

(Aus der Medizinischen Klinik der Universität Greifswald  
[Direktor: Prof. Dr. Morawitz].)

## Beiträge zur Pathologie der Thrombopenie.

Von

**Dr. F. Herzog und Dr. A. Roscher,**  
Assistenten der Klinik.

(*Eingegangen am 23. Dezember 1920.*)

Für die Beurteilung der Purpura hämorrhagica sind in den letzten Jahren eine Anzahl neuer Gesichtspunkte gewonnen worden. Frank hat, an die Untersuchungen französischer Autoren Denys, Hayem, Lenoble u. a. anknüpfend, auf die Wichtigkeit der Blutplättchen für das Zustandekommen von hämorrhagischen Diathesen hingewiesen und das Krankheitsbild der essentiellen Thrombopenie abgegrenzt, das, wie er weiterhin ausführt, mit dem der aplastischen Anämie, oder wie er es unter besonderer Berücksichtigung der ungefärbten Elemente des Blutes bezeichnet, der hämorrhagischen Aleukie in naher Beziehung steht. Diesem setzte er einen weiteren Typ der Purpura an die Seite, die splenogene Aleukie, deren Entstehung er sich durch eine Fernwirkung der Milz auf das Knochenmark denkt. In der Beurteilung der Bedeutung der Thrombocyten für die hämorrhagische Diathese teilen seine Meinung auch andere Autoren, z. B. Kaznelson, Fonio, Pentz. Allerdings sieht Kaznelson in manchen Fällen nicht in der gestörten Neubildung der Plättchen, sondern in dem vermehrten Untergang derselben, der Thrombozytolyse, in der Milz und dem reticuloendothelialen Apparat die Causa movens der Erkrankung. Im schroffen Gegensatz hierzu spricht Klinger den Thrombocyten diese wichtige Rolle für die Pathogenese der hämorrhagischen Diathesen ab; auch Morawitz hält die Thrombopenie nur für ein Begleitsymptom gewisser Fälle von Purpura. Morawitz und Klinger sehen als Hauptursache der hämorrhagischen Diathese eine Schädigung der Gefäßwand an. Während Frank sich bei der Aufstellung seiner Purpuraformen mehr von rein hämatologischen Gesichtspunkten leiten lässt, gründet Morawitz seine Einteilung mehr auf den klinischen Verlauf des Leidens. Für die Einteilung, die Marchand im Handbuch der allgemeinen Pathologie gibt, werden im wesentlichen pathologische, klinische und ätiologische Momente herangezogen. Glanzmann unterscheidet neben der Gruppe des idiopathischen und symptomatischen Morbus Werlhofii die anaphylaktische

Purpura, bei deren Unterscheidung das Verhalten des Blutes insonderheit der Thrombocyten, eine sehr wichtige Rolle spielt.

Herz, in seiner Arbeit über hämorrhagischen Typhus, und Stahl, in der unlängst erschienenen Publikation, sprechen ähnlich wie Morawitz und Klinger die Gefäßschädigung als die Hauptursache der hämorrhagischen Diathese an, während der Mangel der Thrombocyten erst durch die ungenügende Verstopfung der Rupturstellen in Erscheinung tritt, gewissermaßen eine Blutungsbereitschaft darstellt. Ähnlich urteilt W. Schultz in seinem Referat „die Purpuraerkrankungen“ über die Blutplättchen.

In Anbetracht der noch bestehenden Unklarheiten über das Zustandekommen des klinischen Bildes der Purpura dürften die pathologisch-anatomischen Befunde, besonders der hämatopoetischen Organe, von besonderer Wichtigkeit und daher vielleicht nicht ohne Interesse sein. Wir haben deshalb 3 im letzten Jahre in der hiesigen Med. Klinik beobachtete Fälle von Purpura, die mit Thrombopenie einhergingen, pathologisch anatomisch bearbeitet und berichten im folgenden über die Ergebnisse unserer Untersuchungen<sup>1)</sup>.

Fall 1. Mathilde R., 50 Jahre alt.

In der Familie keine Blutkrankheiten vorgekommen. Pat. war immer gesund, hat 2 normale Geburten 1897 und 1898 durchgemacht. 1. Menstruation mit 16 Jahren, stets regelmäßig, letzte Menses Anfang März 1920.

Jetzige Erkrankung: Seit Anfang März Kreuzschmerzen, später Blutungen aus den Genitalien und wiederholt Erbrechen von schwarzem Blut. Da die Blutungen nicht aufhören wollten, erfolgte am 10. IV. 20 die Überweisung in die Frauenklinik. Dort rechtsseitiger Adnexitumor festgestellt. Wegen anhaltender Blutung am 13. IV. Abrasio. Mikroskopischer Befund: Äußerst drüsreiche Mucosa mit teils geschlängelten, teils leicht cystisch erweiterten Drüsenschläuchen. Im Stroma außer einem Herd stärkerer Lymphocytenansammlung dicht unter der Oberfläche eine auffällige Häufung dicht gelagerter Capillaren sichtbar. Oberflächenepithel o. B. Schon am 13. IV. mehrere Hautblutungen am Oberschenkel. Seit 17. IV. mäßiges Fieber. Zahnfleisch- und Nasenblutungen, beträchtliche Anämie. (Blutbefund s. u.) Am 19. IV. Überweisung in die Med. Klinik.

Aufnahmefund: Mittelkräftiger Körperbau, etwas reduzierter Ernährungszustand. Fettpolster leidlich. Hochgradige Blässe der Haut und der Schleimhäute. Am l. Unterarm und an beiden Beinen mehrere 10-Pfennigstück- bis handtellergroße bläulichbraune Flecken. Mundhöhle: Zahnfleisch und Zunge teilweise mit geronnenem Blut bedeckt. Am harten Gaumen einige erbsengroße blaue Flecke. Tonsillen nicht vergrößert. Brustorgane: Außer einem systolischen Geräusch am Herzen ohne Besonderheiten. Abdomen: Leber eben fühlbar, nicht vergrößert. Milz o. B. Nervensystem: o. B. Urin: E. —, Z. —, Urobilin schwach +, Urobilinogen stark +, Bilirubin —.

<sup>1)</sup> Zur mikroskopischen Untersuchung wurden Stückchen von den Organen in Zenker-Formol, Alkohol, Formalin fixiert, sowie Abtupfpräparate von Knochenmark und Milz verwandt. Die Präparate wurden teils als Gefrierschnitte, teils nach Paraffin und Celloidineinbettung weiter verarbeitet und nach verschiedenen Methoden gefärbt (Haemalaun, Haematoxylin, Eosin, v. Gieson, Sudan III, May-Grünwald, Giemsa, Berliner Blaureaktion nach Perls).

In den folgenden Tagen rasche Zunahme der allgemeinen Schwäche, Kopfschmerzen, Ohrensausen. In der Haut treten zahlreiche neue Blutungen auf. Temperatur dauernd erhöht. Exitus am 22. IV.

**Blutbefund:** 13. IV. (Frauenklinik): Rote Blutk. 1 500 000, weiße Blutk. 10 700. Hämogl. 22% F. I. 0,73. 19 IV.: Rote Blutk. 1 300 000, 24% Hämogl. F. I. 0,92. Leukoz. 10 400. Diff. Leukozytenbild: Eos. 2,25%, Bas. 0,5%, Myeloblast. 1%, Myelocyten 6,25%, Stäbchenk. 21%, Segmentk. 55,5, Ly 11,25, Mon. 2,25; ferner auf 100 weiße Zellen 17 Normoblasten und 3 Megaloblasten (darunter 1 in mitot. Teilung). Blutplättchen (n. Kemp - Kalhoune gezählt) 13 000. Polychromasie, Anisocytose, Poikilocyten, Makrocyten. Blutungszeit 18,5 Min. Gerinnungszeit  $10^{1/2}$  Min. Rumpel - Leede: Positiv. Klinische Diagnose: Essentielle Thrombopenie.

**Sektionsbefund<sup>1)</sup>:** Gehirn: Dura, weiche Häute o. B. In der Gegend der Corpora quadrigemina, beiderseits am Corpus callosum, am Gyrus Rolandi, im Kleinhirn mehrere kleine Blutungen, die größte von Erbsengröße. Brusthöhle: Pleurahöhlen frei. Unter der Pleura des linken Oberlappens am unteren Rand mehrere dunkelrote, stecknadelgroße Flecken. Im übrigen beide Lungen o. B. Herz: Im Herzbeutel etwas klare Flüssigkeit, unter dem Endocard des linken Ventrikels zahlreiche kleine Blutungen, Herzmuskel etwas blaß, weist mäßige Verfettung auf, sonst o. B. Bauchhöhle: Auf der Serosa der Darmschlingen stellenweise bis linsengroße, feine membranartige, schwärzliche Auflagerungen (Blut). Im übrigen Serosa glatt, durchscheinend. Milz: (13 : 7 : 4). Von der Schnittfläche etwas blutige Flüssigkeit abstreichbar, Follikel erkennbar. Leber (25 : 19 : 8): Oberfläche glatt. Schnittfläche blaßbraun, Läppchenzeichnung deutlich. Im rechten Lappen ein oberflächlich gelegener, etwa kleinkirschgroßer, dunkelblauroter Herd, von dem sich nur wenig Blut abstreichen läßt. Gallenblase: prall mit erbsengroßen Steinen gefüllt. Schleimhaut: o. B. Gallengänge frei. Magen, Dünn- und Dickdarm: o. B. Pankreas: Ohne Veränderungen. Neben der Aorta dicht unter dem Zwerchfell mehrere bis bohnengroße Lymphknoten von derber Konsistenz und fleckig roter Schnittfläche. Genitalien: Ligam. lata o. B. Uterusinnenfläche rötlich, ziemlich rauh, mit geronnenem Blut bedeckt. Linke Tube fingerdick, Fimbrien verwachsen, mit zum Teil geronnenem Blut gefüllt, sonst o. B. Ähnlich ist der Befund der rechten Tube. Rechtes Ovarium, kleinapfelgroß, von bluterfüllten kleinen Cysten durchsetzt, linkes Ovarium: o. B. Niere: o. B. Blase: o. B. Halsorgane: o. B. Knochenmark: Im Sternum von bräunlich roter Farbe, Rippe, ähnlich wie im Sternum. Femur: In der Diaphyse ist das gelbe Fettmark von mäßig transparenten, dunkelroten diffusen, bis pfenniggroßen Herden durchsetzt, so daß es hier ein buntfleckiges Ausschen gewinnt.

Die mikroskopische Untersuchung ergab folgendes: Leber (blauroter Herd im rechten Lappen). Schon bei schwacher Vergrößerung sieht man, daß im Bereich des Herdes das Leberparenchym auffallend blaß gefärbt ist. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man in den Randschichten eigentümliche Zellzapfen, die in den Capillaren zwischen den Leberbalken liegen. Die sie bildenden Zellelemente sind sehr verschiedenartiger Form: Stellenweise liegen sie polygonal, gegenseitig sich abplattend nebeneinander, an anderen Stellen findet man überhaupt keine Zellgrenzen mehr. Die unterscheidbaren Zellen sind von bedeutender Größe [etwa 8—10  $\mu$  breit und bis 14  $\mu$  lang<sup>2)</sup>].

<sup>1)</sup> Für Überlassung der Sektionsprotokolle und des Materials zur histologischen Untersuchung sind wir Herrn Geh. Rat Grawitz zu besonderem Dank verpflichtet.

<sup>2)</sup> Wir sind uns selbstverständlich bewußt, daß Messungen in gehärteten Präparaten keine absoluten, sondern nur Vergleichswerte darstellen. In den gleichen Schnitten zeigten z. B. die Erythrocyten eine Größe von 5—6  $\mu$ .

Ihr Protoplasma ist basophil, der Kern enthält 1—3 Kernkörperchen, ist von beträchtlicher Größe ( $6—9 \mu$  breit und bis  $12 \mu$  lang) meist rund oder oval, aber auch bisweilen recht unregelmäßig gestaltet; die Kernstruktur ist meist sehr grob, vielfach färbt sich der Kern diffus. Massenhaft finden sich Kernteilungsfiguren, häufig auch die Zeichen von Karyorrhexis. Die Zellen besitzen meist zapfenförmige Anordnung, Lumina- oder Schlauchbildungen sind nirgends erkennbar. Diese Zellwucherungen sieht man auch sehr häufig in den Glissonschen Kapseln, und zwar, soweit erkennbar, in den Pfortaderästen. Die Leberzellen sind im Bereich der Herde mehr oder weniger nekrotisch und zeigen Zerfallserscheinungen. Es läßt sich leicht feststellen, daß die Nekrosen in der Nachbarschaft der großen Zellwucherungen zuerst auftreten, und daß diese Zellzapfen schließlich die Leberzellbalken substituieren. Die Capillarendothelien der untergehenen Leberläppchen sind zum Teil noch erhalten, doch haben sie sich vielfach abgerundet und abgelöst. In den gut erhaltenen Leberläppchen ist die Ablösung ebenfalls, allerdings in geringerem Maße, zu beobachten. Die Endothelien und Kupfferschen Sternzellen zeigen vielfach phagocytaire Eigenschaften; außer Kernresten usw. findet sich in ihnen in der ganzen Leber Pigment, das eine deutliche Berliner Blaureaktion gibt. In den Capillaren finden sich mäßig reichlich neutrophile Leukocyten, ferner größere Elemente mit basischem Protoplasma und sehr chromatinreichem Kern, auch einzelne Lymphocyten. Die Gefäße, in denen oder in deren Nachbarschaft sich die oben erwähnten Zellwucherungen finden, zeigen häufig eine Ablösung der Intima, so daß zwischen dieser und der übrigen Gefäßwand rote Blutzellen liegen, auch sieht man des öfteren in ihnen thrombusartige Blutplättchenhaufen. Mehrere etwas größere Äste lassen ältere, zum Teil adhäsente Thromben erkennen, in deren Mitte Gruppen von den oben erwähnten Zellen eingeschlossen liegen. Außer der bereits erwähnten Eisenansammlung in den Capillarendothelien finden sich in den erhaltenen Parenchymzellen bei Fettfärbungen eine typische feintropfige Verfettung der zentral, seltener auch eine großtropfige Fettinfiltration der peripher gelegenen Leberzellen.

**Milz:** Follikel von gewöhnlichem Zellgehalt; Lymphocyten, ferner große, stark basophile Zellen, Keimzentrumszellen, vielfach in Teilung.

**Pulpa:** Blutgehalt wechselnd. Schon bei schwacher Vergrößerung sind kleinere Herde aus großen Zellen erkennbar, welche den in der Leber gefundenen entsprechen. Diese Zellen zeigen auffallend häufig Kernzerfall und liegen hier nicht in Zapfen angeordnet wie in der Leber, sondern die einzelnen Zellen sind vielmehr abgrenzbar, und oft ist ihr Protoplasma wie in vakuolärer Auflösung begriffen. Im Pulpaparenchym trifft man auf große Elemente mit basophilem Protoplasma, die den Keimzentrumszellen ähnlich sind. Außerdem finden sich sehr reichlich eosinophile und neutrophile Leukocyten, ferner auch den eosinophilen Myelocyten gleichende Zellformen. Auch kernhaltige rote Blutzellen sind vorhanden. Die Sinusendothelien sind oft vergrößert und enthalten neben Kernresten auch Reste von roten Blutzellen, ferner reichlich Pigment, das Berliner-Blaureaktion gibt. Phagocytaire Zellen finden sich auch sonst im Milzparenchym ohne Zusammenhang mit einem Endothelbelag. Auch in den Trabekelvenen trifft man sie an. Mehrfach sieht man fibrinartige Einlagerungen, es ist nicht sicher feststellbar, ob in dem venösen Sinus oder auch im eigentlichen Pulpaparenchym. Guterhaltene Blutplättchen von einwandfreier Form sind nicht erkennbar, kleine uncharakteristische Körnchen finden sich nicht selten zwischen den Zellen.

#### Retroperitonealer Lymphknoten (unter dem Zwerchfell).

Von eigentümlichem Lymphknotengewebe ist nicht viel erhalten; die bei Leber und Milz beschriebenen großen Zellelemente füllen die Lymphräume, den Randsinus in solcher Weise aus, daß nur noch kleine Lymphocytenanhäufungen

dazwischen erkennbar sind. Auffallend ist, daß in den Lymphräumen noch rote Blutkörperchen neben den Zellen liegen. Die Zellen gleichen nach Anordnung und Form genau den großen Zellen in der Leber, massenhaft Kernteilungsfiguren, auch Karyorrhexis. Ferner finden sich die gleichen Elemente in kleinen Blutgefäßen der Kapsel und des Hilus in Form von Zapfen oder auch isoliert.

**Knochenmark:** Femur. Auch hier sind die mehrfach umschriebenen großen Zellelemente in sehr großer Zahl zu sehen. Man kann fast stets erkennen, daß sie in Capillaren liegen, die meist noch einen deutlichen Endothelbelag aufweisen. Die Zellen bilden hier oft syncytiumartige Verbände mit 10—12 Kernen, ohne daß man Zellgrenzen zwischen denselben findet. An einzelnen Zellen ist oft ein Endo- und Ektoplasma gut unterscheidbar. Die Capillaren, besonders solche, die frei von den großen Zellen sind, weisen sehr häufig starke Vergrößerung, sowie stellenweise Wucherung und Ablösung der Endothelien auf. Sowohl in den abgelösten, wie in schmalen Endothelien in Situ, lassen sich aufgenommenes Pigment, das die Eisenreaktion gibt, Kernreste und rote Blutzellen nachweisen. Mehrfach finden sich Blutungen, in deren Bereich sich Fasermark entwickelt hat. Im übrigen ist der Gehalt des Femurmarkes an spezifischen Markzellen wechselnd: Stellenweise dicht aneinander gedrängte zellige Elemente, an anderen Stellen mehr Gruppenbildung. In den dichteren Partien finden sich neutro- und eosinophile Leukocyten, ebenso solche Myelocyten, ferner rote Blutzellen, vielfach kernhaltig, teils dem Normblastentyp angehörig, teils mit großem Kern den Megaloblasten ähnelnd. Häufig trifft man auch Myeloblasten an. Megakaryocyten mit wohl erhaltenem Kern sind an diesen Stellen ziemlich reichlich auffindbar. Die mehr gruppenförmig angeordneten Elemente bestehen häufig aus Myeloblasten, mit massenhaften Kernteilungsfiguren, oder es finden sich herdförmig Leukocyten zusammen mit Myelocyten und Myeloblasten (Bildung von Leukocyten), ebenso auch reichlich Nester von kernhaltigen roten Blutzellen, die Kerne häufig in Zerfall begriffen.

Ein auffallendes Ergebnis hatte die Untersuchung kurzer Knochen, Sternum und Rippe. In beiden Knochen, die zur Untersuchung zur Verfügung standen, fanden sich ausgedehnte Blutungen und Nekrosen des Knochenmarks, die nur wenige kleine Reste erhaltenen Knochenmarksgewebes übrig ließen. In den Nekrosen fanden sich besonders an den Randpartien noch die Reste von den mehrfach erwähnten Zellen, deutlich aus ihrer Größe, Anordnung und Form noch erkennbar. Sonst sieht man hier nur schmale, bindegewebsartige Elemente. Auch die Knochenbalken selbst weisen teilweise keine Kernfärbung mehr auf; vielfach ist die Neubildung eines Netzmarks zarter Spongiosabälkchen zu beobachten. Eigentliche myeloide Zellelemente sind fast nicht mehr vorhanden. Megakaryocyten konnten nicht gefunden werden.

**Lunge:** Im Umkreis kleiner Arterien oft in der Weise, daß diese stark komprimiert werden, liegen augenscheinlich in Gefäßen Pfröpfe, die aus den großen mehrfach erwähnten Zellelementen bestehen. Auch in kleinen Gefäßen in den Interstitien sind diese Zellpfröpfe zu sehen; häufig hat sich in ihrer Umgebung eine ödematöse Durchtränkung des interstitiellen Gewebes ausgebildet, die auch auf die Alveolen übergreift.

**Nieren, Nebennieren, Darm** zeigen mikroskopisch keine wesentlichen Befunde. **Ovarien:** Grafsche Follikel, auch Luteinzellen. **Uterus:** Schleimhaut stark durchblutet, gewundene Drüsenschläuche, kein Oberflächenepithel. **Tuba rechts:** In der Wand stellenweise Rundzellenanhäufung, nur noch kleine Reste von Oberflächenepithel wahrnehmbar. In der Herzmuskulatur Blutungen, aber keine auffallenden Zellanhäufungen, in Capillaren keine erkennbaren Endothelveränderungen, ebenso in den Hautblutungen.

Gehirn: Die Blutungen liegen in der weißen Substanz, in den Blutherden zentral gelegen, oft noch Gefäße oder die Form von solchen ohne Kernfärbung nachweisbar. Mehrfach liegen zwischen den Fasern der Gehirnsubstanz hyaline weißlichblaue (Häm. Eosin.) Massen, die Fasern auseinanderdrängend. Entlang einem von den weichen Häuten in die Gehirnsubstanz ziehenden Gefäße liegen zahlreiche Corpora amylacea. In einer Capillare konnten wir folgendes Verhalten feststellen: die Capillare war in ziemlicher Ausdehnung auf dem Schnitt getroffen; ihr Anfangsstück besaß normalen Endothelbelag, an einer Seite fanden sich zwischen Gehirnsubstanz und Gefäßwand extravasierte rote Blutzellen. Dieser Teil der Capillare endete plötzlich, die letzten Endothelien lagen gegen das Lumen zu wie eingekrempelt, ihre Kerne sahen geschrumpft unregelmäßig aus, an einer Stelle fanden sich dunkelblaue und grüne (Thioninfärbung) Körnchen in einer Endothelzelle. Hierauf folgt ein Abschnitt, in dem kein Gefäßrohr mehr vorhanden ist, die roten Blutzellen liegen hier frei und schieben sich in die Gehirnsubstanz ein. Daran schließt sich ein dritter Abschnitt, wo das Gefäßrohr wieder zu erkennen ist, dieses besitzt aber nicht mehr die gestreckte Form des Anfangsstückes, sondern ist vielfach gefaltet, wie eingeschnurrt. Die Endothelkerne sind ungleich, nicht rund und von oft intensiver Färbung. Das von diesem Endothel eingeschlossene Lumen endigt frei gegen das mittlere Teil, in dem nur Extravasat vorhanden ist. Hier liegen ebenso wie auch im übrigen Extravasat mehrfach große runde Zellen mit gebuchtetem Kern, die wohl abgestoßene Endothelien sind.

Dieser Befund ist nicht anders als durch Rhexis eines kleinen Gefäßes zu erklären.

Der überraschende Befund bei der mikroskopischen Untersuchung sind die großen Zellen, die wir in Form von Pfröpfen, seltener isoliert, in den kleinen Herden der Leber, Milz und Lunge, besonders reichlich in den Lymphknoten unterm Zwerchfell und im Knochenmark nachweisen konnten. Sehr bemerkenswert sind ihre Beziehungen zu den Blutgefäßen, häufig konnte man ihre Lage im Lumen von Blutgefäßen feststellen. Jedoch ergaben sich für eine Herleitung der großen Zellen aus gewucherten Endothelien, etwa im Sinne einer kompensatorischen Metaplasie nach Art der embryonalen Blutbildung, keinerlei Anhaltpunkte. Ihre Verbreitung in den verschiedenen Organen, ihre Wucherungsfähigkeit, die sich in den massenhaften Kernteilungsfiguren äußert, sowie das rasche Zugrundegehen der Zellen und ihre vielgestaltete Form ließen uns vielmehr auf eine rasch wachsende, maligne Neubildung schließen. Diese Ansicht wurde uns von Fachpathologen, denen wir die Präparate vorlegten, bestätigt. Soweit die Präparate erkennen lassen, handelt es sich um einen malignen Tumor epithelialen Ursprungs. Chorioneitheliien konnten wir durch genaue Untersuchung der Genitalorgane und der Abrasionspräparate mit Sicherheit ausschließen. Bemerkenswert ist, daß bei der Sektion sämtliche drüsigen Organe, einschließlich der Mammae, makroskopisch keine auf einen malignen Tumor verdächtigen Befunde darboten. Andererseits ist der in der Leber gefundene Herd die einzige Stelle, wo bereits ein deutliches, destruierendes Verhalten in Gestalt einer Substitution der Leberzellbalken durch Tumorzellen erkennbar ist. Deshalb gehen wir vielleicht in der Annahme

nicht fehl, daß es sich im vorliegenden Falle um ein primäres Lebercarcinom handeln könnte, das sich der Beobachtung entzogen hat, weil es nicht von einem der Hauptschnitte getroffen war.

Daß in Fällen, bei welchen maligne Tumoren im Knochenmark Metastasen gebildet haben, schwere Anämien beobachtet wurden, ist bekannt. Naegeli schreibt, daß in solchen Fällen das rote Blutbild gewisse Züge der embryonalen Blutbildung bekommt, indem Megaloblasten auftreten und der Färbeindex erhöht ist. Im Gegensatz dazu stehen sekundäre Anämien, wie man sie in fortgeschrittenen Stadien von bösartigen Tumoren, die ohne Knochenmarksmetastasen verlaufen, beobachten kann, Befunde, die von Arneth unter die Anämien bei kachektischen Zuständen gerechnet werden. Die Beschaffenheit des roten Blutbildes bei Carcinosis des Knochenmarkes ist vielfach beschrieben (Freese, Kurpuweit, Braun, Arneth, Reichmann, Gerhardt). Diese Autoren heben auch hervor, daß das weiße Blutbild bei diesen Erkrankungen ebenfalls sehr charakteristische Veränderungen erleiden kann. Arneth schreibt, daß man das Blutbild einer Leukämie bezüglich der neutrophilen Leukozyten vor sich zu haben glaubt. In großer Masse treten fast stets Myelocyten auf, auch Myeloblasten wurden beobachtet, wobei die Gesamtleukozytenzahl beträchtlich erhöht ist. Bezüglich der Blutplättchen schreibt Naegeli, daß ihre Zahl gewöhnlich hoch ist, daß dagegen nach Hayem in den letzten Lebenstagen eine Verminderung eintrete. In unserem Fall fand sich eine beträchtliche Abnahme der Plättchenzahl. Was das Bild der weißen Blutkörperchen anbetrifft, so findet sich eine gute Übereinstimmung mit den Befunden der erwähnten Autoren. Ebenso wie dort ist auch das rote Blutbild in unserem Falle durch das Auftreten von Megaloblasten neben massenhaften Normoblasten gekennzeichnet. Allerdings blieb der Färbeindex unter 1, entspricht also nicht der Höhe des Färbeindexes bei dem perniciösanämischen Blutbild. Für das Zustandekommen der Anämie bei malignen Tumoren führt Naegeli 4 Momente an: 1. Toxine, die einen schädlichen Einfluß auf die Erythropoese haben, als wichtigste Ursache der Anämie; 2. Blutungen durch Zerfall des Tumors und Arrosion der Gefäße; 3. Sekundärinfektionen durch Zerfall des Tumors; 4. Zerstörung der Erythropoese durch Markmetastasen. Punkt 2 und 3 kommen für uns nicht in Betracht. Was das 1. Moment anlangt, so glauben auch wir in unserem Fall gewisse Anzeichen dafür feststellen zu können, erstens die zentrale Verfettung der Leber, die ja als Zeichen der Degeneration der Leberzellen aufgefaßt (Aschoff) und bei verschiedenartigen toxischen Zuständen (Infektionen, Vergiftungen) angetroffen wird. Als weiteres Zeichen einer toxischen Schädigung möchten wir zum Teil auch die Siderose in Milz und Leber auffassen, die auf einen vermehrten Untergang der Erythrocyten hin-

weist. Vielleicht spielt dabei eine gewisse mangelhafte Widerstandsfähigkeit der roten Blutzellen eine besondere Rolle. Freese hat in seinem 1. Fall einen dem unsrigen ähnlichen Befund an Milz, Leber, Nieren erhoben und nimmt ebenfalls einen vermehrten Untergang von Erythrocyten mit ungenügendem Ersatz derselben an. Zum Teil wird allerdings die Hämösiderose durch Resorption des Blutes aus den zahlreichen Hämorrhagien entstanden sein. Ferner ist für das Zustandekommen der Anämie in unserem Fall der Punkt 4 Naegelis von Wichtigkeit. Wir fanden in den kurzen Knochen (Rippe, Sternum) ausgedehnte Nekrosen mit Blutungen in das Knochenmark. Das Femurmark schien weniger stark betroffen, doch konnten wir auch hier Blutungen und Bildung von Fasermark nachweisen. Zu diesem tritt nun bei unserer Patientin als weiteres Moment für die Entstehung der Anämie die schwere hämorrhagische Diathese. Zwar sind hämorrhagische Diathesen bei Carcinosis des Knochenmarks mehrfach erwähnt, Kurjuweit Fall 1, v. Braun Fall 10, Freese Fall 1, doch standen diese nicht im Vordergrunde des Krankheitsbildes und wurden nur als Begleiterscheinung der schweren Anämie aufgefaßt. Anders in unserm Falle. Hier setzt die Erkrankung mit schweren Uterusblutungen ein, zu denen sich dann noch Zahnfleischblutungen, Epistaxis und Hautblutungen, ferner Blutungen in die inneren Organe, Herz, Gehirn, Knochenmark und in die freie Bauchhöhle gesellen. Die hämorrhagische Diathese ist in unserem Fall sicher eine der Hauptursachen der Anämie gewesen. Daß sich im roten Blutbild nicht der Charakter einer reinen posthämorrhagischen Anämie ausdrückt, hängt von den oben besprochenen Momenten, die für die Entstehung der Anämie ebenfalls berücksichtigt werden müssen, ab. Es fragt sich nun, wie es zu diesen Blutungen gekommen ist. Zuerst schien es am plausibelsten, die Hämorrhagien aus den Beziehungen des Tumors zu den Gefäßen zu erklären und Zellenembolien als die eigentliche Ursache hierzu anzunehmen. In der Tat trifft dies Verhalten für das Knochenmark, wo reichlich Geschwulstzellen in Capillaren sich vorfinden und für den Herd in der Leber zu. In der Lunge ließen sich jedoch keine größeren Blutungen um die Geschwulstthromben feststellen. Ebensowenig fanden sich in den Blutungen der Haut, der Herzmuskulatur, des Gehirns und im Uterus Geschwulstzellen, so daß hier zu ihrer Erklärung andere Momente in Betracht gezogen werden müssen. Besonders interessiert hier das Verhalten der Thrombocyten und ihrer Stammzellen, der Megakaryozyten. Die Thrombocyten waren beträchtlich vermindert. In den Schnitten konnten größere Anhäufungen von Thrombocyten nur in der Nähe von Geschwulstzellenherden, in den Pfortaderästen, bisweilen auch in den Zentralvenen und Capillaren sicher erkannt werden, wobei es sich um echte Thrombusbildung handelte. In der Milz konnten wir keine ein-

wandfrei erhaltenen Blutplättchen auffinden, ebensowenig waren sie in anderen Organen anzutreffen. Von Megakaryocyten im Mark der kurzen Knochen ist in den untersuchten Präparaten nichts mehr festzustellen, dagegen sind im Femurmark und zwar in den dichteren Partien Megakaryocyten nicht selten und in guter Ausbildung zu sehen. Ob allerdings die Funktion dieser mit dem roten Femurmark neugebildeten Zellen sich normal verhielt, kann aus den Schnitten nicht erschlossen werden. Jedenfalls muß man ebenso wie für die übrigen Elemente des Knochenmarks so auch für die Megakaryocyten einen beträchtlichen Untergang und eine Störung der Neubildung von Thrombocyten annehmen.

Von Wichtigkeit für die Beurteilung des Zustandekommens der Blutungen ist ferner das Verhalten der Gefäßwandzellen. Wir möchten hier auf den Befund hinweisen, den wir an einer der kleinen Capillaren im Gehirn erheben konnten, wo wir eine Rhaxis eines Gefäßes fanden, die sicherlich auf Veränderungen der Endothelien zu beziehen war.

Fassen wir unsere Ergebnisse kurz zusammen, so haben wir es im vorliegenden Falle mit einem malignen Tumor, vermutlich epithelialen Ursprungs zu tun, der sich klinisch durch eine schwere hämorrhagische Diathese, Anämie, Leukocytose (Veränderung des normalen Bildes der Neutrophilen) und Thrombopenie auszeichnete. Dabei fanden sich außer kleineren metastatischen Herden in Leber, Lunge und Milz schwere, durch Tumorzellenembolien herbeigeführte Zerstörungen im Knochenmark, ferner eine Verfettung der zentralen Leberzellen und eine Hämosiderose mittleren Grades in der Leber und Milz.

Fall 2. Hermann K. 29 Jahre alt, Arbeiter.

Familienanamnese: o. B.

Vorgeschichte: 1912 zum Militär eingezogen. Feldzugsteilnehmer, 1915 in Rußland Malaria. 1916, 1917 je eine Chininkur.

Im April 1920 Rückenschmerzen und Fieber, am 5. V. als grippekrank im Krankenhaus Robertsburg aufgenommen. Nach 10tägiger Bettruhe bei leichter Hausarbeit beschwerdefrei. Der behandelnde Arzt machte ihn damals auf Blutungen in der Haut der Brust und Extremitäten aufmerksam und schickte ihn wegen der zunehmenden Blässe in die hiesige Klinik. Zur Zeit der Aufnahme fühlte sich K. subjektiv ganz wohl, nur beim Treppensteigen bekam er leicht Herzklappen. Keine Geschlechtskrankheiten.

Aufnahmefbefund am 3. VI. 20.

Mittelgroß, kräftiger Körperbau. Hochgradige Blässe der Haut und sichtbaren Schleimhäute. Am ganzen Körper, mit Ausnahme des Kopfes, zahlreiche, stecknadel- bis linsengroße, bisweilen herdförmig angeordnete Hautblutungen von bläulich roter Farbe; die Blutungen sind am zahlreichsten an den unteren Extremitäten.

Mundhöhle: Aus dem Zahnfleisch des Oberkiefers leichte Blutung. An den Organen der Brusthöhle außer einem unreinen I. Ton an der Herzspitze keine Veränderungen feststellbar. Leib: Leber nicht vergrößert. Milz nicht fühlbar. Blutdruck: 90 mm (R. R.). Nervensystem: o. B. Urin: Frei von Eiweiß

und Zucker, reichlich Urobilin, Urobilinogen. Stuhl: keine Parasiteneier, geformt, kein Blut chemisch nachweisbar.

Augenhintergrund (vom 9. VI.) rechts: Sehr viele Retinalblutungen, zum Teil alte weißgraue Blutreste. Links: Hämorrhagien an den Venen. Papillen beiderseits sehr blaß. Am 5. VI. abends Fieber 38,7°, am 6. VI. Schüttelfrost, Abendtemperatur 40,2°. Milz jetzt fühlbar. Seit dem 5. bleibt die Temperatur in Form eines remittierenden Fiebers hoch, meist bis 40°. Nur einmal (am 13. IV.) erreichte die Morgentemperatur normale Werte. Die Schwäche und das Mattigkeitsgefühl nehmen allmählich immer mehr zu. Die Hautblutungen werden zahlreicher, die Zahnfleischblutungen immer häufiger. Nachts eigentümliche Fieberphantasien (glaubt 4 Köpfe, 4 Beine zu haben). Am 19. VI. erfolgt der Exitus, nachdem am Abend vorher das Fieber bis 40,9° gestiegen war. Blutkulturen vom 7. und 17. VI. blieben steril.

**Blutbefund:** 3. VI. rote Blutkörperchen 1 440 000, Leukocyten 5050, Hb. 28%, F. J. 0,91. Blutplättchen 5760; Segmentkern. 22%; kleine und große Lymph. 78%. Keine ausgesprochene Anisocytose und Poikilocytose, 1 Normoblast. Bei Vitalfärbungen treten in zahlreichen roten Blutzellen feine blaue Körnchen hervor. Rumpel - Leede: Positiv. Blutgerinnungszeit:  $7\frac{1}{2}$  Min., Blutungszzeit: 38 Min.

14. VI. Rote Blutzellen 1 077 000. Leuk. 2425. Hb. 17%. F. J. 6,8. Blutplättchen 7700. Leukocytenbild: Neutroph. 5,5, Lymph. 93,5%, Mono. 1%.

**Klinische Diagnose:** Hämorrh. Aleukie (Frank) auf dem Boden einer Sepsis.

**Sektion** (am 19. VI., Tag des Todes, Auszug aus dem Protokoll des pathologischen Instituts): In der Haut zahlreiche kleine Blutungen. Brusthöhle: Im 1. Pleuraraum 600, im rechten 400 ccm flüssigen Blutes, das nach der Ausschöpfung ins Standglas rasch gerinnt. In der Pleura costalis zahlreiche, linsengroße Blutungen. Lungen zeigen starke Blässe, sonst keine wesentlichen Befunde.

**Herz:** Im Epikard ebenso im Endokard kleine Blutungen. Muskulatur gelblich gefeldert (Verfettung). **Bauchorgane:** Milz etwas vergrößert, ziemlich derb, Körperchen, Trabekel gut erkennbar. Leber: Weich, blaßbraun, Acinuszeichnung sehr undeutlich. In der Gallenblase dünne, grünliche Galle. Nieren: In der Rinde beider Nieren zahlreiche kleine Blutungen. Harnblase, Genitalien: o. B. Darm: Im unteren Ileum sind die Peyerischen Plaques leicht geschwollen, von schiefriggrauer Farbe. In mehreren derselben sieht man erbsengroße, flache Geschwüre, die mit einem Schorf von grauschmutziger Farbe bedeckt sind. Im Coecum, gegenüber der Neocöcalklappe, bemerkt man eine narbig eingezogene und zugleich verdickte Partie. Ein Epithelbelag über dieser Stelle ist nicht mehr vorhanden. Es liegt eine granulierende rote Fläche vor, zum Teil noch von gelblichem Schorf bedeckt. Die ganze Stelle ist ungefähr klein-handtellergroß und bis zu 1 cm verdickt. Neben diesem Herd findet sich noch ein schmutzig-graubelegtes Geschwür. Im Anfangsteil des Dickdarms sind die Follikel bis zu Erbsengröße geschwollen, von schiefriggrauer Farbe.

**Gehirn:** In der weißen Substanz zahlreiche kleinste Blutungen.

Alle Organe sind hochgradig anämisch. Die Diagnose lautete: Typhus abdominalis in sanatione. Chronischer, phlegmonöser Prozeß im Coecum. Petechien in der Haut, Herz, Pleura, Nieren, Gehirn, Blutung in beide Pleurahöhlen. Anämie.

**Mikroskopischer Befund.** Herd im Coecum: Von der Seite her folgt auf das normale Epithel ein Bereich, in welchem die Drüsen anfangs nur oberflächlich zerfallen sind, während sie weiterhin gänzlich fehlen. Das interstitielle Gewebe ist stellenweise noch erhalten, ebenso wie die darunterliegende, stark ver-

dickte Gewebsschicht, und sehr zellreich. Die Muscularis mucosae ist nicht mehr erkennbar, die Bündel der eigentlichen Muscularis sind stark auseinandergedrängt. Dieses Gewebe ist größtenteils nekrotisch und geht vielfach ohne scharfe Grenze in erhalten gebliebenes, ziemlich zellarmes Gewebe über. Schmale, lange Bindegewebszellen, ferner mäßig reichliche, lympho- und leukocytenartige Zellen sind die Zellelemente dieses Gewebes. Gegen die Oberfläche zu, aber auch in der Tiefe, finden sich dichte Bakterienrasen, in denen kurze, etwa  $2-2\frac{1}{2}\text{ }\mu$  lange, an den Ecken abgerundete und dort bei Giemsa etwas intensiver gefärbte Stäbchen liegen. Die Blutgefäße sind stark gefüllt und gewunden, vielfach thrombosiert. Mantelartig um die Gefäße herum finden sich ödemartige Auflockerungen des Gewebes. Sowohl im Lumen der Gefäße als auch um die Gefäße herum liegen massenhaft Stäbchen. Auch in leuko- und lymphocytären, großleibigen Zellen trifft man sie phagocytiert an.

**Leber:** In den Pfortaderästen massenhaft, an den Ecken abgerundete, kurze Stäbchen, die vielfach, bei stärkerer Differenzierung der Giemsafärbung, nur in ihren äußeren Teilen, röhrenförmig, gefärbt bleiben. In den zentralen Teilen der Acini finden sich meist ausgedehnte Nekrosen der Leberzellen, in Fettfärbungen sieht man, daß die in diesen Bezirken noch erhaltenen Leberzellen deutlich mit feinen Fetttropfchen durchsetzt sind. Die erhaltenen Leberzellen enthalten reichliches, ziemlich feinkörniges, gelbes Pigment. Die Endothelien der Capillaren der Acini sind in den nekrotischen Abschnitten zum Teil noch erhalten, meist abgelöst, von mannigfacher Form. Auch sonst läßt sich eine Verdickung und Ablösung der Endothelien vielfach erkennen. Häufig findet sich Pigmentaufnahme. In den Capillaren sieht man ferner außer roten Blutkörperchen, die sehr oft sich nur schattenartig darstellen, große Zellen mit rundem Kern und basophilem Protoplasma, ferner Lymphocyten, sehr spärlich polymorphkernige Leukocyten. In den Glissionschen Kapseln finden sich kleinzellige Wucherungen. Stellenweise sieht man auch meist einkernige, eosinophile Zellen. Auch hier trifft man Pigment in größeren, länglichen Elementen an. Bei Färbung nach der Perllschen Methode ist man von der intensiven Blaufärbung der Schnitte überrascht. Sämtliche Leberzellen enthalten massenhaft in ihren inneren Zellabschnitten feine blaugefärbte Körnchen. Die nekrotischen zentralen Läppchenabschnitte weisen vielfach Inkrustationen in Form von blauen Streifen und Flecken auf. Die Capillarendothelien und Kupferschen Sternzellen sind vielfach ebenfalls mit körnigem Eisen beladen, häufig haben sie auch eine diffuse Blaufärbung angenommen. In den Glissionschen Kapseln ebenfalls körniges Eisenpigment in den erwähnten Pigment führenden Zellen. Auch in den Pfortaderästen finden sich große, rundliche, diffus blaue oder mit blauen Körnchen beladene Elemente.

**Milz. Follikel:** Zellreich; große Keimzentrumzellen, vielfach mit Kernteilungsfiguren, sind oft zu sehen. Die Zentralarterie mancher Follikel zeigt bisweilen eine hyaline Umwandlung. Im Lumen der Follikelarterie häufig Stäbchenhaufen, die denen der Leber völlig gleichen.

**Pulpa:** In derselben fällt der Reichtum an großen Zellelementen auf, die dicht mit braungelbem Pigment beladen sind, außerdem finden sich in diesen, aber nicht so sehr häufig, runde, mattrot gefärbte Scheibchen (Reste von roten Blutkörperchen) und auch Kernreste. Vielfach zeigen die Pigmentzellen kranzförmige Anordnung um kleine Capillaren. Die Endothelzellen der Sinus *in situ* zeigen ebenfalls Phagocytose von Pigment und sind verdickt, zum Teil abgelöst. Außerdem finden sich im eigentlichen Milzparenchym große Zellelemente mit saftreichem Kern, großem, stark basophilen Protoplasma, häufig mit Kernteilungsfiguren, die den Keimzentrumszellen der Lymphfollikel gleichen. Auch kleine Lymphocyten sind nicht selten. Dazu kommen noch nesterartig zusammenliegende, kernhaltige,

rote Blutzellen und eosinophile Zellen mit einfachem großen Kern in mäßiger Zahl. Neutrophile Leukocyten sind nur ganz vereinzelt auffindbar. Blutplättchen können nicht sicher erkannt werden. Bei der Perisschen Eisendarstellung tritt eine intensive Blaufärbung der Schnitte ein. Es färbt sich das Pigment der Makrophagen und Endothelien, ferner finden sich eisenhaltige Zellen (Reticulumzellen) auch in den Follikeln, sowie solche von mehr runder Form. In Milzabstrichen konnten wir nur vereinzelte freie, jedoch keine in größerer Menge phagocytierten Blutplättchen feststellen.

**Lymphdrüse** (Wurzel des Mesenteriums): Auch hier massenhaft kurze Stäbchen. Die Follikel zeigen deutliche Keimzentren. In den Sinus vielfach fibrinartig, netzförmige Einlagerungen, dazwischen zahlreiche große, phagocytäre Elemente. In den Randsinus, der Kapsel und auch im anliegenden Bindegewebe treten zahlreiche neutrophile, seltener auch eosinophile Leukocyten auf, daneben finden sich größere basophile (Myeloblasten gleichende) Elemente mit rundem bläschenförmigen Kern, ferner auch Myelocyten. Auch eine Riesenzelle mit einem den Megakaryocyten ähnelnden Kern wurde beobachtet.

**Knochenmark. Femur:** Fettgewebe über große Strecken noch gut erhalten. Zwischen den Fettzellen häufig mit Eisenpigment (Berlinerblaureaktion positiv) beladene Zellen. An anderen Stellen ist das Fettgewebe durch dichte Zellgruppen ersetzt. Die Hauptmasse derselben bilden erstens kleine Zellen mit rundem Kern von ziemlich feinem, netzförmigen Chromatingerüst und schmalem Protoplasmaleib, die zweite Hauptgruppe sind etwas größere Elemente mit breiterem basophilen Protoplasma und kugeligem, zuweilen etwas eingebuchtet erscheinenden Kern, der dem der kleineren sehr ähnelt und besonders bei der Unna-Pappenheim-Färbung deutlich 1—2 Kernkörperchen erkennen lässt. Neben diesen Zellen finden sich kernhaltige rote Blutzellen, oft herdförmig zusammenliegend. Vereinzelt eosinophile Leukocyten. Neutrophile Leukocyten konnten nicht festgestellt werden. Megakaryocyten sind sehr spärlich. Sie unterscheiden sich aber von den normalen Knochenmarksriesenzellen vielfach durch eine Verklumpung ihrer Kerne. Auch im Knochenmark finden sich reichlich kurze Stäbchen.

**Sternum:** Das Mark ist sehr zellreich, auch hier herrschen die beim Femurmark beschriebenen 2 Zellgruppen vor. Normoblasten sind ebenfalls nicht selten. Dagegen fehlen neutrophile Leukocyten und Myelocyten völlig. Eosinophile dagegen finden sich reicherlich als im Femurmark. Megakaryocyten sehr spärlich, ein gut erhaltenes Exemplar konnte beobachtet werden.

**Niere:** Blutungsherd. In den Blutgefäßen auch in den Glomerulischlingen dichte Haufen von schmalen Stäbchen, mit den in der Leber gefundenen übereinstimmend. In einem Gefäß findet sich ein Thrombus, aus Fibrin und roten Blutkörperchen bestehend. Die Gefäßendothelien der betroffenen Gefäße mehrfach in Ablösung begriffen. Blutaustritte zwischen die Tubuli. Im Bereich des Herdes finden sich mäßig reichlich lymphocytenartige Formen, öfters mit Kernteilungsfiguren, keine neutrophilen Leukocyten. Tubuli und Glomeruli sind nicht verändert, nur in einer Bowmanschen Kapsel liegen ebenfalls Stäbchen.

**Herz:** Blutung in der Muskulatur. In den Gefäßen im Bereich der Blutung, aber auch außerhalb derselben massenhaft Stäbchen. Innerhalb der Blutungen bisweilen kleine Zellenanhäufungen, der Lage nach einem Gefäßverlauf entsprechend,

**Gehirn:** Blutungen, teilweise anscheinend bereits in Organisation und durch ein sehr zellreiches Gewebe ersetzt, das aus ziemlich großen Elementen mit unregelmäßigen, gebuchten Kernen besteht, ähnlich wie solche von Oeller bei Gehirnblutungen mannigfacher Art beschrieben wurden. In den Blutgefäßen sehr häufig Stäbchen, in einzelnen sogar dichte Anhäufungen. In den Blutungen sind bisweilen noch Gefäßlumina, seltener erhaltene Gefäße zu sehen. Mehrfach sind auch

außerhalb der Blutungen Gefäße zu sehen, deren Endothelbelag unvollkommen ist, nur Reste von solchen enthält; auch Verdickungen der Wand, halbmondförmig das Lumen einengend, sind an solchen Gefäßen zu beobachten; in der Umgebung dieser Gefäße liegen fibrinartige Einlagerungen. Wieder an anderen Gefäßen finden sich vermehrte Rundzellen in der Adventitia, auch gelbes Pigment in Adventitzellen ist zu sehen. Melaninartiges Pigment, wie man es bei Malaria antrifft, konnten wir nirgends feststellen. Ein Gefäßbündel zeigt entlang den Gefäßscheiden, die stark ausgedehnt sind, einen Mantel von extravasiertem Blut und Fibrin mit zahlreichen größeren Zellelementen, die zum Teil phagocytär sind.

**Epikrise:** Nach dem Sektionsbefund handelt es sich in diesem Fall um eine typhöse Erkrankung. Die Geschwüre sind in Abheilung begriffen. Die als Grippe aufgefaßte Erkrankung, die R. im Mai 1920 durchgemacht hat, war vermutlich der erste Krankheitsschub, auf den dann eine fieberfreie Zeit folgte. Daß die Erkrankung weiter bestand, ist aus dem Auftreten der Anämie und der hämorrhagischen Diathese zu schließen. Während des Aufenthaltes in der hiesigen Klinik setzte ein Rezidiv ein, das in seinem Verlauf einen septischen Charakter trug. Die Aussaat von Stäbchen in alle Organe, wie wir bei der mikroskopischen Untersuchung feststellen konnten, ist sehr frisch und wird wohl erst in dieser letzten Periode der Krankheit erfolgt sein. Wahrscheinlich hängt das Auftreten des Rezidivs auch mit der im Coecum vorhandenen, schweren und tiefgreifenden Entzündung zusammen, die im Sektionsprotokoll als chronische Phlegmone bezeichnet und wohl durch Mischinfektion vom Darm aus zu erklären ist. Die in den Organen gleichmäßig gefundenen, etwas plumpen, gramnegativen Stäbchen lassen morphologisch keine absolut sichere Entscheidung darüber zu, ob es sich um Vertreter der Koligruppen oder um solche der Milchsäuregruppen handelt. Trotz des Mangels an sicheren bakteriologischen Befunden (die Blutkulturen blieben steril) ist die Erkrankung nach Verlauf und Sektionsbefund doch wohl als Typhus zu bezeichnen, der durch die Sekundärinfektion kompliziert wurde.

Hämorrhagische Diathesen bei Typhus sind mehrfach beschrieben worden (H. Curschmann, Walko, Herrnheiser, Herz u. a.). Durch die Theorien von Frank und Kaznelson hat diese Form der Erkrankung neuerdings an Interesse gewonnen. Die Blutveränderungen bei Typhus werden von Naegelis Schüler Studer so erklärt, daß die Typhustoxine eine Insuffizienz des Knochenmarks hervorrufen. Frank nimmt nun an, daß die Wirkung der Typhusbacillen, ähnlich auch der Röntgenbestrahlungen der Milz und bei anderen Erkrankungen der Milz als eine indirekte aufzufassen sei. Die durch die Typhusbacillen bedingte großzellige Wucherung in Milz, Leber und lymphatischem Apparat des Darms soll nämlich gleichzeitig zur Bildung eines Leukotoxins führen, das auf das Knochenmark wirkt. Er bezeichnet diesen Zustand als Hypoleucia splenica. In den schwersten Fällen soll es nun zu einer

Aleukie kommen, die dann durch Verschwinden der Plättchen die hämorhagische Diathese herbeiführt. Im Gegensatz zu Frank sieht Kaznelson nicht in der Fernwirkung auf das Knochenmark, sondern im vermehrten Untergang der Plättchen im retikuloendothelialen Apparat die Ursache der hämorrhagischen Diathese und führt zum Beweis die Befunde Aschoffs an, der bei Typhus Knochenmarksriesenzellenembolien in der Lunge feststellen konnte. Er zieht daraus den Schluß, daß Knochenmarksriesenzellen in ausreichender Menge im Knochenmark vorhanden sein müßten. In eigenen Untersuchungen fand er im Knochenmark Megakaryocyten in größerer Anzahl. Ferner gelang es ihm, ebenso wie Bernhardt, Phagocytose von Plättchen in Leber und Milz nachzuweisen. Wie verhält sich nun das Knochenmark in unserem Fall? Wie oben bei den Befunden berichtet wurde, zeigt das Knochenmark des Femur und Sternums in der Tat schwere Störungen. Eine Aplasie in dem Sinne, daß es wie in dem von Ehrlich beschriebenen Falle aplastischer Anämie überhaupt zu keiner Reaktion im Knochenmark gekommen, sondern nur gelbes Fettmark vorhanden wäre, fand sich allerdings nicht. Neubildung von roten Blutzellen ließ sich leicht nachweisen. Dagegen fehlten die neutrophilen Knochenmarks-elemente fast völlig und auch die eosinophilen waren nur spärlich, im Sternum etwas reichlicher als im Femur, vorhanden. Die Hauptmasse der Zellen bestand, wie wir weiter oben gesehen haben, aus teils großen, teils etwas kleineren, rundkernigen lymphoiden Elementen.

Neuerdings ist von Ellermann die Ansicht vertreten worden, daß die bei perniziöser Anämie oft in großer Zahl beobachteten lymphoiden Zellen keine Myeloblasten, wie es z. B. Naegeli annimmt, sondern Erythrogonien seien. Auch in unserem Falle, wo es zu einem hochgradigen Untergang von Erythrocyten gekommen ist, erscheint deshalb die Frage nicht unberechtigt, ob vielleicht die zahlreich beobachteten lymphoiden Elemente dem erythroblastischen System angehören könnten. Leider ließen in unseren Schnitten die nur spärlichen Mitosen keine deutlichen Spindeln erkennen, deren Scheitelwinkelgröße uns Rückschlüsse auf die Art der Zellen im Sinne von Ellermann hätte gestatten können. Auch konnten wir nirgends Übergänge von basophilem zu gelbbraunem, hämaglobinhaltigem Protoplasma in den Zellen beobachten, wie denn auch das Blutbild selbst Megaloblasten vermissen ließ.

Es bliebe nun noch die Möglichkeit, die Zahl der Kernkörperchen zur Bestimmung der Zellart heranzuziehen. Nach Naegeli enthalten die Myeloblasten in der Regel 2—6 Nucleolen, während die Kerne unserer Zellen meist nur 1 oder 2, höchst selten auch einmal 3 Kernkörperchen erkennen lassen. Dabei sei bemerkt, daß diese als ziemlich große kugelige, rote Gebilde besonders deutlich in Schnitten zur Darstellung kamen, die nach Unna-Pappenheim mit Methylgrün-Pyronin

behandelt waren. Auch in Abklatschpräparaten konnten wir die gleichen Befunde erheben. Auch möchten wir an dieser Stelle nicht unerwähnt lassen, daß uns die nach dem Vorschlage von Marchand u. a. feucht in Zenkerformol usw. fixierten Präparate in der Regel wegen des guten Erhaltenseins der Kerne eine bessere Beurteilungsmöglichkeit der Zellformen gewährten als die von Naegeli u. a. fast ausschließlich verwendeten lufttrockenen Präparate. Wenn wir also die Zahl der Kernkörperchen zugrunde legen, so müssen wir die obenerwähnten Zellelemente nach Naegeli als der lymphatischen Reihe angehörend auffassen, wohingegen wir sie in das myeloische System einreihen müssen, falls wir der Struktur des Kernes höheren Wert beimesse[n] wollen.

Nach unserem Dafürhalten stellen die im vorliegenden Falle beobachteten lymphoiden Zellen einen atypischen Befund im Knochenmark dar, der keine absolute sichere Deutung zuläßt, wahrscheinlich aber einer durch die Thyphustoxine bedingten Störung bzw. Hemmung des normalen Ablaufs der Leukocytenbildung seine Entstehung verdankt.

Die Knochenmarksriesenzellen waren ziemlich spärlich anzutreffen und zeigten in den meisten Fällen insofern eine Veränderung der Kernbeschaffenheit, als der Kern keine deutliche Chromatinstruktur erkennen ließ und bei Giemsafärbung eine starke Blaufärbung annahm. Nur in einzelnen Fällen konnten wir das typische, zarte, lockere Chromattingerüst der Kerne antreffen. Es ist daher wohl die Annahme berechtigt, daß im vorliegenden Falle auch die biologische Funktion der Megakaryocyten gestört sein dürfte, wodurch sich die hochgradige Thrombopenie im peripheren Blut zur Genüge erklärt.

Veränderungen des Knochenmarks bei Typhus im Sinne einer mangelhaften Bildung von Myelocyten und Leukocyten sind bei früheren Untersuchungen mehrfach erwähnt (Naegeli, Fränkel, Schur und Loewy, Longcope). Die dabei häufig beobachteten, eigentümlichen undifferenzierten Zellen wurden von Naegeli als Myeloblasten aufgefaßt. Über das Verhalten der Megakaryocyten fehlen genauere Angaben. Nur Schur und Loewy berichten, daß sie in ihren Fällen Myeloplaxen, in Fall 2 und 3 Kolossalzellen angetroffen hatten. Der Befund in unserem Falle stellt wohl ein Extrem dieser Knochenmarksstörung dar. Die obenerwähnte Annahme Franks, daß bei der Aleukie in Fällen von hämorrhagischem Typhus schwere Knochenmarksveränderungen vorliegen müssen, wird durch unseren Fall bestätigt. Es sei in diesem Zusammenhang noch kurz darauf hingewiesen, daß wir nur an einer Stelle, nämlich in der Lymphdrüse, myeloide granulierte Zellgruppen fanden, die wir als myeloide Metaplasie ansprechen mußten. Neubildungsherde von roten Zellen konnten wir in der Milz feststellen. Für die Annahme einer hochgradigen Thrombolyse konnten wir in unserm Fall keine sicheren Anhaltspunkte gewinnen.

Es bliebe nun noch die Frage nach der Entstehung der schweren Anämie zu erörtern. Frank nimmt an, daß die Anämie bei hämorrhagischer Aleukie sekundärer, posthämorrhagischer Natur sei. In unserm Falle fand sich nun eine sehr hochgradige Siderose der Milz, Leber, weniger stark in Knochenmark und Lymphknoten. Von Ponfik ist schon 1888 in Leber, Milz bei Typhus Zerfall von Blutzellen und Phagocytose der Zellrümmer in großen Freßzellen festgestellt worden. Wir fanden eigentliche Zellbestandteile nur in geringer Zahl, die Hauptmasse der phagocytierten Substanz war eisenhaltiges Pigment. Wenn wir auch in keinem der Organe, besonders nicht in den Endothelien melaninartiges Pigment nachweisen konnten, so ist doch immerhin die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß die sehr hochgradige Hämosiderose vielleicht zum Teil noch auf die früher durchgemachte Malaria zu beziehen ist. Der Hauptanteil des jetzt vorhandenen Pigments röhrt jedenfalls von einem Zerfall roter Blutzellen her, der schon etwas weiter zurückliegen muß. Wir werden nicht fehlgehen, wenn wir dafür außer der früher durchgemachten Malaria in erster Linie den vor etwa 7 Wochen akquirierten Typhus verantwortlich machen. Daß der Blutzerfall ein sehr beträchtlicher war, läßt sich aus der Intensität der Hämosiderose, ferner auch daraus entnehmen, daß sämtliche erhaltenen Leberzellen reichlich Eisenpigment enthielten (Aschoff). So müssen wir für das Zustandekommen der Hämosiderose zwei Faktoren berücksichtigen, erstens eine Zerstörung der Erythrocyten durch toxische Einflüsse, zweitens eine Resorption aus den zahlreichen Blutungen infolge der hämorrhagischen Diathese. Diese Momente kommen auch neben den Blutungen aus den Schleimhäuten nach außen zur Erklärung der Anämie in Betracht. Die regenerative Funktion des Knochenmarks für Erythrocyten schien nach den mikroskopischen Befunden nicht sehr gestört, doch war es auffallend, daß im Blutbild während des Lebens so wenig von Regenerationserscheinungen der roten Blutzellen nachzuweisen war.

Was nun das Zustandekommen der Purpura im vorliegenden Fall anbelangt, so kommt dafür zweifellos die auf Knochenmarksschädigung beruhende Thrombopenie durch Schaffung einer Blutungsbereitschaft in Betracht. Andererseits darf man jedoch die massenhafte Aussaat von Stäbchen nicht unberücksichtigt lassen, die wir in allen Organen, besonders innerhalb von Gefäßen, angetroffen haben. Daß diese in fast allen Organen nachweisbaren Herde etwa hauptsächlich einer postmortalen Wucherung ihre Entstehung und Größe verdanken, ist schon deshalb wenig wahrscheinlich, weil die Sektion am Todestage stattfand. Gegen eine lediglich in der Agone erfolgte Aussaat spricht vor allem der Umstand, daß z. B. in den Nieren die Stäbchenhaufen auf den im Schnitt getroffenen Blutungsherd beschränkt waren und sich in dessen

unmittelbarer Nähe Thrombusbildungen nachweisen ließen. Wir müssen deshalb annehmen, daß die Stäbchenaussaat schon einige Zeit vor dem Exitus stattgefunden hat. Gefäßschädigungen trafen wir im Gehirn, und zwar auch an Capillaren, in deren Umgebung noch keine Blutungen feststellbar waren, bisweilen an (s. Befund). Hier fanden sich ferner öfters Thrombosen kleiner Gefäße und Blutungen in die Gefäßscheiden. Diese Veränderungen sind für das Zustandekommen der Blutungen im Gehirn sicher von großer Wichtigkeit. Es seien auch an dieser Stelle die Befunde von Herrnheiser erwähnt, der an zahlreichen Hautcapillaren bei hämorrhagischen Typhuserkrankungen Schwellung der Endothelien gefunden hat. Ferner seien die Untersuchungen von Wisel und Wiesner angeführt, die in der Media der Arterien bei Typhus Veränderungen feststellen konnten.

Herrnheiser unterscheidet bezüglich der hämorrhagischen Diathese bei Typhus klinisch 2 Formen. Erstens einen unter dem schwersten Krankheitsbild, Benommenheit, Delirien, Herzschwäche, hohem Fieber verlaufenden sepsisähnlichen Typ. Zweitens den asthenischen Typ, bei dem die Blutungen in einem späteren Stadium ohne Fieber auftreten. Herz trennt die sepsisartige Form in eine solche, die ein dem Fleckfieber gleichendes hämorrhagisches Exanthem aufweist und in eine zweite, die durch die Neigung zu Blutungen sich auszeichnet und so mehr einen purpuraartigen Charakter hat. Unser Fall dürfte zu dieser letztgenannten Gruppe zu rechnen sein. Herz nimmt, wie in der Einleitung erwähnt wurde, für das Zustandekommen der hämorrhagischen Diathese neben der Thrombopenie eine Gefäßschädigung an. Herrnheiser und Walko sehen außer in der Gefäßschädigung durch das Typhusgift noch in einer individuellen Disposition die Bedingungen für das Zustandekommen der Blutungen.

#### Fall 3. Anton B., 29 Jahre, Fischer.

**Anamnese:** 1914luetische Infektion, die mit Salvarsan und Schmierkuren behandelt wurde. 1916 erneute kombinierte Hg.-Salvarsan-Kur. Seit einiger Zeit klagt Pat. über schlechten Schlaf, Kopfschmerzen und anhaltende Zahnfleischblutungen und sucht deshalb am 29. X. die hiesige Klinik auf.

**Aufnahmefbefund:** Großer, kräftiger Pat. Haut und Schleimhäute blaß. Cubitaldrüsen beiderseits palpabel. Mundhöhle: Zahnfleischblutungen am Ober- und Unterkiefer. Innere Organe ohne krankhaften Befund. Urin: E. — Z. — Urobilin —. An beiden Unterschenkeln halbinsengroße Hautblutungen. Wa.R.: Zweifelhaft.

**Verlauf:** Die anfangs normale Temperatur erreicht nur in der Zeit vom 7.—12. XI. 39,8°. Die Zahnfleischblutungen wiederholen sich immer wieder, während keine neuen Hautblutungen hinzutreten. Zunehmende Schwäche, Schwindelgefühl, Ohnmachtsanfälle in den letzten Tagen. Am 9. XII. 19 erfolgte trotz Blutinfusion der Exitus letalis.

**Blutbefund:** 29. X. 1919. Rote Blutzellen 3 600 000, Hb. 60%, 7. XI. Rote Blutzellen 3 000 000. Hb. 50%, Leukocyten: 4400. Neutrophile 18%, Eosino-

phile 1%, Lymphocyten 60%, große Mono. 21%, Blutplättchen 30 000. Gerinnungszeit 8 $\frac{1}{2}$  Min., Blutungszeit 22 Min.

2. XII. Hb. 12%, F. J. 0,7, rote 856 000.

Leukocyten 2500, Neutrophile 25%, Lymphocyten 58%, Mono. 16%, Anisocytose, vereinzelte Normoblasten. Blutplättchen 30 000.

Blutkulturen während der Fiebertage, 11 XII. angelegt, blieben steril.

Diagnose: Morbus maculosus Werlhoffii.

Sektion: Auszug aus dem Protokoll des pathologischen Instituts.

Die Körperhöhlen enthalten klare lackfarbene Flüssigkeit (Bauchhöhle 300, Pleurahöhle je 200 ccm). Herz: Im Epi-, Endokard zahlreiche Blutungen.

Lungen: Sehr feucht. Bauch: An den Organen der Bauchhöhle fanden sich keine Besonderheiten. Sämtliche Organe sind sehr blaß. Knochenmark: Femur zeigt geringe Rötung. Rippen, Sternum von roter Farbe.

Mikroskopischer Befund. Leber: Leberzellen gut erhalten, teilweise mit braunem Pigment, das keine Berliner-Blaureaktion gibt, beladen, in den peripheren Zellen geringe Fettinfiltration. Selten finden sich Leberzellen, die feinste Eisenkörnchen im Protoplasma aufweisen. Die Capillarendothelien sind vielfach phagocytär, enthalten Kernreste, bisweilen auch Pigment, das eisenhaltig ist. In den Capillaren oft runde phagocytäre Zellen, zum Teil abgelöste Endothelien. Sonst sieht man reichlich Lymphocyten. Auch mehrere Normoblasten konnten in Abstrichen der Leber gefunden werden. In den Glissonschen Kapseln Anhäufungen von runden Zellen, dazwischen auch phagocytäre Riesenzellen, ferner größere Elemente mit breitem mehr oder weniger basophilen Protoplasma, und auch längliche Elemente mit basophilen Granula beladen. Milz: Follikel verhältnismäßig klein, enthalten Lymphocyten, ferner im Zentrum große basophile Elemente, Keimzentrumszellen. Follikelarterien: O. B. Pulpae: Hauptmasse der Zellen besteht aus länglichen Elementen mit zartem Kern und hellblauem Protoplasma (Giemsa). Ferner finden sich lymphocytäre Elemente mit rundem Kern, intensiv gefärbt großem Protoplasmaleib. Riesenzellen, mehr kernig, die Kerne Lymphocytenkerne ähnlich, und einkernig. Endothelzellen gleichend, werden mehrfach gesehen. In letzteren oft eisenhaltiges Pigment, auch sonstige Zellreste, keine sicher erkennbare Plättchen. Ferner finden sich reichlich neutrophile und eosinophile Leukocyten, rote Blutzellen, ebenfalls in großer Zahl, zum Teil kernhaltig.

Knochenmark. Femur: Zum größten Teil Fettmark. Zwischen den Fettzellen ziemlich häufig eisenpigmenthaltige große Zellen. Stellenweise sind die Fettzellen durch zahlreiche Zellen ersetzt. Hier finden sich neutrophile und eosinophile Leukocyten und Myelocyten, ebenso basophile Leukocyten. Ferner Myeloblasten und kleine, Lymphocyten völlig gleichende Elemente. Außerdem mehrfach Herde von roten Blutzellen, zum Teil kernhaltig. Megakaryocyten sehr spärlich.

Sternum: Auch hier noch ziemlich viele Fettzellen; phagocytäre Elemente mit Pigment und Resten von roten Blutzellen beladen sind häufiger als im Femur. Sonst ist der Zellbestand der gleiche wie im Femur. Nur 2 Megakaryocyten konnten nachgewiesen werden.

Epi krise. In diesem Falle erreichte die Verminderung der Thrombocyten gegen Ende der Erkrankung ebenfalls hohe Grade. Skorbut, an den am Anfang gedacht wurde, ließ sich nach dem Verlauf ausschließen. Das Blutbild zeigte ein recht beträchtliches Absinken der Neutrophilen und Eosinophilen. Die roten Blutzellen waren hochgradig verminderd, ohne daß eine stärkere Ausschwemmung von Jugendformen roter Blutzellen stattfand. Trotz der schweren Anämie war das Femurmark

größtenteils fetthaltig. Mikroskopisch ließen sich qualitativ die normalen Knochenmarkszellen feststellen, quantitativ waren sie auffallend spärlich, insbesondere konnten wir erst nach langem Suchen einzelne Megakaryocyten auffinden. Dieses Verhalten läßt vermuten, daß hier das Knochenmark in seiner Regenerationskraft geschädigt war, wobei sich die Schädigung auf rote Blutzellen, neutrophile und eosinophile Leukocyten und auf Megakaryocyten ziemlich in gleicher Weise erstreckte. In Milz und Leber fanden sich zwar neutrophile und eosinophile Leukocyten und kernhaltige rote Blutkörperchen nicht selten, es konnte aber eine metaplastische Entstehung derselben nicht sicher festgestellt werden. Blutplättchen waren nicht erkennbar. Die Thrombopenie ist auch hier aus dem Mangel an Stammzellen im Knochenmark zu erklären. Die Phagocyten in Milz und Leber enthielten Kernreste und Pigment, im Knochenmark zum Teil auch rote Blutkörperchen. Doch waren diese Befunde nicht häufig anzutreffen. Die Hämosiderose erreichte keine sehr hohen Grade.

Eine sichere Ursache für die Erkrankung ließ sich in diesem Fall nicht feststellen. In Betracht zu ziehen ist aber die von dem Patienten durchgemachte Lues, da bei Lues hämorrhagische Diathesen beschrieben sind (Duke, Purpura bei maligner Syphilis).

#### Zusammenfassung:

Es handelt sich in den 3 Fällen um Purpuraerkrankungen, von denen die beiden ersten sicher als symptomatische zu bezeichnen sind, während bei Fall 3 eine direkte Abhängigkeit von einer Erkrankung sich nicht nachweisen ließ, immerhin jedoch an einen Zusammenhang mit der Lues zu denken ist. Den 3 Fällen gemeinsam ist die Thrombopenie, die recht beträchtliche Grade erreichte. Die Blutungszeit war bei den 3 Kranken deutlich verlängert, während die Gerinnung nicht wesentlich von der Norm abwich. Diese Verlängerung der Blutungszeit ist von Hayem, Duke, Frank, Kaznelson u. a. als charakteristisch für thrombopen. Purpura angegeben worden. Es sei an dieser Stelle kurz erwähnt, daß sich bei gewissen symptomatischen Purpurafällen (Urämie) ohne Thrombopenie und ohne daß eine mangelhafte Gerinnung vorliegt, auch eine verlängerte Blutungszeit finden kann. — Nach der Ansicht der erwähnten Autoren (siehe auch die zusammenfassenden Referate von W. Schulz und G. Denecke) hängt die Verlängerung der Blutungszeit bei thrombopenischer Purpura mit der mangelhaften Thrombusbildung an der verletzten Gefäßstelle direkt zusammen. Von der Richtigkeit dieser Tatsache kann man sich leicht an experimentell mit Benzol vergifteten Meerschweinchen überzeugen, welche deutlich eine mangelhafte Thrombusbildung an verletzten Gefäßen erkennen lassen.

Das Verhalten der weißen Blutkörperchen war in den 3 Fällen ein recht verschiedenes. Während sich in Fall 1 eine Leukocytose mit Ausschwemmung zahlreicher granulierter und ungranulierter Markzellen fand, bestand im Falle 2 eine schwere Leukopenie mit hochgradiger Verminderung der Granulocyten, so daß das Blutbild dem von Frank und Kaznelson als für Aleukie charakteristisch geschilderten Verteilungsverhältnis entsprach. In Fall 3 waren die Granulocyten ebenfalls, aber nur in geringem Maße vermindert, auch war die Gesamtleukocytenzahl gleichfalls herabgesetzt.

Das Knochenmark zeigte in den 3 Fällen ein dem Blutbild entsprechendes Verhalten. In Fall 1 fand sich neben einer durch massenhafte Einschwemmung von Tumorzellen bedingten Zerstörung ausgedehnter Gebiete eine Neubildung von Knochenmark, und zwar hauptsächlich in den weniger betroffenen Abschnitten des Femur. Fall 2 zeigte einen fast völligen Schwund der granulierten Elemente im Femur, während die kurzen Knochen etwas weniger stark betroffen waren. In Fall 3 bestand das Mark zum großen Teil aus Fettmark, eine Regeneration von granulierten Elementen war nur in sehr geringem Grade nachweisbar. Fall 2 entspricht dem Bilde der sogenannten lymphoiden Metaplasie des Knochenmarks, während wir Fall 3 als einen der Aplasie näherstehenden Zustand des Knochenmarks auffassen müssen.

Welche Anhaltspunkte konnten wir für die Entstehung der Thrombopenie in diesen 3 Fällen gewinnen? Auf drei Möglichkeiten war hauptsächlich zu achten: 1. Mangelhafte Bildung, 2. vermehrter Untergang und 3. ungleiche Verteilung der Thrombocyten. Für Punkt 3 spräche vor allem die Bildung von Thromben. In der Tat konnten wir bei Fall 1 und 2 Thrombenbildung in Leber und Knochenmark, bei Fall 2 außerdem noch in Niere und Gehirn feststellen, doch waren diese Thrombusbildungen nur an umschriebenen Stellen anzutreffen und können deshalb kaum als alleinige Ursache der hochgradigen Thrombopenie angesprochen werden. In der Hauptsache käme also Punkt 1 und 2 in Frage. Bilder, aus denen mit Sicherheit ein vermehrter Untergang der Thrombocyten oder eine hochgradige Phagocytose derselben in Makrophagen zu erschließen wäre, wie sie von Bernhardt beschrieben und abgebildet wurden, konnten wir weder in der Milz noch in der Leber eindeutig erhalten. Es sei betont, daß unsere Färbemethoden sonst recht gute Resultate ergaben und auch Thrombocyten, z. B. in den kleinen Thrombenbildungen der Leber bei Fall 1, durch sie gut zur Darstellung kamen. Auch konnten wir beim Kaninchen in der Milz Thrombocyten in großer Menge feststellen. Ein Zerfall von Plättchen soll damit nicht völlig in Abrede gestellt werden, denn es ist denkbar, daß die Plättchen dabei ihre charakteristischen Bestandteile verlieren und infolgedessen neben den zahlreichen Kernbröckeln usw., die wir ja

in den großen Phagocyten der Milz und auch der Leber nicht selten feststellen konnten, nicht mehr mit Sicherheit als solche unterscheidbar sind. Es war aber auch außerhalb von Zellen keine auffallende Anhäufung von Plättchen in den erwähnten Organen, besonders auch nicht in Abklatschpräparaten, nachweisbar. Die von Kaznelson für die Thrombocytolyse angegebenen Befunde, die mit den von Bernhardt mitgeteilten Ergebnissen übereinstimmen, ließen sich in unseren Fällen nicht mit Sicherheit erheben. Fragen wir uns nun, wie es sich mit der Thrombocytenneubildung in unseren Fällen verhält. Nach den Untersuchungen Wrights, die von Schridde, Ogata, Aschoff bestätigt wurden, sind die Stammzellen der Plättchen die Megakaryocyten. Zwar ist diese Ansicht nicht unwidersprochen geblieben — so haben z. B. Arnold, Pappenheim und in neuester Zeit erst wieder Schilling gegen diese Theorie Einspruch erhoben, indem sie die Thrombocyten von den Kernen der roten Blutzellen ableiten — aber die Mehrzahl der Autoren steht doch auf dem Standpunkt Wrights. Auch wir halten diese Anschauung für die gegenwärtig am besten gestützte und haben deshalb den Megakaryocyten unsere besondere Aufmerksamkeit gewidmet. In Fall 1 waren diese entsprechend der schweren Zerstörung des Knochenmarks in den betroffenen Bezirken zugrunde gegangen, dagegen ließen sie sich in den erhaltenen Teilen in mäßiger Zahl nachweisen. In ihrem Aussehen konnten keine besonderen Abweichungen von der Norm festgestellt werden. In Fall 2 waren die Megakaryocyten in kurzen wie langen Knochen recht spärlich, auch zeigten sie insofern Anomalien des Kernes, als dieser oft an Stelle der zarten Chromatinstruktur eine diffuse Färbung aufwies und auch mitunter eine mehr klumpige Form darbot. In Fall 3 gelang es erst nach langem Suchen, vereinzelte Exemplare von Knochenmarksriesenzellen aufzufinden. In allen 3 Fällen war also diese Knochenmarkserkrankung mit schweren Schädigungen der Riesenzellen verbunden; während in Fall 1 die mehr oder weniger mechanische herbeigeführten Knochenmarksnekrosen sämtliche Zellarten des eigentümlichen Knochenmarksgewebes betreffen, geht in Fall 2 der Schwund der Megakaryocyten nur Hand in Hand mit dem Schwund des Granulocystensystems, während das erythropoetische System im großen und ganzen intakt geblieben ist. Im Fall 3, den wir als aregenerativen Typ angesprochen haben, fehlt trotz der extremen Anämie nicht nur eine energische Neubildung der roten Blutzellen, sondern auch jegliche Regeneration von seiten des Granulocystensystems und der Megakaryocyten. Der Befund in Fall 2 legt den Gedanken nahe, daß das Granulocystensystem des Knochenmarks nahe Beziehungen zu den Megakaryocyten besitzt. Bei Anerkennung der Wrightschen Theorie von der Funktion der Knochenmarksriesenzellen sind wir berechtigt, in unseren 3 Fällen den Schwund der Thrombocyten auf die schwere Schädigung

der Megakaryocyten zurückzuführen. Die Befunde bilden durchaus eine Bestätigung der Annahme Franks, welcher die Ursache der Thrombopenie in einer mangelhaften Bildung der Blutplättchen sieht. Nach Frank bildet nun eine hochgradige Thrombopenie eine völlig ausreichende Erklärung für das Zustandekommen einer hämorrhagischen Diathese. Dieser Anschauung können wir nicht vorbehaltlos beipflichten. Zweifellos spielen dabei Gefäßveränderungen eine wichtige Rolle. So konnten wir in Fall 1 und 2 im Gehirn eine Reihe von Befunden erheben, die wir als Gefäßwandschädigungen auffassen und für die Entstehung der Blutungen mitverantwortlich machen mußten. Einmal konnten wir sogar eine richtige Rhesisblutung beobachten, was insofern von Wichtigkeit ist, als die Blutaustritte meistens mit einer Diapedese der roten Blutzellen erklärt werden.

Es sei hier daran erinnert, daß auch bei anderen, gewöhnlich nur mit Diapedese erklärten Befunden neben den Blutungen per diapedesin solche per rhixin einwandfrei nachgewiesen sind (z. B. hämorrhagische Meningitis bei Milzbrand, Risel, F. Herzog). |

Bei Fall 1 und 2 waren in der Milz Verdickungen der kleinen Follikelarterien, ähnlich wie sie Eppinger bei hämolytischen Ikterus beschreibt, zu beobachten, allerdings nur in geringerem Umfange. Ein weiteres Moment, das bei der Entstehung mancher Blutungen in Fall 2 sicherlich eine ursächliche Rolle spielt, sind die massenhaften durch Stäbchen herbeigeführten Embolien, die in der Niere zur Bildung kleiner Gefäßthromben geführt haben. In ähnlicher Weise, nämlich durch Embolie von Geschwulstzellen, sind wohl auch bei Fall 1 ein Teil der Blutungen in Leber und Knochenmark zu erklären, wenn auch die kleinen Blutungsherde in Gehirn, Herz und Haut derartige Zelleinschwemmungen vermissen lassen. Auf Grund unserer Befunde möchten wir uns dahin äußern, daß die Thrombopenie wohl in erster Linie, wie auch Morawitz, Klinger, Herz, Fonio annehmen, nur zu einer Blutungsbereitschaft führt, wohingegen bei der Auslösung der Blutungen selbst Gefäßwandschädigungen — seien sie nun toxischer oder mehr mechanischer Natur — sicherlich eine wesentliche Rolle spielen.

Was nun die Anämie anbelangt, so zeigte diese in unseren Fällen einen sekundären Charakter. In Fall 1 und 2 ist sie wohl hauptsächlich als posthämorrhagische aufzufassen, wobei die Siderose geringen Grades, die sich in Milz und Leber fand, sich teils durch Resorption der Gewebleutungen, teils auch durch Phagocytose, der Erythrocyten erklären läßt. In Fall 2 ist die Siderose so hochgradig, daß man hier auch einen beträchtlichen Untergang von roten Blutzellen in der Blutbahn annehmen muß. Die Anämie ist also in diesem Falle zum großen Teil hämolytisch bedingt.

Zum Schluß wäre noch die Frage zu erörtern, in welche Gruppe der hämorrhagischen Diathesen unsere Fälle einzureihen sind. Frank hat das Krankheitsbild der essentiellen Thrombopenie abgegrenzt, das nach ihm in das der Aleukia haemorrhagica übergehen kann. Frank nimmt weiterhin an, daß die hämorrhagische Aleukie identisch ist mit der aplastischen Anämie. (Das gleiche Krankheitsbild beschreibt E. Benecke als Amyelie (Klempener.) Kaznelson tritt dieser Ansicht entgegen. Nach ihm bilden in dem großen Komplex der aplastischen Anämien die essentiellen Aleukien eine Gruppe für sich, die nie das Gemeinsame der primären Leukopoeseschädigung zeigen. In der Tat gehen die Erkrankungen, die gewöhnlich als aplastische Anämien bezeichnet werden, nach Hirschfeld mit deutlichen Zeichen des Untergangs und der fehlenden Neubildung roter Blutzellen einher, während nach Frank bei der Aleukia hämorrhagica diese Merkmale gerade fehlen sollen. Wenn auch zwar in diesen Fällen die Störung des erythroblastischen Systems im Vordergrunde steht und der Erkrankung ihren Stempel aufdrückt, so stellt doch gelegentlich nach Kaznelson die aplastische Anämie ein sekundäres, zu dem primären Untergang der granulierten Markzellen nachträglich hingekommenes Symptom dar. Kaznelson führt hier als Beweis die Fälle von Senator (medulläre lymphatische Pseudoleukämie), Meyer und Heinecke, Butterfield (Myeloblastenleukämien) an und glaubt, daß in ähnlicher Weise bei der akuten Aleukie das primäre eine Affektion des leukoblastischen Systems sei, was mit der Ansicht Franks völlig übereinstimmt. Er beschreibt einen Fall, der mit unserem Fall 2 sowohl im Blutbild und Knochenmarksbefund als auch in klinischer Hinsicht (hohe Temperaturen, akuter Verlauf) sehr viel Ähnlichkeit zeigt. Er bezeichnet diesen als essentielle Aleukie und glaubt auch, daß der von Türk beschriebene Fall von schwerer Sepsis mit Granulocytenschwund als primäre Aleukie mit aufgepropfter Sepsis zu deuten sei. Es entsteht die Frage, ob nicht unser Fall 2 ebenso als primäre Aleukie mit sekundärer Infektion aufgefaßt werden könnte. Dem widerspricht aber der ja gerade dem Typhus und dem Paratyphus eigene Schwund der Granulocyten. Demgemäß ist wohl sicherlich die Aleukie in unserm Falle die Folge der typhösen oder paratyphösen Erkrankung, wie ja auch Frank die Typhusinfektion als eine der Ursachen der Aleukia haemorrhagica bezeichnet, die auf dem Umwege über die Milz und das mesaraische Lymphsystem auf das Knochenmark einwirken soll. Im Gegensatz zur essentiellen wäre also unser Fall 2 als symptomatische Aleukie bei Typhus zu bezeichnen. In den beiden anderen Fällen ist eine Aleukie nicht vorhanden. Gewisse Annäherungen im Verhalten des Blutbildes sind im Falle 3 allerdings angedeutet, doch ließ sich im Knochenmark keine Entdifferenzierung finden, sondern das Mark zeigte bezüglich

seiner sämtlichen Bestandteile ein rein aregeneratorisches Verhalten. Der Fall gehört also in das Gebiet der aplastischen Anämie. Wenn auch die Ursache für deren Zustandekommen hier nicht mit absoluter Sicherheit festgestellt werden konnte, so ist doch die vorhergegangene Lues-ätiologisch sicherlich nicht ohne Bedeutung. Fall 1 zeigte im Blutbild keine Zeichen von Aleukie, auffallend war nur die erhebliche Thrombopenie. Auch hier ist das Knochenmark durch die eingeschwemmten Geschwulstzellen schwer geschädigt.

Die drei Fälle gehören also zu der großen Gruppe der Purpuraformen, die mit Erkrankung der hämatopoetischen Organe, insbesondere des Knochenmarks, einhergehen. Die Ursache der Erkrankung kann dabei mannigfacher Art sein. Sie kann sowohl primär im Knochenmark selbst liegen, wie z. B. bei der essentiellen Aleukie, als auch erst sekundär aufs Knochenmark übergreifen, wie bei unseren Fällen, wobei die Knochenmarksschädigung der bei essentieller Aleukie gleichen kann, (Fall 2) aber auch völlig davon abweichen kann (Fall 1 und 3).

Wir haben im vorstehenden gezeigt, daß bei 3 Fällen von Thrombopenie, deren klinisches Bild dem von Frank für die essentielle Thrombopenie entworfenen im wesentlichen gleichkam, in 2 Fällen mit Sicherheit, im dritten Falle mit großer Wahrscheinlichkeit die Ursache für die Erkrankung ermittelt werden konnte.

In Anbetracht dieser Tatsachen möchten wir davor warnen, der Thrombopenie bei der Beurteilung des klinischen Bildes zu große Bedeutung beizumessen.

Von einer essentiellen Thrombopenie wird man vorerst unseres Erachtens erst dann mit Sicherheit sprechen können, wenn auch durch die pathologisch-anatomische Untersuchung keine Anhaltspunkte für einen symptomatischen Charakter der Erkrankung ermittelt werden konnten. Nach den bisher an unserer Klinik gemachten Erfahrungen dürfte jedenfalls die echte essentielle Thrombopenie eine außerordentlich seltene Erkrankung sein.

#### Literaturverzeichnis.

- Arneth, Zeitschr. f. klin. Medizin. **54**. 1904; Dtsch. Archiv f. klin. Med. **76**. — Arnold, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 1897, **8** u. 1899, **10**. — Aschoff, Patholog. Anatomic 1919, IV. Aufl. — Benecke, E., J. D. Berlin 1917. — Bernhardt, G., Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 1913, **55**. — Braun, Wien. klin. Wochenschr. 1896, p. 482. — Butterfield, Dtsch. Archiv f. klin. Med. **92**. — Curschmann, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 8. — Denecke, Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. 1920, III. — Denys, Zit. Schulz. — Duke, W. W., Journ. of the Amer. med. assoc. 55, II, 2, p. 1185. 1910. — Duke, W. W., Journ. of experim. med. **14**, 265. 1911. — Duke, W. W., Archiv of intern. med. 1912 u. 1913. — Ellermann, Virchows Archiv. **228**. 1920. — Eppinger, Die hepato-lienalen Erkrankungen, Berlin 1920. — Fonio, Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 44, S. 1344. — Fonio, Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 16. — Frän-

kel, E., Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 961; Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **11**. 1903. — Frank, E., Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 18 u. 19. — Frank, E., Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 37. — Frank, E., Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 41. — Frank, E., Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 21. — Frank, E., Dtsch. med. Wochenschr. 1916, S. 1062. — Frank, E., Berl. klin. Wochenschr. 1917, S. 573. — Frank, E., Zeitschr. f. klin. Medizin **88**, 24. 1919. — Freese, Dtsch. Archiv f. klin. Med. **68**. 1900. — Gerhardt, Congr. f. Inn. Medizin. 1910. — Glanzmann, Jahrb. f. Kinderheilk. **83**, H. 4 u. 5. 1912. — Glanzmann, Jahrb. f. Kinderheilk. **84**, H. 4. — Glanzmann, Jahrb. f. Kinderheilk. **91**, H. 6. — Hayem, Zit. Schultz. — Herrnheiser, Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 37. — Herz, A., Wien. klin. Wochenschr. 1917, S. 675. — Herzog, F., Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **60**. 1915. — Hirschfeld, Hans, Folia haematol. **12**. 1911. — Kaznelson, Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 46, S. 1451. — Kaznelson, Zeitschr. f. klin. Medizin **83**, H. 1/2, S. 16. — Kaznelson, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 114. — Kaznelson, Zeitschr. f. klin. Medizin **87**, H. 1/2. — Kaznelson, Zeitschr. f. klin. Medizin **88**, p. 155. 1919. — Kaznelson, Dtsch. Archiv f. klin. Med. **128**, p. 119. 1919. — Klinger, R., Zeitschr. f. klin. Medizin **85**, p. 335. 1918. — Klinger, R., Dtsch. Archiv f. klin. Med. **130**, p. 127. 1919. — Krehl-Marchand, Handb. d. allg. Pathologie **2**, p. 306. — Kurpuweit, Dtsch. Archiv f. klin. Med. **77**, 1903. — Lenoble, Zit. Schultz. — Longcope, Ref. Fol. Haemat. 1905, S. 690. — Meyer, Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 1489. — Morawitz, Abhandl. im Mohr-Staehelin **4**. 1912. — Morawitz, Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. III. Aufl. 1919. — Naegeli, Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik. III. Aufl. 1919. — Oeller, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **47** u. **48**. 1913. — Ogata, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **52**, p. 192. 1912. — Ogata, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **53**, p. 126. 1912. — Pappenheim, Münch. med. Wochenschrift. 1901, S. 989. — Pentz, Dtsch. med. Wochenschr. 1917, p. 75. — Ponfick, Virchows Archiv. 1888. — Reichmann, Münch. med. Wochenschr. 1908, p. 1953. — Riesel, Zeitschr. f. Hyg. **42**, p. 381. — Senator, Zeitschr. f. klin. Medizin. **54** I. 1904. — Schilling, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 49, p. 1354. — Schultz, Erg. d. Inn. Med. u. Kinderheilk. **16**. 1919. — Schur u. Loewy, Zeitschr. f. klin. Medizin **40**. 1900. — Stahl, Dtsch. Archiv f. klin. Med. **132**. 1920. — Studer, Zit. bei Naegeli, J. D. Zürich 1903. — Türk, W., Wien. klin. Wochenschr. 1907, p. 157. — Valko, Med. Klin. **12**—**13**. 1915; Wien. med. Wochenschr. **11**. 1916. — Wisel und Wiesner, Zit. bei Benda in Aschoffs Pathol. Anatomie. — Wright, Virchows Archiv **186**, p. 55. 1906.