

(Aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Fakultät der Universität von Illinois, Chicago U. S. A.)

Die Sichelzellenanämie.

Von

Dr. R. H. Jaffé.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 13. Dezember 1926.)

Einleitung.

In der deutschen hämatologischen Literatur, auch in den neueren handbuchmäßigen Darstellungen der Erkrankungen des Blutes und der blutbildenden Organe vermisste ich die Erwähnung einer eigenartigen Form der Anämie, die unter der farbigen Bevölkerung Nordamerikas recht häufig ist und die wegen der bei ihr vorkommenden Sichelbildung der Erythrocyten heute allgemein als „Sichelzellenanämie“ (SZA.) bezeichnet wird. In der vorliegenden Arbeit will ich den deutschen Leser mit dieser bemerkenswerten Erkrankung bekannt machen und gleichzeitig über das Ergebnis eigener histologischer Untersuchungen berichten, die zur Klärung ihrer noch unbekannten Entstehungsweise beitragen dürften.

Die erste Mitteilung über das Vorkommen von sichelförmigen Erythrocyten bei einem anämischen Neger wurde von *J. B. Herrick* in Chicago im Jahre 1910 gemacht. Der Patient stammte aus Westindien, hatte Framboesie überstanden und befand sich erst kurze Zeit in den Vereinigten Staaten. In den folgenden Jahren erfolgten nur spärliche Veröffentlichungen, so die von *R. E. Washburn* (1911), *J. E. Cook* und *J. Meyer* (1915) und *V. R. Mason* (1922). Seit den eingehenden Untersuchungen von *V. P. Sydenstricker*, *Huck* u. a. im Jahre 1923 bringt man der SZA. erhöhte Aufmerksamkeit entgegen und die Zahl der mitgeteilten Fälle ist in rascher Zunahme begriffen. Man nimmt daher an, daß diese Form der Anämie bei den Negern ziemlich häufig ist. *J. B. Cooley* und *Pearl Lee* fanden sie unter der farbigen Bevölkerung von Detroit sogar in $7\frac{1}{2}\%$. *Mulherin* spricht dagegen nur von 0,6%.

Die SZA. ist anscheinend von Klima und geographischer Lage unabhängig, da die bisher veröffentlichten Fälle aus den verschiedensten Teilen von Nordamerika stammen (Alabama, Georgia, Illinois, Mary-

land, Michigan, Missouri, Louisiana, Pennsylvania und Virginia). Auffallenderweise liegt bisher nur eine Veröffentlichung außerhalb der Vereinigten Staaten von Nordamerika vor, nämlich aus dem Sudan (*Archibald*). Die Zahl der bisher mitgeteilten Fälle beträgt ca. 150.

Die amerikanischen Forscher stimmen überein, daß die SZA. eine Eigentümlichkeit der farbigen Rasse ist, da alle der bisher gemachten Beobachtungen Neger oder Mulatten betrafen. Die einzige Beobachtung an einem Weißen stammt von *V. Castana* aus Italien. Dieser Autor beschreibt sichelförmige Gigantocyten bei einem 15monatigen Knaben, der an Chlorom litt. *Castana* bezweifelt die Berechtigung zur Aufstellung eines eigenen Krankheitsbildes und weist auf das Vorkommen ähnlicher Zellen namentlich bei Malaria hin. Doch ist es fraglich, ob die von ihm gesehenen Sichelzellen gleich denen der amerikanischen Untersucher sind. Abbildungen fehlen in seiner Arbeit und nach meiner Erfahrung sind die bei Protozoenerkrankungen des Menschen vorkommenden Halbmondkörper von den Sichelzellen der SZA. durchaus verschieden.

Eine Eigentümlichkeit der SZA. ist ihre erbliche Übertragbarkeit. Die Neigung zur Sichelbildung vererbt sich auf die Nachkommen anscheinend nach dem mendelschen Gesetz. Die Sichelbildung überwiegt über den Normalzustand (*Huck*). Nach *Cooley* und *Pearl Lee* erfolgt die Übertragung vorwiegend durch die Mutter. Die Sichelbildung ist bereits zur Zeit der Geburt im Nabelschnurblut nachweisbar (*Sydenstricker*).

Sydenstricker und mit ihm die meisten anderen Autoren unterscheiden eine latente und aktive Form der SZA. *Huck* teilt die Fälle in symptomlose, milde und schwere ein.

Klinischer Befund.

Die mit der Neigung der Erythrocyten zur Sichelbildung behafteten Individuen tragen die Zeichen konstitutioneller Minderwertigkeit an sich. Sie sind unterentwickelt, schauen jünger aus als sie sind und sind zu schwererer Arbeit unfähig. Ihre Geschlechtsorgane sind unterentwickelt und bei männlichen Individuen ist der Bartwuchs spärlich. Psychische Minderwertigkeit ist häufig. Das Herz ist nach links verweitert, der Puls ist beschleunigt und der Blutdruck niedrig. Die Leute klagen meist, daß sie seit früher Kindheit an wiederkehrenden Anfällen von akutem Kranksein leiden. Häufig berichten sie auch über Beingeschwüre, die sich an geringfügige Verletzungen anschlossen (*Browne, Hamilton, Cook* und *Meyer, Huck, Sydenstricker*). Diese Beingeschwüre werden als rund, wie ausgestanzt, geschildert.

In dem latenten Stadium fehlen Ikterus und charakteristische Blutveränderungen. Untersuchung des Blutes in feuchter Kammer

lässt, wie später gezeigt werden wird, diesen latenten Zustand erkennen.

Die Anfälle von akutem Kranksein stellen die aktiven Perioden der SZA. dar. Sie dauern 1—2 Wochen und schließen sich bisweilen an Erkältungen an (*Graham*). Sie bestehen in rheumatischen Gelenk- und Muskelschmerzen ohne entzündliche Erscheinungen, leichten Temperatursteigerungen bis zu 38° und Schmerzen in der Magen- und Milzgegend. Besonders hervorgehoben werden in allen Mitteilungen die Erscheinungen des akuten hämolytischen Blutzerfalles. Es entwickelt sich eine ausgesprochene Anämie mit den eigenartigen sickelförmigen Erythrocyten. Das Serum ist goldgelb. Die indirekte *van der Bergh*-Reaktion für Gallenfarbstoff ist deutlich verstärkt. (*Andersen, Browne, Cooley und Pearl Lee, Hamilton, Huck, Jamison, Sydenstricker*.) Im Harn lassen sich größere Mengen von Bilirubin und Urobilin nachweisen. Ikterus ist stets vorhanden und da es sich um farbige Patienten handelt, besonders an den Skleren ausgesprochen. Ihre gelbgrüne Verfärbung wird von allen Untersuchern geschildert. Wo der Stuhl chemisch untersucht wurde, wird dessen vermehrter Urobilingehalt betont.

Die Angaben über das Verhalten des Magensaftes schwanken. *M. Dreyfoos* und *Graham* erwähnen Hypochlorhydrie. *Moser* und *Shaw* und *Sydenstricker* fanden keine Verminderung der freien Salzsäure. Im Harn finden sich außer den Produkten des akuten Blutzerfalles in der Regel geringe Spuren von Eiweiß und einige wenige granulierte Zylinder.

Manche Autoren geben noch eine allgemeine leichte Lymphknotenschwellung und eine Lebervergrößerung an. Die Milz ist in der Regel nicht tastbar.

Die Erholung von dem Anfall setzt mit dem Erscheinen zahlreicher Normoblasten im peripheren Blute ein (*Sydenstricker*). Das latente Stadium kann monate- ja jahrelang andauern. Gefährlich ist die SZA. nur in der Kindheit, wo die meisten Todesfälle bisher verzeichnet wurden. Doch sterben die Kinder nicht an der Anämie, sondern an einer komplizierenden Erkrankung, besonders Tuberkulose, Nephritis und Pneumonie. Erwachsene können ein höheres Alter erreichen. Die Todeskrankheit ist auch bei ihnen meist Tuberkulose oder Pneumonie.

Aus der kurzen, zusammenfassenden Darstellung der klinischen Erscheinungen der SZA. geht deren Ähnlichkeit mit dem familiären, hämolytischen Ikterus hervor. Dies wird auch von mehreren Untersuchern hervorgehoben (*Dreyfoos, Graham, Sydenstricker u. a.*). Beiden gemeinsam ist die Vererblichkeit. Bei beiden kommt es zu hämolytischen Krisen mit Ikterus und Schmerzen in der Milzgegend. Doch bestehen wichtige Unterschiede. Vor allem ist die Milz beim hämolytischen

Ikterus vergrößert, während sie bei der SZA. stets verkleinert ist. Es fehlt bei letzterer die Resistenzverminderung der Erythrocyten gegen hypotonische Salzlösungen, die beim hämolytischen Ikterus oft betont wird. Die meisten Untersucher geben an, daß die Resistenz der roten Blutkörperchen bei der SZA. normal oder sogar etwas erhöht ist. Beim familiären hämolytischen Ikterus vermissen wir die Sichelbildung der Erythrocyten, die der SZA. ihren Namen gegeben hat.

Blutbefunde bei der Sichelzellenanämie.

Im aktiven Stadium der Erkrankung schwankt die Zahl der Erythrocyten zwischen 1,5 und 4 Millionen. Der Durchschnitt aller bisher bekannt gewordenen Zählungen beträgt 2,5 Millionen. Der Hämaglobingehalt wird in den verschiedenen Arbeiten mit 30—60% angegeben. Die meisten Autoren heben hervor, daß der Färbeindex nahezu 1 ist und nur selten unter 0,9 sinkt. In *Andersons* Fall lag der Färbeindex zwischen 0,3 und 0,6.

Der auffallendste Befund im roten Blutbild ist, wie bereits erwähnt wurde, die Sichelform der Erythrocyten. 5—60% der Erythrocyten erscheinen als lang ausgezogene, halbmond-, sichel- oder haferkornförmige Gebilde, die oft in haardünne Fäden enden. Der Längsdurchmesser kann das 3—5fache des normalen Durchmessers betragen. *Sydenstricker* beschreibt die Sichelzellen im Nativepräparat als dunkel, stark lichtbrechend und sehr biegsam. *Emmel* erwähnt, daß sie sehr weich sind.

Wird ein frisch entnommener Blutstropfen sorgfältig zwischen Objekträger und Deckglas ausgebreitet und durch Umranden mit Vaselin vor dem Austrocknen geschützt, so nehmen besonders bei Bruttemperatur in wenigen Stunden die meisten der noch runden Erythrocyten die Sichelform an (*Emmel*). Dieses Verhalten der Erythrocyten wurde von den meisten Untersuchern bestätigt. Später kehren die Sichelzellen wieder zur normalen Form zurück. Hält man den Tropfen bei Zimmertemperatur, so kann man noch nach 2 Wochen die Sichelform beobachten (*Cooley* und *Pearl Lee*). Die Sichelbildung anscheinend normaler Erythrocyten in feuchter Kammer bildet das wichtigste Hilfsmittel, latente Fälle von SZA. zu erkennen.

Neben der Sichelbildung findet man in Ausstrichen von aktiven Fällen deutliche Anisocytose mit Macrocyten, aber keinen Megalocyten. Polychromatophile Erythrocyten sind häufig, punktierte Zellen werden dagegen vermieden. Vitalfärbbare Netzstrukturen zeigen 6—25% der roten Blutkörperchen (*Dreyfoos*, *Jamison*, *Huck*, *Hamilton* u. a.). Als Zeichen verstärkter Erythropoese ist das Ausschwemmen von größeren Mengen von Normoblasten in den allgemeinen Kreislauf zu nennen (*Moser* und *Shaw*, *Sydenstricker*, *Cook* und *Meyer*, *Graham*,

Browne). *Dreyfoos* fand 37 000 Normoblasten per Kubikzentimeter. Nach *Sydenstricker* sind Megaloblasten sehr selten. Sie werden von den anderen Autoren nicht erwähnt.

Die Zahl der weißen Blutkörperchen ist meistens erhöht. Sie schwankt zwischen 8 400 und 50 000. Der Durchschnitt beträgt 17 000. Es überwiegen die neutrophilen Granulocyten mit 40—70%. Die Zahl der Lymphocyten wird mit 15—42% angegeben. Die Werte der Eosinophilen liegen zwischen 1 und 8%, die der Basophilen zwischen 0 und 1% und die der Monocyten zwischen 2 und 15%. *Sydenstricker* erwähnt eine Verschiebung des weißen Blutbildes nach rechts. Myelocyten werden von *Andersen* (1—5%), *Jamison* (0,2%) a. a. angegeben. Myeloblasten finden sich in *Jamisons* Bericht mit 0,2%.

Mehrere Untersucher berichten über das Vorkommen von Erythrophagen in den Blautausstrichen von Patienten mit SZA. Als Phagozyten kommen die Monocyten in Betracht (*Sydenstricker*, *Huck*, *Cook* und *Meyer*). In vitro nimmt die Phagocytose der roten Blutkörperchen meist beträchtlich zu.

Die Zahl der Blutplättchen betrug in *Grahams* Fall 300 000—500 000. *Jamison* erwähnt, daß bei der SZA. die Blutungs- und Gerinnungszeit normal sind. Es wurde bereits hervorgehoben, daß die Resistenz der Erythrocyten normal oder etwas erhöht ist. Von einer Verminderung der Widerstandsfähigkeit spricht nur *Huck*.

Im latenten Stadium kann das Blutbild fast normal sein. *Sydenstricker* beobachtete mäßige Anisocytose und vereinzelte Erythrophagen. Sichelzellen fehlen. In feuchter Kammer können bis 90% der Erythrocyten die Sichelform annehmen. So wurde der erbliche Charakter der SZA. von *Emmel* entdeckt.

Die Ursache für die Sichelbildung scheint in den roten Blutkörperchen selbst gelegen zu sein (*Emmel*, *Graham*, *Huck* u. a.). Gewaschene rote Blutkörperchen, in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, verändern ihre Form nicht. Fügt man aber normales Blutserum hinzu, dann tritt Sichelbildung ein. Normale rote Blutkörperchen werden durch das Serum von Patienten mit SZA. nicht verändert. Galle und Gallensäuren verstärken die Gestaltveränderung der Erythrocyten von Fällen von SZA.

Pathologische Anatomie und Histologie der Sichelzellenanämie.

Bisher liegen nur ganz vereinzelte Bericht über Obduktionsbefunde und histologische Untersuchungen bei der SZA. vor. *Sydenstricker* beschreibt die anatomischen Veränderungen in 2 aktiven und 3 latenten Fällen. Die aktiven Fälle betrafen 2 Kinder im Alter von 6 und 13 Jahren. Die Todesursachen waren nephritisches Koma und spontane meningeale Blutung. Aus *Sydenstrickers* Arbeit ist zu erwähnen, daß sich bei beiden

Fällen ein erhaltener Thymus fand. Die Leber zeigte eine Vermehrung des periportalen Bindegewebes und braunes eisenfreies Pigment in den Leberzellen und Endothelzellen. Die Milz war auffallend klein und enthielt viel Blut. Es fanden sich Blutungen und pigmentierte Narben nach solchen. Die Nieren zeigten viel eisenfreies Pigment im Epithel der Tubuli. Das Knochenmark war leuchtend rot und dünn und enthielt viele sichelförmige Erythrocyten. In den latenten Fällen beschreibt *Sydenstricker* eine dunkelorange Rote Verfärbung des subcutanen Fettes, Vermehrung des periportalen Bindegewebes in der Leber und eisenfreies Pigment in den Kupferzellen. Ähnliches Pigment lag in der Milzpulpa und in den Tubulerepithelien der Niere. Das Knochenmark war ähnlich dem der aktiven Fälle.

Graham studierte die Veränderungen bei einem 30jährigen Neger, der an einer Bronchopneumonie gestorben war. Die Milz wog nur 28 g. Sie zeigte knotige Hyperplasien der Pulpa. Die Leber war vergrößert. Ihr Gewicht betrug 2567 g. Sie war weich und von mahagonieroter Farbe. Das Knochenmark des Femurs war dunkelrot, die Knochenmarkhöhle erschien verengert.

Aus *Grahams* histologischem Bericht seien die folgenden Beobachtungen hervorgehoben: In der Leber bestand eine unregelmäßige, fleckförmige Fibrose mit Erweiterung und Anfüllung der Sinus. Die Sinus enthielten viele kernhaltige rote Blutkörperchen und vereinzelt kleine Gruppen von Myelocyten. In den vergrößerten Kupferzellen fanden sich gelegentlich Erythrocyten und oft bräunliches Pigment, das die Berlinerblau-Reaktion gab. Die Follikel der Milz waren fibrös verödet. Es fanden sich in der Pulpa Fibrinbalken, die von Fremdkörperriesenzellen umstellt waren. Sinus und Pulpa waren mit Erythrocyten vollgestopft. Umschriebene Narben umschlossen viel eisenhaltiges Blutpigment. Nur in den knotigen Hyperplasien fand sich Erythrophagocytose durch Endothelzellen. In den Lymphknoten ließen sich viele Eosinophile und vereinzelte Myelocyten nachweisen. In den Nieren waren die Schlingen mit polymorphkerigen Leukocyten angefüllt. Die Epithelien der gewundenen Kanälchen enthielten gelbes Pigment. Im Knochenmark bestand ausgedehnte Erythro- und Granulopoese mit zahlreichen Myeloblasten. Die Reticulumzellen zeigten vereinzelt Blutpigment.

Die Sichelform der Erythrocyten war nur in dem in *Kaiserling* fixierten Materiale nachweisbar. Sie wurde bei Zenkerfixierung vermißt.

Huck schilderte eingehend die histologischen Veränderungen im Beingeschwür, die er auch abbildet. Übrigens die einzige histologische Abbildung in dem Schrifttum über SZA. Er fand chronische Entzündungsvorgänge mit diffusen Infiltraten aus Monocyten und Plasma-

zellen. Sonstige histologische Angaben fehlen in seiner Arbeit. Er erwähnt nur Atrophie der Milz, Hyperplasie des Knochenmarkes und Granularatrophie der Nieren.

Schließlich sei noch die Arbeit von *Cooley* und *Pearl Lee* angegeben. Diese Verfasser verzeichneten 4 Todesfälle, von denen 3 zur Obduktion kamen. Die Todesursachen waren: 2 mal Miliartuberkulose, 1 mal Peritonitis und Septikämie und 1 mal Pneumonie. Das Ergebnis der Sektionen wird mit folgenden Worten zusammengefaßt: „No special findings were noted in any beyond the disease causing death-either in spleen, liver or bone marrow.“ Alle Fälle waren Kinder.

Eigene histologische Untersuchungen.

Durch das liebenswürdige Entgegenkommen der Doktoren *Blatt* und *Gasull* von der Kinderabteilung des Cook County Hospital gelang ich in den Besitz von wenige Stunden nach dem Tode in Zenker und Formalin fixiertem Materiale zweier typischer Fälle von SZA. Ich möchte diesen Herren auch an dieser Stelle meinen besten Dank aussprechen. Der Verdacht auf SZA. wurde bereits bei der äußeren klinischen Untersuchung durch die gelbgrüne Verfärbung der Skleren geweckt. Die Blutuntersuchung bestätigte diesen Verdacht.

Es handelte sich um 2 Negerkinder, die unter den Erscheinungen schwerer, allgemeiner Tuberkulose starben. Sie waren miteinander nicht verwandt. Die mikroskopischen Veränderungen in den blutbildenden Organen waren in beiden Fällen im wesentlichen die Gleichen. Nur in der Ausbreitung und Stärke bestanden Unterschiede.

Fall 1. Charlie D., 8 Jahre alt. *Blutbefund* kurz vor dem Tode: Erythrocyten 1200000. Hämoglobin 22%. Färbeindex 0,9. Leukozyten 6500. Neutrophile L. 31%, Lymphocyten 62%, Monocyten 5,5%, eosinophile L. 0,5, Myelozyten 0,5%, Reizungsformen 0,5%. Ausgesprochene Anisocytose, viele polychromatische Erythrocyten, hypochromatische Makrocyten. Sichelzellen 40%. 1600 Normoblasten in 1 emm. Stabkernige Leukozyten 2%. Viele neutrophile Leukozyten haben übersegmentierte Kerne.

Auszug aus dem Obduktionsbefund (Dr. P. Schmidt): Pleurale Verwachsungen über beiden Lungen. Größere, verkäsende Knoten im Zentrum des rechten Lungenoberlappens, diffuse acinöse Tuberkulose in den übrigen Lungenabschnitten. Die Knötchen 1—4 mm im Durchmesser. Ausgedehnte tuberkulöse Verkäsung der mediastinalen, cervicalen, peribronchialen und trachealen Lymphknoten. Das Herz etwas vergrößert, die Wand der linken Kammer verdickt. Die Herzhöhlen erweitert und mit dünnem, wässrigem, ungeronnenem Blute gefüllt. In der Aorta oberhalb der Klappe ein leicht erhabener, gelber Fleck, 3 mm im Durchmesser. Leber 900 g. Tiefdunkelrot und fest. Zahlreiche bis erbsengroße Tuberkel an der Ober- und Schnittfläche. Die Gallenblase mit reichlicher, dicker, dunkelgrüner Galle angefüllt.

Milz 10 g. Die Kapsel verdickt und gerunzelt, die Konsistenz deutlich vermehrt. Die Schnittfläche ist dunkelrot, mit sehr deutlichen Trabekeln.

Die Nieren zusammen 300 g. Größere verkäsende Knoten und kleinere miliare Tuberkel in der Rinde der rechten Niere, wenige kleine Tuberkel in der der linken

Niere. Die Glomeruli treten deutlich als dunkelrote Punkte hervor. Die Farbe der Nierenschnittfläche ist hell braun.

Verkäsende Tuberkel am Hilus der Leber, in der Umgebung der abdominalen Aorta und des Kopfes des Pankreas.

Pankreas 30 g.

Bei der *Beschreibung der histologischen Veränderungen* werden die durch die Tuberkulose gesetzten Schädigungen fortgelassen, da sie in nichts von dem gewohnten Bilde abweichen.

Verkäsende Tuberkel in den Leptomeningen über beiden Scheitellappen nahe der Mantelkante; ihre Durchmesser schwanken zwischen 2 und 6 mm. Gelbgrünes sulziges Exsudat in ihrer Umgebung.

Starkes Ödem des Gehirns und akuter Hydrocephalus internus. Das Knochenmark in der Mitte des Femurs ziemlich fest und dunkelrot. Submiliare Tuberkel, nur mikroskopisch sichtbar.

1. *Knochenmark*: Das Knochenmark ist außerordentlich zellreich und die Zellen sind so dicht zusammengepreßt, daß nur selten die Umrisse der Bluträume erkannt werden können. Wo sie deutlich sind, erscheint ihr Endothel als eine Lage flacher Zellen. Es finden sich zahlreiche Herde von Erythropoese und Granulopoese und eine ungeheure Menge von roten Blutkörperchen. Ihre Form ist außerordentlich wechselnd. Viele von ihnen bilden lang ausgestreckte Fäden mit haardünnen Ausläufern. Andere haben die Form von Halbmonden, Sicheln oder Spindeln. Runde Erythrocyten sind selten. Die durchschnittliche Länge der Sichelzellen beträgt $28\text{ }\mu$ (micra). Manche der spindelförmigen roten Blutkörperchen enthalten dunkle, ovale Kerne und erinnern an Vogelblutkörperchen.

Die erythropoetischen Herde setzen sich aus runden, kernhaltigen Blutkörperchen zusammen (Abb. 1). Sie sind zumeist von gleicher Größe und nur wenige treten durch einen bedeutenderen Umfang hervor. Die Kerne sind sehr dunkel und lassen eine dichte Speichenstruktur erkennen. Manche Kerne sind tief gefärbt und strukturiert. Die größeren Zellen haben lichtere Kerne und ihr Protoplasma färbt sich violett mit Giemsa. Die dunkelkernigen Zellen haben ein leuchtend rot gefärbtes Protoplasma. Es finden sich alle Stadien der Kernzerschnürung bis zur vollkommenen Kernauflösung.

Die Herde von Granulopoese bestehen aus großen Myelocyten, deren neutrophile Granulation im Giemsa-Schnitt sehr deutlich ist. Es überwiegen die unreifen Formen mit runden, lichten Kernen. Mitosen sind zahlreich.

In allen Teilen des Markes findet man runde, basophile Zellen, die entweder einzeln liegen oder kleine Gruppen bilden. Diese Zellen sind von verschiedener Größe, färben sich mit Methylenblau-Azur II tiefblau und zeigen oft kleine knopfförmige Ausstülpungen. Ihre Kerne sind groß und rund. Das Chromatin bildet größere Körner, die mit einander und mit der Kernmembran durch dünne Fäden verbunden sind. Sie haben zumeist mehrere große Kernkörperchen.

Man findet diese Zellen zwischen den Myelocyten und hier sind sie zweifellos Myeloblasten. Man findet sie aber auch zwischen den kernhaltigen roten Blutkörperchen. An diesen Stellen sind ihre Kerne dunkler, gleichen mehr den Erythroblastenkernen und sind wohl Vorstufen dieser Zellart.

Eosinophile Myelocyten sind sehr spärlich und liegen immer einzeln. Dagegen sind die Knochenmarksriesenzellen zahlreich. In sehr dünnen Giemsa-schnitten kann man auch einzelne Reticulumzellen erkennen. Gelegentlich sieht man in ihrem Protoplasma 1 oder 2 phagocytierte Sichelzellen. Schließlich sind noch kleine Herde von Lymphocyten zu nennen. Sie sind von dem myeloiden Gewebe recht scharf abgegrenzt, aber einzelne Myelocyten und Erythroblasten finden sich auch in ihren Randabschnitten.

Mallory's Bindegewebefärbung bringt eine herdförmige Verdichtung des Reticulums zur Darstellung.

2. *Milz*: Die Trabekel sind dick und plump und liegen viel dichter beisammen als normal. Sie bestehen aus dichtem Bindegewebe, dessen Fasern oft mit Fettkörnchen bestäubt sind. Einige Trabekel enthalten Ablagerungen von Kalk und Eisengraphit. Beide bilden zusammen ein starres Balkenwerk, das sich durchkreuzt und durchflechtet. Die Elastica interna der größeren Arterien ist mit Fettkörnchen bedeckt. Die kleinen Arterien haben einen stark geschlängelten Verlauf.

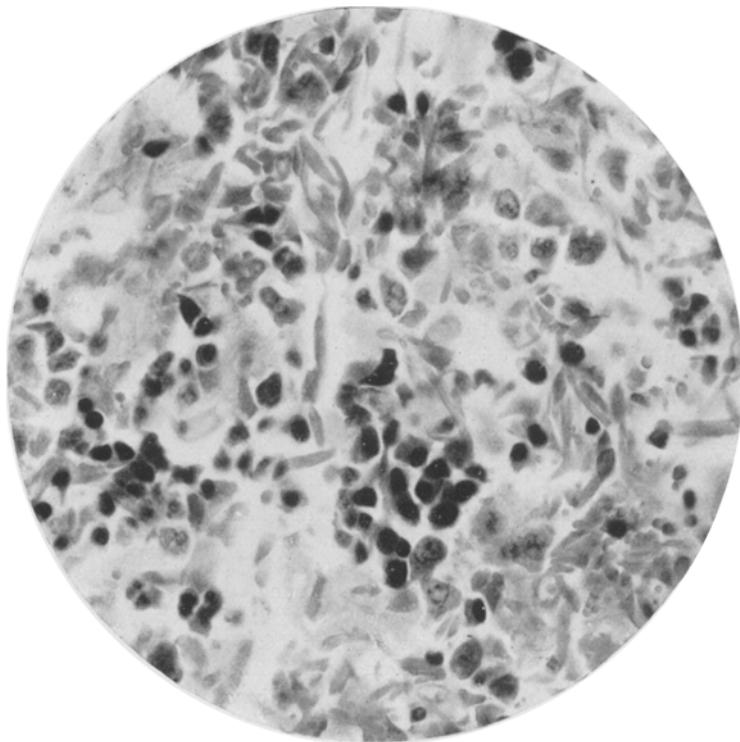


Abb. 1. *Knochenmark* (Fall 1). Zenker-Formalin, Giemsa. $\times 750$. Etwas oberhalb der Mitte eine Gruppe von runden kernhaltigen Blutkörperchen. In den übrigen Teilen des Gesichtsfeldes viele sickel- und spindelförmige Erythrocyten und verstreute, meist runde Normoblasten.

Durch Spezialfärbungen läßt sich eine diffuse Verdichtung des Reticulums feststellen. Sie ist besonders ausgesprochen in der Umgebung kleinerer Gefäße.

Die Sinus sind weit und mit roten Blutkörperchen angestopft. Ihr Endothel liegt als flacher Belag der Wand an (siehe Abb. 2). Nirgends sind die Endothelien in Wucherung oder Abstoßung begriffen und sie enthalten keine roten Blutkörperchen. Außerordentliche Mengen von Erythrocyten finden sich auch in den Pulpasträngen. Andere Zellen treten hier vollkommen zurück. Die roten Blutkörperchen zeigen die Gestaltveränderungen wie sie im Knochenmark beschrieben wurden. Die lang ausgezerrten Formen bilden Garben und Strähne und durch die Anfüllung mit diesen Strähnen treten die Pinselarterien und Capillaren so deutlich

hervor wie in einem Injektionspräparate. Die durchschnittliche Länge der Erythrocyten beträgt 29μ . Nur ganz vereinzelt sieht man ein rundes rotes Blutkörperchen.

Kernhaltige rote Blutkörperchen sind zahlreich. Sie sind meist rund und nur selten sickel- oder spindelförmig. Letztere Formen liegen einzeln, während die runden Zellen oft kleine Gruppen bilden. Es finden sich auch große Erythroblasten mit lichteren Kernen und polychromatophilem Protoplasma. In den Pulasträngen und im Inneren der Sinus liegen einzelne große und runde Zellen, die mit sickelförmigen Erythrocyten angefüllt sind. Ihr Kern ist klein und an die Peripherie verlagert. Neutrophile Leukocyten, lymphoide Zellen mit baso-

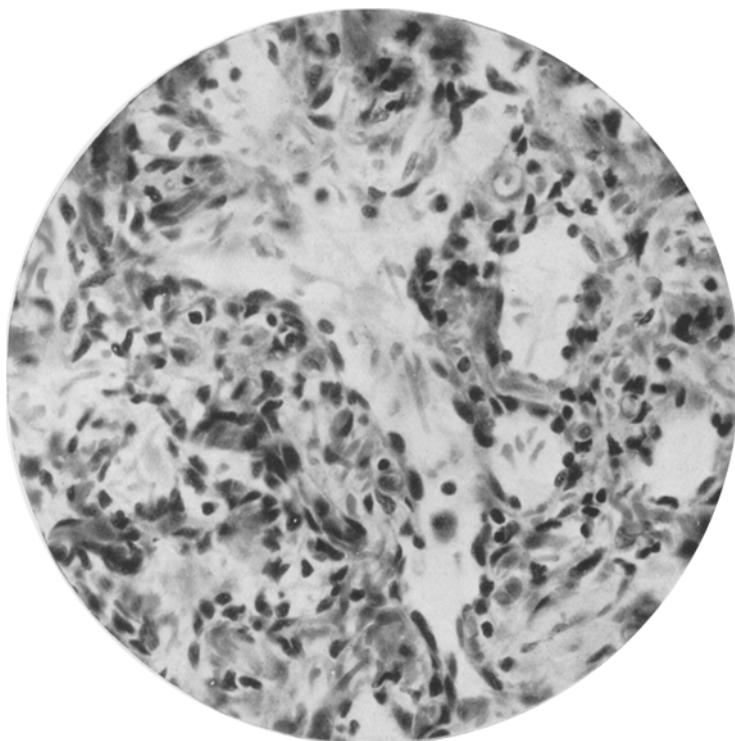


Abb. 2. Milz (Fall 1). Formalin, Gefrierschnitt, Haemalaun Eosin. $\times 460$. Ein erweiterter Sinus mit flachem Endothel. Im Lumen lange, spindelförmige Erythrocyten. Sichelzellen in den Pulasträngen.

philem Protoplasma und größere basophile Zellen mit dunklen Kernen vervollständigen das Bild der Pulpa. Nirgends findet sich, abgesehen von den Ablagerungen in den Bälkchen, Blutpigment.

Die Malpighischen Körperchen sind sehr klein und haben keine Keimzentren.

3. Leber: Die Pfortadercapillaren sind mit großen runden, ovalen oder unregelmäßig gestalteten Zellen angefüllt. Diese Zellen sind vollgestopft mit sickelförmigen Erythrocyten, die sich knäulförmig durchflechten und oft so dicht beisammen liegen, daß nur ein dünner Saum von Protoplasma an der Peripherie der Zellklumpen zu erkennen ist (Abb. 3). Die Zahl der eingeschlossenen Erythrocyten beträgt oft über 30. Manche von ihnen sind kernhaltig. Die Kerne der

Makrophagen sind ganz an den Rand gerückt. Viele Zellen haben mehrere Kerne. Die Entwicklung der Erythrophagen von Kupffer-Zellen lässt sich gut verfolgen. Die Zellen, die nur wenige Blutzellen enthalten, sind noch mit der Capillarwand verbunden. Freie, rote Blutkörperchen findet man nur spärlich in den sinuoiden Bluträumen zwischen den Leberzellen. Ihre durchschnittliche Länge ist 24 μ .

Außer den Erythrophagen und den sichelförmigen Erythrocyten findet man in den Blutgefäßen noch einzelne neutrophile Leukocyten, Lymphocyten und sehr spärliche Knochenmarksriesenzellen. Auch mit Hilfe der Oxydasareaktionen lassen sich keine Myelocyten nachweisen.

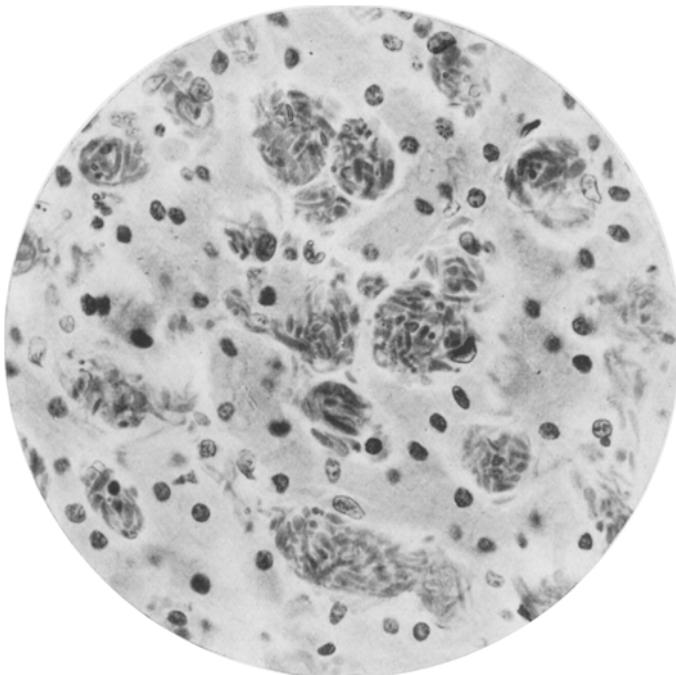


Abb. 3. *Leber* (Fall 1). Formalin, Gefrierschnitt, H. E. $\times 460$. Große Kupfferzellen, angefüllt mit sichelförmigen Erythrocyten. Der Kern der Zellen an der Peripherie des Erythrocytenknäuels

Die Kupffer-Zellen sind frei von Pigment. In den Leberzellen bemerkt man kleine, braune Pigmentkörnchen, die sich mit Sudan III färben. Eisenpigment findet sich in ihnen nicht. Manche Leberzellen besitzen sehr dunkel gefärbte Kerne mit leicht gezacktem Rande.

Die Gitterfasern sind diffus vermehrt und bilden dichte Geflechte um die Capillaren.

4. *Lymphknoten* (Achsellymphknoten ohne tuberkulöse Veränderungen): Die Rindenknötchen sind sehr klein und das interfollikuläre Gewebe überwiegt weitaus. Die Kapsel und die Trabekel sind verdickt. In den Rindenfollikeln führt ein Verdichten des Reticulums oft zu deren fast vollkommenen fibrösen Verödung.

Die Sinus sind erweitert und enthalten viele Zellen. Man sieht große, basophile Zellen mit runden, ovalen oder unregelmäßigen Kernen, die meist mehrere Kernkörperchen enthalten. Ihr Protoplasma ist granulafrei. Daneben finden

sich einzelne eosinophile Myelocyten. An manchen Stellen sind die Sinus mit großen Erythrophagen angefüllt. Die gefressenen Erythrocyten sind gut erhalten und zeigen die typische Sichelform. Oft ordnen sich die Makrophagen konzentrisch um einen Trabekel. Das interfollikuläre Gewebe setzt sich aus Lymphocyten, größeren lymphoiden Zellen und spärlichen eosinophilen und neutrophilen Myelocyten zusammen. Es finden sich auch vereinzelte Knochenmarksriesenzellen.

In allen Teilen der Drüse liegt dunkel gelbbraunes Pigment. Es ist in Zellen eingeschlossen und gibt keine Eisenreaktion.

Die durchschnittliche Länge der Sichelzellen ist $20\text{ }\mu$.

In den Lymphknoten mit Tuberkulose fehlt die Erythrophagocytose, obwohl die Endothelien der erweiterten Sinus, namentlich in der Nähe der Tuberkel oft geschwollen und desquamiert sind.

5. Niere: Die Glomerulusschlingen sind erweitert und mit sichelförmigen Erythrocyten gefüllt. Die Schlingen nehmen oft fast den ganzen Kapselraum ein. Das Schlingenendothel ist geschwollen, enthält jedoch keine Blutkörperchen.

Das Epithel der gewundenen Harnkanälchen enthält viel Eisen. Der Eisengehalt ist am größten in den, den Glomeruli benachbarten Anteilen. Die Eisenkörnchen sind entweder klein und regelmäßig und über die ganze Zelle verteilt, oder sie sind groß und unregelmäßig und verschleieren die Zellgrenzen. In manchen Abschnitten wird Eisenpigment vermischt und eisenhaltige und eisenfreie Stellen wechseln miteinander ab. Im Lumen der Kanälchen findet sich körniges Material und hier und da ein homogener Tropfen, der diffuse Berlinerblaureaktion gibt.

Auch die Epithelzellen der Henleschen Schleifen und der Sammellkanälchen zeigen Eisenpigment. Die Menge des abgelagerten Eisens ist geringer wie in den gewundenen Kanälchen. Einige Pigmentkörnchen sind gelbbraun und reagieren nicht mit den Eisenfärbungen.

Die Blutgefäße sind unverändert. Das interstitielle Bindegewebe ist vermehrt.

6. Herz: Die Muskelfasern des Myocardiums sind dicker als normal und enthalten in Abschnitten Reihen feiner Fettkörnchen. Ihre Kerne sind groß mit zentraler Anhäufung des Chromatins. Es finden sich vereinzelte kleine Sammlungen von lymphoiden Rundzellen zwischen den Muskelfasern, die sich hier blaß färben und undeutliche Kerne besitzen.

7. Aorta: Der Herd in der aufsteigenden Aorta besteht aus Ablagerungen doppeltbrechender Lipide unterhalb der Elastica interna. Diese Ablagerungen erstrecken sich bis über die Mitte der Media. In ihrem Bereich sind die Muskelfasern zerstört, während die elastischen Membranen in gewundene Bruchstücke zerfallen sind. Die Elastica interna oberhalb des Herdes ist in mehrere Lagen aufgesplittet. Zwischen den Lagen sieht man kleine Fetttröpfchen.

8. Nebenniere: Der Lipidgehalt der Rinde ist stark vermindert. In der Glomerulosa finden sich vakuolierte Zellen.

9. Hypophyse: Im Vorderlappen überwiegen die Hauptzellen. Daneben bemerk man kleine Gruppen basophiler Zellen. Oxyphile Zellen sind spärlich und beschränken sich auf das subkapsuläre Gebiet.

10. Schilddrüse: Die Follikel sind klein, von unregelmäßiger Form und mit kubischem Epithel ausgekleidet. Ihr Inhalt besteht aus homogenem Kolloid. Das interstitielle Bindegewebe ist vermehrt und enthält kleine Herde von hyalinem Knorpel.

11. Die Nebenschilddrüsen bestehen aus hellen chromophoben Zellen. Neben dem Kern liegt ein größerer Fettropfen.

12. Magen: Die Schleimhaut ist normal dick und die Drüsen sind wohl entwickelt. Nahe ihrem Halsabschnitt werden sie von lockeren Ansammlungen

großer runder, basophiler Zellen umgeben. Zwischen diesen Zellen liegen einzelne Plasmazellen.

13. *Ileum*: Die Zottenspitzen sind aufgelockert und ödematös. Sie enthalten reichlich lymphoide Rundzellen und Plasmazellen. Im Epithel viele Mitosen.

14. *Lunge*: Die Capillaren erweitert, ihre Endothelien sehr deutlich. Sie zeigen keinerlei Phagocytose von roten Blutzellen. Die Sichelform der Erythrocyten ist sehr ausgesprochen (siehe Abb. 4). Ihre Durchschnittslänge beträgt $20\text{ }\mu$.

Ähnliche Ergebnisse haben die Längenmessungen der Erythrocyten in den Capillaren der Haut und des Pankreas.

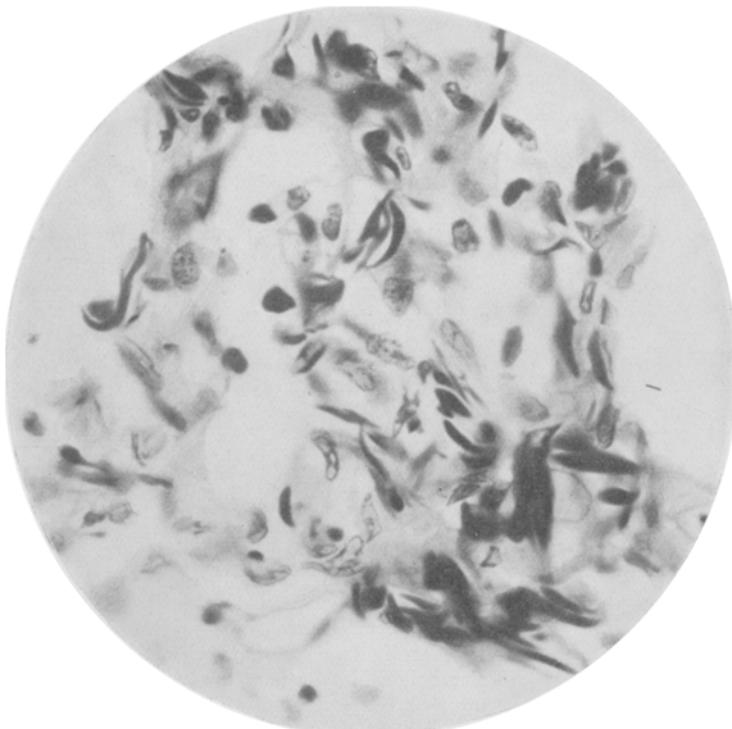


Abb. 4. *Lunge* (Fall 1). Formalin, Paraffinschnitt, Eisenhämatoxylin. $\times 720$. Typische Sichelzellen in den Capillaren der Alveolarwandungen.

Fall 2. Catherine S., 6 Jahre alt.

Blutbefund kurz vor dem Tode: Erythrocyten 1600000. Leukocyten 42800. Neutrophile Leukocyten 40%, Lymphocyten 51%, Monozyten 8%, eosinophile Leukocyten 0, basophile Leukocyten 1%.

Starke Anisocytose, viele polychromatophile Erythrocyten und Makrocyten. Keine Punktierung. 14200 Normoblasten pro 1 emm. Viele Jolly-Körperchen. Stabförmige, neutrophile Leukocyten 8%, Sichelzellen 17%.

Auszug aus dem Obduktionsbefund (Dr. P. Schmidt): Fibröse Verwachsungen über dem rechten Lungenoberlappen. Diffuse miliare tuberkulöse Aussaat in beiden Lungen, besonders in der rechten. Verkäsung der bronchialen und mediastinalen Lymphdrüsen. Fibrinöse, tuberkulöse Perikarditis. Herz 100 g.

Milz 10 g, enthält mehrere käsige Knötchen. Im Zentrum 2 dunkelrote weiche Knoten, 1 cm und 5 mm im Durchmesser. Die Konsistenz der Milz fest, die Kapsel verdickt.

Leber 1300 g, rotbraun. Kleine Tuberkel an der Ober- und Schnittfläche.

Nieren wiegen zusammen 210 g. Die Nebennierenrinde sehr fettarm. Verküsung der Lymphdrüsen am Hilus der Leber und in der Umgebung des Kopfes des Pankreas. Pankreas 5 g.

Knochenmark des Femurs: dunkelrot und ziemlich fest. Gehirn 1150 g.

Histologischer Befund. 1. *Knochenmark:* Es besteht aus dicht gedrängten Ansammlungen von roten Blutkörperchen, die Herde kernhaltiger Blutzellen von einander trennen. Diese Herde setzen sich z. T. aus kernhaltigen roten Blutkörperchen, z. T. aus neutrophilen Myelocyten zusammen. Was die kernhaltigen roten Blutkörperchen anbetrifft, so ist ihre Form einheitlich rund. Einzelne Zellen sind groß und haben ein polychromatophiles Protoplasma. Die Erythroblastenherde werden von kernlosen Erythrocyten umgeben, die durchwegs rund sind, während in den erweiterten Blutsinus sichelförmige Blutkörperchen überwiegen. Überall sieht man Myeloblasten und Megakaryocyten. Eosinophile Myelocyten sind sehr selten.

2. *Milz:* In den stark verdickten Trabekeln liegt viel Eisenpigment und Kalk. Sie bilden zusammen dicke, starre Balken, die sich durchflechten. Eisen ist auch entlang den elastischen Membranen der größeren Blutgefäße abgelagert. Um die eisenhaltigen Trabekel ist viel körniges, stark lichtbrechendes, braunes Pigment angehäuft. Es gibt weder Eisen- noch Gallenfarbstoffreaktionen.

Die Pulpa enthält viel Blut. Sichelförmige Erythrocyten füllen die erweiterten Sinus und liegen auch in den Pulasträngen. In letzteren Stellen sieht man nur Sichelzellen, während in den Sinus ab und zu auch ein runder Erythrocyt vorhanden ist. Die Endothelien sind flach und haben nicht phagocytiert. Auch in den Pulasträngen werden Phagocyten vermisst. Normoblasten und Erythroblasten sind sehr zahlreich. Hier und da trifft man auf einen spindelförmigen Normoblasten. In den Sinus sind auch einzelne neutrophile Myelocyten vorhanden.

Die roten Knoten im Zentrum sind frische Blutungen. Die Form der roten Blutkörperchen ist noch sehr deutlich.

Die Malpighischen Körperchen sind sehr klein und haben ein diffus verdicktes Reticulum.

3. *Leber:* Die Leberzellen sind gut erhalten. Ihr Protoplasma enthält viel braunes Lipopigment. Die Capillaren sind mit roten Blutzellen angefüllt, unter denen die sichelförmigen überwiegen. Es finden sich viele Normoblasten, größere, polychromatophile Erythroblasten und einzelne Myelocyten. Die Kupffer-Zellen sind in deutlichen Wucherung begriffen und füllen oft das Lumen aus. Viele von ihnen führen dunkelbraunes Eisenpigment, manche von ihnen umschließen Ballen phagocytierter Sichelzellen.

4. *Lymphknoten:* Nur solche mit ausgedehnten tuberkulösen Veränderungen kamen zur Untersuchung. In den erweiterten Sinus der Nähe der Tuberkel finden sich viele mononukleäre Zellen, von denen einzelne rote Blutkörperchen enthalten. Diese Blutkörperchen sind aber zumeist rund und nur selten sichelförmig. Das lymphoide Gewebe ist reich an Plasmazellen und größeren, basophilen Elementen.

5. *Niere:* Die Glomerulischlingen erscheinen erweitert und sind strotzend mit Blut gefüllt. Der Bowmansche Kapselraum ist leer. Pigment ist nur in den Epithelzellen der aufsteigenden Schenkel der Henleschen Schleifen vorhanden. Es bildet grobe Körnchen, die zumeist Eisenreaktion geben. Einzelne Körnchen bleiben gelbbraun in Schnitten gefärbt nach Perl oder Turnbull.

Zum Schluß möchte ich noch erwähnen, daß auch Zenkerfixierung die Sichelzellen ausgezeichnet zur Darstellung bringt. Die Angaben von *Graham* über ein Verschwinden der Sichelzellen bei dieser Fixierung treffen daher nicht zu.

Besprechung der histologischen Befunde.

Die mikroskopischen Veränderungen in den blutbildenden Organen bei der SZA. lassen die Entstehung und das Schicksal der Sichelzellen verfolgen. Die Sichelzellen leiten sich ab von kernhaltigen Vorstufen, die keine morphologischen Abweichungen von der Norm aufweisen. Diese Vorstufen wuchern lebhaft im Knochenmark und bilden kleine, wohl durch Einnistung entstandene Herde in der Milz. Einige der Erythroblasten sind auffallend groß. Doch vermied ich die Bezeichnung Megaloblasten für sie, da ihr Kern aus dichten Chromatinbalken bestand und nicht die Netzstruktur zeigte, die für Megaloblastenkerne charakteristisch ist. Der Kernverlust durch Pyknose, Karyorrhexis und endocelluläre Auflösung geht in normaler Weise vor sich.

Die Umformung der jungen roten Blutkörperchen erfolgt im strömenden Blute. Auch kernhaltige Vorstufen können Gestalsveränderungen erfahren, wenn sie in den allgemeinen Kreislauf übertreten. Das beweist der Befund spindelförmiger Normoblasten in den verschiedenen Organen. *Emmel*, der keine sichelförmigen Erythrocyten mit Kernen gesehen hatte, dachte, daß die Sichelbildung dem Kernverlust folgt. Aber die kernhaltigen roten Blutkörperchen sind nur so lange vor der Verunstaltung geschützt, als sie in ihren Brutstätten liegen.

Vergleichende Längenmessungen der Sichelzellen und Auszählung des prozentuellen Verhältnisses der Sichelzellen zu normal erscheinenden Formen ergaben, daß sich die am stärksten veränderten Blutkörperchen und die größte Zahl von Sichelzellen in Milz, Leber und Knochenmark fanden, in Organen des retikulo-endothelialen Systems. In der Milz waren die Sichelzellen am längsten und nur etwa 10% der roten Blutkörperchen waren annähernd rund. An zweiter Stelle folgte das Knochenmark und dann die Leber, während in den anderen Organen das Verhältnis der Sichelzellen zu den runden Zellen dem im Blutausstriche, nämlich 40:60, entsprach. Diese Befunde weisen darauf hin, daß die Umformung der Erythrocyten in den Organen des retikulo-endothelialen Systemes erfolgt, in erster Linie in der Milz und im Knochenmark.¹ Die abnorm geformten Erythrocyten werden in der Leber abgefangen und von den Kupfferzellen gefressen. Dadurch werden sie dem Kreislauf entzogen und so entsteht z. T. die Anämie. Daneben kommt es auch

¹ Aus den Untersuchungen von *Heeres* und *Russchen* (Klin. Wochenschr. 3, 2327. 1924) geht hervor, daß auch sonst die roten Blutkörperchen im Milzvenenblut Gestalsveränderungen erfahren können.

zu einer Auflösung der roten Blutkörperchen, wie die Eisenbefunde in der Niere beweisen.

Im ersten Falle war die Erythrocytenphagocytose in der Leber so hochgradig, daß man den Eindruck gewann, als hätten sich die Kupfferzellen an den Erythrocyten überfressen und lägen nun untätig da. Denn es fanden sich keinerlei Anzeichen einer endocellulären Auflösung der Blutkörperchen und alle Sichelzellen waren gut erhalten. Es fehlte daher auch jede Spur von Eisenpigment in der Leber. Im zweiten Falle hatte sich die Phagocytose in mäßigeren Grenzen gehalten und viele Kupfferzellen enthielten Eisenkörnchen.

Die mächtige Phagocytose in der Leber steht im Gegensatz zu der sehr geringfügigen Aufnahme roter Blutkörperchen durch die Makrophagen der Milz und des Knochenmarkes. In der Milz beteiligten sich nur die Reticulumzellen der Pula, während die Sinusendothelien sich durchaus passiv verhielten, ein Befund, der wieder auf die feinen Abstufungen der Zellfunktionen in den einzelnen Gebieten des retikuloendothelialen Systemes hinweist. Die unbedeutende Phagocytose im Knochenmark unterscheidet die SZA. von der perniziösen Anämie, bei der die Erythropagocytose vor allem in diesen Organen hervortritt (*Doan, Peabody and Brown, Carnegie Dickson.*)

Die von der Tuberkulose befallenen Lymphknoten nahmen anscheinend an der Zerstörung der roten Blutkörperchen nicht teil. Nur in den Achsellymphknoten des ersten Falles zeigte sich starke Erythrophagocytose durch die Sinusendothelien.

In den Capillaren der Lunge und der Glomeruli der Niere vermißten wir eine phagocytiäre Tätigkeit ihrer Endothelien, obwohl das Lumen mit Sichelzellen angefüllt war.

In den in dauernder, höchster funktioneller Inanspruchsnahme befindlichen blutbildenden und blutzerstörenden Organen kommt es schließlich zu einer diffusen Vermehrung des retikulären Stützgewebes.

Die SZA. ist eine hämolytische Anämie und deshalb wird es von besonderem Interesse sein, nachzuschauen, welche gefärbte Abbauprodukte des Hämoglobins sich finden und wie sie sich über die verschiedenen Organe verteilen.

Zunächst beobachteten wir in der Milz Eiseninkrustationen und Kalkablagerungen in den Trabekeln, Bilder, wie sie besonders in letzter Zeit Gegenstand eingehender Erörterungen gewesen sind (*Hennings*).

Dieses Eisenpigment röhrt ohne Zweifel von aufgesaugten Blutungen ins Milzparenchym her. Im zweiten Falle war dieser Entstehungsvorgang deutlich zu verfolgen. Um die eisenhaltigen Trabekel lag braunes, grobkörniges Pigment, das nicht nach Perl und Turnbull reagierte. Die unveränderte Pula war dagegen pigmentfrei. Unsere Untersuchungen

decken sich in dieser Hinsicht vollkommen mit denen von *Graham* und *Sydenstricker*.

In der Leber des ersten Falles, die die außerordentliche Erythrophagocytose durch die Kupfferzellen zeigte, fehlte jede Spur von Eisenpigment. Das Pigment in den Leberzellen erwies sich als Lipopigment. Im zweiten Falle sahen wir Eisenpigment nur in den Kupfferzellen. Das Pigment in den Leberzellen reagierte wieder mit den Fettfarbstoffen. *Sydenstricker* spricht von eisenfreiem Pigment in den Leberzellen.

Dunkelbraunes, körniges Pigment, daß sich den Färbungen von Perl und Turnbull gegenüber negativ verhielt, wurde in den Achsellymphknoten von Fall 1 beschrieben.

In den Nieren wurden Eisenpigmentablagerungen in den Tubuli Epitheliens hervorgehoben. Die Niere des ersten Falles glich vollkommen einer Niere bei perniziöser Anämie, bei der Eisenkörnchen in den Epithelzellen der gewundenen Harnkanälchen nach *Lubarsch* einen außerordentlich häufigen Befund darstellen. Das viele Eisenpigment in der Niere spricht für eine starke Eisenausscheidung durch dieses Organ. *E. J. Strey-litz* dachte, daß die bei der perniziösen Anämie gefundene Eiseninfiltration der Kanälchenepitheliien eine Schädigung derselben bedeute. Wir fanden aber, daß nur die mit groben Körnern gefüllten Zellen Zeichen von Degeneration aufwiesen, während die Zellen mit den kleinen Granula gut erhaltene Kerne zeigten. In der zweiten unserer Beobachtungen von SZA. beschränkte sich das Pigment auf den aufsteigenden Teil der Henleschen Schleife.

Die Pathologie der SZA. erinnert in vieler Hinsicht an die der perniziösen Anämie und des hämolytischen Ikterus. Es fanden sich aber auch einige Unterschiede. Allen 3 Erkrankungen gemeinsam ist die starke Phagocytose roter Blutkörperchen, die als Zeichen deren Minderwertigkeit aufzufassen ist. Diese Minderwertigkeit tritt beim hämolytischen Ikterus oft in der abnormen Kleinheit der Erythrocyten und in ihrer verminderten Resistenz, bei der SZA. in ihren eigenartigen Gestaltsveränderungen zutage. Beim hämolytischen Ikterus und bei der SZA. spielt sich die Phagocytose vorwiegend in der Leber, bei der perniziösen Anämie hauptsächlich im Knochenmark ab. Die Milz verhält sich bei allen 3 Erkrankungen verhältnismäßig passiv. Eisenablagerungen in der Niere finden sich bei der perniziösen Anämie, beim hämolytischen Ikterus (*Dick, Minkowsky*) und bei der SZA. Auch der Eisengehalt der Kupfferzellen ist allen 3 Zuständen eigen. Sein Fehlen in unserem ersten Falle wurde durch die übermäßige Freßtätigkeit der Sternzellen erklärt. Bei der SZA. sind dagegen die Leberzellen frei von Eisenpigment. Ähnliches wurde auch beim hämolytischen Ikterus beschrieben (*Minkowsky, Dick*).

Eine Eigentümlichkeit der SZA. ist die Kleinheit der Milz. Darin unterscheidet sie sich vom hämolytischen Ikterus, bei dem die Milz stets vergrößert ist (*Minkowsky, Eppinger u. a.*) und von der perniziösen Anämie, bei der die Milz meistens leicht geschwollen oder normal groß ist. Geringer sind die Unterschiede im histologischen Bild, denn auch bei der SZA. wie bei den beiden anderen Bluterkrankungen ist die Pulpa mit roten Blutkörperchen vollgestopft. Ich vermißte dagegen die von *Eppinger* betonte Blutarmut der Sinus zugunsten der Blutüberfüllung der Pulpastränge. Die Angaben über den Eisenpigmentgehalt der Milz bei der perniziösen Anämie und beim hämolytischen Ikterus sind zu schwankend, um Vergleiche mit der SZA. zu gestatten.

Das Knochenmark nimmt bei der SZA. eine Mittelstellung zwischen den bei der perniziösen Anämie und beim hämolytischen Ikterus gefundenen Veränderungen ein. Es fehlt die megaloblastische Reaktion, die so oft bei der perniziösen Anämie hervorgehoben wird. Die Erythropoese greift aber auf recht unreife Vorstufen zurück. Diese unreifen, basophilen Vorstufen mit Erythroblastenkernen wurden bisher beim hämolytischen Ikterus nicht beschrieben. Das Überwiegen der unreifen Myelocytenformen in den Herden von Granulopoese erinnert sehr an perniziöse Anämie. Doch fehlt die Vermehrung der eosinophilen Myelocyten, wie sie bei der perniziösen Anämie vorkommt.

Zusammenfassung.

Die Sichelzellenanämie ist eine Form von hämolytischer Anämie, die, soweit unsere bisherigen Erfahrungen reichen, der farbigen Rasse eigentümlich ist. Sie ähnelt in vieler Hinsicht dem familiären, hämolytischen Ikterus. Mit diesem gemeinsam hat sie die Erblichkeit und das Auftreten von Anfällen von Anämie verbunden mit Ikterus. Sie unterscheidet sich vom hämolytischen Ikterus durch die Kleinheit der Milz und durch die eigenartige Gestaltsveränderung der roten Blutkörperchen.

Die Träger der SZA. sind unterentwickelte, minderwertige und schwächliche Individuen, die sich durch eine geringe Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen auszeichnen.

Man unterscheidet ein aktives und latentes Stadium der SZA. Das aktive Stadium kann durch verwickelnde Erkrankungen wie Erkältungen, Tuberkulose, Syphilis, Pneumonie, Nephritis, Malaria, Framboesie, Amöbindysenterie u. a. ausgelöst werden. Öfters ist anscheinend eine Ursache für den hämolytischen Anfall nicht nachzuweisen.

Im latenten Stadium fehlt die Sichelbildung der Erythrocyten. Sie läßt sich leicht *in vitro* auslösen und diese Reaktion ermöglicht die Erkennung der latenten Fälle.

Das Knochenmark zeigt bei der SZA. starke Erythropoese und Granulopoese. Die kernhaltigen roten Blutkörperchen sind rund und weisen keine morphologischen Unterschiede von der Norm auf. Die Umformung der zunächst normal erscheinenden Erythrocyten und z. T. auch der in den Kreislauf gelangten Normoblasten zu Spindel- und Sichelzellen erfolgt in den Organen des retikulo-endothelialen Systemes, vor allem in der Milz und im Knochenmark. Die veränderten roten Blutkörperchen werden von den Kupfferzellen der Leber gefressen und aufgelöst. Geringer ist die Phagocytose in den Lymphknoten und unbedeutend ist sie in der Milz und im Knochenmark.

In der Milz führen Blutungen zu Eisen-Kalkablagerungen in den Trabekeln, zur Verdickung der Trabekeln und zur Atrophie. Im unveränderten Parenchym der Milz fehlt Eisenpigment.

Infiltration der Tubulipithelien der Nieren mit Eisenkörnchen deutet auf eine starke Eisenausscheidung durch die Nieren hin. Ferner findet man Eisenpigment in den Kupfferzellen der Leber, wenn die Erythrophagocytose nicht zu hochgradig ist. Es fehlt dagegen in den Leberzellen, in den Lymphknoten und im Knochenmark.

*Verzeichnis der bis zum 1. Dezember 1926 erschienenen Arbeiten über
Sichelzellenanämie.*

- Anderson*, Sickle Cell Anemia (Report of an active case). Amer. journ. of the med. sciences **171**, 641. 1926. — *Archibald*, Case of Sickle Cell Anemia in the Sudan. Transact. of the roy. soc. of trop. med. a. hyg. **19**, 389. 1926. — *Brown*, Sickle Cell Anemia. Med. clin. of North America **9**, 1191. 1926. — *Castana*, I gigantociti e le anemia semilunari. La Pediatria **32**, 431. 1925. — *Cooley and Pearl Lee*, The Sickle Cell Phenomenon. Amer. journ. of dis. of childr. **32**, 334. 1925. — *Cook and Meyer*, Severe Anemia with Remarkable Elongated and Sickle Shaped Red Blood Cells and Chronic Leg Ulcer. Arch. of internal med. **16**, 644. 1915. — *Dreyfoos*, Sickle-Cell Anemia. Arch. of pediatr. **43**, 438. 1926. — *Emmel*, A Study of the Erythrocytes in a Case of Severe Anemia with Elongated and Sickle Shaped Red Blood Corpuscles. Arch. of internal med. **20**, 586. 1917. — *Graham*, A Case of Sickle Cell Anemia with Necropsy. Arch. of internal med. **34**, 778. 1924. — *Hamilton*, A Case of Sickle Cell Anemia. U. S. Veteran Bullet. **2**, 497. 1926. — *Herrick*, Peculiar Elongated and Sickle Shaped Red Blood Corpuscles in a Case of Severe Anemia. Arch. of internal med. **6**, 517. 1910. — *Huck*, Sickle Cell Anemia. Bull. of the Johns Hopkins hosp. **34**, 335. 1925. — *Jamison*, Sickle Cell Anemia: A Case Report. Southern med. journ. **18**, 795. 1925; New Orleans med. a. surg. journ. **76**, 378. 1924. — *Marie*, L'Anémie a hématies falciformes. Presse méd. **33**, 678. 1925. — *Mason*, Sickle Cell Anemia. Journ. of the Americ. med. assoc. **79**, 1318. 1922. — *Moser and Shaw*, Sickle Cell Anemia in Northern Negro. Journ. of the Americ. med. assoc. **84**, 507. 1925. — *Mulherin and Houseal*, Sickle Cell Anemia. Transact. Sect. Pediatrics Americ. med. assoc. 1924, S. 77. — *Sydenstricker*, *Mulherin and Houseal*, Sickle Cell Anemia. Amer. journ. of dis. of childr. **26**, 132. 1923. — *Sydenstricker*, Further Observations on Sickle Cell Anemia. Journ. of the Americ. med. assoc. **83**, 12. 1924. — *Sydenstricker*, Sickle Cell Anemia. Southern med. journ. **17**, 177. 1924. — *Washburn*, Peculiar Elongated and Sickle Shaped Red Blood Corpuscles in a Case of Severe Anemia. Virginia Medicine

15, 490. 1911. — Sonstige Arbeiten, auf die im Text Bezug genommen ist: *Dick*, Die histologischen Befunde bei einem Fall von hämolytischem Ikterus. Med. Klinik 21, 1309. 1926. — *Doan*, The Type of Phagocytic Cell... with Special Reference to Pernicious Anemia. Journ. of exp. med. 43, 289. 1926. — *Carnegie Dickson*, The Bone Marrow. London 1908. — *Eppinger*, Die hepato-lienalen Erkrankungen. Berlin 1920. — *Hennings*, Ein Beitrag zur peripheriellen Kalk-Eisenkrustation der Milz. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 259, 244. 1926. — *Lubarsch*, in Band VI/1, Niere; des Handbuches der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. — *Peabody* and *Brown*, Phagocytosis of Erythrocytes in the Bone Marrow with Special Reference to Pernicious Anemia. Amer. journ. of pathol. 1, 169. 1925. — *Streylitz*, Disturbance of Renal Function in Pernicious Anemia. Arch. of internal. med. 33, 58. 1924.
