Patient sich schlechter fühlt, er erholt sich, verfällt von neuem, so geht es abwechselnd bis eine interkurrente Krankheit oder die Anämie selbst das Ende herbeiführt.

Das Fieber kann zuweilen ganz fehlen, häufiger aber ist ein unregelmäßiges Fieber vorhanden, es bleibt meist niedrig, die Kurve trägt die Anzeichen der Monothermie.

In letzter Zeit hat B a n t i die Splenomegalia haemolytica von den vielen anderen Arten abgesondert, wie wir schon erwähnt haben. Die Hauptmerkmale sind: starke Milzvergrößerung, chronische und progressive Anämie, abhängig von einer ungewöhnlichen Hämolyse, leichter Ikterus mit den Zeichen des hämolytischen, die Abhängigkeit der Hämolyse und deswegen der Anämie und des Ikterus von einer veränderten Milzfunktion.

Die ausgesprochen chronische Krankheit, bis zu 15 Jahren, scheint das jugendliche Alter zu bevorzugen, sie ist nicht angeboren, auch nicht vererbt, steht zu Syphilis, Malaria, Alkoholismus, irgendeinem Mikroorganismus in gar keiner Beziehung, die Krisen der Blutkörperchenzerstörung, die W i d a l für den Ikterus haemolyticus acquisitus für charakteristisch anspricht, fehlen hier, das Fieber übersteigt 38° nicht.

Die Anämie ist von einer Hypoglobulie verschiedenen Grades (4 bis 1 Million rote Blutkörperchen) begleitet, der Färbeindex herabgesetzt, es besteht Anisozytose, Poikilozytose, die granulierten roten sind zahlreich, die Normoblasten spärlich, die globuläre Resistenz ist deutlich herabgesetzt. Die Leukozytenformel wechselt, das Blutserum zeigt keine Iso- oder Autolyse oder Autoagglutination. Der Ikterus hat verschiedene Stärke, er kann mehrere Jahre nach Beginn der Krankheit erscheinen, im Urin sind keine Gallenfarbstoffe. Auch die Milzgröße schwankt, es sind öfters Schmerzen vorhanden entweder wegen Spannung der Kapsel oder wegen Perisplenitis.

B a n t i gibt bei der Differentialdiagnose zwischen seiner „Splenomegalia haemolytica“ und dem „primären hämolytischen Ikterus“ zu, daß die Splenomegalia haemolytica sehr wohl in die zweite Abteilung, also unter die erworbenen Fälle des hämolytischen Ikterus eingereiht werden könnte, der Vorteil der be-

sonderen Benennung beruht darauf, daß der Ikterus so gering ist, daß er fehlen kann, daß er spät erst auftritt, nur eine vorübergehende Erscheinung im Verlauf der Krankheit darstellt, es soll dagegen ausdrücklich hervorgehoben werden, daß der Milztumor nicht spodogen und primär ist, und daß von ihm alle Krankheits-symptome, als erstes die Hämolyse, abzuleiten sind.

Sich an diese Ansicht anlehnd hat Giuffrè, der Direktor unserer Klinik, für den vorliegenden Fall die Diagnose gestellt: hämolytische Splenomegalie mit acholurischem interkurrenten Ikterus.

Ob unser Fall sich eignet, irgendwelchen Beitrag zur Pathogenese der Krankheit zu bringen, wollen wir noch untersuchen, bekanntlich herrschen über diese Frage viele Ansichten, eine kurze Übersicht zeigt das am besten.

Hayem glaubte, daß der Ikterus haemolyticus von einer leichten Darminfektion ausgehen könnte, eine Ansicht, die später zugunsten der hereditär syphilitischen Herkunft geändert wurde. Guizzetti schloß sich dem an, sonst aber nur wenig andere.

Gilbert, Claus, Kalberlah, Strauß vertreten die Ansicht, daß eine infektiöse ascendierende chronische Cholangitis vorliegen müßte, Rossi: eine Pericholangitis infolge Milzveränderung. Alle diese Lehren stehen in direktem Widerspruch mit der klinisch niemals bemerkten Störung der Leberfunktion, ebenso mit der anatomischen Intaktheit, die bei allen Sektionen an der Leber bei jeder Abart der Krankheit gefunden wurde.

Wenn durch ein großes Blutextravasat Hämoglobin in großer Menge in den Kreislauf gelangt, oder wenn im kreisenden Blut selbst eine starke Zerstörung roter Blutkörperchen vor sich geht oder das Hämoglobin von ihnen getrennt wird, dann ist bekanntlich jedesmal eine ungewöhnlich dichte und reichliche Menge Pigment vorhanden, infolgedessen tritt ein Ikterus auf, den Naunyn und Minkowski „polycholisch“, Stadelmann „pleiochrom“ genannt haben. Viele toxische und infektiöse Einflüsse können einen solchen Ikterus herbeiführen. Bettmann, Vaquez und Aubertin, Öttinger, Starkiewicz, von Korannahals glauben, daß der Ikterus haemolyticus zu dieser Kategorie gehört. Die unmittelbare Ursache wäre nach allen diesen Forschern in einer Überfunktion der Leberzelle zu suchen und daher käme der abnorme Reichtum und die ungewöhnliche Dichtigkeit des Gallenpigments. Die erste Ursache sollte, wie wir gesehen haben, in einer Blutveränderung bestehen, primär nach den einen, nach den anderen sekundär infolge von Milzveränderungen.

Hynek, Campani und Ferrari gehen zu der Annahme Liebermeisters zurück und nennen mit Rücksicht auf die Unverletztheit auch der feinsten Gallengänge den Ikterus „akathetisch“ wegen der Unfähigkeit der Leberzellen, das Gallenpigment zurückzuhalten, oder „paracholisch“ im Sinne Picks, oder „parapedetisch“ im Sinne Minkowskis. Die Leberzelle wäre so sehr in Unordnung geraten, daß die in ihr produzierte Galle anstatt in die Gallengänge zu gelangen, in die Blutwege und Lymphbahnen gepreßt würde. Für letztere Annahme geben die schönen Untersuchungen Nauwercks eine anatomische Grundlage für die menschliche Pathologie, die von Szubinski über die feinere Struktur der Leberzelle für die tierische,

Das Leberpigment, welches die Galle pleiochromisch macht, soll nach Chauffard in der Milz frei werden und durch die Vena lienalis zur Leber gelangen.

Widal, Abrami, Brulé kommen mit ihrer Wiederaufnahme des alten Gablerschen Begriffs vom hämatogenen Ikterus zu der Lehre von der außerhalb der Leber stattfindenden Umwandlung des Hämoglobins in Gallenpigment zurück, der letzte Vertreter dieser Annahme war Leyden. Nach der Widalschen Schule wäre das ganze Krankheitsbild des hämolytischen Ikterus die Folge einer kongenitalen Dystrophie der roten Blutkörperchen, einer Art erblich übertragbarer Blutdegeneration.

Banti, Minkowski, Chauffard vertreten dagegen die Annahme von der „hämoly-

lysierenden Splenomegalie“ in dem Sinne, daß die unbekannten Gifte, von denen die Anämie und später davon der Ikterus abhängig ist, in der Milz ihre Herkunft haben. Der Milztumor wäre deswegen nicht nur spodogen. Vieles spricht für diese Anschauung, zuerst die ungewöhnlich starke Hyperämie und Hyperplasie des Milzgewebes ohne fibröse Verdickung, ein solches Verhalten wurde bei allen Sektionen bisher übereinstimmend gefunden.

Nach der Milzexstirpation wurde dagegen die Resistenz der roten Blutkörperchen normal oder stieg noch höher, die Anämie und der Ikterus schwanden, die Neubildung der roten Blutkörperchen ging normal vor sich.

Wenn wir nun die Verhältnisse unseres Falles vom Gesichtspunkt der Pathogenese aus betrachten, so finden wir, daß Anämie und Milztumor einige Zeit vor der Gelbfärbung der Haut aufgetreten sind, auch hier ist es nicht möglich, die Beziehungen zwischen der Folge von Splenomegalie und Anämie festzusetzen. Die zahlreich ausgeführten bakteriologischen und biologischen Versuche lassen keinen sicheren Schluß auf Allgemeininfektion oder Lokalaffectation des Darmes oder der Gallenwege zu. Die Anämie ist hier sicher hämolytischer Art, das beweisen die hämatologischen Untersuchungen und die starke Urobilinurie; hämolytisch, aber nicht hämolysinhalting insofern, als die Untersuchung auf Auto- und Isolysine negativ ausfiel, es konnte nur eine ganz geringe Autoagglutination festgestellt werden. Das Fehlen des Gallenfarbstoffs im Blutserum läßt die Herkunft des Ikterus von der Galle ausschließen, ebenso daher eine Beteiligung seitens der Leber. Die abnorm braungelbe Farbe des Serums und der Haut rührt in unserem Fall wahrscheinlich von einer Zunahme einer lipochromen Luteinsubstanz her, die schon normal im Serum vorhanden, jedesmal bei Erhöhung der normalen Hämolyse ebenfalls zunimmt. Und auf Grund dieser Ergebnisse scheint es angebracht, darauf hinzuweisen, daß für den Nachweis von Gallenpigment im Serum exaktere Versuche als die Hayem'sche Reaktion angestellt werden müssen.

Falls noch andere Beobachtungen hinzukommen würden, welche das Vorhandensein eines hämolytischen Ikterus — nicht nur acholurischen, sondern auch acholämischen — bestätigten, dann könnte man von der großen Familie des hämolytischen Ikterus eine Gruppe abtrennen, an der besonders klar die Pathogenese der Krankheit zu untersuchen wäre, sie würde vorher die Verhältnisse und den Mechanismus feststellen lassen, durch welche bei demselben Phänomen einer gesteigerten Hämolyse verschiedene Resultate auftreten: Hämoglobinämie mit und ohne Hämoglobinurie; Bilirubinämie mit oder ohne Bilirubinurie, Fehlen von Hämoglobin und Bilirubin im Blut und Urin, aber eine überreiche Menge von braungelber Farbe im Blut, damit in Beziehung eine ungewöhnlich große Menge von Urobilin im Urin. Alle diese Probleme müssen an einem großen Material klargestellt werden, unsere Untersuchungen erlauben allein keine weitergehenden Folgerungen.

Beim Menschen und Tier ist die tägliche Ausscheidung von Bilinogen durch Fäzes und Urin physiologisch normal, die Menge versuchte Brugsch zu bestimmen, er versichert, daß täglich 5% der Gesamtmenge des Blutes zerstört würden, nach Tigerstedt sind es nur 2%, nach Zoja auf Grund der An-

gaben von P a s o n und Z i n o w s k y 7,3%. Das soll nicht geleugnet werden. Es würde sich daraus für die besprochenen Fälle ergeben, daß eine gesteigerte Hämolyse vorhanden ist und bestehen bleibt mit denselben Einrichtungen, durch die sie herbeigeführt wurde, oder daß es sich um eine gesteigerte, vom gewöhnlichen Wege abgewichene Hämolyse handelt, das soll heißen: die Blutzerstörung geht auf anderen Wegen und an anderen Stellen vor sich als normal. Bezüglich der feinsten Vorgänge bei der physiologischen Hämolyse kann man nur sicher sagen, daß der Milz unter normalen Verhältnissen eine hämolytische Funktion zukommt oder, wie B a n t i sagt, eine hämokatheretische, auch die Blutlymphdrüsen nehmen daran Teil, wie die neuesten Untersuchungen gezeigt haben.

Daß der Milz auch unter pathologischen Verhältnissen ein sehr wesentlicher Teil, wenn nicht alles, bei der von der gesteigerten Hämolyse ausgehenden Anämie zukommt, scheint mir nach den zahlreichen experimentellen Untersuchungen von B a n t i bis G i l b e r t und N o l f und besonders nach den wunderbaren therapeutischen Erfolgen, die durch die Exstirpation der Milz in ähnlichen Fällen erzielt wurden, nicht mehr zweifelhaft zu sein.

L i t e r a t u r .

1. A n t o n e l l i, G., Intorno agli itteri emolitici. Il Policlinico XX. M. 1913. — 2. A c h a r d-F o i x e t S a l i n, Presse Médicale 1913. — 3. A s c o l i, A., Elementi di Serologia. Capodristia 1910. — 4. A s c o l i, M a u r i z i o, Isoagglutinine ed isolisine dei sieri di sangue umani. 2 note. La Clinica Medica Italiana Nr. 1e7, 1901. — 5. B a n t i, G., La splenomegalia emolitica. Lo sperimentale 1912, F. 1—2. — 6. D e r s e l b e, Anatomia Patologica. Milano, Società E. L., 1907. — 7. B a r t o n, W. M., Ztbl. f. inn. Med. 1910, Nr. 48. — 8. B i f f i, U., Gazzetta Ospedali e Cliniche 1900, Nr. 19. — 9. D e r s e l b e, Bollettino delle Scienze Mediche. Bologna 1907. — 10. B o z z o l o e M i c h e l i, Le splenomegalie primitive. Torino, U. T. E. T., 1910. — 11. C a n t o n i e M i l a n i, Itteri cronici emolitici acolorici splenom. La Riforma Medica 1911, Nr. 28—30. — 12. C a r b o n e, D. e N i z z i, Ricerche sui rapporti fra colesterina e r. di W. Biochimica e Terapia Sperimentale. An. 4, Fasc. 4, Dicem. 1912. — 13. C a s o n i, T., Gli itteri emolitici. Tipogr. Gallizzi-Sassari 1910. — 14. C a s t a i g n e e t C h i r a y, Maladies du foie et des voies biliaires. Paris, Masson. 1910. — 15. C a t t o r e t t i, F., Sulla splenomegalia con cirrosi del fegato. Lo Sperimentale 1913, F. 1. — 16. C a v a z z a, E., Gli itteri emolitici. Società Editr. Cibraria 1911, Milano. — 17. C a r p i, U., Semiologia dell' alterata funzione del pancreas. Pavia, Marelli, 1910. — 18. C i t r o n, J., I metodi della immundiagnosi e dell' immunterapia. U. T. E. T., Torino 1911. — 19. D e r s e l b e, Klinische Bakt. u. Protozoenkunde. Leipzig 1912. — 20. C h a u f f a r d, A., Maladies du foie et des voies biliaires in Traité de Médecine de Charcot-Bouchard-Brissaud. — 21. D e B r u i n, Ztbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 1, 1912. — 22. D i o n i s i, A., Lezioni di Anatomia Patologica. Malattie del sangue, Palermo 1911. — 23. F i o r i, P., Un caso di splenomegalia emolitica trattata colla splenectomia. Lo sperimentale 1913, Fasc. II^o. — 24. G a b b i, U., Sulla cirrosi biliare ipersplenomegalica. Messina-Tip., D'Amico, 1903. — 25. G a i s b ö c k, F., Beitrag zur Klinik hämolytischer Anämien usw. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 110, H. 5—6. — 26. G a l l i, G., Itteri emolitici. Relaz. al XX/ Congr. di Med. Interna. Roma 1910. — 27. D e r s e l b e, Il Policlinico. S. P. 1911, F. 7. — 28. G a r g i u l o, G., Contrib. clinico allo studio degli itteri emolitici. Giornale Intern. di Scienze Mediche 1913, 4. — 29. G i b b e r t, A., Clinique Médicale de l'Hôtel Dieu de Paris. Paris, J. B. Baillière e. F., 1912. — 30. G i l b e r t e t H e r s c h e r, Paris Médical 1912, Nr. 27. — 31. G i u f f r è, L., Lezione di chiusura. Tipografia Colonia S. Martino 1908. — 32. G r a z i a n i, B., Splenomegalia famigliare (tipo Gaucher). Rivista critica di Clinica Medica 1911. — 33. H a m m a r s t e n, Lehrb. d. phys. Chemie, 1910. — 34. H i j m a n s v a n d e r B e r g, Ztbl. f. inn. Med. 1910, Nr. 48. — 35. H o p p e-S e i l e r in Nothnagel, Spez. Path. u. Ther. 1912. — 36. I s a a c, Über Anaemia splenica. Berl. klin. Wschr. 1912, Nr. 42. — 37. J a p h a, Morbus Banti in Handb. d. Kinderheilk. von Pfaundler u. Schloßmann. Leipzig 1910. — 38. J o n a, G., Ittero emolitico della tubercolosi e funzione emo-

litica del fegato. Rivista Veneta di Sc. Med. 1909, F. 1. — 39. Derselbe, La tubercolosi larvate. Il Policlinico S. P. 1910. — 41. Derselbe, Littero emolitico della tubercolosi. Policlinico XX M. 1913. — 41. Karsner Howard T. Musser John H., The Journ. of exper. Med. 1912. — 42. Körmőczy, E., Ztbl. f. d. ges. inn. Med., 21. April 1913. — 43. Labbé u. Bith, Ztbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 1, 1912. — 44. Leuret et Gauvenet, Étude critique des bases actuelles de nos connaissances sur la pathogenie des ictères. Gaz. hebdom. de Scien. méd. de Bordeaux, Sept. 1911. — 45. Lichtwitz, D. Arch. f. klin. Med. Bd. 106, 1912. — 46. Lommel, Über die sogen. Bantische Krankheit u. häm. Ikt. D. Arch. f. klin. M. Bd. 109, H. 1—2. — 47. Lorey, A., Über Milztuberkulose. Folia Haemat. Zentr., 1913 März. — 48. Luzzatti, T., Il morbo di Banti. Rivista Ospedaliera, vol. III, 1913, Nr. 6. — 49. Luzzatto, A. M. e Ravenna, F., Über die Zahl der vitalfärbbaren roten Blutkörperchen usw. Folia Haemat. Bd. 13, Aprile 1912. — 50. Luzzatto, B., Di un capo di angiolite suppurativa da litiasi biliare ecc. Archivio Medico Italiano 1882. — 51. Mac Phedran Flechter and H. Orr, A case of haemolytic jaundice with splenomegaly. Ztbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 5, H. 7. — 52. Macaigne et Wallery Radot, Gaz. d. Hôpitaux, 15. Juli 1912. — 53. Marchiafava e Nazari, Nuovo contributo allo studio degli i. e. Policlinico S. M. 1911. — 54. Micheli, F., Effetti immediati della splenectomia in un caso di ittero emolitico splenomegalico acquisito. La Clinica Medica Italia 1911, Nr. 8. — 55. Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 2. Aufl. Leipzig 1912. — 56. Noguchi, Über Exstirpation der normalen Milz beim Menschen. Berl. klin. Wschr. 1912, Nr. 39. — 57. Parisot, J. et Heully, Semaine Médicale Nr. 8, 1913. — 58. Parisot, Jacques, Sur le mécanisme de l'action hémolytique de la toluyène-diamine. Folia Haem. Z. O. 1913 März. — 59. Pel, L. (Amsteradm), Über fam. häm. Ikt. nebst usw. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 106, H. 3—4. — 60. Prentiß, D. W., Ztbl. f. d. med. Wissensch. 1889, Nr. 1. — 61. Robin e Jiessinger, C. R. Société Méd. d. Hôp. de Paris et Riforma Medica 1911, p. 948. — 62. Roux et Goiffon, Valeur sémiologique des méthodes d'explor. de l'insuff. pancréatique. Paris Médical 1912, Nr. 27. — 63. Rizzi, S., Contributo allo studio della R. di W. in semeiologia clinica. Il Policlinico vol. 19 M., f. 4. — 64. Rubinato, G., Diagnosi differenziale e terapia delle cirrosi epatiche. U. T. E. T., Torino 1909. — 65. Schultz, J. H., Beiträge zur Kenntnis der Alkoholhämolyse und ihre Hemmung usw. Ztschr. f. Immunitätsforsch. Orig. Bd. 12, H. 4, 1912. — 66. Stoß in Handb. d. Kinderheilk. von Pfaundler u. Schloßmann. Leipzig 1910. — 67. Testi, Alb., Cirrosi ipertrofica biliare ipersplenomegalica. Nuovo Raccoglitore Medico 1904, Nr. 4. — 68. Derselbe, Splenomegalia primitiva-epatocirrosi biliare. Pensiero Medico 1912. — 69. Ueber, Zur Pathogenese der Bantischen Krankheit usw. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 55, 1904. — 70. Derselbe, Beitrag zur Kenntnis der Bantischen Krankheit. Münch. med. Wschr. 1909, H. 45. — 71. Viola, G., I metodi per la misurazione delle resistenze dei G. Z. Il Policlinico vol., IX. M. 1902. — 73. Weintraud, W., Krankheiten der Leber, in von Noordens Handb. d. Path. des Stoffwechsels, 2. Aufl., 1905. — 74. Weil, P. E., La tuberculose de la rate. Paris Médical 1912, Nr. 27. — 75. Zoja, L., Note Cliniche sull' assorbimento per il grasso. Il Morgagni, Anno 51, 1899, Nr. 1. — 76. Derselbe, Über den Hämoglobinstoffwechsel und über die klinische Bedeutung der Bilinogenausscheidung. Folia Haemat. Arch. Bd. XII, 1911. — 77. Derselbe, Il bilinogeno e la bilina nell' organismo sano e malato. 7a Confer. Clinica Italiano. Vallardi, Milano. — 78. Derselbe, Bilirubina e luteina nel siero umano. Rendir. dell' Istit. Lombardo di Sc. e Lett. Serie II, 1904.

X.

Zur Ätiologie der Lymphomatosis granulomatosa.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Göttingen.)

Von

Dr. Masanobu Kusunoki (Japan).

(Hierzu Taf. VIII und 5 Textfiguren.)

Seitdem, besonders durch die histologischen Untersuchungen von Sternberg, die jetzt wohl allgemein als Lymphomatosis granulomatosa bezeichnete Erkrankung von dem Sammelbegriff der Pseudoleukämie abgetrennt worden war,