

(Aus der Städtischen Krankenanstalt Kiel. — Dirigierender Arzt: Prof. G. Hoppe-Seyler.)

Beiträge zur Pathologie der Blutkrankheiten.

Von

Dr. Ferdinand Hoff,
Sekundärarzt.

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 17. Februar 1926.)

In den letzten Jahren haben wir einige der Fragen, die heute ein besonderes hämatologisches Interesse finden, in unserer Anstalt an Hand von Fällen mit schwereren Anämien und sonstigen Blutkrankheiten (etwa 400 Krankengeschichten) verfolgt. Es können auf Grund dieser Untersuchungen Beiträge geliefert werden zu folgenden Gebieten:

1. *Beziehungen zwischen perniziöser Anämie, Leukämie und Sepsis unter Berücksichtigung der akuten Leukämie.* Seite 142.
2. *Über Monocyten und Monocytenleukämie.* Seite 159.
3. *Beobachtungen bei typischer perniziöser Anämie.* Seite 170.
4. *Die Megaloblastenfrage.* Seite 174.
5. *Beziehungen zwischen Lues und Blutkrankheiten.* Seite 180.

Die in dieser Arbeit mitgeteilten Krankengeschichten sind eigene Beobachtungen des Verfassers. Die Sektionsprotokolle verdanke ich dem Pathologischen Institut unserer Anstalt (Prosektor Dr. *Emmerich*). Ich führe aus den Sektionsprotokollen nur die im Zusammenhang nötigsten und wichtigsten Punkte an. Eine genauere Besprechung vom pathologisch-anatomischen Standpunkt folgt in einer Arbeit von *Siebke*. Die fast unübersehbare Literatur über diese Fragen werden wir nur soweit im unten angeschlossenen Verzeichnis anführen, als sie mit unseren Beobachtungen und Anschauungen in engstem Zusammenhang stehen. Im übrigen (auch die innerhalb der Arbeit aber nicht im Literaturverzeichnis erscheinenden Autorennamen betreffend) verweisen wir auf die Literatursammlungen im neuen Handbuch der Blutkrankheiten von *Schittenhelm*¹⁾ und in *Naegelis*²⁾ grundlegendem Buch „Blutkrankheiten und Blutdiagnostik“.

1. Beziehungen zwischen perniziöser Anämie, Leukämie und Sepsis.

Wenn man an typische Fälle von perniziöser Anämie oder von Leukämie denkt, so sind diese so charakteristisch und weisen sie so entschei-

dende Unterschiede auf, daß der Gedanke, es könnte sich um eng verwandte Krankheitsbilder mit fließenden Übergängen ineinander handeln, zunächst abwegig erscheint. Trotzdem ist diese Ansicht wiederholt laut geworden. Natürlich geht dieser Gedanke nicht aus von den typischen Bildern etwa der perniziösen Anämie, von denen *Naegeli* sagt, daß sie ganz gewöhnlich schon beim ersten Blick ins Mikroskop richtig zu diagnostizieren sind. Es handelt sich hier um die schwerer zu beurteilenden Fälle, bei denen Symptome etwa der perniziösen Anämie einhergehen mit Symptomen, die für die Leukämie charakteristisch sind und umgekehrt. Es handelt sich hier nicht so sehr um die Frage, ob in derartigen Fällen die Symptome der einen Krankheit so überwiegen, daß man im Einzelfall die Diagnose in dieser Richtung stellt. Es handelt sich darum, ob z. B. bei sicheren Fällen von Leukämie gleichzeitig so reichlich charakteristische Zeichen von perniziöser Anämie vorkommen können (oder umgekehrt), daß man von Grenzfällen von 2 Extremen desselben Krankheitsbildes sprechen kann, oder ob diese Beimischung von Zügen der einen Krankheit zum Bild der anderen so unbedeutend und geringfügig ist, daß man berechtigt wäre, 2 völlig wesensverschiedene Krankheiten ohne die Möglichkeit eines Übergangs ineinander anzunehmen. Das letztere ist die herrschende Behauptung, als deren Hauptvertreter wir *Naegeli* nennen; die Annahme von Übergängen ist demgegenüber aber nie völlig aus der Debatte verschwunden. Am ausgesprochensten ist auf diese Übergänge hingewiesen worden durch *Leube*³⁾, der anschließend an eine einschlägige Beobachtung im Jahre 1900 das Krankheitsbild der Leukanämie aufstellte und dadurch eine auch heute noch nicht versiegt Literatur dafür und dawider auslöste; ferner durch *Ellermann*⁴⁻⁶⁾, der die Ansicht vertrat, daß es fließende Übergänge bei gleichen Ursachen gibt in der Reihe Leukämie-Pseudoleukämie-perniziöse Anämie. Ferner werden von verschiedenen Seiten enge Beziehungen zwischen Sepsis und perniziöser Anämie angenommen, ebenfalls Beziehungen zwischen Sepsis und Leukämie. Bei der letzteren Frage gibt es dann noch den Standpunkt, daß allerdings die akute Leukämie mit der Sepsis verwandt oder eine echte Sepsis sei, daß aber zwischen der „sogenannten“ akuten Leukämie und der „eigentlichen“ chronischen Leukämie keine Verwandtschaft bestände. Die Besprechung dieser ganzen Fragen und die Auswertung der hier vorliegenden Literatur möchten wir zusammen mit unserem eigenen Urteil anschließen an die Wiedergabe von 2 eigenen Beobachtungen. Diese enthalten auch sonst manches Material für die Beurteilung der Frage der akuten Leukämie, sowie bemerkenswerte Abweichungen von den sonst bekannten Beobachtungen. Die Beurteilung gerade solcher Grenzfälle krankt oft daran, daß fast alle Verfasser sich über die Schwierigkeit der cytologischen Zellenunterscheidung, z. B. zwischen

Myeloblasten und lymphatischen Zellen, zwischen pathologischen myeloischen Jugendformen und echten Monocyten (*Schilling*) einig sind, so daß infolge Unterschieden in der Namengebung und der Zell-diagnose die verschiedenen Forscher oft keine Einigung finden. Wir haben deshalb die in dieser Arbeit entscheidendsten Blutbefunde als Abbildungen*) beigefügt. (Die Zeichnungen wurden teils von meiner Frau, teils von mir angefertigt, sämtlich nach kombinierter Giemsa-färbung. Imm. $\frac{1}{12}$, Ok. 4.) Wir geben nur kurze Auszüge des Wichtigsten aus der Krankengeschichte.

Fall 1. Frau Anna L., 28 Jahre alt, Aufnahme 5. XII. 1924. Früher keine besonderen Krankheiten außer seit Monaten Schwerhörigkeit und Ohrpolypen

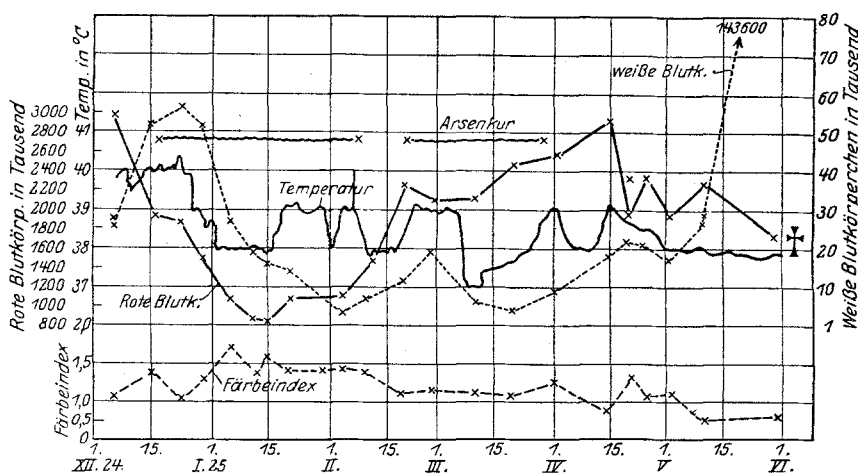


Abb. 1. Kurve zu Fall 1: akute myeloische Leukämie, septisch-leukonämischer Symptomenkomplex.

im linken Ohr. Sonst bisher Wohlbefinden. Seit einigen Tagen ziehender Schmerz im linken Bein, Knoten am Knie, vor 2 Tagen auf rechtes Bein in gleicher Weise übergegangen, große Blasenbildung an jedem Bein. Dabei Fieber. Bei Aufnahme Temperatur 39,5°. An den Streckseiten beider Knie und des rechten Ellenbogens bläulichrote schmerzhaft Schwellungen wie typisches Erythema nodosum. Auf der Streckseite des rechten Unterschenkels und in der Mitte der Beugeseite des linken Oberschenkels je ein handflächengroßer, augenscheinlich aus den Blasen entstandener Epitheldefekt, der hoch gerötet ist und leicht näßt. Die starke Rötung geht über die Defekte nach allen Seiten noch um etwa 2 cm hinaus. Im übrigen leises systolisches Geräusch an der Herzspitze, reichlich Urobilinogen im Urin, Otitis media perforata links; sonst kein besonderer Befund. Zunächst Annahme eines Erythema exsudativum multiforme. Das sich anschließende Krankheitsbild geht z. T. aus der Kurve Abb. 1 hervor, welche das Verhalten der roten und weißen Blutkörperchen, des Färbeindex und des Fiebers darstellt, ferner die Zeitpunkte der später benutzten Arsenzufuhr zeigt. Die senkrechten Striche geben die Monats-

*) Diese Abbildungen sowie die zugrunde liegenden mikroskopischen Originalpräparate habe ich auf der 4. Tagung der Nordwestdeutschen Ges. f. inn. Med. in Altona (Januar 1926) demonstriert. Dort wurde auch ein Auszug dieser Arbeit vorgetragen.

tage an, so daß sich die folgenden kurzen Mitteilungen der wichtigsten Daten in diese Kurve einordnen lassen. Qualitative Blutbilder führe ich nur bei wesentlichen Änderungen an. — 5. XII. 1924 Hgb. 64%, Erythrocyten 2 984 000. Leukocyten 25 300, Basophile (B.) 0,0, Eosinophile (E.) 0,0, Myeloblasten (Mbl.) 0, Myelocyten (Mz.) 4, Jugendliche (J.) 2, Stabkernige (St.) 5, Segmentkernige (S.) 59,5, Lymphocyten (Ly.) 20,5, Monocyten (M.) 9. — 9. XII. 1924 Erytheme stark abgeblaßt. Blutaussaat bleibt steril. — 15. XII. 1924 am linken Oberschenkel neue Hautblase, in deren Punktat ebenso wie im Ohreiter hämolytische Streptokokken nachgewiesen werden. Danach teigige, die Züge entstellende, ödematöse Schwellung des Gesichts. 17. XII. 1924 Gesichtsschwellung geht weiter, Temperatur bleibt trotz Omnadin und Fulmargin hoch. Leber $1\frac{1}{2}$ Querfinger breit unter dem Rippenbogen, Milz tastbar. Urin: Eiweiß Opaleszenz, Diazo —, Urobilinogen ++, im Sediment reichlich Erythrocyten. — Blutbild Hgb. 54%, Rote 1 936 000, Weiße 52 300. Färbeindex 1,42. Mbl. 10, Mz. 2,5, Neutro. 53,5, Ly. 12, Mono. 22. Polychromasie, Poikilocytose und Anisocytose mit reichlich Megalocyten, wenig Normoblasten, ganz vereinzelt Megaloblasten, einzelne basophil getüpfelte Rote. — 18. XII. 1924, Augen durch Gesichtsschwellung völlig geschlossen, Lippen etwas rüsselförmig verdickt (Abb. 2). Bilirubin im Serum 0,8 indirekt (*Hijmanns v. d. Bergh*). Resistenz der Roten: Totale Hämolyse bei 0,3% NaCl, partielle Hämolyse bei 0,44–0,54% NaCl. Gerinnungszeit des Blutes 7 Min. (*Sahli*). Blutungszeit 6 Min. Ulcera an den Beinen ziemlich unverändert, Blutaussaat bleibt steril (ebenso alle späteren Aussaaten). Urin: Eiweiß —, Urobilinogen ++. — 23. XII. 1924. Augenlider exulcerieren, Haut derselben stark gespannt. Harnsäuretagesausscheidung 1,197 g. Ulcera an den Beinen epithelialisieren sich. Blutbild: Hgb. 38%, Ery. 1 888 000, Leuko. 57 800, Mbl. 6, Mz. 4, J. 7, St. 6, S. 63, Ly. 17, Mono. 10. Oxydasereaktion der meisten Leukocyten positiv. — 29. XII. 1924. Lidödem hat soweit abgenommen, daß Kranke durch schmalen Spalt sehen kann. Verschlimmerung der Beingeschwüre, schmierig belegt, an einzelnen Stellen innerhalb des Ulcus noch Vertiefungen, 1 cm tiefer als übriges Ulcusniveau, wie Fingereindrücke geformt. Urin: Eiweiß $\frac{1}{2}$ 0/00, Urobilinogen ++, im Sediment Rote. Blutzucker 177 mg %. Zustand sehr schlecht, wird als sterbend angesehen. — 6. I. 1925. Milz 1 Querfinger breit unterm Rippenbogen, Leber 3 Querfinger breit unterm Rippenbogen. Blutbild: Hgb. 34%, Ery. 1 080 000, Leuko. 27 300, Färbeindex 1,64, Mbl. 2,5, Mz. 3, J. 0,0, St. 17,5, S. 24, Ly. 10, Mono. 43. Oxydasereaktion bei etwa $\frac{3}{4}$ der Zellen positiv. Unter 400 kernhaltigen Zellen 9 Normoblasten, 3 Megaloblasten, in $3\frac{1}{2}$ Stunden 5 Megaloblasten



Abb. 2. Gesichtsschwellung bei akuter myeloischer Leukämie (Fall 1).

gefunden (Abb. 3). Mäßige Anisocytose, mit einzelnen sehr großen Megalocysten, geringe Poikilocytose und Polychromasie. — Gesamtbefinden hat sich gebessert.

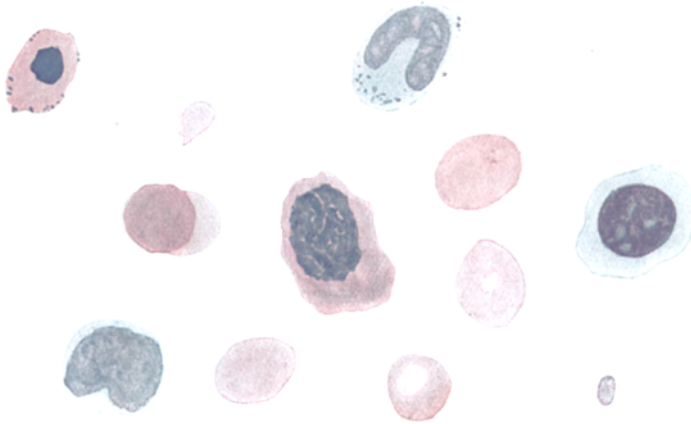


Abb. 3. Megaloblast bei akuter myeloischer Leukämie, leukanämischer Symptomenkomplex (Fall 1).

— 12. I. 1925. Gesicht völlig abgeschwollen, mager, Ulcera gut heilend, Urin: Eiweiß Spur, Sediment einzelne Rote und hyaline Zylinder. Thrombocyten 48 000 (*Fonio*). Rumpel-Leede +. — 5. II. 1925. Zustand hat sich weiter gebessert, Temperatur zeitweilig bis 38° abgefallen. Hgb. 30%, Ery. 1 120 000, Leuko. 3500!



Abb. 4. Hautulcera bei akuter myeloischer Leukämie (Fall 1).

Mbl. 4, Mz. 1,5, sonstige Neutro. 50, Ly. 19, Mono. 25,5. Ganz vereinzelte Megaloblasten. Achylia gastrica. Hauterscheinungen alle abgeheilt bis auf Ulcus an Beugeseite des linken Oberschenkels dicht oberhalb des Knies, das an zwei Stellen 3 cm in die Tiefe geht, glasig belegt ist (Abb. 4). Am 27. II. 1925. Fluktuierende

Schwellung links vom Kreuzbein, durch Incision reichlich Eiter entleert. In der nächsten Zeit Zunahme der Roten, wieder einzelne Megaloblasten, weißes Blutbild wenig verändert, nur bei der Steigerung mit dem Gipfel am 1. III. 1925 Vermehrung der Mbl. und Mz. Auffallende Besserung des Befindens. Bis 12. III. 1925 Leukocyten wieder auf 5 800, dabei allmähliche Abnahme der Mono. bis 3%, Zunahme der Ly. bis 32%, der Rest Neutrophile mit wechselnder aber immer deutlicher Linksverschiebung. Zeitweilig jetzt bis 1% Eosinophile, keine Megaloblasten. An der Außenseite des linken Oberschenkels neues sich rasch vergrößerndes Geschwür. — 3. IV. 1925. Zunehmende Kachexie. Bilirubin im Serum 1,45 indirekt. — 17. IV. 1925. Linkes Oberschenkelgeschwür nimmt rapide an Größe zu, bedeckt jetzt die ganze laterale Seite, führt als halbfautgroßer Defekt oberhalb des Knies tief zwischen die Muskeln ein. Am rechten Unterschenkel kleineres



Abb. 5. Hautulcera bei akuter myeloischer Leukämie (Fall 1).

Geschwür. Beide Ulcera speckig belegt, beginnen sich schwärzlich zu verfärben. (Siehe Abb. 5.) Umschläge mit Salzsäurepepsinlösung. Leuko. nehmen wieder zu, qualitativ ziemlich unverändert, nur Mono. wieder auf 10% gestiegen. Erbricht, verweigert Arznei, äußert den Wunsch zu sterben. — 29. V. 1925. Fast sterbend. Hgl. 30%, Rote 1 960 000, Weiße 143 000! Hgb. 15, Myelocyten 2, sonstige Neutro. 31, Ly. 5, Mono. 47. — 1. VI. Tod. — *Sektion* (ausführlich siehe bei Siebke): *Im Knochenmark hämatopoetische Bezirke mit Normoblasten, Megalocyten und Megaloblasten neben massenhaft myeloischen Jugendformen. Weicher Milztumor (510 g). Große oxydasepositive Zellmassen in Leber und Milzpulpa, aus myeloischen Jugendformen und Monocyten bestehend, wodurch die Diagnose Leukämie bestätigt wird. Subakute verrucöse Endokarditis der Mitralis. Mikroskopisch Amyloid in Leber, Nieren und Herz.*

Fall 2. Frau Marie A., 47 Jahre alt. Aufnahme 13. X. 1925. Früher keine besonderen Krankheiten. Fühlt sich seit 4 Wochen schlapp und müde, wurde bald bettlägerig, zunehmende Atemnot. In den letzten Tagen hohes Fieber, etwas Husten, zunehmende Blässe. Der behandelnde Arzt (Dr. Hadenfeldt) schickt

sie mit der Diagnose: Sepsis und wahrscheinlich perniziöse Anämie. Bei Aufnahme fast sterbend. Blaßgelbe Hautfarbe, die sofort an perniziöse Anämie denken läßt. Gesicht etwas gedunsen. Zähne sehr defekt, im Mund keine Ulcera. Temperatur 39,8°, bleibt bis zum Tode über 39°. Verlauf des Blutbildes siehe folgende Tabelle:

Tabelle Fall 2.

	14. X.	18. X.	21. X.
Hämoglobin	43%	34	29
Erythrocyten	1 344 000	1 280 000	1 360 000
Leukocyten	22 000	50 000	78 400
Färbeindex	1,6	1,29	1,07
Basophile	—	—	Zellen nicht sicher zu differenzieren, Myeloblasten noch weiter vermehrt.
Eosinophile	—	—	
Myeloblasten	25,7	54,5	
Mikromyeloblasten . .	12,3	7	
Myelocyten	15,55	4,5	
Jugendliche	5,7	4	
Stabkernige	30,5	17,5	
Segmentkernige . . .	1	1,5	
Lymphocyten	8	6,5	
Plasmazellen	0,75	0,5	
Monocyten	0,5	4,0	
Bemerkungen	Poikilo-Anisocytose mit Megalocyten. In Myeloblasten oft amitotische Teilungen. — Auf 300 weiße 37 Normoblasten, 7 Makroblasten, nach langem Suchen 1 Megaloblast	Auf 300 weiße 15 Normoblasten, 11 Makroblasten, kein sicherer Megaloblast. 1 amitotische Teilung im Makroblast. Sonst wie 14. X.	

Oxydasereaktion positiv mit Ausnahme von wenigen, zahlengemäß etwa den Lymphocyten entsprechenden Zellen. Leber 1½ Finger breit unterm Rippenbogen, Milz eben fühlbar. Systolisches Geräusch an der Herzspitze. Über Lungen rechts hinten unten geringe Zeichen bronchopneumonischer Infiltration. Am Halse und auf dem rechten Fußrücken bräunliche etwa handtellergröße Pigmentflecken. Nervensystem o. B. Behandlung: Campher, Coffein, Digitalis, Solutio Fowleri, Omnadin. — 15. X. Erholt sich etwas. Aus Blutkultur wachsen reichlich nicht-hämolytische Streptokokken. Blutungszeit 5½ Min. Gerinnungszeit 4½ Min. Rumpel-Leede schwach +. Bilirubin im Serum 2,1 direkt. — 17. X. Starkes Erbrechen, das auf Papaverin steht. Geringe Blutung ex utero. In den nächsten Tagen rascher Verfall. — 22. X. 1925 in stärkster Atemnot und Angst Tod.

Sektion (ausführlich siehe Siebke): Hämatopoetische Knochenmark mit Megalocyten, Normoblasten, keine Megaloblasten. Tigerfellherz. Blutungen im Herzen, Magen, Darm, Niere, Blase. Hämosiderose der Leber, eitrige Tonsillitis. Große oxydasepositive Zellmassen, meist aus myeloischen Jugendformen bestehend, in Leber, Milzpulpa, Herzmuskel (!) und Niere, welche Diagnose Leukämie bestätigen.

Wenn wir uns zur Frage der Beziehungen zwischen perniziöser Anämie und Leukämie wenden, so betonen wir, daß es sich hier für uns nicht um die diagnostische Einreihung des Einzelfalles handelt, um den

Streit über den Namen, den man dem einzelnen Krankheitsbild geben soll. In der Debatte um die „Leukanämie“ steht ein solcher Streit oft im Vordergrund. Von dem *Leub*eschen Fall schreibt *Naegele*, es handle sich hierbei weder um perniziöse Anämie, noch um Leukämie, *Pappenheim* erklärte die Leukanämie als stets leukämisch und nicht als perniziöse Anämie, und andere bezeichnen bei „Leukanämien“ die Anämie als das wichtigste. Dabei führt dann oft ein Verfasser je nach seiner Stellungnahme an, daß z. B. zur Annahme einer perniziösen Anämie im betreffenden Fall die Hämosiderosis fehlt, daß irgendwelche Symptome nicht zu den diagnostizierten Krankheitsnamen gehören. Wenn man bei unserer Fragestellung eine Kombination von perniziöser Anämie und Leukämie bzw. Grenzfälle zwischen ihnen erst einmal als theoretisch möglich annimmt, wie es bei einer solchen Untersuchung nötig ist, so muß man als selbstverständlich anerkennen, daß Mischformen nicht sämtliche Anzeichen der entgegengesetzten reinen Formen aufweisen können, daß durch Vermischung der Symptome auch abweichende und neue Bilder auftreten können. Die Frage ist dann nur, ob die reine Komponente (z. B. perniziöse Anämie oder Leukämie), die in dem vorliegenden Fall verhältnismäßig am meisten überlagert und im Hintergrund steht, an den trotzdem noch sichtbaren typischen Symptomen hinreichend sicher erkannt werden kann, um ihre Anwesenheit neben der deutlicheren anderen Komponente bestimmt zu behaupten. Es liegt uns in diesem Sinne nichts ferner, als für einen der Fälle den Namen „Leukanämie“ zu verteidigen. Wenn eine Diagnose gefordert wird, die nur das Hervorstechendste der Fälle in einem Ausdruck faßt, so sind diese Fälle akute myeloische Leukämien. Es handelt sich aber für uns darum, zu zeigen, daß in diesen Leukämiefällen auch sehr wichtige Beimischungen aus dem Gebiet der perniziösen Anämie vorhanden sind.

Daß es sich hier um Leukämien handelt, wird nach klinischem und pathologisch-anatomischem Befund wohl nicht bezweifelt werden können. Es könnte sich nur noch die Frage erheben, ob diese akuten Leukämien mit Sepsis von den „echten“ chronischen Leukämien abgetrennt werden müssen. Hierauf gehe ich unten näher ein.

Wenn wir die bei diesen Fällen vorkommenden wichtigsten Symptome zusammenfassen, die sonst als besonders charakteristisch für perniziöse Anämie gelten, so sind zu nennen: 1. starke Poikilocytose und Anisocytose mit Megalocysten und Megaloblasten, Steigerung des Färbeindex bis 1,79 bzw. 1,6 in beiden Fällen. 2. Hämatopoetischen Knochenmark in beiden Fällen, in Fall 1 mit typischen Megaloblasten. 3. Vermehrung des Bilirubins im Serum in beiden Fällen. 4. Achylia gastrica (1), zeitweilig Leukopenie von 3500 (1), Tigerfellherz und Hämosiderose (2).

Die unter 1 genannten Symptome gelten seit *Ehrlich* als die charakteristischsten Zeichen der perniziösen Anämie. In dem neuesten großen

Handbuch von *Schittenhelm*¹⁾ weisen *Schaumann* und *Saltzman* darauf hin, daß ein hoher Färbeindex selten bei anderen Krankheiten vorkommt. Sie schreiben: „Ein Index über 1,3 ist im Zusammenhang mit Megalocyten beweisend“ für perniziöse Anämie und stellen hierbei ihre Übereinstimmung mit *Naegeli* fest. Das Auftreten von Megaloblasten wäre nach *Naegeli* allein unbedingt beweisend für perniziöse Anämie. Auf diese wichtige Frage kommen wir unten im Zusammenhang zurück. Wir möchten hier nur betonen, daß wir uns bei der Diagnose der Megaloblasten gerade nach dem *Naegelischen* Werk gerichtet haben. Einen der ziemlich zahlreichen Megaloblasten von Fall 1 haben wir abgebildet (Abb. 3), die einzige im Fall 2 sicher als Megaloblast anzusprechende Zelle entsprach auffallend genau der im Buche von *Naegeli*, Tafel 1, Abb. 2 dargestellten Zelle. Es wäre noch der Einwand möglich, daß es sich bei den als Megalocyten bezeichneten Zellen um Makrocyten gehandelt habe. Meines Erachtens ist diese Frage gegenüber einer einzelnen Zelle oft überhaupt nicht zu entscheiden, weil es zwischen Normocyten und Megalocyten alle Übergänge gibt (zum mindesten rein morphologisch). In diesem Fall kann man aber an der Megalocytennatur nicht zweifeln, weil gleichzeitig Megaloblasten vorkamen. Daß, wie unter 3. angeführt, der Bilirubinwert im Serum erhöht war, halten wir in Übereinstimmung mit *Matthes*⁴⁸⁾ für ein sehr gutes Unterscheidungsmerkmal der perniziösen Anämie gegenüber „sekundären Anämien“, wie ich⁷⁾ in einer früheren Arbeit schon betonte. Nach allen diesem möchten wir behaupten: wenn es richtig ist, daß man die perniziöse Anämie nach ihrem Blutbild ganz gewöhnlich schon beim ersten Blick ins Mikroskop richtig diagnostizieren kann (*Naegeli*), so würde jeder Hämatologe das Blutbild des Falles 1 etwa am 12. III. mit 5800 Leukocyten, darunter 32% Lymphocyten und 3% Monocyten, mit Sicherheit als perniziöse Anämie angesprochen haben. Derselbe Fall wies aber vorher und nachher, sowie bei der Sektion das zweifelhafte Bild einer Leukämie auf, schon die hohe Monocytose zu anderem Zeitpunkte sprach sicher gegen perniziöse Anämie, denn die „perniziöse Anämie ergibt mit absoluter Gesetzmäßigkeit hochgradige und progressive Monocytenabnahme“ (*Naegeli*).

Wir sind also der Ansicht, daß unsere beiden Fälle von akuter myeloischer Leukämie so reichlich charakteristische Zeichen der perniziösen Anämie aufweisen, daß es nicht angängig ist, das gleichzeitige Vorhandensein einer perniziösen Anämie (mit den für Mischformen selbstverständlichen Abweichungen) mit Sicherheit abzulehnen. Wenn diese Vorstellung auch gegen das herrschende symptomatische Einteilungsschema verstößt, so ist sie doch gestützt durch manche andere gleichlautende Beobachtungen und Ansichten einzelner Untersucher. Wir wollen nicht die in der Leukanämie-Literatur genugsam besprochenen alten Fälle noch

einmal durchsprechen — schon weil man sie mit früher mangelhafter hämatologischer Untersuchungsmethodik angreifen könnte. Wir führen hier nur einige aus jüngster Zeit stammende Beobachtungen an.

Ullmann und Weiss⁹⁾ haben einen Fall veröffentlicht, der anfangs das Bild einer perniziösen Anämie bot (Megalocyten, Färbeindex über 1, 5000 Leukocyten), das sich während der Beobachtung in eine akute *lymphatische* Leukämie umwandelte, die zum Tode führte. Die Sektion ergab u. a. dunkles regeneratisches Knochenmark, Hämosiderose von Leber und Milz.

Hittmair⁹⁾ ¹⁰⁾ hat 2 Fälle beschrieben, bei denen die typischen Zeichen der perniziösen Anämie (Färbeindex 1,5—2,0, Megaloblasten, Megalocyten, Achylie, Hunter-Zunge, Knochenmark mit Megaloblasten „gleich vollkommen der perniziösen Anämie“) gleichzeitig vorkamen mit typischer akuter myeloischer Anämie (akute Myelose). Er faßt die akute Myelose mit der perniziösen Anämie zusammen als „kataplasierende Intoxikation“, und ist sich „bewußt, damit die bisher gebräuchliche symptomatische Einteilung zu durchbrechen“.

Von Brucke¹¹⁾ ¹²⁾ (Klinik Ercklentz-Breslau) erscheint demnächst eine Arbeit, die mir der Verf. dankenswerterweise im Manuskript zur Verfügung stellte. Hier wird ein Fall von aleukämischer lymphatischer Anämie beschrieben, der gleichzeitig die typischen Symptome der perniziösen Anämie bot (perniziös-anämisches Blutbild mit Megalocyten, Färbeindex zeitweilig 1,2, einmal Megaloblast, Anacidität, Huntersche Glossitis, Rückenmarksstrangsymptome).

Ähnliche Fälle von „Leukanämie“, bei denen sich die Erscheinungen von perniziöser Anämie mit *lymphatischer* Leukämie kombinierten, sind beschrieben von Mattirollo¹³⁾, Magnus-Alsleben, Inada, Hirschfeld¹⁴⁾, Hochstetter, Hitschmann und Lehndorff, Luce, Masing, Melland, Weber, Carducci, Gorjaew u. a.

Es sei noch besonders unterstrichen, daß in vielen dieser Fälle der so grundsätzlich wichtige Befund von Megaloblasten erwähnt wird. Auch die Huntersche Glossitis taucht in vielen Krankengeschichten, wie auch in einigen der hier kurz angeführten, auf, ein Symptom, das Forscher wie Pappenheim¹⁵⁾ und Sakheim¹⁶⁾ als charakteristisches für perniziöse Anämie beinahe pathognomonisches Zeichen bezeichnen.

Während wir bisher betonten, daß die für perniziöse Anämie charakteristischen Symptome auch bei zweifellosen Leukämien vorkommen, sei ausdrücklich auch darauf hingewiesen, daß *die für Leukämie ganz besonders charakteristischen Erscheinungen* (die auf den ersten Blick der typischen Leukämie ein ganz anderes Bild geben, als das der perniziösen Anämie) *auch gerade bei der perniziösen Anämie mehr oder wenig stark in Erscheinung treten, während sie sonst recht selten sind.* Die für myeloische Leukämie so sehr charakteristische myeloische Metaplasie z. B. innerhalb der Leber ist in geringerem Grade ein bekannter histologischer Befund der perniziösen Anämie; die im Vordergrund der Leukämie-Diagnose stehenden Myeloblasten kommen auch bei perniziöser Anämie vor [vgl. Hoff⁷⁾ Fall 2 und 4], „im Knochenmark bei vielen Fällen von Biermerscher Anämie dominierend“ (Naegeli). Das für die Leukämie so wichtige Auftreten von Myelocyten ist für uns bei perni-

ziöser Anämie ein ganz gewohnter Befund. Selbst *Naegeli*, der echte Grenzfälle von Leukämie und perniziöser Anämie mit größter Schärfe ablehnt, veröffentlicht den mit Sepsis kombinierten Fall von *Meyer Rüegg*¹⁷⁾ als zur perniziösen Anämie gehörig, obwohl er 30 000 Leukocyten mit 25% *Myelocyten* aufweist (!) Der Auffassung, daß dagegen der Megaloblastenbefund nur bei perniziöser Anämie vorkommt und demnach bei Leukämie ausgeschlossen ist, steht ganz neuerdings die gewichtige Angabe von *Hirschfeld*¹⁸⁾ gegenüber, der sie bei akuter Myelose „häufig“ sieht, was wir aus eigener Erfahrung auch ausgeführt haben. Daß diese Zellen auch sonst bei myeloischen Leukämien vorkommen, wird von vielen Autoren betont, von denen wir nur *F. Müller*¹⁹⁾ und *Seifert* nennen.

Wir glauben, daß unsere mitgeteilten Beobachtungen dazu führen müssen, daß man an einen unbedingten und zweifellosen Trennungsstrich zwischen perniziöser Anämie und Leukämie nicht glauben kann. Hier ist es nun geboten, darauf hinzuweisen, daß (außer *Leube*) *Ellermann* (4 und 5) sehr stark den gleichen Gedanken betont hat. Er stützte ihn außer mit den symptomatischen Ähnlichkeiten der beiden Krankheitsbilder dadurch, daß es ihm und *Bang* gelungen war, die Leukämie der Hühner durch ein filtrierbares züchtbares Gift auf andere Hühner zu übertragen, wobei er mit dem gleichen Gift bei verschiedenen Tieren myeloide bzw. lymphatische leukämische Formen, aleukämische und anämische Formen hervorrief. Unter Hinweis auf aleukämische Bilder beim Menschen sagt er 1911: „Ich glaube also, daß auch bei der menschlichen Leukämie 3 Haupttypen zu unterscheiden sind: die leukämische, die pseudoleukämische und die anämische Form. Die anämische Form der myeloiden Leukämie zeitigt fließende Übergänge zur perniziösen Anämie.“ Im Gegensatz zu den meisten führenden Hämatologen hat *Krehl*²⁰⁾ energisch auf diese Auffassung hingewiesen, da er bei der fehlenden Kenntnis der Ätiologie beim Menschen gegenüber diesen Tierversuchen „nicht sehe, mit welchem Rechte man sie prinzipiell von den Leukämien des Menschen trennen sollte“*). Auch *C. Hirsch*²¹⁾ hat sich in ähnlichem Sinne gegen „eine zu starre Systematisierung in der Hämatologie“ gewandt [vgl. auch den Fall von *Frehse* und *Froboese*⁴⁰⁾].

*) Für die engen Beziehungen zwischen perniziöser Anämie und Leukämie lassen sich auch die Befunde bei der perniziösen Anämie der Pferde heranziehen. Bei dieser Krankheit geht, wie *Seyderhelm*⁴⁹⁾ zuerst beschrieb, mit dem anämischen Blutbild eine ausgesprochene myeloide Verwandlung in Leber und Milz einher, die z. T. hochgradige Zellanhäufung zeigt. *Ziegler*⁵⁰⁾ hat diesen Befund durchaus bestätigt. Herr Professor *Seyderhelm* sprach sich, als ich ihm anlässlich des Altonaer Kongresses meine Präparate demonstrierte, dahin aus, daß bei seinen Fällen von perniziöser Anämie der Pferde ganz ähnliche Bilder von myeloischer Metaplasie in Leber und Milz auftreten, wie in meinen Präparaten der Fälle von akuter myeloischer Anämie des Menschen (Fall 1 und 2).

Wenn wir unsere Beobachtungen als Beweis dafür angeführt haben, daß in einzelnen Fällen keine sichere Scheidung zwischen Leukämie und perniziöser Anämie nach symptomatischen Gesichtspunkten möglich ist, so muß noch die Frage berührt werden, ob denn die von uns mitgeteilten akuten Leukämiefälle zusammen mit den chronischen Leukämien einer gemeinsamen Krankheitsgruppe angehören. Für eine solche Verwandtschaft spricht schon die Tatsache, daß Fall 1 in den ersten 3 Wochen durchaus als akute Leukämie verlief, daß, wenn am Ende dieser 3 Wochen der Tod eingetreten wäre, was nach dem klinischen Bild von uns allen eigentlich bestimmt erwartet wurde, eine akute Leukämie wohl kaum zu bezweifeln gewesen wäre. Derselbe Fall lebte dann aber (mit der schon gewürdigten Zwischenschaltung eines perniziös-anämischen Bildes) im ganzen etwa ein halbes Jahr, und starb erst dann mit dem zweifellosen Bild einer Leukämie. Er steht also gewissermaßen schon durch seinen zeitlichen Verlauf auf der Grenze zwischen ganz akuten und chronischen Formen. Dazu kommt dann noch, daß der pathologisch-anatomische Befund unserer beiden Fälle durchaus nicht eine sichere Entscheidung zwischen akuter und chronischer Leukämie möglich macht, ich weise besonders auf die Leberveränderungen und auf die in diesem Ausmaß seltenen myeloischen Zellmengen im Herzen von Fall 2 hin. (Weiteres bei Siebke.) Ich möchte auch nach unseren Befunden durchaus die Darstellung von *Kutschera-Aichbergen*²²⁾ unterschreiben, der auf Grund seiner pathologisch-anatomischen Studien zu dem Ergebnis kommt, daß sich akute „Myeloblastenleukämie und chronische Leukämie zweifellos sehr nahe“ stehen, daß eine „scharfe schablonenhafte Sonderung nicht durchführbar ist“. Für die Frage des Überganges zwischen akuter Leukämie in die chronische Form möchte ich auch auf den unserem Fall 1 ähnlichen Fall von *Petren und Odin*²³⁾ hinweisen, bei dem eine schon in ultimis befindliche akute Myeloblastenleukämie durch Salvarsan zur Remission gebracht wurde und erst nach 1½ Jahren als myeloische Leukämie starb. Für die enge Verwandtschaft zwischen der akuten und chronischen Form sprechen auch die Beobachtungen, daß beide Formen nebeneinander in derselben Familie auftreten, wie sie von *Weiss und Barrenscheen*²⁴⁾ mitgeteilt und von *Decastello*²⁵⁾ ergänzt und zusammengestellt wurden. Wir glauben, daß wir es mit diesen Feststellungen zur Frage der Zusammengehörigkeit zwischen akuter und chronischer Leukämie genügen lassen können trotz der entgegengesetzten Ansicht von *Sternberg*²⁶⁾, *Lubarsch*²⁷⁾, *Wilhelm*²⁸⁾ u. a. Da in diesem Falle eine ganze Reihe von namhaften Autoren [*Askanazy*²⁹⁾, *Berblinger*³⁰⁾, *Decastello*²⁵⁾, *von Domarus*³¹⁾, *Herxheimer*³²⁾, *Naegeli*²⁾] grundsätzlich keinen Unterschied zwischen den beiden Formen anerkennt, glauben wir auch nach unseren eigenen Beobachtungen zu der Behauptung berechtigt zu sein: *eine sichere Trennungslinie zwischen akuter und chronischer Leukämie ist nicht vorhanden.*

Wir wenden uns der wichtigen Frage der Beziehung zwischen Sepsis sowie Leukämie und perniziöser Anämie zu. Besonders für die akute Leukämie vertreten bekanntlich eine Reihe von Forschern die Auffassung, daß diese Krankheit nur eine ungewöhnliche Form der Sepsis sei [*Sternberg, Palttauf, Wilbur*³⁴) u. a.], während demgegenüber andere die septische Komponente bei manchen Fällen von akuter Leukämie als durchaus sekundär ansehen [*Naegeli, Hittmair*¹⁰), *Dimme*³⁵) u. a.], wobei darauf hingewiesen wird, daß „gerade bei den eindrucksvollsten Fällen dieser Krankheit Bakterien im Blut oder andere Zeichen der Infektion, wie z. B. Abscedierungen und Endokarditis vermißt“ würden (*Dimmel*). Wieder andere Forscher nehmen einen vermittelnden Standpunkt zwischen beiden Parteien ein [*Kwasniewski*³⁶), *Decastello, Hirschfeld* u. a.]. Auch für chronische Anämie werden von einer Reihe von Autoren verschiedene bekannte Infektionserreger als Ursache angeschuldigt (z. B. *Pappenheim, Hansemann*).

Wenn wir unsere eigenen Beobachtungen betrachten, so liegen hier bei zweifellos sehr eindrucksvollen Fällen reichlich Erscheinungen vor, die für einen septischen Zustand sprachen. Der Fall 1 begann mit einem Bilde von Erythema nodosum, für dessen septische Ätiologie außer alten Arbeiten neuerdings wieder die Befunde von *Bieberstein* und *Fischer*³⁷) sprechen. Ferner wurden aus dem Ohreiter und auch aus dem Punktat einer geschlossenen Epidermisblase hämolytische Streptokokken gezüchtet und traten Abscedierungen auf. Es fand sich eine subakute Endokarditis. Im Falle 2 wurden während des Lebens Streptokokken aus dem Blut gezüchtet. Im unten folgenden Fall 3, den ich in später auszuführender Weise dem Kreise der akuten Leukämien anreihen möchte, liegt eine Sepsis vor, fand sich ein septischer Milztumor und ließen sich nichthämolytische Streptokokken züchten.

Es ist dabei auch auf die Schwierigkeiten hinzuweisen, welche für die Abtrennung von sicher nur symptomatischen septischen Leukocytosen, sogenannten myeloischen Reaktionen, gegen echte Blutkrankheiten bestehen. Die Zahl der Leukocyten ist hier nicht, wie *Virchow* meinte, ein sicheres Kriterium. Septische Leukocytosen mit Leukocytenzahlen von 60 000—190 000 sind öfter beschrieben (*Federmann, Arneht*, vgl. *Kutschera*). Auch reichlich pathologische Zellformen kommen vor, so in einem Sepsisfalle von *Dimmel*, der in Heilung ausging, „25% myeloblastische und promyelocytäre Formen“. *Kutschera*²²) kommt zu dem Resultat, daß derartige Leukocytosen auch pathologisch-anatomisch nicht sicher von echten Blutkrankheiten abgegrenzt werden können. Auf die Schwierigkeiten ferner der Abgrenzung solcher Fälle von perniziöser Anämie weist der schon genannte Fall von *Meyer-Rüegg* mit 30 000 Leukocyten und 25% Myelocyten hin.

Zur Frage der Beziehung von perniziöser Anämie und Sepsis können wir darauf hinweisen, daß in unserem Material diese Verbindung nicht selten ist. Wir verfügen über Fälle mit Endokarditis lenta und stark remittierender perniziöser Anämie, sowie über Fälle von ausgesprochener Sepsis und perniziöser Anämie. Bei unseren Sektionen sind septische Befunde und kultureller Nachweis von Streptokokken keine Seltenheit. Auf die Beziehungen von Sepsis und perniziöser Anämie hat in letzter Zeit besonders *Denecke*³⁸⁾ hingewiesen, in dessen Mitteilung vor allem die Fälle bemerkenswert sind, in denen die septischen Erkrankungen den ersten Anzeichen der Blutkrankheit sicher vorausgehen. In vielen anderen Fällen ist unseres Erachtens gerade bei der perniziösen Anämie der Gedanke einer sekundären ätiologisch bedeutungslosen septischen Infektion naheliegend, da es sich um kachektische Kranke handelt, die ähnlich etwa wie viele kachektische Tuberkulöse im Endstadium einer septischen Infektion keine Abwehrkraft entgegensetzen können.

Wir stellen also fest, daß nach diesen Beobachtungen ein „septisch-leukanämischer“ *Symptomenkomplex* vorkommt, daß auch sonst die *Abgrenzung der septischen Blutveränderungen gegenüber den besprochenen Blutkrankheiten schwierig sein kann*.

Wir würden es aber für falsch halten, die Sepsis deshalb als die sichere Grundursache dieser Krankheiten anzusprechen. Einmal sehen wir auch eine ganze Reihe von Fällen, bei denen für eine septische Beimengung nicht der geringste Anhalt ist [betreffend akute Leukämien vgl. hier *Dimmel*³⁵⁾], andererseits kommen auch eine ganze Reihe von anderen Einflüssen in Betracht, die wegen ihres öfteren gemeinsamen Auftretens mit den Blutkrankheiten dann mit gleichem Recht als Ursachen aufgefaßt werden können; ich denke hierbei speziell für die perniziöse Anämie an Lues (über die unten noch ausführlicher zu sprechen ist), an Gravidität, an Botriocephalis latius. Mit *Schaumann* und *Saltzman*³⁹⁾ sind wir der Ansicht, daß unsere Kenntnisse über die Ätiologie der Blutkrankheiten noch zu unsicher sind, als daß es berechtigt wäre, Fälle mit einer dieser „bekannten“ Ursachen, etwa die Botriocephalusanämie, aus dem Kreise der perniziösen Anämie (und damit in unserem Sinne der Blutkrankheiten überhaupt) herauszutrennen. Es ist möglich — wenn man einmal annimmt, daß die gekennzeichneten Abgrenzungsschwierigkeiten zwischen den einzelnen Blutkrankheitsbildern einer nosologischen Einheit derselben mit vielleicht noch aufzudeckender gemeinsamer Ätiologie entsprechen —, daß die Sepsis wie die Lues und die anderen genannten Faktoren auslösende Ursachen, aber nicht die Grundursache sind. Wenn man aber mit *Lubarsch* der Ansicht ist, „daß es sich bei der Leukämie ebenso nur um einen Symptomenkomplex und keine selbständige Krankheit handelt, wie bei der perniziösen Anämie, den es pathologisch und ätiologisch aufzulösen gilt“,

so hätten unsere Beobachtungen von Kombinationen mit Sepsis (ebenso wie die noch folgenden mit Lues) vielleicht im Sinne dieser Auflösung des Symptomenkomplexes ihren Wert.

Wenn wir die bisherigen Ergebnisse noch einmal zusammenfassen, so wäre zu sagen: *Es gibt Fälle von akuter Leukämie (myeloisch und lymphatisch), die gleichzeitig ausgesprochen charakteristische Zeichen der perniziösen Anämie zeigen. Eine sichere Grenzlinie zwischen akuter und chronischer Leukämie ist nicht zu ziehen, ebensowenig zwischen leukämischer Reaktion und akuter Leukämie. In vielen Fällen bestehen sehr enge Beziehungen zwischen Sepsis und allen den genannten Blutkrankheiten.*

Diese Feststellung, gemeinsam mit der Tatsache unserer mangelhaften ursächlichen Kenntnisse, läßt es als möglich erscheinen, daß die genannten symptomatologischen Krankheitsbegriffe nicht einer nosologischen Einteilung entsprechen. Wir haben es wiederholt gesehen, daß genauere ätiologische Erkenntnisse Symptomenbilder unter einen gemeinsamen ätiologischen Nenner brachten, die in der Auffassung vieler Ärztegenerationen noch viel weniger miteinander zu tun hatten als etwa Leukämie und perniziöse Anämie, daß umgekehrt genauere Erkenntnis einen Trennungsstrich zog innerhalb eines lange als sichere Einheit aufgefaßten Krankheitsbildes. (Ich denke z. B. daran, daß die Aortitis luica von *Döhle* dem symptomatologisch so vielgestaltig anderen Begriff der Lues eingeordnet und aus der begrifflichen Verschmelzung mit der oft so ähnlichen Arteriosklerose befreit wurde.) Wenn wir mit der ätiologischen Erforschung der Blutkrankheiten weiter kommen — und wir halten ein infektiöses Virus, das im Sinne *Ellermanns* eine ganze Reihe der genannten Bluterkrankungen auslösen kann, für durchaus möglich — dann wird möglicherweise aus dem Gebiete der Blutkrankheiten ein ganz anderer Komplex als zusammengehörend herausgelöst, als er unserem jetzigen Einteilungsschema entspricht, und es werden möglicherweise symptomatisch sehr ähnliche Bilder voneinander getrennt. Für die Kritik der bisherigen schematischen Einteilung scheinen mir die dargestellten Beobachtungen, die auf die Mängel dieses Schemas hinweisen, wichtiger als die genugsam bekannte Tatsache, daß etwa typische Fälle von Leukämie unter sich sehr ähnlich und gegenüber von typischen Fällen von perniziöser Anämie ebenso sehr verschieden sind. Im Sinne dieser Ausführungen *halten wir es auch für unrichtig, aus dem Gebiet der fließenden Übergänge einen weiteren schematischen Krankheitsbegriff „Leukanämie“ für die dargestellten „leukanämischen“ bzw. „septisch-leukanämischen“ Symptomenkomplexe herauszulösen.*

Es wäre nun noch unsere Aufgabe, auf einige Einzelheiten der beschriebenen Fälle einzugehen, die bei Besprechung der größeren Gesichtspunkte nicht mit berücksichtigt werden konnten. Die sich er-

gebenden Beziehungen zur Frage der Monocytenleukämie und der Bewertung der Oxydasereaktion stellen wir hierbei zunächst zurück, weil sie uns wichtig genug erscheinen, um gemeinsam mit weiteren Beobachtungen (Fall 3 und 4) gesondert im nächsten Abschnitt besprochen zu werden.

Zunächst sei auf die Hautveränderungen in Fall 1 hingewiesen. Hautveränderungen bei myeloischer Leukämie sind wiederholt beschrieben worden. Ich weise nur hin auf den Fall von *Steinbrinck*⁴¹⁾, der in der Arbeit von *Steinbrinck*, *Stukowski* und *Kusnitzky*⁴²⁾ ausführlich beschrieben und abgebildet ist. In dieser Arbeit findet sich auch ein Referat der sonst in der Literatur niedergelegten derartigen Beobachtungen, auf die ich verweise. Unserer Beobachtung am nächsten kommt wohl noch der Fall von *Schultze*⁴³⁾, der bei einer akuten myeloischen Leukämie Hautblutungen, zahlreiche Blutblasen, Tumorbildung der Haut und eine nekrotisierende Dermatitis als Frühsymptom des Hauptleidens sah. An die bei unserem Fall anfangs sichtbaren Knoten, die wir als Erythema nodosum ähnlich bezeichneten, erinnert ferner eine Beobachtung von *Herzheimer*⁴⁴⁾ bei einem Fall von Myeloblastenleukämie, in dem eine geschwulstartige Wucherung in der Haut irrtümlich für einen Karbunkel gehalten und gespalten wurde. Auch sind bei lymphatischer Leukämie, bei der Hautveränderungen verhältnismäßig häufiger sind, in sehr seltenen Fällen unregelmäßig begrenzte tief greifende Ulcerationen gesehen worden [*Tomascewski*⁴⁵⁾], die mit unserer Beobachtung bei myeloischer Leukämie eine gewisse Ähnlichkeit hatten. Hautveränderungen in der Ausdehnung, wie in unserem Fall haben wir aber in der Literatur nicht gefunden. Deshalb haben wir sie als Abbildung mit aufgenommen. Das dort (Abb. 5) sichtbare riesige Geschwür wird ursächlich verwandt sein mit den bei akuten Leukämien so häufigen jauchigen Zerfallsvorgängen am Munde und im Rachen, wie wir sie im unten folgenden Fall 3 sahen. Ob diese Veränderungen primär als leukämisch oder als septisch aufzufassen sind, wird bei der geschilderten engen Verknüpfung der akuten Leukämie mit der Sepsis schwer zu entscheiden sein. Daß in unserem Fall wohl wesentlich durch diese Hautveränderungen bedingt eine mikroskopisch sichtbare Amyloidose gefunden wurde (Einzelheiten s. *Siebke*), erscheint bei der Schwere der Veränderungen nicht erstaunlich.

Bei Besprechung der Hautveränderungen ist auch ein Hinweis angebracht auf die eigenartige prall-ödematöse Gesichtsschwellung, die im gleichen Fall von uns gesehen wurde, und die für längere Zeit zu völligem Verschluß der Augen führte, so daß die manuelle Öffnung auch nur eines kleinen Spaltes unmöglich und die Kranke praktisch blind war. Wir betonen diese Erscheinung besonders und bilden sie auch ab (Abb. 2), weil es sich hier um ein für akute Leukämie einigermaßen charakteristisches Symptom zu handeln scheint. Es wird nämlich dasselbe Symptom, wohl nicht so ausgeprägt, in einem Fall von *Rosenow*⁴⁶⁾ er-

wähnt. Auch *Deusing*⁴⁷⁾ und *Wilhelm*²⁸⁾ erwähnen das gleiche bei akuter Leukämie, und erklären die Erscheinung entsprechend dem manchmal auftretenden Priapismus mit Thrombosen. Für die ursächliche Überlegung erscheint es lehrreich, daß diese Erscheinung in unserem Fall verschwand, als der myeloisch-leukämische Schub abklang und sich das Blutbild in das einer perniziösen Anämie umwandelte. Später, als Nierenschädigungen in stärkerem Maß vorlagen (Amyloid), kehrte das Bild doch nicht wieder.

In den Blutbildern waren noch eine ganze Reihe von Erscheinungen nachweisbar, die für akute Leukämie besonders kennzeichnend sind. In den myeloischen Jugendformen traten reichlich gelaapte Kerne sowie amitotische Teilungsfiguren auf. Das vollkommene Zurücktreten der Eosinophilen und der Mastzellen war sehr ausgesprochen, ein Symptom, auf dessen Bedeutung für die akute Leukämie schon *Hirschfeld* hingewiesen hat. Im Fall 1 begegnete die Abgrenzung zwischen Monocyten und Myeloblasten oft großer Schwierigkeit. In der gleichen Frage weist auch *Naegeli*⁵¹⁾ bei akuter Leukämie darauf hin, daß „sehr große Schwierigkeiten“ vorliegen. *Hittmair* hat aus der gleichen Schwierigkeit heraus von Übergangsformen zwischen Myeloblasten und Monocyten, den „Promonocyten“ gesprochen. Sehr schön kommen die mannigfaltigen Übergänge, wie auch wir sie in unseren Fällen sehen, auf der Tafel III der „Morphologischen Hämatologie“, Band 2, von *Pappenheim*⁵²⁾ zur Darstellung als „Monocytoide, Makroleukoblasten und Mikroleukoblasten“. Die im Fall 1 von uns mitgeteilten Prozentzahlen der verschiedenen Zellformen sind Mittelwerte, wie sie aus den Auszählungen von Herrn Prosektor Dr. *Emmerich*, dem ich auch hier für seine Unterstützung zu Dank verpflichtet bin, sowie aus meinen eigenen Auszählungen zustande kamen. Unsere Auszählungen weichen dabei nur um wenige Prozent ab.

Im Fall 2 lag besonders die Gefahr nahe, die hier reichlich auftretenden Mikromyeloblasten und unreifen Myeloblasten für Lymphocyten zu halten. Es ist ja besonders von *Walter Schultze* darauf hingewiesen worden, daß sehr oft aus diesem Grunde eine lymphatische Leukämie diagnostiziert wird, während tatsächlich eine myeloische vorliegt. Auch in unserem Falle war von sehr geübter Seite zunächst eine lymphatische Leukämie angenommen worden. Meine Diagnose: akute myeloische Leukämie mit unreifen und Mikromyeloblasten, wurde dann aber durch die Oxydasereaktion und schließlich durch die Sektion bestätigt. Auf die Tatsache dieser wohl allgemein zugegebenen Abgrenzungsschwierigkeiten zwischen diesen verschiedenen Zellen wird im folgenden Abschnitt noch eingegangen werden.

Wir möchten dann die Aufmerksamkeit noch einmal auf die Kurven der Abb. 1 lenken. Bemerkenswert ist hier das entgegengesetzte Verhalten der Zahlen der roten und der weißen Zellen. Der erste myeloische Schub macht zugleich mit dem Leukocytenanstieg einen Sturz der

Roten, an den Abfall der Weißen schließt sich dann ein Anstieg der Roten an, der durch die geringere Vermehrung der Weißen um den 1. III. 1924 wieder eine Hemmung im Aufstieg der Kurve erfährt, bis dann schließlich die terminale Vermehrung der Weißen wieder einen Abstieg der Roten mit sich führt. So führt dieses „antagonistische“ Verhalten auf der Abbildung 3 mal zu Kreuzungen der Kurve der Leukocyten mit derjenigen der Erythrocyten. Dieses gesetzmäßige Verhalten erklärt sich einmal daraus, daß die myeloischen Schübe als schwerste Krankheitszustände natürlich auch die Anämie verstärken, und umgekehrt eine Erholung des roten Blutbildes in den Remissionen zwischen den leukämischen Schüben möglich ist. Andererseits liegt der Gedanke nahe, mit Rücksicht auf das pathologisch-anatomische Bild des Knochenmarks, in dem myeloische Zellhaufen neben hämatopoetischen Abschnitten vorkommen, anzunehmen, daß das jeweilige Überwiegen des einen Anteils hier rein mechanisch den anderen in den Hintergrund drängt.

Hinzuweisen ist dann noch auf die in der gleichen Kurve angedeutete Wirkung der Arsenbehandlung. Es ist ersichtlich, daß in beiden Perioden der Arsenwirkung ein Zurückgehen des myeloischen Schubes und gleichzeitig eine Erholung des roten Blutbildes zu beobachten war. Wir kombinierten die Arsengaben mit Einspritzungen von Eigenblut, etwa 2 mal wöchentlich 5–10 ccm intramuskulär. Diese Behandlung, die uns auch sonst bei septischen Krankheiten und perniziöser Anämie gelegentlich gute Dienste tut, hat sich auch hier scheinbar nicht als unwirksam erwiesen. Daß ein so aussichtsloser Zustand, wie eine ausgesprochene septische akute Leukämie, ein Fall, der im Beginn des Krankheitsbildes in ultimis war, sich $\frac{1}{2}$ Jahr hält und zeitweilig weitgehende Besserung zeigt, ist trotz des schließlich tödlichen Ausganges eine ungewöhnliche Beobachtung, die für eine gewisse Wirksamkeit der angewandten Therapie spricht.

2. Über Monocyten und Monocytenleukämie.

Die Zellen des Blutes, die in letzter Zeit besondere Beachtung finden und zu vielen Untersuchungen und Meinungsverschiedenheiten Anlaß geben, sind die Monocyten. Besonders durch die Arbeiten über das reticulo-endotheliale System ist das Monocytenproblem weit über rein morphologische Fragestellungen hinaus zu einem Problem der Entstehungsmöglichkeiten und der Verwandtschaftsverhältnisse der verschiedensten Blutzellen geworden. Wir möchten einige Bemerkungen zu diesem großen Fragenkomplex wiederum anschließen an eigene Beobachtungen, die sich zunächst auf die Frage der Monocytenleukämie, dann aber auf die Monocytenfrage im allgemeinen erstrecken.

Bekanntlich drückt sich die verschiedene Auffassung über Stellung und Herkunft der Monocyten u. a. aus in der zwischen *Naegeli*²⁾ u.⁵³⁾ und *Schilling*⁵⁴⁾ u.⁵⁵⁾ in der Frage der Monocytenleukämie bestehenden Unstimmigkeit. *Naegeli* hält die Leukämien mit hohen Monocytenzahlen für monocytoide Myeloblastenleukämien, weist auf massenhafte

Übergänge zu myelocytären Formen hin, betont, daß die Monocyten wie die myeloischen Zellen oxydasepositiv sind, und hält aus diesen Gründen „die Monocytenleukämie für eine oft nur temporäre, initiale Variante der Myeloblastenleukämie, in die sie übergeht, wenn das Leben genügend lange erhalten bleibt“. Er gibt ferner an, daß die Trennung von Monocyten und Myeloblasten manchmal fast unmöglich ist. Er hält aus diesen Gründen die Monocyten für nahe Verwandte der Myeloblasten, leitet sie vom Knochenmark ab. Beziehungen dieser Zellen zu Endothelien gibt er nicht zu, das Vorkommen von retikulo-endothelialen Zellen im Blut lehnt er ab, den trotzdem vorkommenden Befund von Endothelien im Blut erklärt er als Folge der Technik der Blutabnahme, bei der rein periphere Endothelien durch Druck austreten können.

Schilling nimmt demgegenüber eine Sonderstellung der Monocytenleukämie an, beschrieb einen solchen Fall [gemeinsam mit *Reschad*⁵⁶], betont, daß gleichzeitig keine oder nur eine geringe Beteiligung des Granulocytensystems stattfindet, daß die Oxydasereaktion negativ oder nur schwach positiv ist. Er leitet die Monocyten von den Retikulo-Endothelien her. Er vertritt die Auffassung, daß Retikulo-Endothelien im Blut vorkommen, die den Monocyten sehr nahe stehen.

Wenn wir auf unsere eigenen Beobachtungen eingehen, so muß zunächst auf den oben wiedergegebenen Fall I hingewiesen werden. Es handelt sich hier um eine Monocytenvermehrung bis 47%, bei der gleichzeitig eine ausgesprochene myeloische Leukämie bestand, die Monocyten zum großen Teil oxydasepositiv waren und die Unterscheidung der Monocyten von den Myeloblasten, wie oben ausgeführt, zum Teil sehr schwer war. Dieser Fall schließt sich also in allen Einzelheiten den Bildern an, auf die *Naegeli* hinwies, und die seiner Auffassung zugrundeliegen.

Ein weiterer Fall, der gerade bei Niederschrift dieser Arbeit zur Aufnahme kam, zeigte auch bei einem akuten myeloischen Schub eine deutliche Monocytenvermehrung:

Fall 3. Frau Marie M., 32 Jahre. Vor 5 Wochen Geburt eines ausgetragenen Kindes, großer Dammriß, starke Blutung, die erst nach Verbringung in ein Krankenhaus gestillt werden konnte, wo sie 3 Wochen zur Behandlung blieb. Danach Besserung der anfänglich großen Schwäche, aber noch Appetitmangel und ab und zu Erbrechen. — Bei Aufnahme Temperatur 39,8°. Sehr blasses Aussehen. Leber stark vergrößert, 14 cm unterm Rippenbogen, Milztumor bis 22 cm unterm Rippenbogen. Blutbild: Hgb. 32%, Rote 1 576 000, Weiße 25 200. Färbeindex etwa 1. Myeloblasten 19%, Mikromyeloblasten 3,5%, Myelocyten 15%, Jugendliche 6,5%, Stabkernige 9,5%, Segmentkernige 20,5%, Eosinophile —, Mastzellen 8%, Lymphocyten 5,0, Monocyten 13%. Auf 200 Weiße 8 Erythroblasten. Rumpel-Leede negativ. Bilirubin im Serum 0,75. — Auffällig war auch hier, daß viele Myeloblasten atypisch aussahen, z. T. Kernlappung zeigten, und daß ihre Abgrenzung gegenüber den Monocyten z. T. kaum durchführbar war.

Trotzdem können wir *Naegelis* Auffassung gegenüber *Schilling* nicht teilen, sondern müssen einen Standpunkt suchen, der den Beobachtungen beider Forscher gerecht wird, weil wir bemerkenswerterweise auch über Beobachtungen verfügen, die den Angaben *Schillings* sehr nahe stehen. Wir teilen hier zunächst im Auszuge eine weitere Krankengeschichte mit:

Fall 4. Händler Georg M., 41 Jahre. Aufnahme 4. I. 1925. Früher nicht besonders krank. Vor 10 Tagen aus vollem Wohlbefinden heraus Schüttelfrost mit anschließendem hohem Fieber (als Grippe aufgefaßt). Vor etwa 6 Tagen Geschwür an der Oberlippe, weswegen er trotz Fieber die Zahnklinik aufsuchte, wo es aufgeschnitten und mit heißen Dämpfen behandelt wurde. Da das Fieber aber nicht wich, vom Arzt hierher geschickt. Temperatur 40°, bewegt sich während der ganzen Beobachtungszeit um 39°. Sehr blaß. Markstückgroßes eitrig-gangränöses Geschwür an Innenseite und Rand der Oberlippe, starker derber Milztumor bis 5 cm unterm Rippenbogen. Im Urin Urobilin +, Urobilinogen +, sonst nichts Besonderes. Verlauf des Blutbildes siehe Tabelle.

Tabelle. *Fall 4.*

	5. I. 25	20. I. 25	20. II. 25
Hämoglobin . .	85%	65	—
Erythrocyten . .	3 720 000	2 768 000	—
Leukocyten . .	2 500	1 600	nicht gezählt, etwa 3 mal so viel wie 20. I. 25
Färbeindex . .	1,15	1,18	—
Basophile . . .	—	—	—
Eosinophile . .	—	—	—
Myelocyten . .	1,5	—	1
Jugendliche . .	1	—	—
Stabkernige . .	2	—	3
Segmentkernige.	7	4	9
Lymphocyten . .	73	71,5	44,5
Plasmazellen . .	0,5	—	—
Monocyten . .	15	24,5	42,5
Bemerkungen . .	Geringe Anisocytose ohne ausgesprochene Megalocyten, keine kernhaltigen Roten, Rote stark gefärbt	wie 5. I. 25	vereinzelte Normoblasten

Oxydasereaktion an fast allen Zellen negativ. Die Monocyten zeigen z. T. die Formen von Endothelien und alle Übergänge dazu, viele geschwänzte Formen (siehe Abb. 6). Z. T. die Monocyten kaum von großen Lymphocyten unterscheidbar. Behandlung: Arsen, Campher-Coffein, lokal Kali permangan. Gangrän schreitet langsam fort, Kranker kann bald den Mund nicht mehr öffnen. Aus Wundabstrich wachsen nichthämolytische Streptokokken. Blutaussaat bleibt steril. Übler Foetor ex ore. Urobilinogen im Urin nimmt zu. Zunehmender Verfall, terminal mäßiger Ikterus. Lippenrot der Oberlippe völlig, Lippenrot der Unterlippe im linken Winkel gangränös (Abb. 7). 3. II. Tod.

Sektion (ausführlich bei Siebke): Hämatopoetisches Knochenmark mit massenhaft Erythroblasten. Milztumor von 390 g. Aus dem Blut können nichthämolytische Streptokokken gezüchtet werden. Bronchopneumonie. Im Milzausstrich neben massenhaft Lymphocyten auch massenhaft Monocyten.

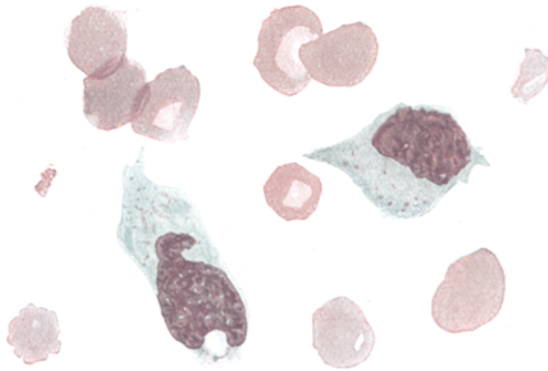


Abb. 6. Monocyten mit endotheloiden Formen (Fall 4).

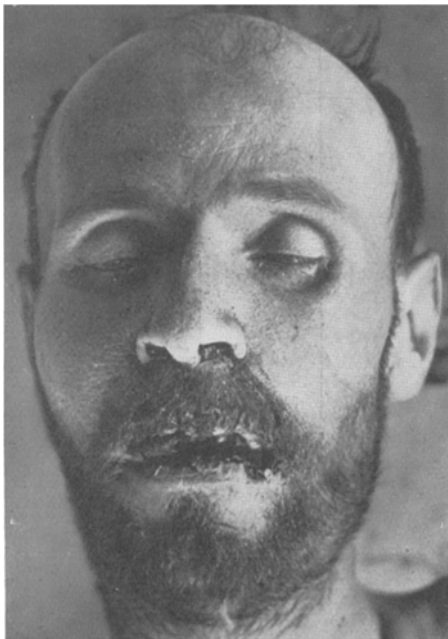


Abb. 7. Lippengangrän bei akuter Leukämie (Fall 4).

Es handelt sich auch hier für uns nicht um die Festlegung einer schematischen Diagnose. Wir würden diesen Fall, der mit einem schwer pathologischen weißen Blutbild, einer Lippengangrän, einem Milztumor in kurzer Zeit zu Tode kam, als dem Krankheitsbild der akuten Leukämie angehörig auffassen. Die geringe Leukocytenzahl spricht nicht gegen diese Diagnose, wenn man an *Schillings*⁵⁵⁾ akute Leukämie mit nur 800 Leukocyten denkt. Man mag aber auch an symptomatische Monocytose im Sinn von *Schittenhelm*¹⁾ bzw. an Agranulocytose im Sinne von *Schultz*⁵⁷⁾ und *Bantz*⁵⁸⁾ denken.

Wichtig ist uns in diesem Zusammenhang nur, daß hier eine starke Monocytenvermehrung auftrat, daß diese Zellen oxydasen negativ waren, daß gleichzeitig nur ein minimales Auftreten von myeloischen Zellen vorlag, daß endotheloide

Zellen im Blute nachweisbar waren. Diese Beobachtung unterstützt die Angaben *Schillings*, so daß *unser Fall 1 und 3 im Sinne Naegelis*, *unser Fall 4 im Sinne von Schilling sprach*.

Wir sahen uns also, wie gesagt, genötigt, einen diese beiden entgegengesetzten Ansichten gemeinsam berücksichtigenden Standpunkt zu suchen. Eine solche Auffassung ist nun möglich, und dieser Standpunkt hat gleichzeitig den Vorteil, daß er auch sonst manche Widersprüche in unseren hämatologischen Vorstellungen beseitigt, und nicht nur diesen, sondern auch allen anderen Beobachtungen an unserem Gesamtmaterial angepaßt ist.

Bevor wir den Versuch machen, diese Auffassung schematisch zu skizzieren, müssen wir einige Tatsachenkomplexe wenigstens kurz andeuten, welche die Bausteine für dieses Schema bilden, wobei zu betonen ist, daß alle einzelnen Glieder unseres Schemas in dem in der Literatur niedergelegten Material schon vorhanden sind.

Wir gehen aus von den Untersuchungen über das retikulo-endotheliale System, die wir in diesem Rahmen nur kennzeichnen können durch den Hinweis auf die Arbeiten und die Literaturverzeichnisse von *Aschoff*^{59, 60}), *Domagk*⁶¹), *Herzog*^{62, 63}), *Marchand*⁶⁴), *Maximow*⁶⁵) und *Schittenhelm*¹). Neuerdings hat dann *v. Möllendorf*⁶⁶) gezeigt, daß ähnliche polyvalente Entwicklungsmöglichkeiten, wie für das genannte Zellsystem, auch für das Fibrocytennetz des Bindegewebes vorliegen. Wir wissen also, daß aus diesem „Gefäßbindegewebszellsystem“ die mannigfaltigsten Blutzellen entstehen können, wie es im einzelnen noch auszuführen sein wird, nach *Marchand* und *Herzog* „alle Arten von Blutzellen“, wenn auch in einigen Punkten (z. B. Lymphocyten) noch keine Einstimmigkeit herrscht.

Wenn wir nun wissen, daß dieses System an der Bildung der verschiedenartigsten Blutzellen teilnehmen kann, so ist es naheliegend, eine besonders große Anteilnahme dieses Systems an der Blutbildung anzunehmen in den Fällen, wo wir pathologisch-anatomisch eine ungeheure Ausbreitung von Abkömmlingen dieser Zellen in den Organen sehen. Bei den Krankheitsfällen, die diesen Untersuchungen zugrunde liegen (z. B. Fall 1 und 2 sowie Leukämien überhaupt), haben wir nun in Leber und Milz, in Herz und Nieren, wie oben beschrieben, massenhafte Ansammlungen von Blutzellen im Gewebe, z. B. im Fall 1 von Monocyten und myeloischen Jugendformen. Wenn man an den bekannten Befund einer riesigen myeloisch-leukämischen Milz denkt, an die breiten Zellmassen im Herzen von Fall 2, so ist eine naheliegende Erklärung die, daß diese myeloischen Herde hier in loco entstanden sind, daß das Gefäßbindegewebssystem, dessen Fähigkeiten auf dem Gebiete der Blutzellbildung bekannt sind, hier im Spiele ist. Diese Auffassung entspricht der Ansicht *Herzogs*, der die myeloische Metaplasie in den

Organen nicht als Kolonisation, sondern als autochthon entstanden ansieht (ähnlich *Schridde*).

Wenn wir nun diesen Zellwucherungen, wie es ihrer Massigkeit entspricht, einen wesentlichen Anteil am Blutbild der Leukämien zubilligen, so ist es einleuchtend, daß hier im Blut oft monocytäre Formen auftreten. Diese sind ja dem Gefäßbindegeweßsystem so charakteristisch, daß einige Forscher alle Monocyten (*Schilling*), andere wenigstens einen Teil derselben vom retikulo-endothelialen System herleiten. Wenn wir nun weiter wissen, daß das gekennzeichnete Zellsystem, wie unten darzulegen, auf dem Wege über monocytäre Formen myeloische Zellen und wohl auch Lymphocyten entstehen läßt, so ist es einleuchtend, daß bei starker Wucherung dieses Systems Übergänge von Monocyten nach den genannten Zellstufen hin vorhanden sein müssen. In der Tat haben wir gerade in den untersuchten Fällen, gerade bei Leukämien, oft reichlich monocytäre Formen, welche der Diagnose: „Monocyt oder Myeloblast oder Lymphoblast“ die größten Schwierigkeiten entgegensetzen, wie allgemein anerkannt, so daß bei dem Gedanken an das hämatologische Schema immer ein unsicheres Gefühl entstehen muß. Der Begriff „Stammzellenleukämie“ kennzeichnet das besonders deutlich.

Wenn wir also, zunächst einmal nur für die Leukämien, einen erheblichen Anteil im Blutbild dem retikulo-endothelialen System bzw. dem Gefäßbindegeweßsystem) zusprechen, so ergeben sich die Übergangs- und Entstehungsmöglichkeiten für die weißen Blutkörperchen, wie sie durch folgendes Schema beleuchtet werden. (Naturgemäß liegen diesem Schema die bekannten Darstellungen von Ehrlich, Pappenheim, Naegeli, Schilling usw. zugrunde, Abb. 8):*

In Einzelheiten bedarf dieses Schema noch der Erklärung und der Beweisführung. Die 3 senkrechten Kolumnen entsprechen der „trialistischen“ Einteilung, wie sie z. B. *Schilling* vertritt. Daß in der mittleren dieser Kolumnen das Gefäßbindegeweßsystem als „noch differenzierungsfähig“ bezeichnet ist, entspricht einmal den zahlreichen Beobachtungen der Entstehung verschiedenster Blutzellen aus diesem System, andererseits auch dem Gedankengang von *Naegeli*⁸⁷⁾, der ausführt: „Es muß physiologisch und pathologisch den nicht weiter differenzierten Mesenchymzellen in der Umgebung der Gefäße die Möglichkeit späterer Differenzierung, und zwar nach beiden Richtungen, zugesprochen werden. Dies ist keineswegs ohne Analogie. So entstehen

*) In ähnlicher Weise schreibt *Aschoff* mit Hinweis auf den Begriff der Monocytenleukämie von *Ferrata* und *Reitano* sowie auf *Ferratas* Vorstellung der Genese der Granulocyten aus den Histiocyten über die sogenannten Hämoistioblasten, „dann müßte auch eine stärkere Beteiligung dieser Elemente an den Leukämien zugegeben werden“.

in früher Embryonalzeit aus anderen Mesenchymzellen, den Bindegewebszellen, Knorpel- und Knochenzellen. Die gleiche embryonal vorkommende Differenzierung bleibt den Bindegewebszellen physiologisch und pathologisch erhalten, indem diese auch in spätester Zeit wiederum Knorpel und Knochen bilden können.“

Der Teil des Schemas, welcher durch die Pfeile 1, 2, 3, 4 sowie 5, 6, 7 gekennzeichnet ist, bedarf keiner Erklärung, da er das bekannte dualistische Schema (z. B. *Naegeli*) enthält. Ich möchte annehmen, daß in folgender Beschränkung tatsächlich ein Dualismus besteht: Die myeloisch sowie lymphatisch differenzierten im Knochenmark und im

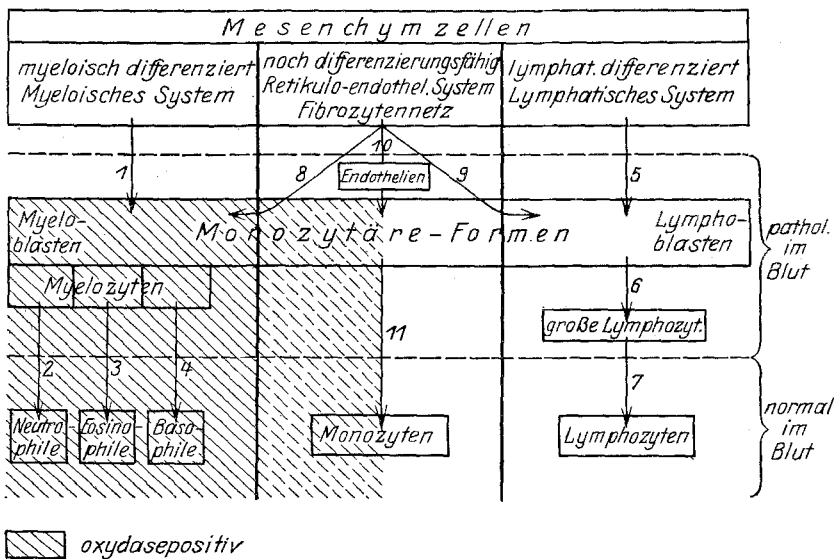


Abb. 8. Schema der Leukopoese.

lymphatischen System organgebundenen Mesenchymzellen bilden nur die Zellen ihrer Reihe. Zum mindesten muß ich diesen „eingeschränkten Dualismus“ annehmen von den Lymphknötchen der Milz, wenn ich an das ungemein charakteristische pathologisch-anatomische Bild z. B. von Fall 2 denke, in dem in der Milz massenhaft myeloische oxydasepositive Zellmassen die Lymphknötchen einengen und ummauern, die allein in der großen myeloischen Milz unentwegt lymphatische Zellen bilden (vgl. die ähnliche Abbildung bei *Kutschera-Aichbergen*.)

Einer genaueren Begründung bedürfen die mit den Pfeilen 10 und 11, 8 sowie 9 gekennzeichneten Übergänge.

Zu 10 und 11: Die Entstehung der Blutmonocyten aus dem retikulo-endothelialen System wird von *Aschoff* zum mindesten für einen Teil der Monocyten, die Histiomonocyten angenommen. *Schilling* leitet alle Monocyten von diesem System ab. Die Stützung seiner Ansicht durch das Krankheitsbild der von ihm

beschriebenen echten Monocytenleukämie, der leukämischen Retikulo-Endotheliose erscheint uns durch unsere Beobachtung in Fall 4 eine Bestätigung zu finden. Besonders auch das Vorkommen von endotheloiden Monocyten (Abb. 6) bei allgemeiner Monocytenvermehrung, wie wir es beobachteten, scheint uns diese Annahme sehr zu stützen. Dies Nebeneinandervorkommen von endotheloiden Zellen bzw. Endothelien und Monocyten im Blut geht auch besonders eindrucksvoll aus den Abbildungen von *Schittenhelm* und *Erhard*⁶⁸⁾ hervor. Auch der Fall von *Ewald*⁶⁹⁾ mit leukämischer Retikulo-Endotheliose sowie die Abbildungen von diesem Fall ordnen sich gut den hier dargelegten Vorstellungen ein. Schließlich geht die Verwandtschaft der Monocyten mit Zellen des Gefäßbindegewebssystems auch in lehrreicher Weise hervor aus Kulturversuchen von *Carrel* und *Ebeling*⁷⁰⁾, bei denen die Monocyten ihre Abstammung gewissermaßen rückläufig aufwiesen, indem sich nach den Angaben der Forscher Blutmonocyten hierbei in Fibroblasten verwandelten.

Zu 8: Für die hier angenommenen Übergänge scheint uns Fall 1 eine starke Stütze: Massenhaft Monocyten und myeloische Jugendformen in den myeloischen Herden der Organe, in Leber, Milz, Niere und Herzen, die entsprechend unserer obengenannten Ansicht hier autochthon aus dem Gefäß-Bindegewebssystem entstanden sind. Dieselben Zellen finden sich im Blut, mit allen Übergängen, die Monocyten teils oxydasepositiv, teils negativ. Ich erinnere an die ähnlichen Fälle *Naegeli*s, an seine Angabe, daß hier Myeloblasten und Monocyten kaum zu unterscheiden wären, daß eine solche Monocytenleukämie in eine Myeloblastenleukämie übergehen kann. Ich erinnere daran, daß nach *Borst*⁷¹⁾ „adventitielle indifferente Zellen der Knochenmarksgefäße unter besonderen Verhältnissen als Myeloblasten fungieren, d. h. Myelocyten liefern können“. *Marchand* und *Herzog* und viele andere geben auch die Entstehung von myeloischen Zellformen aus dem retikulo-endothelialen System an; *von Möllendorf* sah aus Fibrocyten Gewebsleukocyten entstehen, und die mikroskopischen Präparate dieses Autors, die ich anlässlich seines Vortrages in der Kieler Mediz. Gesellschaft sehen konnte, haben mich sehr in den hier dargestellten Ansichten bestärkt. Auch hier scheint es so, als ob die Untersuchungen mit Gewebskulturen die Verwandtschaft der myeloischen Zellen wieder rückläufig enthüllen: *Aurrow* und *Timofejewski*⁷²⁾ sahen den Übergang von Leukocyten des menschlichen Leukämieblutes in fibroblastenähnliche Gebilde, und *Fischer*⁷³⁾ konnte auf Kulturen beim Übergang von Leukocyten in Bindegewebszellen ein monocytäres Zwischenstadium sehen, wie es unser Schema annimmt.

Zu 9: Was diesen Übergang angeht, so könnten hier die stärksten Bedenken bestehen, da z. B. *Aschoff* sagt: „Daß man zwischen lymphatischen und nicht-lymphatischen Monocyten unterscheiden muß, wird von allen Autoren anerkannt.“ Auch *Kiyono*⁷⁴⁾ trennt diese Gruppen. Aber auch hier liegen doch eine ganze Reihe von Beobachtungen vor, die Übergänge wahrscheinlich erscheinen lassen. *Marchand* wies schon lange auf die Entstehung von Lymphocytenformen aus Adventitialzellen hin, *Maximow* sah die Fortentwicklung von Lymphocyten zu Übergangsformen, Monocyten und „Polyblasten“. *Herzog* schreibt, daß aus dem Endothelverbande bzw. dem adventitialen Reticulum sich lösende Gebilde sich über lymphoblastische Vorstufen in kleine Lymphocyten umwandeln; schon *Baumgarten*⁷⁵⁾ führt die Bildung der großen Lymphocyten auf Reticulumzellen zurück. Nach *v. Möllendorf* entstehen wahrscheinlich aus Fibrocyten auch Lymphocyten, *Bergel*⁷⁶⁾ sah abhängig von funktionellen Zustandsänderungen Übergänge von Monocyten in Lymphocyten und umgekehrt, und auch *Kamyja*⁷⁷⁾ gibt den Übergang zwischen Lymphocyten und Histiocyten zu. *Maximow*, der engste Verwandtschaftsbeziehungen zwischen Reticulumzellen, Monocyten und Lympho-

cyten annimmt (was man auch nach unserem Fall 4 annehmen könnte), gibt sogar die Entstehung von eosinophilen Myelocyten aus lymphoidem Gewebe an, eine Auffassung, die er als Beweis für die unitarische Theorie ansieht, und die als Übergang über die ganze Breite der monocytären Zellen hin auch in unserem Schema als möglich erscheint.

Ich will noch darauf hinweisen, daß viele der in unserem Schema angenommenen Übergänge auch in dem Schema nach *Kiyono*, *Nakanoin* und *Katsunuma*⁷⁴⁾ angenommen sind, das in seiner großen Kompliziertheit von größter wissenschaftlicher Bedeutung, aber für die praktische Vorstellung des Klinikers in betreff der Einteilung der Leukämieformen zu unübersichtlich ist.

In unserem Schema wird also zunächst einmal zum Ausdruck gebracht, daß die verschiedenartigsten monocytären Formen (mit Übergängen nach der myeloischen wie nach der lymphatischen Seite) aus dem Gefäßbindegewebszellsystem sich herleiten können. Wie gesagt, nehmen ja *Schilling* u. a. die Entstehung aller Monocyten aus dem retikulo-endothelialen System an, und auch die Forschungen von *M. Simpson*⁷⁸⁾ sprechen für eine gemeinsame Abstammung aller Monocytenformen. Diese Autorin wies nach, daß sich durch Farbstoffspeicherung nicht nur die farbstoffgespeicherten Monocyten, sondern auch die nichtgespeicherten monocytären Formen vermehren. Wenn nun andere Forscher eine Abstammung wenigstens einiger monocytärer Formen von der myeloischen Reihe (*Naegeli*, *Kiyono* usw.) oder von der lymphatischen Reihe (*Pappenheim*, *Arneth*, *Kiyono* usw.) annehmen, so ist auch diese Auffassung in dem Schema als Möglichkeit mit ausgedrückt, wenn man einen Übergang von myeloblastischen bzw. lymphoblastischen Formen in monocytäre Formen annehmen will.

Das Schema berücksichtigt einmal alle Übergangsmöglichkeiten zwischen den verschiedenen Zellformen, welche die neuere Forschung erschlossen hat. Andererseits kommt die klinische Tatsache, daß z. B. bei den Leukämien die myeloische und die lymphatische Form Antipoden sind, dadurch zum Ausdruck, daß die betr. Formen die entgegengesetzten Pole der Differenzierungsmöglichkeiten darstellen. Man wird nun annehmen müssen, daß sich die Differenzierung der Blutzellen aus dem gesamten blutbildenden Gewebe bei pathologischen Zuständen nach der Art der einwirkenden Schädlichkeit unterscheidet. Dem Kliniker ist bekannt, daß bestimmte klinische Zustände erfahrungsgemäß mit Vermehrung der myeloischen Zellen auf Kosten der Lymphocyten einhergehen, und umgekehrt. Daß diese Unterschiede von der Art des Reizes abhängen können, ist auch durch Tierversuche zu belegen. Nach *Siegmunds*⁷⁹⁾ Angaben führen z. B. „mäßige Silberdosen zur Ausbildung vorwiegend myeloischer Elemente, Eisengaben zur Entwicklung myeloisch-erythroblastischer Elemente, während Eiweiß, insbesondere Caseosan lymphocytaire Proliferationen bedingt und Cholesterin endotheliale

Wucherungen auslöst“. In ähnlicher Weise vertritt *Herzog* die Auffassung, daß die Gefäßwandzellen als pluripotentes Keimgewebe mit für eine bestimmte Schädlichkeit kennzeichnenden Zellen reagieren können.

Wenn wir in dieser Weise nach unserem Schema die Verschiedenheiten des Blutbildes als Unterschiede der Zelldifferenzierung infolge unterschiedlicher Reize auffassen, so würde bei einer Schädlichkeit mit Neigung zur myeloischen Differenzierung das Gefäßbindegewebssystem im Sinne dieser Richtung sich in Richtung von Pfeil 8 an der Zellbildung beteiligen, bei lymphatischer Neigung in Richtung von Pfeil 9; die Entwicklung entsprechend Pfeil 10 und 11 würde bevorzugt in den Fällen auftreten, wo das weiße Blutbild weder eine ausgesprochene Tendenz nach links noch nach rechts (auf dem Schema) aufweist. Natürlich wird man auch Verbindungen verschiedener Reize annehmen müssen sowie den primären Zustand des myeloischen und lymphatischen Systems zu berücksichtigen haben, wodurch die Reaktionen verändert werden.

Wenn man nach diesen Auffassungen sich die vorkommenden Formen von Leukämien vor Augen führt, so wären die Übergangsmöglichkeiten in der Reihenfolge des Schemas von links nach rechts: Auf dem linken Flügel die einseitige Differenzierung im Sinne der reinen myeloischen Leukämie, bei der alle Zellen weitgehend myeloisch differenziert sind. Dann folgen myeloische Leukämien mit monocytärem Einschlag, die myeloische Monocytenleukämie wie in unserem Fall 1, und es ist einleuchtend, daß nach *Naegeli*s Feststellung solche Monocytenleukämien schließlich in reine myeloische Leukämien übergehen können. Dann würden der Mitte des Schemas angenähert die zwischen *Naegeli* und *Schilling* strittigen Monocytenleukämien kommen, bei denen die Verwandtschaft zur myeloischen Leukämie oder die Sonderstellung als echte Monocytenleukämie zweifelhaft ist. Die Fälle von leukämischer Retikulo-Endotheliose, von reiner Monocytenleukämie würden den Mittelpunkt zwischen den myeloischen und lymphatischen Polen darstellen. Daran anschließend würden Monocytenvermehrungen neben lymphatischer Wucherung anzunehmen sein, wie sie von den verschiedensten Forschern gesehen wurden (z. B. auch unser Fall 4), auf dem rechten Pol stünde die lymphatische Leukämie, bei der eine eindeutige lymphatische Richtung fast alle Zellen in lymphatischem Sinne differenziert.

Auch für die Frage der Oxydasereaktion scheint uns die in dem Schema dargestellte Auffassung nützlich zu sein*). Besonders was die Oxydasereaktion der Monocyten angeht, bestehen ja Unstimmigkeiten, indem *Naegeli* und andere diese Zellen als sicher oxydasepositiv be-

*) Im oberen Teil unseres Schemas ist die Oxydasereaktion nicht eingetragen, weil hier unsere eigenen Untersuchungen zu einem Urteil nicht ausreichen.

zeichnen, während *Schilling* sie als nur geringfügig positiv bzw. als völlig negativ bezeichnet. Wenn wir auf dem Schema den „myeloischen Flügel“ desselben als oxydasepositiv bezeichnen, so ist es nach dem Gesagten eine notwendige Folgerung, daß die Monocyten der Monocytenleukämie *Naegelis* mit myeloischem Einschlag mindestens zum Teil oxydasepositiv sind (zum Zeichen ihrer Neigung zur myeloischen Differenzierung), daß auch unser Fall 1 viele oxydasepositive Monocyten aufwies. Die normalen Blutmonocyten müssen die Oxydasereaktion nur zweifelhaft geben, die Monocytenleukämien ohne myeloische Neigung (Monocytenleukämie *Schilling*) müssen oxydasenegative Monocyten aufweisen (siehe auch unseren Fall 4), und die Zellen des lymphatischen Poles auf dem Schema müssen ausgesprochen oxydasenativ sein. Diese Folgerungen aus dem Schema entsprechen aber in allen Punkten den tatsächlichen Befunden.

Es erhebt sich nun noch die Frage, ob die hier dargestellten Verhältnisse nur für Leukämie Gültigkeit haben oder auch für andere Zustände. Wir nehmen an, daß sie in geringerem Grade auch in denjenigen (nichtleukämischen) pathologischen Zuständen Geltung haben, wo es zu einer ausgedehnten Wucherung von Zellen des Gefäßbindegewebssystems kommt. Wir haben im Abschnitt I ausgeführt, daß bei septischen Zuständen eine starke myeloische Metaplasie in Leber und Milz entstehen kann, so daß diese Bilder fließende Übergänge zur Leukämie aufweisen. Bei Entzündungen nehmen heute viele Forscher eine Entstehung von Blutzellen aus den Gefäßbindegewebszellen an. Im Tierversuch konnte noch kürzlich *Gertrud Jacob*⁸⁰⁾ in einer Arbeit aus dem Pathologischen Institut unserer Anstalt im Anschluß an *Domagks* Untersuchungen feststellen, daß nach Einspritzung von Bakterien in die Blutbahn Wucherungen des retikulo-endothelialen Apparates in den Organen stattfinden, wobei „diese Bildungen sich zusammensetzen aus Endothelzellen, Fibroblasten, polynucleären, neutrophilen und eosinophilen Leukocyten, Lymphocyten und Plasmazellen“. Es ist aus diesen Gründen wohl berechtigt, anzunehmen, daß nicht nur bei Leukämie, sondern auch bei sonstigen pathologischen Zuständen, z. B. bei Infektionen, die eine Wucherung des Gefäßbindegewebssystems (lokal im Gebiet der Entzündung oder allgemein) bewirken, dieses System seinen Teil zu dem Blutbild im Sinne unseres Schemas beiträgt.

Wenn wir in dieser Weise eine Anteilnahme des Gefäßbindegewebssystems am pathologischen Blutbild annehmen, natürlich in geringerem Grade als bei der Leukämie, so werden auch einige Gesetzmäßigkeiten solcher Blutbilder begreiflich. Wir können aus eigener Erfahrung *Schillings* Angaben bestätigen, daß viele Infektionen im Blutbild zuerst eine Vermehrung der myeloischen Zellen mit Linksverschiebung zeigen (leukocytäre Kampfphase), daß sie schließlich in eine „lymphocytäre

Heilphase“ auslaufen, und daß zwischen diese beiden Phasen eine Phase mit Monocytenvermehrung eingeschaltet ist (monocytäre Abwehrphase). Wenn wir diesen Vorgang auf unser Schema übertragen, so muß eine evtl. Mitwirkung des Gefäßbindegewebssystems bei der zuerst vorhandenen myeloischen Differenzierungstendenz im Sinne von Pfeil 8 verlaufen, bei der abschließenden lymphatischen Neigung im Sinne von Pfeil 9, und bei der Überschreitung des indifferenten Mittelpunktes zwischen den beiden Endpunkten müßten im Sinne der Pfeile 10 und 11 vermehrt Monocyten auftreten, wie es ja nach dem Gesetze *Schillings* tatsächlich beobachtet wird.

Es ist uns natürlich klar, daß unser Schema, wie jedes Schema, der Fülle der Tatsachen gegenüber zu eng ist. Z. B. findet das Auftreten von Eosinophilen in der lymphocytären Heilphase, das Nebeneinander von myeloischen und lymphatischen Zellen im Gebiet der Entzündung keine Erklärung. Diese Erscheinungen ordnen sich aber auch z. B. dem vielseitig anerkannten Dualismus nicht ein, der auch auf der Wesensverschiedenheit der myeloischen Formen gegenüber den lymphatischen aufbaut, ohne dabei aber die Tatsachen der Übergangsmöglichkeiten zwischen den verschiedenen Formen zu berücksichtigen.

Wir haben uns gewöhnt, unsere hämatologischen Beobachtungen sowie die im Schrifttum angeführten Fälle im Sinne dieses Schemas durchzudenken, und wir hatten oft den Eindruck, daß diese Betrachtungsweise fruchtbar ist und scheinbare Widersprüche zu beseitigen vermag.

3. Beobachtungen bei typischer perniziöser Anämie.

In meinem Material finden sich 58 Fälle von perniziöser Anämie, von denen ich 27 selbst klinisch beobachtet habe. (Die obengenannten Fälle 1 und 2 sind natürlich nicht eingerechnet.) Wenn wir in unseren bisherigen Ausführungen gegen die schematische Abgrenzung der perniziösen Anämie theoretische Bedenken vorgetragen haben, so sind wir doch von der praktischen Brauchbarkeit dieses Krankheitsbegriffes überzeugt. Die theoretisch und wissenschaftlich wichtige Frage nach den Grenzen dieses Krankheitsbegriffes und seiner Verwandtschaft zu anderen Blutkrankheitsformen kann die praktisch wichtige Tatsache natürlich in ihrer Bedeutung nicht herabsetzen, daß die meisten Fälle eindeutig dem einfachen Begriff der typischen perniziösen Anämie entsprechen. Auch wir sind der Ansicht, daß in diesen sicheren Fällen die Diagnose leicht ist, wenn man das Krankheitsbild genügend kennt, daß sie sich meist schon durch die erste Blutuntersuchung entscheidet. Von unseren 58 Fällen kamen 24 zur Sektion; die Diagnose wurde in allen Fällen hierdurch bestätigt; es ist mir kein Fall bekannt geworden, in dem die Sektion eine klinisch nicht bekannte perniziöse Anämie

aufdeckte. Wir wollen im folgenden einige Beobachtungen bei solchen typischen Fällen von perniziöser Anämie mitteilen.

Über die Frage der Zunahme dieser Krankheit und einige andere Punkte werden wir nicht urteilen, da wir hierfür unser Material auf die bekannte Rundfrage hin der Berliner Medizinischen Gesellschaft unterbreitet haben und es hier gemeinsam mit den anderen Antworten eine bessere Bewertung finden wird, als es nur von unserem Standpunkte aus möglich wäre.

Dagegen sei über die Abhängigkeit der perniziösen Krankheitschübe von der Jahreszeit einiges bemerkt. Es war mir in den letzten Jahren aufgefallen, daß wir in den Herbst- und Wintermonaten immer verhältnismäßig viel Fälle von perniziöser Anämie zu sehen bekommen. Es lagen nun von 47 unserer Fälle genaue Angaben vor, seit wann sie sich ernstlich krank fühlten, oft gleichbedeutend mit dem Beginn der

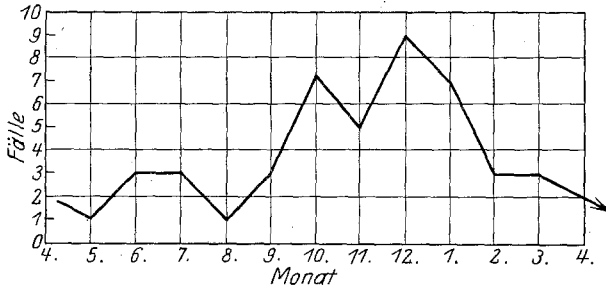


Abb. 9. Häufigkeit der perniziös-anämischen Schübe in den verschiedenen Monaten.

Bettlägerigkeit. Die Verteilung dieser Angaben auf die Monate haben wir auf einer Kurve dargestellt, die also gewissermaßen die Abhängigkeit des Eintritts der Schübe der perniziösen Anämie von der Jahreszeit ausdrückt. Die Kurve (Abb. 9) ergibt eine erhöhte Häufigkeit zwischen Oktober und Januar, auf das Halbjahr Oktober—März fallen 34 Fälle, auf das Halbjahr April—September nur 13 Fälle. Unser Eindruck, daß im Herbst und Winter eine Häufung auftritt, bestätigte sich also.

Die große Statistik von *Schaumann* und *Saltzman*, *Helsingfors*³⁹⁾, zeigt ein anderes Ergebnis, insofern bei ihnen die höchsten Zahlen gerade auf März—August entfallen. Dies könnte sich wohl einmal durch örtliche Materialunterschiede und klimatische Unterschiede erklären; andererseits haben die Verfasser ihre Statistik nach dem Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme aufgestellt, der natürlich für den Ausbruch der perniziösen Schübe nicht so charakteristisch ist, da hierbei Beginn und Ende des perniziösen Schubes sowie zufällige Entdeckung der perniziösen Anämie bei Aufnahmen aus anderen Gründen gleichartig nebeneinander erscheint. Eine kurvenmäßige Anordnung unseres Materials nach dem Aufnahmedatum ergab eine völlig uncharakteristische Kurve.

Auffällig war dann noch, daß sich nach den Vorgeschichten in einigen Fällen beim gleichen Kranken die perniziösen Schübe immer zur gleichen Jahreszeit wiederholen. In einem Falle traten 3 Anfälle von großer Blässe und Hinfälligkeit in 3 aufeinanderfolgenden Sommern auf, im Winter erholte sich dann der Kranke jedesmal weitgehend. In einem anderen Falle traten die gleichen Erscheinungen verbunden mit Magenbeschwerden seit mehreren Jahren regelmäßig auf, sobald der Winter zu Ende ging.

Wenn wir unser Material nach ursächlichen und symptomatologischen Gesichtspunkten durchsehen, so verzichten wir hier verschiedentlich auf prozentuale Zahlenangaben, weil die fraglichen Ergebnisse nicht sicher in allen Fällen die gleiche Beachtung gefunden haben. Für die „ätiologischen Faktoren“ weisen wir auf unsere obigen Ausführungen hin, nach denen diese wohl als auslösende Ursachen und wohl nicht als Grundursachen anzusehen sind.

Als Ursachen der perniziösen Anämie haben am meisten Anerkennung gefunden: Gravidität, Botriocephalus und Lues. In unserem Material findet sich nur ein Fall mit Gravidität, und in diesem führte die Gravidität offenbar nur einen schweren perniziösen Schub bei schon vorher bestehender Krankheit herbei, der dann nach Abort und Curettage sehr gut in Remission ging.

Der an anderen Orten häufige Botriocephalus kam bei uns nicht zur Beobachtung. Einer unserer Fälle hatte seit 10 Jahren eine Taenia saginata, deren Abtreibung nie gelungen war, ein zweiter gab an, daß kürzlich bei ihm ein Bandwurm abgetrieben war. Da von *Schreiber*⁸¹⁾ ein sicherer Fall mit Dauerheilung nach Abtreibung einer Taenia mitgeteilt wurde, sind diese Würmer wohl auch als (auslösende) Ursache anzusehen.

Während die Lues nach Auffassung der meisten Forscher für das Zustandekommen der perniziösen Anämie nur „eine sehr bescheidene Rolle“ (*Schaumann-Saltzmann*) spielt, sind wir umgekehrt der Ansicht, daß sie eine verhältnismäßig häufige Ursache (immer im oben eingeschränkten Sinne) ist. Schon in einer früheren Arbeit konnte ich⁷⁾ 8 eigene Fälle von Verbindung der perniziösen Anämie mit Syphilis beschreiben (siehe darüber Näheres im Abschnitt 5).

Die besonders von *Denecke* betonten Beziehungen zwischen Sepsis und perniziöser Anämie haben wir oben im Zusammenhang besprochen.

Von verschiedenen Seiten wurden seelische und körperliche Überanstrengungen als auslösende Ursachen beobachtet. In unseren Fällen war zweimal ein schwerer Unfall den ersten subjektiven Krankheitserscheinungen vorausgegangen, zweimal starke seelische Erschütterungen, einmal schwere Erkältung durch Arbeit im Wasser. Es handelt sich in diesen Fällen nicht um „Rentenjäger“. Wir nehmen demnach

an, daß auch derartige Einflüsse eine zum mindesten auslösende Rolle spielen können, was für die Gutachtertätigkeit ja von Bedeutung ist.

In vielen Fällen ist der Zustand der Zähne schlecht, besteht Zahnfleischentzündung und erinnert das Bild an Avitaminosen (Skorbut), in einem Fall schloß sich die Erkrankung an längere Ernährung fast nur von Kaffee und Brot an, oft besteht Unterernährung, so daß dieser Faktor sowie einseitige Ernährung möglicherweise auch bei der Entstehung mit verantwortlich sind.

Daß man der intestinalen Intoxikation, wie sie besonders *Seyderhelm*⁸²⁻⁸⁴) betont, wohl auch eine erhebliche Bedeutung zugestehen muß, scheint uns daraus hervorzugehen, daß bei unserem Material nicht nur mit großer Regelmäßigkeit Magenstörungen vorkommen, sondern daß die Remissionen bzw. die Verschlechterungen des Gesamtzustandes in ausgesprochener Weise mit gleichartigen Änderungen der Magendarmerscheinungen einhergehen, daß deren Verschlechterung oder Besserung oft den gleichartigen Änderungen im Blutbild vorausgehen. Dieser Eindruck wird verstärkt durch den oft günstigen Einfluß von Salzsäurepepsingaben sowie von Verabfolgung von *Carbo animalis* [*Lichtwitz*⁸⁵)], die bei uns neben dem Arsen grundsätzlich zum therapeutischen Rüstzeug gegenüber der perniziösen Anämie gehören. Daß mit großer Regelmäßigkeit eine *Achylia gastrica* vorhanden ist, können wir nur unterstreichen. Die Untersuchung auf *Colibacillen* im Saft des nüchternen Magens nach *Seyderhelm* und *Wichels*, die wir seit Erscheinen der Arbeit *Wichels* (128) durchführen, bewährte sich uns als diagnostisch sehr brauchbare Methode.

Zu den Symptomen des Verdauungsschlauches ist auch die *Hunter-sche Glossitis* zu zählen, die wir sehr oft entweder in der Vorgeschichte oder im Befund der perniziösen Anämie, aber niemals bei sonstigen Anämien gesehen haben. Erwähnenswert erscheint uns hier die Tatsache, daß wir dies Symptom bei den 10 Fällen von perniziöser Anämie mit Lues, die uns jetzt zur Verfügung stehen (s. unten), in Anamnese bzw. Befund nur 2mal gefunden haben.

Ein Wort soll noch über die diagnostische Bedeutung der Milzschwellung gesagt werden. *Schaumann* und *Saltzman* finden nur selten eine klinisch deutliche Milzvergrößerung und sprechen die Bedeutung der Milzschwellung für die Diagnose als sehr zweifelhaft an. *Cabot*⁸⁶) sieht in 27% der Fälle eine geringe Milzvergrößerung, nur in 1% eine starke Vergrößerung. Wir müssen demgegenüber feststellen, daß wir an unserem Material eine klinisch feststellbare Milzschwellung bei perniziöser Anämie verhältnismäßig häufig sehen, so daß wir dieses Symptom gegenüber „sekundären Anämien“ zur Diagnose mit heranziehen. Bei 24 Sektionen von perniziöser Anämie, von denen genaue Angaben über die Milz vorliegen, fanden wir 11 mal ein Gewicht zwischen 222 und 490 g

(Normalgewicht 150–200 g nach *Rauber-Kopsch*, 180 g nach *Giercke*). Dieser Befund in beinahe der Hälfte der Sektionen bestätigt also unseren klinischen Eindruck, daß der Milztumor bei perniziöser Anämie immerhin eine gewisse Bedeutung hat.

Schließlich soll noch auf 2 neuere Arbeiten eingegangen werden, die Untersuchung von *Meessen*⁸⁷⁾, der meint, in der „*Spirochaeta corynephora*“, die er im Blut der perniziösen Anämie gesehen hat, den Erreger dieser Krankheit gefunden zu haben, und die anregende Arbeit von *Stephan*⁸⁸⁾, der, ausgehend von den Pigmentanomalien bei perniziöser Anämie, die Theorie vertritt, daß diese Krankheit auf einer Insuffizienz der Nebennierenrinde beruht.

Seit der Veröffentlichung von *Meessen* haben wir in unseren Fällen nach der von ihm beschriebenen Spirochäte gesucht, und wir haben sie bisher nicht nachweisen können. Auch *Determann*⁸⁹⁾ konnte *Meessens* Auffassung nicht bestätigen. Zum abschließenden Urteil scheinen uns aber noch weitere Beobachtungen nötig zu sein.

Mit Bezug auf die Arbeit *Stephans* können wir feststellen, daß auch uns als ein für die Diagnose sehr wichtiges Symptom Pigmentanomalien, Hyperpigmentierungen und Vitiligo erscheinen, die wir in den letzten Jahren, seitdem wir besonders darauf achten, sehr oft sehen, und die auch in den älteren Krankengeschichten nicht selten erwähnt sind. Wichtig erscheint mir hier eine eigenartige Beobachtung, die Herr Prof. *Hoppe-Seyler* mir aus seiner Privatpraxis mitteilte: In einem Fall bestand während eines schweren anämischen Schubes bei perniziöser Anämie ausgesprochener Vitiligo an den Händen, der wieder verschwand, als unter Arsen eine Remission bis zu einem fast normalen Blutbild eintrat. Unsere Beobachtungen bestätigen also einige Angaben *Stephans*; zu seiner Theorie möchten wir noch nicht Stellung nehmen.

In den sonstigen Punkten zeigten unsere Fälle keine gesetzmäßigen Abweichungen von dem typischen Bild der perniziösen Anämie.

4. Beitrag zur Megaloblastenfrage.

Seit den grundlegenden Untersuchungen von *Ehrlich*⁹⁰⁾ wissen wir, daß unter den kernhaltigen roten Blutkörperchen die Megaloblasten eine besondere Gruppe darstellen, die sich morphologisch von den übrigen Erythroblasten unterscheiden und diagnostisch von sehr großer Bedeutung sind. Wenn diese Sonderstellung der Megaloblasten wohl allgemein anerkannt ist, so weichen die Meinungen der verschiedenen Forscher weit voneinander ab in der Frage, in welchen Fällen Megaloblasten vorkommen können. Auf der einen Seite stehen *Naegeli* und seine Anhänger und vertreten den Standpunkt, daß in der postembryonalen Zeit „wahre Megaloblasten nur bei perniziöser Anämie“ vorkommen. Das Vorkommen von Megaloblasten bei anderen Blutkrankheiten, z. B. auch

bei schweren Kinderanämien wird von *Naegeli* unbedingt verneint. Demgegenüber vertreten aber, wie oben schon mehrfach erwähnt, andere Forscher den Standpunkt, daß Megaloblasten auch bei anderen Anämien vorkommen können, allerdings nur bei sehr schweren derartigen Erkrankungen. Von der Entscheidung dieser Streitfrage ist es also abhängig, ob man den Befund von sicheren Megaloblasten für Beweis von perniziöser Anämie halten will oder nicht. Es wurde schon erwähnt, daß mit anderen Autoren *Hirschfeld* noch in dem neuesten Handbuch den Standpunkt vertritt, daß bei akuter Myelose Megaloblasten „häufig“ vorkommen. Ebenfalls wird von einer Reihe von Untersuchern das Vorkommen von Megaloblasten bei myeloischer Leukämie berichtet, z. B. von *F. Müller*⁹¹). Bei schweren Kinderanämien, besonders bei der Anämie vom Typus *Jacksch-Hayem* und bei der sogenannten Ziegenmilchanämie wird das Vorkommen von Megaloblasten von einer großen Reihe von Untersuchern behauptet, von denen ich *v. Domarus*⁹²), *v. Noorden*⁹³), *Kleinschmidt*⁹⁴), *Pjaundler*⁹⁵) und *Birk* nenne. *Schaumann* und *Saltzman* lassen die Frage offen, indem sie sagen, daß die Megaloblasten „vielleicht nicht ausschließlich bei der perniziösen Anämie“ vorkommen. „Sichere eigene Beobachtungen stehen in dieser Beziehung leider nicht zur Verfügung.“

Bevor wir auf unsere eigenen hierher gehörenden Beobachtungen eingehen, ist zu sagen, daß die Meinungsverschiedenheit sicher zum Teil in Unterschieden der Begriffsbestimmung „Megaloblast“ und in Schwierigkeiten der cytologischen Diagnose beruht. *Naegeli* gibt diese Erklärung gewissermaßen durch den Satz: „Bisher sind noch immer viel zu viel Megaloblasten diagnostiziert worden.“ Wenn man also das Vorkommen der Megaloblasten außerhalb der perniziösen Anämie feststellen will, so wird man nur Beobachtungen bewerten können, bei denen die charakteristischen Zeichen der Megaloblasten einwandfrei vorhanden sind. Als das charakteristischste Zeichen des Megaloblasten wird wohl allgemein der Kern angesehen, der groß und verhältnismäßig schwach gefärbt und von netzförmiger Struktur ist, wobei die Trennungslinie zwischen Kern und Protoplasma weniger deutlich sein soll als bei Normoblasten. Während diese Kernbeschaffenheit z. B. von *Schaumann* und *Saltzman* sowie von *Türck* und *v. Domarus*⁹²) als das für die Diagnose der Megaloblasten Bestimmende bezeichnet wird, ist es auffallend, daß gerade *Naegeli*, der gegenüber diesen Verfassern Megaloblasten ausschließlich für die perniziöse Anämie in Anspruch nimmt, auch unabhängig von dieser Kernstruktur Megaloblasten diagnostiziert. Er schreibt: „Mit steigendem Zellalter erfolgt freilich auch hier eine Verkleinerung und Pyknose des Kerns, so daß (namentlich bei kleineren Exemplaren) die Unterscheidung von Normoblasten mit älterem Kern nicht mehr sicher möglich ist, weil durch die Kern-

pyknose das entscheidende Kriterium der Kernstruktur verwischt wurde.“ *Naegeli* hat dann noch für das jugendliche Normoblastenstadium den Begriff der Makroblasten aufgestellt, um die seiner Auffassung nach häufige Verwechslung von großen Normoblasten mit Megaloblasten zu verhindern. Diese Makroblasten, nicht etwa Megaloblasten, kämen vor bei schweren Kinderanämien, zeichneten sich aus durch tiefblaues Protoplasma und grundsätzlich von den Megaloblasten abweichende Kernstruktur, die durch seine Abbildungen sofort belegt sei.

Wenn wir im folgenden von Megaloblasten ohne perniziöse Anämie reden, so betonen wir, daß wir die hier gekennzeichneten Unterscheidungsmerkmale ganz besonders beobachtet haben und dabei mehr die Beschaffenheit des Kerns (auch auf Grund von *Naegelis* Abbildungen) berücksichtigt haben als die weniger beweisende Größe des Zelleibs, die nach *Naegeli* bei pyknotischen Kernen auch zur Diagnose mit heranzuziehen wäre.

Es ist festzustellen, daß im oben beschriebenen Fall I einer akuten Leukämie mit Sepsis und einem leukanämischen Symptomenkomplex eine ganze Reihe von Megaloblasten gefunden wurden, von denen ich einen abbildete. Auch im Fall 2, bei einem ähnlichen Krankheitsbild, wurde außer einigen in ihrer Einreihung zweifelhaften Zellen ein Megaloblast gefunden, der, wie gesagt, einer von *Naegeli* abgebildeten Zelle auffallend glich. Es handelt sich hier um Krankheitsbilder, deren systematische Einreihung ich oben ausführlich erörtert habe, die aber sicher nicht als reine perniziöse Anämie angesprochen werden können. Neben den vielen anderen Gründen, z. B. den Sektionsbefunden, erinnere ich nur daran, daß die von *Naegeli* für perniziöse Anämie geforderte „absolute Gesetzmäßigkeit“, der „hochgradigen und progressiven Monocytenabnahme“ hier ins gerade Gegenteil verkehrt erscheint. Eine weitere Beobachtung sei hier eingeschaltet, die außer durch ihre Beziehungen zur Megaloblastenfrage auch als rein kasuistische Mitteilung Beachtung verdient.

Fall 5. Kind Br., 4 Monate alt. Es kam mir am 7. VIII. 1924 der zwecks Diagnose vom behandelnden Arzt eingeschickte Blutaussstrich zu Gesicht: Rote Zellen von sehr ungleichem Farbstoffgehalt, starke Aniso- und Poikilocytose mit Megalocyten, ausgeprägte Polychromasie. Auszählung: Eosino. 0,3%, Myeloblasten 0,4%, Myelocyten 1,8%, sonstige Neutro. 4,3%, Lympho. 91%, Monocyten 2,2%. Auf 300 weiße Zellen 6 Megaloblasten, z. T. sehr jugendlich, einzelne Mitosen; 8 Normoblasten (mit Übergängen zu Makroblasten), mehrere Jolly-Körper, 1 Cabotscher Ring. Gesamtzahl der Roten und Weißen fehlt leider, da nur Ausstrich untersucht werden konnte. Einige der Erythroblasten zeigt Abb. 11. Die genauere Untersuchung wurde durch die Freundlichkeit des behandelnden Arztes, Sanitätsrat Dr. *Wittern* (Eutin), ermöglicht, der auf meine Bitte das Kind zur genauen Diagnose für einige Stunden in unsere Anstalt schickte. Untersuchung am 15. VIII. 1924. Angabe der Eltern: Kind vor 4 Monaten nach normaler

Schwangerschaft rechtzeitig normal geboren. Eltern gesund, keine Geschlechtskrankheiten. Kind erhielt 2 Monate Brust, dann *Ziegenmilch* 1:1 verdünnt, bald darauf Ziegenmilch 2:1 mit etwas Zucker. Vor 12 Tagen mit schwerem Durchfall erkrankt, habe auffallend gelblich-blaß ausgesehen. Dr. *Wittern* behandelte zunächst mit 2 Teetagen, dann 1 Tag Haferschleim. Durchfall verschwand. Dann bis jetzt Buttermilch, 1:1 mit Tee verdünnt, dazu auf 1 Liter 20 g Butter und 30 g Mehl. Kind habe sich gut erholt, sei jetzt wieder munter, nach Auffassung der Eltern nicht mehr krank. *Befund*: Größe dem Alter entsprechend, ebenso Fontanellen, auffallend blaß, pastös, gutes Fettpolster, keine Ödeme. Am Hals und in Leistengegend mehrere erbsengroße offenbar nicht schmerzhaft Drüsenschwellungen. Herz, Lungen o. B. Röntgendurchleuchtung: Kein vermehrter Hilus. Leber und Milz s. Abb. 10. Milztumor sehr hart, Leber mäßig derb. Bilirubin im Serum 0,8. Im Urin kein Urobilin und Urobilinogen und auch sonst kein Befund. WaR. im Blut σ . Blutbild zeigt auf den ersten Blick große Besserung: Mäßige Aniso-, Poikilocytose und Polychromasie, vereinzelt Normoblasten, keine Megaloblasten. Hämoglobin 37%, Rote 1 665 000, Weiße 7600. Eosino. 1%, Myeloblasten 0,6%, Myelocyten 2,3%, Neutro. 17,3%, Lympho. 78,5%, Mastzellen 0,3. *Diagnose*: Anämie vom Typus *Jaksch-Hayem* nach Ziegenmilch. Nach 2 Monaten teilte mir der behandelnde Arzt mit, daß das Kind völlig genesen und besonders gut entwickelt sei; Milz und Leber seien nicht mehr vergrößert.

Nachdem im Jahre 1916 *Scheltema*⁹⁶ (Grooningen) auf Fälle von Anämie nach Ziegenmilch hingewiesen hat, sind eine ganze Reihe von Veröffentlichungen über diese Frage erschienen. Unser Fall scheint uns

besonders charakteristisch, und die rasche Besserung nach Absetzung der Ziegenmilch ohne sonstige Therapie scheint uns für die Auffassung zu sprechen, daß nicht so sehr ein konstitutionelles Moment ursächlich in Betracht kommt, wie manche annehmen, sondern daß an eine unmittelbare Schädigung durch die Ziegenmilch zu denken ist, wie es *Beumer* und *Wieczoreck*⁹⁷) annehmen, die durch Ziegenmilch junge Hunde rasch anämisch machen konnten, wie es auch der Ansicht von *Brüning*⁹⁸) und *Stoeltzner*⁹⁹) entspricht, welche die Resorption von hochmolekularen Fettsäuren bei Ziegenmilchernährung als anämisierende Ursache anschildigen. Jedenfalls spricht unsere Beobachtung gegen die Ansicht



Abb. 10. Jaksch-Hayem-Anämie nach Ziegenmilch (Fall 5).

von Baar¹⁰⁰), der eine hämolytische Schädlichkeit in der Ziegenmilch leugnet, weil in seinem einen Fall die Ausschaltung der Ziegenmilch allein den Blutbefund nicht besserte. Für Zusammenhang mit Rachitis hatten wir keinen Anhaltspunkt. Wir wollten diese Frage der Ziegenmilchanämie in diesem Zusammenhang nur streifen und verweisen im übrigen auf die Literaturangaben in den Arbeiten von Brouwer^{101, 102}), Kleinschmidt¹⁰³, Hussler¹⁰⁴) und Brüning¹⁰⁵). Der Punkt, der in diesem Zusammenhang wichtig ist, ist das Vorkommen von Megaloblasten bei dieser Kinderanämie. Auf der Abb. 11 sind einige Erythroblasten aus dem Blutbild vom 7. VIII. 1924 dargestellt. Die erste Zelle zeigt einen Kern in Mitose. Da deshalb über die Kernstruktur nichts Charakteristisches auszusagen ist, das Protoplasma auch einen bläulichen Ton hat (tiefblaues Protoplasma soll ja bei den Makroblasten der Kinder-

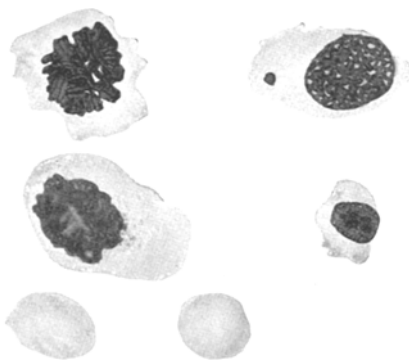


Abb. 11. Erythroblasten bei Jaksch-Hayem-Anämie (Fall 5).

anämien nach Naegeli vorkommen), könnte diese Zelle vielleicht in ihrer Megaloblasteneigenschaft bezweifelt werden. Sie erscheint im Bilde, weil eine derartige Mitose immerhin verhältnismäßig selten ist. Zwei weitere Zellen der Abbildung werden aber als Megaloblasten zu gelten haben. Der restliche Normoblast und die beiden Normocyten sind als Vergleichsobjekte mitgezeichnet. Zum Farbton der mitotischen Zelle ist noch zu sagen, daß an sich Polychromasie etwas sehr

Häufiges bei Megaloblasten ist, nach v. Domarus ist das Protoplasma „in der Mehrzahl der Fälle polychromatisch“.

Jedenfalls möchten wir glauben, daß nichts Beweisendes gegen die Megaloblastennatur der von uns so gedeuteten Zellen in Fall 1, 2 und 5 vorgebracht werden kann, wenn man sich nicht von einer schematischen Auffassung leiten lassen will, nach der diese Zellformen in diesen Fällen nicht auftreten „dürfen“.

Ich benutze diese Gelegenheit, um aus meiner Sammlung auch eine amitotische Teilung in einem Megaloblasten abzubilden (Abb. 12), der von einer perniziösen Anämie stammt. Soweit ich die Literatur übersehe, handelt es sich hierbei um eine große Seltenheit. Ich habe deshalb meine Abbildung sowie das Originalpräparat den Herren Prof. E. Meyer und Prof. Seyderhelm vorgelegt, welche die große Freundlichkeit hatten, die Zelle zu beurteilen und meine Diagnose zu bestätigen, da besonders die Struktur des Kerns und die entsprechende Färbung der anderen Megaloblasten im gleichen Präparat beweisend sei.

Ich möchte noch darauf hinweisen, daß sich in dieser letzten Zelle 3 runde Körperchen befanden, die sich bei kombinierter Giemsa-Färbung blau färbten,

und von denen einer im freien Protoplasmasaum lag, die beiden übrigen über dem Kern, wie beim Drehen der Mikrometerschraube am Mikroskop sichtbar war. Diese Körper unterscheiden sich von den als Jolly-Körper bekannten Kernabschnürungen durch ihre Farbe, während sie hierin mit den giemsablauen Kernabschnürungen übereinstimmen, die *Naegeli*¹⁰⁶⁾ 1908 zuerst beim Kaninchenembryo sah, und die ich ¹⁰⁷⁾ bei einem Falle von perniziöser Anämie in diesem Archiv abbildete. Die in meiner früheren Arbeit beschriebene charakteristische Gruppierung war hier nicht zu sehen, auch ist es auffällig, daß hier derartige Körper neben einem jungen in Teilung begriffenen Kern auftreten, während wir sie sonst bei alten Kernen sahen und als Ausdruck der intracellulären Entkernung deuteten. Ich möchte diesen Befund hier nur berichten, ohne seine Deutung zu versuchen.

Wir kommen zur Megaloblastenfrage zurück. Wenn wir hier 3 Fälle aufführen können, bei denen ohne typische perniziöse Anämie bei anderen schweren Anämien Megaloblasten auftraten, so ist zu betonen, daß in unserem sonstigen großen Material von zum Teil schwersten sekundären Anämien im übrigen niemals Megaloblasten gefunden wurden. Die diagnostische Bedeutung der Megaloblasten bleibt also trotzdem sehr groß, auch wenn nach unseren Beobachtungen der Befund dieser Zellen nicht mit Sicherheit perniziöse Anämie beweist. Eine äußerst schwere Blutschädigung ist durch sie immer bewiesen.

Im übrigen könnte man sich das Auftreten dieser Zellen in unseren Fällen auch, wie folgt, erklären: In einem Fall handelt es sich um ein Kind von 4 Monaten, bei dem infolge einer schweren Blutschädigung der Rückfall in embryonale Blutbildung, als das man das Auftreten von Megaloblasten anspricht, wegen des Alters näherliegend und nicht so erstaunlich ist, als es bei einem Erwachsenen wäre. Bei den beiden Fällen von Erwachsenen (Fall 1 und 2) bleibt aber die Erklärung möglich, daß der anämische Einschlag bei diesen akuten Leukämien in Wahrheit nichts der perniziösen Anämie Wesensfremdes ist, sondern daß das Auftreten gerade der Megaloblasten meine früheren Ausführungen unterstützt, daß diese Fälle die Möglichkeit von Grenzfällen zwischen Leukämie und perniziöser Anämie, von einer inneren Verwandtschaft dieser Krankheitsformen, nahelegen.

Zusammenfassend wollen wir noch einmal sagen: Megaloblasten kommen nicht ausschließlich bei typischer perniziöser Anämie vor, sondern wurden von uns auch gesehen bei 2 Fällen von akuten myeloischen Leukämien mit gleichzeitiger starker Anämie (Leukanämischer Symptomenkomplex) sowie bei einem Fall einer Säuglingsanämie vom Typus Jacksch-Hayem, die nach Ziegenmilchernährung aufgetreten war und geheilt wurde.



Abb. 12. Megaloblast in amitotischer Teilung.

5. Beziehungen zwischen Lues und Blutkrankheiten.

In einer früheren Arbeit „Über Syphilis und schwere Anämien“ habe ich⁷⁾ schon auf den Zusammenhang zwischen diesen Krankheiten hingewiesen. Wenn wir auf dieses Gebiet zurückkommen, so geschieht es, weil ich meine dort ausgeführte Ansicht durch neues Material weiter stützen kann, und weil sich noch andere Beziehungen fanden, von denen wir die unten zu schildernden Krankheitsbilder von hämolytischem Ikterus bei Lues für die wichtigsten halten.

Die Anregung zum Studium der Beziehungen zwischen Lues und Blutkrankheiten verdanke ich meinem Chef, Herrn Professor *G. Hoppe-Seyler*, der wiederholt^{108, 109)} auf diesen Zusammenhang hingewiesen hat und besonders das Auftreten von schweren Anämien bei Leberlues sowie den Symptomenkomplex der Pseudoleukämie bei dieser Kombination betonte.

In gedrängter Zusammenfassung sei aus der früheren Arbeit nur wiederholt, daß wir bei Syphilis im ersten Stadium kaum jemals, im zweiten Stadium ziemlich selten Blutarmut sahen. Wenn Anämien nachweisbar sind, so sind sie meist ziemlich geringfügig, oft wohl auch durch andere Merkmale, zum Beispiel mangelhafte Ernährung, ausreichend erklärt. Doch kommt das Bild einer syphilitischen Chlorose vor, das nach spezifischer Kur verschwindet. Diese Anämien, besonders bei verschleppter Syphilis, sind durch ihre Art als sekundäre gekennzeichnet. Ausgeprägte, zum Teil sehr schwere Anämien sehen wir öfter bei Syphilis im 3. Stadium. Hier steht die von *Hoppe-Seyler* betonte Kombination mit Leberlues im Vordergrund, eine Tatsache, die durch die unten zu berichtenden Befunde von Herabsetzung der osmotischen Resistenz der Erythrocyten in Fällen von Leberlues eine neue Beleuchtung erfährt. Aus diesem Grunde möchte ich einen solchen Fall, der in besonders typischer Weise dem von *Hoppe-Seyler* geschilderten Krankheitsbild entspricht, in aller Kürze hier noch einmal anführen. (Erwähnt sei vorher, daß die Stärke der Wassermannschen Reaktion in dieser Arbeit in der bei uns üblichen Weise [nach *Citron*] mit — [negativ] oder mit 1—4 Kreuzen, je nach der Stärke der Hemmung bezeichnet wird.)

Fall 6. Bernhard N., 43 Jahre, kommt 1912 mit ausgesprochener Leberlues, WaR. ++, zur Behandlung. Deutlicher Milztumor. Infektion verneint. Hämoglobin 14%, Rote 2 600 000, Leukocyten 2000. Poikilocytose mit vielen Megalocyten. Therapie: Jodkali steigend bis 3 mal 2,5 g täglich. Nach 1 Monat mit Jodmedikation entlassen. Weiter ambulant mit Jod und Arsen behandelt, dauernd Besserung. 1920 Hämoglobin 85%, 4 924 000 Rote, 4500 Weiße. Jetzt noch völlig gesund und arbeitsfähig.

Wir möchten diesen Beobachtungen einen weiteren Fall aus jüngster Zeit einreihen, der beweist, daß hochgradige Anämie im Gefolge von Syphilis auch schon im Säuglingsalter auf dem Boden von angeborener Lues

vorkommt. [*Hirschfeld*¹¹⁸) weist darauf hin, daß durch Lues das Bild der Anaemia pseudoleucaemica infantum entstehen kann, und *Schleip*¹¹⁹) hat eine schwereluetische Kinderanämie abgebildet.]

Fall 7. Kind Emma B. 1 Monat nach der normalen Geburt tritt ein makulöses Exanthem auf, das besonders Handteller und Fußsohlen befällt und z. T. Bläschen entstehen läßt. An den Fingern Paronychien, Milz deutlich palpabel, *WaR. im Blut* ++++. Im Verlauf des nächsten Monats bildet sich unter blutigem Ausfluß und fötidem Geruch aus der Nase eine typische Sattelnase heraus. Es tritt Fieber bis 39° ein. 2 Monate nach der Geburt findet sich neben den genannten Erscheinungen folgendes Blutbild: Hämoglobin 47%, Rote 2 740 000, Weiße 23 600, Myeloblasten 1,5%, Myelocyten 12%, Neutro. 33%, Lymphocyten 50%, Eosinophile 1%, Monocyten 2,5%. Rote z. T. sehr blaß, sehr starke Polychromasie. Anisocytose, geringe Poikilocytose, reichlich Normoblasten, keine Megaloblasten, einzelne basophil getüpfelte Rote. Durch kombinierte Quecksilber-Salvarsankur geht das Exanthem zurück, ohne daß sich das Allgemeinbefinden bessert. Einzelne Maculae bilden sich in kleine kraterförmige Geschwüre um, z. T. entstehen daraus lochförmig in die Tiefe gehende Geschwüre, am rechten Oberschenkel entsteht eine Phlegmone. Das Blutbild verschlechtert sich weiter, während sich eine terminale Sepsis herausbildet (aus dem Blut Streptokokken gezüchtet). Hgl. 31%, Rote 1 488 000, Weiße 19 800. Myeloblasten 1,5%, Myelocyten 13%, Neutro. 49%, Lympho. 29, Eosinophile 4,5%, Monocyten 3%, im übrigen wie voriges Blutbild. Thrombocyten 75 300 (*Fonio*), Blutungszeit 3¾ Min., Gerinnungszeit 1¾ Min. Bilirubin im Serum 0,65. Im Alter von 12 Wochen Tod.

Für besonders wichtig halten wir aber unsere Beobachtungen über Kombination von Lues und perniziöser Anämie. Unsere Auffassung, daß hier nicht nur eine zufällige Kombination, sondern ein genetischer Zusammenhang vorliegt, möchten wir durch einige neue Gründe stützen. Auf den Zusammenhang zwischen den beiden Krankheiten wurde zuerst von *F. Müller*¹¹¹) im Jahre 1889 hingewiesen. Ein ursächlicher Zusammenhang wurde aber teils als völlig unbewiesen bezeichnet (z. B. *Winterfeld*^{112, 113}), von den meisten Forschern (Literatur s. frühere Arbeit sonst auch nur als „sehr selten“ (*Naegeli*) zugeben. Auch in der jüngsten zusammenfassenden Darstellung der perniziösen Anämie von *Schaumann* und *Saltzman* wird noch gesagt, die Syphilis spiele beim Zustandekommen dieser Krankheit nur „eine sehr bescheidene Rolle“.

Wir konnten nun in der erwähnten Arbeit 8 eigene Fälle von perniziöser Anämie zusammen mit syphilitischen Symptomen beschreiben. Dazu kommt noch ein weiterer Fall jüngeren Datums, den ich nicht ausführlich wiedergebe, weil er gegenüber den veröffentlichten Krankengeschichten keine neuen Züge enthält. Schließlich habe ich noch in der hiesigen Hautklinik durch die Freundlichkeit von Herrn Dr. *Brock* einen weiteren Fall von Syphilis mit perniziöser Anämie gesehen, so daß ich über 10 eigene Fälle von Lues mit perniziöser Anämie ver füge.

Wenn wir auf Grund dieser gehäuften Beobachtungen zu der Auffassung eines ursächlichen Zusammenhanges (in den Grenzen, die wir in den vorigen Abschnitten für die ursächlichen Momente der perni-

ziösen Anämie festgelegt haben) gekommen sind, so bleibt noch der Einwand möglich, daß auch diese zahlreichen Beobachtungen sich durch zufällige Kombination erklären, die in der Häufigkeit der Syphilis und nicht in einem inneren Zusammenhang begründet ist. Diesem Einwand möchten wir in folgendem begegnen.

Es ist die Frage zu stellen, ob bei unserem Krankenmaterial das prozentuelle Vorkommen der Syphilis bei perniziöser Anämie wesentlich häufiger ist als der Prozentsatz der Syphilis bei unserem Material überhaupt. Hier haben wir nun ein gutes Vergleichsmaterial, da aus unserer Anstalt große Statistiken über das Vorkommen des häufigstenluetischen Sektionsbefundes, der Aortitis syphilitica Doehle, vorliegen, die wir für diesen Vergleich heranziehen können.

Wolff¹¹⁴⁾ fand bei seiner Statistik über die Sektionen des Pathologischen Institutes unserer Anstalt bei 2180 Sektionen in 6,8% Aortitis luetica. Diese Zahl entspricht genau einer gleichartigen Statistik an anderen Orten, in der Oberndorfer¹¹⁵⁾ bei 1364 Sektionen ebenfalls in 6,8% eine Aortitis fand. Diese Prozentzahlen sind höher als die der Statistik von Gruber¹¹⁶⁾, der bei 6189 Sektionen in 4% eine Aortitis Doehle fand. Demnach ist 6,8% wohl eher als verhältnismäßig hoher Prozentsatz der Aortitis syphilitica anzusehen, als daß es zu tief gegriffen wäre.

Bei unseren 24 Sektionen von Fällen mit perniziöser Anämie (mit und ohne Lues) fanden wir 7mal Aortitis, bei den 12 Sektionen, die ich selbst gesehen habe, fand sich 5mal Aortitis (unter 24 klinischen Fällen von perniziöser Anämie fand ich 10mal eine Lues). Wenn bei diesen verhältnismäßig kleinen Zahlen eine genaue Prozentzahl auch einen geringeren Wert hat als bei höheren Zahlen, so ist doch festzustellen, daß ein Prozentsatz von etwa 30–40% für das Auftreten von Aortitis luetica zu errechnen wäre. Es ist also festzustellen, daß die Fälle von perniziöser Anämie 5–6mal häufiger (8–10mal häufiger bei Vergleich mit der größten Statistik Grubers) das syphilitische Symptom der Aortitis aufweisen, als es der normalen Häufigkeit an einem großen allgemeinen Sektionsmaterial entspricht. Man kann also wohl behaupten, daß die Kombination Lues + perniziöse Anämie nicht durch Zufall, sondern durch ursächliche Beziehungen bedingt ist. *Wir sprechen unter den Einflüssen, die als ursächliche Momente der perniziösen Anämie in Betracht kommen, der Lues einen besonders wichtigen Platz zu.*

Wichtig erscheint mir noch die Feststellung, daß für die Erkennung der Lues bei Kranken mit perniziöser Anämie die Wassermannsche Reaktion nach unseren Erfahrungen nur eine geringe Rolle spielt. Wir fanden in 9 derartigen Fällen mit Lues die WaR. 5mal negativ, 3mal schwache Hemmung (+ und ++), nur einmal stark positiv (++++). Demgegenüber fand Wolff bei 131 Fällen mit Aortitis Doehle in 80,9% der Fälle die WaR. positiv, nur in 19,1% negativ.

Besonders auffällig ist der seltene positive Ausfall der WaR. in unseren Fällen, da diese Kranken nach ihren Angaben nicht antiluetisch behandelt waren; denn Boas¹¹⁷⁾ fand bei unbehandelten Fällen von Lues im 3. Stadium unter 279 Fällen nur 8mal eine negative Reaktion. Wir haben deshalb schon früher den Gedanken geäußert, daß in diesen Luesfällen, bei denen die schwere Blutschädigung der perniziösen Anämie vorliegt, die durch die WaR. sonst erfaßten im Blut zirkulierenden reagierenden Körper auch geschädigt sind (derartige die Reaktion schädigenden Faktoren, die eine sonst positive WaR. negativ machen können, sind uns in Gestalt von Temperaturerhöhungen, starkem Alkoholgenuß, Agonie bekannt: Boas). In unseren Fällen bewährte sich die klinische Erkennung der Aortitis Doehle wiederholt bei der Diagnose der luetischen perniziösen Anämie, wenn die WaR. negativ war.

Unsere Auffassung, daß die Lues eine sehr bedeutsame Ursache für viele Blutschädigungen darstellt — weit über das hier allgemein angenommene Maß heraus —, findet eine weitere Stütze durch die folgenden Befunde.

Wir wenden uns Beobachtungen zu, welche die *Beziehungen der Lues zur osmotischen Erythrocytenresistenz* betreffen. Wir können hier über einige Fälle berichten, bei denen Luetiker mit schweren Leber- und Milzschädigungen gleichzeitig einen Ikterus mit herabgesetzter Resistenz der Erythrocyten zeigten. Es handelte sich demnach um Fälle, die enge Beziehungen zum Krankheitsbild des hämolytischen Ikterus haben.

Diese Beobachtungen erscheinen uns sehr wichtig, weil unsere Kenntnisse über derartige Zusammenhänge noch sehr dürftig sind. Simmel¹¹⁸⁾ schreibt in seiner neuen grundlegenden zusammenstellenden Arbeit, daß die Beobachtungen, „wo Lues eine Resistenzherabsetzung bedingt haben soll“, ähnlich wie gleiche Befunde bei Malaria vorerst unverwertbar sind. Er erwähnt dabei, daß der erste beschriebene Fall von Lues mit hämolytischer Anämie (Fournier und Joltrain) von Chauffard als zufälliges Zusammentreffen bezeichnet wurde. Es liegen eine Reihe von Beobachtungen vor, die hämolytische Anämie infolge von Lues annehmen. Ich nenne nur die Arbeiten der deutschen Forscher Gerhardt¹²⁰⁾, Lüdke¹¹⁹⁾ und Samberger¹²¹⁾ sowie die Franzosen Gaucher und Giroix¹²²⁾ sowie Teisset (weitere Literatur über hämolytischen Ikterus bei Eppinger¹²³⁾, Simmel¹¹⁸⁾, Seyderhelm¹²⁴⁾). Im ganzen haben diese Mitteilungen aber wenig Widerhall gefunden. Sie werden angezweifelt oder als große Seltenheit erklärt. Eppinger, der diesem Problem ja besonders nahe steht, schreibt:

„Ich persönlich habe nie Gelegenheit gehabt, solche Formen von hämolytischem Ikterus zu sehen. Meiner Ansicht nach gehört das Gros der Fälle von Gelbsucht im Stadium der sekundären Syphilis in die Gruppe des Icterus catarrhalis,

womit ich aber nicht leugnen will, daß es trotzdem Fälle gibt, wie sie von *Gaucher* und *Giroix* beschrieben wurden.“

Er betont dann noch, daß der Ikterus in solchen Fällen wohl immer „léger et passager“ gewesen sei.

Bevor wir unsere Fälle kurz berichten, wollen wir darauf hinweisen, daß wir hierbei besonderen Wert auf die Erythrocytenresistenz legen. Eine Herabsetzung der Resistenz bei Ikterus ist an sich ein besonders auffallender Befund, weil man im allgemeinen bei Ikterus, wie wir übereinstimmend mit der Literatur aus eigenen Beobachtungen feststellen können, eine Heraufsetzung der Resistenz findet — eben mit Ausnahme des hämolytischen Ikterus. Es ist anzunehmen, „daß die Resistenzsteigerung im Ikterus in erster Linie auf einer durch die Cholämie — im wesentlichen wohl durch die Gallensäure — hervorgerufenen Zustandsänderung der kreisenden roten Blutkörperchen beruht“ (*Simmel*). Normal liegt nach *Naegeli* die untere Resistenzgrenze bei 0,30—0,32, die obere Resistenzgrenze bei 0,42 oder 0,46% NaCl. Die zum Teil etwas abweichenden Angaben anderer Untersucher siehe bei *Simmel*; auch hier wird 0,5 fast durchgängig als die Grenze angesehen, deren Überschreitung als sicher krankhafte Herabsetzung der Resistenz angesehen wird. Diese Grenze wird von unseren Fällen von Ikterus bei Lues deutlich überschritten. Wir teilen zunächst im kurzen Auszug unsere Krankengeschichten mit, an die wir unsere weiten Überlegungen anschließen wollen. (Die Resistenzwerte beziehen sich, wenn nicht anderes erwähnt, auf ungewaschene Blutkörperchen. Methode siehe bei *Naegeli*.)

Fall 8. Frau Emma G., 44 Jahre alt. Vor 1 Monat Angina specifica und kleinfleckiges Luesexanthem mit 5 Spritzen Salvarsan behandelt. Bei Aufnahme Leber 1½ Querfinger breit unterm Rippenbogen, Milz nicht tastbar. Leichter Ikterus. Im Urin Urobilin +, Bilirubin ø. *Blutbild:* Hgb. 119%, Rote 5 496 000, Weiße 6400. Neutro. 55,5, Ly. 23,5, Mono. 17,5, Eo. 1, Mastz. 2,5. Ikteruszunahme in den nächsten Tagen, Milz wird deutlich palpabel, Leber überragt den Rippenbogen bis 6 cm in der Mammillarlinie. Bilirubin im Serum bis 23,5 direkt. *Vollständige Hämolyse der Roten bis 0,56% NaCl.* Nach Zufuhr von 40 g Galaktose werden 1,37 g ausgeschieden. Die ausgeschiedene Aminosäuretagesmenge erreicht 1,51 g. WaR. im Blut + + + +. Im Urin tritt neben Urobilin und Urobilinogen auch reichlich Bilirubin auf. Stuhl sieht zeitweilig entfärbt aus, chemisch aber Urobilin darin nachweisbar. Während der ganzen Beobachtung stieg die Temperatur nicht über 38°. *Behandlung:* Schmierkur mit täglich 4 g Unguent. ciner., 3 mal täglich 1 g Jodkali. Das Blutbild sinkt ab bis: Hgb. 94%, Rote 4 088 000, Weiße 4400. Neutro. 55%, Lympho. 41%, Mono. 2%, Eo. 1%, Mastz. 1%. Starke Schmerzen in Leber- und Milzgegend. Während der anti-luetischen Kur tritt eine Besserung aller Erscheinungen ein. 3 Wochen nach Aufnahme ergibt die Resistenzuntersuchung vollständige Hämolyse bis 0,32%, partielle Hämolyse bis 0,52% NaCl. 2 Monate nach Aufnahme ist der Ikterus fast völlig verschwunden, Bilirubin in Serum auf 1,0 herabgegangen, Leber 1½ Querfinger breit unterm Rippenbogen, Milz noch tastbar. Im Urin Urobilin ø, Urobilinogen ø, Bilirubin ø. Nach Zufuhr von 40 g Galaktose wird keine Galaktose mehr ausgeschieden. Die ausgeschiedene Aminosäuretagesmenge beträgt 0,336 g. WaR.

im Blut (+). Die Resistenz der Roten beträgt: *Vollständige Hämolyse bis 0,36, partielle bis 0,42% NaCl*. Kranke fühlt sich wohl und wird entlassen.

Fall 9. Frau Magdalene B., 31 Jahre. In der Familie keine Gelbsucht. 1915 Fehlgeburt im 7. Monat. 1916 zum erstenmal Gelbsucht gehabt, seitdem Gelbsuchtsanfälle oft wiederholt, zuerst alle $\frac{1}{2}$ Jahre bzw. alle Jahre, zuletzt häufiger; alle 4 Wochen bis alle 14 Tage. Dauer der Anfälle meist 3 Tage, anfangs dabei etwas Schmerzen in der Lebergegend, bis auf die letzten beiden Male im Anfall nicht bettlägerig. 1920 wurde wegen der Gelbsucht eine Wassermann-Untersuchung gemacht, die positiv ausfiel. Sie erhielt damals 3 Spritzen Salvarsan. Von einer Infektion wisse sie nichts. Vor einigen Jahren wurde in einem holländischen Krankenhaus bei ihr „hämolytischer Ikterus“ diagnostiziert, die Ärzte hätten festgestellt, daß sich in jedem Anfall die Milz vergrößerte. Kommt am 28. II. 1925 mit Schmerzen in der Lebergegend zur Aufnahme. — Tiefer Ikterus. — Leber 5 cm unterm Rippenbogen, in der Gallenblasengegend druckempfindlich. Im Urin Bilirubin + + +, Urobilin +, Urobilinogen + +. Stuhlgang gefärbt. Milz sehr derb, 4 cm unterm Rippenbogen. WaR. +. Bilirubin im Serum 57,5. Blutbild: Hgl. 75%, Rote 3 976 000, Weiße 7600. Neutro. 75,5, Ly. 20,5, Mono. 2, Eosino. 1, Mastz. 1. Nachdem zunächst unter Jodkali 3 mal tgl. 1 g eine deutliche Besserung eintritt, wobei Bilirubin im Serum auf 17 sinkt, tritt am 8. III. 1925 im Anschluß an schweren Ärger durch ein Gespräch mit dem Ehemann eine starke Verschlimmerung auf: Temperatur steigt auf 39°, Ikterus wird wieder tiefer, Bilirubin im Serum steigt auf 71,25. Leber handbreit unterm Rippenbogen, die Milz schwillt stark an, steht 7 cm unterm Rippenbogen und reicht fast bis zur Mittellinie. Stuhl gefärbt. Im Stuhl nie Konkreme. Resistenz der Erythrocyten: *Vollständige Hämolyse bis 0,54 NaCl, partielle Hämolyse bis 0,70 NaCl*. Blutbild zeigt in diesem Stadium zunehmende Anämie: Hgl. 50%, Rote 2 692 000, Weiße 9600. Neutro. 76,5%, Ly. 17, Mono. 5,5, Mastzellen 0,5, Myelocyten 0,5. Poikilocytose, Anisocytose mit Mikrocyten, Polychromasie, einzelne kernhaltige Rote. WaR. + + +. Darauf tritt unter Arsen und Jodkali wieder eine Besserung ein, der Ikterus wird gering, die Leber verkleinert sich, die Milz steht nur 3 cm unterm Rippenbogen. Das Blutbild zeigt eine Besserung: Hgl. 78%, Rote 3 776 000. — Am 25. III. 1925 setzt dann eine Änderung des Krankheitsbildes ein, ohne stärkeren Ikterus kommt es zu sehr starken Schmerzen in der Gallenblasengegend, die Leukocyten steigen auf 14 500, die Temperatur steigt auf 38 und 40°, die Milz nimmt an Größe wieder zu. Am 29. III. war das volle Bild einer Peritonitis ausgebildet. Mit der Diagnose „Peritonitis von der Gallenblase ausgehend“ wird die Kranke ins Anscharkrankenhaus verlegt. Bei der hier sogleich vorgenommenen Operation findet sich eine frische eitrige Peritonitis. An der stark entzündlich verwachsenen Gallenblase keine Perforationsstelle auffindbar. Cholecystostomie und Drainage der Bauchhöhle. In der folgenden Nacht Tod. — Bei der Sektion (Dr. Märtens) eine frische eitrig-fibrinöse, auf etwa 8 Tage geschätzte, augenscheinlich von einer phlegmonösen Entzündung der griesförmige Bilirubinkalksteine enthaltenden Gallenblase ausgehende Peritonitis. Leber 2500 g, Milz 1020 g schwer. In der Milz fanden sich mikroskopisch massenhafte Ablagerungen von schwarz-braunem Pigment, Pulpazellen und größere verästelte Sinusendothelien erscheinen geradezu mit Pigment vollgestopft.

Fall 10. Händler Gustav K., 53 Jahre. Seit über 10 Jahren hier oft wegen Lues III, ausgesprochener Leberlues, Periostitis syphilitica in Behandlung. Aus der langen Krankengeschichte soll nur erwähnt werden, daß die WaR. zeitweilig + + + ist. Die Leber ist immer deutlich vergrößert, die Milz reicht zeitweilig bis zu 23 cm unter den Rippenbogen. Im Urin ist Urobilin und Urobilinogen in wechselnder Menge, niemals Bilirubin nachweisbar. Bilirubin im Serum schwankt

zwischen 4 und 7. Ebenso Ikterus von wechselnder Stärke. Nach 40 g Galaktosezufuhr wird bis zu 3,4 g wieder ausgeschieden. Hierbei ist die Resistenz der Erythrocyten stets herabgesetzt, zu verschiedenen Zeitpunkten in verschiedenem Grade, wobei die Werte für gewaschene Blutkörperchen mit denen für ungewaschene weitgehend übereinstimmen. Einige der beobachteten Resistenzwerte sind:

totale Hämolyse bei % NaCl	0,44	0,48	0,50	0,50	0,56
partielle Hämolyse bei %NaCl	0,52	0,56	0,56	0,60	0,60

Dabei schwankt das Blutbild zwischen normalen und ausgesprochenen anämischen Werten, von denen ich die beiden Extreme hierher setze: Blutbild bei einer Aufnahme bei ziemlich schwerem Krankheitsbild: Hgl. 56%, Rote 2 904 000, Weiße 4400. Neutro. 57,5%, Lympho. 41%, Mono. 1,5%. — Blutbild bei Entlassung nach längerer Jodbehandlung: Hgl. 105 %, Rote 5 344 000, Weiße 11 000. Neutro. 54 %, Lympho. 38,5 %, Mono. 4,5 %, Eosino. 2,5, Mastz. 0,5 %.

Aus den Krankengeschichten geht eindringlich hervor, daß in diesen Fällen von Lues ein Ikterus mit herabgesetzter Resistenz der Erythrocyten vorlag, daß Schübe von Ikterus gleichzeitig Milzvergrößerung und Ausbildung einer Anämie mit sich ziehen. In Fall 8 und 10 ist ferner sichtbar, daß während der antiluetischen Therapie, bei der in diesen Fällen das Jod besonders wirksam ist, die Erscheinungen zurückgehen, die Resistenz der Erythrocyten und die Anämie sich wieder bessert.

Es ist also berechtigt, hier von dem Symptomenkomplex eines luetischen hämolytischen Ikterus zu sprechen. Daß gegenüber dem klassischen Bild des familiären hämolytischen Ikterus (*Minkowski-Chauffard*) Unterschiede bestehen, bedarf kaum der besonderen Erwähnung. Außer dem Fehlen des familiären Auftretens weichen unsere Fälle von diesem klassischen Bild insofern ab, als in unseren Fällen (mit Ausnahme von Fall 10) auch Bilirubin im Urin auftritt, daß die Mikrocytose (*Naegeli*) nur in einem Falle (Fall 9), und auch hier nur wenig ausgeprägt nachweisbar war. Auch von der familiären Eigenart des Turmschädels, die nach *Gänsslen*¹²⁵⁾ in 50% der Fälle auftritt, war bei uns begreiflicherweise nichts zu sehen. Schließlich waren unsere Kranken nicht, wie meist beim familiären Ikterus „des icériques plus que des malades“ (*Chauffard*), sondern es handelte sich um schwere Krankheitsbilder. Bemerkenswert ist, daß in einem Fall (Fall 9) ein hämolytischer Schub sich an seelische Aufregung anschloß, wie es auch bei der familiären Form beobachtet wird.

Daß bei unserem Fall 9 Gallensteine vorhanden waren, die hier zum Tode infolge von Cholecystitis und Peritonitis führten, weicht dagegen nicht von den Beobachtungen bei der familiären Form ab. *Meulengracht*¹²⁶⁾ sah bei 9 obduzierten Fällen von familiärem hämolytischen Ikterus 7 mal Gallensteine, und auch *Gänsslen*, *Zipperlen* und *Schütz*¹²⁷⁾ sahen in ihren Fällen fast immer Gallensteine. Dies ist auch nicht weiter verwunderlich, weil die durch den Blutzerfall einsetzende Polycholie

mit reichlich Bilirubin in zähflüssiger Galle für Steinentstehung günstige Bedingungen schafft. Es ist möglich, daß in unseren Fällen mit Bilirubin im Urin dieses Moment der Steinbildung im Sinne einer Störung des Gallenabflusses an der Bilirubinausscheidung im Urin mit beteiligt ist.

Wenn nach allem Gesagten unsere 3 Fälle also mit dem wohlumschriebenen Krankheitsbild des familiären hämolytischen Ikterus unmittelbar nichts zu tun haben, so sind sie doch in anderer Hinsicht sehr wichtig. Diese 3 Fälle des Symptomkomplexes „luetischer hämolytischer Ikterus“ sind einmal geeignet, diesen nach dem oben gesagten noch sehr unklaren und umstrittenen Krankheitsbegriff zu stützen. Im Zusammenhang mit den sonst von uns beschriebenen schweren Blutschädigungen bei Lues, auch der Fälle mit perniziöser Anämie, weisen sie aber auf die Möglichkeit hin, daß bei Lues eine hämolytische Schädlichkeit wirksam ist, die vielleicht für die Frage von Wichtigkeit ist, wie man sich überhaupt die Blutschädigungen bei Lues erklären soll.

Es ist naheliegend, nach diesen Beobachtungen zu untersuchen, inwiefern bei Lues überhaupt (auch unabhängig vom ausgesprochenen Bild desluetischen hämolytischen Ikterus) eine Herabsetzung der Resistenz der Erythrocyten und somit eine hämolytische Noxe nachweisbar ist. Hierauf gedenken wir zurückzukommen, sobald wir über genügend Material verfügen.

Abschließend können wir aber schon nach den hier niedergelegten Beobachtungen sagen: *Unsere Beobachtungen von schweren Anämien, zum Teil vom Charakter der perniziösen Anämie, sowie von hämolytischem Ikterus im Gefolge von Lues weisen darauf hin, daß der Lues eine große Bedeutung für die Entstehung von Blutkrankheiten zukommt.*

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ Schittenhelm, Handbuch der Krankheiten des Blutes usw. Julius Springer 1925. — ²⁾ Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Julius Springer. 4. Aufl. — ³⁾ Leube, Sitzungsber. d. med. Ges. Würzburg 1900. — ⁴⁾ Ellermann, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 18 (7. norddtsch. Kongr. f. inn. Med. 1911). — ⁵⁾ Ellermann, Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 30. — ⁶⁾ Ellermann, Zeitschr. f. klin. Med. 1913, S. 79. — ⁷⁾ Hoff, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 144. 1924. — ⁸⁾ Ullmann und Weiß, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 144. 1924. — ⁹⁾ Hittmair, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 140. 1922. — ¹⁰⁾ Hittmair, Zeitschr. f. klin. Med. 97. 1923. — ¹¹⁾ Brucke, Zeitschr. f. klin. Med. 150. 1926 (im Druck). — ¹²⁾ Brucke, Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 42, S. 2035. — ¹³⁾ Matirolo, Folia haematol. 1905, S. 657. — ¹⁴⁾ Hirschfeld, Folia haematol. 1906. — ¹⁵⁾ Pappenheim, Folia haematol. 1906, S. 339. — ¹⁶⁾ Sakheim, Folia haematol. 27. — ¹⁷⁾ Meyer-Rüegg, Zentralbl. f. Gynäkol. 1906, Nr. 34. — ¹⁸⁾ Hirschfeld, siehe ¹⁾. — ¹⁹⁾ Müller und Seifert, Taschenbuch der Diagnostik. 20. Aufl. Julius Springer. — ²⁰⁾ Krehl, Pathologische Physiologie 1923. — ²¹⁾ Hirsch, Dtsch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 36. — ²²⁾ Kutschera-Aichbergen, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 254. 1925. — ²³⁾ Petró und Odín,

- Therapie d. Gegenw. 1925, Heft 1. — ²⁴⁾ *Barrenscheen*, Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 8. — ²⁵⁾ *Decastello*, Wien. Arch. f. klin. Med. **11**. 1925. — ²⁶⁾ *Sternberg*, Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 26, S. 553. — ²⁷⁾ *Lubarsch*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923. — ²⁸⁾ *Wilhelm*, Med. Klinik 1925, Nr. 33. — ²⁹⁾ *Askanazy*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **63**. 1917. — ³⁰⁾ *Berblinger*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 29. — ³¹⁾ *v. Domarus*, Handbuch Kraus-Brugsch Bd. 8. — ³²⁾ *Herzheimer*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **254**. — ³³⁾ *Sternberg*, Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 47. — ³⁴⁾ *Wilbur*, Ref. Folia haematol. **18**. — ³⁵⁾ *Dimmel*, Wien. Arch. f. inn. Med. **9**. 1925. — ³⁶⁾ *Kwasniewski*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **148**. 1925. — ³⁷⁾ *Biberstein und Fischer*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **149**. 1925. — ³⁸⁾ *Denecke*, Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 40. — ³⁹⁾ *Schaumann und Saltzmann*, in *Schittenhelm* s. 1). — ⁴⁰⁾ *Frehse und Froboese*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 16. — ⁴¹⁾ *Steinbrinck*, Dtsch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 3. — ⁴²⁾ *Steinbrinck, Stukowsky und Kusnitzky*, Zeitschr. f. klin. Med. **101**, Heft 3/4. — ⁴³⁾ *Schultze*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 1906. — ⁴⁴⁾ *Herzheimer*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **254**. — ⁴⁵⁾ *Tomaszewski*, in *Riecke*, Haut- und Geschlechtskrankheiten. 4. Aufl. — ⁴⁶⁾ *Rosenow*, Blutkrankheiten. Julius Springer 1925. — ⁴⁷⁾ *Deusing*, Dtsch. med. Wochenschr. 1924. — ⁴⁸⁾ *Matthes*, Differentialdiagnose. 4. Aufl. Julius Springer. — ⁴⁹⁾ *Seyderhelm*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **58**. 1914. — ⁵⁰⁾ *Ziegler*, Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere **25**, Heft 1. — ⁵¹⁾ *Naegeli*, siehe Nr. 2, S. 145. — ⁵²⁾ *Pappenheim*, Morphologische Hämatologie. 2 Bände. Klinkhardt 1919. — ⁵³⁾ *Naegeli*, siehe in 1). — ⁵⁴⁾ *Schilling*, Das Blutbild usw. 4. Aufl. Fischer 1924. — ⁵⁵⁾ *Schilling*, Verhandl. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med. 1925, S. 369. Bergmann. — ⁵⁶⁾ *Reschad und Schilling*, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 36. — ⁵⁷⁾ *Schulz*, Med. Klinik 1923. — ⁵⁸⁾ *Bantz*, Münch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 29. — ⁵⁹⁾ *Aschoff*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **26**. 1924. — ⁶⁰⁾ *Aschoff*, siehe in 1). — ⁶¹⁾ *Domagk*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **253**. 1925. — ⁶²⁾ *Herzog*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 15 und 16. — ⁶³⁾ *Herzog*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **61**. 1915. — ⁶⁴⁾ *Marchand*, Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges. 1913. — ⁶⁵⁾ *Maximow*, Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 31. — ⁶⁶⁾ *v. Möllendorf*, Münch. med. Wochenschr. 1926, Nr. 1. — ⁶⁷⁾ *Naegeli*, siehe in 2), S. 253. — ⁶⁸⁾ *Schittenhelm und Ehrhardt*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **45**. 1925. — ⁶⁹⁾ *Ewald*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **142**. 1923. — ⁷⁰⁾ *Carrel und Ebeling*, Journ. of exp. med. **36**. 1922. — ⁷¹⁾ *Borst*, Aschoffs Lehrbuch, unter Pathol. Wachstum. — ⁷²⁾ *Awrerow und Timofejewski*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **216**. 1914. — ⁷³⁾ *Fischer*, Ref. Kongreßzentralbl. f. d. ges. inn. Med. **41**, Heft 11. — ⁷⁴⁾ *Kiyono*, siehe bei *Aschoff*^{59, 60)}. — ⁷⁵⁾ *Baumgarten*, Zeitschr. f. klin. Med. **9** und **10**. — ⁷⁶⁾ *Bergel*, Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 47. — ⁷⁷⁾ *Kamyia*, zitiert nach *Bergel* s. 76). — ⁷⁸⁾ *Simpson*, zitiert nach *Aschoff*⁶⁰⁾. — ⁷⁹⁾ *Siegmund*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 1. — ⁸⁰⁾ *Jacob*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **47**. 1925. — ⁸¹⁾ *Schreiber*, Inaug.-Diss. Zürich. — ⁸²⁾ *Seyderhelm*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **126**. 1918. — ⁸³⁾ *Seyderhelm*, Die Pathogenese der perniziösen Anämie. Julius Springer 1922. — ⁸⁴⁾ *Seyderhelm*, Klin. Wochenschr. **3**, Nr. 14. — ⁸⁵⁾ *Lichtwitz*, Dtsch. med. Wochenschr. 1917, S. 1360. — ⁸⁶⁾ *Cabot*, zitiert nach *Schaumann und Saltzmann* siehe in 1). — ⁸⁷⁾ *Meessen*, Münch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 5. — ⁸⁸⁾ *Stephan*, Münch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 16. — ⁸⁹⁾ *Determann*, Münch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 34. — ⁹⁰⁾ *Ehrlich*, Nothnagels Spez. Pathologie und Therapie. — ⁹¹⁾ *Müller, F.*, s. 19). — ⁹²⁾ *v. Domarus*, Klinische Hämatologie. 3. Aufl. — ⁹³⁾ *v. Noorden*, In Mehring-Krehl. 11. Aufl. — ⁹⁴⁾ *Kleinschmidt*, Jahresk. f. ärztl. Fortbild. 1924. — ⁹⁵⁾ *Pfaundler*, In Fehr, Lehrbuch der Kinderheilk. 8. Aufl. Fischer. — ⁹⁶⁾ *Scheltema*, zitiert nach *Husler*. — ⁹⁷⁾ *Beumer und Wiczorek*, Jahrb. f. Kinder-

- heilk. **57**, Heft 5. — ⁹⁸) *Brüning*, Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 50, S. 1777. — ⁹⁹) *Stoeltzner*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 1. — ¹⁰⁰) *Baar*, Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 1, S. 45. — ¹⁰¹) *Brouwer*, Jahrb. f. Kinderheilk. **102**. — ¹⁰²) *Brouwer*, Jahrb. f. Kinderheilk. **103**. — ¹⁰³) *Kleinschmidt*, Jahresk. f. ärztl. Fortbild. 1924. — ¹⁰⁴) *Husler*, Ebenda. — ¹⁰⁵) *Brüning*, Beihefte zur Med. Klinik 1925, Heft 3. — ¹⁰⁶) *Naegeli*, Folia haematol. **5**, 525. — ¹⁰⁷) *Hoff*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **251**. 1924. — ¹⁰⁸) *Hoppe-Seyler*, Die Krankheiten der Leber. (*Quincke* und *Hoppe-Seyler*. 2. Aufl.) Hölder, S. 536. — ¹⁰⁹) *Hoppe-Seyler*, Med. Klinik 1914, Nr. 48. — ¹¹⁰) *Schleip*, Atlas der Blutkrankheiten. Urban & Schwarzenberg 1907. — ¹¹¹) *Müller, F.*, Charité-Annalen **14**. 1889. — ¹¹²) *Winterfeld*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **143**. — ¹¹³) *Winterfeld*, Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 7. — ¹¹⁴) *Wolff*, Über Aortitis luetica. Inaug.-Diss. Kiel 1922. — ¹¹⁵) *Oberndorfer*, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 10. — ¹¹⁶) *Gruber*, Über Doehle-Hellersche Aortitis. Fischer 1914. — ¹¹⁷) *Boas*, Die Wassermannsche Reaktion. 3. Aufl. Karger. — ¹¹⁸) *Simmel*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **27**. 1925. — ¹¹⁹) *Lüdke*, Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 4. — ¹²⁰) *Gerhardt*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **31**. — ¹²¹) *Samberger*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **67**. 1903. — ¹²²) *Gaucher et Giroux*, Ann. des maladies vénér. 1900. — ¹²³) *Eppinger*, Die hepatolienalen Erkrankungen. Julius Springer 1920. — ¹²⁴) *Seyderhelm*, Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 40. — ¹²⁵) *Gänsslen*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **140**. 1922. — ¹²⁶) *Meulengracht*, Der chronische hereditäre Ikterus. 1922. — ¹²⁷) *Gänsslen, Zipperlen und Schütz*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **146**. 1925. — ¹²⁸) *Wichels*, Ztschr. f. kl. Med. Bd. **100**.
-