

(Aus der Universitätshautklinik Heidelberg. — Direktor: Prof. Dr. *Bettmann*.)

Über spezifische Hautveränderungen bei Erythrämie.

Von

Oscar Gans.

Mit 3 Textabbildungen.

(*Ein gegangen am 23. Juli 1926.*)

Jene Erkrankungen der Haut, die bei Allgemein-, namentlich bei Systemerkrankungen des hämatopoetischen Apparates beobachtet werden, pflegt man nach spezifischen und unspezifischen zu unterscheiden. Es ist bei dieser Einteilung jedoch stillschweigend vorausgesetzt, daß sie nur eine vorläufige sein soll; sie ist durch die Tatsache bedingt, daß wir mit den zur Zeit vorhandenen Untersuchungsmethoden vorläufig nicht in der Lage sind, bei den sog. unspezifischen Hautveränderungen den Nachweis der gemeinsamen ursächlichen Grundlage so sicher zu führen wie bei den spezifischen oder an den anderen erkrankten Organen. Die Unterscheidung ist also eine willkürliche, an und für sich nur durch ein „Nichtwissen“ begründet. Diese „unspezifischen“ Hautveränderungen besitzen weder histologisch noch auch klinisch irgend etwas für die Grundkrankheit Kennzeichnendes. Ihr Zusammenhang mit dieser ist oft nur locker und nicht immer sicher zu bestimmen. Neben dem zeitlich voneinander abhängigen Auftreten hat man namentlich das gleichsinnige Verhalten gegenüber therapeutischen Eingriffen im Sinne der Verbundenheit zu verwerten gesucht. —

Auch bei der Polyglobulie sind in letzter Zeit einige Beobachtungen mitgeteilt worden (*Werther, Pick* und *Kaznelson, Richter*), die in diesem Sinne — zustimmend oder ablehnend — betrachtet wurden. Bei den wenigen Fällen muß es zunächst dahingestellt bleiben, inwieweit eine Berechtigung zur Verwertung jener Krankheitsbilder in dem einen oder anderen Sinne besteht; die Entscheidung wird die Zukunft bringen.

Im Gegensatz zu diesen unspezifischen Hautveränderungen sind solche spezifischer Art bisher noch nicht bekannt geworden. Es sei daher im folgenden eine Beobachtung kurz mitgeteilt, die mir aus klinischen sowohl wie aus histologischen Überlegungen heraus in diese Gruppe zu gehören scheint.

Aus der *Krankengeschichte*, für deren Überlassung ich dem Direktor der medizinischen Klinik, Herrn Geheimrat *Krehl*, an dieser Stelle ebenso sehr danken möchte, wie für die Erlaubnis zur Verwertung des Falles, sei nur das Wichtigste mitgeteilt.

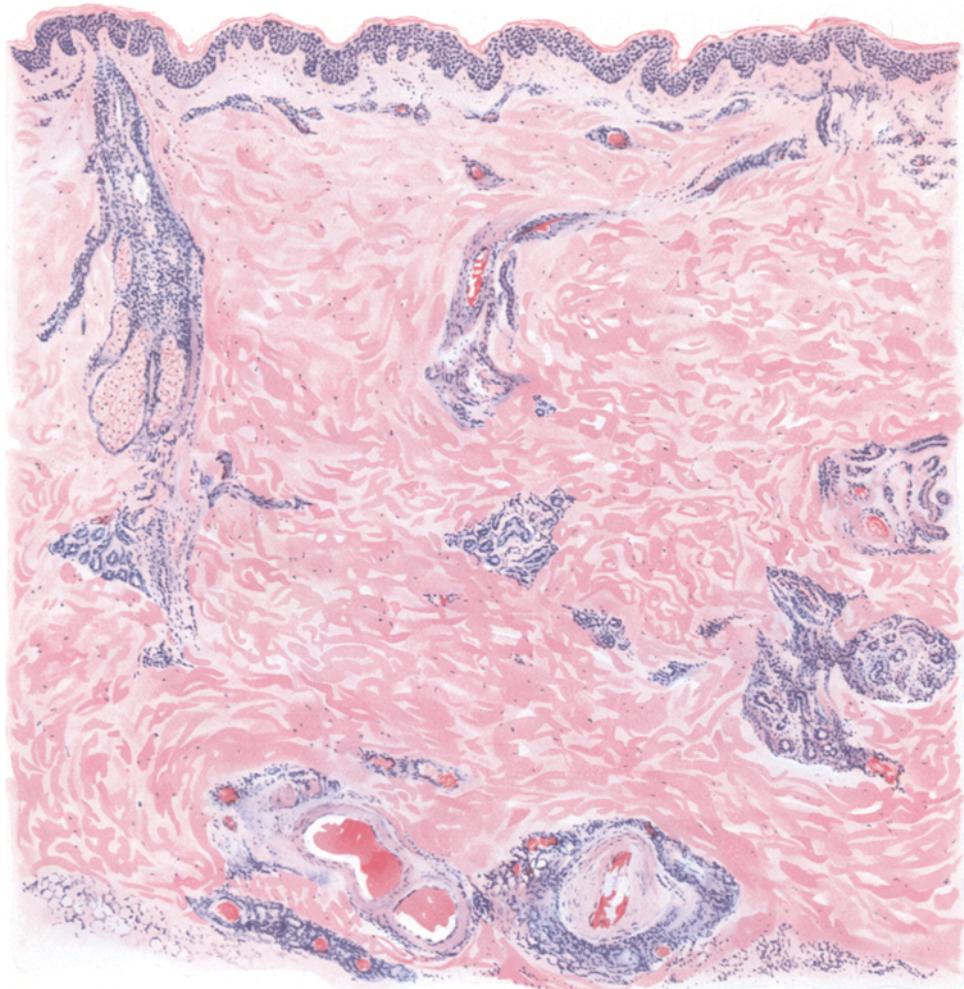


Abb. 1. Übersichtsbild. Vergr. 35 fach.

Die *Vorgeschichte* des 42 Jahre alten, verheirateten Arbeiters H. B. enthält bezüglich früherer Erkrankungen keine Besonderheiten, außer der Angabe: 1922 Geschwüre in der rechten Kniekehle, die angeblich auf Salvarsan hin heilten; eine Wa.R. wurde damals nicht angestellt.

Im Juli 1925 spürte der Kranke — zuerst beim Bücken — starken Blutandrang zum Kopf, starke Kopfschmerzen und stechende Empfindungen über dem linken

Auge. Diese Beschwerden wurden immer stärker, bis er eines Tages in der äußeren Hälfte des rechten Gesichtsfeldes nichts mehr sah. Dann suchte er einen Arzt auf und wurde in Anbetracht der Narben in der Kniekehle und eines kleinen vernarbten Uleus an der Eichel mit Salvarsan behandelt. Da die Beschwerden trotzdem nicht nachließen, Aufnahme in ein Krankenhaus. Hier waren Wa.R. im Blut negativ, S.G.R. fraglich. Im Liquor Wa.R. wegen Eigenhemmung unbestimmt, S.G.R. positiv (13. VIII. 1925). Am 18. VIII. Wa.R. im Blute negativ, ebenso S.G.R. und Meimicke; im Liquor cerebrospinalis Nonne-Apelt positiv, 7 Zellen, Wa.R. negativ. Rechtsseitige homonyme Hemianopsie, Nystagmus beim Blick nach rechts. Da die Fortsetzung der antiluetischen Behandlung keine Besserung der Erscheinungen brachte, vielmehr Erbrechen, Schwindelanfälle und im Urin Eiweiß auftraten, erfolgte Aufnahme in die medizinische Klinik Heidelberg.

Aus dem *Aufnahmefund* vom 4. X. 1925 seien als wichtig hervorgehoben: Mund- und Rachenschleimhaut auffallend rot, Lungen, Herz ohne bemerkenswerte Veränderungen. Blutdruck 170/95 mm Hg. Leber derb, 3 Querfinger breit unter dem Rippenbogen hervorragend; Milz deutlich vergrößert, hart, mit scharfem Rand. In der rechten Kniekehle alte uncharakteristische Narbe. Nervensystem o. B. Sensibilität: Hyperästhetische Zone in der linken Brusthälfte, keine Druckempfindlichkeit der linken Intercostalräume, keine Schmerzempfindung gegen Kälte. Im Harnsediment Leukocyten, Epithelen, einige granulierte und hyaline Zylinder, vereinzelt Erythrocyten. Die Kopfschmerzen, die starke Empfindlichkeit der linken Brusthälfte, nehmen in den nächsten Tagen zu. Der Harnbefund bessert sich. Am 23. X. findet man an der linken vorderen Brustseite im Bereich der starken Druckempfindlichkeit etwas erhabene rote Flecke. Am gleichen Tage werden 9,4 Millionen Erythrocyten festgestellt bei 125% Hämoglobin. Das Blutbild zeigte im übrigen:

66% polynukleäre neutrophile Leukocyten,
17% Lymphocyten,
16% Monocyten,
1% Eosinophile.
Zahl der Leukocyten: 15 400.
Färbeindex 0,65%.

Auf Grund der vorstehend festgestellten Veränderungen ergab sich die Diagnose: *Polycythämie, Gaisböcksche Form*.

Auf Röntgenbestrahlungen gingen die Blutveränderungen etwas zurück, vor allem aber besserten sich die subjektiven Beschwerden so sehr, daß der Kranke am 28. XI. entlassen werden konnte mit folgender *Epikrise*: „Es handelt sich um eine Polycythämie; die Hemianopsie scheint durch cerebrale Blutungen in der Nähe der Fissura calcarina bedingt zu sein (keine Traktusschädigung). Nierenerscheinungen, Milztumor, Hirndruck gehören wohl primär zur Polycythämie. Für eine Lues, außer einer zweifelhaften Angabe betreffend eines Geschwürs in der Kniegegend, keine sicheren Anhaltspunkte. Serologische Untersuchungen von Liquor und Serum waren stets negativ. Zur Bestrahlung wieder einbestellt auf Anfang Januar.“

Hautbefund: Am 30. X. fand sich auf der linken Brustseite, etwa in der Mitte zwischen vorderer und hinterer Axillarlinie, im Bereich der 8. bis 12. Rippe, ein etwa handtellergroßer Erkrankungsherd von zart rosaroter Farbe. Er bestand aus unregelmäßigen, mehr oder weniger runden bis ovalen, teils vereinzelt stehenden, teils zusammenhängenden und mäßig über die Haut hervorragenden Knoten von nicht nennenswerter Härte. Auf Druck waren sie sehr schmerhaft und ließen an der Oberfläche — namentlich in den Randabschnitten — hier und da zarte Gefäßreiser erkennen. Die Umgebung war weiter nicht verändert. Ähnliche Knötchen und Knotenbildung von etwa Münzengröße, in der Haut liegend oder diese nur

mäßig überragend, fanden sich unregelmäßig verstreut am ganzen Rumpfe vor, vor allem in den unteren Teilen der Bauch- und Rückengegend. Mit der Besserung des Allgemeinbefindens nach der Röntgenbestrahlung gingen auch die Hautveränderungen zurück.

Histologischer Befund (aus einem Knoten des großen Krankheitsherdes der linken Seite): Die gleich zu schildernden Veränderungen beschränken sich fast ausschließlich auf das *Gefäßnetz der Cutis*, bzw. *Subcutis*, sowie die Gefäßschlingen der Hautanhangsgebilde. Es handelt sich dabei einmal um sehr erhebliche, stellenweise *varicöse Erweiterungen* des oberflächlichen Gefäßnetzes, wie sie in ähnlichem Ausmaß mir von einer anderen Hautveränderung her nicht bekannt sind. Sie umfassen in der Hauptsache das oberflächliche und tiefe horizontale Gefäßnetz, reichen jedoch auch in die Subcutis und in Gestalt prall gefüllter Schlingen in den Papillarkörper hinauf und erinnern dann manchmal an jene eigentümlichen varicösen

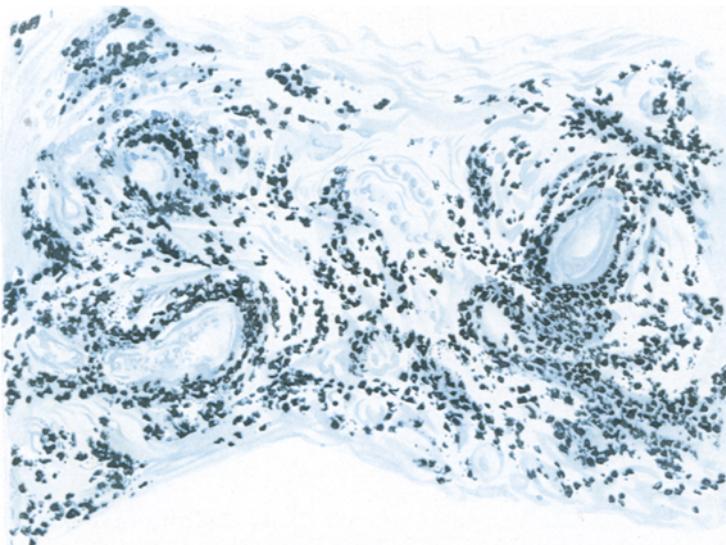


Abb. 2. *M-Nadé-Reaktion*. (Folgeschnitt aus der Reihe der Übersichtsschnitte.) Vergr. 128 fach.

Gefäßerweiterungen, wie sie bei der Psoriasis, manchmal auch an solche, wie sie bei der Purpura annularis teleangiectodes (Majocchi), beobachtet werden können. Die nächste Umgebung der Gefäße wird von einem meist schmalen, zylindrischen Infiltrat eingenommen, das an einzelnen Stellen zu knotenförmigen Aufreibungen führt. Manchmal finden sich letztere an einer Gefäßteilungsstelle, was jedoch durchaus nicht immer der Fall ist. Am *Aufbau dieser Zellherde* beteiligen sich neben den gleichmäßig gewucherten adventitiae Zellen vor allem mittelgroße Zellen mit einem auffallend kleinen, runden, dunklen Kern und einem sehr schmalen Protoplasmasaum (s. Abb. 3). Die Kerngröße übertragt kaum die Größe eines roten Blutkörperchens. Zwischen diesen Zellen finden sich dann noch vereinzelte polynukleäre Leukozyten, meist neutrophil, vereinzelt auch eosinophil getüpfelt. Die Endothelien der veränderten Gefäße sind stellenweise geschwollen und ragen in das Lumen hinein, an anderen Stellen wieder erscheinen sie flach und unverändert. Als besonders auffallend sei die außerordentlich dichte Ansammlung roter

Blutkörperchen im Gefäßlumen erwähnt, die so dicht an- und übereinander liegen, daß sie das Gefäß geradezu zu verstopfen scheinen.

Grundsätzlich die gleichen Veränderungen lassen sich an den die *Schweißdrüsenknäuel* umspinnenden Gefäßen sowie auch in der Umgebung der Haarbälge und Talgdrüsen feststellen. Zur tieferen Cutis hin nehmen diese perivaskulären Zellansammlungen an Ausdehnung zu. Die *Intimawucherung der Arterien* hat hier erhebliche Grade angenommen. An manchen Präparaten ist es sogar zu einem völligen Verschluß der Gefäßlichtung gekommen, sei es durch die Intimawucherung allein, sei es in Zusammenhang mit *Thromben*. Hier wird dann die ganze Gefäßwand, vor allem die Media, von dem oben in seinem Aufbau geschilderten Infiltrat durchsetzt. Hier finden sich im Vergleich zu den Zellansammlungen um

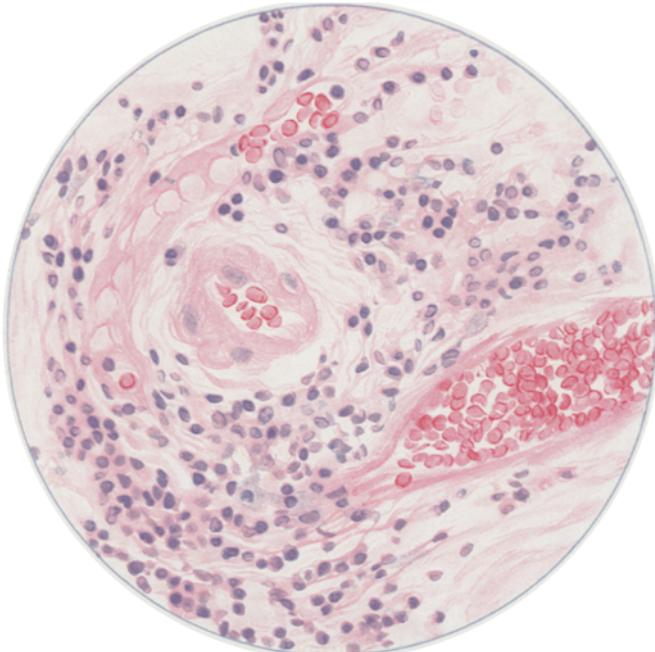


Abb. 3. Zellansammlung bei starker Vergrößerung. Gefäßveränderungen. Vergr. 525 fach.

das oberflächliche horizontale Gefäßnetz bzw. die Gefäße des Papillarkörpers, häufiger polynukleäre Leukocyten, wenn auch ihre Gesamtzahl im Vergleich zu den oben beschriebenen, morphologisch lymphoiden Zellen sehr gering bleibt. Die Zellherde durchsetzen bzw. umspannen auch die einzelnen Nervenfasern der Haut, indem sie, augenscheinlich den Interstitien folgend, in den Nervenstrang eintreten. Neben den polynukleären neutrophilen hat hier auch die Zahl der eosinophilen Leukocyten zugenommen.

An den *Venen des tiefen Netzes* fällt vor allem wieder die außerordentlich starke Füllung auf. Die perivaskuläre Infiltration ist hier erheblich schwächer. Sie besteht aus den oben beschriebenen Zellen mit kleinem, mehr oder weniger rundem Kern und wechselnd schmalem Protoplasmasmaum und vereinzelten polynukleären Leukocyten. Das Infiltrat ist hier in ein eigenartig vakuolisierteres Grundgewebe eingelagert, dessen Bau sich am besten mit einem Schaumgewebe vergleichen

läßt. Diese eigentümliche vakuoläre Umwandlung des perivasculären Bindegewebes findet sich, wenn auch in schwächerem Maße, auch an den Arterien. Stellenweise ist sogar die Adventitia und die Media in diesen Prozeß einbegriffen.

Über die Natur der in den Infiltraten vorherrschenden Zellen mit den meist kleinen runden Kernen gibt uns die *Oxydasereaktion* in der von Gräff angegebenen und von ihm freundlicherweise hier selbst durchgeführten Form (M-Nadigemisch) Auskunft. Es handelt sich danach um Abkömmlinge der myeloischen Reihe (s. unten).

Zusammenfassend fand sich also neben einer starken Erweiterung und prallen Füllung der Gefäße des oberflächlichen und tiefen Netzes eine aus mittelgroßen, m-Oxydase positiven Zellen mit auffallend kleinen Kernen bestehende perivasculäre Infiltration, die um das untere arterielle und venöse horizontale Gefäßnetz, sowie auch die tiefen, cutan-subcutanen Gefäße und die der Schweißdrüsennäuel besonders ausgedehnt war. An vielen Gefäßen des tiefen horizontalen Netzes wurde neben einer eigentümlichen vacuolären Degeneration des perivasalen Bindegewebes — vereinzelt auch der Gefäßwand selbst — eine starke Wucherung der Intima beobachtet, die oft mit Thromben vergesellschaftet, stellenweise zu völligem Gefäßverschluß geführt hatte. —

Von den Veränderungen, die im Verlaufe einer Erythrämie beobachtet wurden, sind für den Hautarzt einmal jene in der Einleitung schon kurz gestreiften Fälle von Bedeutung, wo es sich um ein *pruriginöses Ekzem* (*Werther*), um eine „*Acne urticata polycythaemica*“ (Pick und Kaznelson) gehandelt hat. Wir überlassen dabei die Entscheidung über die Berechtigung zur Aufstellung eines solchen Krankheitsbildes weiteren zukünftigen Beobachtungen. Wiederholt wurde eine *Erythromelalgia* festgestellt (Weintraud II, Türk III, Weber, Schmilinsky, Preis u. a.), die zum Teil mit Schmerzanfällen in den Fingern und Gangrän einherging (Vaquez). Da die Erythromelalgia an und für sich schon sehr selten ist, sie andererseits mit der Erythrämie, die ebenfalls sehr selten vorkommt, häufig vergesellschaftet vorgefunden wurde, so haben wir es hier wohl mit einer Veränderung zu tun, die sicher zu dem Krankheitsbilde in naher Beziehung steht. Diese Annahme scheint mir noch besonders durch die Tatsache gestützt, daß die bei Sektionen wiederholt beobachteten (s. u.) phlebitischen Prozesse von mir auch an den tiefen Hautgefäßen nachgewiesen werden konnten. Die gleiche Entstehungsweise darf man wohl den von Lommel u. a. erwähnten *Trommelschlägelfingern* zugrunde legen.

Das *Krankheitsbild* ist im übrigen gekennzeichnet durch eine starke Rötung, vor allem des Gesichts, die in ihrer Eigenart an das Hellrot der Schamröte oder an jene Verfärbung erinnert, wie sie nach Einatmen von Amylnitrit beobachtet werden kann. Die stark gefüllten Venen und Arterien bedingen nur in einem Teil der Fälle ein cyanotisches Aussehen; gelegentlich sind mehrfache kleinste Hautblutungen beschrieben, die ebenfalls auf die Überfüllung des Gefäßsystems zurückgeführt werden. Die Schleimhäute sind purpurrot bis kirschrot verfärbt.

Bei der Erythrämie (*Türk*) handelt es sich um eine Polycythämie, verbunden mit einer deutlichen Vermehrung der gesamten Blutmenge, sowie starker Hyper-

plasie des Knochenmarks, der kurzen Knochen sowohl wie der langen Röhrenknochen. In allen zur Sektion gekommenen Fällen wurde eine vollständige Umwandlung des Fettmarks in rotes Mark beobachtet. Der Kliniker pflegt eine Vaquezsche häufigere Form, *Erythraemia megalosplenica*, von einer Gaisböckschen, seltenerer *E. hypertonica* zu unterscheiden, wobei jedoch zu bemerken ist, daß die Berechtigung zu einer derartigen Einteilung noch umstritten wird.

Neben dem Knochenmark wurden hämatopoetische Herde in der Milz, in vereinzelten Fällen in den Lymphknoten und in der Leber nachgewiesen, dagegen bisher noch nie in der Haut.

Wie kann man nun diesen eigenartigen Hautbefund bewerten? Auf die Gefäßveränderungen und ihre Bedeutung für das Zustandekommen der zentral-nervösen Symptome ist hier nur kurz einzugehen und auch nur insoweit, als es für das Verständnis der peripheren (angioneurotischen[?]) Veränderungen von Wert ist. Sektionsbefunde heben immer wieder die *pralle Füllung* der Venen und auch der kleinen Arterien in allen Organen hervor. Wiederholt wurden *phlebitische Prozesse* gefunden; ferner thrombotische Erweichungen im Gehirn mit Amaurose, einseitiger Lähmung und Aphäsie. Es fanden sich *Thrombosen* der Pfortader und Milzinfarkte. Für das Verständnis der Hautveränderungen sind derartige Feststellungen im Verein mit den jetzt von mir erhobenen gleichartigen Befunden an den peripheren Gefäßen von großem Wert; insbesondere läßt sich die im Zusammenhang mit der Erythrämie so auffallend häufig angetroffene Erythromelalgia auf diese Weise erklären.

Wie wird die Entstehung der eigenartigen perivasalen Zellherde verständlich? Die dort an der übergroßen Mehrzahl der Zellen positiv ausfallende M-Nadi-Reaktion gibt — wenn man überhaupt an der Möglichkeit festhalten will, mit dieser „Fermentreaktion“ die Abstammung gewisser Zellformen zu entscheiden — das Recht, hier an *myeloische Zellen* zu denken. Eine derartige Annahme ist an und für sich durchaus nicht unberechtigt. „Schon die ersten Untersucher, *Weber* und *Watson*, bezeichneten die Polycythämie als eine Krankheit des Knochenmarks. In diesem Sinne wäre sie als ein auf das erythroblastische Gebiet übertragenes Analogon der myeloischen Leukämie aufzufassen. Klinische und histopathologische Tatsachen stützen diese Auffassung. Manche Fälle unverwickelter myeloider Leukämie haben in ihrer Blutfülle eine außerordentliche Ähnlichkeit mit der Polycythämie; fernerhin wurden wiederholt im Verlaufe der Polycythämie unreife weiße Blutzellen der Knochenmarksreihe, sowie eine vermehrte Zahl eosinophiler Zellen und Mastzellen im Kreislauf festgestellt. Gleichzeitiges Vorkommen von myeloider Leukämie und Polycythämie beim gleichen Kranken und Übergang beider Krankheitsbilder ineinander bei demselben Patienten wird erwähnt.“ (*Erich Meyer.*) Auch nach *Hirschfeld* und *Naegeli* kann bei der Erythrämie gelegentlich der Leukoblastenapparat in Mitleidenschaft gezogen werden. *Herxheimer* hat 1913 bei einem jahrelang beobachteten

Falle einer Vaquezschen Form den Übergang in eine Myeloblastenleukämie festgestellt; *Forschbach* sah dasselbe im Anschluß an Röntgenbestrahlungen der Knochen eines Kranken. Myeloblasten und Myelocyten wurden im Blute wiederholt angetroffen (*Türk*, *Hirschfeld*, *Freund*, *R. Blumenthal*, *P. Krause*, *Rosin* u. a.). *Ghiron* beobachtete das Hinzutreten einer Erythrämie zu einer myeloischen Leukämie. *Minot* und *Bukman* berichten über myeloide Metaplasie in Leber und Lymphknoten. Derartige Feststellungen beweisen auf alle Fälle, daß eine enge histogenetische Verwandtschaft zwischen Erythrämie und myeloider Leukämie besteht (Beziehungen der Krankheit zu einer lymphoiden Form der Leukämie sind nie beobachtet). Der Parallelismus besteht darin, daß bei der Erythrämie eine schrankenlose Wucherung des Erythroblasten — bei der Leukämie des Leukoblastenapparates erfolgt. Dieser Hinweis soll mit *Hirschfeld* keine ursächliche Verwandtschaft ausdrücken, sondern nur eine weitgehende Ähnlichkeit der anatomischen Grundlage.

Nun liegen aber in unserem Falle keine Erythroblastenwucherungen in den Einlagerungen der Haut vor. Andererseits handelt es sich jedoch auch nicht einfach um Zellen der myeloischen Reihe bzw. sind sie auf Grund ihrer Struktur noch nicht als solche erkennbar; sie sind dafür zu klein, die Größe ihrer Kerne entspricht ja nahezu der eines roten Blutkörperchens. Es handelt sich hier also um nicht eigentlich spezifische Hautinfiltrate in dem Sinne, daß nun entsprechend der Vermehrung der Erythrocyten erythroblastöse Zellen die Ansammlungen bilden; andererseits kann man auch nicht ohne weiteres von echten myeloischen Zelleinlagerungen sprechen. Trotzdem glaube ich mich in etwa berechtigt, hier von „spezifischen Hautveränderungen“ zu reden. Entweder muß man nun annehmen — wie das ja von mancher Seite bereits geschehen ist —, daß die Oxydasereaktionen auch in ihrer verbesserten und verfeinerten Form (*Gräff*) nicht kennzeichnend sind für Zellen der myeloischen Reihe und dann bliebe nichts übrig, als diese kleinen protoplasmaarmen Zellen mit ihren gleichmäßig runden Kernen als Abkömmlinge der lymphocytären Reihe aufzufassen. Dann würde unser Fall die Möglichkeit lymphid leukämischer Gewebswucherungen bei der Erythrämie dartun. Im anderen Falle aber — und das scheint mir das wahrscheinlichere — handelt es sich hier um Frühformen myeloischer Zellen, in denen die fermentative Fähigkeit schon ausgebildet ist, deren morphologischer Aufbau jedoch eine Entscheidung: myeloische oder lymphatische Zellen noch nicht gestattet. Weitere Beobachtungen müssen hier klarend wirken.

Literaturverzeichnis.

- Blumenthal, R.*, Sur l'origine myelogène de la polycythémie vraie. Arch. de méd. exp. 1907. — *Brieger* und *Forschbach*, Zur Pathologie der Erythrämie. Klin. Wochenschr. 1922. — *Freund*, Polycythämie usw. Münch. med. Wochenschr.

1919. — *Ghiron*, Considerazioni sopra un caso di Erithroleucia. *Haematologica* 1922. — *Herxheimer*, Berlin. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 31. — *Hirschfeld*, Polycythaémie und Plethora. Sammlung von Abhandlungen über Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Halle 1912. — *Jung*, Zentralbl. f. Nervenkrankh. 1915. — *Lommel*, Über Polyglobulie (Erythrämie). Münch. med. Wochenschr. 1908. — *Meyer, E.*, Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1910. — *Minot* und *Bukman*, Erythraemia. Amerie, journ. of the med. sciences 1923. — *Naegele*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 4. Aufl. Berlin 1923. — *Neuda*, Erythromelalgia. Ges. f. inn. Med. Wien. Klin. Wochenschr. 1924. — *Pick* und *Kaznelson*, Über eine eigenartige Dermatose bei Polycythaemia rubra. Dermatol. Wochenschr. **80**. 1925. — *Rechad* und *Schilling*, Über eine neue L. durch echte Übergangsformen. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 1981. — *Richter, W.*, Zu der Arbeit: Eigenartige Dermatose bei P. Dermatol. Wochenschr. **81**. 1925. — *Schittenhelm, A.*, Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. Berlin: Springer 1925. — *Werther*, Pruriginöses Ekzem bei Polycythaemia vera und Asthma. Dtsch. med. Wochenschr. 1924.
