

(Aus der Medizinischen Klinik — Prof. *J. von Ángyán* — und dem Pathologisch-Anatomischen Institut — Prof. *B. von Entz* — der kgl. ung. Elisabeth-Universität in Pécs.)

Splenomegalia haemolytica mit paroxysmaler Hämoglobinurie.

Von

Dr. Imre Barta und Dr. Dénes Görög,

Assistenten.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. März 1929.)

Der erworbene hämolytische Ikterus ist kein so einheitliches Krankheitsbild, wie der angeborene. Während der vererbte hämolytische Ikterus auf einer Konstitutionsstörung beruht, und durch Gelbsucht, Milzvergrößerung, und durch weniger widerstandsfähige, leichter hämolyzierbare rote Blutkörperchen charakterisiert ist, ist der erworbene hämolytische Ikterus ursächlich kein einheitliches Krankheitsbild. Es gibt Forscher, die sogar die Selbständigkeit des Krankheitsbildes bezweifeln, sie betrachten es als ein Symptomenkomplex, und sprechen von einem symptomatischen hämolytischen Ikterus. Wir unterscheiden eine kryptogene, primäre Form, deren Ursache unbekannt ist, und eine sekundäre Form, die an eine durch bekannte oder unbekannte Einflüsse hervorgerufene Krankheit, wie perniziöse Anämie, Schwangerschaftsanämie, Lues usw. sich gesellen pflegt. Die perniziöse Anämie, von der manches Krankheitsanzeichen mit denen des hämolytischen Ikterus verwandt ist, kann ebenfalls kryptogener oder bekannter Herkunft sein, die durch Lues oder *Bothriocephalus latus* verursachte perniziöse Anämie ist auf Grund der einheitlichen klinischen und morphologischen Veränderungen ebensowohl als perniziöse Anämie zu betrachten, wie diejenigen Krankheitsbilder, deren Ursache unbekannt ist. Dem erworbenen Icterus haemolyticus steht die hämolytische, anhämo poetische Splenomegalie nahe, bei der eine Gelbsucht vorhanden ist; neben einer Milzvergrößerung und Blutarmut bleibt die Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen unverändert, das Blutbild und das Knochenmark zeigen eine Aplasie.

B. J., 34jähriger Patient, das erstemal am 24. II. 1927 auf die Klinik aufgenommen. Mutter an Herzleiden, Vater an Carcinom gestorben, 2 Geschwister, Frau und Kind gesund. In seiner Familie kein Ikterus vorgekommen. Seit 3 Monaten mangelhafte Eßlust. Unter dem rechten Rippenbogen heftige krampfartige Schmerzen, wobei der Harn dunkel wurde. Stuhlgang regelmäßig, keine Gelbsucht. Bei der Aufnahme ist der Kranke blaß. Der untere Pol der Milz ist bei

Inspiration palpabel. Die Leber ist nicht tastbar. Im Harn Urobilinogen. Faeces nicht acholisch. Blutbilirubin 0,36 mg%. Beim fraktionierten Probefrühstück sind die maximalen Werte der HCl- und Gesamtsäuretitationskurve 60—90. Röntgenuntersuchung des Magendarmschlauches und die Cholecystographie zeigen keine pathologischen Veränderungen. WaR. negativ. Blutbild: Rote Blutkörperchen 3 800 000, weiße 6000, Hämoglobin 72%, Färbeindex 0,9. Weißes Blutbild: Leukocyten 74%, Monocyten 2%, Lymphocyten 24%, keine Anisocytose und Poikilocytose. Blutplättchenzahl 296 000 (*Fonio*). Blutkörperchenresistenz 0,45 bis 0,34% NaCl. *Donath-Landsteiner*-Probe negativ. Der Kranke verläßt die Klinik auf eigenen Wunsch. Das zweitemal am 23. II. 1928 auf die Klinik aufgenommen. In der Zwischenzeit mit Arseneinspritzungen behandelt, er verspürte heftige, von den Mahlzeiten unabhängige Schmerzen in der Magen- und Lebergegend, einmal schmerzhaftes Erbrechen. Nach dem Schmerzanzfall immer mehrere Tage Mattigkeit und Abgeschlagenheit. Der Kranke blaß, Sclera subikterisch verfärbt. *Milz* überragt mit 2 Querfingern den Rippenbogen, *Leber* nicht tastbar. *Harn* mittlerweile dunkelgelb, in ihm Urobilin und Urobilinogen nachweisbar. Stuhl farbstoffreich. Duodenalsaft dunkelbraun. Blutbild: Rote Blutkörperchen 2 130 000, weiße 4100, Hämoglobin 40%, Färbeindex 0,95. In den gefärbten Präparaten 72% Leukocyten, 5% Monocyten, 23% Lymphocyten. Ausgesprochene Mikrocytose, Hypochromasie, mäßige Aniso- und Poikilocytose; kernhaltige rote Blutkörperchen und *Jolly*-Körper nicht nachweisbar. Mit Vitalfärbung kein Reticulocyt zu sehen. Bilirubingehalt des Blutes 18 mg%. Direkt: negativ. Blutkörperchenresistenz: 42—30% NaCl. Im Blut ist weder Iso- noch Aotohämolysin nachweisbar.

In der 4. Woche des Klinikaufenthaltes wurde nach heftigen Schmerzen in der Lebergegend der Urin rot, fleischsaftähnlich. Im Harn die Blutreaktion positiv, im Niederschlag keine roten Blutkörperchen nachweisbar, aber viele Hämoglobinkörnchen. Mit dem Spektroskop sowohl im Blut als auch im Urin reichlich Hämoglobin nachweisbar. Blutserum rötlich. Die Hämoglobinurieanfälle wiederholten sich noch 2mal, kehrten dann aber nicht wieder. Resistenzverminderung selbst am gewaschenen roten Blutkörperchen während des Anfalles nicht nachweisbar, ebensowenig Autoagglutination. Zahl der roten Blutkörperchen nach dem Hämoglobinurieanfall 1 870 000, Hämoglobin 37%, Färbeindex 1. Zunahme der Gelbsucht. Während 2 Monate dauernder Beobachtung 2mal Nasenbluten. Während seines Klinikaufenthaltes öfters Klagen über Schmerzen in der Leber- und Milzgegend; bei diesen Gelegenheiten erhöhte sich seine Temperatur mehrmals über 38°. Neben einem hohen Bilirubingehalt des Blutes, 2,8 mg%, beständige Urobilinurie. Blutbild: Rote Blutkörperchen 1 620 000, Hämoglobin 30%, Färbeindex 0,94. In den gefärbten Präparaten Mikrocytose, mäßige Aniso- und Poikilocytose, keine kernhaltigen roten Blutkörperchen. Gerinnungszeit 10 Minuten, Blutungsdauer 13 Minuten. *Donath-Landsteiner*-Probe: negativ. Weder Autoagglutination noch erhöhte mechanische Hinfälligkeit der roten Blutkörperchen nachweisbar. WaR. wiederholt negativ. Blutkörperchenresistenz 0,43 bis 0,32% NaCl. *Milz* überragte um 5 Querfinger den Rippenbogen. Auf Grund dieser Befunde ließen wir die Entmilzung ausführen.

Zeitpunkt	Rote Blutkörperchen	Normoblast	Reticulocyten
18. V.	1 600 000	Entmilzung, 500 ccm.	
		Bluttransfusion	
20. V.	2 020 000	2%	4%
24. V.	1 980 000	4%	10%
28. V.	2 310 000	3%	12%
2. VI.	2 500 000	5%	15%
6. VI.	2 980 000	6%	19%

Am 6. VI. klagte der Patient über Brechreiz, erbrach auch einige Male, Puls beschleunigt, Bauch aufgetrieben, Tod nach 2 Tagen unter peritonealen Symptomen.

Leichenbefund: Magerer kräftiger Mann. Im Milzbett ausgedehnte Verwachsungen zwischen großem Netz und den Bauchorganen der Umgebung. In der Bauchhöhle 1,5 l trübes blutiges Exsudat, Darmschlingen durch dünne Fibrinbeläge verklebt. In der linken *Lungenschlagader* kleinfingerdicker Embolus, Lunge etwas aufgebläht, ödematös. Vena pancreaticolienalis (vom Operationsfelde bis zur Pfortader), in ihrem ganzen Verlaufe mit festhaftendem geschichteten Thrombus ausgefüllt. *Pfortader* ebenfalls thrombosiert, bis zu ihren kleinsten Leberästen. *Obere Gekröseblutader* ebenfalls mit Thromben ausgefüllt, Schleimhaut der entsprechenden Darmabschnitte blutüberfüllt, ödematös geschwollen. *Nieren* mittelgroß, die Hilusgefäße sind zwar frei, die kleineren Blutaderäste aber in der geschilderten Weise thrombosiert. Nierensubstanz brüchig, Zeichnung verwaschen, fahl, rostbraun, blutarm. *Leber* von mittlerer Größe, brüchig, ihre Zeichnung verwaschen, fahlgelbbraun. Oberschenkelmarkknochen Fettmark.

Die herausgenommene Milz sehr vergrößert, 720 g, $18 \times 11 \times 5$ cm. Kapsel straff gespannt, gleichmäßig verdickt, weißlich durchscheinend. Milzsubstanz äußerst weich, auffallend blutreich, dunkelrot. An der Schnittfläche die Zeichnung der Trabekel und der Follikel nicht zu unterscheiden, von der Schnittfläche eine weiche dunkelrote blutreiche Masse abstreifbar.

Laut den Ergebnissen der Obduktion war die Todesursache die ausgedehnte Pfortaderthrombose bzw. die von dieser bewirkte Darmnekrose und Bauchfellentzündung. Die Pfortaderthrombose nahm ihren Ausgang vom sonst per primam intentionem geheilten Operationsfeld.

Die *mikroskopische Untersuchung* nahmen wir mit besonderer Rücksicht auf die Vertreter des reticuloendothelialen Apparates vor, namentlich auf die Milz, Knochenmark und Leber. Die genaue Untersuchung der Nieren erachten wir wegen den Hämaturieanfällen für angebracht.

In *Ausstrichpräparaten von Knochenmark* zellige Gebilde nur vereinzelt nachweisbar. In den meisten Gesichtsfeldern mit *Giemsa-Färbung* blaßlila gefärbte homogene Plasmamassen, mit vereinzelt roten Blutkörperchen. Myeloblasten und Normoblasten in noch geringerer Anzahl vorhanden. In den *Schnittpräparaten* des Knochenmarkes ist der Befund mit diesen Angaben übereinstimmend, namentlich ist das Knochenmark zellarm, fettreich, zwischen den den Fettzellen entsprechenden Lücken ist die spärliche gleichmäßig verteilte zellige Substanz gelagert. Neben den verhältnismäßig reichlicheren roten Blutkörperchen finden wir nur hie und da vereinzelte Myelocyten, Myeloblasten oder Normoblasten. Es sind zahlreiche Gesichtsfelder vorhanden, wo kernhaltige Blutkörperchen überhaupt nicht nachweisbar sind. Megakaryocyten fehlen vollkommen. Hämösiderose weder mit den gewöhnlichen Färbungen noch mit der Berlinerblau- und *Turnbullblau*-Reaktion nachweisbar.

In den aus den *Plattenknochen* bereiteten *Ausstrichpräparaten*, namentlich aus den Rippen hergestellten Ausstrichen fanden wir viel reichlichere zellige Gebilde, neben Erythrocyten Normoblasten, Myeloblasten und Myelocyten mit verschiedenen Granulationen; ihre Zahl erreicht aber auch hier nicht die unter normalen Verhältnissen beobachtete Zahl. Das Knochenmark der platten Knochen ist beim Erwachsenen immer zellreicher als das Mark der Röhrenknochen; die regressiven Veränderungen sind deshalb weniger ausgesprochen.

Milzlymphknoten weder an Zahl, noch Form und Größe und Aufbau verändert. In der Pulpa am auffälligsten die partielle Verdrängung der Sinus. Diese sind an meisten Stellen leer, während das zwischen den Sinus gelegene Gewebe an manchen Stellen, namentlich dort, wo die Sinus verdrängt erscheinen, reichlich rote Blutkörperchen enthält. Die fleckenweise angeordnete Blutfülle des Milzgewebes am ausgesprochensten in den dicht unter der Milzkapsel gelegenen Gebieten. Hier auch kleinere Blutaustritte. Der Umstand, daß wir bei der makroskopischen Beschreibung von enormer Blutfülle gesprochen haben, und daß bei der mikroskopischen Untersuchung nur an umschriebenen Stellen der oberflächlichen Milzschichten ein Blutraichum gefunden wurde, findet darin seine Erklärung, daß das Blut während und nach der Entmilzung zum Teil ausgeflossen ist. In den mit der *Dominici*-Färbung behandelten Schnitten ist in sehr charak-

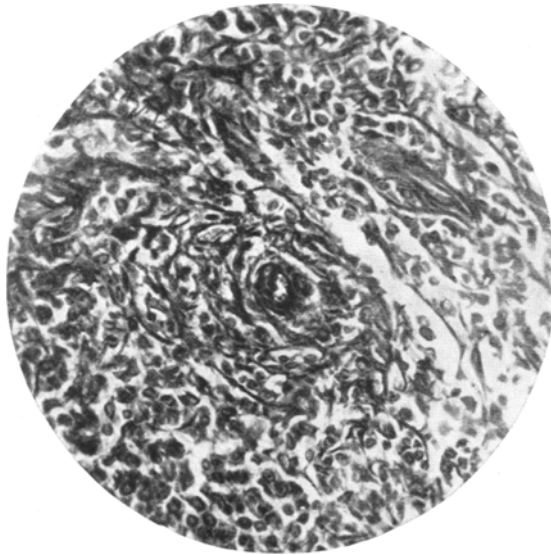


Abb. 1. Arterie einer Milzfollikel mit Weigerts Elastica und Lithiumcarmin gefärbt. Auffaserung der Adventitia, blutige Infiltration derselben. Etwa 200fache Vergrößerung. Mikrophotogramm

teristischer Weise eine starke Blutfülle des lockeren perivaskulären Bindegewebes der mittelstarken Arterien nachweisbar, ähnlich wie es *Eppinger* erwähnt. Das elastische Gewebe der Knötchenarterien an manchen Stellen deutlich aufgelockert, zwischen den aufgelockerten und aufgefaserten elastischen Fasern reichlich rote Blutkörperchen nachweisbar (s. Abb. 1), jedoch weder an diesen Stellen, noch in den Trabekeln und im subkapsulären Milzgewebe konnten wir eine Hämosiderose nachweisen, obwohl nach den Angaben von *Eppinger* eine ganz frisch zubereitete Schwefelammoniumlösung zur *Turnbull*blau-Reaktion verwendet wurde. Das Pulpagewebe ist ödematös durchtränkt, und das geronnene Serum zeigt eine feinfaserige Zeichnung, die mit der Bindegewebszellen der Stützsubstanz Bindegewebe nachahmen könnte; wie wir uns aber mit den *van Gieson*- und *Mallory*-Färbungen überzeugen könnten, konnte von einer Bindegewebsvermehrung in der Milz keine Rede sein.

Die Pfortaderäste der *Leber* sind bis zu ihren kleinsten Ästen thrombosiert, sonst ist in der *Leber* nichts Pathologisches nachweisbar. Die mäßig erweiterten

Capillaren enthalten eine unveränderte Endothelauskleidung, die Leberzellenbalken sind regelrecht aufgebaut. Blutfarbstoff ist auch hier mit keiner Methode nachweisbar gewesen, an manchen Stellen sahen wir zwischen den Leberzellenbälkchen einige kleine gelbbraune Gallenfarbstoffbröckel.

Die *Niere* zeigt in äußerst charakteristischer Weise die mehrfache Hämoglobinurie. In der sonst unveränderten Nierensubstanz enthält das Epithel der gewundenen Harnkanälchen in sehr großer Menge ein zum Teil feinkörniges, zum Teil grobkörniges eisenhaltiges Pigment, die Berlinerblau-Reaktion ergab ein stark positives Resultat, mit der *Turnbull*-Reaktion war Hämosiderin in noch

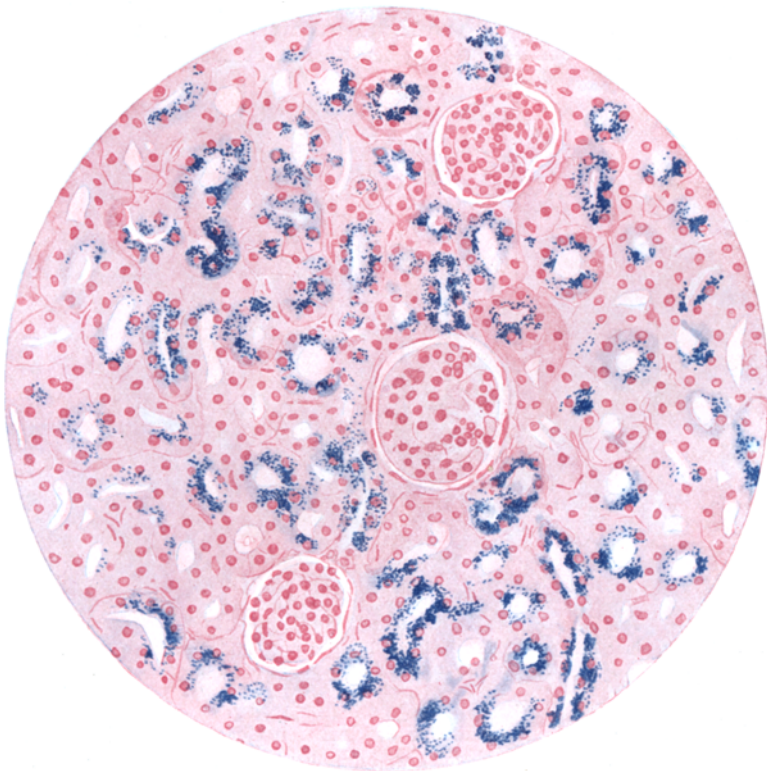


Abb. 2. Niere. Berliner Blau-Reaktion, Lithiumcarmin-Färbung. Die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen enthalten reichlich zum Teil feinkörniges, zum Teil grobkörniges eisenhaltiges Pigment. Zeiss Okular 10 \times , Objektiv 20 \times . Aquarell.

größerer Menge nachweisbar (s. Abb. 2). Nach *Lubarsch* kann das Eisenpigment in der Niere an dreierlei Ablagerungsstätten gefunden werden: 1. in den Epithelien der Harnkanälchen und in deren Lichtung, 2. in den *Malpighischen* Körperchen und in der *Bowmannschen* Kapsel, 3. im Stützgewebe der Niere. In unserem Fall ist das Hämosiderin ausschließlich in den Kanälchenepithelien gefunden worden, weder in den Glomerulis, noch im Stützgewebe konnten wir eisenhaltiges Pigment nachweisen. Dieser Umstand stimmt mit den Angaben von *Lubarsch* überein, namentlich fand er diese Lokalisation der Pigmentablagerung in erster Linie bei perniziöser Anämie und anderen mit Hämolyse einhergehenden Krankheiten.

Während er aber im fast ganzen Kanalsystem das Pigment vorfand, ebensowohl in den geraden wie in den gewundenen, konnten wir Hämosiderin nur in den gewundenen Kanälchen nachweisen. Dieser Umstand könnte vielleicht für die genauere Bestimmung der Ausscheidungsstätte des Hämoglobins und der hämoglobinogenen Pigmente von Bedeutung sein.

Auf Grund des histologischen und makroskopischen Befundes können wir feststellen, daß morphologisch die Veränderungen in der Aplasie des zelligen Knochenmarkes und in einer Milzvergrößerung bestanden; histologisch war eine fleckenweise angeordnete, besonders in den subkapsulären Milzgebieten lokalisierte Pulpahyperämie mit kleineren Blutungen nachweisbar, zum Teil war auch eine mäßige Auflockerung und Auffaserung des elastischen Gewebes der kleineren Arterien nachweisbar gewesen, mit blutiger Infiltration ihrer Wandung. Von den übrigen Veränderungen, die im Schrifttum zusammenhängend, besonders bei *Eppinger*, *Lubarsch* und bei *Entz* behandelt sind, konnten wir keine nachweisen. So haben wir keine Verdrängung des lymphoiden Gewebes seitens der Pulpa (*Michels*, *Vaquez* et *Aubertin*), keine hyaline Entartung der Arterienwände (*Giuzetti*), Hämosiderose in der Wandung der Trabekelarterien und im subkapsulären Gewebe, keine stärkere Gefäßveränderungen usw. Nichtsdestoweniger müssen wir jedoch unseren Fall trotz der spärlichen morphologischen Befunde für eine hämolytische Splenomegalie halten, denn *Naegeli* und in der letzten Zeit *Lubarsch* betonen ausdrücklich, daß das histologische Bild des hämolytischen Ikterus keineswegs ein einheitliches ist. Obwohl sie einige von den oben geschilderten Veränderungen in manchen Fällen gefunden haben, war in manchen Fällen gar keine Veränderung nachweisbar. So untersuchte *Lubarsch* z. B. über ein Dutzend Fälle von einwandfreiem Ikterus haemolyticus, die übermäßige Blutfülle fand er aber nur in 5 Milzen.

Die klinischen Angaben zusammengefaßt, sehen wir, daß neben ständiger Gelbsucht ohne Hautjucken, Bradykardie und hämorrhagischer Diathese der Bilirubingehalt des Blutes stark vermehrt war, es war ohne Bilirubinurie eine ständige Urobilinurie vorhanden, der Stuhl war nicht acholisch, sondern enthielt noch mehr Farbstoff als sonst. Die Milz wurde nach jedem Anfall größer und größer. Die hochgradige Blutarmut war von aplastischem Charakter, kernhaltige rote Blutkörperchen und Reticulocyten konnten wir nicht nachweisen. In den gefärbten Präparaten war eine Mikrocytose, Hypochromasie und eine mäßige Aniso- und Poikilocytose zu sehen. Färbindex unter 1. Der Magensaft enthielt freie Salzsäure, keine Glossitis. Keine Abweichung in der Blutkörperchenresistenz, nur das erste Mal standen die Grenzwerte der Resistenz (Unterschied zwischen beginnender und vollständiger Hämolyse) etwas näher als in der Norm zueinander.

Der Mangel der Resistenzverminderung, der aplastische Charakter der Anämie stimmten vollständig mit dem von *Banti* Splenomegalia haemolytica anhaemopoetica genannten Krankheitsbilde überein. Es ist nur fraglich, ob wir es als selbständiges Krankheitsbild, oder als atypische Form des erworbenen Icterus haemolyticus auffassen dürfen? Seitdem nämlich *Hayem* bzw. *Widal* und seine Schüler *Abrami* und *Brulé* den erworbenen Icterus haemolyticus als selbständige Krankheit beschrieben haben, hat man zahlreiche Fälle ohne Resistenzverminderung veröffentlicht (*Lommel*, *Bittorf*, *Garhardt*, *Gänsler*, *Kozitschek* usw.).

Die Ursache der Resistenzverminderung kann keine Theorie der Pathogenese des Icterus haemolyticus genügend erklären, weder die Erkrankung der Milz (*Minkowsky*), noch der Leber (*Hayem*), noch des Blutes (*Chauffard*), noch die primäre Erkrankung des Knochenmarkes (*Naegeli*). Die allgemein bekannte Theorie von *Eppinger* spricht der Milz eine aktiv hämolytische Wirkung zu, die im Icterus haemolyticus noch stark zunimmt. Infolge der Hypersplenie zerfallen die roten Blutkörperchen nur zum Teil in der Milz, ihre völlige Bearbeitung zu Bilirubin besorgen die *Kupfferschen* Zellen der Leber. *Eppinger* betont, daß die splenohepatische Theorie mit allem in Einklang gebracht werden kann, die Resistenzverminderung kann er aber auch nicht erklären.

Die Resistenzverminderung der roten Blutkörperchen spricht *Chauffard* den Mikrocyten zu, deren Widerstandskraft kleiner ist, als die der Normocyten. *Naegeli* hält beim hämolytischen Ikterus die Resistenzverminderung für die primäre Veränderung, welche wegen angeborener Schwäche des Knochenmarkes entsteht. Er gibt aber keine Erklärung für diejenigen Fälle von hämolytischem Ikterus, wo man keine Resistenzverminderung beobachtet hat. Weiterhin kann die Resistenzverminderung keine Bedingung des gesteigerten Zerfalles der roten Blutkörperchen sein, da selbst bei der essentiellen Hämoglobinurie dieses Zeichen nur selten nachweisbar ist. *Gilbert*, *Achard*, *Vaquez* und *Aubertin* suchen die Ursache in der gesteigerten Hämolysinbildung der Milz, es ist aber bis jetzt mit Sicherheit kein Hämolysin nachweisbar gewesen, andererseits, wenn die Milz die Verminderung der osmotischen Resistenz der roten Blutkörperchen primärerweise hervorrufen würde, müßte nach der Entmilzung mit Verschwinden der Gelbsucht auch die Resistenzverminderung verschwinden, was nicht der Fall ist.

Die Verminderung der osmotischen Resistenz ist für den hämolytischen Ikterus nicht kennzeichnend, da er auch in anderen anämischen Erkrankungen vorkommt, so in der perniziösen Anämie, Schwangerschaftsanämie, Chlorose, Leukämie und nicht selten in hämorrhagischer Anämie. Außerdem ist das Verhalten der roten Blutkörperchen gegenüber von Kochsalzlösung kein Maßstab für ihre Resistenz oder Neigung

zur Hämolyse. Bei den verschiedenen mit Anämie einhergehenden Erkrankungen ist der Zerfall der roten Blutkörperchen ein gesteigerter, was wir aus der ständigen Urobilinurie und aus der hochgradigen Hämochromatose folgern können, ohne daß man die Verminderung der osmotischen Resistenz nachweisen könnte. Die Resistenzverminderung und die Widerstandskraft der roten Blutkörperchen gehen nicht immer parallel miteinander. Die Verminderung der osmotischen Resistenz ist keine unbedingte Ursache des hämolytischen Ikterus, da sie auch bei anderen Erkrankungen vorkommt, und im Schrifttum mehrere Fälle von hämolytischen Ikterus bekannt sind (s. oben), in welchen dieses Zeichen gefehlt hat. Die Resistenzverminderung ist nach *Meulengracht* eine sekundäre Erscheinung, und ihre Ursache wäre darin zu suchen, daß wegen des äußerst gesteigerten Blutkörperchenzerfalles auch das Knochenmark eine gesteigerte Tätigkeit ausübt und wegen der beschleunigten Regeneration weniger widerstandskräftige Zellen in die Blutbahn geschleudert werden. In einigen Fällen aber, in welchen das Knochenmark schon von jeher erschöpft oder unzulänglich ist, wie im Falle von *Banti* und in unserem Falle, dann werden Blutkörperchen mit gewöhnlicher oder gesteigerter Resistenz gebildet. Die osmotische und die vitale Resistenz (*Grawitz*) gehen nicht immer parallel einher, was auch die Hämoglobinurie unseres Kranken bezeugt.

Das Zeichen der gesteigerten Tätigkeit des Knochenmarkes beim hämolytischen Ikterus ist das rote Knochenmark der Röhrenknochen. Die Zeichen der gesteigerten Regeneration sind auch im Blutbilde sichtbar. In unserem Falle war sowohl das Blutbild als auch das Knochenmark aplastisch. Dieser Umstand macht es erforderlich, daß wir dies auch im Namen der Erkrankung zum Ausdruck bringen, wie es auch in der aregenerativen Form der Anämie üblich ist. Wir können sie nach *Banti* Splenomegalia haemolytica anhaemopoetica nennen, oder die mehr bekannte klinische Bezeichnung in Betracht gezogen Icterus haemolyticus aplasticus.

Wir wollen uns mit der paroxysmalen Hämoglobinurie separat befassen. Bei Individuen mit hämolytischer Konstitution, bei der perniziösen Anämie und beim hämolytischen Ikterus hat man vereinzelt Hämoglobinurie beobachten können (*R. Schmidt, Bettmann, Roth* u. a.). *Chauffard* und *Vincent* haben eine mit schwerem Ikterus einhergehende Anämie beschrieben, bei welcher von Zeit zu Zeit Hämoglobinurie aufgetreten ist; sie nannten die Krankheit „Ictère haemolysinique“. Neben einer mäßigen Resistenzverminderung konnten sie im Serum Iso- und Autohämolysine nachweisen. *Gilbert* und *Chabrol* haben bei einfachem acholurischem Ikterus Hämoglobinurie beobachtet, wenn der Körper mit kaltem Wasser in Berührung gekommen ist. Bei unserem Kranken war die osmotische Resistenz der roten Blutkörperchen eine regel-

mäßige gewesen, im Serum konnten wir selbst während des Hämoglobininuranfalles keine Auto- und Isohämoglobinsine nachweisen. Auf Einwirkung von Kälte trat keine Hämoglobinurie auf. Die *Donath-Landsteinersche* Probe fiel mehrmals negativ aus.

Die in Anfällen auftretende Hämoglobinurie erachten wir deshalb für äußerst wichtig, weil sie einen zweifellosen Beweis dafür liefert, daß selbst bei unveränderter osmotischer Resistenz der roten Blutkörperchen ihre vitale Resistenz beträchtlich vermindert sein kann, und der Blutkörperchenzerfall ein das normale mehrfach übertreffendes Maß nehmen kann. Beim erworbenen hämolytischen Ikterus ist die osmotische Resistenz der roten Blutkörperchen oft normal, man ist trotzdem nicht berechtigt, und es ist auch nicht erwünscht, daß wir das beschriebene Krankheitsbild leugnen, oder es zum Teil in die Gruppe der perniziösen Anämie einreihen, obwohl es nicht bestreitbar ist, daß wir bei perniziöser Anämie oft mehr oder minder hochgradige Gelbsucht beobachten können, auch Urobilinurie, erhöhter Blutbilirubingehalt können vorkommen, manchmal ist auch eine Milzschwellung vorhanden, und die Resistenz der roten Blutkörperchen ist vermindert. Auch bei der perniziösen Anämie ist es für die Milz charakteristisch, daß sie blutreich ist, und die roten Blutkörperchen zum großen Teil in der Pulpa zu finden sind; in beiden Krankheiten ist eine erhöhte Hämolyse vorhanden. Laut diesen besteht tatsächlich eine nahe Verwandtschaft zwischen den beiden Krankheitsbildern, es besteht aber andererseits ein wichtiger Unterschied zwischen ihnen, welcher sich in erster Linie und hauptsächlich in der Funktion des Knochenmarkes kundgibt. Während nämlich bei der perniziösen Anämie auf die schädigende Wirkung der erythropoetische Apparat megaloblastisch wird, es erscheinen Makro- und Megalocyten im peripheren Blutstrom, bleibt beim hämolytischen Ikterus die Erythropoese normoblastisch, der Blutstrom enthält Mikrocyten. Beim angeborenen hämolytischen Ikterus bildet das Knochenmark aus konstitutionellen Ursachen rote Blutkörperchen mit verminderter osmotischer Resistenz, beim erworbenen hämolytischen Ikterus sind die roten Blutkörperchen auf Grund von bekannten oder unbekannten Ursachen von verminderter Lebensfähigkeit. Wenn die Krankheitsursache das Knochenmark lähmt und es deshalb den gesteigerten Aufgaben nicht entsprechen kann, wird die Anämie schwer und aplastisch, es werden weniger, aber wahrscheinlich verhältnismäßig widerstandsfähigere rote Blutkörperchen gebildet. *Eppinger* weist bei jeder Gelegenheit darauf hin, daß vom Standpunkte der Blutkörperchenbildung und ihres Niederganges Knochenmark, Milz und Leber eine strenge Einheit bilden. Unser Fall weist auch auf diese strenge Einheit hin, und wenn wir in der Entstehung der perniziösen Anämie die gestörte Korrelation zwischen

Leber und Knochenmark in den Vordergrund stellen, so können wir beim hämolytischen Ikterus den Ausdruck der Korrelationsstörung von Milz und Knochenmark ansehen.

Schrifttum.

Achard, Soc. de Biol. **1912**, 72. — *Banti*, Semaine méd. **1913**. — *Bettmann*, Münch. med. Wschr. **1900**. — *Bittorf*, Verh. dtsh. Kongr. f. inn. Med. **1914**. — *Chauffard*, Semaine méd. **1907** u. **1908**. — *Chauffard et Vincent*, Semaine méd. **1909**. — *Eppinger*, Die hepatolienalen Erkrankungen. — *Entz*, Pathologie der Milz in ihrer chirurgischen Beziehung. Ref. am ungarischen Chirurgenkongreß, 1923. — *Günster*, Dtsch. Arch. klin. Med. **140**. — *Gerhardt*, Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **31**. — *Gilbert*, C. r. Soc. Biol. Paris **1912**, 73. — *Grawitz*, Klinische Pathologie des Blutes. — *Hayem*, Proc. méd. **1898**. — *Kozitschek*, Wien. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk. **1923**. — *Lommel*, Dtsch. Arch. klin. Med. **109**. — *Lubarsch*, Verh. dtsh. path. Ges. **1928** — Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie **6**, Tl. 1 und **1**, Tl. 2. — *Meulengracht*, Der chronisch hereditäre hämolytische Ikterus. 1921. — *Minkowsky*, Kongr. f. inn. Med. **1900**. — *Naegeli*, Blutkrankheiten. — *Roth*, Dtsch. Arch. klin. Med. **106**. — *Vaquez et Aubertin*, Arch. Mal. Coeur **1908**. — *Widal, Abrami et Brulé*, C. r. Soc. Biol. Paris **1908**.
