

Über die Pathogenese der Erythrämie.

Von

Dr. med. u. phil. S. M. Zypkin,

Professor d. Inneren Medizin an der Universität Moskau.

Übersetzt von Frau Dr. med. Rodler-Zypkin, Nürnberg.

(Eingegangen am 6. April 1922.)

Die Krankheit, über welche ich in der vorliegenden Arbeit berichten will, und eines ihrer wichtigsten Symptome, nämlich eine mehr oder weniger bedeutende Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen, hat viele Namen: *Polyglobulia*, *Hyperglobulia*, *Polycytaemia rubra*, *Polycytaemia vera* und andere. Diese Namen, welche nur auf ein, und zwar das wichtigste Symptom hinweisen, umfassen in einer Gruppe eine ganze Reihe Erscheinungen, die in der Tat nichts Gemeinsames miteinander haben. Nur im Namen: *Polycytaemia vera* blickt die Tendenz zu einer Differenzierung durch; daß aber eine solche Differenzierung notwendig ist, ist überflüssig, besonders hervorzuheben. Denn zwischen einer Vermehrung der roten Blutkörperchen im Gebirge, bei Zirkulationsstörungen und bei C. O.-Vergiftung einerseits und einer ebensolchen Vermehrung der *Erythrocyten*, wie wir sie zuweilen bei *Splenomegalie* finden, andererseits, ist ebensowenig Gemeinschaftliches, als beispielsweise zwischen Verdauungsleukocytose und *Leukämie*.

Zur Zeit der Entdeckung der *Leukämie* durch *Virchow*, als unsere Kenntnisse über die *Pathogenese* dieser Krankheit noch sehr ungenügend waren, war es sehr schwierig, eine mehr oder weniger scharfe Grenze zwischen *Leukocytose* und *Leukämie* durchzuführen. Man war damals geneigt, den Hauptunterschied darin zu erblicken, daß bei der *Leukämie* die Vermehrung der Zahl der weißen Blutkörperchen dauernd und konstant ist, während bei der *Leukocytose* sie nur zeitweise und vorübergehend ist.

Wenn wir dieses zur damaligen Zeit einzig mögliche *Kriterium* zur Differenzierung der *Leukocytose* und *Leukämie* auf die *Polyglobulie* übertragen, so sind wir mit *Türk* einig, der vorschlug, die *Polyglobulie* in 2 Kategorien zu zerlegen: *Erythrocytose* und *Erythrämie*, als *Pendant* zur *Leukocytose* und *Leukämie*.

Bei der *Erythrocytose* ist die Vermehrung der roten Blutkörperchen insofern eine vorübergehende Erscheinung, als die sie hervorrufende Ursache vorübergehend ist.

Bei der *Erythrämie* hingegen setzen wir eine mehr oder weniger dauernde und konstante Vermehrung der *Erythrocyten* im Blute voraus. Mit der weiteren Entwicklung unserer Kenntnisse über die Pathogenese der *Leukämie* war die Möglichkeit gegeben, statt der quantitativen, qualitative Unterschiede zwischen Leukocytose und Leukämie aufzustellen.

Das eingehende Studium der Morphologie des Blutes, das durch *Ehrlichs* Färbungsmethoden ermöglicht wurde, ergab, daß der Schwerpunkt der Blutveränderung bei der Leukämie nicht in der Vermehrung der Zahl der polynucleären Neutrophilen, sondern hauptsächlich in der qualitativen Veränderung der weißen Blutkörperchen liegt. Es stellte sich heraus, daß bei der Leukämie solche Arten von weißen Blutkörperchen im Blute zirkulieren, welche normalerweise dort nicht angetroffen werden. Diese pathologischen Formen sind nichts anderes als embryonale Zellen, die Bestandteile des Parenchyms der blutbildenden Organe sind, und die bei erhöhter Proliferation der letzteren ins Blut gelangen. Außerdem ist bei der Leukämie das normale, gegenseitige prozentuale Verhältnis der verschiedenen Arten der Leukocyten im Blute verändert. Alle diese Blutveränderungen bei der Leukämie sind durch spezifisch hyperplastische Prozesse bedingt, welche sich im Parenchym der blutbildenden Organe abspielen.

Diese Prozesse geben dem Wesen der Krankheit ihren hauptsächlichsten Charakter, welcher auch dann noch mehr oder weniger bestehen bleibt, wenn die leukämische Blutbeschaffenheit fehlt.

Auf solche Weise bietet gegenwärtig, wie wir auseinandergesetzt haben, die Differentialdiagnose zwischen Leukocytose und Leukämie keine besonderen Schwierigkeiten mehr.

Nach alledem erscheint die Frage berechtigt, ob wir nicht auch in der Differenzierung zwischen Erythrocytose und Erythrämie ähnliche Kriterien haben; anders ausgedrückt: Unterscheiden sich nicht auch Erythrocytose und Erythrämie durch die Blutbeschaffenheit?

Dann ist auch eine andere Frage von bedeutendem Interesse, nämlich die, ob nicht auch bei der Erythrämie sich spezifische Veränderungen in den blutbildenden Organen nachweisen lassen, die für diese Krankheit spezifisch sind und, die bei der Erythrocytose fehlen.

Die erste Frage müssen wir verneinen; dieses Urteil wird in keiner Weise durch den Umstand erschüttert, daß man bei Erythrämie (wenn auch nicht immer) im Blute sehr spärliche Normoblasten antrifft (1—2 pro Präparat); bei der Erythrocytose wurden diese Normoblasten nicht angetroffen.

Auf die 2. Frage werden wir weiter unten eingehender antworten.

Zunächst möchte ich zwei von uns beobachtete Fälle von Erythrämie beschreiben.

Fall 1. Michael G. Bauer, 38 Jahre alt, trat in das Moskauer Krankenhaus Marie am 26. XI. 1911 ein.

Er klagte über allgemeine Schwäche, Schwindel und über ständige Schmerzen in der linken Hälfte des Abdomens. Eltern und Geschwister leben und sind gesund. Pat. ist verheiratet und hat 3 Kinder. Als Kind machte er Masern durch. Geschlechtskrankheiten werden negiert; dagegen ist der Kranke starker Potator; seit $1\frac{1}{2}$ Jahren fühlt er sich krank; zuweilen traten in seinem Zustande vorübergehende Besserungen auf. 2 Monate vor Eintritt ins Krankenhaus verstärkten sich sämtliche krankhafte Erscheinungen. Pat. ist von mittlerer Größe und Ernährung, Panniculus mäßig entwickelt. Temperatur beim Eintritt ins Krankenhaus 36,8. Haut und sichtbare Schleimhäute etwas blaß; Lippen cyanotisch, Zunge etwas belegt, das Schlucken geht frei vor sich. Appetit zufriedenstellend; keine dyspeptischen Erscheinungen.

Stuhl in der Woche des Eintritts ins Krankenhaus 2—3 mal täglich, dünn, aber ohne Schmerzen und Drang.

Leber: 2 Finger breit unter dem Rippenbogen in der rechten Mammillarlinie zu fühlen.

Milz: sehr groß, derb, empfindlich; ihr vorderer Rand reicht bis zur linken Parasternallinie; der untere Pol ist in der linken Mammillarlinie 6 Finger breit unter dem Rippenbogen und ist von der Crista ossis ilei 2 Finger breit entfernt.

Urinentleerung normal. Spezifisches Gewicht 1022. Reaktion sauer; Farbe gesättigt gelb. 1 promill. Eiweiß. Im zentrifugierten Sedimente 5—6 hyaline Zylinder pro Gesichtsfeld und vereinzelte Leukocyten.

Die unteren *Lungengrenzen* sind etwas tiefer als normal; die *Herzdämpfung* ist vergrößert. Die rechte Herzgrenze ist 1 Finger breit nach außen von der rechten Sternallinie, die linke 1 Finger breit außerhalb der linken Mammillarlinie; die ersten Herztöne sind etwas unrein; Akzentuierung des zweiten Aortentones; die Arterien sind geschlängelt und sklerosiert.

Das *lymphatische* und *Nervensystem* zeigen keine Abweichungen von der Norm.

Die *Psyche* ist völlig normal.

Die Blutuntersuchung, vorgenommen am 28. XI., ergab:

7,900,000 Erythrocyten, 113% Hämoglobin, 13,600 weiße Blutkörperchen.

Krankheitsverlauf; Temperatur während des ganzen Aufenthaltes im Spital meist normal, nur zuweilen bis 37,1 erhöht.

Pat. blieb bis 31. XII. im Spital, also 36 Tage. In dieser Zeit nahm er 10 Pfund an Gewicht zu. Die *Therapie* bestand in subcutanen Arseninjektionen.

Der Kranke verließ das Spital in gebessertem Zustande; der Schwindel verschwand; die Kräfte nahmen zu. Die Milzdimensionen blieben unverändert.

Die Blutuntersuchung am 9. XII. ergab:

8,300,000 Erythrocyten, 112% Hämoglobin, 16,400 weiße Blutkörperchen.

Unter den letzteren 81% polynucleäre neutrophile

14% Lymphocyten, 2% Übergangsformen, 3% eosinophile Zellen.

19. XII. 7,480,000 rote, 111% Hämoglobin, 15,400 weiße.

30. XII. 6,900,000 Erythrocyten, 110% Hämoglobin.

26 Tage nach der Entlassung kam Pat. zum zweiten Male ins Spital mit den Erscheinungen einer rechtsseitigen Hemiplegie, welche sich 3 Tage vor Eintritt ins Spital einstellte. (Völlige Lähmung des rechten Armes und Beines.) Die Untersuchung ergab folgendes:

Die Leber ist 3 Querfinger breit unter dem Rippenbogen in der linken Mammillarlinie fühlbar. Die Dimensionen der Milz sind dieselben wie früher.

Urin: spez. Gewicht 1018. Urobilin scharf ausgesprochen, Reaktion sauer. 3,9‰ Eiweiß.

Im Sedimente 20—22 hyaline, 5—7 epitheliale Zylinder im Präparat, ganz vereinzelt körnige. Blutuntersuchung am 27. I.

8,200,000 rote, 126% Hämoglobin, 13,800 weiße, unter letzteren:

polynucleäre neutrophile 78,20%,

kleine basophile Lymphocyten 8,30%,

große mononucleäre Zellen 7,5%,

eosinophile Zellen 4,0%,

Mastzellen 2,0%.

Wassermannsche Reaktion war negativ.

Nervenstatus: Völlige Lähmung des rechten Armes und fast völlige Lähmung des rechten Beines; der Kranke kann nur wenig das Bein im Knie- und Hüftgelenk beugen und strecken; er kann das Bein nicht vom Bett abheben; unbedeutende Parese der unteren Zweige des rechten Nervus facialis.

Die Zunge kann nicht seitlich bewegt werden. Keine Sensibilitätsstörungen, nur im rechten Arm fühlt er den Stich etwas weniger wie links. Muskelgefühl ist erhalten; die Sehnenreflexe von Biceps und Triceps sind schwach und auf beiden Seiten gleich. Patellarreflex ist rechts etwas lebhafter; Bauch, Cremaster und Fußsohlenreflex sind schwach, rechts deutlicher wie links; Babinski rechts erhalten; Sprache erschwert; der Kranke findet nicht gleich die nötigen Worte.

Augen: Pupillen reagieren gut auf Lichteinfall. Im Augenhintergrunde Stauungserscheinungen. Die Venen sind geschlängelt und prall gefüllt. Anfangsstadium der Stauungswärzchen.

Krankheitsverlauf: Diesmal blieb Pat. in der Klinik 67 Tage; die Temperatur blieb größtenteils normal. Zeitweise Erhöhung zwischen 37° und 38°, nur selten etwas über 38°; die ganze Zeit klagte der Kranke über heftige Kopfschmerzen; die Psyche besserte sich allmählich; der Kranke überlegte schwer und gab nicht sofort Antwort auf vorgelegte Fragen. Schwaches, langsames Denken.

Am 14. III. stellte sich amnestische Aphasie ein; die Lähmungen blieben die ganze Zeit gleich. Seit 24. III. stellten sich Schluckbeschwerden ein; das Bewußtsein nahm progressiv ab.

Am 24. IV. trat Exitus letalis ein.

Blutuntersuchungen: 28. II. 8,240,000 rote, 120% Hämoglobin, 12000 weiße.

19. III. 8,680,000 rote, 116% Hämoglobin, 14,600 weiße.

Das prozentuale Verhältnis der einzelnen Arten der letzteren ergab:

79,5% polynucleäre neutrophile,

14,3% kleine basophile Lymphocyten,

1,7% eosinophile Zellen,

2,5% Übergangsformen,

2,0% Mastzellen.

Die Therapie während des zweiten Aufenthaltes bestand in Einnahme von Jodnatrium per os (6,0 : 180,0) 3 Eßlöffel im Tag.

Die von J. M. Rachmaninow vorgenommene Sektion ergab folgendes:

Sclerosis arteriarum cerebri, Hyperaemia venosa piae cerebri et cerebri. Thrombosis arteriae fossae Sylvii sin. Rammolatio cerebri (ausgedehnte Erweichungsherde in der linken Hemisphäre, in der Marksubstanz und in der Rinde des Stirn- und Temporallappens sowie in den Ganglien).

Emphysema pulmonum, Sclerosis arteriae coronariae cordis, Sclerosis myocardii in summo gradu. Hypertrophia cordis.

Das Herz ist bedeutend vergrößert; an der vorderen Fläche derselben milchig-trübe Herde; die Herzwände sind verdickt; nur an einer Stelle ist die vordere Wand des linken Ventrikels sehr verdünnt. Hier ist das Muskelgewebe durch Narbengewebe ersetzt. Im allgemeinen sind alle Wände des linken Ventrikels von festen,

stellenweise sehr ausgedehnten narbigen Inseln durchsetzt. Das Endokard des linken Ventrikels ist in großer Ausdehnung verdickt, von weißlicher Farbe. Die Klappen sind ohne Veränderungen. In der Aorta nicht scharf ausgesprochener sklerotischer Prozeß.

Milz ist sehr groß. Ihre Ausdehnung $19 + 12 + 6$ cm. Ihre Kapsel ist verdickt; auf dem Durchschnitt Farbe dunkelrot bis schwarzrot; Konsistenz fest. Auf der Oberfläche und im Inneren einige ziemlich große, blaßgelbe, trübe scharf begrenzte Herde. (Anämische Infarkte.)

Leber und Nieren sehr blutreich.

Das Knochenmark der Diaphysen der Beckenknochen ist dunkelrot.

Die von uns vorgenommene Untersuchung der Organe ergab folgenden Befund:

Das Knochenmark ist außerordentlich stark hyperämisch; das Fettmark ist nur noch in sehr geringer Ausdehnung vorhanden. Man sieht eine große Zahl von Knochenmarkkriesenzellen (3—8 pro Gesichtsfeld mit System Zeiß Nr. 7). Hier und da Lymphocytenanhäufungen als begrenzte Lymphome. Im Zentrum so einer Anhäufung sieht man ziemlich große Zellen mit schmalen Protoplasmasaum und hellem bläschenförmigen Kern. Viele dieser Zellen enthalten karyokinetische Figuren. Mit einem Worte, man hat hier den Eindruck eines echten Keimzentrums. In die Augen springt eine enorme Zahl von kernhaltigen roten Blutkörperchen, fast ausschließlich von Normoblastentypus; meist liegen sie in Gruppen von 10—30 Stück; diese Anhäufungen findet man in jedem Gesichtsfeld. Außerdem sind noch einzelne liegende Normoblasten im ganzen Präparat zerstreut.

Die Hauptmasse der farblosen Zellen bilden die Myelocyten; ziemlich reichlich sind eosinophile Zellen.

Milz. Starke Sklerose des Reticulums.

Hochgradige Hyperämie und viele Extravasate in der Pulpa; stellenweise ist die Pulpa ganz von Blut durchsetzt; sie ist arm an farblosen Blutzellen. Die Follikel sind klein und an Zahl vermindert. Die Art der weißen Blutkörperchen festzustellen, ist einerseits durch die enorme Zahl der Erythrocyten erschwert, anderseits durch die bedeutende Verdickung des reticulären Gewebes. In den wenigen Partien der Pulpa, wo die Erythrocyten seltener auftreten, ergibt die Untersuchung eine mäßige Zahl von Knochenmarkkriesenzellen, kernhaltigen roten Blutkörperchen und ebenfalls Zellen vom Typus der Myelocyten; außerdem findet man in ziemlich großer Zahl polynucleäre neutrophile Leukocyten; besonders auffallend ist die Anhäufung von goldgelbem Pigment, z. T. extra-, z. T. intracellulär; es findet sich auch im interstitiellen Bindegewebe, mit Ferrocyankalium gibt es die Reaktion des Hämosiderins.

Nieren sehr stark hyperämisch; das Epithel der Harnkanälchen zeigt starke degenerative Veränderung, in vielen Kanälchen starke Desquamation des Epithels.

Leber: Die Capillaren stark erweitert und prall gefüllt mit Erythrocyten; die Leberzellbalken sind an vielen Stellen komprimiert und atrophiert.

Pankreas stellenweise stark hyperämisch, hier und da Wucherung von inter- und intraacinösem Bindegewebe.

Herz: Außer Herdsklerose nichts Besonderes.

Gl. thyreoidea: Die Alveolen sind erweitert und mit Kolloid prall gefüllt, das sich ungleichmäßig färbt; das Epithel der Alveolen ist abgeplattet, ein Bild, das einer Struma colloidosa gleicht.

Im oben beschriebenen Falle verdienen vor allem die scharfen sklerotischen Veränderungen des Myokards und der Gehirnarterien Beachtung. Infolge der Arteriosklerose der letzteren bildeten sich eine Thrombose der Art. foss. Sylvii sowie ausgedehnte Erweichungs-

herde in der linken Hirnhemisphäre, welche den Tod des Kranken zur Folge hatten.

Ein Fall von Polycythaemia mit multiplen Erweichungsherden im Gehirn ist von *Goldstein* beschrieben worden.

Während in unserem Falle eine hochgradige Arteriosklerose der Hirnarterien vorhanden war, die zweifellos in innigem Zusammenhang mit den bei der Sektion gefundenen Erweichungsherden stand, fand man bei dem Falle *Goldstein* keine ausgeprägte Arteriosklerose der Gehirnarterien. Infolgedessen erklärt *Goldstein* die multiplen Erweichungsherde im Gehirne bei seinem Falle mit der Verlangsamung der Blutströmung; diese führte, seiner Meinung nach, zu einer großen Ansammlung von Erythrocyten in den Gefäßen, wobei zu bedenken ist, daß die Zahl der roten Blutkörperchen schon an und für sich vermehrt war; diese Blutkörperchenanhäufungen verursachten eine Verstopfung der Gefäße, die zu Ernährungsstörungen der betreffenden Hirnbezirke führten.

Die Herzhypertrophie steht in unserem Falle im Zusammenhang mit der Arteriosklerose; obschon man bei Erythramie Herzhypertrophie nicht selten findet, so ist sie doch keine konstante Begleiterscheinung bei dieser Krankheit. Zweifellos ist, daß die bei dieser Krankheit zu beobachtenden Erscheinungen wie die Vermehrung der Gesamtmenge des Blutes, die Vermehrung der Erythrocytenzahl und die damit eng verbundene Erhöhung der Viscosität des Blutes unausbleiblich eine erhöhte Tätigkeit des Herzens zur Folge haben. Wenn unter solchen Umständen sich nicht immer einer Hypertrophie des Herzens bildet, so erklärt es sich nach der richtigen Auffassung von *Senator* durch die Anpassung des Organismus, die sich in der ausgedehnten Erweiterung der Blutgefäße äußert. Daß es in der Tat so ist, beweist die cyanotische Hautfarbe und die nicht selten bei Sektionen konstatierte hochgradige Hyperämie der inneren Organe.

In unserem Falle steht die Herzhypertrophie in innigem Zusammenhang mit der Arteriosklerose und teilweise auch mit Nierenveränderungen. Es wurde mehrmals der Versuch unternommen, die Arteriosklerose in irgendeine Beziehung zur Pathogenese der Polycythämie zu bringen; so suchte *Münzer* zu beweisen, daß die Polycythämie Folge der Arteriosklerose ist. Diese führe zur Erhöhung des Blutdruckes und erschwere die Sauerstoffzufuhr zu den Geweben, was den Anlaß zur kompensatorischen Erhöhung der Erythrocytenzahl führt.

Gegen *Münzers* Auffassung spricht der Umstand, daß die Erythramie lange nicht immer mit Arteriosklerose kombiniert ist, und daß nicht selten sogar bei stark ausgebildeter Arteriosklerose eine Blutdruck-erhöhung fehlt. So ist es denkbar, daß die Arteriosklerose weder die Ursache noch die Folge der Hyperglobulie ist.

Bei unserem Falle ist die Arteriosklerose die Folge einer ganz bestimmten Ursache, nämlich des hochgradigen Alkoholmißbrauches.

Die wichtigsten anatomischen Veränderungen fanden sich in unserem Falle im Knochenmark. *Das Fettmark zeigt fast überall eine lymphoide Umwandlung und enthält eine enorme Zahl von Normoblasten.* Unter den farblosen Zellen finden sich hauptsächlich Myelocyten; außerdem eine bedeutend erhöhte Menge von Knochenmarksriesenzellen und einige begrenzte Lymphome; in einem der letzteren fand sich ein Keimzentrum.

Auch andere Autoren fanden bei Erythrämie im Knochenmark ähnliche Veränderungen. So wurde im Falle *Dinkler* eine diffuse myeloide Umwandlung des Knochenmarkes beobachtet, und zwar mit einer großen Zahl von Riesenzellen und Erythroblasten in Teilung.

Eine große Zahl von Normoblasten im Knochenmark wurde im Falle *Glässner* beobachtet.

Im Falle *Senator* enthielt das Knochenmark viele eosinophile und Riesenzellen und im Falle *Lange* viele Riesenzellen.

In dem meisten Fällen der Erythrämie wurde eine myeloide Umwandlung des Knochenmarkes konstatiert; in den Fällen *Weber* und *Watson* fand man eine lymphadenoide Metaplasie.

Was die anatomischen Veränderungen der *Milz* unseres Falles anbelangt, so muß vor allem die außerordentliche Hyperämie und die große Menge von *Hämosiderin* erwähnt werden. Das letztere spricht für einen starken Zerfallsprozeß der Erythrocyten in der Milz.

Es muß überhaupt bemerkt werden, daß das mikroskopische Bild der Milz in unserem Falle dem Bilde ähnlich ist, das man für gewöhnlich bei den verschiedenen pathologischen Zuständen findet, welche mit mehr oder weniger hochgradiger Hämolyse einhergehen, wie z. B. beim hämolytischen Ikterus.

Dieser Umstand hat eine außerordentlich wichtige, prinzipielle Bedeutung und wird von uns weiter unten bei der Besprechung der Frage über die Pathogenese der Erythrämie speziell gewürdigt.

Fall 2. Pat. E. F., Kaufmann, 45 Jahre, konsultierte mich August 1912; er klagte über Druck und Schwere in der linken Hälfte des Abdomens. Vater des Kranken lebt und ist gesund. 70 Jahre alt. Seine Hautfarbe war stets cyanotisch; die Blutuntersuchung des Vaters im Herbst 1912 ergab nichts Pathologisches; die Mutter des Kranken litt an Paralysis agitans, hatte sehr starke Krampfaderen an den Beinen; sie starb mit 65 Jahren an Pneumonie. Der Kranke ist verheiratet, hat 4 gesunde Kinder. Früher war er nie krank. Sein jetziges Leiden geht zurück aufs Jahr 1907; er hatte damals oft Kopfschmerzen, Schwindel, die Gesichtsfarbe wurde dabei bläulichrot; im selben Jahre hatte er Hämoptoe; die wiederholte Untersuchung der Lungen ergab nichts Abnormes. Auch die übrigen Organe wiesen keine Abweichung von der Norm auf. Leber und Milz nicht fühlbar.

Juni 1909 stellte sich bei dem Kranken, der sonst äußerlich anscheinend gesund war, Blutbrechen ein, das ihn sehr schwächte; er erholte sich wieder nach sechs-wöchentlicher Bettruhe; letztere wurde von den behandelnden Ärzten verordnet,

da sie ein Ulcus ventriculi vermuteten. Nach dem Blutbrechen verlor Pat. für einige Zeit die ihn sehr beunruhigenden Schwindel und Kopfschmerzen. Besondere Beachtung verdient der Blutbefund vom 12. XII. 1909, also 6 Monate nach dem Blutbrechen, nämlich

4,800,000 Erythrocyten,
96% Hämoglobin und 8700 weiße Blutkörperchen.

Die zu gleicher Zeit vorgenommene Wassermannsche Untersuchung war negativ.

Im Sommer 1910, nach 2-jähriger Pause hatte ich Gelegenheit, den Kranken zu untersuchen. Ich fand seinen Zustand im ganzen zufriedenstellend. Nur fand ich zum ersten Male eine Vergrößerung der Milz; sie war empfindlich, fest und 2 Finger breit unter dem Rippenbogen durchzufühlen. Die Leber war etwas vergrößert, aber weich.

März 1911 verspürte plötzlich der Kranke heftige Schmerzen im Bereich der rechten Gesäßhälfte. Dieser Schmerz verbreitete sich im ganzen Bein; bei der Untersuchung zeigte sich dieses Gebiet schmerzhaft, sogar bei geringstem Druck. Ihr Umfang war im Vergleiche mit der linken stark vergrößert. Die rechte Hüfte und Knie fühlten sich viel kälter an als die linke Extremität. All das wies darauf hin, daß im Gebiet der rechten Gefäßhälfte ein mehr oder weniger größeres arterielles Gefäß geplatzt war.

Der Kranke blieb 2 Wochen im Bett, worauf wieder normale Zustände eintraten.

Im Sommer 1912 empfand der Kranke einen dumpfen Schmerz in der linken Bauchseite; ich fand bei der Untersuchung eine bedeutende Vergrößerung der Milz; sie überschritt den Rippenbogen 4 Querfinger breit, sie war fest und empfindlich, der Rand dick; die Leber war vergrößert und überschritt in der rechten Mammillarlinie den Rippenbogen 3 Querfinger breit; außerdem fand ich unbedeutende Tumores haem. und hochgradige Venenerweiterung der beiden unteren Extremitäten, an der Pat. schon länger litt. Blutdruck nach Riva-Rocci 110.

Die Blutuntersuchung am 14. VIII. 1912 ergab:

Erythrocyten 8,700,000, Hämoglobin 117%, weiße Blutkörperchen 7500.

Darunter: polynucleare neutrophile Leukocyten 80%,

Lymphocyten 12%,

Übergangszellen 6%,

Eosinophile 2%.

Urinuntersuchung: Spezifisches Gewicht 1017.

Reaktion sauer, kein Eiweiß; kein Zucker, Spuren Urobilin; im Sediment nichts Pathologisches.

Im November desselben Jahres hatte der Kranke nach einer Zahnextraktion eine starke Blutung aus dem entfernten Zahne. Die Blutuntersuchung kurz darauf (5. XI.) ergab:

Erythrocyten 10,122,000, Hämoglobin 150%, Leukocyten 7400.

Am 12. II. 1913: Erythrocyten 9,100,000, Hämoglobin 104%, Leukocyten 9000.

Unter letzteren 76% polymorphkernige neutrophile, 18% Lymphocyten, 1% eosinophile, 0,5 0,5% basophile, 4,5% Übergangszellen.

Am 28. III.: Erythrocyten 9,000,000, Hämoglobin 112%, weiße 8950. Vereinzelte Normoblasten.

Unter den Leukocyten: 75% polymorphkernige, neutrophile, 17% Lymphocyten, 1,5% eosinophile, 1,5% basophile, 5% Übergangszellen.

Zwischen 1. und 14. V. wurde in Wien von Prof. Türk das Blut untersucht:

Erythrocyten 9,083,000, Hämoglobin 137%, Leukocyten 15,500.

Unter letzteren 80,98% polymorphkernige neutrophile, 1,43% neutrophile Myelocyten und Metamyelocyten, 1,67% eosinophile, 0,95% Mastzellen, 3,33% große mononucleäre Zellen, 12,14% Lymphocyten; Erythroblasten 9 auf 240 Leukocyten.

6.—19. V. wurde die Blutuntersuchung von Prof. *Naegeli* in Tübingen gemacht:

11,000,000 Erythrocyten, Hämoglobin 176%, Leukocyten 6720.

Unter letzteren: 76,5% polynucleäre neutrophile, 0,8% eosinophile, 0,8% Mastzellen, 5,5% Übergangszellen, 13% Lymphocyten, 1,5% Myelocyten, 0,2% Knochenmarksesenzellen, 0,2% Myeloblasten, 1 $\frac{1}{2}$ % Normoblasten.

Die Resistenz der Erythrocyten ist vermindert; die Hämolyse geht bei 0,5% NaCl vor sich.

Der Prozentgehalt des Eiweißes im Blutserum: 7,589%, im Plasma 8,172%. Serumviscosität 1,72, Plasmaviscosität 1,9. Blutdruck nach Riva-Rocci 115 mm Hg.

1. VI. Die Milz ist 4 Querfinger breit unter dem Rippenbogen fühlbar. Hämoglobin 133%, Erythrocyten 8,610,000, Leukocyten 7760. Vereinzelte Erythroblasten.

Unter den Leukocythen 80% polymorphkernige neutrophile, 13,25% Lymphocyten, 6% Übergangszellen, 0,75% eosinophile.

Es wurde die Behandlung mit Benzol begonnen (Benzoli puri 0,5 ol. olivarium 0,5 in Kapseln).

Pat. nahm bis 29. VI. 120 Kapseln, darnach wurde die Therapie bis 25. VI. unterbrochen.

2. VI. Die Milz ist 2 Querfinger breit fühlbar. Hämoglobin 126%, Erythrocyten 8,860,000, Leukocyten 5868. Vereinzelte Normoblasten. Unter den Leukocyten: 88,5% polynucleäre neutrophile, 6,25% Lymphocyten, 3,75% Übergangszellen, 1,5% eosinophile Zellen.

25. VI. wurde die Benzoltherapie erneuert; sie dauerte bis 13. VIII (120 Kapseln).

13. VIII. Gutes Wohlbefinden des Kranken. Nach der Benzolaufnahme Gefühl der Schwere unter dem Processus xiphoideus und Aufstoßen.

Milz nicht fühlbar.

Erythrocyten 7,130,000, Hämoglobin 117%, Leukocyten 5425. Unter den letzteren 75,5% polymorphkernige neutrophile, 14% Lymphocyten, 10% Übergangszellen, 0,5% eosinophile.

Die Benzoltherapie wurde abgebrochen am 11. IX. Das Wohlbefinden des Kranken ist dauernd gut. Milz ist nicht fühlbar.

Erythrocyten 5,730,000, Hämoglobin 85%, Leukocyten 5400; darunter

76% polymorphkernige neutrophile, 17% Lymphocyten, 5% Übergangszellen.

Seit dem 25. IX. verschlechtert sich das Befinden des Pat.; es tritt Blässe des Gesichtes auf, die immer zunimmt; der Kranke klagt über Schwindelgefühl und allgemeine Schwäche. Appetit zufriedenstellend.

30. X. Der Kranke fühlt sich nicht wohl; in den Halsvenen anämische Geräusche.

Milz nicht fühlbar.

Erythrocyten 4,155,000, Hämoglobin 60%, Leukocyten 3580.

Unter den letzteren 69,4% polymorphkernige neutrophile, 21,6% Lymphocyten, 7,6% Übergangszellen, 1,4% eosinophile.

Die Blutuntersuchung auf Webersche Reaktion ergab ein negatives Resultat.

17. X. Erythrocyten 3,280,000, Hämoglobin 48%, Leukocyten 2125, unter letzteren 61,7% polymorphkernige neutrophile, 32,6% Lymphocyten, 5,4% Übergangszellen, 0,3% eosinophile Zellen.

In Anbetracht der immer zunehmenden Schwäche und der starken Blässe des Kranken wurde die Therapie gegen die sich rasch ausbildende Anämie eingeleitet: subcutane Arseninjektionen und per os pilul. Blaudii.

24. X. Erythrocyten 3,765,000, Hämoglobin 64%, Leukocyten 1538. Unter den letzteren 42,5% polymorphkörnige neutrophile, 46% Lymphocyten, 11% Übergangszellen, vereinzelte Normoblasten.

31. X. Das Befinden bessert sich, die Kräfte nehmen zu, die Gesichtsblassheit ist weniger scharf ausgeprägt.

Erythrocyten 3,920,000, Hämoglobin 68%, Leukocyten 3200; Normoblasten 3—4 pro Präparat. Unter den Leukocyten 64% polymorphkörnige neutrophile, 25,5% Lymphocyten, 11,25% Übergangszellen, 0,25% eosinophile.

7. XI. Der Kranke fühlt sich völlig gesund und geht seinem Berufe nach.

Erythrocyten 4,220,000, Hämoglobin 69%, Leukocyten 3538. Vereinzelte Normoblasten. Unter den Leukocyten: 68,5% polynucleäre neutrophile, 24,3% Lymphocyten, 7% Übergangszellen, 0,2% eosinophile.

Pilulae Blaudii werden weggelassen.

30. XI. Der Kranke ist aus der Behandlung entlassen; er ist vollkommen gekräftigt; die Milz ist wie zuvor nicht fühlbar.

Erythrocyten 4,180,000, Hämoglobin 80%, Leukocyten 4487; unter den letzteren waren 65,75% polymorphkörnige neutrophile, 25% Lymphocyten, 9% Übergangszellen, 0,25% eosinophile.

23. XI. 1914. Erythrocyten 5,120,000, Hämoglobin 85%, Leukocyten 4875; unter den letzteren: 68% polymorphkörnige neutrophile, 22% Lymphocyten, 6,7% Übergangszellen, 3% eosinophile, 0,3% basophile Zellen.

3. I. 1915. Erythrocyten 5,570,000, Hämoglobin 96%, Leukocyten 5000; unter letzteren: 65% polymorphkörnige neutrophile, 21% Lymphocyten, 10,5% Übergangszellen, 3,5% eosinophile.

Die Milz ist nicht fühlbar.

27. I. 1915. Erythrocyten 7,260,000, Hämoglobin 156%, Leukocyten 8200; unter den letzteren: 72% polynucleäre neutrophile, 21% Lymphocyten, 4,5% Übergangszellen, 1,5% eosinophile Zellen, 0,5% basophile. Milz ist nicht fühlbar.

1. II. Die Benzoltherapie wird erneut vorgenommen. Bis zum 10. Februar nahm der Kranke 40 Kapseln Benzol; an diesem Tage wurde die Therapie abgebrochen.

24. II. Erythrocyten 8,270,000, Hämoglobin 144%, Leukocyten 6400, unter letzteren: 81% polynucleäre neutrophile, 11% Lymphocyten, 7% Übergangszellen, 0,5% eosinophile, 0,5% basophile.

Milz ist nicht fühlbar.

Am 1. III. setzt die Benzoltherapie wieder ein. Bis zum 10. III. nimmt Pat. 60 Kapseln.

27. III. Erythrocyten 7,000 000, Hämoglobin 145%, Leukocyten 7400, unter letzteren 85% polynucleäre neutrophile, 13% Lymphocyten, 1% Übergangszellen, 0,5% eosinophile, 0,5% basophile.

Es muß hervorgehoben werden, daß das Wohlbefinden des Pat. unter dem Rezidiv nicht gelitten hat. Im Herbst 1914 und Frühjahr 1915 hatte er große kaufmännische Unternehmungen, die enorme Kraftanstrengung beanspruchten.

1. IV. Blutdruck nach Riva-Rocci 105 mm Hg.

3. VI. Erythrocyten 6,230,000, Hämoglobin 117%, Leukocyten 5400, unter den letzteren: 78% polynucleäre neutrophile, 14% Lymphocyten, 5,5% Übergangszellen, 2,0% eosinophile, 0,5% basophile.

15. VII. Erythrocyten 5,712,000, Hämoglobin 109%, Leukocyten 7400, unter den letzteren: 84,5% polynucleäre neutrophile, 9,5% Lymphocyten, 4,5% Übergangszellen, 1% eosinophile, 0,5% Mastzellen.

In den nächsten Jahren (1916—18) war ich nicht in der Lage, den Patienten systematisch zu beobachten. Patient wurde in diesen Jahren wegen seiner Grundkrankheit nicht behandelt; er konsultierte mich nur wegen verschiedener anderer Erkrankungen. Ich kann nur sagen, daß das Rezidiv der Polyglobulie sich zum zweiten Male wiederholte, ebenso die Splenomegalie. Im Herbst 1918 verließ der Kranke Rußland. Von seiner Abreise konstatierte ich eine Vergrößerung der Milz, die 6 Querfinger breit unter dem Rippenbogen fühlbar war. Die Blutuntersuchung ergab 12 000 000 Erythrocyten und eine bedeutende Leukocytose (über 20 000); außerdem fanden sich im Blut eine bedeutende Menge Normoblasten. Zur Zeit (Juni 1921) lebt der Kranke in Berlin, wo er nach den mir gemachten Mitteilungen seines Sohnes seinen Geschäften nachgeht und sich völlig wohl fühlt.

Die von uns beschriebenen 2 Fälle von Erythrämie bieten ein bedeutendes Interesse vom Gesichtspunkte der Pathogenese dieser Krankheit. Die Besonderheit des ersten Falles liegt in den pathologisch-anatomischen Ergebnissen, worüber eine große Literatur nicht existiert. Der zweite Fall ist interessant, sowohl durch die Ergebnisse der Therapie als auch die Besonderheiten des klinischen Verlaufes.

Die von uns im Knochenmarke des ersten Patienten konstatierte enorme Zahl von Normoblasten spricht zweifellos für eine Hyperproduktion von Erythrocyten in diesem Organe. Dadurch wird die Vermehrung der Zahl der Erythrocyten im Blut bei Erythrämie erklärt.

Diese Ansicht wird gegenwärtig von den meisten Autoren vertreten. Strittig ist nur die Frage, in welcher gegenseitigen Beziehungen die Veränderungen im Blut und im Knochenmark bei dieser Erkrankung stehen. Soll man die Veränderungen im Knochenmark als primär ansehen, oder stellen dieselben nur einen kompensatorischen Prozeß als Reaktion auf die morphologischen oder chemischen Veränderungen des Blutes dar? Die chemischen Veränderungen des Blutes wurden von verschiedenen Forschern (*Lommel, Mohr*) besonders beachtet. So entstand die Vermutung, daß die Ursache der erhöhten Produktion der roten Blutkörperchen im Knochenmark in der Störung der inneren Atmung liege, daß die Erythrocyten bei der Erythämie eine herabgesetzte Fähigkeit haben, Sauerstoff zu binden; die auf solche Weise bedingte ungenügende Versorgung der Gewebe mit Sauerstoff führe dazu, daß das Knochenmark kompensatorisch eine größere Zahl von Erythrocyten als normal produziert.

Diese Ansicht wurde von *Bergmann* und *Plesch* bestritten, da sie nachwiesen, daß das Blut bei der Polycythämie eine erhöhte Sauerstoffmenge enthält, auch *Röver* fand im venösen Blut bei Erythrämie eine größere Sauerstoffmenge als normal. Daraus schließt er, daß der Sauerstoff bei der Polycythämie fester an die roten Blutkörperchen

gebunden ist. In der erschwerten Abgabe des Sauerstoffes, die unvermeidlich den Anstoß zur erhöhten kompensatorischen Tätigkeit des Knochenmarkes geben muß, ist Röver geneigt, das Wesen der Krankheit zu erblicken. Die Schlüsse von Röver werden durch rein mathematische Überlegung widerlegt. Wenn das venöse Blut bei der Erythrämie einen erhöhten Gehalt an Sauerstoff enthält, so genügt diese Tatsache noch nicht zur Anerkennung der erschwerten Abgabe von Sauerstoff. Sie wird viel einfacher durch den Umstand erklärt, daß der Prozentgehalt an Sauerstoff die Norm auch im arteriellen Blute bei der Polycythämie übersteigt. Hinzufügen möchten wir, daß in einigen Fällen, so bei Lommel, der Gasaustausch völlig normal war.

Wir sehen also, daß wir keinen sicheren Beweis für die Existenz solcher chemischer Veränderungen im Blute bei der Polycythämie besitzen, die im kausalen Zusammenhang mit der Hyperproduktion von Erythrocyten im Knochenmark stehen könnten.

Wir kommen zu der Frage, ob bei dieser Krankheit irgendwelche morphologische Veränderungen im Blut eintreten, welche eine erhöhte erythroblastische Tätigkeit des Knochenmarkes zur Folge hätten.

Die mikroskopischen Befunde bei der Milz in unserem ersten Falle sprechen zweifellos dafür, daß bei der Erythrämie ein erhöhter Zerfall von Erythrocyten stattfindet. Vor allem möchten wir auf die große Menge von Hämosiderinkristallen hinweisen. Dieses mikroskopische Bild der Milz zeigt die größte Ähnlichkeit, wie wir es bei verschiedenen pathologischen Zuständen finden, welche zu hochgradiger Hämolyse führen, z. B. dem hämolytischen Ikterus.

Für einen erhöhten Zerfall der Erythrocyten spricht auch der bei dieser Krankheit von Abeles und Gordon konstatierte vermehrte Eisengehalt im Urin; statt 1 mg fanden sie 2—3,89 mg.

Alle diese Tatsachen, welche für eine Hämolyse bei der Erythrämie sprechen, haben eine enorme, prinzipielle Bedeutung; sie beweisen, daß die Erythrämie keine Ausnahme in der Reihe der übrigen uns bekannten Blutkrankheiten bildet.

In unseren früheren Arbeiten haben wir öfter betont, daß jede Blutkrankheit mit Zerfall der roten Blutkörperchen im peripheren Blute unter dem Einfluß des in ihm zirkulierenden Giftes beginnt. So wissen wir, daß die Pathogenese der perniziösen Anämie nach den herrschenden Anschauungen in der Hämolyse besteht, und daß die bei dieser Krankheit beobachteten Veränderungen im Knochenmark bis zu einem gewissen Grade eine sekundäre Erscheinung darstellen. Wenn dem so ist, so müssen wir zugeben, daß die Veränderungen im Knochenmark bei der Erythrämie ebenfalls nicht die Ursache der Krankheit sind, sondern, daß sie in bestimmten Maße eine Reaktion auf die vor sich gehende Hämolyse darstellen. Ich möchte betonen, daß, wenn wir bei

perniziöser Anämie und Erythrämie von Knochenmarksveränderungen sprechen, wir nur die erythroblastischen Vorgänge im Auge haben.

Auf den ersten Blick konnte es Verwunderung erregen, daß, ungeachtet der kompensatorischen Tätigkeit des Knochenmarkes als Antwort auf den Zerfall der roten Blutkörperchen im peripheren Blute, in den einen Fällen es zum Schlusse zur Anämie kommt, während in anderen Fällen diese Tätigkeit zur Polyglobulie führt. Dieses erklärt sich bis zu einem gewissen Grade durch die Untersuchungen von *Syllaba*, des gleichen Autors, der den hämolytischen Ursprung der perniziösen Anämie bewies. *Syllaba* führte seine Experimente zuerst an jungen kräftigen Tieren aus. Diesen injizierte er kleine Dosen eines bestimmten Giftes. Er erzielte aber, obwohl es ihm gelang, die Anwesenheit von Bilirubinaemie und Siderosis, resp. Hämolyse bei den verwendeten Tieren nachzuweisen, keine Anämie, sondern gerade das Gegenteil, nämlich eine Vermehrung des Hämoglobins und der Erythrocyten.

Als derselbe Autor ältere und geschwächte Tiere einspritzte, so bekam er bei Anwendung stärkerer Gifte ziemlich schwere Anämien und Milzvergrößerung; außerdem beobachtete er bei einem und demselben Tiere abwechselnd das Stadium der Anämie und der Polyglobulie; seine experimentellen Ergebnisse decken sich bis zu einem gewissen Grade mit dem klinischen Bilde der perniziösen Anämie, bei der, wie bekannt, nicht selten langdauernde Remissionen beobachtet werden. Das Blutbild wird nach *Syllaba* durch das Verhältnis zwischen der Intensität der regeneratorschen Tätigkeit des Knochenmarkes und dem Grad der Zerstörung der roten Blutkörperchen im peripheren Blute bestimmt. Wenn die Bildung der neuen roten Blutkörperchen intensiver vor sich geht als ihre Zerstörung, so tritt die Remission ein.

Die experimentellen Forschungen von *Syllaba* beweisen deutlich, daß die Polyglobulie nicht eine Erscheinung *sui generis* darstellt, sondern eine gemeinsame Pathogenese mit der Anämie hat. Dies wird außerdem durch die in der Literatur bekannten Fälle von hämolytischem Ikterus zusammen mit Polyglobulie bestätigt (*Guinon, Troisier, Mosse* u. a.).

Aber das oben Auseinandergesetzte erklärt uns nicht in genügendem Maße, warum in einigen Fällen das Knochenmark bei seiner kompensatorischen Reaktion auf die Zerstörung der roten Blutkörperchen nicht imstande ist, die Zahl der Erythrocyten im Blute zur Norm zu bringen, während es in anderen Fällen das ganze Defizit deckt und zuweilen sogar mit Überschuß. Auf diese Frage geben die Untersuchungen von *Syllaba* keine Antwort.

Wir vermuten, daß der Unterschied in den Resultaten der kompensatorischen Tätigkeit des Knochenmarkes in der Verschiedenheit der morphologischen Zusammensetzung seiner erythroblastischen Elemente liegt oder, deutlicher gesagt, *im Grade ihrer Embryonalisation*.

Unser Gedanke erscheint besonders bewiesen zu sein vom Standpunkt unserer Theorie der pathologischen Trias, welche ausführlich in unseren früheren Arbeiten niedergelegt wurde. Indem wir den Leser auf diese Arbeiten verweisen, begnügen wir uns hier mit einer kurzen Erklärung der Grundideen der erwähnten Theorie.

Erster Satz ist der, daß der Charakter der Reaktion der Zelle auf die irritierende Wirkung der Gifte vom Grade der Kompliziertheit ihrer biologischen Organisation abhängig ist. Je elementarer (oder einfacher) in der Funktion und chemischen Beschaffenheit der zellige Organismus ist, um so schärfer seine Neigung, mit einer Proliferation zu reagieren. Zellen mit komplizierter biologischer Organisation reagieren vorwiegend mit *Degeneration*. Je komplizierter die Organisation der Zelle ist, um so schwächer die Fähigkeit zur Hyperplasie, um so intensiver sind die degenerativen Veränderungen unter Einfluß von Giften.

Jedes parenchymatöse Organ besteht aus spezifischen Zellen, welche die Funktion erfüllen, die diesem Organe eigen ist, und aus Bindegewebszellen, die das Stroma des Organes bilden. Während die Parenchym- resp. spezifischen oder Spezialzellen- die eine ziemlich komplizierte biologische Organisation besitzen, größtenteils mit Degeneration reagieren, ist bei den Zellen des bindegewebigen Stromas als Typus von elementaren Zellen sowohl nach ihrer chemischen Zusammensetzung als nach ihrer einfachen physiologischen Funktion gerade das Gegenteil der Fall, sie reagieren fast immer mit Hyperplasie. Wenn auf solche Weise die Spezialzellen der parenchymatösen Organe und die Zellen ihres Stromas in bezug auf die biologische Organisation zwei extreme Typen (höhere und niedere) darstellen, so müssen die Mitte zwischen ihnen die Spezialzellen der blutbildenden Organe (Milz, Knochenmark und Lymphdrüsen) darstellen, deren Reaktion auf toxische infektiöse Einflüsse einen *gemischten Charakter hat*. Diese Zellen reagieren bekanntlich auf zweierlei Weise auf irritative Einflüsse: mit Degeneration und Hyperplasie; die letztere überwiegt gewöhnlich.

Zweiter Satz: Die biologische Eigenschaft der Zelle bestimmt nicht nur die Form ihrer Reaktion auf die Giftwirkung, sondern auch den Grad ihrer Empfindlichkeit gegen diese Gifte. Je komplizierter die Organisation der Zelle ist, um so größere Empfindlichkeit zeigt sie gegenüber den verschiedenen Reizungen. Auf solche Weise wird durch den Grad der Kompliziertheit der Organisation der Zelle nicht nur die Form, sondern auch der Zeitpunkt ihrer Affektion bestimmt. Es muß also zugegeben werden, daß auch in bezug auf den Zeitpunkt der Affektion die Spezialzellen der blutbildenden Organe *die Mitte* zwischen den Spezialzellen der parenchymatösen Organe und den Zellen des bindegewebigen Stromas einnehmen. Alles oben Gesagte kann auf folgende Weise zusammengefaßt werden:

Je höher der biologische Wert einer Zelle ist, um so empfindlicher ist sie auf Giftwirkung, und um so weniger neigt sie dazu, mit Proliferation zu reagieren; je elementarer eine Zelle ist, um so größer ihre Neigung zur Proliferation unter Einfluß von toxischen oder infektiösen Einwirkungen.

Dafür müssen diese Kräfte um so intensiver einwirken, diese Zellen zur Teilung zu bringen; kurz, um eine bindegewebige Zelle zur Proliferation zu veranlassen, muß das Toxin größere Kraft entwickeln, als um degenerative Veränderungen in der Spezialzelle der parenchymatösen Organe hervorzurufen. Diese Schlüsse müssen wir in vollem Umfange auf die *embryonalen* Zellen ausdehnen. Jede embryonale Zelle im Vergleich zu der ihr entsprechenden differenzierten Zelle stellt einen weniger komplizierten, resp. mehr elementaren Organismus dar.

Infolgedessen verfügt sie vergleichsweise über geringere Empfindlichkeit für Giftwirkung und zusammen damit über eine schärfer ausgeprägte Neigung zur Hyperplasie; die embryonalen Zellen nähern sich im Grade der Empfindlichkeit auf Giftwirkung und in der Form ihrer Reaktion auf diese Gifte den elementaren Zellen, d. h. Zellen mit einfacher biologischer Organisation. Diese Annäherung zeigt sich natürlich um so schärfer, je mehr die embryonale Zelle sich von der ihr entsprechenden differenzierten Mutterzelle entfernt, die den Ausgangspunkt des Proliferationsprozesses darstellt. Wenn eine reife Zelle, die ihre Entwicklung vollendet hat, sich teilt, so bekommt man als Resultat dieser Teilung 2 Zellen, die der Mutterzelle nicht ganz ähnlich sind. Jede Tochterzelle gleicht der Mutterzelle mit einem *Minus*, das sie bei weiterer Reifung ergänzt. Die Tochterzelle unterscheidet sich bis zu ihrer völligen Reife dadurch, daß sie als weniger differenzierte, also mehr elementare Zelle, geringere Empfindlichkeit zeigt gegen die Giftwirkung, welche die Teilung der Mutterzelle veranlaßt hat; daher bedarf es augenscheinlich einer stärkeren Giftwirkung, um sie zur Teilung zu bringen. Dagegen muß sie eine intensivere Fähigkeit zur Proliferation aufweisen.

Ausgehend von den 2 oben ausgeführten Grundsätzen können wir uns a priori den konsequenten Gang vorstellen der verschiedenen zelligen Systeme im Organismus beim Eindringen von irgendwelchen Giften ins Blut. Vor allem werden sicherlich die Spezialzellen der parenchymatösen Organe betroffen (*Degeneration*), nachdem die Spezialzellen der lymphoiden Organe (*Degeneration und Hyperplasie*), dann geht die Reihe auf das bindegewebige Stroma der Organe über, das dabei *stets hyperplastisch wird*. Dieses ist das Schema, das wir seinerzeit als *pathologische Trias* bezeichneten, und nach diesem reagiert unser Körper auf alle toxischen oder infektiösen Einflüsse.

Wir wissen, daß bei allen akuten Infektionskrankheiten die spezifischen Zellen der parenchymatösen Organe degenerative Veränderungen

erleiden (trübe Schwellung, fettige Degeneration), anders ausgedrückt, bei jeder akuten Infektionskrankheit zeigt sich vor allem das *erste Stadium* der pathologischen Trias. Bei ernsterer Infektion beschränkt sich der Prozeß nicht darauf allein; gewöhnlich finden wir dabei Milzvergrößerung; letztere ist anfangs bedingt durch Hyperämie und nachdem durch Degeneration und Hyperplasie der Parenchymzellen; die bezeichneten Veränderungen im Parenchym der Milz gehören bereits ins Gebiet *des zweiten Stadiums* der pathologischen Trias; dazu gehörte auch die entsprechende Affektion des Knochenmarkes und der Lymphdrüsen; die Lymphdrüsen hyperplasieren sehr oft bei den verschiedenen Infektionskrankheiten. Die Hyperplasie kommt sicher öfter vor, als sie nach außen in Erscheinung tritt, denn die Schwan- kungen im Umfange der Lymphdrüsen sind dem Auge weniger zugänglich als die Größenveränderungen der Milz; während Vergrößerung der Milz um 10 oder 20% auf den ersten Blick zu bemerken ist, entgehen entsprechende Vergrößerungen der Lymphdrüsen leichter der Aufmerksam- keit des pathologischen Anatomen.

Was das Knochenmark anbelangt, so zeigten zahlreiche Unter- suchungen, daß in der Norm das Fettmark der Diaphysen der Röhren- knochen bei verschiedenen Infektionskrankheiten in Lymphoidmark umgewandelt wird.

In denjenigen Fällen, bei denen das infektiöse Agens besonders stark einwirkt, oder wenn die Erkrankung chronisch ist, kann es zum *dritten Stadium* der pathologischen Trias kommen. Bekanntlich treten nach schweren Infektionskrankheiten nicht selten *interstitielle* Ver- änderungen in den verschiedensten Organen auf (Myokarditis, Leber- cirrhose, interstitielle Nephritis u. a.). Jene Konsequenz in der Affektion der verschiedenen Cellularsysteme, welche wir eben bemerkten, findet auch bei Erkrankungen des Blutes statt.

Das Blut enthält ebenso wie die parenchymatösen Organe zweierlei Zellarten: Die einen, welche größtenteils auf die Wirkung der Gifte mit Degeneration und darauffolgendem Zerfall reagieren, sind die Erythro- cyten; die anderen Zellen, welche ähnlich dem interstitiellen Stroma der Organe mit Hyperplasie reagieren, sind die Leukocyten; ebenso, wie bei der Affektion eines beliebigen parenchymatösen Organes, zunächst eine Degeneration seiner Spezialzellen eintritt, leiden bei einer Affektion des Blutes vor allem die Erythrocyten, welche im Vergleich mit den Leukocyten als höher differenzierte Zellen erscheinen, und zwar durch komplizierte chemische Zusammensetzung und physiologische Funktion; sie sind den verschiedenen Degenerationsprozessen unterworfen, die zu ihrem Zerfall führen; diese Erscheinungen entsprechen sicherlich völlig dem, was wir als erstes Stadium der pathologischen Trias bezeichneten. Die Folgen der Degeneration der Erythrocyten sind nicht immer sichtbar,

da oft die quantitative Abnahme durch die kompensatorische Tätigkeit des Knochenmarkes, die sich in einer erhöhten Proliferation von Normoblasten äußert, verdeckt wird. Bei zunehmender Stärke des Giftes wird gewöhnlich das zweite Stadium der Trias erreicht, d. h. die Affektion der blutbildenden Organe, im speziellen des Knochenmarkes; letzteres wird sichtbar durch Umwandlung des Fettmarkes der Diaphysen der Röhrenknochen in Lymphoidmark. Diese Umwandlung findet bei der Mehrzahl der uns bekannten Blutkrankheiten statt (perniziöse Anämie, Leukämie u. a.).

Andererseits wissen wir, daß die lymphoide Umwandlung des Fettmarkes, sowie die Milzvergrößerung oft Zeichen einer irgendwann durchgemachten mehr oder weniger ernsten Infektionskrankheit sind.

Welcher Unterschied besteht nun zwischen der lymphoiden Hyperplasie des Knochenmarkes nach durchgemachtem Typhus oder Malaria und der gleichen Hyperplasie des Knochenmarkes bei Pseudoleukämie?

Bei der letzteren, sehr schweren Krankheit kann man die Ursache keineswegs in den Blutveränderungen erblicken, da bei der Pseudoleukämie sehr oft die Zahl der Erythrocyten keine Abweichung von der Norm bietet und ebenso die leukocyitären Elemente oft keine wesentlichen Veränderungen aufweisen; es drängt sich unwillkürlich die Frage auf, warum denn dann die Pseudoleukämie eine so schwere Erkrankung darstellt, die mit Kachexie einhergeht und zum Tode führt. Wir kommen augenscheinlich zu dem Schlusse, daß der pathologische Zustand des Organismus bei der erwähnten Krankheit nicht durch die Veränderungen des Blutes, sondern durch die hyperplastischen Erscheinungen in den blutbildenden Organen bedingt wird; andererseits aber wissen wir, wie gesagt, daß nach gewissen Infektionskrankheiten Spuren in Form von vergrößerter Milz und von lymphoider Umwandlung des Fettmarkes zurückbleiben ohne besondere Störung in den Lebensfunktionen. Diese Kranken, welche Typhus, Recurrens, Malaria durchgemacht haben, die infolgedessen eine lymphoide Umwandlung des Knochenmarkes zeigen, fühlen sich dessen ungeachtet wohl und erreichen oft ein hohes Alter. Wir können uns die Sache so erklären, daß die Milzvergrößerung nach überstandenen Infektionen nie einen solchen Grad erreicht, wie bei der Pseudoleukämie, daß also der Schwerpunkt in dem Umfange der vergrößerten Milz liegt. Aber diese Überlegung ist nicht anwendbar bei den Fällen der *myelogenen Pseudoleukämie*, welche von lymphoider Umwandlung des Fettmarkes der Knochen begleitet ist, bei der aber keine Vergrößerung der Lymphdrüsen und der Milz eintritt.

Es bleibt also die Frage offen, worin der Unterschied zwischen den Veränderungen des Knochenmarkes nach Infektionskrankheiten und den Veränderungen desselben Organes bei der myelogenen Pseudoleukämie liegt. Warum stört in den ersteren Fällen die lymphoide

Umwandlung des Fettmarkes den normalen Zustand des Organismus nicht und warum tritt im zweiten Falle eine bösartige Kachexie ein?

Es bleibt nichts anderes übrig, als die Annahme, daß der *gesuchte Unterschied in der Verschiedenheit der Intensität des Proliferationsprozesses in dem einen und dem anderen Falle liegt*. Weiter oben wiesen wir schon darauf hin, daß, wenn eine reife Zelle sich teilt, zwei Zellen resultieren, die der Mutterzelle nicht völlig ähneln, und daß jede Tochterzelle der Mutterzelle mit einem *Minus* gleicht, das bei der weiteren Entwicklung ausgeglichen wird. Wenn die Stärke des Giftes in bestimmten Grenzen bleibt, geht die Proliferation der Parenchymzellen der blutbildenden Organe in mäßigem Tempo vor sich und die Tochterzellen haben genügend Zeit für die völlige Entwicklung. Wenn aber die toxische Ursache *progressiv* wächst, die Tochterzellen keine Zeit zur Entwicklung bis zur Stufe der Mutterzellen haben, und ohne völlig reif zu werden, ohne das *Minus* zu ergänzen, sich ihrerseits wieder teilen, so erscheint als Resultat dieser Teilung eine neue Generation von Zellen, welche ein noch größeres Minus im Vergleich zu der ursprünglichen Mutterzelle zeigen, als die Zellen der vorhergehenden Generation. Auf solche Weise resultiert bei der *progressiven* Zunahme der Giftstärke eine progressive Entfernung vom Typus der ursprünglichen Mutterzellen in einer langen Reihe von Generationen, bei denen jede folgende Generation sich von der vorhergehenden dadurch unterscheidet, daß bei der Entstehung des Proliferationsprozesses ihrerseits eine größere Giftstärke nötig ist, als zur Proliferation der letzteren. Jede folgende Generation in der erwähnten Reihe ist von der ursprünglichen Mutterzelle weiter entfernt und besteht folglich aus mehr embryonalen Zellen, d. h. solchen, welche mehr elementare biologische Organisation haben. Sie reagiert also auf das Gift der entsprechenden Stärke mit einer intensiveren proliferativen Tätigkeit, als die Zellen der ihr vorangehenden Generation.

Es ist also nach den obigen Ausführungen nicht schwer zu erraten, worin der Unterschied in den lymphoiden Organen nach Infektionskrankheiten einerseits und bei Blutkrankheiten andererseits besteht.

Dem Anschein nach haben die giftigen Ursachen der Infektionskrankheiten, nach denen man nicht selten eine Hyperplasie der Milz und des Knochenmarkes findet, nicht solche Kraft, um einen Proliferationsprozeß einigermaßen durchzuführen; infolgedessen haben die Produkte der Proliferation jedesmal Zeit, bis zur Stufe der Mutterzellen zu reifen und in den hyperplastischen blutbildenden Organen wird auf solche Weise der biologisch-histologische Typus der Zellen erhalten, die normalerweise das Parenchym dieser Organe bilden.

Es kommt also in diesen Fällen nicht bis zur *Embryonalisation* der Zellen, welche augenscheinlich erst bei einer gewissen Höhe des Proliferationsprozesses beginnt.

Es muß hinzugefügt werden, daß die embryonalen Zellen für den Körper keine indifferenten Elemente darstellen; ihre Bösartigkeit nimmt dabei zu, je mehr ihr embryonaler Charakter ausgesprochen ist.

Im Gegensatz zu den Giften der Infektionskrankheiten, haben die Gifte der bekannten schweren Blutkrankheiten die Eigenschaft, in den lymphoiden Organen eine erhöhte Proliferationstätigkeit hervorzurufen, wobei die Parenchymzellen *entdifferenziert* werden. Die Proliferationsprodukte entfernen sich allmählich vom Typus der differenzierten Zellen, die den Ausgangspunkt des Prozesses bilden und bekommen *embryonale* Eigenschaften, die mit jeder weiteren Generation verstärkt werden; kurz mit jeder Generation erhöht sich die Bösartigkeit dieser Zellen. Das *embryonalisierte Parenchym der blutbildenden Organe ist die Hauptursache der Kachexie*, welche diese Blutkrankheiten begleitet.

Es gibt 2 Erklärungen für diese Tatsache: Es ist möglich, daß die Bösartigkeit des embryonalisierten Parenchyms durch die Vergiftung des Körpers mit Giften bedingt wird, welche von den embryonalen Zellen produziert werden.

Andererseits ist die Erklärung möglich, daß die blutbildenden Organe mit dem embryonalisierten Parenchym nicht in der Lage sind, ihre uns bekannten oder unbekannten Funktionen zu erfüllen und daß der Ausfall dieser Funktionen schwere Störungen in der Lebenstätigkeit des Organismus hervorruft.

Es ist uns jetzt nach dem oben ausgeführten verständlich, warum die Pseudoleukämie (Aleukämie) ungeachtet der bei ihr oft fehlenden ernstesten Abweichungen von der normalen Blutbeschaffenheit, eine Krankheit darstellt, die von Kachexie begleitet ist, und zum Tode führt.

Zusammen damit tritt auch deutlich der Unterschied hervor, welcher die blutbildenden Organe nach Infektionskrankheiten in bezug auf die biologische Organisation ihrer Zellen, von dem Zustand derselben Organe bei Blutkrankheiten allgemein und bei der Pseudoleukämie im speziellen trennt.

Die hauptsächlich charakteristische Besonderheit der Blutkrankheiten besteht darin, daß bei ihnen das zweite Stadium der pathologischen Trias eine sehr bedeutende Entwicklung erreicht; dies ist vor allem auf die Pseudoleukämie anwendbar, welche sich dadurch auszeichnet, daß bei ihr die Embryonalisation des Parenchyms der blutbildenden Organe sehr scharf ausgeprägt ist.

Die Pseudoleukämie bildet den Kern der Hämatologie; sie bildet eigentlich die Grundkrankheit; alle übrigen uns bekannten klinischen Formen der Blutkrankheiten sind nur ihre *Derivate*; die Embryonalisation der lymphoiden Organe, die bei der Pseudoleukämie stattfindet, bildet einen besonderen spezifischen Status des Organismus, der von einer ganzen Reihe von Spezialsymptomen, wie Kachexie, Neigung zur

hämorrhagischen Diathese und anderen begleitet ist; da die Embryonalisation des Parenchyms der blutbildenden Organe sich in verschiedenen Graden ausdrückt, so ist es verständlich, daß er in den Grenzen der Pseudoleukämie eine ganze Reihe von Abstufungen gibt, die den allmählichen Übergang von den weniger bösartigen zu den stärker bösartigen Formen dieser Krankheit bilden.

Wir sind nicht in der Lage pathologisch-anatomisch diese Abstufungen zu unterscheiden, da die gegenwärtige mikroskopische Technik uns nicht die Möglichkeit gibt, die einzelnen Generationen der embryonalen Zellen zu unterscheiden; aber klinisch können wir dies bis zu einem gewissen Grade, und zwar deswegen, weil die Embryonalisation des Parenchyms der blutbildenden Organe sich gewissermaßen in der Leukopoese widerspiegelt. Der leukocytaire Bestand des Blutes bei der Aleukämie gibt ein ziemlich buntes Bild, zugleich mit der mehr oder weniger starken *absoluten* neutrophilen Leukocytose begegnen wir auch *relativer* neutrophiler Leukocytose; außerdem findet man nicht selten eine *Leukopenie*, die eine Neigung zur Veränderung der leukocytairen Formel im Sinne einer relativen Lymphämie oder Myelämie zeigt. Jeder leukocytairen Zusammensetzung entspricht ein bestimmter Grad der Embryonalisation des Parenchyms der lymphoiden Organe. Daher ist die Frage sehr interessant, wie die Veränderung der normalen Leukocytose bei der Pseudoleukämie vor sich geht. Wenn wir Gelegenheit haben einen Kranken mit Pseudoleukämie längere Zeit zu beobachten, so tritt der konsequente Gang der Veränderungen der normalen Leukocytose sehr deutlich hervor. Derartige Beobachtungen zeigen, daß die Proliferation der Parenchymzellen der lymphadenoiden Organe zu allererst sich im Auftreten einer *absoluten neutrophilen Leukocytose* äußert. Mit der weiteren Entwicklung des Proliferationsprozesses, der zur Embryonalisation bzw. zur Entdifferenzierung des Parenchyms der erwähnten Organe führt, wird die normale Leukopoese insofern unterbrochen, als die Fähigkeit des Organismus, mit Leukocytose zu reagieren, schwächer wird; die Gesamtzahl der Leukocyten im Blute fällt; sie nähert sich der Norm; es ist dies aber nicht mehr die Norm, welche vor dem Beginne der Krankheit bestand, weil prozentual die polymorphkernigen Neutrophilen erhöht bleiben, kurz, die absolute neutrophile Leukocytose wird durch eine relative ersetzt. Die Gesamtzahl der Leukocyten im Blute kann auch unter die Norm sinken, d. h. es bildet sich eine *Leukopenie* aus. Die angeführten Arten der Abweichung von der normalen Leukopoese haben in der Hauptsache quantitativen Charakter; die normale Leukopoese wird unterbrochen, die pathologischen Prozesse in den blutbildenden Organen erreichen noch nicht die Intensität, bei der statt eines atrophierenden normalen Prozesses der Produktion von Leukocyten ein *neuer* Typ der Leukopoese sich aus-

zubilden beginnt. Bei der weiteren Verstärkung des Giftes kann die Leukopenie einige Zeit bestehen bleiben, aber es beginnt bereits eine *qualitative* Veränderung der leukocytären Blutzusammensetzung in irgendeiner bestimmten Richtung sich zu zeigen (im Sinne einer Lymphämie oder Myelämie). Hier haben wir wohl schon einen *neuen* Typ der Leukopoese; nicht selten wird die Sache darauf nicht beschränkt.

Der neue Typ fängt an, intensiver zu werden; die Leukopenie mit der relativen Lymphämie oder Myelämie wird durch die Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen ersetzt, die sich allmählich der Norm nähert; die normale Zahl kann sogar überschritten werden, so daß ein Blutbild entsteht, wie man es als *leukämisch* zu bezeichnen pflegt.

Die eben vorgelegte hämatologische Klassifikation der Pseudoleukämie dient nicht nur als Beweis der Buntheit der leukocytären Zusammensetzung des Blutes bei dieser Krankheit, sondern sie gibt auch in konsequenter Reihenfolge alle Veränderungen wieder, welche die normale Leukopoese erleidet, wenn sie statt der hyperplastischen Prozesse, welche sich im Parenchyme der blutbildenden Organe abspielen, allmählich pathologisch wird.

Die Pseudoleukämie umfaßt in sich auf solche Weise eine ununterbrochene Kette von klinischen Formen; als äußere Glieder dieser Kette erscheinen einerseits die Formen mit der absoluten neutrophilen Leukocytose, andererseits Formen, die mit leukämischer Blutbeschaffenheit einhergehen. Jedes folgende Glied unterscheidet sich von dem vorangehenden nicht nur durch die leukocytäre Zusammensetzung des Blutes, sondern auch dadurch, daß das Parenchym der blutbildenden Organe *entdifferenziert* erscheint; ihre Zellen sind in höherem Grade embryonal und mehr entfernt von der ersten Mutterzelle, die als Ausgangspunkt des Proliferationsprozesses diente. Die Abweichung im klinischen Bilde der Pseudoleukämie wird nicht nur von seiten der leukocytären Blutbeschaffenheit beobachtet, sondern auch im *Verhältnis der Zahl der Erythrocyten*; dies ist auch verständlich, wenn in Betracht gezogen wird, daß bei der Hyperplasie der blutbildenden Organe in den Proliferationsprozeß nicht nur die farblosen Zellen des Parenchyms dieser Organe, sondern auch die hämoglobinhaltigen mit einbezogen werden. Die kernhaltigen Erythrocyten, d. h. die *Normoblasten* stellen den normalen Bestandteil des Parenchyms des Knochenmarkes dar. Im Verhältnis zum reifen, kernlosen Erythrocyten, ist der Normoblast eine embryonale Zelle mit relativ niedrigerer Organisation; daher reagiert er auf Gifte mit Proliferation zum Unterschied von den Erythrocyten, die mit Degeneration reagieren. Im Vergleich mit den farblosen Zellen des Knochenmarkes stellen die Normoblasten eine kompliziertere Organisation dar, schon wegen der komplizierteren chemischen Zusammensetzung; sie stehen in dem Maße biologisch höher, als die

Erythrocyten höher organisierte morphologische Elemente sind, als die farblosen Zellen des Blutes.

Die Normoblasten müssen also als kompliziertere zellige Organismen eine höhere Empfindlichkeit auf Giftwirkung zeigen, als die farblosen Zellen des Parenchyms der blutbildenden Organe, speziell des Knochenmarkes. Nur die Form der Reaktion auf toxische Einflüsse ist bei beiden dieselbe, nämlich die *Proliferation*.

Unter dem Einflusse der toxischen oder infektiösen Momente teilen sich die Normoblasten und je nach der Giftstärke bildet sich eine ganze Reihe Generationen von Erythroblasten, die in verschiedenem Grade entdifferenziert sind. Die jetzige mikroskopische Technik gibt uns freilich nicht die Möglichkeit, unter dem Mikroskop die einzelnen Generationen der Normoblasten zu unterscheiden. Wir können nur die Hauptetappen dieses Entdifferenzierungsprozesses erkennen. Das sind die Normoblasten, Megaloblasten und die farblosen Stammformen der Normoblasten, d. h. lymphoide Zellen mit dem ihnen eigenen Kern (*Erythrogonie Pappenheim*), die ihrerseits von den *Lymphoidocyten* (Myeloblast *Naegeli*) abstammen und in welche sie durch weitere Entdifferenzierung übergehen können.

Alle die oben angeführten Überlegungen geben uns den Schlüssel zum richtigen Verständnis in die Hand für alle Erscheinungen, welche bei den Blutkrankheiten stattfinden. Wenn im Blute Gift zirkuliert, demgegenüber das Blut nicht indifferent ist, so beginnt nach unserer Vorstellung über die pathologische Trias die Reaktion bei den parenchymatösen Elementen des Blutes, zu denen wir die roten Blutkörperchen zählen; die letzteren analog den Parenchymzellen der anderen Organe reagieren mit Degeneration und folgendem Zerfall (erstes Stadium der pathologischen Trias). Der Zerfall der Erythrocyten gibt für gewöhnlich den Anstoß zur kompensatorischen Tätigkeit der erythroblastischen Elemente des Knochenmarkes, so daß der Verlust der roten Blutkörperchen ergänzt wird; durch diese kompensatorische Tätigkeit des Knochenmarkes bleibt uns bei den verschiedenen Prozessen der stattfindende Zerfall der roten Blutkörperchen verborgen. Dies kommt nur bei sehr geschwächten und infolge der ungünstigen Lebensweise stark erschöpften Personen nicht zustande. In solchen Organismen sind alle Funktionen geschwächt und darunter natürlich auch die Fähigkeit des Knochenmarkes zur kompensatorischen Tätigkeit.

In diesen Fällen wird die unter dem Einfluß irgendeines krankhaften Agens zustande gekommene Zerstörung der roten Blutkörperchen durch die regenerative Tätigkeit des Knochenmarkes nicht verdeckt, und wir erhalten eine *Anämie* des Typus der sog. *einfachen Anämien*. Man muß annehmen, daß bei allen Infektionskrankheiten die Erythrocyten ähnlich den Parenchymzellen aller Organe nicht verschont

bleiben; wenn wir im Verlaufe dieser Krankheiten relativ selten eine Anämie antreffen, so liegt die Ursache vor allem in der oben erwähnten kompensatorischen Tätigkeit des Knochenmarkes.

Bei mehr oder weniger ernsten Infektionskrankheiten wird der Prozeß selten auf das *erste* Stadium der pathologischen Trias beschränkt. Gewöhnlich kommt es zum zweiten Stadium, d. h. zur Hyperplasie der lymphoiden Organe und darunter auch des Knochenmarkes; es proliferieren hier außer den farblosen Zellen auch die Normoblasten.

Wir nehmen an, daß die Proliferation der letzteren infolge der erhöhten Empfindlichkeit für Gifte zuerst vor sich geht; dies wird durch eine höhere Organisation bedingt. Auf solche Weise muß zwar bei schwereren Infektionskrankheiten ein erhöhter Zerfall von roten Blutkörperchen erwartet werden, sie werden aber doch nicht von einer Anämie begleitet, da in diesen Fällen 2 Faktoren wirksam sind, die das Defizit der Erythrocyten decken.

Dies ist 1. die kompensatorische Tätigkeit des Knochenmarkes und 2. die Proliferation der Normoblasten, die unter dem Einflusse des gleichen Giftes vor sich geht, das im Blute den Zerfall der Erythrocyten bedingt.

Es kann aber die Kombination der 2 oben erwähnten Faktoren in ihren Resultaten viel weiter gehen als bis zur Deckung des Defizites und es kann sogar die Erscheinung der Polyglobulie hervorgerufen werden.

Diese Annahme ist im Einklange mit den Versuchsergebnissen von *Syllaba*, der den Tieren Gifte injizierte; ungeachtet der Hämolyse fand er gleichzeitig eine Vermehrung des Hämoglobins und der Erythrocyten.

Auch die Versuche von *Ritz* entsprechen diesen Befunden. Dieser Autor erzeugte bei Tieren Anämie z. T. durch wiederholte Blutentziehung, z. T. durch Phenylhydracinvergiftung. Es ergab sich dabei, daß bei Vergiftungen die Regeneration der roten Blutkörperchen schneller vor sich ging, als nach den Blutentziehungen. Dies ist verständlich. Nach der Blutentziehung wirkt nur *ein* Faktor zur Deckung des Verlustes der roten Blutkörperchen und zwar die kompensatorische Tätigkeit des Knochenmarkes; bei den Vergiftungen kommt dazu noch die Proliferation der Normoblasten im Knochenmarke und zwar unter *unmittelbarer* Wirkung des Giftes, wenn seine Intensität dazu ausreicht, um den Prozeß bis zum zweiten Stadium der pathologischen Trias zu bringen, d. h. bis zur Hyperplasie der lymphoiden Organe, speziell des Knochenmarkes.

Wenn die Krankheit das zweite Stadium der pathologischen Trias erreicht, so proliferieren außer den Normoblasten auch die farblosen Parenchymzellen dieser Organe.

Für gewöhnlich spielt sich die Proliferation in bestimmten Grenzen ab. Die Proliferationsprodukte erreichen die Reife der Mutterzellen, wodurch der biolo-histologische Typ des Parenchyms der blutbildenden Organe keine quantitative Veränderung erleidet; kurz so eine Hyperplasie der blutbildenden Organe führt zu keiner ernsten Störung im Organismus.

Dies ist aber nicht der Fall bei allen uns bekannten speziellen Blutkrankheiten; die Gifte, welche diese Krankheiten hervorrufen, unterscheiden sich von den anderen Giften dadurch, daß sie im zweiten Stadium der pathologischen Trias den Proliferationsprozeß von seiten des Parenchyms der lymphoiden Organe bedeutend *stärker* erzeugen. Hier erscheinen nach Zellgenerationen, welche die Reife der Mutterzellen erreichen, als Resultat des progressiv erhöhten Proliferationsprozesses, solche Generationen, die dermaßen entdifferenziert sind, d. h. so stark vom Typus der normalen Parenchymzellen der lymphoiden Organe entfernt sind, daß die Rückkehr zu diesen unmöglich erscheint; das Parenchym der blutbildenden Organe erscheint embryonalisiert, wodurch der *kachektische Status* entsteht, der bei Pseudoleukämie und Leukämie ausgebildet ist. Bei diesen Krankheiten proliferieren in den erwähnten Organen selbstredend sowohl die farblosen Zellen, als die hämoglobinhaltigen. *Nur für die farblosen Zellen liegt die Grenze zur Embryonalisation näher als für die hämoglobinhaltigen.*

Während die Embryonalisation der farblosen Zellen zur allmählichen Veränderung der Leukopoese bis zum Erscheinen der leukämischen Blutbeschaffenheit führt, kommt es durch die Embryonalisation der Normoblasten zur Anämie.

Die Erythroblasten, die unter dem Einfluß des kompensatorischen Impulses und unter dem unmittelbaren Einfluß des im Blut zirkulierenden Giftes proliferieren, indem sie *entdifferenziert* werden, verlieren die Fähigkeit, die Reife eines normalen Normoblasten zu erreichen.

Unter diesen Bedingungen wird die Regeneration des Blutes gestört und dann äußert sich sehr deutlich das Resultat der unmittelbar zerstörenden Wirkung des Giftes auf die roten Blutkörperchen.

Da für die farblosen Zellen und die Erythroblasten die Grenze, jenseits derer die Embryonalisation beginnt, nicht auf gleicher Stufe steht, so ist es leicht erklärlich, warum bei der Pseudoleukämie und Leukämie sehr oft die Zahl der Erythrocyten nicht von der Norm abweicht. Im Gegenteil, in den Fällen, in denen die Proliferation der Normoblasten sich der erwähnten Grenze nähert, ohne sie zu überschreiten, muß eine erhebliche Zahl von Erythroblasten resultieren, welche die Fähigkeit nicht verloren haben, die Reife eines gewöhnlichen Normoblasten zu erreichen, es muß also unvermeidlich als Folge davon die *Polyglobulie* erscheinen.

Als Beispiel für Kombination von Leukämie und Polyglobulie können die von *Blumenthal* und *Winter* beschriebenen Fälle dienen.

Im Falle *Blumenthal* fanden sich 11 430 000 Erythrocyten und 16 000 Leukocyten, unter letzteren 36% neutrophile Myelocyten und 9% Mastzellen. Im Falle *Winter* haben die Leukocyten die Zahl 23 000 erreicht, unter diesen bis zu 30% neutrophile Myelocyten.

Wir sehen also, daß bei der Erythrämie die Polyglobulie nur ein einziges Symptom darstellt, daß aber das Wesen der Krankheit in den meisten Fällen die Aleukämie (Pseudoleukämie) in den selteneren Fällen die Leukämie bildet.

Für diese Anschauung spricht die Krankengeschichte unseres zweiten Falles; bei diesem Kranken beobachteten wir die Erscheinungen einer hämorrhagischen Diathese lange vor der Polyglobulie. So hatte er im Jahre 1906 eine *Lungenblutung* und im Sommer 1909 eine kolossale *Magenblutung*. Die Blutuntersuchung 6 Monate nach der letzteren Blutung ergab keine Vermehrung der roten Blutkörperchen. Die Polyglobulie wurde erst $2\frac{1}{2}$ Jahre später konstatiert, die Milzvergrößerung trat erst 1910 in Erscheinung.

Es ist klar, daß die Neigung zu Blutungen in der Zeit vor 1910 durch die hyperplastischen Zustände der blutbildenden Organe, vorwiegend des Knochenmarkes, bedingt wurde und daß der Kranke bis zum Erscheinen der Polyglobulie und Splenomegalie das hatte, was wir früher unter dem Namen myelogene Pseudoleukämie verstanden haben. Mit der Zeit, infolge Vergrößerung der Intensität des giftigen Ursprunges, hat sich der hyperplastische Prozeß in den blutbildenden Organen, speziell in der Milz verstärkt, und die damit im Zusammenhang stehende verstärkte Proliferation der Normoblasten ergab die Polyglobulie.

Aus alle dem können wir den Schluß ziehen, daß die Polyglobulie ein Symptom der Pseudoleukämie und der Leukämie sein kann, im selben Maße, wie die Anämie, die nicht selten die schweren und akuten Fälle dieser Krankheiten begleitet.

Die Anämie tritt bei der Pseudoleukämie und Leukämie dann auf, wenn der Embryonalisationsprozeß von den farblosen Zellen auf die erythroblastischen Elemente des Knochenmarkes sich ausdehnt. In solchen Fällen kommt es zur Entdifferenzierung der Normoblasten; es erscheinen Erythroblasten mit stärker ausgeprägtem embryonalen Charakter. Unter diesen Bedingungen wird natürlich die Reifung der Produkte der Proliferation bis zur Stufe der mütterlichen Normoblasten, die den Ausgangspunkt des Proliferationsprozesses bildeten, bedeutend erschwert.

Die Regeneration der roten Blutkörperchen wird unterbrochen und die zerstörende Wirkung des im Blute zirkulierenden Giftes tritt

plastisch als mehr oder weniger scharfe Herabsetzung der Zahl der Erythrocyten zutage.

Wenn unsere Ansicht über Erythrämie als Pseudoleukämie richtig ist, so müssen wir nach dem oben ausgeführten a priori die Möglichkeit der Umwandlung der Polyglobulie in Anämie zugestehen. Dies kann dann möglich sein, wenn die Giftstärke im Verlaufe der Krankheit um so viel größer wird, das Entdifferenzierung der proliferierten Normoblasten hervorgerufen wird.

Als glänzende Bestätigung unserer Annahme kann die Beobachtung *Rosins* dienen. Dieser Autor publizierte einen Fall von Polycythämie, in dem die Zahl der Erythrocyten von 10 Millionen auf 3,5 Millionen sank. Dieser Fall ist noch dadurch ausgezeichnet, daß die Entwicklung der Anämie von einer starken Leukocytose begleitet wurde (bis zu 52 000); unter den Leukocyten fanden sich 12% eosinophile, 4% Mastzellen, sowie Myelocyten. Hier kann man also mit größerem Recht von einer leukämischen Blutbeschaffenheit, als von einer Leukocytose sprechen.

Man muß annehmen, daß im Falle *Rosin* eine Erhöhung der Giftstärke stattfand, welche eine Entdifferenzierung der Normoblasten hervorrief; als Folge davon trat eine Anämie auf. Die verstärkte Wirkung des Giftes beschränkt sich nicht auf die hämoglobinhaltigen Zellen, sondern dehnte sich auch auf die farblosen Zellen des Parenchyms der blutbildenden Organe aus, indem sie ihre Embryonalisation bis zum Grade des Auftretens von einer leukämischen Blutzusammensetzung verstärkte.

Zu Gunsten der Annahme, daß die Erythrämie in den meisten Fällen nichts anderes als eine Pseudoleukämie darstellt, spricht die Tatsache, daß bei ihr die gleichen Veränderungen der Leukopoese beobachtet werden, wie bei der letzteren und zwar in der gleichen Reihenfolge. Vor allem begegnen wir hier einer absoluten *neutrophilen Leukocytose*, welche mit einer *Lymphopenie* einhergeht.

Dies fand sich bei unserem ersten Kranken. Die Leukocytose erreicht bei der Erythrämie zuweilen kolossale Dimension. Im Falle *Rubinstein* erreichte die Zahl der Leukocyten im Blute bis zu 157 000 und im Falle *Weinbrand* bis zu 54 000. So eine Leukocytose stellt eine Erscheinung dar, die der Polyglobulie völlig ähnlich ist. Wenn die Polyglobulie das Resultat der erhöhten Proliferation der Normoblasten darstellt, aber ohne ihre Embryonalisation, so wird die enorme Leukocytose durch erhöhte Hyperplasie der Myelocyten bedingt, wobei die Giftstärke nicht so groß ist, um in der Lage zu sein, zu verhindern, daß die Produkte der Teilung der Myelocyten die Reife bis zum Grade der polynucleären neutrophilen Leukocyten erreichen.

In diesem und jenem Falle haben wir es mit einer Proliferation an der *Oberfläche* und nicht in der Tiefe zu tun.

Kurz, in den Fällen der Erythrämie mit kolossaler Leukocytose wie im Falle *Rubinstein*, wird der Proliferationsstyl, wenn man sich so ausdrücken darf, streng in der ganzen Linie erhalten, d. h. sowohl in der erythroblastischen, als in der leukoblastischen Sphäre. Als unbedingte Voraussetzung zur Proliferation *in der Tiefe* erscheint das *progressive* Anwachsen der Giftstärke; denn, je embryonaler eine Zelle ist, d. h. je mehr sie sich von der ursprünglichen Mutterzelle entfernt, eine um so größere Giftstärke ist nötig, um sie zur Teilung zu veranlassen.

Wenn aber bei der Teilung der Zellen die Stärke des Giftes zwar anwächst, aber doch nicht dermaßen, um die Produkte der Teilung ihrerseits wieder zur Teilung zu veranlassen, so geht eine erhöhte Proliferation nicht in der Tiefe, sondern an der Oberfläche vor sich, d. h. die Teilungsprodukte fangen an, reif zu werden, statt daß sie sich weiter teilen und die Erhöhung der Proliferation äußert sich bloß in der vermehrten Zahl der Zellen, der gegebenen Generation.

Außer einer *absoluten* neutrophilen Leukocytose bei der Erythrämie begegnet man noch einer *relativen* neutrophilen Leukocytose, wie dies auch bei unserem *zweiten Patienten* der Fall war. Daß die Erythrämie von einer leukämischen Blutzusammensetzung begleitet sein kann, beweisen die oben zitierten Fälle von *Blumenthal* und *Winter*; solche Fälle werden dadurch erklärt, daß die Grenze, bei der die Zellproliferation zur Embryonalisierung führt, für die farblosen Zellen des Parenchyms der blutbildenden Organe *näher* liegt, als für ihre erythroblastischen Elemente. Es ist also auf diese Weise eine Kombination möglich, bei welcher das Gift einer bestimmten Stärke zur Entdifferenzierung der farblosen Zellen genügt, zu gleicher Zeit aber ungenügend ist zur Embryonalisation der unter seinem Einflusse proliferierenden Normoblasten.

Es ist richtig, man begegnet einer solchen Kombination nicht oft, denn es muß immerhin eine gewisse Parallele zwischen den Prozessen der Embryonalisation der leukoblastischen und erythroblastischen Elemente bestehen; die Gifte, die eine solche Stärke haben, um eine leukämische Blutzusammensetzung hervorzurufen, sind oft in der Lage, gleichzeitig eine Entdifferenzierung der Normoblasten zu bewirken; letzteres schließt die Möglichkeit einer Polyglobulie aus und führt umgekehrt zur Anämie. Daraus erklärt sich die Tatsache, daß die Kombination von Polyglobulie und Leukämie relativ selten vorkommt. Dadurch wird auch der Umstand erklärt, daß bei Erythrämie auch die *Leukopenie* eine seltene Erscheinung ist.

Die Leukopenie erscheint für gewöhnlich als Resultat einer so bedeutenden Entdifferenzierung der leukoblastischen Elemente, daß das Gift, das die letztere hervorruft, leicht als genügend stark erscheinen

kann, um eine mehr oder wenige tiefe Proliferation von Normoblasten hervorzurufen.

Als Beispiel einer solchen Kombination kann unser zweiter Fall dienen. Dieser Kranke wurde 2 mal einer Benzoltherapie unterworfen. Zum ersten Male nahm er 240 Kapseln ein.

Man muß annehmen, daß die Benzolwirkung vor allem zur Abschwächung der Giftstärke führt, welche die uns interessierende Krankheit hervorruft.

Diese Schwächung spiegelt sich durch Herabsetzung des Proliferationsprozesses sowohl in den leukoblastischen, als in den erythroblastischen Elementen ab; sie erzeugt günstigere Bedingungen zur Reifung der Proliferationsprodukte, wodurch eine allmähliche Annäherung zum Typus der ursprünglichen Mutterzellen erfolgt. Kurz, es kommt zur *Differenzierung* der entdifferenzierten Proliferationsprodukte. Infolgedessen ändert sich die Leukopoese selbst, die allmählich ihren pathologischen Charakter verliert und auf solche Weise sich dem normalen Typus nähert, bis zur völligen Wiederherstellung desselben. Was die Normoblasten anbelangt, so geht unter dem Einfluß der Giftabschwächung ihre Proliferation weniger intensiv vor sich; dementsprechend wird die Polyglobulie geringer, es wird allmählich die normale Zahl der Erythrocyten erreicht.

So war es auch bei unserem Kranken. Am 13. August 1913 wurde die Benzoltherapie zu Ende geführt und am 11. September sank die Zahl der Erythrocyten auf 5 730 000; dabei näherte sich das Prozentgehalt der polymorphkernigen Neutrophilen und der Lymphocyten der Norm.

Es blieb aber dabei nicht, da das Benzol selbst für das Blut ein ziemlich starkes Gift darstellt; das letztere kann die roten Blutkörperchen zerstören (1. Stadium der Trias); bei größeren Dosen bleibt seine Wirkung nicht darauf beschränkt, sondern es werden hyperplastische Prozesse im Parenchym der blutbildenden Organe sogar von embryonalem Charakter erzeugt (2. Stadium der Trias).

In unserem Falle hat, solange die Benzoldosen mäßig waren, die günstige Wirkung, welche zur Abschwächung des Giftes führt, überwogen, gegenüber den ungünstigen Folgen, welche die Erythrocyten unmittelbar zerstören. Da das Benzol kumulierend wirkt, so erreichte es mit der Zeit eine solche toxische Kraft, daß es seinerseits einen erhöhten Proliferationsprozeß im Parenchym der blutbildenden Organe, speziell im Knochenmark, hervorrief; wie es scheint, war seine Wirkung so stark, daß es als weitere Veränderung der Leukopoese zu einer *Leukopenie mit relativer Lymphämie* führte. So betrug am 24. X. 1913 die Zahl der Leukocyten 1538 und unter ihnen 46% Lymphocyten. Eine solche Veränderung der Leukopoese konnte nur bei Embryo-

nalisation der leukoblastischen Elemente entstehen, wobei die Embryonalisation sogar die Erythroblasten nicht verschonte. Das Resultat war eine Anämie (3 765 000 Erythrocyten).

Es entstand also bei unserem Falle im Blute annähernd eine ähnliche Metamorphose, wie im Falle *Rosin*, nur mit dem Unterschiede, daß in letzterem Falle die Embryonalisation noch intensiver war, so daß der Prozeß bis zu einer leukämischen Blutbeschaffenheit führte. Nach 14 monatiger Zwischenpause stellte sich bei unserem Patienten ein Rezidiv der Erythrämie ein. In Anbetracht dessen wurde die Benzoltherapie erneuert; aber diesmal nahm der Kranke nur die Hälfte der letzten Dosis (100 Kapseln). Die toxische Wirkung des Benzols im Vergleich mit dem ersten Stadium der Behandlung war natürlich bedeutend schwächer, so daß die Bedingungen zur Erzeugung einer Anämie und stärkeren Veränderungen der Leukopoese nicht gegeben waren.

Die Veränderungen der Leukopoese bei der Erythrämie ähneln völlig denen bei Pseudoleukämie, so daß die Richtigkeit unseres Gedankens über die völlige pathologische Identität dieser 2 klinischen Krankheitsformen bestätigt wird.

Es ist ja richtig, wie wir bereits betonten, daß einige Arten der pathologischen Leukopoese, die man bei der Pseudoleukämie antrifft, wie z. B. Leukopenie und leukämische Blutzusammensetzung, bei der Erythrämie relativ selten beobachtet werden; dies erklärt sich daraus, daß eben diese Arten der pathologischen Leukopoese einen solchen Grad der Embryonalisation der farblosen Zellen des Parenchyms der blutbildenden Organe voraussetzten, daß die erythroblastischen Elemente selten verschont bleiben. Auf solche Weise kann man sagen, daß die Seltenheit der 2 erwähnten Arten der Leukopoese bei der Erythrämie zur Zahl solcher Abweichungen von der Regel gehören, die uns dieselbe bestätigen.

Es geht also aus dem Obengesagten hervor, daß die Erythrämie nichts anderes ist, als eine Pseudoleukämie.

Die Pseudoleukämie kann von einer *Polyglobulie* von einer normalen Zahl der Erythrocyten und von einer Anämie begleitet sein, je nach dem Grade der Intensität der Proliferation der Normoblasten; außerdem ist es noch abhängig von dem Grade der Entdifferenzierung der letzteren bei dieser Proliferation.

Die Polyglobulie schließt im gleichen Maße die Embryonalisation der Normoblasten aus, als die letztere die Polyglobulie.

Wir können jetzt eine bestimmte Antwort geben auf die zu Beginn dieser Abhandlung aufgeworfene Frage: Findet man nicht bei der Erythrämie irgendwelche spezifische Veränderungen im Parenchym der blutbildenden Organe, welche typisch sind für diese Krankheit und welche keinen Platz haben bei der Erythrocytose?

Wir erachten es als notwendig, einen Vorbehalt zu machen, daß wir hier ausschließlich die erythroblastischen Elemente im Auge haben.

Falls die Polyglobulie an und für sich die Embryonalisation der Normoblasten ausschließt, so müssen zwar alle Veränderungen der letzteren bei der Erythrämie auf die erhöhte Proliferation zurückgeführt werden, aber nur auf eine Proliferation an der Oberfläche. Da aber dieses ja bei jeder Erythrocytose stattfindet, so haben wir kein Kriterium zur Unterscheidung von Erythrämie und Erythrocytose. Das will besagen, daß wir es immer ausschließlich mit einer Erythrocytose zu tun haben, wenn die Zahl der Erythrocyten im Blut aus irgend welcher Ursache vermehrt ist. Daher haben wir keinen Grund, die Polyglobulie in Erythrämie und Erythrocytose zu trennen.

Die gleiche klinische Form, die unter dem Namen Erythrämie bekannt ist, bedeutet nichts anderes als Pseudoleukämie (Aleukämie) cum Erythrocytosi.

Die Polyglobulie ist keine selbständige Krankheit, sondern nur ein Symptom, das beweist, daß im Knochenmark eine erhöhte Proliferation von Normoblasten vor sich geht, ebenso wie die Anämie auf eine Embryonalisation derselben proliferierenden Normoblasten hindeutet.

Die Polyglobulie, ebenso wie die Anämie können in gleichem Maße auf keine klinische Selbstständigkeit Anspruch machen. Die perniziöse Anämie stellt in pathogenetischer Beziehung nichts spezifisches dar. Bei ihr beobachtet man die Umwandlung des Fettmarkes in Lymphoidmark, in welchem sich die erythroblastischen Elemente im Zustande der Embryonalisation befinden. Hiernach gilt als pathognomonisch für die perniziöse Anämie die Leukopenie mit der relativen Lymphocytose. Leukopenie mit relativer Lymphocytose stellt aber auch eine Art der pathologischen Leukopoese dar, die man bei der Pseudoleukämie antrifft. Die Anämie als Ergebnis der Embryonalisation der Erythroblasten im Knochenmarke begleitet ebenso nicht selten die Pseudoleukämie. Wenn dem so ist, so ist es schwer, irgendwelchen wesentlichen Unterschied zwischen der perniziösen Anämie und der sogenannten myelogenen Pseudoleukämie zu finden. Für diesen Umstand gibt es Hinweise in der alten hämatologischen Literatur.

Pepper und *Ricklin* behaupteten, daß die perniziöse Anämie mit Knochenmarksveränderungen nichts anderes sei als eine myelogene Pseudoleukämie. Die in der Literatur beschriebenen Fälle der Umwandlung der Anämie in Leukämie sprechen für die Identität der perniziösen Anämie und der Pseudoleukämie.

Folglich führt uns der logische Gang der Entwicklung unserer Gedanken zu dem unvermeidlichen Schlusse, daß *die Hämatologie größtenteils auf eine einzige Krankheit zurückgeführt wird und zwar auf die Pseudoleukämie (Aleukämie)*. Diese Krankheit entsteht unter dem

Einflüsse irgend eines im Blut zirkulierenden Giftes, das zuerst zur Zerstörung der roten Blutkörperchen führt (1. Stadium der Trias) und danach eine erhöhte Proliferation der Parenchymzellen der blutbildenden Organe erzeugt. Der Grad der Bösartigkeit eines Falles und der Grad der Veränderung der normalen Leukopoese wird abhängig von der Intensität des Proliferationsprozesses und von dem Maße der Embryonalisation der proliferierenden Erythroblasten und Leukoblasten bestimmt. (Absolute und relative neutrophile Leukocytose, Leukopenie mit relativer Lymphämie und Myelämie, die leukämische Zusammensetzung des Blutes und endlich der erythrocytäre Bestandteil des Blutes, normale Zahl der Erythrocyten, Polyglobulie, Anämie.)

Alle Überlegungen, die wir in Bezug auf die Pathogenese der mit Splenomegalie einhergehenden Erythrämie (Krankheit *Waquez*) ausgesprochen haben, gelten natürlich auch für die Erythrämien, die durch *Geisbock* in eine besondere Form unter dem Namen Polycytämie (Erythrämia) hypertonica abgetrennt wurden.

Diese Form unterscheidet sich durch das Fehlen der Milzvergrößerung und durch den erhöhten Blutdruck.

Sehr viele Autoren sprachen sich entschieden gegen die Teilung der Erythrämie in 2 Gruppen aus. *Senator* nimmt an, daß hier von verschiedenen Krankheiten keine Rede sein kann, schon in Betracht dessen, daß nicht selten Übergänge einer Form in die andere beobachtet werden. Als Beispiel für letzteres kann unser 2. Fall dienen. Der Kranke hatte, wie wir wissen, eine Splenomegalie, die unter dem Einflusse der Benzolbehandlung zusammen mit der Polycythämie verschwand. Nach 15 Monaten trat ein Rezidiv der Erythrämie auf, aber diesmal verlief die Krankheit ohne Milzvergrößerung. In alledem muß hinzugefügt werden, daß eine ganze Reihe Autoren (*Senator*, *Lommel*, *Gordon* und selbst *Geisbock*) bei der analysierten Form der Erythrämie einen normalen und sogar niedrigeren Blutdruck beobachteten.

Auf solche Weise stellt die Erythrämie *Geisbock*, wie die Krankheit *Waquez* eine Pseudoleukämie cum Erythrocytosi dar. Das Fehlen der Milzvergrößerung widerspricht keineswegs unserer Vermutung, da bei der gegenwärtigen Anschauung über die Aleukämie und Leukämie als *Systemerkrankungen* das Fehlen von Veränderungen irgend eines blutbildenden Organs das Wesen der Sache nicht ändert und keinen Grund bietet zu überflüssigen Einteilungen.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Türk*, Vorlesungen über klinische Hämatologie, II. Teil, II. Hälfte. 1912.
— ²⁾ *Goldstein*, Polycythämie und Hirnerweichung. Med. Klin. 1910, Nr. 38. —
³⁾ *Senator*, Polycythämie und Plethora. Berlin 1911. — ⁴⁾ *Münzer*, Über Polycythämie
nebst Beiträgen zur klinischen Blutuntersuchung. Zeitschr. f. exp. Pathol. 5,

H. 3. — ⁵⁾ *Dinkler*, Sektionsbefund eines Falles von Polycythämie rubra. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 24. — ⁶⁾ *Glässner*, Beitrag zur Pathologie der Polycythämie rubra. Wien. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 49. — ⁷⁾ *Lange*, Zur Kasuistik der Polycythämie. Med. Klin. 1910, Nr. 23. — ⁸⁾ *Mohr*, Demonstration zweier Fälle von Cyanose bei Polycythämie hypertonica. Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 21. — ⁹⁾ *Lommel*, Über Polycythämie. Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 6. — ¹⁰⁾ *Lommel*, Über Polycythämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**. — ¹¹⁾ *Lommel*, Über Polycythämie auf Milztumor. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **87**. — ¹²⁾ *v. Bergmann* und *Plesch*, Über Hyperglobulie. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 35. — ¹³⁾ *Röver*, Über Hyperglobulie. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 52. — ¹⁴⁾ *Abeles*, Zitat nach Hirschfeld: Polycythämie und Plethora. Halle 1912. — ¹⁵⁾ *Gordon*, Zur Kenntnis der Erythrämie. Zeitschr. f. klin. Med. **68**. — ¹⁶⁾ *Sy. Iaba*, Zitat nach Türk. — ¹⁷⁾ *Krukow*, Über den hämolytischen Ikterus. Medizinskoe Obosrenje 1914. — ¹⁸⁾ *Guinon*, *Rist* und *Simon*, Bulletins de la Société médicale des Hôpitaux de Paris 1904, 3. Serie. — ¹⁹⁾ *S. M. Zypkin*, Zur Pathogenese der Bluterkrankungen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **174**. Supplementheft. — ²⁰⁾ *S. M. Zypkin*, Über akute Pseudoleukämie und die gegenseitigen Beziehungen der Blutkrankheiten zu einander. Medizinskoe obosrenje Nr. 12. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **209**, Nr. 14 u. 15. — ²¹⁾ *Ritz*, Fol. Hämatol **8**, H. 3. 1909. — ²²⁾ *Blumenthal*, Journ. méd. de Bruxelles, 1901, Nr. 35. Zitat nach Naegeli. — ²³⁾ *Winter*, Über Polycythämie mit und ohne Milztumor. Med. Klin. 1908, Nr. 27. — ²⁴⁾ *Rosin*, Therap. Rundschau, 1908, Nr. 46. Zitat nach Senator. — ²⁵⁾ *Weintraud*, Zitat nach Hirschfeld. — ²⁶⁾ *Rubinstein*, Ruski Wratsch 1908, S. 7—9. — ²⁷⁾ *Pepper* und *Riklin*, Zitat nach Litten. Berl. klin. Wochenschr. 1877, Nr. 19. — ²⁸⁾ *Mosse*, Dtsch. med. Wochenschr. 1907.
