

(Aus dem Pathologischen Institut des Krankenhauses Charlottenburg-Westend.
Prosektor: Professor W. Ceelen).

Beitrag zur pathologischen Anatomie der agranulocytären Erkrankungen.

Von

Dr. Werner Rotter,
Hilfsassistent.

(*Ein gegangen am 28. Mai 1925.*)

Durch die experimentellen Untersuchungen mit Röntgenstrahlen, Thorium X und Benzol ist es in den letzten 20 Jahren gelungen, Stoffe zu finden, die eine fast spezifische Wirkung auf das weiße Blut und die leukopoetschen Organe ausüben. Unter diesen drei Stoffen wirken die Röntgenstrahlen vorwiegend auf den lymphatischen Apparat, während Thorium X und Benzol am stärksten den Granulocytenapparat treffen. Es gelingt bei Versuchstieren eine völlige Aleukie des Blutes und Atrophie des Knochenmarkes zu erzielen. Im Knochenmark bleiben außer dem Stützgewebe nur wenige kleine Lymphocyten und größere lymphoide Zellen (Polyblasten ?) erhalten. In Milz und Lymphknoten ist ein teilweiser Schwund der lymphatischen Zellen zu beobachten. Das rote Blutbild ist nicht wesentlich verändert, obwohl, wenigstens in den langen Röhrenknochen, keine Erythropoese mehr stattfindet. Beim Aussetzen der Einspritzungen kommt es unter allmählicher Regeneration von Knochenmark, Milz und Lymphknoten wieder zum normalen Blutbild. Bei der Thorium X-Vergiftung ist bemerkenswert, daß die Lymphocyten zuerst aus dem Blut verschwinden, obwohl das Knochenmark erheblich schwerer geschädigt erscheint, als Milz und Lymphknoten. Dagegen geht bei der Benzolvergiftung die Schädigung der Zellen im Blute der Schädigung ihrer Bildungsorgane parallel, d. h. zuerst schwinden die Granulocyten — es entsteht eine relative Lymphocytose — und zuletzt erst die Lymphocyten.

Besonderes Interesse bietet die Verwertung dieser experimentellen Ergebnisse auf die menschliche Pathologie.

Mönckeberg hat 1913 bei einem Leukämiekranken, der mit Benzol behandelt war und im aleukämischem Stadium starb, bei der Untersuchung der Organe einen den experimentellen Forschungen entsprechenden Befund erheben können.

1922 hat *W. Schulz* unter dem Namen „Agranulocytose“ ein Krankheitsbild herausgearbeitet, bei dem sich eine isolierte Schädigung der Granulocyten bei fehlender oder geringfügiger Schädigung der roten Blutzellen und der Blutplättchen findet. Die Lymphocyten und Mononucleären sind absolut verringert, aber immer in größerer Zahl vorhanden.

Klinisch charakterisiert *W. Schulz* das Krankheitsbild folgendermaßen: Die Krankheit befällt Frauen im mittleren Lebensalter, bei denen keine Herabsetzung des allgemeinen Ernährungszustandes vorauszusetzen ist. Sie beginnt meist plötzlich mit hohem Fieber und allgemeinem Krankheitsgefühl. Die sichtbaren Affektionen betreffen die Rachenteile, insbesondere die Tonsillen, in wenigen Fällen auch Zahnfleisch, Zunge, Larynx, Genitalien in Form von Ulcerationen, Neukrosen, diphtherischen Prozessen. Auch derbe Infiltrationen des Mundbodens und brandiges Ödem der Haut einer Brustseite, jedoch ohne eitrige Einschmelzung, sind beobachtet. Keine allgemeine hämorrhagische Diathese. Stets Ikterus. Klinisch nachweisbare Vergrößerungen von Leber und Milz nur in einem Teil der Fälle. Das am meisten Charakteristische ist der Befund der Blutuntersuchung: Hochgradige Verminderung der Gesamtleukocytenzahl, meist auf einige Hundert Leukocyten, wobei vor allem die polymorphekernigen Neutrophilen und Basophilen bis auf Null herabgesetzt werden können, während die ebenfalls verminderten lymphoiden Elemente in erster Linie Lymphocyten, daneben auch Monocyten, das spärlich mit weißen Elementen ausgestattete Blutbild beherrschen. Rotes Blutbild kaum verändert. Plättchen reichlich vorhanden. Krankheitsausgang nach kurzem Verlauf tödlich.

Pathologisch-anatomisch wurden die ersten 6 von *Schulz* beobachteten Fälle, die auch von *A. Leon* veröffentlicht wurden, von *Versé* untersucht. Konstitutionelle Anomalien, wie Status thymico-lymphaticus waren nicht feststellbar. „Was die hämatopoetischen Organe betraf, so lieferten Milz, Leber und Lymphknoten nur uncharakteristische Befunde. Dagegen zeigte das Knochenmark schwere Veränderungen. Makroskopisch war das Femurmark stellenweise rotes, stellenweise weißes Fettmark. Das Rippenmark war von ziemlich normaler Beschaffenheit. Mikroskopisch fällt im Femur, wie im Rippenmark eine große Zellarmut an weißen Elementen auf. Man findet in mäßiger Zahl verschiedene lymphoide Zellen. Leukocyten und Myelocyten sind nicht sichtbar! Myeloblasten sind sehr spärlich vorhanden. Dagegen findet man rote Blutkörperchen, weniger allerdings ihre Vorstufen, ziemlich reichlich. Megakaryocyten sind in normaler Zahl vorhanden“ (*A. Leon*).

Seitdem sind von *Friedemann, Bantz, Lauter, Elkeles, Petri, Lowett* und *Ehrmann* ähnliche Fälle veröffentlicht worden. Pathologisch-anatomisch fanden sich bei allen Fällen, soweit sie zur Sektion kamen, schwere nekrotisierende Prozesse

an den Gaumenmandeln, die in der Mehrzahl der Fälle auf das peritonsilläre Ge- webe, die Gaumenbögen, den Zungengrund, die Epiglottis und zum Teil auch den Kehlkopf übergriffen. Im Falle von *Petri* war der ganze Verdauungskanal betroffen. Öfters fanden sich an den Körperöffnungen, Nase, Lippen, Introitus vaginae, Anus ähnliche nekrotisierende Veränderungen. Die Haut des Rumpfes und der Extremitäten zeigte einige Male nekrotisierende Geschwürsbildungen, bei denen besonders das Fehlen einer entzündlichen Reaktion in der Umgebung der Geschwüre auffiel. In den langen Röhrenknochen fand sich entweder reines Fettmark oder in einigen Fällen in geringer Ausdehnung rotes Mark. Über die mikroskopische Untersuchung des Knochenmarkes finden sich nur wenige genaue Angaben: *Friedemann* gibt für seinen 1. Fall spärliche Erythrocyten und Leukocyten an, im 2. und 4. Fall bezeichnet er das Mark mikroskopisch als normal. *Elkeles* fand im 1. Fall Erythroblasten und Megakaryocyten, ferner myeloische Zellen und Zellen, von denen sich nicht mit Sicherheit sagen ließ, ob es Lymphocyten oder Kerne von Erythroblasten waren. *Petri* beschreibt das Knochenmark als „zellarmes Fettmark mit den Zeichen spärlicher Erythropoese; reichlicher Gehalt an Myeloplaxen. Neben Zellen von einwandfreiem lymphocytärem Charakter finden sich überwiegend größere, etwas polymorphe Elemente mit großem, rundem, zuweilen auch mehr ovalem, locker gebautem und matt gefärbten Kern, der meist den größten Teil der Zelle einnimmt. Die Zellen, die eine große Ähnlichkeit mit retikuloendothelialen Elementen zeigen, erweisen ihre Wesensverschiedenheit von diesen durch starke Farbspeicherung im Protoplasma mit Methylgrünpyronin. Auch sind keine proliferativen Vorgänge an Endothelien oder Reticulumzellen zu beobachten. Nirgends finden sich gelapptkernige Leukocyten oder granulierte Zellen.“ *Lowett* fand im Femurmark keine Granulocyten; Erythroblasten und Megakaryocyten in üblicher Zahl. Bei der mikroskopischen Untersuchung der nekrotischen Schleimhautpartien heben *Petri* und *Lowett* die auffallend geringe Zellreaktion bei völligem Fehlen von granulierten Elementen hervor. Die spärlichen vorhandenen Zellen bestanden vorwiegend aus kleinen Lymphocyten, spärlichen histiogenen Elementen und einzelnen Plasmazellen. Bei *Petris* Fall fanden sich neben diesen Zellen noch die großen lymphoiden Zellen, die sie im Knochenmark beschrieben hat. Sie fand diese Zellen auch im Milz- und Lymphknoten. Sonst wurden in diesen Organen und in der Leber keine pathologischen Befunde erhoben.

Es handelt sich also bei der „Agranulocytose“ um einen isolierten Schwund der Granulocyten aus dem Blut und den blutbildenden Organen, völlig entsprechend den Bildern bei benzolvergifteten Tieren, nur treten die Veränderungen an den lymphatischen Organen mehr zurück. Da meist auch noch schwere Schleimhautnekrosen hinzukommen, bieten diese Fälle eine besonders schöne Gelegenheit, die Veränderungen des granulomyeloischen Gewebes und die entzündlichen Reaktionsvorgänge beim „agranulocytären Menschen“ zu beobachten. Mehrere im Krankenhaus Charlottenburg-Westend zur Sektion gekommene Fälle gaben hierzu Gelegenheit. Vergleichsweise sollen im folgenden auch ähnliche leukopenische Erkrankungen herangezogen werden.

Fall 1: Martha Sch., 52 Jahre, Ehefrau¹⁾.

Auszug aus dem Krankenblatt: Erkrankte 4 Tage vor der Aufnahme plötzlich

¹⁾ Dieser Fall wurde von *W. Schulz* in seiner Monographie über die Erkrankungen der Gaumenmandeln (Springer, 1925) mit verwertet.

mit Schüttelfrost, Halsschmerzen, Schluckbeschwerden. Die Augen schwollen zu und fingen an zu tränen.

Befund: Hochfiebernde Kranke ohne Ödem, Exanthem oder Ikerus. Die linksseitigen Unterkieferlymphknoten sind geschwollen. Lider des linken Auges stark geschwollen und gerötet. Hämorrhagische Conjunctivitis. Zunge belegt. Starker Foetor ex ore. Linke Tonsille nekrotisch mit gangränösen mißfarbenen Belägen bedeckt. Vereinzelte punktförmige Blutungen an der hinteren Rachenwand. Milz und Leber nicht fühlbar.

Blutbefund:

Erythrocyten	4 380 000	
Leukocyten	600	darunter
		Polynukleäre = 0
		Lymphocyten = 93%
		Monocyten = 5%
		Eosinophile = 2%

Reichlich Blutplättchen.

Unter Ausbreitung der Nekrosen, die auch die rechte Tonsille ergreifen, und am linken Auge und am Scheideneingang auftreten und unter Hinzukommen eines schnell sich verstärkenden Ikerus Tod am übernächsten Tag.

Sektion: (S. N. 249/24).

Anatomische Diagnose: Agranulocytose. Coli — Sepsis.

Schwere nekrotisierende Entzündung und starkes entzündliches Ödem des gesamten Racherringes, des Zungengrundes, der aryepiglottischen Falten, der Epiglottis, beider Sinus piriformes, sowie der oberen Abschnitte des Kehlkopfes. Schwere nekrotisierende Conjunctivitis links. Zwei flache mit Pseudomembranen bedeckte Ulcera an der kleinen Kurvatur des Magens. Zahlreiche kleine Ulcera in Dünnd- und Dickdarm, besonders zahlreich in der Ileocecalgegend, gebunden an die Lymphknöpfchen. Zwei mit Pseudomembranen bedeckte Ulcera der Vaginalschleimhaut, dicht hinter dem Introitus vaginae. Schmutzig graurote Verfärbung des rechten Femurmarkes mit Erythropoese in der oberen Metaphyse. Leichte Schwellung und Hyperämie der Milz. Auffallend viele Blutgerinnsel, auch in den meisten Arterien. Schwellung und Ikerus der Leber. Trübe Schwellung der Nieren. Leichte Schwellung der pulmonalen, subtrachealen und cervicalen Lymphknoten, sowie starke Schwellung der Lymphknöpfchen des Darms. Frische fibrinöse Pleuritis im linken Unterlappen. Leichte Bronchitis. Alte Spitzenschwielen beiderseits. Alte organisierte Pleuritis im Bereich beider Oberlappen. Hochgradige allgemeine Adipositas. Beginnendes Intimalipoid der Aorta. Alte organisierte Peritonitis im hinteren Douglas. Chronische Urocytitis. Thromben in den paravaginalen Venen. Polypöse Endometritis. Atrophie des Uterus und der Ovarien.

Bakteriologisch (Oberarzt Dr. Elkeles): Abimpfungen aus Herzblut, Milz, Cervicaldrüse, Knochenmark ergaben Bacterium coli in Reinkultur.

Mikroskopische Untersuchung:

Knochenmark des rechten Femur. Zellarmes Fettmark. Die Hauptmasse der Zellen sind kleine Lymphocyten mit teilweise sehr schmalem bei Giemsafärbung hellblau gefärbten Protoplasmaleib. Zahlreiche Zellen zeigen Radspichenbau des Kernes. Ferner findet man größere Zellen, 4—6 mal so groß wie ein Erythrocyt, mit rundem chromatinreichem Kern. Diese Zellen haben einen breiten, manchmal auch schmäleren dunkelblau gefärbten Protoplasmaleib, der zahlreiche kleine Vakuolen zeigt. Keine Granulierung. Im übrigen finden sich ganz vereinzelte Mastmyelocyten. In einem Präparat fand sich ein neutrophiler Myelocyt. Erythroblasten und Megakaryocyten in etwa normaler Zahl. Vereinzelte Zellen vom Typ der Megaloblasten. Zahlreiche Reticulum- und Endothelzellen sind stark geschwollen und enthalten zum Teil gelbes körniges Pigment und Erythrocyten.

Blutgerinnsel: Völliges Fehlen von gelapptkernigen Leukocyten. Man sieht nur kleine Lymphocyten.

Tonsille: Ausgedehnte bis in die Muskulatur reichende Nekrose des Gewebes mit massenhaften Bakterienhaufen. Zahlreiche Blutungen. Im Bereich und an den Rändern der Nekrosen zahlreiche hyaline Thromben in den Gefäßen. Am Rande der Nekrosen findet sich nur an einzelnen Stellen eine stärkere Zellanhäufung, in denen die Plasmazellen vorherrschen. In den angrenzenden Muskelteilen um die Tonsille findet man diffuse lymphocytäre und plasmacelluläre Infiltrationen. Keine gelapptkernigen Leukocyten. Stellenweise sieht man auch deutliches Granulationsgewebe mit Bindegewebsneubildung. Die größeren Arterien und Venen sind vielfach stark mit Rundzellen infiltriert und zum Teil thrombosiert.

Magen: Starke Infiltration der Mucosa und der Submucosa mit kleinen Lymphocyten. An einer Stelle eine bis in die Muskulatur reichende Nekrose mit pseudomembranösem Belag. Massenhaft Bakterienhaufen in dem nekrotischen Gewebe. An der Grenze zum erhaltenem Gewebe ein lockerer Zellstreifen, der hauptsächlich aus kleinen Lymphocyten besteht. Außerdem finden sich dort gewucherte Bindegewebzellen und vereinzelte Bindegewebsmastzellen. In den mittleren Arterien sieht man häufig Endothelzellen frei im Lumen liegen. An einzelnen Stellen berührt ein Teil des Zellkörpers noch das Endothel. Keine gelapptkernigen Leukocyten.

Darm: Mehrere bis in die Submucosa reichende Nekrosen der atrophischen, kleinlymphocytär infiltrierten Schleimhaut. In den Nekrosen massenhaft Bakterienhaufen. Keine wesentliche Zellreaktion an den Rändern der Nekrosen. Eine Nekrose reicht in ein Lymphknötchen hinein, in welchem man zahlreiche lymphoblastenartige Zellen sieht. Hier sind vereinzelte Kernteilungsfiguren nachweisbar. In der Submucosa findet sich eine Lipombildung. Im bindegewebigem Gerüst sieht man zahlreiche kleine Lymphocyten, wenige große gewucherte histiogene Zellen und ziemlich zahlreiche Bindegewebsmastzellen.

Milz: Leichte Atrophie der Lymphknötchen. In zahlreichen Lymphknötchen hyaline Entartung des Stomas. Starke Hyperämie. Mäßige Wucherung der reticulo-endothelialen Zellen der Pulpae. Keine gelapptkernigen Leukocyten.

Pulmonaler Lymphknoten: Starke Hyperämie. Sehr starke Anthrakose. Wucherung der Endothelien in den Lymphsinus. Pralle Ausfüllung der Sinus mit Fibrin und gewucherten zum Teil mehrkernigen Endothelien. Blutresorption in zahlreichen Sinus.

Lunge: Ausgedehnte flächenhafte Blutungen in die Alveolarlumina. Hochgradigste Capillarhyperämie im Bereich der Blutaustritte. Kollaps des Parenchyms um die Blutherde herum. Starke Anthrakose mit perivaskulärer Bindegewebsneubildung.

Niere: Mäßige Hyperämie. Schwellung des Epithels der Tubuli contorti. In den stark hyperämischen Blutgefäßen des Markes zahlreiche kleine Lymphocyten und größere lymphoide Zellen und eigentümliche homogene mit Eosin stark färbbare Körperchen. (Hyalinkugeln.) Stellenweise haben diese Kugeln deutlich wabiges Aussehen.

Leber: Zahlreiche aus kleinen Lymphocyten bestehende Infiltrate im periportalen Bindegewebe. Sehr große voluminöse Kupfersche Sternzellen.

Die Oxydasereaktion war überall negativ.

Zusammenfassung:

Das Femurmark ist sehr zellarm, die spärlichen vorhandenen Zellen bestehen größtenteils aus kleinen typischen Lymphocyten und großen eigenartigen Zellen, deren Natur nicht mit Sicherheit festzustellen ist.

Der Kernstruktur nach stehen sie den Lymphocyten nahe, doch weichen sie durch ihr reichliches basophiles vakuoliges Protoplasma von diesem Zelltypus ab. Trotzdem keine Oxydasereaktion zu erzielen war, möchte ich diese Zellen der leukomyelosichen Reihe zurechnen und sie für toxisch geschädigte Myeoblasten und Myelocytes halten. Granulierte Zellen fehlen bis auf ganz spärliche Mastmyelocytes. Die Erythropoese ist nicht gestört, ebenfalls finden sich reichlich Megakaryocyten. In der Umgebung der Nekrosen findet sich nirgends eine gelapptkernige oder granulierte Zelle. Es sind nur sehr spärliche Zellen vorhanden, die zum größten Teil aus kleinen Lymphocyten und Plasmazellen bestehen. Daneben finden sich verhältnismäßig zahlreiche Zellen, die nach ihrer ganzen Struktur als Abkömmlinge der Reticuloendothelien angesprochen werden müssen. In Milz, Lymphknoten und Knochenmark ist auch eine deutliche Wucherung dieser Gebilde zu beobachten. Zu erwähnen sind noch die zahlreichen hyalinen Thromben, die sich in kleinen Gefäßen, vorwiegend in der Tonsille in den Nekrosen und in ihrer Umgebung finden. Auch in den Markgefäßen der Niere wurden eigenartige hyaline Gebilde gesehen.

Fall 2. Maria F., 54 Jahre, Ehefrau.

Auszug aus der Krankengeschichte: Anfang November 1924 hatte Patientin eine lakenäre Mandelentzündung mit hohem Fieber. Sie lag 14 Tage zu Bett. Dann ging sie wieder ihrer Beschäftigung nach. Am 2. XII. plötzliche Erkrankung mit Halsschmerzen, hohem Fieber und allgemeiner Abgeschlagenheit. Keine Schüttelfrösche. Am 10. XII. trat eine erysipeloidre Rötung am rechten Ellenbogen auf, die ziemlich schnell an Größe zunahm, und nicht schmerhaft war. Gleichzeitig bemerkte die Kranke auf der Zunge einige kleine Geschwüre, nachdem vorher die Zunge einen dicken gelbweißen Belag hatte. Zur selben Zeit trat ein zunehmender Ikterus auf.

Befund (am 12. XII.): Hochfiebernde Frau in gutem Ernährungszustand, deutlicher Ikterus. Am rechten Arm vom Ellenbogen ausgehend zeigt sich auf der Streckseite, bis in die Mitte des Ober- und Unterarmes reichend, eine erysipeloidre Rötung, die auch auf die Beugeseite übergreift. Auf der Beugeseite des Unterarms lymphangitische Stränge. Auf der Außenseite des rechten Oberschenkels sieht man eine linsengroße eitrige Pustel mit dreimarkstück großem rotem Hof, Borkenbildung am linken Nasenloch. Schmierige Rhagade am linken Mundwinkel. Auf dem vorderen Teil der Zunge 4 linsengroße schwarze umschriebene Nekrosen, auf dem hinteren Teil gelblich weißer Belag. Tonsillen und Uvula sind mit gelblich schmutzig schmierigen Belägen bedeckt. Unterhalb des rechten Unterkieferwinkels eine kirschgroße nicht schmerzhafte Drüse. Leib weich. Milz und Leber nicht palpabel. Stuhl: o. B.

Blutbild: Erythrocyten nicht gezählt.

Reichlich Thrombocyten.

Leukocyten 670, davon

Polynucleäre	= 0
Lymphocyten	= 82%
Monocyten	= 14%
Eosinophile	= 0
Reizformen	= 4%

Unter schnellem Verfall Tod am 13. XII.

Sektion (S. N. 987/24): Mittelgroße weibliche Leiche in gutem Ernährungszustand. Reichliches Unterhautfettgewebe. Haut gelbgrün. Keine Hautblutungen. Allgemeine leicht lösliche Totenstarre. Livide Totenflecke in den abhängigen Partien. Skleren gelbgrün. Cornae eingesunken und getrübt. Pupillen mittelweit, gleichweit, rund. Am rechten Unter- und Oberarm lässt sich die Epidermis in großen Fetzen abziehen. Darunter liegt das feuchte Corium frei. An der Außenseite des rechten Oberschenkels ein pfennigstückgroßer schmierig belegter scharfrandiger Epidermisdefekt. In der Umgebung des linken Nasenlochs und am linken Mundwinkel mehrere mit Borken bedeckte Hautdefekte.

Kopfhöhle und Rückenmark zeigen keinen wesentlichen pathologischen Befund.

Brusthöhle: Nach Eröffnung der Brusthöhle sinkt die linke Lunge, die an der Spitze strangförmig mit der Pleurakuppe verwachsen ist, wenig zurück. Die rechte Lunge ist überall mit dem Rippenfell und dem Zwerchfell leicht löslich verwachsen. Pleura links glatt und spiegelnd. Herzbeutel liegt in Dreiecksform frei.

Herz: Im Herzbeutel etwa 20 ccm klarer seröser Flüssigkeit. Peri- und Epikard glatt und spiegelnd. Die Größe des Herzens entspricht der Faust der Leiche. Herzmuskel graurot. Die Wand des rechten Ventrikels ist zum Teil von Fettgewebe durchwachsen. Endokard zart, glatt und spiegelnd, nur im linken Ventrikel am Septum milchig, verdickt. Klappen zart, Kranzadern zart, durchgängig.

Lungen: Volumen und Konsistenz im rechten Unterlappen vermehrt. Geringer Luftgehalt im rechten Unterlappen. Reichlicher Luftgehalt in den übrigen Lungenabschnitten. In beiden Spitzen je ein erbsgroßer verkalkter Knoten, dessen Umgebung schiefrig induriert ist. Von den Schnittflächen fließt reichlich rote seröse Flüssigkeit ab. Im rechten Unterlappen erkennt man zahlreiche bronchopneumonische Herde. Die Schleimhaut der Bronchien ist gerötet mit Schleim bedeckt.

Halsorgane: Im vorderen Drittel der Zunge 4 bis linsengroße Schleimhautdefekte mit zackigen scharfen, leicht erhabenen Rändern und schmierig grauem Grunde. Die Hinterwand des Rachens ist mit schmierigen grauroten Massen bedeckt, die der Rachenwand fest anhaften. Die Gaumentonsillen sind haselnußgroß, ihre Oberfläche ist stark zerklüftet, geschwürig zerfallen und besteht aus grauroten schmierigen Massen. Die Schleimhaut der lateralen Wand der linken Nasenhöhle in der Umgebung der Choanen ist mit grauroten schmierigen Massen bedeckt. Im Oesophagus vom Pharynx bis zur Cardia sieht man in Längsstreifen angeordnete dicke graurote membranartige Beläge der Schleimhaut aufgelagert, die zwischen sich Streifen frei lassen, wo man die gerötete Schleimhaut erkennt. Die Schleimhaut der Trachea ist gerötet mit Schleim bedeckt.

Elastische Aorta mit Intimalipoid.

Lymphknoten: Die trachealen, unteren cervicalen, tracheobronchialen und mesenterialen Lymphknoten sind gering vergrößert, mittelweich, auf der Schnittfläche graurot, feucht. An beiden Lungenhilus mehrere bis kirschgroße völlig verkäste Lymphknoten. Die periportalen, perigastrischen, peripankreatischen Lymphknoten sind teilweise bis haselnußgroß und sehr derb. Auf der Schnittfläche erkennt man an verschiedenen dieser Lymphknoten gelbe, trockene, käsig, fleckförmige Herde, zum Teil auch Verkalkungen.

Bauchhöhle: Die Leber überragt den Rippenbogen um einen Querfinger. Das fettreiche Netz bedeckt schürzenartig die mäßig geblähten Dünndarmschlingen. Appendix- und Gallenblasengegend frei. Bauchfell glatt und spiegelnd.

Milz: 18 : 8 : 12 cm 300 g. Kapsel glatt, Konsistenz mittelderdig. Auf der dunkelroten Schnittfläche sieht man große zackige graurote Flecken, die der Schnitt-

fläche ein marmoriertes Aussehen geben. Follikel nicht erkennbar. Pulpa nicht abstreifbar.

Magen: Im Fundusteil des Magens in der Umgebung der Cardia sieht man etwa 15 pfennigstückgroße Schleimhautdefekte mit scharfen Rändern und schmierigem grauem Grunde. Die Schleimhaut des Magens ist graurot, verdickt, mit schleimigen Massen bedeckt. An den kleinen Kurvatur etwa in der Mitte zwischen Cardia und Pylorus ein linsengroßer Defekt der Schleimhaut mit ziemlich scharfen Rändern; der Grund ist geriffelt, die Umgebung grauschwarz gefärbt.

Darm: Sehr zahlreiche Geschwüre im Dünndarm bis etwa 1 m oberhalb der Bauhinschen Klappe hinaufreichend, die auf den stark geschwollenen Peyerschen Haufen und den Solitärfollikeln sitzen. Teils sind sie klein, stecknadelkopf- bis linsengroß, teils erreichen sie die Größe eines Pfennigstückes. Der Grund ist schmierig, grau, die Ränder sind leicht erhaben, teils etwas abgerundet, teils scharf. Zahlreiche gleiche Geschwüre im Coecum und Colon ascendens. Die Appendix ist verdickt, ihre Schleimhaut geschwollen, gerötet.

Leber: Gering vergrößert, Kapsel glatt. Konsistenz teigig. Schnittfläche graugelb. Läppchenzeichnung schlecht zu erkennen. In der leicht verdickten Gallenblase zähe grüne Galle und ein haselnußgroßer pigmentierter Gallenstein. Gallenwege frei.

Nieren: Die linke Niere ist ein halb mal größer als die rechte. Verdoppelung des Nierenbeckens links und des linken Ureters. Getrennte Einmündung der linken Ureteren in die Blase. Nierenkapseln leicht abziehbar. Oberfläche glatt. Schnittfläche graurot. Anatomische Zeichnung deutlich.

Harnblase: In der Harnblase etwa 30 ccm trübe Urines. Schleimhaut verdickt, am Blasenhals gerötet. In der Trigonumgegend sieht man auf der Schleimhaut zahlreiche schwarze Punkte.

Genitale: Mehrere bis linsengroße runde graubraune Flecken in der Vaginalschleimhaut. Ausgedehnte flächenhafte Blutungen im Endometrium. Ovarien klein, derb, grau. Sie zeigen auf der Schnittfläche mehrere rotbraune Flecken.

Knochen: In den oberen zwei Dritteln ist das Knochenmark des rechten Femur rot, im unteren Drittel gelb.

Anatomische Diagnose: Agranulocytose (?)

Schwere nekrotisierende pseudomembranöse Entzündung der Tonsillen, des Pharynx, der Zunge, des ganzen Oesophagus und fleckenweise der Cardia des Magens. Zahlreiche typhusartige nekrotisch belegte Geschwüre im ganzen Ileum, vorwiegend der Peyerschen Haufen, im Coecum, Colon ascendens und beginnende Wandinfiltration im Processus vermiformis. Geschwollene Milz von mittlerer Konsistenz und eigenartiger Marmorierung der Schnittfläche (keine septische Pulpaschwellung der Milz). Leicht rotgefärbtes Knochenmark in den oberen zwei Dritteln des rechten Femur. Starke Pigmentierung und mäßige Schwellung der trachealen, cervicalen, tracheobronchialen und mesenterialen Lymphknoten. Verkäsung und Verkalkung der stark vergrößerten periportalen, perigastrischen und peripankreatischen Lymphknoten. Ein fast walnußgroßer entzündlich geschwollener Lymphknoten am Rachenring. Alte tuberkulöse Spitzenherde beiderseits. Verkalkte Hilusdrüsen beiderseits. Pigmentiertes in Vernarbung begriffenes Ulcus an der kleinen Kurvatur des Magens. Eitrige Bronchitis beiderseits mit beginnender Pneumonie im rechten Unterlappen [Aspiration (?)]. Pleuraverwachsungen beiderseits. Starkes Randemphysem, besonders der linken Lunge. Hyperämie und Ödem der Lungen. Anämie und Verfettung der Leber. Doppeltes Nierenbecken mit völliger Verdoppelung der Ureteren links. Braunes fett durchwachsene Herz. Hämorrhagische Endometritis. Kolpitis pigmentosa. Chronische Urocystitis mit zahlreichen Corpora amyloacea in der Trigonumgegend. Fleckige

Pigmentierung der atrophischen Ovarien. Leichter allgemeiner Ikterus (die großen Gallenwege durchgängig). Ein Gallenstein in der Gallenblase.

Mikroskopische Untersuchung.

Knochenmark: Zellarmes Fettmark. Die Mehrzahl der Zellen besteht aus großen Zellen von 3—4 facher Erythrocytengröße, mit großem, chromatinarmem, blasigem Kern, der häufig mehrere Nucleolen aufweist. Man erkennt einen breiten ungranulierten bei Giemsafärbung hell- bis dunkelblauen zum Teil vakuoligen Protoplasmasaum. Ferner finden sich zahlreiche kleine Lymphocyten überall zerstreut, die an einzelnen Stellen eine knötchenartige Anhäufung zeigen. Erythroblasten sind reichlich vorhanden, Megakaryocyten in verhältnismäßig großer Zahl. Keine granulierten oder polymorphkernigen Zellen.

In einem *Blutgerinsel* sieht man spärliche Lymphocyten; keine granulierten Zellen.

Milz: Die Lymphfollikel sind von normaler Größe. In der roten Pulpa wenig Erythrocyten. Die Zellen des redikuloendothelialen Apparates sind stark gewuchert. Keine Granulocyten.

Trachealer Lymphknoten: Starke Wucherung der Endothelien der Lymphsinus. In den Lymphsinus mäßig zahlreiche große Zellen mit etwas chromatinreicherem Kern. Mäßige Anthrakose.

Tonsille: Oberflächliche Nekrose mit Pseudomembranbildung. Im nekrotischen Gewebe massenhaft Bakterienhaufen. Keine Zellreaktion in den Randteilen. Lymphfollikel groß mit Keimzentrumbildung. Keine Granulocyten.

Hintere Rachenwand: Ausgedehnte bis in die Submucosa reichende Nekrosebildung. Zahlreiche Bakterienhaufen im nekrotischen Gewebe. An der Grenze zum erhaltenen Gewebe minimale Zellanhäufung. Es finden sich darunter hauptsächlich kleine Lymphocyten, mehrere große lymphoide Zellen und verhältnismäßig zahlreiche histiogene Gebilde. Die Lumina der kleinen Gefäße sind häufig fast völlig von gewucherten Endothelzellen ausgefüllt. Keine Granulocyten.

Magen: In der Magenschleimhaut sieht man eine keilförmige bis in die Muskulatur reichende Nekrose mit massenhaften Bakterienhaufen. Geringe Zellreaktion in der Umgebung vom oben beschriebenen Charakter. Keine Granulocyten.

Oesophagus: Schwere fibrinöse Entzündung mit ausgedehnter Pseudomembranbildung. An mehreren Stellen ist das Epithel zerstört. Man sieht, wie an diesen Stellen Fibrin, dem einige Lymphocyten beigemischt sind, hervorströmt und sich pilzartig auf der Oberfläche ausgebreitet hat. Geringe vorwiegend lymphocytäre Zellreaktion in der Submucosa. In den tieferen Schichten zahlreiche histiogene Zellen. Keine Granulocyten.

Darm: Die untersuchten Geschwüre zeigen teils oberflächliche, teils bis in die Submucosa reichende Nekrosen mit massenhaften Bakterienhaufen. Die darunter liegenden Lymphknoten sind teils völlig zerstört, teils sind am Rande noch Reste erhalten. Geringe Zellreaktion am Rande der Nekrosen von der oben beschriebenen Art. Keine Granulocyten.

Lymphknoten und Leberhilus: Fast völlige Verkäsung mit ausgedehnter Verkalkung. Am Rande sind noch geringe Reste lymphatischen Gewebes enthalten.

Leber: Anämie. Starke Schwellung der Kupfferschen Sternzellen. Sonst kein pathologischer Befund.

Nieren: Anämie. Starke Verfettung der gewundenen und geraden Harnkanälchen, und zum Teil auch der Kapselendothelien der Malpighischen Körperchen. Glomeruli intakt.

Oxydasereaktion überall negativ.

Zusammenfassung:

Das Femurmark ist zellreicher als im vorigen Falle. Es finden sich zahlreiche Zellen, die als Myeloblasten, die degenerative Erscheinungen zeigen, aufzufassen sind. An einer Schädigung dieser Zellen mag es auch liegen, daß es nicht glückte, Oxydasreaktion gebende Körnchen nachzuweisen. Im übrigen stimmt das Bild, besonders in bezug auf die Entzündungsvorgänge weitgehend mit Fall 1 überein. Die Ausdehnung der Nekrosen im Verdauungskanal hat hier den höchsten Grad erreicht, ähnlich wie im Fall von Petri. Makroskopisch haben die Darmveränderungen eine große Ähnlichkeit mit Typhusgeschwüren. Doch werden beim Typhus nie die schweren Veränderungen am Oesophagus und Magen beobachtet. Das ganze Bild ist so charakteristisch, daß man bei diesen typischen Fällen der Agranulocytose schon makroskopisch mit großer Wahrscheinlichkeit die Diagnose stellen kann.

Fall 3: Karl P., 50 Jahre, Kaufmann.

Auszug aus der Krankengeschichte: Vor 10 Jahren Blutsturz. Er war damals 3 Monate in einer Lungenheilstätte. Bis 1917 hat P. ohne Beschwerden den Krieg mitgemacht. Nach einer Grippe 1923 war er nochmals in einer Lungenheilstätte. Am 25. II. 25 erkrankte er plötzlich mit Schüttelfrost, Kopfschmerzen und Gliederschmerzen.

Am 3. III. erneut Schüttelfrost. Gleichzeitig traten Schluckbeschwerden auf, die schnell an Intensität zunahmen.

Befund: Kein Exanthem; keine Hautblutungen. Leichter Ikterus. Der harte und weiche Gaumen sind hochrot und mit reichlichen stecknadelkopfgroßen Eiterblaschen übersät, Uvula, Tonsillen und Gaumenböden sind geschwollen und gerötet. Auf beiden Tonsillen sieht man graugrüne Beläge, die an der medialen Seite der Tonsillen zusammenfließen. Der Zungengrund und die seitlichen Pharynxteile sind teils mit konfluierenden Belägen, teils mit weißen Stippchen bedeckt. Milz am Rippenbogen tastbar. Leber nicht zu fühlen. Urin: Alb.: +, Urobilinogen: +.

Blutbild:

Erythrocyten	4 496 000 Hb.:	= 78%
Thrombocyten	202 500	
Leukocyten	1 250	darunter
		Polymorphekernige = 0
		Lymphocyten = 68%
		Monocyten = 28%
		Eosinophile = 0
		Reizformen = 4%

Im Verlaufe gingen die Leukocyten auf 500 im Kubikzentimeter herunter. Nach einigen Tagen Tod. Eine intra vitam vorgenommene Sternalpunktion ergab keine Granulocyten.

Sektion (S. N. 226/25).

Anatomische Diagnose: Agranulocytose (?), Sepsis (?).

Schwere nekrotisierende Entzündung der Pharynx, der beiden Gaumentonsillen, der Zungentonsillen und des Zungengrundes; ferner der Gegend der Rachentonsille. Schwere schleimige hämorrhagische Rhinitis. Ausgedehnte Blutungen mit Nekrosen und hämorrhagische Bronchopneumonien in beiden Lungen. Pleurablutungen und fibrinöse Pleuritis über den erkrankten Herden. Fast völlige hämorrhagische Infiltrierung des rechten Unterlappens, sowie der unteren Hälfte des rechten Oberlappens.

Deutliche Milzschwellung ohne Pulpaverweichung. Beginnende Nekrose und Geschwürsbildung im unteren Ileum. Ganz vereinzelte Nekroseherde in der Magenschleimhaut. Hämatopoese in der oberen Hälfte des rechten Oberschenkelmarks. Großer verkalkter mesenterialer Lymphknoten. Zahlreiche Blutungen im Epikard, Endokard, Nierenbecken und in der Darmschleimhaut. Leichte Hypertrophie des rechten Ventrikels. Schwerer allgemeiner Ikterus. Struma colloidés. Tuberkulöser Spitzenherd in der linken Lunge. Schlaffe leicht gewuschelne Nieren. Leichte Verfettung und Kalkinfarkte der Nieren. Vereinzelte punktförmige Blutungen in der Rinde. Guter allgemeiner Ernährungszustand.

Bakteriologische Untersuchung: Milz: Massenhaft hämolytische Streptokokken und einige Verunreinigungen. Lunge: Massenhaft und nahezu ausschließlich Streptokokken.

Mikroskopische Untersuchung.

Knochenmark: Zellreiches Fettmark. Die größte Zahl der Zellen besteht aus sehr großen vielgestaltigen Zellen mit mittelgroßem rundem oder ovalem chromatinarmen Kern. Der reichliche Protoplasmaraum zeigt größere und kleinere Vakuolen, wodurch ein wabiges Aussehen entsteht. In zahlreichen dieser Zellen lässt sich Erythropagie feststellen. An verschiedenen Stellen sind die Blutgefäße mit solchen Zellen vollgepfropft. Außer diesen Zellen finden sich sehr zahlreiche Knochenmarkriesenzellen. Reichliche Erythroblasten. Vereinzelte Zellen vom Typ der Myeloblasten. Nirgends granulierte Zellen.

Milz: Struktur deutlich. Lymphfollikel von normaler Größe. In der Pula findet sich eine mäßig starke Wucherung der Retikuloendothelien. Vereinzelte Erythropagen.

Tonsille: Ausgedehnte Nekrosen mit massenhaft Bakterienhaufen. In den Randteilen der Nekrosen keine Granulocyten. In einer Anzahl von Gefäßen Bakterienhaufen, in einigen hyaline homogene Massen. Massenhaft überall zerstreut Bindegewebsmastzellen.

Nieren: Vergrößerung und Kernvermehrung der Glomeruli, die teilweise mit der Kapsel verklebt sind. In mehreren gewundenen Harnkanälchen finden sich rote Blutkörperchen. Die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen sind geschwollen und zum Teil ohne Kerne.

Leber: Starke Schwellung der Kupfferschen Sternzellen. Geringe Vermehrung des periportalen Bindegewebes mit mäßiger Rundzellinfiltration. Geringe periphere Verfettung.

Lungen: Ausgedehnte Blutungen in die Alveolen, in denen sich zahlreiche mit Hämosiderin beladene große Zellen und wenige Lymphocyten befinden. Ungeheure Mengen von Bakterien in allen Teilen mit Nekrosen in ihrer Umgebung. Starke Capillarhyperämie.

Magen: Umschriebene Nekrose der Schleimhaut, die bis in die Muskularis reicht und mit großen Bakterienhaufen durchsetzt ist. In der Umgebung der Nekrose keine nennenswerte Zellreaktion. Es finden sich einige Lymphocyten und große mononukleäre Zellen. Vereinzelte Mastzellen.

Darm: Oberflächliche flächenhafte Nekrose der Schleimhaut. Darunter finden sich zahlreiche Lymphocyten und weniger große Mononukleäre. Keine polymorphekernigen oder granulierten Zellen. Vereinzelte Mastzellen.

Oxydasereaktion überall negativ.

Zusammenfassung: Klinisch bot der Fall das Bild der „Agranulocytose“ im Schulzschen Sinne und wich nur darin vom üblichen Bilde ab, daß es sich nicht wie bei den übrigen Fällen, um Frauen, sondern um einen Mann handelte. Im Knochenmark sind bis auf vereinzelte Myelo-

blasten alle granulierte Zellen verschwunden bei erhaltener Erythropoese. Die Entzündungsvorgänge gleichen denen der vorigen Fälle. Besonders bemerkenswert ist, daß auch in den Lungen keine nennenswerte Zellreaktion gegen die nekrotisierenden Prozesse stattfand. Auffallend ist die sehr starke Wucherung der Reticuloendothelien im Knochenmark mit starker Erythrophagie, ohne daß in den übrigen Organen diese Elemente nennenswert gewuchert sind.

Fall 4: Sophie M., 67 Jahre.

Auszug aus der Krankengeschichte: Als junges Mädchen Gelenkrheumatismus. Seit 20 Jahren Metrorrhagien. 6 Geburten. Im April und Juni 1924 soll ein Tonsillarabsceß bestanden haben. Seit 2 Tagen Schluckbeschwerden, hohes Fieber.

Befund: Hochfiebernde Kranke. Leichter Ikterus. Skleren sind nicht gelb. Linke Tonsille geschwollen; sie zeigt am oberen Pol einen kirschgroßen gelblichen Belag. Milz und Leber nicht vergrößert. Aus der Vagina sickert hellrotes Blut. Prolaps der vorderen Scheidenwand. Urin: Alb.: Leichte Trübung. Urobilinogen: +, Urobilin: ++, Bilirubin: 0.

Verlauf: Am folgenden Tag tritt auf den oberen Partien der Brust, im Gesicht, auf dem Rücken und auf den Armen ein Exanthem auf, das aus rosaroten maculösen Flecken besteht. Im Gesicht sind 4—5, am Hals und auf der rechten Seite der Brust 3 stecknadelkopf- bis linsengroße hämorrhagische Infiltrate zu sehen.

Blutbild: 2300 Leukocyten. Im Ausstrich nur 27 Leukocyten, darunter 26 Lymphocyten und eine Reizform. Klopf- und Stichphänomen negativ. Blutungszeit eher verkürzt. Auf 1000 Erythrocyten 18 Plättchen.

Gegen Abend unter zunehmender Kreisläufschwäche Tod.

Sektion (S. N. 170/25).

Anatomische Diagnose: Uteruskrebs, Sepsis.

Ulcierierender infiltrierender Krebs des Fundus uteri mit Durchwachsung und starker Verdickung der Uteruswandung. Schwere allgemeine Anämie. Septische nekrotisierende Tonsilitis beiderseits. Massenhaft Hautblutungen im Gesicht, am Hals, vereinzelt auf der Brust. Geringe septische Pulpaschwellung der Milz. Blutungen im Nierenbecken, in den Pleuren und in der Trachealschleimhaut. Hochgradige Verfettung der Leber. Geringe Verfettung und Granulierung beider Nieren. Leichte Hämatopoese des Schenkelmarks in den oberen zwei Dritteln. Braunpigmentiertes Fett Herz. Taubeneigroße Ovarialcyste im linken Ovarium. Starke Colpitis. Geringe chronische Urocystitis. Sehr starke allgemeine Adipositas. Schleimige Bronchitis beiderseits. Sehr starkes Emphysem der Lungen. Zahlreiche Gallensteine in der chronisch entzündeten Gallenblase. Mittelstarke Skleratheromatose der Aorta. Schleimige Gastritis. Fettdurchwachsung des Pankreas.

Bakteriologische Untersuchung: Herzblut: Hämolytische Streptokokken und Staphylokokken. Milz: Steril.

Mikroskopische Untersuchung.

Knochenmark: Zellarmes Fettmark mit verhältnismäßig starker Erythropoese vom Erythroblastentyp. An einzelnen Stellen sieht man Erythroblasten zu Häufchen angeordnet. Daneben erkennt man zahlreiche sehr große Zellen mit mittelgroßem runden oder ovalem chromatinarmen Kern. Im breiten Protoplasma saum sind zahlreiche Vakuolen und bei einzelnen dieser Zellen phagocytierte Erythrocyten wahrzunehmen. Zahlreiche Megakaryozyten. Einzelne Myeloblasten. Keine granulierte Zellen.

Blutgerinnsel: Von weißen Zellen nur Lymphocyten. Keine polymorphekernigen oder granulierte Zellen.

Milz: Große Lymphknötchen. Geringe Wucherung der Retikuloendothelien der Pula. Mittelstarke Hämosiderose.

Leber: Mäßige Vermehrung des periportalen Bindegewebes mit geringen Rundzellinfiltraten. Starke Schwellung der Kupfferschen Sternzellen. Starke diffuse, auch zentrale Verfettung der Leberläppchen.

Lymphknoten: Geringe Wucherung der Retikuloendothelien. Struktur erhalten. Große Lymphknötchen.

Tonsille: Oberflächliche Nekrosen, in denen sich reichliche Bakterienhaufen finden. In den tieferen Schichten ist das lymphatische Gewebe erhalten. In einigen kleineren Gefäßen am Rande der Nekrosen sieht man im Lumen hyaline Massen.

Uterus: Es handelt sich um ein infiltrierend wachsendes Adenocarcinom.

Nieren: Die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen sind geschwollen und dringen teilweise knopfförmig ins Lumen vor. Zahlreiche kleine Schrumpfherdchen mit ziemlich starken Rundzellinfiltraten. Vereinzelte hyaline Zylinder. Mehrere kleine Cystchen. Muskuläre Hypertrophie der kleineren Gefäße. An einer Stelle ein keilförmiger Herd, der durch starke Verfettung der Epithelien der Harnkanälchen und der Bindegewebsszellen auffällt. In diesem Herd mehrere größere unregelmäßig gestaltete Hohlräume, deren Wand teilweise mit verfettetem Epithel ausgekleidet ist. Das Lumen dieser Hohlräume wird durch ein großmaschiges Netzwerk, das aus homogenen mit Eosin rosa gefärbten Massen besteht, ausgefüllt.

Oxydasereaktion überall negativ.

Zusammenfassung: Als wichtige Komplikation findet sich hier ein infiltrierend wachsendes Uteruscarcinom, auf dessen ätiologische Bedeutung später zurückgekommen wird. Das Knochenmark bietet das Bild höchster Erschöpfung mit fast völligem Schwund der Granulocyten; nur wenige Myelobasten sind erhalten. Die Reticuloendothelien sind auch hier gewuchert und haben zahlreiche Erythrocyten phagocytiert. Im Blute sind die Thrombocyten stark verminderd, während die Megakaryocyten im Mark eher vermehrt sind. Entsprechend diesem Blutbefund sind Zeichen einer hämorrhagischen Diathese vorhanden, sodaß das Krankheitsbild schon zur aplastischen Anämie (*Ehrlich*), hämorrhagischen Aleukie (*E. Frank*) herüberneigt. Die Entzündungs vorgänge an den Tonsillen entsprechen denen der vorigen Fälle.

Fall 5: Herbert H., 11 Jahre, Schüler¹⁾.

Auszug aus der Krankengeschichte: Seit 2 Wochen vor der Aufnahme am 8. II. 25. Halsschmerzen, Schwindelgefühl. Am 5. II. schwoll der linke Daumen an, der stark schmerzte und blaurot verfärbt war. Rote Streifen zogen bis in die Ellenbeugen. Schmerzen in der linken Achselhöhle. Am Daumen wurde eingeschnitten. Es entleerte sich mit Blut vermischter Eiter. In der folgenden Nacht traten blaue Flecke am linken Oberschenkel auf. 2 Tage später in der Nacht Erbrechen von Blutgerinnseln und gleichzeitig Entleerung von Teerstuhl. Das Blutbrechen wiederholte sich $3\frac{1}{2}$ Stunden später. Am Vormittag des Aufnahmetages fielen den Eltern zahlreiche blaue Flecken an Armen und Beinen und eine kleine Blutung in der Sklera des linken Auges auf.

Befund (8. II.): Gutentwickelter, hochfiebernder Knabe in ausreichendem

¹⁾ Dieser Fall wurde von *W. Schulz* in seiner Monographie über die Erkrankungen der Gaumenmandeln (Springer, 1925) mit verwertet.

Ernährungszustand. Wachsbleiche Hautfarbe. Stecknadelkopfgroße subconjunctivale Blutung am linken Augapfel. Schwarzviolette trockene Nekrose des Endphalanx des linken Daumens mit lymphangitischen Strängen bis fast in die Achselhöhle. An den Unterarmen, den Ober- und Unterschenkeln zahlreiche im Mittel pfennigstückgroße ältere und frischere Hautblutungen. Im Augenhintergrund beiderseits starke Netzhautblutungen. An der Zungenunterfläche sieht man ein linsengroßes Geschwür. Tonsillen frei von Belägen. Milz bei tiefer Inspiration palpabel. Leber nicht zu fühlen.

Blutbild:

Erythrocyten = 1 805 000 Hb. = 24%	Polynukleäre = 0
Leukocyten = 1 600 darunter	Lymphocyten = 91%
	Monocyten = 7%
	Eosinophile = 0
	Reizformen = 2%

Thrombopenie: etwa 5000 im Kubikmillimeter.

Verlauf: Am 9. II. trat mehrfaches Blutbrechen auf.

Am 10. II. Exst.

Blutbild kurz vor dem Tode: 950 Leukocyten, darunter 1 neutrophiler Polymorphkerniger, ein Mastleukocyt, 1 Monocyt, der Rest lymphoide Zellen.

Sektion (S. N. 149/24).

Anatomische Diagnose: Akute lymphatische Leukämie (?). Aplastische Anämie (?).

Matt rot gefärbtes, offenbar aplastisches Knochenmark im Oberschenkel und in den Rippen. Starke Schwellung der Gaumen- und Rachentonsillen, sowie der cervicalen und oberen trachealen Lymphknoten. Mittelschwere Schwellung der peripankreatischen, periportalen und mediastinalen Lymphknoten. Geringe Schwellung und Blutresorption der mesenterialen und retroperitonealen Lymphknoten. Schwellung der Lymphknötchen im Darm. Schwere jauchig-nekrotisierende Entzündung mit etwa kirsch großem Sequester der rechten Gaumentonsille. Hämorragische nekrotisierende Entzündung am linken Daumen mit hämorragischer Lymphangitis am Ober- und Unterarm, und entsprechende Cubital- und Axillärdrüsenschwellung. Zahlreiche punktförmige und flächenhafte Blutungen im subcutanem Gewebe an den Extremitäten und am Rumpf, sowie im submucösen und subserösem Gewebe von Pleura, Peri-, Epi- und Endokard, Peritoneum, Nierenbecken, Blasenschleimhaut und Oberkieferhöhlen. Zahlreiche zum Teil perinoduläre Blutungen der Magen- und Darmschleimhaut mit Erosionen im Magen und Ulcerationen im Darm, besonders im unteren Dünndarm. Hämosiderose der Peyerschen Haufen. Ausgedehnte Netzhautblutungen beiderseits. Subdurale Blutung im Bereich der hinteren linken Schädelgrube und über der Konvexität des Großhirns. Zahlreiche subpiale Blutungen gleichmäßig verteilt über Groß- und Kleinhirn. Mäßig starkes Piaödem. Zahlreiche herdförmige Blutungen im Marklager und in den beiderseitigen Stammganglien des Gehirns. Hochgradige allgemeine Anämie. Starke Schwellung der Milz.

Bakteriologische Untersuchung: Herzblut und Milz: Colibacillen und Streptokokken.

Mikroskopische Untersuchung.

Knochenmark: Zellreiches Fettmark. Die meisten Capillaren sind mit Bakterienhaufen ausgefüllt. Die Gefäßwandungen zeigen an zahlreichen Stellen Randnekrosen. Im reticulären Maschenwerk finden sich zahlreiche sehr große Zellen mit mittelgroßem blasigem Kern, deren Protoplasma meist größere und kleinere Vakuolen zeigt. Ein anderer Teil dieser Zellen enthält rote Blutkörperchen oder gelbes, die Eisenreaktion gebendes Pigment. Überall zerstreut liegen neutrophile

Myelocyten mit deutlicher Granulierung. Bei einem Teil ist die Granulierung nicht hellrot, sondern blauviolett, aber deutlich verschieden von der Granulierung der Mastzellen. Die Mehrzahl der Zellen wird von mittelgroßen Zellen gebildet, die einen großen chromatinarmen Kern mit ein oder mehreren Nucleolen enthalten. Sie besitzen nur einen ganz schmalen Protoplasmasaum, der bei Giemsa-färbung dunklviolett aussieht, und eine feine Körnelung erkennen läßt. Bei einem Teil der Zellen ist der Kern etwas kleiner, chromatinreicher. Ihrer Struktur nach müssen diese Zellen als Degenerationsformen von Myeloblasten und Myelocyten aufgefaßt werden. Außerdem finden sich zahlreiche Erythroblasten und wenige Megakaryocyten.

Haut: In den tieferen Schichten findet sich eine ausgedehnte Nekrose, in deren Umgebung außer einigen kleinen Lymphocyten keine Zellreaktion zu bemerken ist. Keine Granulocyten.

Gehirn: Mehrere Ringblutungen, in denen man an weißen Blutzellen nur Lymphocyten sieht. In einem dieser Gefäße ein Bakterienhaufen.

Herzmuskeln: Geringe fleckförmige Verfettung der Muskulatur. Reichlich braunes polständiges Pigment.

Tonsillen: Ausgedehnte Nekrosen mit massenhaft Bakterienhaufen. Am Rande der Nekrosen keine deutliche entzündliche Reaktion. Ganz vereinzelt lassen sich polymorphkernige Leukocyten nachweisen. In zahlreichen Gefäßen, die noch in den Nekrosen zu erkennen sind, und in einigen Gefäßen in der Umgebung der Nekrosen erkennt man homogene mit Hämalaun blauviolett gefärbte Massen. Überall zerstreut sehr zahlreiche Bindegewebsmastzellen.

Leber: Starke Schwellung der Kupfferschen Sternzellen, die häufig mehrere rote Blutkörperchen phagocytiert haben. Andere zeigen Vakuolen von der Größe eines Erythrocyten. Sehr zahlreiche Bakterienembolien in den intralobulären Capillaren. Zum Teil sind in den Kupfferschen Sternzellen große Mengen von Bakterien zu finden. Eine solche mit Bakterien beladene Zelle ist in Kernteilung begriffen. Das periportale Bindegewebe ist etwas vermehrt und zeigt geringe Rundzellinfiltrationen. Ganz geringe periphere Verfettung.

Milz: Deutliche zum Teil leicht vergrößerte Lymphknötchen. Hyperämie der Pulpa mit zahlreichen Bakterienhaufen im Pulpagewebe. Hyaline Quellung und Verdickung der Wand der Follikelarterien, stellenweise gleichmäßig zirkulär, stellenweise nur patriell mit exzentrischer Einengung des Lumens. Um zahlreiche Malpighische Körperchen herum perinoduläre Blutungen. Keine Hämosiderinablagerung.

Mesenterialer Lymphknoten: Starke Erweiterung der Lymphsinus und Ausfüllung mit Erythrocyten (Blutresorption). Große Mengen von Mastzellen, die diffus verteilt sind. Deutliche Keimzentren. Zahlreiche Bakterienembolien in den Gefäßen.

Cervicaler Lymphknoten: Zeichnung verwischt. Lymphknoten in der Rinde erhalten, vielfach mit Keimzentren versehen. Im übrigen wie oben.

Nieren: Reichlich geronnene Massen im Lumen der Harnkanälchen und der Kapselräume. Geringe Verfettung der gewundenen und geraden Harnkanälchen. Oxydasereaktion überall negativ.

Zusammenfassung: Im klinischen Bilde ist dieser Fall, ebenso wie der vorige zur aplastischen Anämie *Ehrlichs* zu rechnen. Es findet sich eine Verminderung aller Blutbestandteile, wobei allerdings wieder die Granulocyten am stärksten betroffen sind, die auch hier fast völlig verschwunden sind. Die Atrophie des Knochenmarkes ist nicht so hochgradig, wie in den vorigen Fällen. Myeloblasten und Myelocyten

sind noch in größerer Zahl vorhanden, allerdings weist ein großer Teil von ihnen starke degenerative Veränderungen auf, sodaß es manchmal schwer fällt, die Zellen zu klassifizieren. Die Erythropoese ist reichlich. Megakaryocyten sind vermindert. Ähnlich wie im Fall 3 findet sich eine starke Wucherung der Reticuloendothelien mit starker Erythrophagie, jedoch nicht in der Ausdehnung wie im Fall 3. Bei den entzündlichen Reaktionen finden sich dieselben spärlichen Zellen, wie in den vorigen Fällen. Nur in den Tonsillen glückte es, einige wenige sichere polymorphekernige Leukocyten zu finden.

Fall 6: Luise Qu., 18 Jahre, Kontoristin.

Auszug aus der Krankengeschichte: Früher immer gesund. Anfang Dezember 1924 erhielt Patientin wegen Blutarmut eine Arseneinspritzung unter die Haut der Glutaealgegend. Im Anschluß hieran entwickelte sich ein Glutaealabsceß. Am 27. XII. trat plötzlich anhaltendes Nasenbluten auf. Am 15. I. 25 plötzlich Ohnmachtsanfall und Schüttelfrost. Letzterer wiederholte sich am 16. I. Am selben Tage Aufnahme.

Befund: Hochfieberndes Mädchen in ausreichendem Ernährungszustand. Auffallende Hautblässe. Keine Hautblutungen. An der rechten Gefäßbacke ein schmerhaftes, bläulich imbibiertes Infiltrat. Leber nicht tastbar. Milz palpabel, von vermehrter Konsistenz.

Blutbild:

Erythrocyten	1 780 000 Hb.: 30/90
Thrombocyten	6 000
Leukocyten	750 darunter
	Jugendformen 9%
	Stabkernige 20%
	Segmentierte 28%
	Lymphocyten 28%
	Monocytēn 16%
	Eosinophile 0%

Verlauf: Am 16. und 17. I. trat erneut starkes schwer stillbares Nasenbluten auf. Am 22. I. wurde der Glutaealabsceß gespalten. Am 26. I. und 31. I. Bluttransfusion.

Blutbild: Am 2. II. 25 Hb. 12%.

Leukocyten	1000, darunter Polymorphekernige	24%
	Lymphocyten	73%
	Monocytēn	2%
	Eosinophile	1%

Thrombocyten 4000.

Am 4. II. Tod.

Sektion (S. N. 102/25).

Anatomische Diagnose: Schwere allgemeine Anämie.

Keine nennenswerte Hämatopoese im Knochenmark (nur vereinzelte rote Herde in der oberen Hälfte des rechten Femur). Schwerste Anämie sämtlicher Organe. Ausgedehnte Blutungen in der Haut, den serösen Häuten, der Magen- und Darmschleimhaut, dem Gehirn und den Lungen. Große bronchopneumonieartige Blutungsherde beiderseits, besonders links. Verfettung des Myokards. Starke Dilatation beider Herzenventrikel. Hypoplasie der Aorta und der übrigen Arterien. Keine Milzschwellung. Faustgroßer Absceß in der rechten Glutaealgegend. Zentrale Verfettung und leichte Hämosiderose der Leber. Dilatation der Harnblase. Thromben in den paravaginalen Venen. Struma colloidēs. Guter Ernährungszustand.

Bakteriologische Untersuchung: Herzblut: Colibacillen und Streptokokken. Milz: Massenhaft hämolytische Streptokokken, daneben Staphylokokken und Bact. proteus.

Mikroskopische Untersuchung.

Knochenmark. Zellarmes Fettmark, das an vielen Stellen eine knötchenartige Ansammlung von Zellen erkennen läßt. Schon bei schwacher Vergrößerung fallen bei Giemsafärbung massenhafte violette Punkte auf, die sich als basophil granulierte Myelocyten erweisen. Erythroblasten sind in stark vermehrter Zahl vorhanden. Vereinzelte Megaloblasten. Zahlreiche neutrophile Myelocyten und vereinzelte neutrophile gelapptkernige Leukocyten. Sehr zahlreiche Myeloblasten. Reichlich Megakaryocyten. Keine Eosinophilen. Oxydasereaktion positiv.

Milz: Große Follikel. Anämie der Pulpa. Geringe Wucherung der Reticuloendothelien. Zahlreiche perinoduläre Blutungen.

Leber: Zahlreiche kleine Nekrosen ohne bestimmte Lokalisation. Geringe Zellreaktion am Rande der Nekrosen. Vereinzelte Rundzellinfiltrate im peritonealen Gewebe. Mäßige periphere Verfettung. Geringe Ablagerung von Hämosiderin in den Leberzellen und den Kupfferschen Sternzellen.

Nieren: Starke Eiweißexsudation in die gewundenen und geraden Harnkanälchen. Vereinzelte kleine Schrumpfherdchen. Mäßige Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes mit vereinzelten Rundzellinfiltraten.

Herzmuskel: Starke fleckförmige Verfettung der Muskelfasern. Geringe Vermehrung des perivasculären Bindegewebes. Reichlich braunes Pigment.

Zusammenfassung: Die Veränderung im Blutbild ist hier nicht so schwer wie in den vorigen Fällen. Es fand sich bis zum Tode immer eine größere Zahl Granulocyten. Das Knochenmark ist nicht atrophisch; es findet eine starke Neubildung von allen myeloischen Elementen statt. Abgesehen von dem nach einer Arseneinspritzung aufgetretenen Absceß finden sich nicht die nekrotisierenden Veränderungen, die die vorigen Fälle auszeichneten. Die kleinen Nekrosen der Leber deuten auf eine schwere infektiöse Schädigung hin.

Die Ätiologie dieser Erkrankungen ist nicht ganz klar. Da sie akut unter dem Bilde einer schweren Sepsis schnell zum Tode führen, könnte man geneigt sein, sie für eine akute Infektionskrankheit, vielleicht eine besondere Art von Sepsis zu halten, deren Erreger eine besondere Wirkung auf die Blutgranulocyten und den leukomyeloischen Apparat ausüben. Ein solcher spezieller Erreger läßt sich aber nicht nachweisen. Es fanden sich nur die üblichen Bakterienarten, wie Streptokokken, Staphylokokken, Colibacillen u. a., die im allgemeinen zu keiner starken Leukopenie führen. Lowett versuchte, eine besondere leukocytotoxische Wirkung des Erregers, in seinem Falle Bac. pyocyaneus, nachzuweisen, kam aber zu keinem sicherem Ergebnis. Mir scheint näher zu liegen, eine primäre Schädigung des leukomyeloischen Apparates anzunehmen, die zu einer Widerstandslosigkeit des Körpers gegen das Eindringen von Bakterien geführt hat, und somit die terminale Sepsis als etwas

Sekundäres anzusehen. Wodurch allerdings die Schädigung des Knochenmarks verursacht ist, bleibt vorläufig ungeklärt.

Bemerkenswert ist in dieser Beziehung Fall 4, bei dem sich ein ziemlich fortgeschritten Uteruskrebs fand; es erscheint möglich, hier die Ursache der Knochenmarksschädigung zu suchen. Wenn diese Annahme auch nicht ganz von der Hand zu weisen ist, da sicherlich die Stoffe, deren Auswirkung in der Krebskachexie ihren sichtbarsten Ausdruck findet, auch auf das Knochenmark schädigend wirken, wie die Blutveränderungen bei Krebskranken zeigen, so ist eine so schwere Knochenmarksatrophie, wie sie Fall 4 zeigte, etwas selbst bei stark fortgeschritten Krebskachexie kaum Vorkommendes, sodaß ich das Carcinom nicht als alleinige Ursache für die Blut- und Knochenmarksveränderung verantwortlich machen, vielmehr als einen für das ganze Krankheitsbild nicht ausschlaggebenden Nebenbefund ansehen möchte.

Türk, der den ersten Fall einer „Sepsis bei Verkümmерung des Granulocytensystems“ veröffentlichte, nahm ebenfalls eine Minderwertigkeit der Knochenmarksfunktion an, die er auf konstitutioneller Grundlage suchte. Auf Grund der Ergebnisse, die die experimentellen Benzol- und Thorium X-Vergiftungen gebracht haben, scheinen mir toxische Stoffe als Ursache der „Verkümmierung des Granulocytensystems“ wahrscheinlicher zu sein.

Für die Entzündungsfrage ergeben sich aus den vorstehenden Untersuchungen einige bemerkenswerte Feststellungen. Erneut zeigt sich die überragende Bedeutung der Blutgranulocyten bei der Abwehr von akuten Infektionen, wobei die übrigen hämatogenen und histiogenen Zellen, die in neuester Zeit besonders in den Vordergrund gerückt worden sind, in ihrer Wichtigkeit nicht herabgesetzt werden sollen, vielleicht jedoch erst an 2. Stelle stehen. Insbesondere soll die Bedeutung des reticuloendothelialen Apparates, zumal für die anaphylaktischen Vorgänge keineswegs geschmälert werden, nur soll vor einer Überschätzung dieses Systems gewarnt sein. Bei Fall 1—5 konnte der Organismus infolge Fehlens der Granulocyten dem Eindringen von Bakterien mit ihren zerstörenden Folgen keine wirksamen Kräfte entgegenstellen. Wir fanden ausgedehnte nekrotisierende Prozesse, die in raschem Zeitmaß um sich griffen. Dagegen fehlten diese Veränderungen im Fall 6, wo noch eine verhältnismäßig große Zahl Granulocyten im Blute vorhanden war, und wo vor allen die Leukomyelopoeze nicht wesentlich geschädigt war. Eine Erklärung dieser Vorgänge durch Virulenzverschiedenheit der Bakterien ist hier nicht am Platze.

Bei den örtlichen Reaktionsvorgängen fanden sich nirgends polymorphe Leukocyten; nur im Fall 5 waren vereinzelte dieser Zellen in den fast völlig nekrotischen Tonsillen vorhanden. Bei diesem Fall fand sich aber auch im Knochenmark eine, wenn auch spärliche

Granulocytopoese. Diese Tatsachen widersprechen der neuerdings besonders von *Herzog* und *Oeller* behaupteten Entstehung von polymorphkernigen Leukocyten aus histiogenen Zellen. Die Beobachtungen am agranulocytären Menschen entsprechen also völlig denen am aleukocytären Versuchstier. Die Wucherung der histiogenen Gebilde ist in allen unseren Fällen deutlich zu beobachten, ohne daß jemals Übergangsformen dieser Zellen zu granulierte oder polymorphkernige Formen entdeckt werden konnten. Bei einzelnen Präparaten war in kleinen Gefäßen die Ablösung und Abrundung der Endothelzellen besonders schön zu beobachten. Bei Fall 5, der eine starke Bakterieämie aufwies, sah man eine kräftige Phagocytose von Bakterien durch die Kupferschen Sternzellen der Leber, die vereinzelte Mitosen aufwiesen, auch wenn ihr Protoplasma schon mit Bakterien vollgestopft war. Hier zeigte sich besonders klar die Beteiligung des reticuloendothelialen Apparates bei der Beseitigung von im Blut kreisenden Bakterien.

Die Untersuchung des Knochenmarks ergab in den ersten 4 Fällen einen völligen Schwund der Granulocyten bis auf wenige Myeloblasten. Im 5. Fall fanden sich zahlreiche Zellen, die als Degenerationsformen von Myeloblasten und Myelocyten gedeutet werden mußten, obwohl bei ihnen keine Oxydasereaktion zu erzielen war. Die Oxydasereaktion wurde in Abstrichpräparaten von in Formalin fixiertem Material nach der Winklerschen Methode ausgeführt. Immer wurde sie in völlig gleich behandelten Präparaten von anderen Fällen, abgesehen von frischen Blutpräparaten, angestellt. Während bei den Vergleichspräparaten und bei Fall 6 die Reaktion positiv ausfiel, versagte sie bei Fall 1—5. Da, vor allem bei Fall 5, sicher leukomyeloische Zellen vorhanden waren, läßt sich diese Erscheinung nur so erklären, daß bei schweren degenerativen Zuständen die leukomyeloischen Zellen nicht regelmäßig die Oxydasereaktion geben, eine Tatsache, die auch schon früher von den Myeloblasten, besonders bei Myeloblastenleukämien (zuletzt *H. Hirschfeld*) beobachtet ist.

Die zum Teil ziemlich stark vermehrten lymphatischen Zellen sind von den auch im normalen Mark fast immer zu findenden Lymphocyten (*Askanazy*) abzuleiten. Die Reticuloendothelien, vor allem die Reticulumzellen, waren zum Teil stark gewuchert und abgesehen von den übrigen Merkmalen durch ihre ausgesprochene phagocytäre Eigenschaft leicht zu erkennen. Besonders stark war diese Vermehrung im Fall 3, wobei in den übrigen Organen ihre Wucherung nicht besonders ausgeprägt war. Bei diesem Falle war die Zahl der Monocyten im Blute hoch (28%). Allerdings fanden sich bei Fall 6, wo keine wesentliche Wucherung der Reticuloendothelien festzustellen war, ebenfalls 28% Monocyten im Blut, und bei Fall 5, wo wieder eine recht erhebliche Vermehrung dieser Elemente zu beobachten war, nur 7%.

Zusammenfassung.

1. Beim granulocytenfreien Menschen fand sich eine fast völlige Wehrlosigkeit des Körpers gegen das Eindringen bakterieller Infektionen, die sich in nekrotisierenden Prozessen an zahlreichen Körperstellen, zeigte.
2. Bei der Abwehr bestimmter akuter, bakterieller Infektionen spielen die Blutgranulocyten eine hervorragende Rolle.
3. Bei den örtlichen Entzündungsvorgängen am blutgranulocytenfreien Menschen wurden nirgends polymorphe Leukocyten gesehen, sodaß die histiogene Entstehung dieser Zellen höchst unwahrscheinlich ist.
4. Hochgradiger Granulocytenschwund war stets mit starker Atrophie des Knochenmarks verbunden, wobei nur wenige Degenerationsformen junger myeloischer Zellen erhalten waren. Bei diesen degenerierten Zellen war keine Oxydasereaktion zu erzielen.

Anmerkung. Nach Abschluß der Arbeit veröffentlichte Zadeck in Med. Klinik 1925 p. 688 5 Fälle von Agranulocytose. Bei 2 histologisch untersuchten Fällen fand er eine myeloische Metaplasie in der Milz. Sonst brachte die Arbeit anatomisch nichts wesentlich Neues.

Literaturverzeichnis.

- Arneth*, Dtsch. med. Wochenschr. 1913. — *Askanazy*, Virchows Arch. f. path. Anat. u. Physiol. **255**. — *Bantz*, Med. Klinik 1923, S. 1667. — *Blumenthal* und *Morawitz*, Arch. f. klin. Med. **92**. 1908. — *Domagk*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **249**. 1924. — *Ehrmann* und *Preuss*, Klin. Wochenschr. 1924. — *Elkeles*, Med. Klinik 1924, S. 1614. — *Eppinger*, Die hepatolienalen Erkrankungen. Springer, 1920. — *Friedemann*, Med. Klinik 1913, Nr. 41. — *Heinicke*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **14**, 21. 1905 u. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **78**, 196. 1915. — *Herz*, Wien. klin. Wochenschr. 1909. — *Herzog*, Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 1300. — *Hirschfeld, H.*, Med. Klinik 1924. — *Koch*, Med. Klinik 1916, Nr. 19. — *Komocki*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **248**. 1924. — *Krehl-Marhand*, Handb. d. allg. Pathol. — *Krause* und *Ziegler*, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **10**, 126. 1906 u. **11**, 263. 1907. — *Lauter*, Med. Klinik 1924, S. 1324. — *Leon*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1923. — *Lippmann* u. *Plesch*, Dtsch. med. Wochenschr. 1913. — *Lowett*, Journ. of the americ. med. Ass. 1924, Nr. 19. — *Marschand*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1913. — *Maximow*, Arch. f. mikr. Anat. **73** u. **76**. — *Moenckeberg* zit. nach *Veit*. — *Naegeli*, Blutkrankheiten. Springer 1923. — *Neumann*, Dtsch. med. Wochenschr. 1915, S. 314. — *Oeller*, Dtsch. med. Wochenschr. 1924. — *Pappenheim* und *Plesch*, Folia haem. **14**, 17. 1912 u. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie 1913. — *Petri*, Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 30. — *Schröder*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **19**. 1908. — *Schulz, W.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, S. 1495; Die Erkrankungen der Gaumentonillen Springer 1925. — *Sclavunos*, Verhandl. d. dtsc. pathol. Ges. 1920; — *Selling*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **51**. — *Stursberg*, Med. Klinik 1912, S. 521. — *Türk*, Wien. klin. Wochenschr. 1907. — *Veit*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **68**, 424. 1921.