

(Aus dem Pathol.-anat. Institut des Allgem. Krankenhauses St. Georg-Hamburg.
Vorstand: Prof. Dr. Wohlwill.)

Beitrag zur Kenntnis der Agranulocytose.

Von

Dr. Hans Baltzer,
ehem. Assistent am Institut.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 30. Juni 1926.)

Im Jahre 1922 berichtete *W. Schultz* im Verein f. Inn. Med. u. K. H. Berlin, über ein eigenartiges Krankheitsbild, dessen Kardinalsymptom Mangel, ja fast völliger Schwund der granulierten weißen Blutelemente darstellt, und schlug hierfür die Bezeichnung *Agranulocytose* vor. In der Diskussion sprach *Friedemann* über gleiche Erkrankungen.

Seitdem sind eine ganze Reihe von in diese Gruppe gehörigen Fällen veröffentlicht worden (*Bantz, Elkeles, Ehrmann und Preuß, Lauter, Licht und Hartmann, Leon, Lovett, Petri, Rotter, Schaefer, Zadek*). *Schultz* und *Jacobowitz* haben dann in einer neuen Veröffentlichung an Hand von 5 weiteren Fällen das Krankheitsbild der Agranulocytose noch einmal scharf umrissen und die bis dahin von anderen Untersuchern veröffentlichten Fälle einer genauen Kritik unterzogen, so daß auf diese hier näher einzugehen sich erübrigert. Nur erwähnt sei noch eine Arbeit von *Pfab*. Hier handelt es sich sicher nicht um eine reine Agranulocytose, wie ja auch der Verfasser selbst bemerkt. Es fehlten die Thrombocyten im peripherischen Blut völlig und ebenso auch die Megakaryocyten in Knochenmarksschnitten, Befunde, die nicht zum Bilde der Agranulocytose gehören.

Lehnen manche Forscher, wie *Ehrmann* und *Preuß* die Agranulocytose als selbständige Krankheit ab, so betont gerade *Schultz* in der letzterwähnten Arbeit die unabhängige, einheitliche Stellung dieses Symptomenkomplexes. Und in der Tat ist das Krankheitsbild sowohl klinisch als auch pathologisch-anatomisch scharf umgrenzt — teils akuter Beginn, in anderen Fällen mehr schleichend mit plötzlicher Verschärfung, hohes Fieber, schwerer Allgemeinzustand, Abnahme der granulierten Leukocyten bis zum fast völligen Schwund bei sonst norma-

lem Blutstatus bis auf Vermehrung der Lymphocyten, nekrotisierende Prozesse im Rachen, besonders an den Tonsillen, ferner im Magendarmschlauch, an den äußeren Körperöffnungen und der Haut, in den meisten Fällen Ikterus, im Verlauf weniger Tage Tod (bis auf 2 geheilte Fälle: *Lauter, Ehrmann* und *Preuss*). Klinisch ist die Agranulocytose durchaus von anderen Krankheitsbildern abzugrenzen (*Schultz* und *Jacobowitz*), wenn auch Übergangsfälle einmal das Bild verwischen können (*Schaefer*).

Über pathologisch-anatomische Befunde haben genauere Angaben u. a. *Petri* und *Rotter* gemacht. Hier soll über weitere Beobachtungen berichtet werden, die geeignet sind, die Lehre von einem selbständigen Krankheitsbild der Agranulocytose zu stützen¹⁾.

Fall 1. Agnes Gr., 18 jährig. Seit $\frac{1}{4}$ Jahr leicht ermüdbar. Krankheitsbeginn akut mit hohem Fieber und Angina follicularis. Rascher stürmischer Verlauf unter leichtem Ikterus, Nekrotischwerden der follikulären Beläge. Blutbild: Leukozyten 400 (94% Lymphocyten, 2% stabkernige, 4% mononukleäre), Blutplättchen normal. Widal 0, Wa.R. 0, Blutkultur steril. Im Rachenaustrich nur Streptokokken. Urin bakt. steril, kein Zucker, kein Eiweiß; dauernd hohe Continua um 40 herum. Fahräus 115 cm. — Am 10. Krankheitstag Tod.

Sektion: Nekrotisierende und ulcerierende Pharyngitis und Tonsillitis mit Ödem der aryepiglottischen Falten, Verschorfung im Bereich der Lippen, hämorrhagische Bronchopneumonien mit Pleuraneukrosen beiderseits, hämorrhagische Schwelling der tracheobronchialen Lymphknoten, Appendicitis phlegmonosa et ulcerosa mit umschriebenen Verklebungen und hämorrhagischer Schwelling der benachbarten Lymphknoten, rotes Knochenmark im oberen Drittel des Femur, spärliche punktförmige Blutungen der Magen-Nierenbecken- und Ureterschleimhaut, kein Ikterus.

Histologisch: Oxydasereaktion: Tonsille, Halslymphknoten, Lunge (Bronchopneumonien) 0, Knochenmark schwächer als normal; Appendix: in den Randteilen an 2 Stellen einzelne rundkernige Oxydasezellen.

Die Tonsille zeigte mikroskopisch mehr oder weniger deutlich verschiedene Schichten. Außen Nekrosen, darunter massenhaft Gram+Bakterien (Staphylo- und Streptokokken, feine Stäbchen), die sich scharf gegen die Nekrose absetzen. Diese Bakterienhaufen umgibt ein förmlicher Wall von Plasmazellen, die nahe den Bakterien, z. T. nekrotisch sind (Kerntrümmer, Auflockerung des Cytoplasmas). Diese Plasmazellen werden spärlich untermischt von Lymphocyten, an einzelnen Stellen finden sich große Zellen mit vakuoligem Kern und deutlichen Nucleolen. Leukocyten fehlen völlig. Im Bereich der beschriebenen Veränderungen sind die Gefäße sehr weitmaschig und angefüllt mit teils hyalinen, teils fibrinhaltigen Thromben. Die Gefäßendothelien sind z. T. geschwollen. In der Bakterienzone erkennt man bei Bielschowsky-Färbung Quellung und schollige Auftreibung von Reticulumfasern. Mit Sudan III wird hier feinkörniges Fett nachgewiesen, dessen Abtransport sich in Gestalt von mit feinen Fetttröpfchen beladenen Zellen bis ins gesunde Gewebe verfolgen lässt.

In einem Halslymphknoten sind die Lymphocyten fast völlig verdrängt durch teils in Haufen, teils verstreut liegende Plasmazellen. Auch hier der gleiche Befund

¹⁾ Für die gütige Überlassung der Krankengeschichten möchte ich auch an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. *Hegler*, Herrn Oberarzt Dr. *Hamel* und Herrn Oberarzt Dr. *Ritter* meinen Dank aussprechen.

an den Gefäßen wie in der Tonsille. Stellenweise finden sich kleinste nekrotische Bezirke, keine Bakterien, keine Leukocyten.

Die *Appendix* bietet den gleichen Befund wie die Tonsille, nur sind hier kaum Plasmazellen vorhanden, desgleichen keine der beschriebenen großen Zellen. Leukocyten ließen sich nicht nachweisen, dagegen massenhaft Bakterien. Auch hier sehr auffallend die Gefäßthromben.

In der *Lunge* waren in den makroskopisch als hämorrhagische Bronchopneumonien angesprochenen Bezirken die Alveolen angefüllt mit Erythrocyten. In den weniger dicht durchsetzten Bezirken fanden sich in den Alveolen teils hyaline, teils fibrinhaltige Massen. Die Septen waren, z. T. nekrotisch, an anderen Stellen gut erhalten. Jedenfalls stand die Nekrose hier nicht im Vordergrund. Einzelne

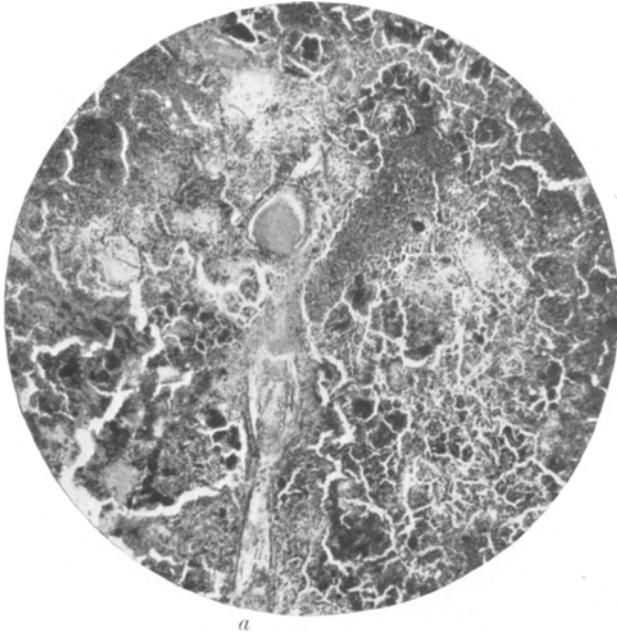


Abb. 1. *Lunge*: Erythrocytenhaltige Alveolen, z. T. mit Bakterienhaufen, a = dreimal getroffenes, mit hyalinen Massen angefülltes Gefäß.

Gefäße sind auch hier angefüllt mit hyalinen und fibrinhaltigen Thromben. Auffallend waren die mehr oder weniger großen Haufen von Bakterien, wie sie in diesem Ausmaß nur bei Lungengangrän sich finden. In ihrer Umgebung keinerlei Zellreaktion. (Abb. 1 u. 2.) Stellenweise fanden sich kleinere Gruppen von Plasmazellen, jedoch stets unabhängig von Bakterien. Im ganzen starke Hyperämie.

In der *Milz* fanden sich reichlich Plasmazellen. Die Retikulumzellen enthielten ziemlich viel Eisen.

Im *Knochenmark* fehlten reife Leukocyten völlig. Vereinzelt fanden sich Plasmazellen, im wesentlichen Myeloblasten, keine besonderen Zellherde, wie sie von *Leuchtenberger* beobachtet wurden, Megakaryocyten unverändert, keine Verminderung.

Leber o. B., kein Eisen.

Der 2. Fall betrifft die 20jährige Patientin E. B., die wegen einer Lues II auf der Hautabteilung des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg in Behandlung war. 6 Tage vor dem Tode entwickelte sich eine nekrotisierende Angina mit septischer Fieberkurve, der die Patientin nach foudroyantem Verlauf erlag. Die Blutkultur war steril, Leukozyten 3000: polymorphkernige 22%, Lymphocyten 78%.

Sektion: Nekrotisierende, ganggräneszierende Tonsillitis, Pharyngitis, Laryngitis, frische weiche Schwellung der Submaxillären und cervicalen Lymphknoten, putride Bronchopneumonien beiderseits. Hautnekrose im Bereich der linken Mamma, Nekrose an der rechten großen Labie, subepikardiale Blutungen, derbe Schwellung eines submaxillären und der inguinalen Lymphknoten, Nierenödem,

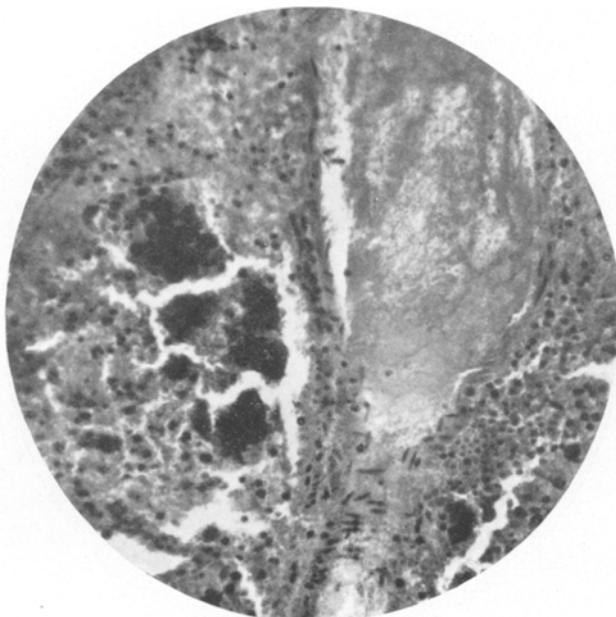


Abb. 2. Starke Vergrößerung von Abb. 1.

chronische Pelvooperitonitis. Leider wurde bei der Sektion nicht an die Möglichkeit einer Agr. gedacht, so daß das Knochenmark nicht untersucht wurde. Die Milz war ohne Besonderheiten, nicht septisch verändert. Die Oxydasereaktion wurde nicht angestellt.

Histologisch: Die nekrotischen Teile im Rachen bieten im wesentlichen das gleiche Bild wie Fall 1, nur waren hier die Plasmazellen spärlicher vorhanden, auch fanden sich nicht so reichliche Bakterien. Die weichgeschwollenen Lymphknoten am Hals enthielten wieder Haufen von Plasmazellen. Außerdem wurde noch die Hautnekrose untersucht (Abb. 3). In den obersten Hautschichten erkennt man scharf umschriebene Nekrosen, untermischt mit Bakterien ohne jegliche Zellreaktion in deren Umgebung (keine Leukocyten, keine Plasmazellen).

Fall 3. Der 82jährige Patient Christian L. wurde sterbend eingeliefert und starb nach kurzem Krankenhausaufenthalt unter den Erscheinungen einer Bronchopneumonie.

Sektion: Nekrosen am Zungengrund, am weichen Gaumen, auf der linken Tonsille und am Kehldeckel, chronische Bronchopneumonie im rechten Ober- und Unterlappen, mit frischen hämorrhagischen Infiltraten, rotes Knochenmark im oberen Femurdrittel, Braunes Herz, Prostatahypertrophie, Balkenblase. Leichenblut und Knochenmark bakteriol. steril. Die erwähnten Nekrosen waren nur in etwa je Pfennigstückgröße vorhanden und sehr flach, ihre Umgebung makr. völlig reaktionslos.

Auf Grund des ersten und der in der Literatur beschriebenen Fälle wurde bei diesem, wenn auch spärlichen, Befund eine Agranulocytose vermutet und noch während der Sektion wurden mehrere Blautausstriche untersucht. Leukocyten wurden nicht gefunden, auch mit der später angestellten Oxydasereaktion nicht, Lymphocyten waren ganz spärlich

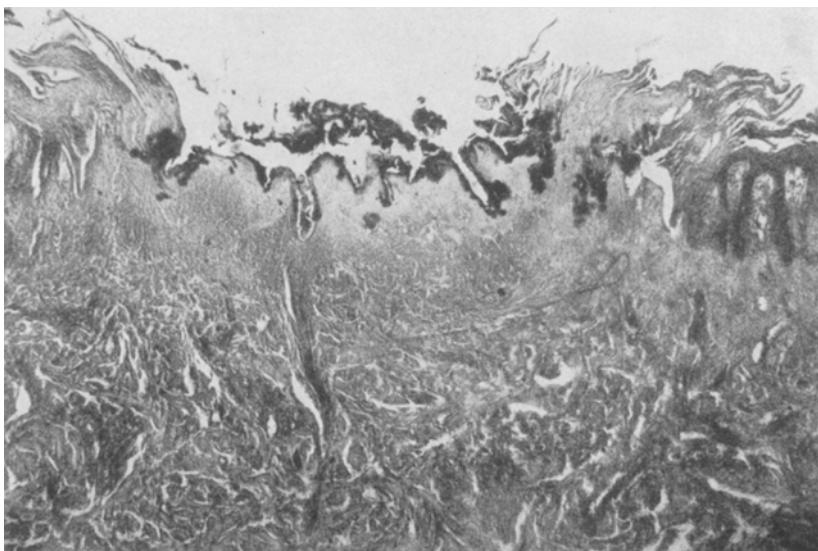


Abb. 3. Hautnekrose mit Bakterienhaufen.

vorhanden, Thrombocyten in normalen Grenzen. Die Erythrocyten waren für einen Leichenblautausstrich sehr gut erhalten. Keinerlei abweichende Zellformen. Damit war der Gang der weiteren Untersuchung gegeben.

Die Oxydasereaktion fiel in allen Organen negativ aus. Die Veränderungen am Zungengrund boten auch hier wieder dasselbe typische Bild (Abb. 4): Reaktionslose, scharf gegen die Umgebung abgegrenzte Nekrosen mit Bakterien (plumpe Gram+ Stäbchen), in den Gefäßen hyaline und fibrinhaltige Thromben. Keine Leukocyten. Plasmazellen nur spärlich vorhanden.

Auffallend war der Befund am weichen Gaumen: Während in allen bisher beschriebenen Fällen keinerlei weiteres Vordringen von Bakterien in die Tiefe stattfand, sieht man hier (Abb. 5) jenseits der unterhalb der Nekrosen gelegenen reaktionslosen, bakterienfreien Zone ein breites, dunkles Band durch das Präparat ziehen. Hier haben wir es mit einer zweiten, aus massenhaften Bakterien und



Abb. 4. Nekrose am Zungengrund. Rechts oben normales Epithel, links hyaliner Gefäßthrombus.



Abb. 5. Nekrose am weichen Gaumen. *a* = äußere Nekrosenbakterienzone. *b* = reaktionslose Zone. *c* = innere Bakteriennekrosenzone.

nekrotischen Bröckeln bestehenden Zone zu tun, über die hinaus es zu keinem weiteren Eindringen von Bakterien gekommen ist. Im übrigen ist der Befund hier der gleiche wie am Zungengrund.

In den makroskopisch nicht veränderten Lymphknoten am Kieferwinkel fanden sich reichlich Plasmazellen, keine Leukozyten. Die Lungen boten neben chronischen Veränderungen in Gestalt von Bindegewebsvermehrung und Wucherung von Alveolarepithelien den gleichen Befund wie in Fall 1, nur fanden sich hier kaum Nekrosen. Dagegen wurden in einer im übrigen von Erythrocyten angefüllten Alveole, fern von chronischen bronchopneumonischen Veränderungen, merkwürdige Riesenzellen gefunden mit mehreren teils vakuoligen, schwach färbbaren, teils hyperchromatischen länglichen Kernen (Abb. 6). Ob dieser Befund

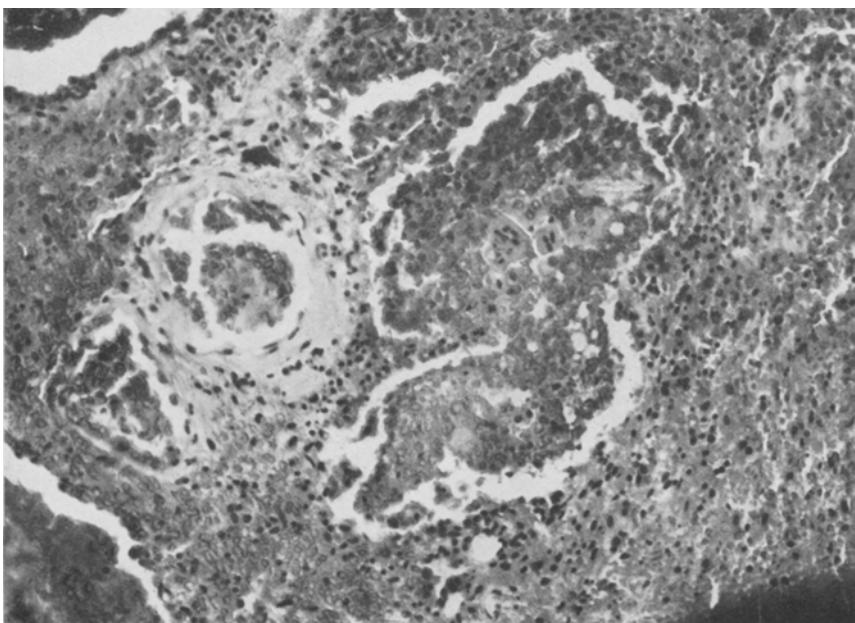


Abb. 6. Riesenzellen in einer Lungenalveole (im oberen Teil).

etwas mit der Agranulocytose zu tun hat, läßt sich schwer entscheiden, ähnliche Gebilde konnten trotz eifrigsten Suchens nicht gefunden werden.

In der *Milz* waren weniger Plasmazellen als im Falle 1. Die Pulpa war sehr blutreich, auch hier reichliches Eisen in den Reticulumzellen, keine Leukozyten. — Im *Knochenmark* wurden keinerlei polymorphe Leukozyten gefunden, keine besonderen Zellherde, Megakaryocyten normal. — In der *Leber* fanden sich ganz vereinzelte, diffus verstreute, peripherisch gelegene Nekrosen, kein Eisen.

Sind wir durch diese Beobachtungen auch in der Erforschung der Ursachen der Agranulocytose nicht weiter gekommen, so sollten sie doch zur Kenntnis des pathologisch-anatomischen Bildes dieser Erkrankung einen Beitrag liefern. Die weiter unten zusammengefaßten Befunde bei der Sektion sind in ihrer Gesamtheit so eindeutig, daß wir schon in weniger

vorgeschrittenen Stadien bei klinisch nicht erkannten Fällen noch in tabula die Diagnose Agranulocytose stellen können (Fall 3). Es braucht also noch nicht zu so ausgedehnten Veränderungen im Magendarmschlauch gekommen zu sein, wie sie *Rotter* jüngst erwähnte. Die Diagnose läßt sich sogar mit großer Wahrscheinlichkeit noch aus histologischen Präparaten stellen, wenn aus irgendwelchen Gründen ein Fall klinisch (Blutbild) oder bei der Sektion nicht genügend untersucht werden konnte (Fall 2). Die Bakterieninvasion ist im Grunde nicht das Wesentliche, sondern in erster Linie die geschädigte Leukopoese. Wodurch diese Schädigung zustande kommt, wissen wir vorläufig noch nicht. Typisch sind die sekundären Erscheinungen, die in geradezu charakteristischer Weise bei dieser Krankheit auftreten.

Finden wir bei einer Sektion unvorhergesehenerweise nekrotisierende Prozesse im Rachen, besonders auf den Tonsillen, in ausgesprochenen Fällen auch im Magendarmschlauch, auf der Haut und an den äußeren Körperöffnungen, dazu weiche Schwellung von benachbarten Lymphknoten, rotes Mark der langen Röhrenknochen, endlich Bronchopneumonien von hämorrhagischem Charakter, dann muß uns noch während der Sektion die Durchmusterung eines Blutausstriches den weiteren Gang der Untersuchung vorzeichnen. (Oxydasereaktion). (Analog dem Vorgehen bei generalisierter Lymphknotenschwellung [Leukämie]). Fanden wir keine Leukocyten und fiel die Oxydasereaktion in den betreffenden Organen einschließlich Milz und Knochenmark negativ aus, dann haben wir es mit Wahrscheinlichkeit mit einer Agranulocytose zu tun. Die folgenden histologischen Befunde werden mit Sicherheit die Diagnose stellen lassen: Scharf begrenzte Nekrosen mit Bakterienhaufen, mit keinerlei leukocytärer, allenfalls plasmacellulärer oder lymphocytärer Reaktion in der Umgebung, im Bereich der Veränderungen hyaline oder fibrinhaltige Gefäßthromben, reichlich Plasmazellen in den benachbarten Lymphknoten, Eisenablagerung in der nicht septisch veränderten Milz. Im Knochenmark keine Granulocyten, nur unreife Myelocyten, Megakaryocyten unverändert, hämorrhagische, z. T. auch nur seröse oder fibrinhaltige bronchopneumonische Infiltrate in den Lungen, mit Nekrosen und Bakterienhaufen, endlich Lebernekrosen, die zum Ikterus führen können.

Zum Schluß sei noch auf zwei Besonderheiten hingewiesen. Im ersten Fall wurde, wie auch von anderen Autoren angedeutet, die Hauptabwehr des durch Leukocytenmangel in seiner normalen Reaktion auf Bakterieneindringen geschädigten Organismus durch Plasmazellen geleistet, denen ja auch sonst bei akuten Infekten (*Ulcus molle*) eine solche Aufgabe zukommt. Im Fall 3 (Abb. 5) handelte es sich offenbar um ein schubweise erfolgtes Auftreten der Erkrankung. Denn es wird immer wieder betont, daß in den tieferen, reaktionslosen Schichten keine Bakterien

mehr vorhanden sind. Hier ist es aber jenseits der reaktionslosen Zone zu einem neuen Bakterien-Nekrosenbezirk gekommen. Der Schub mußte ganz frisch sein, denn die nekrotischen Bröckel zwischen den Bakterien waren nur erst in ganz spärlichem Maße vorhanden.

Das Krankheitsbild ist also in seinen ganzen Auswirkungen so charakteristisch, daß es wohl berechtigt erscheint, mit *Schultz* von der Agranulocytose als selbständiger Krankheit zu sprechen.

Nachtrag bei der Korrektur: Zu den zwei geheilten Fällen kommt noch ein weiterer: Eine Frau in mittlerem Alter, die von *Reye* im Hamburg. Ärztl. Verein am 23. 3. 1926 vorgestellt wurde (Dtsch. med. Wochenschr. 27, S. 1135, 1926). Endlich sei noch hingewiesen auf einen Sitzungsbericht des Hamburg. Ärztl. Vereins (Biol. Abt.) vom 11. Mai 1926 (Klin. Wochenschr. 32, S. 1492, 1926).

Literaturverzeichnis.

- Bantz*, Med. Klinik **51** u. **52**, 1667. 1923. — *Bantz*, Münch. med. Wochenschr. **29**, 1200. 1925. — *Ehrmann* und *Preuß*, Klin. Wochenschr. 1925, S. 267. — *Elkeles*, A., Med. Klinik 1924, S. 1614. — *Friedemann*, U., Med. Klinik 1923, S. 1357. — *Lauter*, Med. Klinik 1924, S. 1324. — *Leon*, A., Dtsch. Arch. f. klin. Med. **143**, Heft 1/2, S. 118. 1923. — *Licht* und *Hartmann*, Dtsch. med. Wochenschr. 1925, S. 1518. — *Lowett*, Journ. of the Americ. med. assoc. **19**. 1924. — *Petri*, E., Dtsch. med. Wochenschr. 1924, S. 1017. — *Pfab*, Wien. klin. Wochenschr. 1925, S. 1302. — *Rotter*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **258**, Heft 1/2, S. 17. 1925. — *Schaefer*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **151**, 3 u. 4. 1926. — *Schultz*, W., Dtsch. med. Wochenschr. 1922, S. 1495 (Verein f. Inn. Med. u. Kinderheilk. v. 3. VII. 1922). — *Schultz* und *Jacobowitz*, Med. Klinik **44**, 1642. 1925. — *Zadek*, Med. Klinik 1925, S. 688.
-