

(Aus dem Institut für Pathologische Anatomie der Kgl. Universität zu Mailand.  
Direktor: Prof. Dr. *Alberto Pepere*.)

## **Über einige Formen perniziöser Anämie mit bekannter Ätiologie.**

### **Anatomische und histoembryogenetische Beziehungen zum Morbus Biermer.**

Von

**Dr. Alfred Fontana** und **Dr. Karl Lageder,**  
Ordentlicher Assistent.      Freiwilliger Hilfsarbeiter.

Mit 10 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 27. Juli 1929.)*

In dem sehr ausgedehnten Kapitel der Anämien haben wir uns die Aufgabe gestellt, die Ätiologie und Pathogenese aller jener Formen zu untersuchen, die einen schweren Verlauf aufweisen und die früher in einem einzigen großen Kapitel zusammengefaßt wurden, im Kapitel der progressiven perniziösen Anämie. Doch das schon klassisch gewordene Beiwort progressiv, das man ihr gegeben hat, hat keine Daseinsberechtigung mehr, nicht nur, weil die Krankheit Pausen aufweisen kann, weil sie sich bessern und auch ausheilen kann, sondern weil die Prognose, soviel uns scheint, durch das Attribut progressiv schon genügend berücksichtigt ist.

Wir übergangen in der Behandlung dieses Argumentes alles, was einzig die Klinik interessiert, wie wir es auch unterlassen, die vielen schon bekannten Theorien anzuführen, besonders was einige noch sehr umstrittene Fragen der Hämatologie betrifft. Alles, was uns überflüssig schien, haben wir weggelassen, während wir trachteten, bei allen jenen Problemen, die aus nächster Nähe die von uns gestellten Aufgaben betreffen, uns in den engsten Grenzen der Pathologischen Anatomie zu halten.

Die Behandlung von 5 Fällen verdient insofern ein gewisses Interesse, da die Auswahl nicht aus den gewöhnlichen Formen, die dem Kliniker und pathologischen Anatomen begegnen, getroffen worden ist, sondern sich auf Fälle erstreckt, die ein besonderes Interesse haben und dies von verschiedenen Gesichtspunkten aus, zumal sie unter den verschiedensten Diagnosen auf den Seziertisch gekommen sind. Wir wollten uns über die verschiedenen Meinungsverschiedenheiten, die

da bestehen, und vor allem darüber Rechenschaft geben, ob es, wenn man von einem klinisch-morphologischen Gesichtspunkt ausgeht, noch möglich ist, die perniziosiformen Anämien von den anderen wahren perniziösen Anämien abzutrennen, und ob wir diesen letzteren immer die Bezeichnung kryptogenetisch beilegen müssen, nur weil es nicht gelingt, ein kausales Moment zu erweisen. Wir wollten nur wenige Probleme berücksichtigen, sonst wäre das Gebiet für uns zu weit geworden, da man beim Kapitel der Anämien ganz allgemein wieder damit beginnen müßte, festere Grundlagen zu schaffen.

Vor allem, was verstehen wir unter perniziöser Anämie? Hier beginnen schon Schwierigkeiten, da wir gerade in der Definition der Krankheit einen sehr dehnbaren Begriff ohne scharfe Grenzen ausgedrückt finden. Mit dem Namen Anämie bringen wir nur eine mehr oder weniger ausgedehnte Verminderung des Hämoglobins und der roten Blutkörperchen zum Ausdruck; das Beiwort „progressiv“ kennzeichnet nur ein Charakteristicum der Krankheit, nämlich den klinischen Verlauf. In derselben Schwierigkeit befinden sich auch die modernsten Autoren, die gleichfalls der Ansicht sind, daß es bei der mangelhaften Kenntnis, die wir über die eigentliche Ursache der Krankheit besitzen, schwierig ist, eine bestimmte und sichere Definition zu geben. Man ist in Zweifel (*Schauman* und *Saltzman*), ob die perniziöse Anämie als bestimmt abgegrenzte Krankheit oder als eine Gruppe von untereinander mehr oder weniger verwandten Krankheiten, als Symptomenkomplex oder als eine einheitliche Organläsion aufzufassen ist. Das ist der Hauptgrund, weshalb einige Fragen der Klassifikation und der Nomenklatur heute sehr umstritten sind.

So teilen einige Autoren die Anämien je nach der Schwere, die sie aufweisen, in leichte, mittelschwere, schwere und schwerste ein. Andere teilen sie ein in primäre und sekundäre, je nachdem die Ursache bekannt ist oder nicht. Andere wieder in Anämien, bedingt durch Untergang und Anämien bedingt durch insuffiziente Bildung roter Blutkörperchen. Endlich teilt eine deutsche Schule die Anämien ein in solche mit Erythroblastose nach embryonalem und in solche mit Erythroblastose nach postembryonalem Typus.

Um noch weiter zu zeigen, in wie verschiedener Art und Weise die Einteilung der Anämien vorgenommen wird, bringen wir 2 Klassifikationen, die kürzlich *Cesa-Bianchi* und *Hirschfeld* angenommen haben. In seinen Vorlesungen teilt *Cesa-Bianchi*, indem er eine Klassifizierung hauptsächlich zu didaktischen Zwecken vornimmt, die Anämien ein in essentielle Anämien (Syndrome, bei denen das Symptom Anämie den dominierenden Faktor für die ganze Dauer der Krankheit darstellt, ungeachtet der Ursache und Schwere) und in sekundäre Anämien (Syndrome, bei denen die Anämie nur ein Symptom bedeutet und bei denen die Ursache gewöhnlich bekannt ist). Zu den essentiellen Formen rechnet er die Chlorose, die aplastische Anämie, und die Gruppe der chronischen hämolytischen Anämien (progressive perniziöse Anämie, hämolytischer, splenomegalischer Ikterus usw.). Zu den sekundären Formen zählt er die posthämorrhagischen Anämien, die Anämien infolge von akuten und chronischen Infektionen, von Vergiftungen, von Tumoren und Kachexie, von Helminthiasis usw. *Hirschfeld* hingegen teilt die Anämien ein in hypochrome oder einfache, zu denen er außer den Anämien, die im Verlauf oder im Gefolge von Infektionskrankheiten auftreten, außer den hämotoxischen, den hämolytischen, den hämorrhagischen Anämien, außer den Anämien bei malignen Tumoren auch die Chlorose und den hämolytischen Ikterus zählt; und in hyperchrome Anämien von perniziösem Typus, zu denen er die Biermersche

Anämie, die Schwangerschaftsanämien, die syphilitische, die Bothriocephalus-anämie sowie alle hyperchromen Anämien anderweitiger Ätiologie rechnet. Die große Verschiedenheit dieser Klassifikation ist dadurch bedingt, daß die verschiedenen Autoren nur ein prädominierendes charakteristisches Merkmal dieser Krankheitssynonyme in Betracht gezogen haben: die bekannte oder unbekannte Ätiologie, den Verlauf, die Hämolyse, die Hyperchromie, den Regenerationstypus usw.

*Addison* (1855) und *Biermer* (1868—1871) haben durch die Symptomatologie und den Sektionsbefund der von ihnen beobachteten Fälle die besondere und eigene Form der Anämie ins Licht gerückt. Spätere hämatologische Beobachtungen von *Ehrlich* haben mit größerer Genauigkeit das typische Blutbild festgelegt, das durch lange Zeit hindurch für die Differenzierung der perniziösen Anämien von allen anderen anämischen Zuständen als unerläßlich galt. Aber als man sah, daß andere Krankheiten, wie die Leukämie, der hämolytische Ikterus, die splenomegalische Kinderanämie, die Knochencarcinose und mehrere andere ein der perniziösen Anämie oft sehr ähnliches Blutbild aufweisen können, hat man wieder das klinische Bild und den Verlauf der Krankheit gebührend gewürdigt.

Bei den verschiedenen, heute bekannten ätiologischen Momenten, die alle zu einem einzigen klinischen und hämatologischen Bild der perniziösen Anämie führen können, weiß man mit der Trennung der sog. primären (kryptogenetischen) perniziösen Anämien von den sekundären nichts mehr anzufangen. Ja, *Pappenheim* sowohl wie *Zadek* haben den Morbus Biermer als einen klinischen Begriff betrachtet, der von der perniziösen Anämie als einem hämatologischen Begriff auseinandergehalten werden muß. Nach der Ansicht *Pappenheims* gibt es keine primäre Anämie, sondern jede perniziöse Anämie, wie alle sekundären, ist sekundär und primär hämotoxisch; daher sind die beiden Krankheiten, von vielen Gesichtspunkten aus betrachtet, dasselbe Ding, nur daß der perniziösen Anämie ein weiterer Begriff zugrunde zu legen ist, während in der Biermerschen Form nur eine besondere Manifestation dieses Begriffes zum Ausdruck kommt.

Aber bei den modernen anatomischen und hämatologischen Kenntnissen halten wir es nicht für gut jene Formen als ein eigenes Kapitel abzutrennen, bei denen die Ätiologie uns nicht bekannt ist. Gegenwärtig herrscht der weitere Begriff vor, nämlich, daß die perniziöse Anämie keine ätiologische Einheit darstellt, und die Zahl derer ist groß, welche sie als pathogenetische Einheit oder als Symptomenkomplex betrachten. Täglich sieht man wie die Grenzen der perniziösen Anämie sich immer mehr erweitern und man versteht eigentlich nicht recht, warum einige schwere Hämopathien noch immer den Namen perniziosiforme Anämien führen.

Diese Vorstellung beginnt wieder in etlichen klinischen und hämatologischen Schulen Eingang zu finden. In der Tat schlägt *Greppi* in Italien erst vor 2 Jahren vor, bei allen jenen infektiösen Hämopathien, die das klinische und hämatologische Bild des Morbus Biermer wiedergeben, ohne weiteres die Diagnose perniziöse Anämie zu stellen, insofern die Zeichen der speziellen Krankheitsursache nichts Gegenteiliges aussagen können. Derselbe Autor bemerkt mit Recht, daß die Physiognomie der Krankheit in einigen ihrer Merkmale von denen von *Biermer*, *Hayem* und *Ehrlich* beschriebenen abweicht. Er meint: „Die große Mehrzahl der Fälle offenbart sich heute in älteren Individuen gegen 50 Jahre, mit immer deutlicherer Tendenz gegen das Alter; die Krankheit ist nie von Fieber begleitet, wenn nicht unbeständige Nebenmomente im Spiele sind. Der Beginn ist schleichend, der Verlauf ziemlich langsam und träge mit nicht seltenen Remissionen.“ Auch die hämatologische Symptomatologie, klassisch zu *Ehrlichs* Zeiten, ist tiefgreifenden Veränderungen unterworfen worden; ja sogar der Färbe-

index über eins und die Megaloblastose werden für die Diagnose der perniziösen Anämie nicht mehr als unbedingt unerlässlich angesehen. Und wir sehen wie man in der Klinik bei jenen schweren Formen, die in bezug auf Verlauf und Symptomatologie atypisch und unregelmäßig sich gestalten, zum Zwecke einer exakten Diagnose immer größeren Wert auf den histologisch-pathologischen Befund legt, indem man zur Biopsie von Knochenmark und Milz schreitet.

Da wir in den Fällen, die wir nun beschreiben wollen, einen ätiologischen Faktor als sehr wahrscheinlich nachweisen und pathologisch-anatomische Veränderungen, die mit denen beim Morbus Biermer beschriebenen vollkommen übereinstimmen, demonstrieren werden, schien es uns, bei Anwendung eines klinisch-anatomischen Kriteriums nicht richtig, alle jene Fälle aus dem Kapitel der perniziösen Anämien auszuschließen, für die es ein mutmaßliches oder nachweisbares ätiologisches Moment gibt. Als Beispiel zitieren wir die Bothriocephalus-anämie. So ist unsere Aufmerksamkeit vorzüglich darauf gerichtet, zu untersuchen, in welchen Grenzen der Begriff der perniziösen Anämie zu halten sei. Dabei wäre eine ätiologische Klassifizierung zweckentsprechender, aber das ist leider in der Mehrzahl der Fälle nicht möglich.

Der Zweck der Arbeit ist nicht neue Klassifizierungen vorzuschlagen, sondern vielmehr folgender:

1. Einen fast sicheren ätiologischen Faktor nachzuweisen;
2. die von uns beschriebenen Formen und jene Formen des Morbus Biermer, die als klassisch gelten, einer morphologischen und histologisch-anatomischen, vergleichenden Prüfung zu unterziehen;
3. einigen sehr umstrittenen und wenig bekannten histopathologischen Bildern eine Deutung zu geben.

Wir beginnen vorerst mit der Diskussion unserer Fälle.

Bei der Bezeichnung der unreifen Blutzellen haben wir die schon seit längerem übliche Bezeichnung von *Ferrata* benutzt.

Wie ersichtlich, entspricht unser Hämocytoblast dem Lymphoidocyten von *Pappenheim*, dem Myeloblasten und Lymphoblasten von *Naegeli*, der Hämatogonie von *Sabrazés*; der Myeloblast entspricht dem Leukoblasten von *Pappenheim* und dem unreifen Myelocyten von *Naegeli*; der Lymphoblast dem großen Lymphocyten von *Pappenheim* und dem Lymphoblasten mit Zeichen der Differenzierung gegen den Lymphocyten, wie ihn *Naegeli* beschrieb.

Was unseren Begriff der Myelose im allgemeinen und den der erythrämschen Myelose im besonderen anlangt, wie in anderen Fragen der von uns benützten Nomenklatur, verweisen wir den Leser auf die Bibliographie.

#### *Fall 1.*

R. V., 59 Jahre, Sektion am 29. III. 1926. Klinische Diagnose: Perniziöse, progressive Anämie in einem Luetiker.

*Anamnese:* Blennorrhagie und scheinbar Syphilis im Alter von 20 Jahren. Nichts Besonderes bis zu 56 Jahren. Die Krankheit beginnt mit Gelenk-, Muskel- und Knochenschmerzen und leichtem Ikterus, die jeder Kur trotzen. Nach 2 Jahren

wird der Kranke von äußerster Schwäche befallen; rasche und progressive Abmagerung, Asthenie, Verdauungsstörungen. Patient kommt in die Klinik mit Dyspnoe und schwer anämischem Zustande; man macht eine Bluttransfusion, die kein Resultat zeitigt. Der Patient stirbt an Herzkollaps nach ungefähr 1 Woche.

Wa.R. und Sachs-Georgi positiv.

Blutuntersuchung: Rote Blutkörperchen 600 000, weiße Blutkörperchen 3400, Hämoglobin 20 %, Färbeindex 1,6. Leukocytenformel: Neutrophile 67 %, Eosinophile 0, Basophile 0, Lymphocyten 21 %, Monocyten 12 %.

Anisocytose und Poikilocytose der roten Blutkörperchen, Megalocyten im Kreislauf, keine unreifen Formen der megaloblastischen und erythroblastischen Reihe; Thrombopenie, granulo-filamentöse Reaktion positiv.

Urobilin . . . . .	1:32
Sterkobilin . . . . .	1:1200

*Sektionsbefund* (gekürzt): (Prot.-Nr. 718.) Extreme Blässe der Haut und der Schleimhäute; zahlreiche hämorrhagische Suffusionen in Form von Petechien auf der Vorderarmgegend. Ödem und Herde hypostatischer Bronchopneumonie in den Unterlappen. Herz vergrößert, teilweise erweitert und schlaff, mit Vermehrung des subepikardialen Fettes und einigen Verdickungszonen von sehnig-glänzendem Aussehen. Linke Ventrikelhöhle erweitert, mit weiblichen, subendokardialen Feldern in Zickzackform, besonders in der Gegend der Papillarmuskeln. Linkes Atrium und die rechten Höhlen erweitert. Myokard von diffus getigertem Aussehen. Milz um das Doppelte vergrößert, von weicher Konsistenz und mit chronischer Perisplenitis; das Balkenwerk der Pulpa vermehrt, Pulpa von dunkler Färbung. Leber ist mäßig vergrößert, Siderosis. Nieren mit perikapsulärem Lipom, subkapsuläre narbige Einziehungen, ungleiche Verminderung der beiden Substanzen, blasse Farben, Degeneration des Parenchyms.

Ausgesprochene Anämie der übrigen Eingeweide.

Sternal- und Costalmark intensiv rot; Femuralmark gelbrot.

*Anatomische Diagnose:* Allgemeine Anämie in Individuum mit schwerer Aortitis und Periaortitis luetica. Leichte, siderotische Leberschwellung; Milzschwellung und Perisplenitis. Atheromasie der Aorta, Arteriosklerose der Nieren mit Anämie und Nephrose. Hypostatische Bronchopneumonie, Herzerweiterung und diffuse Tigerung des Myokards, in Individuum mit Polysarcie.

*Histologische Befunde: Costalmark* (Ausstrichpräparate): Die Ausstrichpräparate zeigen eine deutliche Proliferation der zelligen Elemente, die fast nur ein einziges System betrifft, nämlich das erythropoietische. An dieser Zellhyperplasie beteiligen sich hauptsächlich 2 Zelltypen: Basophile und orthochromatische Erythroblasten in Form dichter Nester und polychromatophile und orthochromatische Megaloblasten von deutlicher histioider Abstammung. Außerdem finden sich zahlreiche Zellen vom Typus der primären Wanderzelle, mit zartem, lamellenartigem und vakuolisiertem Protoplasma, mit einem netzförmigen Kern, der feine, ziemlich dichte Maschen aufweist; außerdem finden sich Elemente, welche die verschiedenen Entwicklungsphasen von den primären Wanderzellen zur megal- und erythroblastischen Serie darstellen. Aplasie des Systems der Knochenmarksriesenzellen; spärliche Plasmazellen und Elemente, die sich in verschiedener Phase karyokinetischer Teilung befinden. Spärliche Metamyelocyten und Myelocyten. Milz mit fibröser Verdickung der Kapsel und intensiver Stase; Milzsinus erweitert und voll von roten Blutkörperchen, leichte Vermehrung des Reticulums; Verdickung der Stränge, welche mit reticuloendothelialen und fibroblastischen Elementen ausgekleidet sind; Anwesenheit von Makrophagen. Den Pulpa- und den Follikel-elementen sind Erythroblasten und Hämo-histioblasten beigemischt. Die Follikel

sind atrophisch, Sklerose der Trabekel und des Gefäßsystems; die zentralen Follikelarterien weisen Proliferation der Intima auf. Sehr mäßige Hämosiderose; Pigmentphagocytose von seiten der Makrophagen und der Pulpazellen.

*Leber:* mit fettiger, zentrolobulärer, herdförmiger Degeneration. Blut- und Gallenstauung; in Form kleiner Anhäufungen (10—15 Elemente) bemerkt man erythropoietische Herde teils perivaskulär, teils zwischen die Zellreihen gelagert; Vermehrung der Kupfferschen Sternzellen. Sehr starke Hämosiderose (Methode Turnbull); das Eisenpigment infarziert zum großen Teil das Protoplasma der Leberzellen, während die Kupfferschen Zellen sich weniger an der Phagocytose beteiligen.

*Nieren* mit schwerer Beteiligung der Epithelien der Tubuli; Tubuli vollgestopft mit Eiweiß, Glomeruli gesund mit kleinen Eiweißmengen, untermischt mit roten Blutkörperchen; im Kapselraum leichte Verdickung der inneren Kapsel; das System der mittleren und großen Gefäße fast unbeteiligt. Den bemerkenswertesten pathologischen Befund, außer der Nephrose, stellen die kleinen aber zahlreichen hämorrhagischen Herde dar, die überall, sei es in dem Mark, sei es in der Rindenzone im interstitiellen Gewebe zwischen den Tubuli und um die Glomeruli herum zu finden sind.

*Herz:* Im Bindegewebsreticulum Anwesenheit von epikardialem Fett; Fehlen einer histiocytären Reaktion; im Endokard ausgedehnte Zonen fettiger Degeneration, die sich tief ins Innere der Muskelfasern hinein erstrecken; außerdem Fragmentatio cordis, leichte perivaskuläre Sklerose, stärkere Sklerose in der Gegend der Spitze der Papillarmuskeln.

*Aorta* mit leichter Sklerose der Intima, mit Auffaserung der elastischen und der Bindegewebslamellen unter der Intima, mit Erweiterung der interlamellären Lymphräume, diffuser fettiger Degeneration der inneren Schicht der Media, keine Verkalkungsherde. Diesem arteriosklerotischen Prozesse von mittlerer Stärke gesellt sich ein äußerst aktiver und ausgedehnter granulomatöser Prozeß bei, der die Intima verschont; die Adventitia wird an allen Stellen durchsetzt, während der Prozeß in der Media älteren Datums und in einer verschiedenen Heilungsphase sich zu befinden scheint. Tendenz zu narbigen, sternförmigen Bildungen mit sklerotischen Zonen und stellenweise parvi- und plasmacelluläre Infiltrate. Die Gummata sind hauptsächlich an den Grenzen zwischen Media und Adventitia verbreitet, wo das syphilitische Granulom manschettenförmig die Arterie zu umgreifen scheint. Neubildung kleiner Gefäße, perivaskuläre Infiltrate und mesoendoarterielle Proliferation der Vasa vasorum. Auch im lockeren periaortitiellen Gewebe finden sich ansehnliche gummöse Bildungen.

In dem eben von uns beschriebenen Fall ist die klinische Diagnose einer perniziösen Anämie inluetischem Individuum durch den Obduktions- und den mikroskopischen Befund vollauf bestätigt worden. Hämatologisch ein Typus einer hyperchromen Anämie, mit hohem Färbindex (1,6), mit unaufhaltbarem, tödlichem Verlauf. Eine reichliche Bluttransfusion in den letzten Tagen praktiziert, hat den ungünstigen Verlauf der Krankheit nicht im mindesten beeinflußt. Die roten Blutkörperchen waren an Zahl stark vermindert (600000), wie man es nur selten in den sog. kryptogenetischen Formen antrifft. Der Hämoglobingehalt war stark herabgesetzt (20), und gleichzeitig bestand eine starke Leukopenie (3400 w. Bl.) ohne Vermehrung der Eosinophilen. Die deutliche Anisocytose und Poikilocytose der roten Blutkörperchen,

die hyperchrom sind, die Gegenwart der granulo-filamentösen Reaktion und der Megalocyten im Kreislauf bestätigten noch mehr eine Diagnose der perniziösen Anämie, die sich gegen die aplastische Form hin entwickelte; die Untersuchung des Knochenmarks hingegen, das aktiv funktionierte, sprach, wie das oft in ähnlichen Fällen vorkommt, für eine pseudoaplastische Form.

Pathologisch-anatomisch Leber- und Milzschwellung, das Knochenmark, aktivtätig, schwere, fettige Degeneration des Myokards (Tigerung des Herzens), Nephrose, universelle Anämie aller Eingeweide, mit stark verminderter Blutmenge.

Histopathologisch sehr deutliche Veränderungen des erythropoietischen Systems, im Sinne einer Erythro- und Megaloblastose, dessen Elemente größtenteils zweifellos histioider Abstammung sind. Paralyse des megakaryopoietischen Systems und spärliche Proliferation von unreifen Zellen der weißen Reihe; fettige Degeneration des Myokards; Nephrose, Entstehung kleiner erythropoietischer Herde von embryonalem Typus in der Milz und in der Leber; evidente Hämosiderose, besonders im letztgenannten Organ, wo auch das Kupffersche System hyperplasiert; Atrophie der Milzfollikel.

An der Diagnose der perniziösen Anämie besteht wohl kein Zweifel. Die klinische Symptomatologie (wachsgelbe Blässe, Dispnoe, Asthenie, fortschreitende Abmagerung usw.) bestätigen die Laboratoriumsbefunde.

Die wichtigste Frage, die sich uns aufdrängt, war die, das ätiologische Moment zu ermitteln. Aus den anamnestischen Daten entnehmen wir, daß der Kranke mit 20 Jahren wahrscheinlich eineluetische Infektion erlitt. Die WaR. (einige Tage vor dem Tode ausgeführt) war leicht positiv (+). Die Nekroskopie und die histopathologische Untersuchung brachte eine Aortenlues an den Tag, und zwar von solcher Stärke, wie wir sie nur selten antreffen.

Gewiß, die Tatsache, eine viscerele Lues gefunden zu haben, sei sie auch noch so florid, kann allein nicht mit Sicherheit für eine Beziehung von Ursache und Wirkung sprechen. Eben deswegen bemerken wir, daß nur eine genaue und geduldige Anamnese uns oft den richtigen Weg weisen kann. Unserem Patienten ging es gut bis ins Alter von 56 Jahren; dann begannen plötzlich die ersten Gelenk-, Knochen- und Muskelschmerzen, die jeder Kur Widerstand leisteten (eine spezifische, antiluetische Behandlung wurde jedoch nie vorgenommen). Erst mit 58 Jahren, und zwar ein Jahr vor dem Tode, brach eine schwere Form von Anämie aus, deren klinische und hämatologische Merkmale wir eben beschrieben haben.

Uns drängt sich nun also die Hypothese als wahrscheinlich auf, daß eine ätiologische Beziehung zwischen den beiden Krankheitsformen

wirklich existieren könne. Einen derartigen Zusammenhang wollten wir schon deswegen klären, da wir weder klinischer- noch pathologisch-anatomischerseits eine Lücke offenlassen wollten. Wir haben die Frage ziemlich erschöpfend an Hand anderer Fälle ähnlicher Art studiert, die von anderen Autoren beschrieben worden sind. Diese haben, wie wir weiter unten ausführlicher zeigen werden, oft einen Zusammenhang der beiden Krankheitsformen festzustellen oder einen solchen auszuschließen versucht, indem sie sich dabei lediglich auf die Wirkung der antisypilitischen Therapie oder auf anatomische Beziehungen und klinische Daten beriefen, die häufig mangelhaft gesammelt und wenig demonstrativ waren.

In alten wie in modernen Lehrbüchern der Pathologie und Hämatologie finden wir häufig die syphilitische perniziöse Anämie in einem eigenen Paragraphen getrennt behandelt, und zwar als eine Unterart der Anämien mit perniziösem Verlauf oder der hyperchromen Anämien (*Hirschfeld*). Dieser Autor faßt als Unterart auch die progressive perniziöse Anämie von Biermer, die perniziöse Schwangerschaftsanämie, die Bothriocephalus-Anämie und die hyperchromen Anämien anderweitiger Ätiologie (hämolytischer Ikterus, Malaria, chronische Bleivergiftung, Bauchtumoren, Sprue usw.) auf.

Eine Klassifizierung der Anämien in hyperchrome scheint uns sehr relativ, insofern, als diese Klassifizierung, die sich nur auf ein einziges hämatologisches Kriterium (Farbeindex über oder unter eins) stützt, auch einer klinischen Diagnose weder genügen kann noch darf. Wir müssen die verschiedenen Formen schwerer Anämien mit progressivem Verlauf vielmehr als einen anatomisch-histologischen Komplex betrachten, oder als ein klinisches und hämatologisches Symptomenbild ansehen, dessen ätiologisches Moment allerverschiedenster Natur sein kann. Aus einigen Überlegungen heraus, die wir bei Behandlung der Pathogenese dieses komplizierten Krankheitsbildes anstellen werden, scheint es uns nicht berechtigt, eine scharfe Trennung zwischen jenen Formen vorzunehmen, die kryptogenetisch genannt werden, weil uns heute noch das „Primum movens“ entgeht, und jenen anderen, bei denen man mit Sicherheit eine toxische, infektiöse, parasitäre oder dyskrasische Ätiologie nachweisen kann. Alles Formen, die sich im Verlauf und in der klinischen Symptomatologie sehr ähnlich sind, ebenso im Blutbild und in den pathologisch-anatomischen Veränderungen. Die Verschiedenheiten des Verlaufes, des Auftretens der Symptomatologie usw. sind hingegen einzig und allein eng mit dem hämotoxischen und konstitutionellen Faktor verknüpft. Dieser hängt mit dem individuellen Wesen direkt zusammen, weshalb die zerstörenden und reparatorischen Prozesse in ihrer Stärke voneinander verschieden sind.

Jedweglicher Klassifizierung, die sich auf das Überwiegen ätiologischer, symptomatologischer, therapeutischer Angaben, oder nur makro-



skopischer pathologisch-anatomischer Veränderungen (über den Wert der histopathologischen Veränderungen kommen wir noch öfters zu sprechen) stützt, sind wir abgeneigt, da nach unserer Ansicht im Kapitel der schweren Anämien mit progressivem Verlauf, diese Kriterien allein nicht ausreichen, scharf abgegrenzte Krankheitsbilder zu charakterisieren.

Nach unserer Ansicht also ist die Ätiologie der perniziösen Anämie mannigfach, und die Syphilis spielt manchmal ihre Rolle, wie wir es bei der Beschreibung und Besprechung unseres Falles zeigen. Wir glauben auch nicht an die äußerste Seltenheit dieser kausalen Beziehung zwischen den beiden Krankheitsformen, so daß vielleicht der Fall von *Ausderau*, den er unter der Anleitung *Naegelis* in seiner Dissertation ausführlich beschrieben hat, in der Literatur der einzige wäre.

Die Ansichten der verschiedenen Autoren, welche sich mit diesem Argumente befaßten, sind sehr verschieden. *Ceconi* nahm schon beim Italienischen Kongreß für interne Medizin, Turin 1911, die nicht ganz neue Ansicht *Pappenheims* an, den Begriff der idiopathischen perniziösen Anämie zu verwerfen und alle Fälle als sekundär anzusehen, wohl aber sie von den einfachen Anämien zu trennen. Während er in Fällen von malignen Tumoren und Syphilis das Vorhandensein eines hämatologischen Blutbefundes, der in allem und jedem dem der perniziösen Anämie gleicht, nicht leugnet, drückt er den Zweifel aus, ob es sich nicht vielmehr um ein zufälliges Zusammentreffen, als um eine klare und deutliche Beziehung von Ursache und Wirkung handle; und dies wegen der äußersten Seltenheit der perniziösen Anämie im Vergleich zu der anderen so weit verbreiteten Krankheitsform.

*Ferrata* schließt die Möglichkeit nicht aus, daß die perniziöse Anämie auch durch Syphilis verursacht werden kann, aber er fügt hinzu, daß man die absolute Seltenheit dieser Beziehung anerkennen müsse. Er nimmt somit die Meinung der Syphilisforscher an, welche übereinstimmend behaupten, daß die Luiker mit schwerer Anämie nur ganz selten eine perniziöse, anämische Form aufweisen. Derselbe Autor zitiert als wenig wahrscheinlich jene Fälle, die *Mueller*, *Roth*, *Labbe*, *Sabrazes* und *Sauvage* anbringen und in denen es sich um Frauen mit frisch erworbener Syphilis, kombiniert mit Schwangerschaft, handelt. Gewiß in diesen Fällen können wir nicht mit Genauigkeit abschätzen, welche Rolle die Lues und welche die Schwangerschaft als ätiologischer oder prädisponierender Faktor spielt. Auch müssen wir anerkennen, daß die Lues nur sehr schwerlich in ihren primären und sekundären Erscheinungen eine schwere Anämie von perniziösem Typus erzeugt; eine solche ist vielmehr in direkter Abhängigkeit von den Spät- und tertiären Formen.

*Dionisi* ist der Ansicht, daß der Syphilis die Bedeutung einer dem Ausbruch der Krankheit günstigen Bedingung zukommt, wenn eine besondere Disposition dazu vorhanden ist, indem er meint, daß es, bei der großen Verbreitung der Syphilis, möglich sei, daß diese manchmal mit der perniziösen Anämie zufällig zusammentreffen kann.

Niemand wird leugnen wollen, daß fast alle Formen von Lues, die unbeobachtet und daher ohne Kur verlaufen, von einer einfachen oder hypochromen Anämie begleitet sind. Ebenso daß es zwischen diesen und den seltenen Anämien, die alle Merkmale der

Biermerschen perniziösen Anämie aufweisen, viele Übergangsformen und unvollständig entwickelte Bilder perniziöser Anämie gibt, sei es im klinischen, sei es im hämatologischen Sinne (Färbeindex kaum über eins, aber deutliche Veränderungen der roten Blutkörperchen usw.). Wir beobachten zwischen den einfachen und den sekundären, perniziösen, syphilitischen Anämien mannigfache Übergangsformen, seien sie nur graduelle oder konstitutionell bedingte im Sinne von *Schauman* und *Salzman*. Den Grund für die Seltenheit des gemeinsamen Auftretens der beiden Krankheiten können wir nur in Beziehung zum hämotoxischen Moment erblicken, das bei der Syphilis nicht jene schweren und intensiven Grade wie in der Schwangerschaft oder bei Störungen und Infektionen des Verdauungsapparates usw. erreicht.

Da es sehr wahrscheinlich ist, daß in der Mehrzahl der Fälle eine alte Lues zufällig mit der perniziösen Anämie zusammenfällt, wollen wir nicht, und wir stimmen darin mit *Hirschfeld* überein, übertreiben, wie es die Franzosen tun, wenn sie jede perniziöse Anämie mit positiver WaR. für syphilitischer Natur halten. Nur wenn die Beziehungen zwischen Ursache und Wirkung eindeutig sind (anamnestische, serologische, zytologische, histopathologische Daten, therapeutische Daten sind nach unserer Ansicht weniger sicher), können wir mit Sicherheit behaupten, es mit einer jener Formen bekannter Ätiologie zu tun zu haben, in denen eine vorsichtig durchgeführte spezifische Behandlung, verbunden mit einer Allgemeinkur, die überraschendsten Resultate zeitigen kann.

*Ausderau* unterbreitet in seiner Arbeit (1906) in kritischer Form alle Fälle, die seit 1870 für perniziöse Anämien angesehen worden sind (*Eichhorst, Krebs, Laache, v. Noorden, Bruhn, Faber, Billings, Grawitz, Nauer, Cabot, Ehrlich*), und in denen man durch die Anamnese, durch die klinische Beobachtung, durch den pathologisch-anatomischen Befund eine überstandene Lues nachweisen konnte. Während derselbe Autor der Ansicht ist, daß ein Übergang der einfachen luischen Anämie zur perniziösen Form durchaus nicht erwiesen ist, verweist er auf den großen Gegensatz, den man in den Anämien heredo-luischer Kinder antrifft, bei denen die Blutveränderungen die allerschwersten sind, und zwar mit Rückkehr der Erythropoiese zum embryonalen Typus. Während also bei den Kindern sehr leicht eine Anämie mit perniziösem Verlauf im Gefolge einer konstitutionellen Syphilis auftritt, kommt dies bei den Erwachsenen nur in einer sehr kleinen Zahl der Fälle vor. Mit einer guten Kasuistik hat uns *Hoff* bereichert, der in Übereinstimmung mit seinem Lehrer *Hoppe-Seyler* meint, daß man sich leicht vorstellen kann, daß die Syphilis, wie sie in vorgeschrittenen Stadien die Leber und die Milz schädigt, so auch zu Schädigungen des Blutes und der blutbereitenden Organe führt. Er berichtet über 3 Fälle schwerer Anämien mit syphilitischen Symptomen, bei denen ein Fall die Merkmale einer einfachen Anämie, aber mit schwerem Verlauf und mit zahlreichen Megalocyten aufwies. Weiters berichtet er über 6 andere Fälle perniziöser Anämie in syphilitischen Individuen. Dieser Autor betont den kausalen Zusammenhang zwischen Syphilis und der perniziösen Anämie. Die Lues setze die Widerstandsfähigkeit der blutbereitenden Organe herab oder führe zu pathologischen Veränderungen der Darmwand.

*Weichsel* hingegen glaubt, daß man der Disposition dabei eine größere Bedeutung zuerkennen müsse insofern, als die Syphilis nur zu disponierenden Zuständen führe, die diese Krankheit begünstigen. Er zitiert bei Besprechung der familiären Disposition, den sehr interessanten Fall, dem *Klein* begegnete (Bruder und Schwester sterben an perniziöser Anämie, ein 3. Familienmitglied erkrankt an Syphilis und sofort darauf an perniziöser Anämie). *Klein* selbst mißt der Syphilis nur die Bedeutung eines auslösenden Momentes bei, das nur dort seine Wirksamkeit entfaltet, wo *a priori* eine Disposition vorhanden ist.

Und während die Fälle, die *Mueller*, *v. Noorden*, *Grawitz* usw. anführen, nur wenig überzeugend sind, so sind dies mehr die Fälle von *Laache*, *Roth*, *Labbe*, *Sabrazes* und *Blumenthal*. Auch die von *Sahli* und *Gram* beschriebenen Fälle gleichen nicht völlig dem Falle von *Ausderau-Naegeli*. *Gram* habe mit einer antisyphilitischen Kur die Heilung der perniziösen Anämie erzielt, während die Arsenkur keinen Erfolg zeitigte.

Bei der Besprechung der Ätiologie der Krankheit berichtet *Oestreich* in seiner Kasuistik über 2 Fälle, in denen die Lues eine gewisse Rolle spielt: eine Patientin erkrankt 2 Jahre vor dem Ausbruch des klinisch-hämatologischen Bildes der perniziösen Anämie, an Lues; eine andere Patientin hatte häufige Fehlgeburten; die WaR. war in beiden Fällen negativ, aber die Salvarsankur brachte Besserung und Heilung.

Hier müssen wir uns fragen: Können wir nur lediglich auf Grund der Resultate der antisyphilitischen Therapie, wie es kürzlich *Lichtenstein*, *Schauman* und *Saltzman* wollten, einen engen ätiologischen Zusammenhang zwischen Syphilis und der perniziösen Anämie feststellen? Welche Bedeutung müssen wir der Veränderung der WaR. beimessen?

Daß eine dauernde oder nur vorübergehende Heilung der perniziösen Anämie durch die antiluetische Kur möglich ist, ist durch die Beobachtungen *Ausderaus* (dieluetische Infektion und die perniziöse Anämie können nicht bestritten werden, und durch eine Arsen-Quecksilberkur heilte der Patient und blieb durch 19 Jahre ohne Rezidiv), und jener von *Weichsel* (rasche Besserung durch Arsenobenzolkur, darauf Verschlechterung und Tod durch perniziöse Anämie) erwiesen worden.

Daß das Verhalten der WaR. verschieden sein kann, zeigen der Fall von *Ausderau*, bei dem, wie wir berichteten, der Patient zur Heilung kam, während die WaR. immer negativ war, und der Fall von *Roth*, der mit der Quecksilberkur allein die Heilung des Kranken (Sinken des colorimetrischen Index, Verschwinden der Megalocyten usw.) erzielte, während die WaR. positiv blieb, ein Zeichen, daß Lues noch existierte. Aber mit Recht fügt der Autor hinzu, daß es mit der Quecksilberkur häufig nur gelingt, die klinischen Erscheinungen der Lues zu beseitigen. Daß schließlich mit der antisyphilitischen Behandlung nicht alle Formen syphilitischer Anämie heilen müssen, können wir uns sehr leicht aus einem sehr einfachen Einwand erklären, den *Hoff* an *Winterfeld* richtet, indem er sagt, daß die antiluetische Behandlung bei *Tabes dorsalis* oft kein Resultat gibt.

Der Einfluß der antiluetischen Behandlung auf die Anämien kann ohne Resultat bleiben, weil die Krankheit schon so sehr fortgeschritten sein kann (*Hirschfeld*), daß wir, trotz der Beseitigung der Syphilis, keinen normalen Typus der Blutregeneration mehr erreichen können. Wir sind der Ansicht, daß in einigen Fällen eine sehr energische Kur das Krankheitsbild verschlimmern kann. Ein Zustand von Nephrose, Leberdysfunktion (fettiger Degeneration usw.), ein degenerativer Zustand des Herzmuskels, die starke Hämolyse verbunden mit fortschreitender Aplasie der hämopoietischen Organe (das war in unserem Kranken der Fall), sind keine günstigen Bedingungen, um die stark giftige Wirkung der Quecksilber- und Arsenpräparate ertragen zu können. In unserem Falle hat die

Bluttransfusion, man kann wohl sagen, nicht geschadet; eine antisypilitische Behandlung hätte vielleicht in den letzten Stadien den Zustand des Kranken verschlechtert. Wir dürfen also den Behandlungsergebnissen nicht immer einen positiven Wert beilegen.

Nach unseren Ausführungen kommen wir unschwer zum Schlusse, daß wir alle jene Fälle als perniziöse Anämien syphilitischer Ursache betrachten müssen, bei denen man einen engen, kausalen Zusammenhang zwischen den beiden Krankheiten erweisen kann. Unser Fall gehört sicher zu dieser Kategorie. Welche Rolle ferner die Syphilis beim Zustandekommen dieses komplizierten Symptomenkomplexes spielt und wie sie ihre Wirkung entfaltet, darüber werden wir gelegentlich der Pathogenese sprechen.

#### *Fall 2.*

C. A., 67 Jahre, gestorben am 21. VII. 1927. Diagnose: Schwere aplastische Anämie.

*Anamnese:* Ein Bruder an Lungentuberkulose gestorben. Nichts Besonderes bis zu 64 Jahren. In diesem Zeitpunkt beginnt eine Pleuritis exsudativa links. Nach ca. 1 Jahre setzte ein fortschreitender Kräftezerfall ein, gefolgt von allgemeiner Schwäche, Atemnot bei Anstrengung, Gewichtsverminderung. Dann beginnt ein schwerer anämischer Zustand, die Haut wird beträchtlich blaß und zeigt strohgelbe Farbe; es erscheinen leichte Ödeme an den Fußgelenken, und während die Verdauung sich immer schwieriger gestaltet, leidet der Patient an saurem Aufstoßen und Stuhlverstopfung. Ziemlich reichliche Diurese. Keine Schmerzen, kein Fieber, kein Erbrechen.

Die objektive allgemeine Untersuchung ergibt spärliche Ernährung, teigiges Fettpolster, die Schleimhäute, soweit sichtbar, sind blutleer, strohgelbe Farbe der Haut. Außerdem Glossitis, Hypophyse an der rechten Lungenspitze mit blasen- und rauhen Atemgeräusch, gedämpfter Schall an der Basis beider Lungen, wo man Blasengeräusch und verminderte Verschieblichkeit der Lungenränder beobachtet. Herz zeigt normale Grenzen mit systolischem Geräusch an der Spitze. Die Leber überragt den Rippenbogen. Milz palpabel. Die Röntgenuntersuchung bestätigt die klinischen Ergebnisse. Röntgenuntersuchung des Magens ergibt Senkmagen mit trägen Kontraktionen.

*Verschiedene Laboratoriumsuntersuchungen.* Auswurf: Gegenwart von Kochschen Bacillen. WaR. und Sachs-Georgi negativ. Im Urin nichts Besonderes. Im Stuhl keine Parasiteneier, Blut vorhanden. Probemahlzeit: freie Salzsäure 0,40, Gesamtsäure 1,60, gebundenes Chlor 0,60, Gesamtchlor 4,0, Blut und Milchsäure fehlen. Blutuntersuchung am 22. IV. 1927: Erythrocyten 752000, Leukocyten 3000, Hämoglobin 20, Färbeindex 1,25; am 3. V. 1927: Erythrocyten 730000, Leukocyten 2200, Hämoglobin 15, Färbeindex 1,0. Leukocytenformel: Neutrophile 55%, Eosinophile 1%, Basophile 3%, Monocyten 18%, Lymphocyten 16%, Myelocyten 4%.

Sehr ausgesprochene Anisocytose und Poikilocytose, spärliche Megalocyten, hyperchrome Makrocyten und Mikrocyten vorhanden; granulo-filamentöse Reaktion positiv. Keine Normo- und Megaloblasten.

Während des Krankenlagers nimmt die Blässe immer mehr zu und es erscheint Lipothymie, Schwindel und allgemeines Schwächegefühl; zahlreiche kleine Drüsen erscheinen an der Schenkelbeugegegend. Einige Wochen vor dem Tode häufen sich die Schwindelanfälle und wegen der allgemeinen Schwäche kann sich der

Patient nicht mehr aufrecht halten. Zunge belegt und trocken. Hämorrhoiden, häufig blutend. Niemals Fieber.

*Anatomische Diagnose:* Pseudohypoplastische Anämie in altem Individuum mit chronischer fibröser Pleuritis; Sklerose beider Lungenspitzen mit umschriebenen Herden käsiger Tuberkulose und frischen Tuberkeln an der linken Lungenspitze. Obliteration der Perikardhöhle, durch überstandene Perikarditis hervorgerufen; Hypertrophie und fettige Degeneration des Herzens (getrigertes Herz); Muskatnußleber; Verhärtung und Anämie der Nieren; Femurmark gelb und Costalmark leicht funktionierend.

*Histologische Befunde:* Ausstriche des *Costalmarkes*. Auf den ersten Blick springt die Anwesenheit zahlreicher Riesenzellen in die Augen (vgl. Abb. 1), die

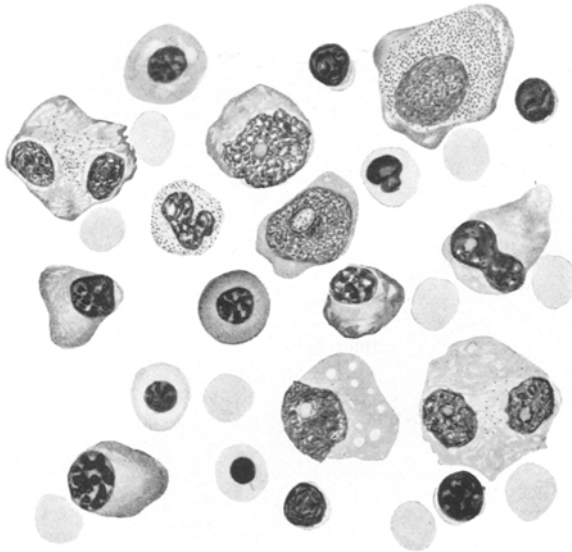


Abb. 1. Knochenmark-Ausstrich-Präparat. Anwesenheit spezieller Formen von pathologischen Megakaryocyten (kombiniertes Bild).

einen einzigen starken, runden zwei- und dreigeklappten Kern oder mehrere getrennte oder miteinander verschmolzene Kerne aufweisen und in denen wegen der offenbaren degenerativen Leichenveränderungen, die Chromatinmasse ihre frühere Struktur verloren hat. Das Protoplasma ist reichlich und oxyphil, im ganzen von einem leichten basophilen protoplasmatischen Hof umrandet. In der oxyphilen Zone begegnet man zahlreichen azurrophilen Körnern und Fäden. Zwischen den einkernigen Zelltypen, die großen Monocyten ähneln und den anderen mehrkernigen, die, wenn auch nicht in allen Einzelheiten, den Megakaryocyten gleichen, können wir verschiedene Übergangsformen in diversen Graden und Phasen der karyokinetischen Vermehrung verfolgen. Aus verschiedenen Überlegungen heraus und wegen der morphologischen Merkmale dieser Zellen, die wir niemals, auch nicht in den modernen hämatologischen Lehrbüchern, gefunden haben, sind wir zur Ansicht gekommen, daß es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um pathologische Megakaryocytenformen handelt, die ihren Ursprung, und zwar durch Kernteilung von den Hämohistioblasten nehmen und nicht durch Zusammenfluß und protoplasmatischer Verschmelzung mit darauffolgenden Kernvereinigung (Poly-

karyocyten und Megakaryocyten) von den Präpolykaryocyten abstammen. In den Ausstrichpräparaten sind auch reichliche reticulo-endotheliale Zellen vorhanden. Außerdem basophile Megaloblasten mit sehr zartem Kernchromatin, basophile Erythroblastennester, spärliche Plasmazellen (Abb. 2) und andere Elemente, die nur schwierig zu deuten sind. Anwesenheit nur ganz weniger Zellen der weißen Reihe, von myelocytärem Typus aber schlecht erkennbar.

*Milz:* Kapsel verdickt und fibrös, Gefäßsklerose und Sklerose der Trabekel; Fibroadenie, Follikel stark atrophisch, ziemlich alte Stauung, erhebliche Verdickung des Reticulums und Hyperplasie der Reticulumselemente, venöse Sinus größtenteils verengert, während sie in umschriebenen Zonen wegen stärkerer

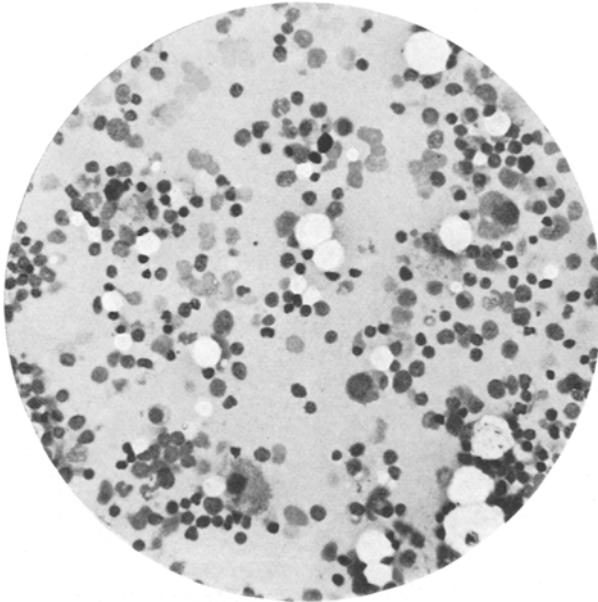


Abb. 2. Knochenmark-Ausstrich-Präparat. Die in der vorigen Abbildung wiedergegebenen Veränderungen sind auf größerer Strecke sichtbar.

Stauung erweitert sind; andere hingegen erscheinen durch rundliche Massen zerfallener roter Blutkörperchen wie thrombosiert. Mit der Methode nach *Turnbull* zeigt sich in ihnen starke Eisenreaktion. Pulpazellen sind spärlich vorhanden; reichlich hingegen die Fibroblasten, relativ spärlich die Plasmazellen. Zweierlei Zelltypen herrschen vor und sind überall anzutreffen, sei es in den Maschen des Reticulums, sei es als Zellen, die die Sinus auskleiden: 1. Zellen von mittlerer Größe mit reichlichem abgerundeten Protoplasma und mit Kernen, die bald eine einförmige Chromatinmasse, bald ein ziemlich dichtes Maschenwerk ohne Kernkörperchen aufweisen; 2. geräumige Zellen, 2- und 3mal so groß als die vorher erwähnten, mit unregelmäßigen Konturen, reichlichem Protoplasma und unregelmäßigem, bläschenförmigen, kernkörperchenhaltigen Kern. Ferner findet man noch einen Übergangszelltypus, in dem der Kern weniger unregelmäßig, fast rund ist und noch seine Kernkörperchen bewahrt, während das Protoplasma bis auf einen schmalen Hof reduziert ist und die Zelle sich abgerundet hat. Diese Zwischenform hat die protoplasmatischen Merkmale der 1. Gruppe und die Kernmerkmale der

zweiten. Genannte Elemente proliferieren hauptsächlich in den Maschen des Reticulums, durchsetzen aber schließlich auch die Follikel. Nach einem Vergleich, den wir mit den in den Strichpräparaten gefundenen Elementen angestellt haben, müssen wir sagen, daß diese verschiedenen Typen Erythroblasten entsprechen, die von Hämocytoblasten und Hämo-histioblasten abstammen.

*Leber:* weist mäßige, fettige und vakuoläre Degeneration auf; Blut- und Gallenstauung; keine Herde myeloider Metaplasie; beträchtliche Hyperplasie des Kupfferschen Systems, zahlreiche hämorrhagische Herde mit Zonen zentraler Nekrose. Überall verbreitete und intensive Hämosyderinreaktion, wobei das Eisenpigment in größerer Menge in den Leberzellen abgelagert ist, während das System der Kupfferschen Zellen nur spärliche phagocytaire Tätigkeit aufweist.

*Niere:* Einige Kolloidretentionscysten; umschriebene Zonen interstitieller Sklerose, mäßige Sklerose der mittleren Gefäße, leichter Zustand von trüber Schwellung des Epithels der Tubuli.

In diesem Falle wird sich die Erörterung in zwei Richtungen bewegen: in einer *diagnostischen* und in einer über Ursache und Entstehung. Die erstgenannte Diskussion wollen wir nur flüchtig streifen, weil wohl kein klinischer, pathologisch-anatomischer oder histologischer Einwand erhoben werden kann, nachdem wir in unzweideutiger und klarer Weise die Krankheitsform in das Kapitel der senilen Anämien mit perniziösem Verlauf (Individuum mit Polyserositis und aktiver Lungentuberkulose) einreihen können. Die zweite enthält Schwierigkeiten, die unüberwindlich scheinen. Aber nichtsdestoweniger schien es uns günstig, diesen Fall zu behandeln, den wir der Kritik unterbreiten, schon auch wegen der Aufforderung, die *Schauman* und *Saltzman* in dem Lehrbuch von *Schittenhelm* ergehen lassen, in dem sie es sehr nützlich finden, daß die viel umstrittene Frage der tuberkulösen Ätiologie der perniziösen Anämie ernstlich erörtert wurde.

Kein Fall unserer Kasuistik eignete sich so gut für die Annahme eines tuberkulösen Ursprungs der Anämie, als dieser eben dargelegte. Freilich ist dieser Fall nicht so demonstrativ als der vorhergehende; aber er hat doch viele gemeinsame Berührungspunkte, besonders was die zeitliche Folge der beiden Krankheitsformen betrifft. Handelt es sich nun um ein rein zufälliges Zusammentreffen oder stehen die Krankheiten in Beziehung der Ursache und Wirkung?

Gewiß liegt es uns ferne, eine starre und intransigente Haltung in einem oder im anderen Sinne einzunehmen, da uns auch keine experimentellen Ergebnisse in der Erkenntnis der Frage, ob der hämoxotische, spezifisch-tuberkulöse Faktor von selbst fähig ist, eine Anämie von solcher Schwere und mit Rückkehr der Erythropoiese ins Embryonale hervorrufen, zu Gebote stehen. Dies rechtfertigt auch das Alter des Patienten nicht, weil die der Tuberkulose seniler Individuen nachfolgende Anämie immer eine sekundäre, einfache Anämie ist. Die einzigen Tatsachen, die uns unterstützen, sind die anamnestischen Daten, die ihre volle pathologisch-anatomische Bestätigung gefunden

haben. Die Tatsache aber muß uns entmutigen, daß bei der großen Verbreitung dieser Krankheit die Zahl der Fälle, mit denen sich eine Anämie mit perniziösem Verlauf vereint, sehr klein ist. Ja, einzelne Autoren, wie wir noch später genauer aufführen werden, behaupten und suchen zu zeigen, daß die beiden Krankheitsformen miteinander unvereinbar sind. Aber viele behauptete und „erwiesene“ Tatsachen haben wiederum fallen müssen, wie z. B. die Unvereinbarkeit zwischen Tuberkulose und Neoplasma (*Centanni, Gaglia* u. a.).

In unserem Patienten, der bis ins hohe Alter sich der besten Gesundheit erfreute, ist eine beiderseitige Lungenspitzentuberkulose, eine Perikarditis und eine exsudative Pleuritis aufgetreten. Am Sezientisch finden wir eine geheilte Perikarditis und Pleuritis, Sklerose ausgedehnter Gebiete in den Oberlappen; ferner eine Lungentuberkulose, die jedoch nicht ganz erloschen und ausgeheilt ist, da sich ein teilweiser und aktiver Erguß rechtsseitig und käsige Herde mit frischer Tuberkelaussaat am linken Oberlappen vorfinden. Das anämische Syndrom hat sich erst sekundär dazugesellt und weist einen progressiven Verlauf auf. Derartige Fälle sind in der Literatur nicht leicht zu finden, und auch wir konnten in unserer Kasuistik kein besseres Beispiel für eine Demonstration der Beziehung von Ursache und Wirkung finden.

Eine gewisse Anzahl von Fällen perniziöser Anämie, die im Gefolge von Tuberkulose auftraten, sind beschrieben worden: In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um eine einfache oder miliare Lungentuberkulose, in anderen um eine tuberkulöse Polyserositis, um eine Tuberkulose der Nebennieren, um eine Caries des Hüftgelenkes. *Dionisi* meint zusammenfassend, daß man aus allen diesen Fällen keine Grundlage herausholen kann, um die Tuberkulose für den Ausbruch der perniziösen Anämie verantwortlich zu machen. Die beiden Krankheiten können im selben Individuum unabhängig voneinander verlaufen. Dieser berechtigten Behauptung *Dionisi*s müssen wir aber hinzufügen, daß man auch die anamnestischen Daten richtig bewerten müsse, wie auch in unserem Falle die Abwesenheit jeglicher leukopoietischer Reaktion bemerkenswert ist: Schwere Leukopenie (2200 weiße Blutkörperchen) im peripheren Blute, spärliche Leukocyten und Myelocyten im Knochenmark. Dieses Verhalten, das mit dem bei jedem infektiösen Prozesse gewöhnlich vorkommenden in scharfem Kontraste steht, zeigt, wie das tuberkulöse Gift auf einem disponierten Terrain den ganzen medullären Apparat, den leukopoietischen mitinbegriffen, schwer gestört hat.

Die Ansichten über die tuberkulöse perniziöse Anämie sind zum Unterschied von denen über die schweren syphilitischen und graviden Formen äußerst verschieden. Während der Italiener *Carpi*, auf dem Panamerikanischen Kongresse für Tuberkulose in Córdoba im Oktober 1927, mit der Demonstration von 2 Fällen, sich heftig für einen Zusammenhang der beiden Krankheiten eingesetzt hat, tut *Ferrata* davon in seinem Lehrbuch der Blutkrankheiten im Jahre 1923 kaum Erwähnung.

Unter deutschen Autoren zeigte sich *Roth* von dem Zusammenhange beider Krankheiten überzeugt; *Grenzel* hat zu einem eigenen Fall andere hauptsächlich von französischen Autoren veröffentlichte Fälle hinzugefügt und gesammelt.

*Lichtenstein* hat bei 10 Fällen von Tuberkulose verschiedener Organe mit



gleichzeitiger Biermerscher Anämie nur in 2 Fällen, unter dem Einfluß der Tuberkulose, eine Veränderung des klinischen und des Blutbildes sich entwickeln sehen: es handelt sich um Fälle typischer perniziöser Anämie, die, wegen der Entwicklung einer Lungentuberkulose eine vollständige Umwandlung des Blutbildes in das einer hypochromen Anämie erleiden. Das Bild des typischen Morbus Biermer kann sich nicht mehr ausbilden, sondern die Patienten sterben an einer schweren Anämie. Aber auch in unserem Falle ist der Färbeindex in 2 in der Zwischenzeit von 10 Tagen angestellten Blutprüfungen von 1,25 auf 1 gesunken, und wir wissen außerdem, wie die hämatologischen Merkmale im Verlaufe der Krankheit sich ändern können.

Sehr interessant ist ferner eine Beobachtung, die *Zadek* an einem Falle machte, wo der Morbus Biermer durch eine tuberkulöse Rippencaries niedergehalten wurde: Nach der Entfernung der Rippe nahm die Krankheit wieder ihren früheren Verlauf an, bis der Tod eintrat. Ähnlicher Art sind die Fälle von *Runeberg*, die *Rosenquist* veröffentlichte, wo sich Heilung der perniziösen Anämie in einem mit fortschreitender Lungentuberkulose behafteten Individuum einstellt. Hierher gehören auch die Fälle von *Lazarus*, *Bloch* und *Diabella*. Da diese Autoren eine Remission des schweren und progressiven anämischen Krankheitssyndroms beobachteten, während der Verlauf der Lungenaffektion unverändert blieb oder sich immer mehr verschlimmerte, behaupten sie, daß es sich um voneinander unabhängige Krankheiten handle.

Zusammenfassend können wir sagen, daß *Gulland* und *Goodall* an einen eher innigen Zusammenhang zwischen perniziöser Anämie und Tuberkulose glauben; an einen Antagonismus vielmehr als an eine Affinität glaubt *Diabella*, und *Lazarus* findet die Tatsache bemerkenswert, daß die perniziöse Anämie selten der Tuberkulose den Weg ebnet.

In diesem letzten Abschnitt scheint es uns nicht überflüssig, einer sehr lehrreichen Beobachtung *Schaumans* und *Saltzmans* Erwähnung zu tun, die ausgeheilte Bothriocephalusanämien betrifft. Von 13 Kranken mit Bothriocephalusanämie, die geheilt entlassen und auf längere Zeit beobachtet wurden, starben sechs an Tuberkulose (einer von diesen wurde auf Nierentuberkulose behandelt), ohne daß diese Kranken einen Rückfall der Anämie erlitten hätten.

Was das physiopathogenetische Moment der tuberkulösen Anämien anlangt, wurden besonders von der französischen Schule viele, aber wenig haltbare Hypothesen ins Feld geführt.

Wir erinnern nur an die Beiträge von *Landouzy* und *Gougerot*, *Macaigne* und *Pasteur*, *Vallery* und *Radot* (autolytisches und histolytisches Vermögen von seiten des Serums des Kranken, indirekte Erzeugung der Hämolysine durch die Milz und das hämopoietische Gewebe).

Wir sind eher derselben Ansicht wie *Carpi*, welcher in seinem erschöpfenden Referat auf dem Panamerikanischen Kongresse seine Ansicht in folgenden Worten zusammenfaßte: „Bei dem deutlich hämolytischen Charakter der tuberkulösen Infektion müssen wir bedenken, daß das hämopoietische System in einigen Fällen nicht nach der normalen hämoleukopoietischen Art reagiert, sondern unter Zeichen schwerer Kompromittierung und Erschöpfung seiner erythropoietischen Tätigkeit, so daß es schließlich zur Entstehung schwerer Hämopathien von perniziösem Typus kommt. Die tuberkulöse Infektion stellt sehr wohl einen ätiologisch-pathogenetischen Faktor der perniziösen Anämie dar, bei dem wir nicht so sehr die Intensität des infektiös-hämotoxischen Faktors beschuldigen dürfen als vielmehr die lange Dauer seiner Wirkung, seinen langsam fortschreitenden Charakter und den progressiven Zerfall der Abwehr- und reparatorischen Kräfte, wobei vielleicht die individuelle Veranlagung die Grundlage darstellt.“

*Fall 3.*

C. C., 28 Jahre. Nichts Besonderes in der Familien- und persönlichen Anamnese. Verheiratet sich mit 24 Jahren. 1. Schwangerschaft im Alter von 26 Jahren, die 2. Schwangerschaft nahm ihren Anfang im März 1926: ohne Unwohlsein, Erbrechen und Kopfschmerzen usw. Im 5. Monate stellt sich eine Anämie ein, die sich immer schwerer gestaltet; dann treten Asthenie, Schwindel, Ödeme an Gesicht, an den Lidern und an den Beinen auf. Patientin läßt sich am 29. IX. wegen ihres schweren anämischen Zustandes in die Klinik aufnehmen; nach 2 Monaten gebar sie im 8. Monat ein lebendes Kind.

Vor der Geburt Anwesenheit von Eiweiß ( $\frac{1}{2}\%$ ) und Zylinder.

*Blutuntersuchung:* rote Blutkörperchen 1000000, weiße Blutkörperchen 5000, Hämoglobin 30, Färbeindex 1,5.

Im Puerperium erscheinen am 6. Tage seröse blutige Lochien. Am 5. und 8. Tage leichtes Fieber ( $38^{\circ}$ ), rauhes Atemgeräusch an den Spitzen, rechts Bronchialatmen. Stirbt am 9. Tag an Bronchopneumonitis, Nephritis und Schwangerschaftsanämie.

Einen Tag vor dem Tode, im Urin: Eiweiß  $\frac{1}{2}\%$ ; granuliert Zylinder, Leukozyten und abgestoßene Zellen.

*Blutuntersuchung:* rote Blutkörperchen 990000, weiße 7000, Hämoglobin 16, Färbeindex 0,74.

Blutpräparate fehlen.

*Anatomische Diagnose:* Puerperale, septisch-nekrotische Endometritis; serofibrinöse Pachymeningitis; Purpura des Gehirns, des Epikards und der Blase. Schwere parenchymatöse Degeneration der Nieren und der Leber in einem Individuum mit chronisch-adhäsiver, deformierender Polyserositis und schwerer Schwangerschaftsanämie mit Milzhypertrophie und Reaktion des Knochenmarkes.

*Histologische Befunde. Knochenmark:* In den Ausstrichpräparaten des Oberschenkel-, Rippen- und Brustbeinmarkes bemerkt man unter den zahlreichen kernhaltigen, häufig schlecht erhaltene und daher schwer erkennbare Zellen, eine Wucherung, die zu zwei Drittel aus Zellen der weißen Reihe besteht (Metamyelocyten, Myelocyten und seltene Myeloblasten). Den Rest bilden unreife Zellen der roten Reihe, sei es von erythroblastischem Typus (Polychromatophile und Ortochromatische), sei es von megaloblastischem Typus (1—2 Elemente in jedem mikroskopischen Felde). — Außerdem sieht man hämohistioblastische Zellen und viele Übergangsformen, die dadurch charakterisiert sind, daß ihre Kern- und Plasmastruktur sich bald dem hämocytoblastischen Typus, bald dem erythro- und megaloblastischen Typus nähert. In den Ausstrichpräparaten keine Megakaryocyten, während in den Schnittpräparaten solche nur an umschriebenen Stellen zahlreicher sind, wie man es in den Leukämien findet. Aber es handelt sich fast durchwegs um reife und zugrunde gegangene Formen mit fehlenden Zeichen der Phagocytose.

*Milz* zeigt sehr starke Kongestion, die Sinus sind stark erweitert, dichte Anhäufungen von roten Blutkörperchen, Kompressionsatrophie der Follikel; die Lichtung der zentralen Follikelarterie ist wegen der Proliferation und Sklerose der Intima kaum durchgängig; Reticulum kaum sichtbar, Anwesenheit kleiner anämischer Infarkte, starke Hyperplasie der Pulpazellen auf weite Strecken, Hyperplasie der Sinusepithelien. Zwischen den Maschen der Stränge sieht man abgesonderte Gruppen voluminöser Zellen (Abb. 3), in denen die Kernmasse um vieles jene des Protoplasma übertrifft. Ferner Anwesenheit von großen runden Zellen, deren Kerne bläschenförmig sind und neben ziemlich dichten Chromatinmaschen meist große Kernkörperchen besitzen. Genannte Elemente, von denen einige sehr großen Megakaryocyten gleichen, sind isoliert oder in Reihen angeordnet; nur selten durchsetzen sie die Knötchen, wohl aber mischen sie sich

unter die Elemente der Pulpa und unterscheiden sich deutlich von erythroblastischen Herden. Außerdem spärliche Megakaryocyten, Myelocyten (Eosinophile in der Überzahl), zahlreiche Fibroblasten, besonders dort, wo das Reticulum dicht ist.

*Leber* mit fettiger Degeneration der Läppchen, die sich auch auf das Zentrum erstreckt; keine Stauung; Zustand trüber Schwellung, weshalb die Zellgrenzen undeutlich erscheinen; diffuse Herde myeloider Metaplasie zwischen den Leberzellsträngen, kein Eisenpigment.

*Nieren*: Die Nieren zeigen weder Zeichen vorangegangener noch aktiv entzündlicher Erscheinungen. Ein Zustand schwerer Degeneration der Tubuli, den man mit der Färbung nach Sudan III deutlich in Erscheinung bringen kann,

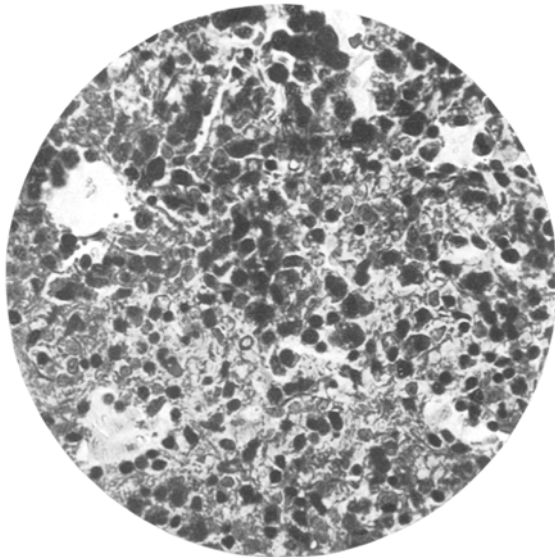


Abb. 3.

springt in die Augen. Die sehr ausgedehnte fettige Degeneration beschränkt sich nicht nur auf die Tubuli, sondern erstreckt sich auch auf die Glomeruli. Der größte Teil der Tubuli hat sein Epithel verloren; andere sind mit Epithelien im Zustand schwerer trüber Schwellung mit Kernschwund ausgekleidet. Die Lichtung der Tubuli ist vollgestopft mit Albumin und Zellzyclindern; kleine Eiweißmengen finden sich auch im Kapselraum der Glomeruli. Die Markgefäße gefüllt, die mittleren und großen Gefäße normal.

*Harte Hirnhaut*: weist serofibrinöse Schichtung auf.

*Gehirn*: In der Rinden- wie in der weißen Substanz Anwesenheit zahlreicher kleiner Blutungsherde von rundem oder sternförmigem Aussehen mit nekrotischem Zentrum und palisadenartiger Anordnung der Gliazellen. Im nekrotischen Zentrum bemerkt man keine Bakterien, ebenso fehlen entzündliche Erscheinungen an der Peripherie der hämorrhagischen Zonen.

Auch hier müssen wir uns die Frage vorlegen, die sich schon viele Autoren gestellt haben: handelt es sich um eine perniziöse Anämie

in der Schwangerschaft oder um eine perniziöse Schwangerschaftsanämie? Wegen der späten Aufnahme der Patientin in die Klinik konnte die Krankheit nicht in allen Erscheinungen verfolgt werden, wie auch in der letzten Zeit die Blutuntersuchungen unvollständig sind, insofern, als man das Blut morphologisch nicht untersucht hat. Wir wissen nur, daß die Zahl der roten Blutkörperchen und die Hämoglobinmenge einige Tage vor der Geburt stark vermindert waren, so daß dabei der erhöhte Färbeindex (1,5) für eine Anämie von hyperchromen Typus sprach. Da während des Wochenbettes eine septisch-nekrotische Endometritis sich dazu gesellte, sank der Färbeindex auf 0,74, während die r. Bl. sich ungefähr auf etwa einer Million hielten, während die w. Bl. an Zahl zunahmen (von 5000—7000).

Das verschiedene Verhalten der roten und weißen Blutkörperchen können wir uns erklären; in unserem Falle bedeutet das rasche Sinken des Färbeindex in einer Spanne von 10 Tagen eine Verschlimmerung der Anämie, während der Anstieg der Leukocytenzahl zunächst für eine Besserung der Krankheit sprechen konnte. Diese Erscheinung wurde von *v. Noorden* in der Schwangerschaftsanämie gut beleuchtet und wird „Blutkrise“ genannt. In unserem Falle ist aber die Vermehrung der weißen Blutkörperchen durchaus kein Ausdruck einer Besserung, sondern ist der Ausdruck der Reaktion auf den infektiösen Zustand, der vom puerperalen Uterus ausgegangen ist, und auf die Bronchopneumonie, die sich im Endstadium dazugesellt hat.

Wir konnten in diesem Falle zeigen, wie in verhältnismäßig kurzer Zeit eine hyperchrome Schwangerschaftsanämie sich zu einer typischen hypochromen Anämie entwickelte, während der Zustand der Anämie sich dabei verschlechterte (vgl. Fall von *Bertino* mit F.-Indices, die unabhängig von der Schwere des Syndroms zwischen 1,90 und 0,44 schwankten). Dies, um auf eine von uns schon früher dargelegte Auffassung hinzuweisen, nämlich, daß ein hämatologisches Symptom für sich allein für eine Klassifizierung der anämischen Syndrome immer ungenügend ist. Tatsächlich fehlt es nicht an Fällen typischer perniziöser Anämie mit F.-Ind. unter der Norm (*Ziegler, Ceconi, Morawitz, Mayer, Heinecke*).

Die anamnestischen Daten der Kranken schließen andere anämische Erscheinungen in der Jugend aus, und die erste Schwangerschaft wurde regelmäßig zu Ende geführt. Die Anämie mit perniziösem Verlauf erscheint im 5. Monat der zweiten Schwangerschaft, und zwar mit der symptomatologischen Triade, die von *Aubertin* beschrieben wurde: Schwäche, Dyspnoe, Ödem. *Aubertin* legt besonderen Wert auf das Erscheinen des Ödems, das bei der perniziösen Schwangerschaftsanämie in Gegensatz zu anderen Anämien häufig und heftig auftritt, so daß er es als wesentliches Symptom betrachtet. Bei unseren Kranken

aber hing die diffuse, ödematöse Konsistenz der ganzen Haut und besonders der vorderen Schienbeinengegend und der Malleolen nicht direkt von der Anämie allein ab, wie *Doluen*, *Voron*, *Vermelin*, *Beckmann*, *Aubertin* bemerken, sondern ist eher eine Folge der schweren Nierenaffektion und der Schwangerschaftsnephrose (Eiweiß  $\frac{1}{2}\%$ , Anwesenheit von Zylindern, schwere, fettige Degeneration der Tubuli und Glomeruli), die erst sekundär aufgetreten ist und also dem anämischen Syndrom nachgefolgt ist. Es ist gut, die zeitliche Aufeinanderfolge genau festzustellen, da wir wissen, daß viele die Neigung haben, der akuten Nephritis und der schweren Nephrose eine große Bedeutung in der Ätiologie der perniziösen Anämie einzuräumen.

In unserem Falle also handelt es sich um schwere Nephrose und Anämie, aber diese ging jener um einige Monate voraus. Die unvollständige morphologische Untersuchung der Blutausstriche macht nach unserer Ansicht die Diagnose der perniziösen Anämie nicht hinfällig, da wir diesem Mangel mit einer vollständigen histopathologischen Untersuchung nicht nur des Knochenmarkes, sondern auch der hämopoietischen Organe begegneten. Die Herde extramedullärer Myelose, die megaloblastische Reaktion des Knochenmarks, die Blutungen in der Blase, Epikard und Gehirn scheinen uns genügend zu sein, um eine typische, perniziöse Form der Anämie nicht von der Hand weisen zu können. In diesem Falle, im Gegensatz zu den anderen, interessierte es uns, die hämorrhagische Diathese hervorzuheben, die, wie wir wissen, oft die perniziöse Anämie begleitet. Während nach *Aubertin* die Blutungen in der Schwangerschaftsanämie auf ein Minimum reduziert sind (spärliche Epistaxis, selten Purpura), sind es hier die diffusen Blutungen in den Hirnhäuten, im Gehirn und im Rückenmark, welche die hauptsächlichsten pathologisch-anatomischen Veränderungen des Nervensystems darstellen. Auch können wir in unserem Falle nicht an eine infektiöse Meningoencephalitis denken, die vom septisch-endometritischen Prozeß ihren Ausgang genommen hat.

Die Erklärung dieser ringförmigen Blutungen mit zentraler Nekrose hat uns *Schmidt* und *Oller*, die sie vergleichend an infektiösen Prozessen studierten, und *Dietrich* gegeben, der sie erst kürzlich bei verschiedenen Krankheitszuständen untersuchte. Auch *Schroeder* hat bei der perniziösen Anämie derartige Bilder gesehen, und *Spielmeyer* beobachtete beim Skorbut Herde, die mit den ringförmigen Hämorrhagien das nekrotische Zentrum und die palisadenartig angeordneten Zellen gemeinsam haben.

Wir haben niemals in den Herden Capillaren oder Fibrinkoagula nachweisen können. Daher sehen wir uns veranlaßt, der Meinung derer beizustimmen, die in ähnlichen Fällen die Hämorrhagie von benachbarten Gefäßen ableiten, wie bei der Fettembolie des Gehirns. Dazu kommt noch, daß um diese ring- und margeritenartigen Herde

herum jedwellige entzündliche Reaktion fehlt, wie auch im Zentrum der Nekrose keine Bakterien zu finden sind.

In unserem Falle also müssen wir an eine perniziöse Schwangerschaftsanämie denken, die durch das Dazwischentreten eines zweifachen Prozesses, nämlich einer septisch-nekrotisch-hämorrhagischen Endometritis und einer Bronchopneumonie, einen tödlichen Ausgang genommen hat. Diese Prozesse konnten sich in einer Frau mit extremer Anämie und geringem Abwehrvermögen um so leichter entwickeln. Vielleicht hätten wir, wenn die infektiösen Prozesse nicht dazu gekommen wären, einer jener gewöhnlichen Blutkrisen beiwohnen können, die wenigstens einer vorübergehenden Heilung voranzugehen pflegen (*Noorden, Micheli, Sisto*). Wenn auch viele ältere Fälle als sehr zweifelhaft und unsicher gelten wegen der unvollständigen klinischen und hämatologischen Untersuchungen oder weil die Anämie sich während des Puerperiums entwickelte, und zwar in einem Zeitpunkt, in welchem Blutungen und septische Infektionen eine kausale Rolle spielen konnten, können wir in unserem Falle dem septisch-puerperalen Moment allein die Ursache des Todes und der hämatologischen Variante (7000 w. Bl., aktive leukopoietische und megakaryopoietische Knochenmarksreaktion) beimessen.

*Zweifel* stimmt unserer Ansicht nicht zu; er glaubt, daß die perniziöse Anämie, auch wenn sie in der Schwangerschaft ausbricht, keine ätiologische Beziehung mit der Schwangerschaft selbst hat. *Rudaux* hält die beiden Affektionen für rein zufällig zusammentreffend; auch *Labendzinski* teilt unsere Ansicht nicht, und *Sbisa* ist der Ansicht, daß die Schwangerschaft eine leicht behandelbare Chloroanämie mit Polynucleose verursachen könne, aber keine wahre, perniziöse Anämie. Und *Grawitz* sagt im Jahre 1906, daß eine Erklärung für die Entstehungsart der perniziösen Anämie in der Schwangerschaft bis dorthin nicht gegeben worden ist, besonders da unzweifelhafte hämatologische Untersuchungen fehlen; er selbst hat niemals einen derartigen Fall gesehen. Auch *Ahlfeld, Erwing, Bloch, Türk* und *Lazarus* sahen niemals solche Fälle. In Italien teilt *Ferroni* und in gewissem Sinne *Ceconi* die Ansicht dieser Autoren.

Auch wir haben unter 3600 Obduktionen nur einen Fall gesehen, während in anderen Gegenden, von *Bertino* in Parma und von *Eichhorst* in Zürich, häufiger derartige Beobachtungen gemacht worden sind.

Die Ansicht, daß die Schwangerschaftsanämie bei der großen Zahl der Schwangeren viel häufiger sein sollte, scheint uns nicht berechtigt. Darauf bestehen hauptsächlich *Resinelli* und *Chambrelent*, die der Ansicht sind, daß die perniziöse Anämie keine Komplikation der Schwangerschaft darstelle, die durch diese letztere an und für sich bedingt ist, sondern daß die Schwangerschaft zur Anämie zu prädisponieren scheine. *Gusserow* zählt andere Ursachen auf, wie den graviden Uterus, der die Darmmasse komprimiert, die Kotstauung und die vermehrte Darmfäulnis, die dadurch bedingt wird. Wir wenden aber ein, daß die Schwangerschaft nicht in allen Frauen sich gleich verhält, und daß die toxischen Produkte des Eies und der Placenta manchmal derartig schwere Störungen anrichten können, daß man zum Abortus und zur künstlichen Frühgeburt schreitet. Ein anderes Mal wieder können sie zu ziemlich schweren organischen Veränderungen führen: zur Nephrose

und Eklampsie. Und wir wissen, daß keine feste Beziehung zwischen der Häufigkeit und der Schwere besonders für die beiden letztgenannten Erscheinungen besteht: die Eklampsie ist in bezug auf die Nephrose sehr selten. — Ferner sind *Ewing*, *Hürter*, *Schauman* und *Saltzman* unschlüssig; die letzteren Autoren verfügen in ihrer eigenen Kasuistik, wenngleich sie annehmen, daß die perniziöse Anämie sich im Verlaufe der Schwangerschaft entwickeln könne, über keinen Fall, wo sie mit Sicherheit behaupten könnten, daß ein kausaler Zusammenhang zwischen der Schwangerschaft und der Anämie bestehe. — Unsere Ansicht aber wird von mehreren Geburtshelfern (*Bertino*, *Bumm*) und von *Gariipny*, *Mueller*, *Micheli*, *Ferrata* und *Naegeli* geteilt.

Unter denen, welche sich für einen ätiologischen Zusammenhang zwischen der perniziösen Anämie und der Schwangerschaft einsetzen, sind *Naegeli* und *Hirschfeld* die überzeugtesten. Nach deren Ansicht darf man die perniziöse Anämie bei der Schwangerschaft nicht als eine zufällige Komplikation betrachten, nachdem bei Beendigung der letzteren die Anämie vollkommen und ohne darauf folgende Rückfälle ausheilen kann, so wie die Bothriocephalusanämie nach dem Ausstoßen des Wurmes heilt.

Erschöpfend ist die kritisch-geschichtliche Arbeit der *Beyer-Gurowitsch* (1912), einer Schülerin *Naegelis*, welche auch 7 eigene Beobachtungen anführt, aus deren Anamnese es klar hervorgeht, daß die auslösende ätiologische Ursache die Schwangerschaft ist. — *Naegeli* selbst weicht in seinem neuen Lehrbuche „Blutkrankheiten und Blutdiagnostik“ nicht im mindesten von seiner früheren Auffassung ab und bringt noch weitere 4 Fälle von Frauen, die ohne Rezidiv heilten. — Fälle von Dauerheilung bringen *Hayem*, *Sandoz*, *Türk*, *Esch*; über Fälle von perniziöser Anämie, die im Anschluß an Puerperium und Gravidität entstanden sind, berichten *Micheli*, *Nauers*, *Elder* und *Mattehew*, *Plicot*, *Sachs*, *Weber*, *Robert*, *Roland*, *Morawitz*, *Meyer*, *Rueff*, *Boissard*, *Lequeux*, *de Massary* und *Weil*, *Finelberg*, *Ricca*, *Scott*, *Sandoz*, *Scheveler*, *Delven*, *Parvu*, *Burret*, *Pontano*, *Carducci*, *Bertino*, *Caruso*, *Roger*, *Ferrin*, *Wolf* und *Signorelli*.

*Naegeli* berichtet noch über einen anderen sehr lehrreichen Fall: Frau mit perniziöser Anämie während der Schwangerschaft, die nach der Geburt eine Remission der perniziösen Anämie aufwies, während die Megalocytose fortbestand. Gelegentlich einer 2. Schwangerschaft verschlimmerte sich die Anämie. *N.* lenkt die Aufmerksamkeit auf die Möglichkeit einer Assoziation von perniziöser Anämie und Schwangerschaft, in der die Schwangerschaft nur im Sinne einer Verschlimmerung der Anämie wirke.

Es ist auch die Tatsache nicht auszuschließen, daß die perniziöse Anämie, die in der Schwangerschaft entstanden ist, trotz der natürlichen oder künstlichen Unterbechung dieser, weiter fortschreitet, um nach einer gewissen Zeit, mit oder ohne Besserungen, zum Tode zu führen. In diesen Fällen kann man zwei logische Hypothesen aufstellen: entweder handelt es sich um eine perniziöse Anämie, die zufällig in der Schwangerschaftsperiode entstanden ist, und der Verlauf ist dann auch nach der Entfernung des Fetus ein tödlicher, oder es sind in den Fällen, bei denen die perniziöse Anämie kausal von der Schwangerschaft abhängt, die Organveränderungen aus denselben Gründen, die wir schon bei den unheilbaren, syphilitischen Formen der perniziösen Anämie verantwortlich machten, von solcher Schwere, daß jedes Mittel von vornherein zum Versagen verurteilt ist.

*Aubertin* meint, daß das anämische Syndrom sich in Mehrgebärenden (vgl. auch die Fälle von *Lequeux* und *Pontano*) wie auch in jungen Erstgebärenden entwickelt, aber bei allen sie eine gewisse Disposition bemerkbar, da sie vor der Ehe eine typische Periode intensiver Chlorose durchgemacht haben (vgl. Fall *Autrozzi*).

Wenn sich kein Zustand von Dauerheilung einstellt, kann der Tod entweder während der Geburt (häufig) oder einige Tage nach der Geburt (am häufigsten), oder erst spät (seltener, meist mit Periode scheinbarer Besserung) eintreten.

Was die Pathogenese anlangt, so führt *Aubertin* die Schwangerschaftsanämie auf 3 Ursachen zurück: auf Verdauungsstörungen, auf die Infektion und auf die Autointoxikation.

Aber die ersten 2 Ursachen müssen ausgeschaltet werden, weil die Verdauungsstörungen sekundär der Anämie folgen und die infektiöse Ursache deswegen nicht aufrechterhalten werden kann, da es sich wie im Falle von *Schmidt*, immer um eine puerperale Infektion mit infektiöser Anämie handelt.

Es bleibt somit als wahrscheinlichste Ursache die Autointoxikation bestehen, bei der das Gift von der Placenta oder vom Fetus seinen Ursprung nimmt.

*Freund*, *Mohr* und *Türk* glauben mit der Reichhaltigkeit hämolytischer Substanzen der Placenta Eklamptischer die Beziehung zwischen Schwangerschaft und Anämie erklären zu können. Aber *Schauman* und *Saltzman* wenden dagegen ein, daß der vermehrte Lipoidgehalt der Placenta die Folge der Anämie sein kann.

Wir bringen 2 Beobachtungen, die geeignet sind, die Bedeutung, die der Fetus haben kann, zu demonstrieren:

1. In einem Falle von *Carducci* hat sich die Anämie mit dem Tode des Fetus, der 15 Tage im Uterus verblieb, verschlechtert. 2. In einem Falle von *Sauvage* und *Vincent* ist die Anämie sowohl durch die Gravidität als durch die Syphilis bedingt. Die Ausstoßung des erkrankten Eies (Fetus tot und maceriert) und die Injektion von Kakodyl führen zu erheblicher Besserung (vgl. auch *Tchertkoff*, Thèse de Paris 1912).

Nach unserer Ansicht bildet die Schwangerschaft wohl einen ursächlichen Faktor der Anämie, aber er ist nur ein teilweiser und ist für sich allein ungenügend, insofern, als das hauptsächlichste Element im Innern des Organismus zu suchen ist, nämlich in der Disposition, die eine dauernde, konstitutionell bedingte oder eine zeitweilige sein kann. Daß man der Disposition und der Konstitution einen gebührenden Wert beimessen muß, ist dadurch erwiesen, daß diese Frauen, bevor sie noch in den Zustand der Schwangerschaft traten, Perioden von Anämien von chlorotischem Typus durchgemacht haben; dafür sprechen auch die Beobachtungen von *Roth*, *Silbert* und *Weil*, *Matthes* und *Schupbach*. Dieser hat in ein und derselben Familie Fälle von kryptogenetischer, Bothriocephalus und gravider, perniziöser Anämie sich abwechseln sehen. Es ist also anzunehmen, daß der toxische Faktor mannigfach sein kann; aber die Anämie muß auf konstitutionell hämopathischer Grundlage entstehen, d. h. sie entwickelt sich nur bei einem mangelhaften und labilen hämopoietischen System, das in seiner zytohämatogenen Tätigkeit sich leicht erschöpft und daher unfähig ist, in genügender Weise zu reagieren, um die schweren und fortwährenden Verluste, denen es ausgesetzt ist, wett zu machen.



*Fall 4.*

N. S., aufgenommen in die Medizinische Klinik am 31. V. 1927 und gestorben am 31. VII. desselben Jahres an infektiöser perniziosiformer Anämie.

Die Krankheit begann gegen Ende Mai mit Fieber, häufiger Epistaxis, Schweißausbrüchen und Erbrechen. Beim Eintritt in die Klinik Zeichen einer schweren hyperchromen Anämie.

Am 2. VI. 1927: Erythrocyten 1730000, Leukocyten 3600, Hämoglobin 40, Färbeindex 1,16.

Am 5. VI. 1927 Bluttransfusion (150 cem). — Dann traten andere Symptome auf, wie Gelenkschmerzen, Dyspnöe, respiratorische Arythmie. — Die Harnuntersuchung ergibt Eiweißschleier; Diazoreaktion negativ. Urobilin 1,1; Stercobilin 1:1250.

Wa.R., Widal, Hämokultur, Untersuchung des Augengrundes negativ. Tuberkulinreaktion positiv.

Bis zum 20. VI. anhaltendes Fieber, das zwischen 38 und 39° schwankt. In den letzten Wochen steigt das Fieber auf 40,5°; schwere Diarrhöe.

Man führt eine 2. Bluttransfusion aus.

*Letzte Blutuntersuchung* (10. VII. 1927): rote Blutkörperchen 1420000, weiße Blutkörperchen 1800, Hämoglobin 29, Färbeindex 1,0.

Die morphologische Untersuchung ergibt: Leukopenie mit relativer Lymphocytose, Anisocytose, Poikilocytose, Hyperchromie, Makrocyten und Megalocyten, hie und da unreife kernhaltige Formen, keine Megaloblasten.

*Anatomische Diagnose:* Leichter serofibrinöser Bauchfellerguß in einem Individuum mit ausgedehnter pseudodiphtherischer Enterokolitis und einem Ulcus am Blinddarm. Herzerweiterung mit fettiger Infiltration und Degeneration. Lungenödem und zahlreiche bronchopneumonische Herde. Knochenmark funktionierend. Starke Milzschwellung mit myeloider Metaplasie. Anämische große weiße Niere. Stauung und fettige Degeneration der Leber.

*Histologische Befunde. Knochenmarksausstriche:* Die Ausstriche des Costal- und Oberschenkelmarkes sind sehr reich an kernhaltigen Zellen. Normoblasten findet man selten, häufiger sind Erythroblasten mit einem stark basophilen Protoplasma, und mit Kernen, die dichte Chromatinflecken aufweisen. Sehr zahlreich hingegen sind Elemente mit großem runden Kern, die eine Chromatinstruktur aufweisen, welche zwischen der des Hämocytoblasten und Hämohistioblasten steht, mit zahlreichen (4—7) Kernkörperchen. Diese großen Kerne sind von spärlichem basophilen Protoplasma umgeben, das unregelmäßige Konturen, feine und keulenförmige Verlängerungen, worin man helle Vakuolisierungszonen bemerkt, aufweist. Viele von diesen Elementen orientieren sich gegen die Promegaloblasten und Proerythroblasten. In viel geringerer Anzahl sind die Hämohistioblasten vorhanden, deren Kerne ein schwammiges Netzwerk, ähnlich dem von *Ferrata* und *Franco* und anderen Autoren beschriebenen, aufweisen. Sie besitzen ein lymphoides Protoplasma, das fast immer frei von Körnern und Fäden ist. Es ist typisch für diese histioiden Elemente, daß sie die Tendenz haben, ihren Kern- und Protoplasmarand abzurunden und daß das Protoplasma eine stärkere Basophilie zeigt (Paradoxphänomen von *Ferrata*). Wenig Lymphocyten, spärliche große Mononucleäre; vollständiges Fehlen von Megakaryocyten, wenig Myeloblasten und Myelocyten, darunter einige eosinophile und basophile.

Auf Knochenmarksschnitten lassen sich dieselben Elemente erkennen. In den Reticulumsmaschen finden sich spärliche Zellen von fibroblastischem Typus, außerdem Hyperplasie der Endothelien der Capillaren. Ferner zeigt sich das Mark arm an reifen roten Blutkörperchen, während in einigen Feldern kleine Blutergüsse mit in Zerfall begriffenen roten Blutkörperchen sich finden; sie stellen

punktförmige Blutungsherde dar, die entstanden sind, weil das im Zentrum des Herdes sich befindliche Gefäß eine sichtbare Zusammenhangslösung seiner Wand erlitten hat.

Hämosiderinpigment ziemlich reichlich (Abb. 4), sei es frei und in Form großer Schollen in den hämorrhagischen Herden, sei es in Form ziemlich grober Körner, die das Protoplasma der Zellen von hämohistioblastischem Typus und das der Endothelzellen infarcieren, welche denen des Kupfferschen Systems in der Leber ähnlich sind.

*Milz:* Wie aus der Abb. 5 hervorgeht, weichen die Milzabstriche in nichts von jenen des Knochenmarkes ab; ja, wenn ein leichter Unterschied anzunehmen ist,

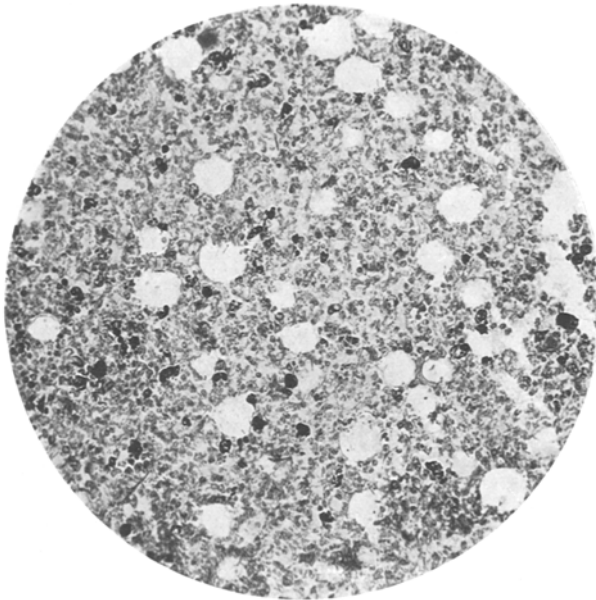


Abb. 4. Femural-Mark mit deutlicher Hämosiderose. (Methode *Turnbull*.)

dann besteht er in einer ausgesprocheneren myeloiden Metaplasie dieses Organes, die sich einzig und allein im Sinne einer Promegaloblastose und Proerythroblastose abspielt (Abb. 6). Ohne Übertreibung können wir behaupten, daß das Bild im ganzen viele gemeinsame Merkmale mit dem Knochenmarksbefund aufweist, den *di Guglielmo* und *A. Fontana* in Fällen akuter pseudoaplastischer Erythrämie erhoben haben.

Die *Milz*schnitte zeigen bei kleiner Vergrößerung Kongestion, Hyperplasie und diffuse Fibrose des Reticulums. Von der Kapsel gehen ins Gewebe feine Bindegewebszüge ab; die Trabekel weisen normale Struktur und Dicke auf; die kleinen Arterien zeigen Verdickung der Media; die Sinus sind eng und mit roten Blutkörperchen vollgefüllt; die Stränge sind hyperplastisch, die Follikel atrophisch mit perifollikulären hämorrhagischen Herden. Bemerkenswert ist die totale myeloide Metaplasie des Organs, die sich hauptsächlich auf Kosten der Pulpazellen abspielt, aber die gleichviel den ganzen Follikel im zentralen und im peripheren Teil ergreift, wobei nur mehr wenige lymphatische Elemente übrigbleiben

(Abb. 7). Mäßige Syderose des Organs mit teils freien, teils von den Gefäßendothelien phagocytiertem Pigment.

*Leber:* Sehr deutliche fettige Degeneration, und zwar als fettige, zentrolobuläre Infiltration. Mäßige Stauung, keine Hämosiderose, leichte bindegewebige, perivaskuläre Hyperplasie, worin hauptsächlich die metaplastischen Herde von histioidem Typus eingelagert sind; ferner Hyperplasie der Reticulumzellen und Anwesenheit von in Reihen zwischen den Leberzellsträngen angeordneten Erythroblasten.

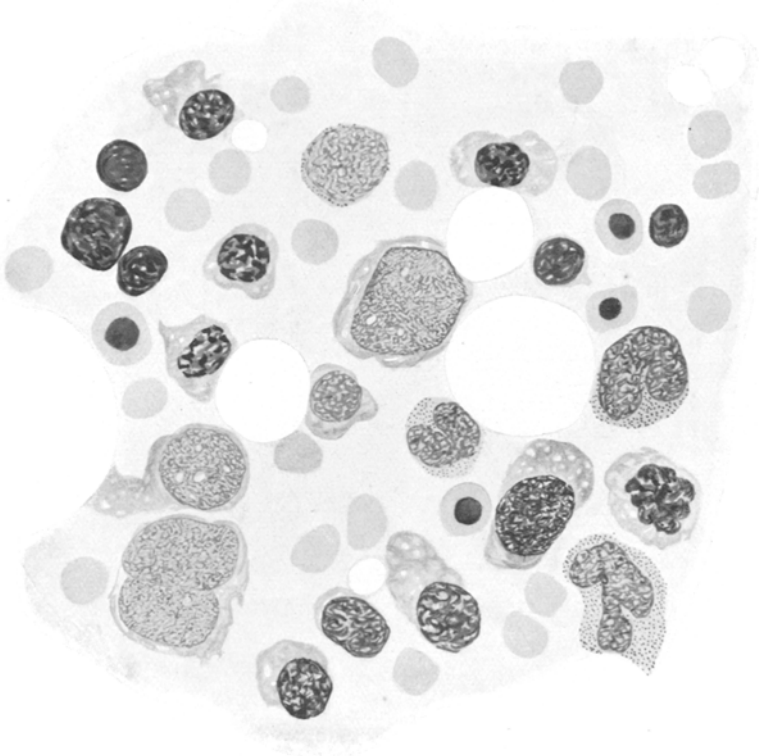


Abb. 5. Milz (Ausstrichpräparat) mit beträchtlicher myeloider Metaplasie: fast alles Erythroblasten und Megaloblasten, einige von deutlicher histioider Abstammung.

*Nieren:* Cortex corticis von normaler Dicke und ohne reaktive Erscheinungen; die Glomeruli sind gesund. Das Epithel der Tubuli weist einen leichten Zustand trüber Schwellung auf; leichte Zelldesquamation. Nur wenige dieser Epithelzellen befinden sich (Färbung nach Daddi) in fettiger Degeneration. Das Gesamtbild beherrscht hingegen eine weitverbreitete Zellinfiltration, sei es um die Glomeruli herum, sei es zwischen den Tubuli; sie erweckt bei kleiner Vergrößerung ganz den Eindruck, als ob es sich um eine Form von lymphocytärer Nephritis handelt, die von *Aschoff* beschrieben wurde (Abb. 8).

Wenn man aber bei starker Vergrößerung die Niere aufmerksam betrachtet, erkennt man, auch bei der gewöhnlichen Hämatoxylin-Eosinfärbung, daß wir es

nicht mit einem infiltrativen Prozeß zu tun haben, sondern vielmehr mit einem wirklichen hyperplastischen Prozeß. Dieser spielt sich auf Kosten des interstitiellen Bindegewebes ab, und die einzelnen Elemente besitzen Kern- und Protoplasmamerkmale, die mit denen der Lymphocyten oder ihrer Mutterzellen nichts zu tun haben. Diese Zellproliferation ist in einigen Abschnitten vorwiegend periglomerulär, in anderen wiederum intertubulär. Färbt man nach *Pappenheim* (Abb. 9), so sieht man, daß diese Elemente zum größten Teile von Hämo-

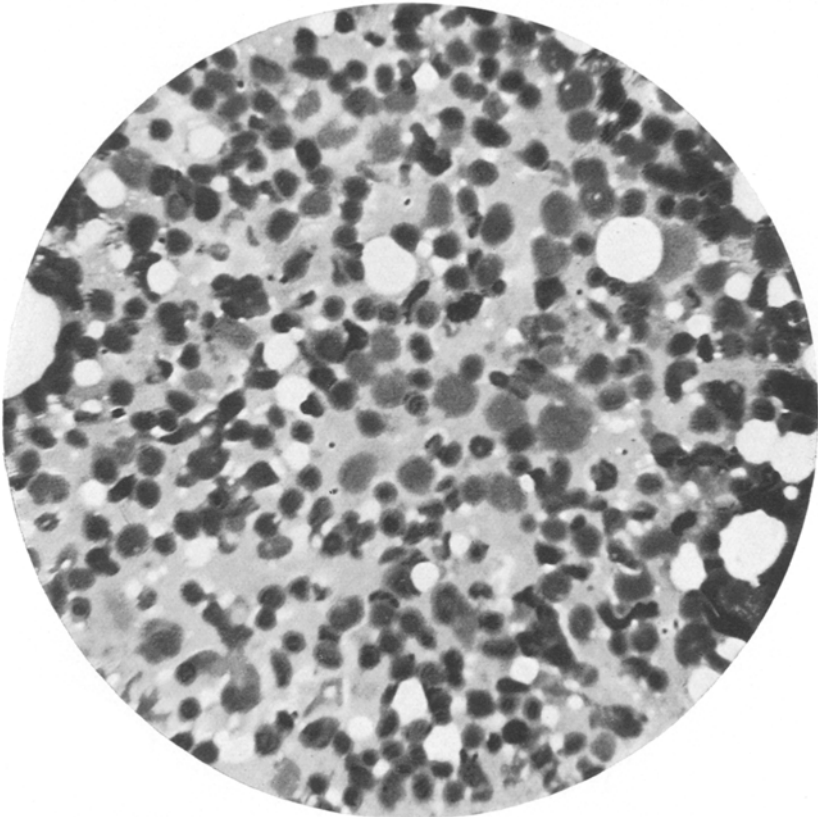


Abb. 6. Milz (Ausstrichpräparat) mit Erythroblasten- und Megaloblastennester; aktive hämohistioblastische Reaktion.

blasten, von zahlreichen Plasmazellen, Promegaloblasten, Erythroblasten und fibroblastischen Elementen gebildet werden. Es handelt sich also um eine intensive myeloide Metaplasie, die das ganze Binde- und Stützgewebe ergreift.

*Herz:* zeigt starke histioide Proliferation der Blutgefäßendothelien und ebenso dort, wo sich verdichtetes Bindegewebe findet.

*Darm. Coecum:* Die oberflächlichen Schichten sind unkenntlich, kein Rest mehr der Mucosa, an deren Stelle man ein mit fibrinösem Exsudat untermischtes nekrotisches Gewebe vorfindet; leukocytäre Infiltration der Muscularis, die sich bis an die Serosa erstreckt. *Ileum:* Am Ileum sieht man noch zur Not die Zotten, die alle von nekrotischen Prozessen erfaßt sind. Die Drüsen der Submucosa sind

zum Teil ziemlich gut erhalten, während in der Submucosa eine ausgedehnte und diffuse leukocytaire Infiltration Platz greift, die sich tief in die Muskelschichten hineinerstreckt und die Serosa erreicht.

*Fall 5.*

M. A., Frau von 22 Jahren; tritt in die Klinik wegen schmerzhafter Bauchsymptome ein. Die Kranke lokalisiert seit etwa 2 Monaten Schmerzen in die Gegend der rechten Fossa iliaca. Während des Aufenthaltes in der Klinik verschlimmern sich diese Schmerzen und nehmen einen fast kolikartigen Verlauf an. Niemals

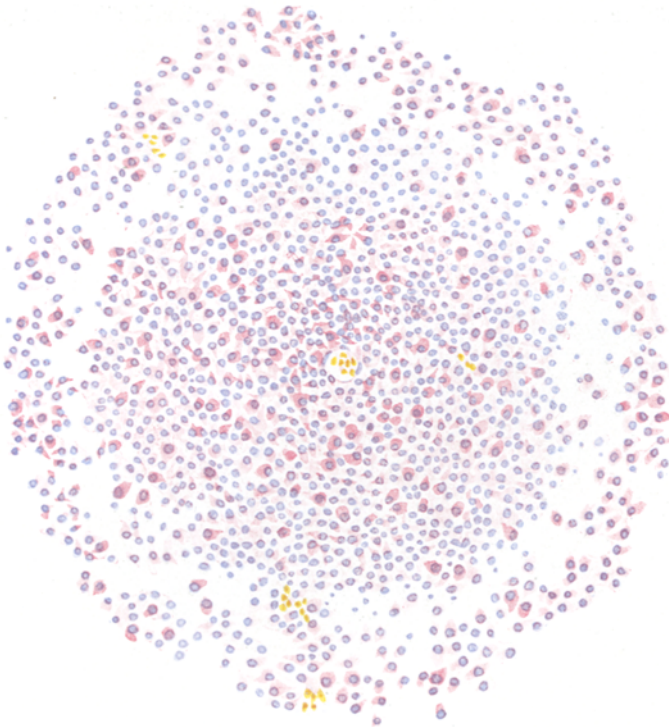


Abb. 7. Milz (Schnittpräparat) mit intensiver myeloider Metaplasie auch in den Knötchen. (Färbung nach Pappenheim.)

Schmerzen in der Lebergegend, schwankendes aber kontinuierliches Fieber (38 bis 39°). Niemals Diarrhöen. Gleichzeitig wird ein ausgesprochenes anämische Syndrom mit schwerer Leukopenie manifest; Erythroblasten und Megaloblasten im peripheren Blute; rote Blutkörperchen 1600000, weiße Blutkörperchen 3000, Hämoglobin 10, Farbeindex 0,28. In den letzten Tagen sinkt der Farbeindex auf 0,14. Es wurden 3 Bluttransfusionen gemacht, aber ohne eine Besserung zu erzielen.

Aus dem Blute wurde ein Diplokokkus gezüchtet. Patient stirbt an Septicämie und perniziosiformer Anämie.

Leider müssen wir uns mit diesen spärlichen klinischen Daten, die gesammelt wurden, um das erste Interesse zu befriedigen, zufrieden geben, da die Krankengeschichte zur Zeit unerreichbar ist.

*Anatomische Diagnose:* Fibrinös-eitrige Peritonitis, Perihepatitis und eitrige Hepatitis infolge einer nekrotisch-hämorrhagischen Enteritis. Serofibrinöse Pleuritis rechts in Heilung begriffen. Lungenödem und bronchopneumonische Herde. Herzerweiterung und schwere fettige Degeneration des Herzens (Tigerung des Herzens).

Ausgesprochene Anämie aller Organe. Mark tätig.

*Histologische Untersuchung. Knochenmark:* Das Femural- und Costalmark erweist sich histologisch von fast gleicher Beschaffenheit und ist reich an kernhaltigen Elementen, die größtenteils von unreifen Zellen der weißen Serie (Myelocyten und Myeloblasten) gebildet werden. Die erythropoietische Reaktion ist schwächer vertreten und spielt sich mehr nach erythroblastischem Typus ab.

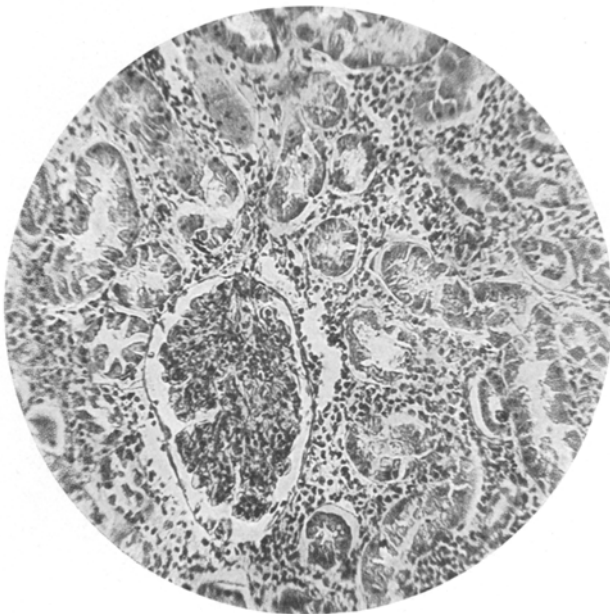


Abb. 8.

Wenige Lymphocyten und Monocyten, keine Plasmazellen. Gegenwart von reticulo-endothelialen und hämohistioblastischen Zellen, deren Protoplasma mit unspezifischen (azurrophilen) Körnern reichlich erfüllt ist. In den Schnittpräparaten weist das Knochenmark, außer den schon geschilderten Elementen an umschriebenen Stellen (Abb. 9), förmliche Anhäufungen reifer Megakaryocyten auf. Starke Eisenreaktion in Form grober Hämosiderinschollen, die das Protoplasma der reticulo-endothelialen Zellen fast vollständig infarcieren. Die Markhyperplasie ist nicht einheitlich, insofern als man gleich neben diesen Zonen andere hypoplastische oder vollkommen aplastische Zonen antrifft (Abb. 10).

*Intestinum:* Bei der histologischen Untersuchung verschiedener Stellen des Ileum, wo schon makroskopisch Rötung, Desepithelisierung der Schleimhaut und Nekrosen sichtbar waren, begegnet man verschiedenen Veränderungen: vollständige Nekrose der Darmzotten, oberflächliches serofibrinöses Exsudat, aktive Hyperämie der Schleimhaut, Gefäßneubildung und leukocytaire Infiltration, die

sich kontinuierlich durch die ganze Submucosa bis zu den oberflächlichen Muskelschichten erstreckt, und schließlich, der wichtigste Befund, eine septische Thrombose aller venösen Gefäße, die von der Submucosa ihren Ursprung nehmen. Genannte Thrombosen besitzen eine ziemliche Ausdehnung und erstrecken sich auf weite Gebiete der Serosa.

*Leber:* Weist ausgedehnte septische Thrombosen der Portalgefäße auf, mit Bildung großer Absceßhöhlen, die deutlich abgegrenzt und von rundlicher und ovaler Form sind. Schwere degenerative Hepatitis; Stase. Neubildung von Gallen-gefäßen. Kein Eisenpigment.

*Milz:* Mit starker Kongestion, Venensinus erweitert und voll von roten Blutkörperchen und Leukocyten. Gruppen von Makrophagen mit aktiver Phagocytose.

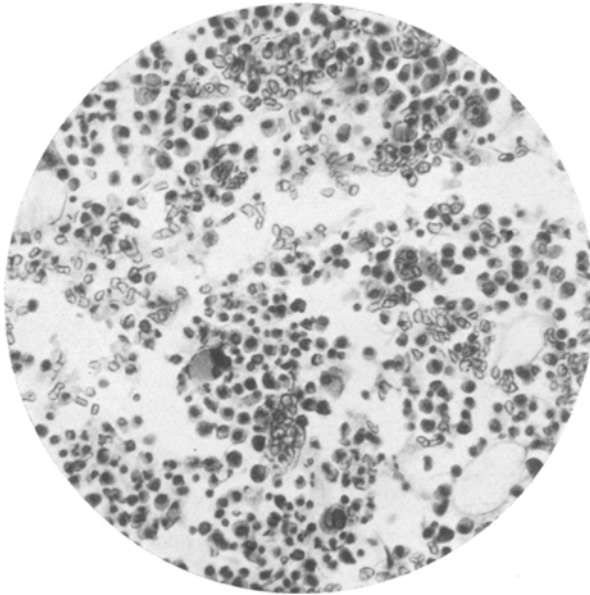


Abb. 9. Oberschenkel-Mark bei perniziöser Anämie. Gegenwart reifer Megakaryocyten.

Keine Fibroadenie. Milzreticulum verdickt mit vermehrter Fibroblastenzahl. Die Pulpazellen weisen myeloide Metaplasie von myeloerythroblastischem Typus auf. Genannte Metaplasie ergreift nur zu geringem Teile die Peripherie der Follikel. Hämosiderose keine.

*Nieren:* Intensive Gefäßfüllung in der Mark- und Rindensubstanz. Sklerose der großen Gefäße; hie und da ein kleiner Herd interstitieller Sklerose; das Epithel der Tubuli gut erhalten, diese selbst leicht erweitert.

Wir haben diese beiden Fälle in einem einzigen Paragraphen zusammengefaßt, weil die Analogie, mit der sich die Krankheitsprozesse abspielen, offensichtlich ist, nicht nur was die Symptomatologie und den klinischen Verlauf betrifft, sondern auch was den Sektions- und mikroskopischen Befund anlangt. Eine septische Form der eine Fall,

aber klinisch vollständig dunkel; eine septische Form der andere, mit zweifellos gastro-enteritischer Symptomatologie, wenngleich im zweiten Falle klinischerseits die Topographie des Krankheitsprozesses nicht mit Sicherheit zu diagnostizieren war. Zwar wurde eine Appendicitis ausgeschlossen, und aus dem Blute wurde ein Diplokokkus isoliert und gezüchtet. Die genaue Diagnose haben wir am Seziertisch gestellt: schwere, pseudodiphtherische Enterocolitis im ersten Falle. Im zweiten Falle eine citrige Hepatitis mit aufsteigender, septischer

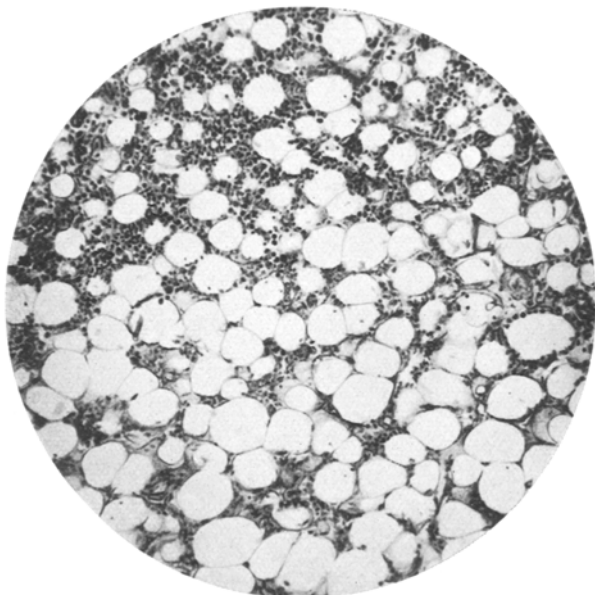


Abb. 10. Femural-Mark (Schnittpräparat). Man sieht den raschen Übergang von Zonen mit intensiver Hyperplasie des erythropoietischen Apparates in hypoplastische oder fast aplastische Zonen.

Thrombose der Portalgefäße des unteren Abschnittes des Ileum und des Tenuum, wo die Mucosa nekrotische, hämorrhagische Geschwürsbildungen aufwies. In beiden Fällen konnten wir mit Sicherheit zeigen, daß die Anämie sich erst sekundär eingestellt hat und daß sie von allem Anbeginn an einen derart schweren Verlauf nahm, um in besonderer Weise die Aufmerksamkeit des Arztes zu erwecken. Es existiert kein Zweifel, daß wir es mit schweren, infektiösen Hämopathien zu tun haben. Aber die Hämopathie ist nicht eine einfache und leichtgradige, wie sich eine solche gewöhnlich im Verlauf oder im Gefolge von Infektionen einzustellen pflegt, und die erst dann einen schweren Charakter annimmt, wenn die Infektion und die Toxämie, wie beim Typhus, seit Monaten andauern. Schon nach kurzer Zeit hat sich



in unseren beiden Fällen das anämische Syndrom ausgebildet und hat seitdem im symptomatologischen Komplex immer vorgeherrscht. Ein für die Charakterisierung der schweren myelopatischen Affektion wertvolles hämatologisches Symptom, das sich frühzeitig entwickelte, ergibt sich aus dem Verhalten der weißen Blutkörperchen (hochgradige Verminderung). Wissen wir doch, daß jeder infektiöse Prozeß immer von Leukocytose (neutrophile und eosinophile Polynucleose) begleitet ist.

Welche Bedeutung für den Ausbruch der Anämie wir den beiden kausalen, miteinander eng verbundenen Elementen beimessen müssen, darauf werden wir später zu sprechen kommen; nämlich, dem toxisch-infektiösen Allgemeinzustand einerseits, den Darmveränderungen und der dadurch bedingten Störung der Ernährung und der Resorption andererseits.

Die wichtigsten Fragen, die wir jetzt beantworten müssen, sind die folgenden: Ist in diesen Fällen die Diagnose einer perniziosiformen Anämie berechtigt? Welches sind die charakteristischen Merkmale (klinisch, hämatologisch, pathologisch-anatomisch), die für die Differentialdiagnose mit dem wahren Morbus Biermer oder mit der noch viel weiteren Gruppe der hyperchromen Anämien mit perniziösem Verlauf (*Hirschfeld*) in Betracht kommen? Genügt die Kenntnis der Ursache bei den infektiösen Anämien mit perniziösem Verlauf allein, um zur Abtrennung dieser von jenen unbekannter Ätiologie zu berechtigen?

Schon ein anderes Mal haben wir darauf hingewiesen, daß man bei der Klassifizierung dieser Krankheit sich nicht auf die Kenntnis oder Unkenntnis des ätiologischen Momentes stützen darf, sondern daß es richtiger sei, dann von Anämien mit perniziösem Verlauf zu sprechen, wenn sich diese mit den klinischen, hämatologischen und pathologisch-anatomischen Merkmalen des alten, schon von *Biermer* beschriebenen Bildes manifestieren. Wirkliche, wesentliche Unterschiede zwischen diesen beiden Formen sind heutzutage nicht mehr zu erweisen und es muß also die perniziöse Anämie nicht als eine Krankheit für sich, sondern vielmehr als ein Symptomenkomplex (*Gulland*, *Carpi* usw.) betrachtet werden, bei dem die Ursachen mannigfaltig und verschiedener Natur sind.

Auch *Greppi*, aus der Schule *Zojas*, beschreibt einen Fall von akuter perniziöser Anämie wahrscheinlich toxisch-infektiöser (intestinaler) Natur, in einem Jugendlichen, der ein klinisches und hämatologisches Bild (Megaloblasten im Kreislauf, weiße Blutkörperchen 4000) aufwies, das dem der perniziösen Anämie vollkommen gleich war und nach einer Transfusion von ca. 150 ccm Blutes zur klinischen Dauerheilung kam. *Greppi* nimmt die Existenz infektiöser Hämopathien an, die in jedem Punkte das Biermersche Bild wiedergeben, weshalb nach ihm die Diagnose perniziöse Anämie und nicht perniziosiforme Anämie immer dann berechtigt ist, wenn die Zeichen der speziellen pathogenen Ursache nichts Gegenteiliges aussagen können.

Eine Eingruppierung der anämischen Syndrome, mag eine solche auch in Zukunft tiefgreifenden Veränderungen unterworfen werden, scheint uns immerhin am rationellsten und am meisten glaubwürdig, wenn sie in der Weise vorgenommen wird, daß dem klinischen Verlauf

der Affektion und den Blutveränderungen nur in berechtigtem Ausmaße Rechnung getragen wird. (Die Blutveränderungen spiegeln nicht immer getreulich den funktionellen Zustand der blutbereitenden Organe wieder.) Vielmehr sind die histopathologischen Merkmale in Betracht zu ziehen. Wegen der embryogenetischen und pathogenetischen Kenntnisse, die am meisten, wie wir noch später ausführen werden, sichergestellt sind, müssen wir die morphologischen Tatsachen als wahrheitsentsprechender und als am geeignetsten aussehen, uns auf einen klareren Weg zu führen. Diese unsere Ansicht sehen wir täglich immer mehr durch die bedeutendsten klinischen und hämatologischen Schulen gerechtfertigt. Man gibt sich bei den verschiedensten Formen von schweren hämopathischen Anämien zum Zwecke einer exakten Diagnose nicht mehr mit der Bewertung des zirkulierenden Blutes allein zufrieden, sondern schreitet häufig zur Biopsie des Sternalmarks (nicht mehr zu der des Femuralmarks), oder zur Punktion der Milz. Es versteht sich, daß auch wir nicht allzu exklusiv sein wollen. Für uns ist die Morphologie die sicherere Basis; aber auch die klinischen und Laboratoriumsbefunde wissen wir gebührend zu würdigen.

Heutzutage splittet sich das Kapitel der perniziösen Anämien, wie *Carpi* in seinem Vortrag im Jahre 1927 mit Recht hervorhob, immer mehr auf, und wir sehen, vom ätiologischen Gesichtspunkt aus betrachtet, wie die sog. essentiellen Formen durch die zunehmende Kenntnis der Ätiologie sich immer mehr reduzieren. Auch *Ferrata* meint in seinem Lehrbuch, bei Besprechung der Ätiologie der perniziösen Anämie und zwar da, wo er über die Rolle spricht, die die chronische Nephritis beim Zustandekommen dieser Krankheit haben kann (*Labbe* und *Salamon*, *Aubertin* und *Yacoel*), daß es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um schwere sekundäre Anämien handelt, und zwar deshalb, da man nach ihm nur dann von wahren Anämien von perniziösem Typus sprechen kann, wenn folgende 3 Faktoren vorhanden sind, nämlich: Makrocytose, Hyperchromie und Leukopenie.

Wir kennen keine bestimmte Scheidungsgrenze zwischen den schweren sekundären und den anderen Formen, die perniziös genannt werden, da nur mittels gradueller Unterschiede und wegen verschiedener anderer Faktoren (individuelle Disposition, Schwere des toxisch-infektiösen Prozesses, Reaktionsfähigkeit), die eine Form in die andere übergehen kann, wobei Rückkehr zur embryonalen Blutbildung stattfindet. Es ist gar nicht notwendig, daß alle drei obgenannten Faktoren vorhanden sind. Der Färbeindex und daher die Hyperchromie kann den mannigfachsten Schwankungen unterworfen sein, da ersterer, besonders wenn das Krankheitsbild sich auf septikämischer Grundlage entwickelt, die allertiefsten Grade erreichen kann. Und trotzdem ist es nicht logisch, die Diagnose auf eine einfache hypochrome Anämie zu stellen. Das haben wir bei der Schwangerschaftsanämie und bei den beiden zuletzt beschriebenen Fällen gezeigt. Beim ersten dieser Fälle sinkt der Färbeindex von 1,16 auf 1, während die Zahl der roten Blutkörperchen von

1730000 auf 1420000 und das Hämoglobin von 40 auf 29 sinkt. Beim zweiten der beiden letzten Fälle war der Färbeindex immer unter 1; zuerst 0,28, dann 0,14.

Im 1. Fall nähert sich die Krankheitsform der als pseudoaplastisch beschriebenen, im 2. Falle handelt es sich um eine plastische Form wegen der Anwesenheit zahlreicher basophiler Megaloblasten im Blute. Die histopathologische Untersuchung der verschiedenen Organe mit ihrer aktiven im Knochenmark sich abspielenden Erythropoiese von embryonalem Typus, mit ihren beträchtlichen Herden myeloider Metaplasie, in der Milz (5. Fall) oder auf die anderen Organe verbreitet (4. Fall) ist nur eine Bestätigung der oben ausgeführten Ansichten. Es scheint uns also nicht günstig, diese schweren infektiösen Hämopathien als separate Formen betrachten zu wollen, da weder ein klinisches noch hämatologisches und anatomisches Kriterium dafür sprechen.

Fälle perniziöser Anämie, die ausnahmslos als solche angenommen wurden, sind im Verlaufe vieler akuter Infektionskrankheiten (*Brill, Macintosh*) beschrieben worden, so beim Gelenksrheumatismus (*Gioseffi*); beim Typhus (*Sicard, Gutmann, Marcora, Andree*); bei Malaria (*Schilling, Thorgau, Morawitz*); bei der Endocarditis lenta (*Sahli*); bei den Pocken (*Cesa-Bianchi*), wo kernhaltige Elemente aller Art bis zur undifferenzierten hämocytoblastischen Zelle in die Blutbahn übertreten; beim Kala-Azar, bei *Aphta tropicalis*, bei der *Verruca peruviana* oder Oroyafieber, das in den zentralen Anden endemisch vorkommt und durch einen in den Erythrocyten enthaltenen Parasiten (*Bartonella bacilliformis*) hervorgerufen wird; ferner bei der Sprue, einer Krankheit, die man in den warmen Gegenden von Asien und Amerika und den holländischen Inseln antrifft und die in chronischer Diarrhöe besteht, die außer der Anämie von anderen gewöhnlichen Symptomen der perniziösen Anämie begleitet wird (Zungenbrennen, Abflachung der Zungenpapillen, Achilia gastrica). Ihr ätiologisches Moment scheint im Zusammenhange mit einer Monilienmykose des Verdauungsapparates zu stehen (*L. Fontana*). In einigen Fällen ist der Anämie eine Influenza vorangegangen und *Hirschfeld* hat auch im Anschluß an eine Angina eine perniziöse Anämie mit raschem Verlaufe sich entwickeln sehen.

Allerdings mit einiger Reserve bringt *Lenharz* einen durch Sepsis komplizierten Fall von Anämie, wo er einen Tag vor dem Tode 642000 rote Blutkörperchen, 2100 weiße Blutkörperchen, Hämoglobin 15, zählte; trotzdem waren zahlreiche Erythroblasten vorhanden (vgl. Fall 5). Netzhautblutungen und Fieber komplizierten das Krankheitsbild und die Sektion ergab die offenkundigen Merkmale der perniziösen Anämie.

Ein anderer sehr interessanter Fall wurde von *Marcora* (1919) mitgeteilt: Eine 47jährige Frau wird in die Klinik aufgenommen wegen schwerer Anämie, die schleichend begonnen hatte und durch eine enorme Verminderung der roten Blutkörperchen (862000) durch erhöhten Färbeindex, durch Leukopenie, durch die Gegenwart von Megaloblasten und reichlichem Urobilin charakterisiert war und einen tödlichen Ausgang nahm. Bei der Obduktion konnte der Autor aus der Milz und aus dem dunklen Knochenmark den Typhusbacillus isolieren, während typhöse Veränderungen im Darmtrakt fehlten. Es fehlten auch anamnestische Daten, die den Verdacht einer vorangegangenen typhoiden Infektion hätten aufkommen lassen können.

Den Einfluß, den die Malaria haben kann, beleuchteten ausführlich *Dionisi* und *Bignami*.

Nach längeren gewissenhaften, auch experimentellen Beobachtungen kommen diese beiden Autoren zu dem Schlusse, daß es 4 Typen postmalarischer Anämie gibt:

1. Ein anämischer Zustand, der sich unabhängig von erneuten Infektionen hinzieht und erschwert;

2. Fälle mit Befunden, die denen der perniziösen Anämie ähnlich sind und die schließlich auf dem Seziertisch enden;

3. Eine progressive Anämie mit Mangel jeglicher Kompensierung mit gelbem Knochenmark, auch der kurzen Knochen;

4. Fälle von Anämie mit Atrophie und Sklerose des Markes.

Aber diese beiden Autoren wollen den 2. Typus nicht in Beziehung zur Malaria bringen, sondern behaupten, daß die Anämie der Malaria so wie anderen Infektionskrankheiten nachfolge und zwar unter Mitwirkung verschiedener unbekannter Faktoren.

Für uns aber ist es interessant, festzustellen, daß das Bild der perniziösen plastischen Form (2. Typus) und das der aplastischen Form (3. Typus), die nur eine Variante der ersteren Form darstellt, erkannt und demonstriert wurde. Gewiß, die malarische Infektion, worauf wir schon andere Male hingewiesen haben, stellt nur den auslösenden kausalen Faktor dar. So haben auch wir, z. B. verschiedene Fälle von eitriger Hepatitis und Fälle von Kolitis und Enterokolitis beobachtet. Aber nur in den beschriebenen Fällen haben wir von Anfang an das Bild der perniziösen Anämie sich entwickeln sehen; folglich ist für uns der ätiologische Faktor bekannt. Vielmehr sind wir bei der Diskussion unserer Fälle in Zweifel, ob wir beim Zustandekommen des anämischen Syndroms der Infektion oder den Darmläsionen größeren Wert zuerkennen sollen.

*Hirschfeld* sucht in Fällen von Sepsis und langdauernder Eiterungen die Ursache in der vermehrten Zerstörung der roten Blutkörperchen, die durch die Stoffwechselprodukte der Bakterien und durch deren toxische, direkt auf die Neubildung des Blutes gerichteten Giftwirkung, hervorgerufen wird.

Nach *Hunter*, der die alten Ansichten von *Combes* und *Addison* verfißt, handelt es sich um eine Autointoxikation, die die Folge von chemischen und anatomischen Veränderungen der Magen-Darmschleimhaut sei. Dann käme es primär zur Infektion der Verdauungswege, hierauf zur Resorption von hämolytischen und toxischen Bakterienprodukten.

Nach *Grawitz* sind es die primären Veränderungen der Magen-Darmschleimhaut, die eine leichtere Ansiedlung der Keime dortselbst begünstigen. Die Gifte dieser Keime im Verein mit den toxischen Produkten, die von den schlecht verdauten und resorbierten Nährsubstanzen herkommen, stellen die Hauptursache der perniziösen Anämie dar.

Unsere Fälle bestätigen eher die *Hunter-Hirschfeldsche* Theorie. Für die Bibliographie fügen wir noch hinzu, daß Fälle von akuten und chronischen Anämien auf infektiöser Grundlage und mit einem, dem perniziösen ähnlichen Blutbilde im Buche von *Bergmann* und *Stachelin* angeführt werden; schließlich von *Faber*, nach dessen Ansicht dasselbe Gift, je nach der Konstitution und Disposition, eine Anämie nach der einen oder anderen Art hervorruft.

Erst aus dem vorigen Jahre stammen die Beobachtungen von *Barta* und *Eroes*, die bei der Besprechung des Einflusses, den die Sepsis auf die Blutgenese haben

kann, einen sehr interessanten Fall beschreiben. (Mann von 55 Jahren, mit Sepsis im Anschluß an Erysipelas, mit hämolytischen Streptokokken im Blute, mit aplastischer Anämie und hämorrhagischer Diathese, wie in der hämorrhagischen Aleukie oder *Frankschen Krankheit*, und mit schwerer diphtherischer Gastritis.) Ferner die Beobachtungen von *Walterhoefer*, *Plenge* und *Neuburger*, über einen Fall von Biermerscher Anämie mit schwerer Affektion der Leber.

Nach der Diskussion unserer Fälle, die uns erschöpfend scheint, halten wir es für gut, bevor wir von einem allgemeinen Gesichtspunkt aus die Ätiopathogenese der perniziösen Anämien untersuchen, dem hämatologischen und pathologisch-anatomischen Bilde dieses Krankheitssyndroms einen kurzen Blick zu widmen, um es mit jenen Veränderungen, die wir in unseren Fällen erhoben haben, zu vergleichen. Wir beginnen mit den hämatologischen Varianten.

Die qualitativen und quantitativen Veränderungen des weißen Blutbildes sind Gegenstand neuerer Studien von seiten *Arnets*, *Hirschfelds*, *Sistos*, *Zadeks* und *Neuburgers*. Aber die Resultate sind, um mit *Zadek* zu sprechen, nicht einmal in den wesentlichen Punkten einheitlich, besonders was die qualitativen Veränderungen anlangt. Diesbezüglich bemerken wir, daß man auch die Volum- und Formveränderungen der weißen Blutkörperchen gebührend in Betracht ziehen muß, wie es durch die Untersuchungen von *Di Guglielmo* und *A. Fontana* dokumentiert erscheint. Uns aber interessiert es nur, die zahlenmäßigen Veränderungen dieser Körperchen zu bewerten und darin stimmen wir, um nur einen Autor zu nennen, mit *Micheli* vollkommen überein, der die Leukopenie, wenn nicht als ein pathognomisches, so doch als ein Hauptmerkmal ansieht; sie ist konstant, wenn nicht spezielle Komplikationen mit im Spiele sind, wie sekundäre Infektionen, Hämorrhagien usw. Aber damit wollen wir nicht zum Schluß *Pollitzers* kommen, der annimmt, daß die perniziöse Anämie mehr durch das Verhalten der Leukocyten als durch das der Erythrocyten ausgezeichnet ist.

In den vollentwickelten Stadien und bei den Rezidiven ist die Zahl der Leukocyten immer vermindert (von 2000—3500), und manchmal kann vor dem Tode die Zahl auf 600—800 sinken. Sehr niedrigere Werte sind von *Rieder*, *Ziegler* (400) und *Lazarus* (320) gefunden worden. In den Remissionsstadien werden wieder die physiologischen Grenzen erreicht. Genannte Leukopenie hält sich zähe fest, auch wenn die anderen hämatischen Erscheinungen aus irgendeinem Grunde fehlen (*Ceconi*), und man muß ihr (*Sisto*) die Bedeutung eines sehr wichtigen prognostischen Kriteriums beimessen, weil Werte unter 2000 uns bezüglich der Prognose und des Ausganges der Krankheit zu einem sehr reservierten Verhalten veranlassen müssen. Daher behauptet *Zadek* mit Recht, daß die Leukopenie von einem biologisch-pathogenetischen Gesichtspunkte aus betrachtet, die schwere toxisch degenerative Veränderung des Knochenmarkes verrät. In unseren Fällen war dieses Symptom konstant; in 4 Fällen schwankten die Ziffern zwischen 3400 und 1800, und mit zunehmendem Fortschreiten der Krankheit sank die Leukocytenzahl zwar wenig, aber konstant.

Wie in bezug auf die Erythrocyten, so gibt, bei den plastischen und pseudoaplastischen Formen, die Untersuchung des Blutes auch, was die Leukocyten betrifft, nicht getreulich den Zustand der Knochenmarksaktivität wieder (4. und 5. Fall). Außerdem haben wir gesehen, wie die Leukocytenzahl im 3. Falle einige Tage vor dem Tode um 2000 gestiegen ist. Aber diese Zunahme haben wir nicht als eine dem Krankheitsverlauf günstige Blutkrise aufgefaßt, sondern als einen Zustand der Reaktion auf den in den letzten Tagen dazugekommenen infektiösen Prozeß. In den anderen 2 Fällen (Fall 4 und 5) ist die schwere Blutkrankheit, die sich infolge eines schweren, infektiösen Prozesses entwickelt hat, immer von progressiver und konstanter Leukopenie begleitet gewesen.

*Hoelst* (1926) hat sich bemüht, der Leukopenie eine Erklärung zu geben, indem er bei den Perniziosakranken durch Injektion von 5 cem Milch Leukocytose erzeugte. Wegen der verschiedenen Reaktion, die er in Perioden der Besserung und der Rekrudescenz erzielte, vergleicht *Hoelst* diese Leukopenie mit der hämoklassischen Krise von *Widal* und nimmt eine Beziehung zwischen der hämoklassischen Leukopenie und der Leberfunktion an. Und zwar wegen der Leberveränderungen (Hämosiderose, Makrophagie, Steatose und Blutstauung), die bei der perniziösen Anämie niemals fehlen.

Bei jenen septisch-infektiösen Fällen hingegen, wo die Anämie mit den Merkmalen der Perniciosa sich, wie in den Fällen von *Macintosh*, *Brill*, *Lederer* mit einer beträchtlichen Leukocytose (weiße Blutkörperchen bis zu 52000) vergesellschaftet, ist es richtiger von perniziosiformen Syndromen mit leukämoiden Reaktionen zu sprechen.

Wir haben vorhin gesagt, daß man die Diagnose der perniziösen Anämie auf Grund des Vorhandenseins von vielen Symptomen und nicht von dem eines einzigen stellen muß. Deshalb dürfen wir uns in Fällen, bei denen andere hämatologische und klinische Symptome der perniziösen Anämie vorhanden sind, durch einen sehr niederen Färbeindex von der richtigen Diagnose nicht abbringen lassen, wenn gleich wir berichteten, daß die Hypochromie eine Ausnahme bildet und nur sehr selten vorkommt. Im ganzen sind von *Winogradow* 80 Fälle gesammelt worden; *Olivet* sammelte 9 Fälle in 2 Jahren; andere Fälle von Krankheiten, die an die typische perniziöse Anämie erinnern, und die auch durch den anatomischen Befund bestätigt wurden, und einen Färbeindex unter der Norm aufwiesen, sind von *Ziegler*, *Ceconi*, *Morawitz*, *Marin*, *Meyer* und *Heinecke* beschrieben worden. Daß auch bei anderen Krankheiten ein hoher Färbeindex, zwar selten, auftreten kann, kann nicht ausgeschlossen werden. — Nach *Ferrata* sowie nach *Naegeli*, *Micheli*, *Ehrlich* und *Lazarus*, ist es nicht der absolute Hämoglobininwert, der die perniziöse Anämie kennzeichnet, sondern der Färbeindex über der Norm, wie dies schon *Hayem*, *Quincke* und *Lasche* klargelegt haben. — Kann aber der erhöhte Färbeindex allein als differentialdiagnostisches Kennzeichen zwischen der perniziösen Anämie und

anderen Anämien gelten? Wir haben eine Einteilung der Anämien in hyperchrome und hypochrome, wie es *Hirschfeld* tun will, abgelehnt. *Ferrata* nimmt an, daß bei den Remissionen des Prozesses oder wenn die Krankheit auf dem Wege der Heilung sich befindet, der Färbeindex sich ändern oder gleich eins oder auch unter eins werden kann; Fälle ähnlicher Art haben *Schilling*, *Schaumann*, *Zadek* usw. beschrieben. Zu Beginn der Krankheit kann der Färbeindex unter eins sein. *Dionisi* endlich ist der Ansicht, daß der Färbeindex auch auf der Höhe der Krankheit, und für zwar lange Zeit, konstant unter eins sein kann. In unseren 5 Fällen war er 3mal über eins, 2mal darunter; ja, einmal sank er von 0,28 auf 0,14 (was nur ganz selten vorkommt). Und auch in unserem 2. und 4. Fall erreichte er innerhalb weniger Tage von 1,25 im einen und von 1,16 im anderen die Zahl 1. In unseren Fällen also zeigt die Hypochromie eine Verschlechterung an.

Eine Frage, die uns logisch erscheint, ist die folgende: Ist diese Erscheinung vielleicht für die pseudoaplastischen und für jene Formen, die sich gegen eine aplastische hin entwickeln, charakteristisch? Auch in einem Falle von globaler pseudoaplastischer Myelose, wie ihn *Introzzi* nennt, war der Färbeindex 0,80; und in den beiden Fällen von erythrämischer, pseudoaplastischer Myelose, die *A. Fontana* beschrieb, war in dem einen der Färbeindex unter eins, im anderen über eins, und zwar in Beziehung mit einem jeweilig verschiedenen Blutbild. In dem einen Fall herrschten unreife Elemente mit starker Basophilie vor; in dem anderen hatten die unreifen Elemente ihre Basophilie schon mit der Acidophilie vertauscht. Eine solche Erscheinung zeigen auch, wie wir gesehen haben, die Mehrzahl der von uns beschriebenen Fälle.

In diesem Abschnitt bemerken wir noch, daß die eine Behauptung *Winogradows* nicht der Wahrheit entspricht, wenn er sagt, daß der Index, bei Anwesenheit von vielen Normoblasten im Blute, unter eins sich befindet, während er oberhalb eins steht, wenn viele Megaloblasten erscheinen. Nur unseren 5. Fall können wir als plastisch betrachten, und zwar wegen der Anwesenheit vieler Megaloblasten, aber nichtsdestoweniger haben wir in keinem anderen Falle einen so niederen Färbeindex angetroffen. Eine erschöpfende Behandlung dieses Arguments findet man in den Vorträgen von *Micheli*, in den neueren Arbeiten von *Komiya* (*Folia Haematologica* 1926) und von *Joergensen* und *Warburg* (*Acta Medica Scandinavica* 1927).

Wir stehen davon ab, über das dritte hämatologische Symptom zu sprechen, nämlich über die Makrocytose und Megalocyotose, weil wir nur in 2 Fällen eine direkte Beobachtung anstellen konnten, während in den anderen 3 Fällen wir uns den Befunden der Krankengeschichten anvertrauten. Wir wollen vielmehr die Aufmerksamkeit auf die relative Häufigkeit jener anämischen Formen lenken, die Frauen und

Männer im jugendlichen und im senilen Alter gleichmäßig betreffen; anämische Formen, die im peripheren Blute keine Zeichen von Markreaktion nach embryonalem Typus wiedergeben, die aber, wie wir gezeigt haben, das anatomische Substrat der perniziösen Anämien besitzen und leicht mit den einfachen, sekundären Formen verwechselt werden können. Diesen Formen haben wir unsere erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt; und deshalb sagten wir vorhin, daß bei Abwesenheit sicherer, hämatologischer Daten, sich dem Kliniker die Knochenmarksbiopsie notwendigerweise aufdrängt.

Diese Formen, die wir pseudoaplastisch nennen, sind als seltene Krankheitsbilder beschrieben worden, während die Literatur reich an aplastischen Formen ist (*Ehrlich, Engel, Bignami, Schauman, Bloch, Cade, Chauffard, Micheli, Muir, Pane* usw.). Die pseudoaplastische Anämie, die so zum erstenmal von *Luzzato* im Jahre 1907 genannt wurde, könnte als Zwischenform zwischen der plastischen und aplastischen Form betrachtet werden, da sie mit jener die histopathologischen und anatomischen Merkmale gemeinsam hat, mit dieser nur die anatomischen. Die Verwandtschaft der plastischen und der pseudoaplastischen Form ist nach unserer Ansicht eine anatomische, lediglich, daß das Blutbild eben nicht getreulich den Zustand des Knochenmarkes wiedergibt, und zwar aus Gründen, die wir nicht kennen.

Ähnliche Fälle wurden von *Engel, Hirschfeld, Labbé, Ceconi, Rossi, Savonuzzi, Martelli, Loisse, Blumer, Lesné, Clerc, Senator, Loederich, Aubertin, di Guglielmo, Introzzi* und *Greppi* beschrieben. *Micheli* in Italien behauptet, nie solche Fälle gesehen zu haben. Aber deswegen leugnet er nicht ihr Vorkommen. Er fügt hinzu, daß unzweifelhafte Fälle sehr selten sind, insofern als der Name pseudoaplastische Anämie für die Fälle mit ausgedehnter megaloblastischer Metaplasie des Knochenmarkes aufbewahrt werden müsse. Diese Zustände haben wir nicht nur im Knochenmark, sondern auch in vielen anderen Organen angetroffen. Die besondere Schwere des Verlaufes dieser Formen, die sich häufig in eine aplastische Form verwandeln (hier erinnern wir auch an das verschiedene Verhalten verschiedener Markzonen), veranlassen uns zur Ansicht, daß die pathogenetische Auffassung von *Micheli* nur in gewissen Fällen berechtigt ist. Dies deshalb, weil wir neben pseudo-hypoplastischen Formen auch anderen pseudo-hyperplastischen begegnen, bei denen sowohl die regenerative und proliferative Tätigkeit des Markes als auch die parenchymale oder histiocytäre Regeneration der anderen Organe derartig stark und verbreitet ist, daß wir über eine genaue Erklärung dieses verschiedenen Verhaltens im Zweifel bleiben.

Im Anschluß daran wollen wir die anatomischen und histologischen Merkmale einer näheren Betrachtung unterziehen, und wir werden dabei auf einige Befunde, die ein besonderes Interesse verdienen, ausführlicher zu sprechen kommen. Bei der Beschreibung der einzelnen Fälle haben wir die Blässe der Haut, des Unterhautbindegewebes und des Fettés am Netz und am Mesenterium hervorgehoben, sowie die Spärlichkeit der hypostatischen Leichenflecken, die Blutleere aller Eingeweide hervorgerufen durch die verminderte Blutmasse; außerdem stellten wir, zwar seltener und nicht in allen Fällen in gleicher Weise, Athrophie der Magendarmschleimhaut, Anwesenheit von Perikard- und Pleura-



ergüssen, und Purpura an der Haut, der Blase, in den Nieren, im Gehirn, am Epikard und unter dem Endokard fest. Nun wollen wir unsere Aufmerksamkeit einer Gruppe von Organen von größerer Bedeutung zuwenden, nämlich dem Herzen, den Nieren, dem Knochenmark, der Leber und der Milz.

*Herz:* Die Größe des Herzens wurde in der perniziösen Anämie meist vermehrt oder vermindert gefunden. In mehr als der Hälfte unserer Fälle haben wir sein Volumen und sein Gewicht mäßig vermehrt gefunden und dies deckt sich mit den Befunden von *Kraus*. Wir können die Meinung von *Eichhorst* nicht annehmen, der von einer wahren Hypertrophie spricht, und zwar deshalb nicht, weil die erhöhte Wanddicke durch den Zustand trüber Schwellung verursacht ist sowie durch die fettige Infiltration und Degeneration, die nicht nur auf die Papillarmuskeln und auf die oberflächlichsten subendokardialen Schichten beschränkt bleibt. Die fettige Degeneration kann nicht als ein Haupt- und spezifisches Symptom betrachtet werden, wie es *Biermer* wollte, weil sie in einigen Fällen, darunter auch in einigen unserer Fälle und in den Fällen von *Litten*, *Mueller*, *Quincke*, *Laache*, fehlen kann, wie sie andererseits auch in anderen Formen von einfachen sekundären Anämien, wie denen nach Epistaxis, vorhanden sein kann. Aber wir haben im Herzen außer der fettigen Degeneration und den vielen hämorrhagischen Herden — und dies haben wir noch nirgends hervorgehoben gefunden — eine Reaktion des reticulo-endothelialen Systems angetroffen, die sich, sei es im periadventitiellen, sei es im interstitiellen oder hauptsächlich im epikardialen Bindegewebe abspielt. Die Histiocyten bilden ziemlich ausgedehnte Anhäufungen zwischen den Reticulumsmaschen des lockeren Bindegewebes, das dem Fett als Stütze dient, welches die Serosa visceralis des Herzens überzieht. In einigen dieser Herde zeigen die histiocytären Zellen die Neigung, ihre Kern- und Protoplasma-konturen abzurunden.

*Nieren:* Wir haben sie größtenteils von normaler Größe gefunden, von blasser Farbe und mit rötlichen Streifen. Mikroskopisch fanden wir nur Veränderungen des tubulären Systemes, die in trüber Schwellung, vakuolärer Degeneration der Epithelien bestanden. Nur im Falle der Schwangerschaftsanämie traf die fettige Degeneration auch die Glomeruli. Die große Intensität und Verbreitung der Degeneration war in diesem Falle hauptsächlich der dazugekommenen Schwangerschaftsnephrose zu verdanken. Die Hämosiderose war spärlich, häufiger fanden sich hingegen kleine Hämorrhagien der interstitiellen Capillaren. — Von allen Autoren wurde in den Nieren das Bindegewebe vermehrt gefunden, so daß in einigen Fällen eine leichte Schrumpfung des Organes die Folge sein kann. Nur in unserem 4. Falle haben wir einen eigenartigen Befund erhoben, der bei einer nur flüchtigen Untersuchung uns von der richtigen Diagnose hätte abbringen können.

Das makroskopische Aussehen war das einer großen weißen Niere, wie im Falle der globalen, pseudoaplastischen Myelose (*Introzzi*); mikroskopisch bemerkte man eine diffuse, scheinbar lymphocytoide Infiltration, sei es um die Glomeruli herum oder zwischen den Tubuli. Die Diagnose einer lymphocytären Nephritis, Typus *Aschoff*, haben wir ausgeschlossen. — Diese Läsion hatte auch nicht die Merkmale einer Infiltration, weil alles fehlte, was für eine Entzündung sprechen konnte. Wir haben daher mit mehr Recht einen proliferativen, auf das ganze interstitielle Bindegewebe verbreiteten Prozeß angenommen, dessen Elemente sich aus Hämohistioblasten, Erythroblasten, Megeloblasten und hauptsächlich aus Plasmazellen mesenchymalen Ursprungs zusammensetzen. In diesem Falle können wir nicht mehr von Regenerationsversuchen in den Nieren sprechen, sondern

geradezu von einer diffusen hämopoietischen, mesenchymalen Substituierung, um dem fast vollständigen Mangel einer cytohämatogenen Tätigkeit von seiten des Markparenchyms abzuhelpen. Diesen Befund, der schwerlich schon beobachtet worden ist, wollten wir besonders hervorheben, indem wir eine farbige Tafel beilegen. Das makroskopische Bild ist demnach leicht erklärlich: die beträchtliche Vergrößerung des Organs und sein weißliches Aussehen ist durch die starke Kompression von seiten dieser Elemente hervorgerufen, die zur Ischämie führte.

**Knochenmark:** Das mikroskopische Bild des Knochenmarkes ist in unseren Fällen ein mannigfaches nicht nur wegen der Gegenwart verschiedenster Veränderungen, sondern weil diese unter sich in verschiedener Weise kombiniert sind. Vier unserer Fälle sprechen mit Sicherheit gegen die Annahme, zu der *Scharman* und *Salzman* kommen, daß das Blutbild immer Schlüsse auf die im Knochenmark bestehenden Veränderungen zulasse. Wir haben niemals einen strikten Parallelismus zwischen dem Blutbild und der Histologie des Knochenmarkes feststellen können. Wir haben Fälle gesehen, bei denen das Mark der Röhrenknochen und das der kurzen Knochen vollständig rot war, andere hingegen, bei denen das Mark der kurzen Knochen rot war, während das Tibialmark, wie auch in einigen Fällen von *Zadek*, rot und gelb war, und wieder andere, bei denen das Mark der Röhrenknochen vollständig gelb war. Vor *Zadek* hatte auch *Naegeli* einige analoge Fälle gesehen; beide Autoren stimmen darin überein, daß diese gelben Knochenmarkszonen nur eine Phase der Krankheit darstellen können, in der sich eine Remission mit einer Verminderung der Marksreaktion eingestellt hat. Wir können diese Auffassung für alle jene Fälle nicht teilen, in denen die Kranken eben wegen ihrer schweren Anämie zu Tode kommen; uns scheint die Hypothese, die *A. Fontana* bei der Diskussion seiner Fälle von pseudoaplastischer, erythrämischer Myelose aussprach, angebracht. Infolge der abnormen funktionellen Anstrengung erschöpft sich das Mark langsam aber kontinuierlich in den verschiedenen Markzonen; vor allem in den Röhrenknochen wird das Mark wieder gelb; in diesem Falle müssen wir die Krankheitsform wahrscheinlich als einen Übergangsgrad zur reinen aplastischen Anämie ansehen.

Bei der perniziösen Anämie, wie auch in unseren Fällen, nehmen, wie wir gesehen haben, an der roten Umwandlung des Markes hauptsächlich die roten Blutkörperchen teil, indem sie dabei zum embryonalen Zustand zurückkehren (Megaloblasten). Außerdem bemerkt man Megakaryocytschwund, Hämosiderose, Anwesenheit großer phagocytärer Zellen, die häufig Erythrocyten oder ihre Fragmente enthalten, sowie spärliche Zellen der weißen Reihe. — Auch andere Besonderheiten, die eine kleine Würdigung verdienen, haben wir beobachtet. Nur in einem einzigen Falle haben wir, wie es auch *Ziegler*, *Helly*, *Ferrata*, *L. Fontana* gesehen haben, die Anwesenheit von Lymphocyten und zwar in umschriebenen, follikelartigen Bildungen festgestellt. Ein derartiger Befund wurde von gewissenhaften Beobachtern, wie *Meyer*, *Heinecke*, *Fischer*, *Naegeli*, *Schatiloff*, niemals angetroffen.

In 3 Fällen haben wir, wie *Meyer* und *Heinecke*, *Ziegler*, *Naegeli* die Anwesenheit von zahlreichen unreifen Zellen der weißen Reihe (Myelocyten, und hie und da Myeloblasten) konstatiert und 2mal haben wir, wie auch *Naegeli* und *Fischer* zahlreiche Megakaryocyten in den Schnittpräparaten gefunden.

Aber eine Hyperplasie dieser beiden Marksysteme haben wir nur in jenen Fällen gefunden, bei denen die Anämie durch einen akuten septisch-infektiösen Prozeß hervorgerufen wurde. Nur im 2. Falle, bei dem jegliche Leukocytenreaktion fehlte, haben wir die Anwesenheit riesenhafter Zellen festgestellt, die wir wegen ihrer Entwicklungsmerkmale in die Kategorie der Megakaryocyten (Megakaryoblast, Megakaryocyt mit Körnern und Fäden) eingereiht haben, die aller-

dings in ihrer morphologischen Struktur von den gewöhnlich beschriebenen etwas abweichen und in diesem Falle ganz deutlich hämohistioblastischer Abstammung sind.

Ein anderer bemerkenswerter Befund ist der zahlreicher Plasmazellen, die in keiner Beziehung mit entzündlichen Prozessen stehen. Solche Befunde wurden im Knochenmark bei der perniziösen Anämie von *Lambin*, bei den Erythrämien von *di Guglielmo* und *A. Fontana*, und bei der pseudoaplastischen, globalen Myelose von *Introzzi* erhoben. Auch diese Plasmazellen tragen den Stempel ihrer histioiden Herkunft an sich und wir können deshalb der Ansicht von *Baumgarten*, *Helly*, *Ziegler* usw. nicht beipflichten, die sie von dem Lymphocyten abstammen lassen.

In fast allen Knochenmarkspräparaten fanden wir die primären Wanderzellen, wie sie zum erstenmal von *di Guglielmo* beschrieben wurden und die typischen Hämohistioblasten mit all ihren morphologischen Eigenheiten, wie sie von *Ferrata* und *Franco* geschildert wurden. In unserer 1. Beobachtung herrschten diese Elemente über die der roten Reihe vor. In den anderen Fällen haben wir häufig bemerken können, daß ein großer Teil der unreifen Zellen der roten Reihe (Promegaloblasten, Megaloblasten, Proerythroblasten, Erythroblasten) und auch der weißen Serie (Myeloblasten und Myelocyten) Eigenschaften des Kernes (mit schwammigem Reticulum) und des Protoplasmas (lamellenartig, unregelmäßig mit Zeichen von Clasmatose) aufwiesen, die über den histiocytären Ursprung dieser Zellen keinen Zweifel bestehen ließen. Demnach ist es einleuchtend, daß diese Zellen bei der überstürzten reproduktiven Tätigkeit die Phase des Hämocytoblasten übersprungen haben.

Aber weder wegen der morphologischen Merkmale dieser Zellen noch wegen der großen Masse dieser hämohistioblastischen Zellen haben wir begründete Kriterien, die perniziöse Anämie, wie es *Villa* tun will, in das Kapital der Hämohistiosen einzureihen. Der Ausdruck Hämohistiose hat eine analoge Bedeutung, wie die Hämohistioblastose und die Reticuloendotheliose. In diesen beiden Krankheiten, wie in den Leukämien, betrifft die Affektion primär das ganze hämohistioblastische und reticulo-endotheliale System verschiedener Organe, während bei der perniziösen Anämie die Affektion ohne Zweifel primär hämomyelopathisch ist; erst, wenn das Parenchym des Knochenmarkes infolge von in Qualität und Intensität verschiedenen Reizen in seiner normalen cytohämatogenen Tätigkeit gestört ist, und die Zeichen schwerer Insuffizienz aufweist, nimmt das hämohistioblastische System aktiv am Prozesse teil, indem seine Tätigkeit an den blutbereitenden Organen seinen Ausgang nimmt und sich langsam und in immer schwächerem Grade auch auf das hämohistioblastische Gewebe anderer Organe (Milz, Herz und Niere) ausdehnt. Die hämohistioblastischen Systeme müssen wir bei der perniziösen Anämie als Reservesysteme auffassen und als Gewebe, die der Abwehr dienen, wobei sie in diesem Kampfe mehr oder weniger prompt reagieren, um die schweren Verluste, die das parenchymale Markgewebe erlitten hat, und das nur mehr träge reagiert, wettzumachen.

*Leber:* Die Leber hat meist normale Größe, in 3 von unseren 5 Fällen haben wir sie vergrößert angetroffen. Makroskopisch findet man allgemein die Zeichen fettiger Degeneration, während die Hämosiderose, die in diesem Organe stärker als in der Milz sein kann, nicht konstant ist. Die hauptsächlichsten histopathologischen Erscheinungen sind folgende drei: fettige Degeneration (immer vorhanden), die Hämosiderose, die myeloide Metaplasie. Die fettige Degeneration trifft man als zentrale, fettige Infiltration an; die Hämosiderose (Fall 1 und 2 erreicht verschiedene Grade; das Eisenpigment haben wir vorwiegend an der Peripherie der Acini gefunden; während das Eisen reichlich in den Leberzellen anzutreffen ist, beteiligen sich die Kupfferschen Zellen an der phagocytären Tätigkeit

oft nur in mäßigem Grade. Die metaplastischen Herde (Herde erythroblastischer und myeloleukocytärer Natur), die *Pappenheim* niemals sah, liegen zwischen den Leberzellsträngen häufiger als um die Gefäße herum. Wir können ferner in unseren Fällen eine wirkliche Vermehrung des Bindegewebes mit Neigung zur Sklerose nicht ausschließen. Diese Bindegewebsvermehrung, die viele Autoren in anderen Organen gefunden haben, hat in bezug auf die Anämie noch keine richtige Erklärung gefunden.

*Milz:* Über das Verhalten der Milz bei der perniziösen Anämie existieren, wie *Lubarsch* in seinem neuen Lehrbuche sagt, noch wenige pathologisch-anatomische Kenntnisse. *Kaufmann* spricht mit Recht von einer leichten Vergrößerung der Milz. Aber wir sehen, daß in bezug auf dieses Organ ein ganz verschiedenes Verhalten beschrieben worden ist: *Lazarus* fand die Milz normal oder mäßig verkleinert, *Hayem* fand sie bald vergrößert, bald verkleinert; *Naegeli* und *Türk* haben sie meistens vergrößert angetroffen; *Pappenheim* spricht von der Milzschwellung als von einem regelmäßigen Befund während *Eichhorst* glaubt, daß der Milztumor niemals zum Bilde der perniziösen Anämie gehört. Aber das verschiedenartige Aussehen dieses Organes in bezug auf Größe, Konsistenz, Farbe, Gefäßveränderungen, in bezug auf Veränderungen der Trabekel und des Reticulums hängt eher von den Veränderungen ab, die dieses Organ, sei es infolge von toxisch-infektiösen Prozessen, sei es infolge einer Störung der Bluthydraulik erlitten hat.

In unseren Fällen war die Milz einmal atrophisch, 2mal war sie kaum vergrößert; im 1. Falle erreichte sie das doppelte und im 4. Falle das dreifache Volumen. Die histologischen Veränderungen sind jedoch von größerer Wichtigkeit. *Eppinger* notiert zweierlei Veränderungen: 1. einen besonderen Blutreichtum der Pulpa, wobei das Blut in der Nachbarschaft der Lymphknötchen und der Trabekel Herde bildet, während die Sinus blutleer sind; 2. Veränderungen in verschiedenen Schichten jener Gefäße, die von den Trabekelarterien gegen den Follikel abgehen (Intimaproliferation mit Gefäßverengung, Veränderungen der Elastica, dichte Bindegewebszüge in der Adventitia). Diesen Veränderungen schreibt *Eppinger* eine große Bedeutung für die Entstehung der perniziösen Anämie zu. Aber wie *Lubarsch* mit Recht bemerkt, sind diese Gefäßveränderungen so häufig, daß es nicht berechtigt, den Begriff einer besonderen Krankheit auf sie aufzubauen. Auch der verschiedene Blutreichtum zwischen den Pulpamaschen ist nur die Folge einer erschwerten Entleerung der Pulparäume und steht in Beziehung zur verschiedengradigen fettigen Degeneration des Herzens. In unseren Fällen haben wir 3mal die diffuse Gefäßsklerose und fast jedesmal eine verschiedentlich verteilte und mit hämorrhagischen Zonen durchsetzte Blutstauung zeigen können.

Unter den histologischen Merkmalen der perniziösen Anämie müssen wir hingegen die Follikelatrophie als pathognomonisch ansehen, die nicht eine Kompressionsatrophie, sondern eine Inaktivitätsatrophie darstellt, wobei das Follikelgewebe teilweise durch das myeloiden Metaplasie ersetzt wird. Ferners die diffuse Hyperplasie und Fibrose des Reticulums, die Hyperplasie der Pulpazellen, die zur Komprimierung und zum Erblassen der Sinus führt, die Hämosiderose (die auch manchmal fehlen kann) sowie die diffuse und umschriebene myeloide (erythromyelocytäre und histiocytäre) Metaplasie der Pulpa und der Follikel. Was die Hämosiderose anlangt, stimmen wir *Eppinger* zu, der sagt, daß dieses Pigment, sei es in der Milz oder in den anderen Organen manchmal mit der Methode nach *Perls* nicht darzustellen ist, während es mit der *Turnbulls*chen Reaktion deutlich in Erscheinung tritt. Wir fanden Eisenpigment sowohl in den Zellen der Pulpa wie im Stützreticulum und in den Lymphknötchen sowie in den Wänden der Trabekelarterien. Wir bemerken nur noch, daß die Intensität der Hämosiderose nicht immer in Beziehung zur vermehrten Hämolyse stand und daß die

großen Hämosiderinschollen — und dies gilt auch für das Knochenmark — eher mit perivaskulären Hämorrhagien in der Pulpa oder mit der Zerstörung roter Blutkörperchen an Stellen vermehrter Stauung in Beziehung zu bringen sind.

Bei unseren Befunden haben wir, wie auch *Schauman* und *Salzman* bemerkten, die konstante Gegenwart metaplastischer Herde hervorgehoben, die hauptsächlich aus unreifen Zellen der roten Reihe zusammengesetzt sind. Darin stimmt *Lubarsch* nicht überein und sagt, daß man in den Maschen der Sinus und der Pulpa eigenartige oxyphile Leukocyten und Myelocyten in großer Zahl und auch Myeloblasten und gelegentlich Erythroblasten antrifft, daß man aber nur selten eine typische myeloide Metaplasie, d. h. die Bildung umschriebener myeloider Herde antrifft. Derselbe Autor berichtet, an den Wänden der Sinus epitheloide Zellen in herdförmiger Anordnung gefunden zu haben, die genau denen von *Dieckmann* als Endotheliogene beschriebenen und klassifizierten entsprechen; diese Zellen stellten nichts anderes als eine Proliferation der Sinusendothelien dar. Aber zum Zwecke einer möglichst genauen Auffassung der Milzelemente halten wir es in jedem Falle für günstig, einen Vergleich zwischen den Schnitt- und Strichpräparaten anzustellen. Wie die farbigen Figuren zeigen, waren in unserem 4. Falle die Ausstrichpräparate so reich an Promegaloblasten, die von der primären Wanderzelle ihren Ursprung nahmen und an Erythroblasten usw., daß man sie für Knochenmarkspräparate halten konnte. Auch *Ferrata* hat ähnliche Befunde gesehen. Diese Metaplasie betrifft nicht nur die Pulpazellen, sondern greift auch auf die Follikel über. Wir bemerken, daß die Metaplasie in den Follikeln autochthon durch die Wucherung der Adventitia des zentralen Gefäßes hervorgerufen wird oder von den Reticulumsmaschen des Lymphknötchens ihren Ausgang nimmt. Es ist also nicht immer eine Invasion der Pulpazellen in die Follikel anzunehmen. Nur in schweren Fällen bilden sich metaplastische Herde in den Follikeln aus.

Die alten Ansichten *Zieglers* über die myeloiden Bildungen in der Milz und in den anderen Organen (Ablagerung von Blutzellen in den Organen) und die *Pappenheims* (direkte Giftwirkung auf diese Organe) lehnen wir ab; wir halten es hingegen mit der mehr logischen Ansicht *Meyers* und *Heineckes* sowie *Naegelis*, die die myeloide Bildung als eine besondere Erscheinung kompensatorischer Fähigkeiten des Organismus gegen die schwere Blutschädigung und als eine Art regeneratorsche Erscheinung ansehen.

*Wesen, Ursachen und Ätiopathogenese.* Wir unterlassen es, in diesem Abschnitt jene ätiologischen Faktoren zu erwähnen, die wir schon im Anschluß an jeden einzelnen Fall besprochen haben (Syphilis, Tuberkulose, Schwangerschaft und Infektion); noch ist es in unserer Absicht gelegen, chronologisch die Geschichte aller jener verschiedenen Theorien zu behandeln, welche seit jener Zeit aufgestellt wurden, in der die perniziöse Anämie als Krankheitsform individualisiert wurde. Eine kritisch geschichtliche Darlegung all dieser verschiedenen Hypothesen ist in den Referaten von *Ceconi* und *Micheli* und im Lehrbuch von *Ferrata* enthalten. Wir wollen dagegen unseren Blick auf die modernen Anschauungen werfen, welche, wenn sie auch nicht als ganz neu anzusehen sind, da sie zu einem guten Teil schon von früher her bekannte Ansichten enthalten, doch immerhin den Vorzug einer festeren Begründung besitzen und durch neu erworbene klinische, serologische, bakteriologische, biochemische, embryologische, histologische und anatomische Kenntnisse bestätigt worden sind. Gewiß, die alten Ideen

kehren immer wieder, indem man die Frage der Reaktionsfähigkeit des Knochenmarks, seinen funktionellen Zustand oder die Bedeutung diskutiert, die der vermehrten Blutzerstörung zukommt. Andererseits suchen auch heutzutage die verschiedenen Autoren ihre eigenen Anschauungen über das Wesen und über die Pathogenese dieses komplizierten Krankheitssyndroms aufrecht zu halten, wobei sie sich aber auf eine der schon früher entwickelten Hypothesen stützen: Auf den hämolytischen Faktor (*Grawitz*), auf den primär und lediglich myelotoxischen Faktor (*Naegeli*) oder auf den primär in der vermehrten Hämolyse sich auswirkenden und später myelotoxischen Faktor (*Cecconi*, *Micheli*, *Pappenheim*, *Zadek*, *Holler* usw.). Wir sehen aber doch, wie die modernen ätiopathogenetischen Begriffe sich innerhalb viel weiterer Grenzen bewegen. Dazu haben besonders die embryogenetischen und histopathologischen Forschungen der italienischen, hämatologischen Schule beigetragen, die für die perniziöse Anämie, wie wir ausführlicher sehen werden, eine primäre Systemerkrankung annimmt. Ferner finden heutzutage die individuelle und vererbte Disposition und Konstitution sowie die Veränderungen einer bestimmten Gruppe endokriner Drüsen (Nebennieren, Schilddrüse, Pankreas) eine große Beachtung. Auch hat man sich mit mehr demonstrativen und mit überzeugenderen Tatsachen festzustellen bemüht, ob das schon seit längerem vermutete, hypothetische Gift endogenen oder exogenen Ursprungs sei, ferner von welcher Beschaffenheit es sei und auf welche Weise es seine Wirkung auf die blutbereitenden Organe entfalte. Der experimentellen Pathologie kommt, sei es auch für eine nur unvollständige Lösung dieser Probleme, eine große Bedeutung zu. Aber auch auf die menschliche Pathologie wurden die ätiopathogenetischen Forschungen mit immer größerer Aufmerksamkeit gerichtet, und ganz besonders auf jene Fälle, bei denen ein auslösender oder disponierender, zur Krankheit führender Faktor mit Sicherheit erwiesen werden konnte. Das wurde erst möglich, seitdem man der perniziösen Anämie die alten, zu engen Grenzen genommen hat, nämlich, als man sie nicht mehr in jedem Falle für kryptogenetisch, primär und daher als Anämien mit unbekannter Ätiologie ansah. Wie wir schon an anderer Stelle der Arbeit gesagt haben, verringert sich die Zahl der kryptogenetischen Formen immer mehr, indem täglich neue Beiträge zu bestätigen scheinen, daß wahre und wirkliche Krankheiten, und zwar hauptsächlich toxische und toxisch-infektiöse zum klinischen und hämohistopathologischen Symptomenkomplex der perniziösen Anämie führen können. Gerade auf Grund dieser Beobachtungen haben sich heute die neuen pathogenetischen Anschauungen entwickelt, ganz besonders was die Frage der Konstitution, des Entstehungsmodus des Giftes und die Frage betrifft, wie das Gift zu einer Störung der normalen Erythropoiese führt.

Wegen dieser neuen wissenschaftlichen Errungenschaften mußten nicht wenige bedeutsame Autoren im Laufe weniger Jahre ihre Ansichten ändern.

Die ätiopathogenetische Theorie *Eppingers*, die den Schwerpunkt der Krankheit in die Milz verlegen wollte, hatte kurzen Bestand. Der größte Teil der Autoren teilt heute nicht mehr die Ansicht einer splenotoxischen primären Affektion, wie dies hingegen beim Morbus *Banti* zutrifft. *Eppinger* ist dadurch zu seiner Theorie gekommen, weil er perniziös-anämische Kranke nach der Splenektomie zu vorübergehender oder dauernder Heilung hatte kommen sehen und auch wegen der histologischen Veränderungen, hauptsächlich auf Kosten der Blutgefäße, die er in der Milz Splenektomierter angetroffen hat. Aber *Eppinger* hatte dem Umstande nicht Rechnung getragen, daß die Milzveränderungen (auch wir haben Veränderungen der Gefäße, des Reticulums, der Follikel beschrieben) sich frühzeitig einstellen können, wenn ein schwerer, hartnäckiger und langdauernder, allgemeintoxischer Faktor mit im Spiele steht. Eine annehmbare Erklärung in bezug auf die von *Eppinger* glücklich operierten Fälle gibt uns *Hanna Meinertz*. Sie nimmt an, daß die Erythrocyten untauglich und daher zum Untergange bestimmt, diese Zerstörung in der Milz erleiden und meint, daß sie bei der perniziösen Anämie schon deshalb mit größerer Leichtigkeit untergehen, weil sie gegenüber dem vermehrten hämolytischen Einflusse der Milz weniger Widerstand leisten. Diese schädliche Wirkung ist nach der Milzexstirpation beseitigt, aber das Knochenmark, das schon primär geschädigt wurde, fährt in der Fabrikation unreifer und wenig resistenter Erythrocyten fort, die nur eine beschränkte Lebensdauer haben.

Nachdem man die *Eppingersche* Theorie verlassen hatte, legte die nordische Schule (*Faber, Freund, Seyderhelm*) den Schwerpunkt auf den Zustand des Magen-Darmkanales. Im vergangenen Jahre nahmen *Faber* und *Nyfeldt* eine vollständige Aufzählung aller jener Fälle vor, bei denen eine primäre Veränderung des Verdauungstraktes festzustellen war. Was die enterale Genese anlangt, stützte man sich auf die konstanten Befunde der Achylie und der Glossitis und auf die in ihrer Qualität und Quantität ungewöhnliche Dünndarmflora, die den Ausgangspunkt der Infektion darstelle. *Faber* betrachtete die Achylie als eine Folge der chronischen Gastritis; *Weinberg* brachte sie mit der Konstitution und mit der Wirkung des Toxins in Verbindung, während *Gulland* jeden Zusammenhang zwischen Achylie und der Veränderung der Darmflora leugnet. *Schaumann* und *Naegeli* nehmen die Existenz einer perniziösen Anämie, die durch Taenien hervorgerufen wird, an; *Lichtenstein* fand 3mal *Ascaris lumbricoides* als Ursache und *Gäusslen* isolierte in einem, durch chronische Kolitis komplizierten Falle das *Balantidium Coli*.

*Faber, Knud, Seyderhelm* beschuldigen das *Bacterium Coli*; *Hurst* die Streptokokken und Enterokokken; *Reis* die Anaeroben; *Moenk, Kalm* und *Torrey* das *Bacterium Welchii*; pathogene Pilze wie *Parasacharomyces A*, wurden von *Nye, Zerfas* und *Cornwell* isoliert. Alle diese Nachforschungen wurden angestellt, nachdem *Hunter* in England und dann *Herter* in Amerika, die Hypothese eines intestinalen Giftes aufgestellt hatten, Hypothesen, die selbst durch die Isolierung eines Streptokokkus von seiten des ersten und des *Bacillus aerogenes capsulatus* von seiten des 2. Autors entstanden sind.

Man kann nicht genau abschätzen, in welchem Ausmaße diese verschiedenen ätiologischen Faktoren in Betracht gezogen werden müssen; d. h. ob man in erster Linie die Qualität der Keime, ihre gift-erzeugende Fähigkeit oder die von ihnen hervorgerufenen Darmveränderungen beschuldigen soll. Daß in der Tat verschiedene Arten

von Keimen und Toxine Veränderungen, wie wir sie in der Perniciosa finden, hervorrufen können, scheinen die experimentellen Untersuchungen von *Kahn* und *Torrey*, welche ein Gift des bac. *Welchii* injizierten, und die von *Peterson*, *Maryarie*, *Kast* und *Ludwig* mit Injektionen von Emulsionen des Clostridium *Welchii* zu bestätigen. So auch habe *Knorr* aus Mund, Magen und Intestinum einen Diplokokkus isoliert, der vom Serum des Kranken selbst agglutiniert wird; er habe ferner einen Impfstoff hergestellt, der eine hyperchrome Anämie hervorrief. Aus diesen Gründen sind *Seyderhelm*, *Reis*, *Hurst*, *Stanley*, *Davidson* auf den Gedanken gekommen, daß dabei die Spezies der Keime, welche das Gift produzieren, keine große Rolle spiele, sondern daß vielmehr eine Strukturveränderung des Epithels der Darmschleimhaut vorhanden sein müsse, die dann zu einer Störung in der weiteren Abspaltung der Eiweißabbauprodukte führe. Nach Ansicht dieser Autoren, wie auch nach der von *Hanke* und *Koessler*, werden die Giftstoffe normalerweise bei ihrem Durchtritt durch eine gesunde Darmschleimhaut ungiftig gemacht.

Sehr interessante Experimente für die Bedeutung der intestinalen Bakterienflora sind von *Adler*, *Sinek* und *Reimann* angestellt worden: Bei 30 Perniciosa-kranken haben sie gesehen, wie mit der Verschlimmerung des Krankheitsbildes das bactericide Vermögen des Blutes gegen das hämolytische *Bacterium coli* verschwand, während es bei den Remissionen wieder zurückkehrte. An Hand weiterer 10 Kranker haben sie einen Parallelismus zwischen der Existenz des hämolytischen *Bacterium coli* im Duodenum und dem Zustand der Verschlechterung und Remission der Krankheit beobachten können. Durch andere Untersuchungen mit verschiedenen Therapien haben sie festgestellt, daß mit der Arsenkur allein nur das hämolytische *Bacterium coli* verschwand, während der Rest der Darmflora (*Enterokokken* und das nichthämolytische *Bacterium coli*) unverändert blieb. Mit der Lebertherapie hingegen verschwanden das hämolytische wie das nichthämolytische *Bacterium coli* bis auf jede Spur. Diese Autoren meinen jedoch zusammenfassend, daß beim Zustandekommen der perniziösen Anämie anderen Momenten wie der Konstitution und noch unbekannten Faktoren eine erhebliche Bedeutung zukomme.

Auch die Veränderungen und Abnormalitäten der Lichtung des Darmrohres können von großer Wichtigkeit sein. Wir finden in der Literatur z. B. in einem Falle ein stenosierendes, tuberkulöses Geschwür, in einem anderen mehrfache typhöse Geschwüre; *Lichtenstein* beschreibt einen Fall mit unspezifischen Ulcera des Dünndarms. *Schmidt* konstatierte Darmstrikturen; *Seyderhelm* und *Lehmann* rufen experimentell Dünndarmstrikturen beim Hund hervor, die von Stauung der Bakterienflora und vom Auftreten einer megaloblastischen Anämie gefolgt sind.

Nach all den klinischen und experimentellen Erhebungen war es logisch, daß von dem größten Teil der Pathologen dem Zustand des Verdauungsapparates ein gebührender Platz bei der Entstehung der



perniziösen Anämie eingeräumt wurde. Ja, wir sind der Ansicht, daß besonders jene perniziösen Anämien alter Leute, die als kryptogenetisch gelten, da es schwierig ist, das ätiologische Moment zu ermitteln, ihren Ursprung in einer langsamen, aber anhaltenden Vergiftung, ausgehend vom Magen-Darmkanal, nehmen: Es handelt sich um statische und funktionelle Störungen, sei es der Sekretion oder der Motilität, um Kanalisationsdefekte, hervorgerufen durch Adhärenzen, die man in alten Leuten unschwer antrifft. Welche Bedeutung wir jedem einzelnen Faktor dieses komplizierten, pathologischen Komplexes zuschreiben müssen, können wir nicht feststellen. Wir weisen noch kurz hin, daß nach Ansicht *Cesa-Bianchis* das hämolytische Gift durch eine schlechte Verdauung der Fettsubstanzen entstehe. Er ist der Ansicht, daß bei der normalen Verdauung die Fette, die Seifen und die Fettsäuren gleich nach ihrem Durchtritt durch die Darmmucosa sich in neutrales Fett verwandeln, das nicht hämolytisch ist. Diese Umwandlung vollziehe sich bei der perniziösen Anämie nicht; daher treten Seifen und Fettsäuren in die Blutbahn über, die die Ursache der Hämolyse darstellen.

Die zahlreichen, von den verschiedenen Autoren erhobenen Befunde und Tatsachen stimmen mit dem überein, was wir bei der Besprechung unserer Fälle als sehr wahrscheinlich angenommen haben, nämlich, daß der toxische Faktor das erste und notwendige Moment für die weitere Entwicklung des Krankheitsbildes darstellt.

Aber, nachdem wir eine toxische und infektiöse Ursache der perniziösen Anämie erkannt haben, deren giftige Substanz vermutlich hier und da darstellbar ist (*Macht*), müssen wir die Wirkungsweise dieses Giftes etwas näher analysieren. Ist es fähig, allein und primär auf das Knochenmark einzuwirken? Ist es primär hämotoxisch und dann myelotoxisch? Entfaltet es seine toxische Wirkung auf Blut und blutbereitende Organe, oder vielleicht zuerst auf andere Organe (innersekretorische), so daß diese in der Folge endogene, haemo- und myelotoxische Toxine hervorbringen? Welche Bedeutung hat dabei der konstitutionelle Faktor? Und schließlich, ist die perniziöse Anämie als eine Krankheit anzusehen, bei der primär der parenchymale, myeloide, erythrocytogene Apparat betroffen ist, oder der viel ausgedehntere sog. hämohistioblastische Apparat?

Die neuesten Forscher (*Faber, Hunter, Sonnenfeld* u. a.) stimmen heute überein, daß die perniziöse Anämie eine hämotoxische und daher primär hämolytische Anämie sei. Eine Ausnahme bilden *Naegeli* in Zürich, *Martius* und *Weinberg* aus der Schule von Rostock, *Ferrata* und *di Guglielmo* aus der italienischen, hämatologischen Schule, und wenige andere. Die Veränderungen des Knochenmarks betrachtet *Naegeli* als die zuerst auftretende Krankheitserscheinung, die dann

sekundär zu vermehrter Hämolyse führen. Diese Theorie ist hauptsächlich damit begründet, daß in Fällen, die *Naegeli* an ihrem Beginn untersuchte, die Megalocytose schon vorhanden war; die Zeichen der Hämolyse konnte trotz des Vorhandenseins eines spezifisch perniziösen Blutbildes fehlen. Auf diesen Einwand antwortet *Holler* richtig, wenn er sagt, daß man es sich nicht erklären könne, wie das Toxin seine Wirksamkeit auf das Knochenmark ausüben könne, ohne dabei das periphere Blut zu schädigen. Die Tatsache, daß in manchen Fällen zu Beginn die Hämolyse fehlt, sagt nur, daß der Untergang der Blutzellen sich nicht in der Blutbahn vollzieht; aber man könne nicht leugnen, daß dieser Untergang in den Organen vollzogen wird (*Askanaazy*). Ferner ist es möglich, daß in den ersten Stadien der Krankheit das Knochenmark das Hämoglobinmaterial der zerstörten Erythrocyten verwendet. Andere Autoren, unter diesen *Quekenstedt*, wollen, indem sie die perniziöse Anämie mit dem hämolytischen Ikterus in Vergleich bringen, dem hämolytischen Faktor deshalb nicht die Bedeutung des *primum movens* bei der Pathogenese der perniziösen Anämie zuerkennen, weil bei dieser Krankheit, wie sie sagen, nie eine so hochgradige Hämolyse erreicht wird wie beim hämolytischen Ikterus; es könne also die vermehrte Blutzerstörung allein das Krankheitsbild nicht erklären.

Aber die beiden Krankheiten stehen, was den kausalen Faktor anlangt, in keiner engen Beziehung zueinander; es ist daher nicht logisch, einen Vergleich zwischen diesen beiden Krankheitsformen anzustellen, nur weil sie vielleicht einige Symptome gemeinsam haben. Das Wesen des Krankheitsprozesses liegt bei diesen beiden Krankheitsformen in verschiedenen Organen, und die Hämolyse ist nur einer der in die Augen springendsten Exponenten. Man weiß doch auch, daß nicht jede Hämolyse, mag sie auch noch so stark sein, zur perniziösen Anämie führt, sondern daß andere Momente, auf die wir gleich zu sprechen kommen werden, dazukommen müssen. In dieser Hinsicht sind die von *Zadek* mitgeteilten Fälle hämolytischer Anämien sehr instruktiv, die erst im Endstadium die Merkmale der Perniciosa aufweisen. Diese Tatsache ist geeignet, die Wichtigkeit des individuellen Faktors gegenüber der des hämolytischen Toxins zu zeigen.

Der Vorstellung, daß der primäre Faktor bei der Entstehung der perniziösen Anämie als ein toxischer anzusehen sei, sind *Ferrata* und *di Guglielmo* gänzlich abgeneigt. Diese Autoren nehmen, indem sie dazu durch embryogenetische und hystopathogenetische Studien veranlaßt wurden, einen primären myelopathischen Faktor an, ähnlich wie er in den Leukämien und Erythrämien in Betracht kommt, wobei sie einen hämolytischen und leukotoxischen Faktor, der sekundär dazukommen könne, nicht ausschließen. Die Theorie von *Ferrata* deckt sich nur teilweise mit der von *Ehrlich* und *Naegeli*.

Nach *Ferrata* ist „der Krankheitsprozeß nicht der Exponent einer vermehrten Hämolyse, sondern er resultiert aus einer tiefgreifenden Veränderung der Hämo-poiese, Veränderung, die nicht das myeloide Gewebe, sondern das hämohistio-

blastische Gewebe betrifft, das primär vom Anfange der Krankheit an seine ältere embryonale Tätigkeit wieder aufnimmt“. *Ferrata* nimmt also nicht ein Wiederaufleben der Hämoipoese nach embryonalem, prähepatischem Typus, die sekundär einer Atrophie des myeloiden Gewebes folgt, an, und zwar deshalb nicht, weil zu einer Zeit, in welcher die Blutkrasis noch wenig verändert ist, die myelocytäre Erythropoese das erste hämatologisch erkennbare Zeichen darstelle. Es erscheint diesem Autor also die Folgerung logisch, daß man die perniziöse Anämie ganz allgemein als kryptogenetische Hämopathie von systematischem Charakter betrachten müsse, die durch eine erythrämische Hyperplasie von embryonalem Typus der Mesenchymzellen gekennzeichnet wird.

Diese Theorie nahm eine weitere Entwicklung durch die embryologischen Untersuchungen *di Guglielmos*, die er an Embryonen von wenigen Millimetern vornahm und bei denen man die verschiedenen Entwicklungsphasen der morphologischen Blutelemente bis zur primären Blutzelle verfolgen konnte, der er den Namen primäre Wanderzelle gab (*primitiva cellula migrante*). Er charakterisiert diese Zelle folgendermaßen: „Elemento questo istiocitario, clasmaticocitoido, emoistioblastico, destinato a trasformarsi in megaloblasto basofilo, e non confondibile perciò col linfocito di *Maximow*, col megaloblasto di *Schridde*, con l'emocitoblasta transitorio di *Ferrata*, o con quello che *Naegeli* chiama semplice concezione teoretica.“ (Es handelt sich um ein: „histiocytäres, klastocytoides, hämohistioblastisches Element, das bestimmt ist, in den basophilen Megaloblasten sich zu verwandeln und daher mit dem Lymphocyten von *Maximow*, mit dem Megaloblasten von *Schridde*, mit dem transitorischen Hämocytoblasten *Ferratas* oder mit dem, was *Naegeli* nur einen theoretischen Begriff nennt, nicht zu verwechseln ist“). — Die späteren Untersuchungen *di Guglielmos* an einem Knochenmark eines Perniziösanämischen und an einem anderen mit aplastischer Anämie ergaben die Anwesenheit eines Gewebes, das dem der ersten Phasen des Embryonallebens vollkommen identisch war. Demnach sollte das Wesen der perniziösen Anämie in einer Gleichgewichtsstörung des hämohistioblastischen Gewebes bestehen, d. h. in einer Substitution des Bindegewebes für das Parenchym. Folglich handle es sich um eine systematische und über alle Organe verbreitete Krankheit und nicht um eine Erkrankung des Knochenmarkes allein. Nach *di Guglielmo* ist der Morbus *Biermer* als eine Erythrämie, d. h. als ein primärer Krankheitsprozeß, der die erythropoietische Funktion betrifft, und nicht als eine Anämie zu betrachten.

Um den theoretischen Begriff *Ferratas* und *di Guglielmos* im Wesentlichen anzunehmen, müssen wir vor allem ausschließen, daß im Knochenmark normaler Individuen umschriebene, megaloblastische Zonen weiter existieren, wie dies *Lazarus* u. a. annehmen. Ferner existiert darüber kein Zweifel, daß der Begriff der perniziösen Anämie vollkommen an die Gegenwart der Megaloblastose in der Blutbahn und im Knochenmark gebunden ist. Bei unseren eigenen Beobachtungen und bei denen Anderer haben wir festgestellt, daß nicht nur die Megaloblasten, sondern auch andere Zellen der weißen Reihe, sowie Plasmazellen, Fibroblasten usw. direkt von hämohistioblastischen Elementen abstammen können; auch haben wir die weitverbreiteten, umschriebenen, myeloiden Metaplasien anderer Organe gesehen. Haben wir aber hiermit alle genügenden Daten, um behaupten zu können, daß es sich um eine primäre Erkrankung des hämohistioblastischen Gewebes handelt? Kann gezeugnet werden, daß die Krankheit immer im Knochenmarke beginnt,

und zwar mit den morphologischen Zeichen einer Erkrankung des Parenchyms? Finden wir vielleicht nicht im Verein mit den Megaloblasten eine beträchtliche Proliferation von normoblastischem und erythroblastischem Typus, die uns deutlich zeigt, daß das Edelmetallgewebe oder Parenchym jede Anstrengung macht, um, soviel es kann, zu geben? Nur bei lang andauernden Prozessen oder während des Stadiums einer schweren Hämomyelotoxikose kommt es wegen funktioneller Erschöpfung und Paralyse (wie in den aplastischen Anämien) zu einer regeren Regeneration der Blutzellen nach embryonalem Typus. Erst, wenn die nach erythroblastischem Typus sich abspielende cytohämatogene Tätigkeit Anzeichen von Insuffizienz zu geben beginnt, tritt das hämohistioblastische Gewebe, und zwar zuerst das des Knochenmarks und dann das der anderen Organe in reparatorische Tätigkeit und sucht jüngere und weniger resistente Rekruten bereit zu machen. Bei der perniziösen Anämie nimmt das weitverbreitete hämohistioblastische Gewebe — und dies zeigt wohl auch die Metaplasie der anderen Organe — aktiv, aber nur sekundär am Krankheitsprozeß teil.

Die Gesetze der experimentellen und humanen Pathologie wiederholen sich getreulich auch bei der perniziösen Anämie, nämlich die Neigung der verschiedenen Gewebe, sich gegenseitig funktionell zu vertreten, wenn eines von ihnen allmählich ausfällt. Wir beobachten, um nur ein Beispiel zu nennen, bei den zirrhotischen Prozessen in der Leber nach der Zerstörung des Parenchyms eine mächtige Neubildung von Gallenkanälchen, die mit einem Epithel ausgekleidet sind, das jugendliche Merkmale an sich trägt und die ausgefallene Funktion der Leberzellen zu reparieren und zu ersetzen sucht. Wie sollen wir keinen primären, toxischen Zustand annehmen, wenn wir seine Merkmale auch in einer noch nicht weit fortgeschrittenen Krankheitsphase in den Nieren, in der Leber, im zentralen Nervensystem und vor allem im Herzen begegnen? Bei anderen systematischen und primären Krankheiten des hämohistioblastischen Gewebes sind diese Degenerationen graduell und ihrer Natur nach von denen bei der perniziösen Anämie verschieden.

Unsere Anschauung findet zum größten Teil in den Artikeln jüngeren Datums von *Zadek*, *Holler* u. a. ihre Bestätigung. Nach *Zadek* stellt das megaloblastische Knochenmark nicht eine kausale, primäre, spezifische, irreparable und dauernde Affektion, sondern nur eine sehr schwere toxische, sekundäre und labile Läsion dar, die vom Grade der typischen Giftwirkung, die ihren Angriffspunkt an der Peripherie hat, abhängig ist; dieser Giftwirkung sind alle Organe ausgesetzt, aber die erythropoietischen infolge der erythrocytotoxischen und hämolytischen Wirkung des Giftes in besonderer Weise. Auch *Holler* betrachtet in Übereinstimmung mit *Pappenheim* die toxische Wirkung auf das zirkulierende Blut als wesentlich und primär, aber unter gleichzeitiger spezifischer Beteiligung des Knochenmarkes, welches, je nach der individuellen Resistenz mit der Ausschwemmung von Megaloblasten und hyperchromen Zellen sich beteiligt. Demnach ist nach *Holler* wie auch

nach *Jørgensen* und *Warburg*, die pathologische Regeneration in Abhängigkeit von einer Hämomyelotoxikose. *Sternberg* hingegen nimmt, ähnlich wie *Piney*, eine individuelle Disposition an, die in vegetativen Störungen des hämopoietischen Apparates (vgl. auch *Lazarus*) besteht, d. h. in einer mangelhaften Rückbildung des embryonalen hämopoietischen Gewebes; diese persistierenden embryonalen, hämopoietischen Herde könnten somit wieder, unter dem Einfluß schädigender Faktoren, in aktive Funktion treten. Es handle sich also nicht um eine Rückkehr zur embryonalen Hämopoiese oder um eine „megaloblastische Degeneration“.

Aber der hämotoxische und myelotoxische Faktor, mag er wohl spezifisch sein, erklärt nicht allein das ganze Krankheitsbild, insofern, als die Toxämie (*Gulland*) Individuen mit angeborener oder erworbener Schwäche befallen muß, bei denen der konstitutionelle Fehler zu sekundären, einfachen oder perniziösen Anämien führen kann.

*Barker* bezeichnet das Individuum mit dem Namen Phänotyp, indem er es sich aus 2 Anteilen zusammengesetzt vorstellt: Aus dem Genotyp, jenem Teil, den das Individuum durch die Vererbung erhält, und aus dem Paratyp, jenem Teil, den das Individuum unter dem Einfluß seiner Umgebung während der Entwicklung erwirbt. Nach *Barker* verdankt der perniziös-anämische Phänotyp seinen pathologischen Zustand entweder Abnormalitäten des Genotyps oder äußeren Ursachen, die auf einen Phänotyp einwirken, dessen genotypischer Anteil normal ist. Ausgehend von diesen theoretischen Voraussetzungen haben mehrere Autoren in verschiedener Weise den Einfluß der Intoxikationen in Beziehung zu prädisponierenden oder auslösenden Faktoren, die ihren Ursprung im genotypischen Anteil des Individuum nehmen, erklären wollen.

Das konstitutionelle Moment darf bei der perniziösen Anaemie nicht außer Acht gelassen werden, wie einige Beobachtungen verschiedener Autoren zeigen.

*Mustelin* sah Individuen aus 3 Generationen im Alter von 59, 44 und 25 Jahren an perniziöser Anämie sterben; *Schauman* konnte in 24 Familien in klarer Weise das erbliche Moment aufzeigen; über analoge Beobachtungen berichten *Meulengracht* und *Decastello*; *Hoff* berichtet über einen Fall, wo in einer Familie Vater und Sohn an perniziöser Anämie starben, während in einer anderen die Mutter und 2 Töchter gleichzeitig Glossitis und Anacidität zeigen: die Mutter stirbt an perniziöser Anämie, eine der Töchter zeigt eine beginnende perniziöse Anämie, und in der anderen manifestieren sich im Blute die Zeichen einer latenten Form im Sinne *Weinbergs*. *Schauman* hat uns durch das Studium der Bothriocephalus-anämie überzeugende Beweise in bezug auf die Konstitution geliefert. In Finnland beherbergt ein Viertel der Bevölkerung den Bothriocephalus, während nur ein verschwindender Teil (0,50/100 nach *Ehrenström*) an perniziöser Anämie erkrankt. Dasselbe könnte man auch von der Syphilis, der Tuberkulose, der Schwangerschaft usw. halten. — Auch *Naegeli* hat, wenngleich er nicht mit Gewißheit anzugeben weiß, in welche Organe der konstitutionelle Faktor zu verlegen ist, erst kürzlich der Überzeugung Ausdruck gegeben, daß ein konstitutioneller Faktor beim Zustandekommen der perniziösen Anämie in hervorragender Weise mitwirken müsse.

Aber welches die charakteristischen Zeichen dieser Konstitution sind, weiß man nicht. *Seyderhelm* sieht den konstitutionellen Faktor in der vermehrten Durchlässigkeit der Darmwände. *Schauman* nimmt an, daß die abnorme Konstitution im Knochenmark und in den Organen mit innerer Sekretion (Nebennieren) gelegen sei; *Türk* läßt ebenso die Nebennieren einen bedeutenderen Einfluß haben; *Pappenheim* schreibt der Schilddrüse (in einem Falle wog sie 12 g) eine gewisse Bedeutung zu und *Chvostek* beschreibt eine perniziöse Anämie, die in

Beziehung zum Pankreas steht. Die Konstitution und die Veränderungen der endokrinen Drüsen sind in verschiedener Weise in Beziehung zu den Infektionen und Toxikosen exogenen Ursprunges gebracht worden. Nach *Holler* sind die Infektionen und die Stoffwechselstörungen nur auslösende Momente, die zu Störungen eines Organes mit innerer Sekretion führen, das, so verändert, das Gift produziert, welches vor allem ein erythrotisches ist. *Naegeli* hingegen leugnet, daß das Gift von den Nebennieren oder anderen Drüsen herkommen könne, und zwar deshalb, weil das Gift eine sehr komplizierte Wirkung entfalte: Es schädigt die Gefäße, schädigt die Endothelien, führt zu Veränderungen des Magen-Darmkanales, hat eine hydropische und erythrocytotoxische Wirkung und behindert die Bildung von Leukocyten.

Eine sehr geniale und mit klinischen und experimentellen Forschungen belegte Hypothese und die vor allem neuen Ansichten den Weg öffnet und auch auf dem Gebiete der Therapie, man kann sagen, neue Richtlinien angibt, ist die *Stephans*. Diesem Autor sind bei der perniziösen Anämie 2 charakteristische Symptome in die Augen gesprungen: die braune Pigmentierung und die erhöhte Koagulationsfähigkeit des Blutes. Daraus leitet er folgende Schlüsse ab: der Perniziösanämische ist ein Addison-Kranker mit erhöhter Konzentration des Koagulationsfermentes. Indem er als Mutterzelle dieses Fermentes die Reticulumzelle des reticulo-endothelialen Stoffwechselapparates ansieht, nimmt er konsequenterweise eine erhöhte Funktion dieses Apparates an, die die erhöhte Koagulationsfähigkeit des Blutes hervorruft. Nach *Stephan* hängt die Hyperfunktion dieses Apparates von einer primären Hypofunktion der Nebennieren ab. Weiter nimmt er an, daß die Nebennieren die Fähigkeit besitzen, die Bildung und Zerstörung des Blutes zu regeln. Seine experimentellen Untersuchungen, die der Autor in Übereinstimmung mit den 4 Fragen, die er sich gestellt hat, vorgenommen hat, sind sehr interessant: Die chemisch-serologische Analyse beim Morbus *Biermer*; die Wirkung der Epinephrektomie auf das Blutbild; die Wirkung der Nebennierentransplantation bei der perniziösen Anämie; die Wirkung der Rindensubstanzextrakte auf die klinischen Erscheinungen und auf das Blutbild des Morbus *Biermer*. Der Autor kommt zu dem Schlusse, daß die Rinde der Nebennieren im Mittelpunkt der perniziösen Anämie steht und deren Ausgangspunkt darstellt. Ihre Hypofunktion ruft Störungen in der Korrelation des endokrinen Systems hervor und macht jene Symptome der Addisonschen Krankheit manifest. Das Hormondefizit der Nebenniere führt zu erhöhter Funktion des reticuloendothelialen Apparates und infolgedessen zu einer vermehrten Blutzerstörung, auf die das Knochenmark mit einer funktionell minderwertigeren Hämopoiese nach embryonalem Typus antwortet. Auch für die Bothriocephalusanämie nehmen einige Autoren eine toxische Wirkung auf die Nebennieren an, welche letztere ihrerseits endogene, für das Knochenmark sehr giftige Toxine in Freiheit setze.

Diese verschiedenen Hypothesen haben wir zum Schlusse anführen wollen, da sie zugunsten unserer Auffassung vom konstitutionellen Moment als einem der 3 Faktoren, die für das Zustandekommen der perniziösen Anämie wesentlich sind, sprechen. Aber es scheint uns überflüssig, bei den beschränkten Kenntnissen, die wir auf diesem Gebiete besitzen, im einzelnen ermitteln zu wollen, welche Rolle bei der Genese des Krankheitsprozesses einer einzelnen Drüse zukommt.

#### *Zusammenfassung.*

Wir haben 5 Fälle untersucht, die mit verschiedener Diagnose, nämlich der einer schweren oder perniziösen oder perniciosiformen Anämie auf den Seziertisch gekommen sind, aber bei denen der dominierende Faktor des Syndroms in einer Anämie bestand; wir haben

dabei einen toxischen oder infektiösen Krankheitsfaktor erweisen oder mit aller Wahrscheinlichkeit vermuten können (Syphilis, Tuberkulose, Schwangerschaft, eine pseudodiphtherische Enterokolitis, eine eitrige, vom Darm ausgehende Hepatitis), und zwar sowohl auf Grund der Art und Weise, wie die klinischen Erscheinungen aufeinander folgten, als auch auf Grund anatomischer und histologischer Veränderungen.

Wegen der vollkommenen Identität des anatomischen und histologischen Bildes der von uns beschriebenen Formen mit dem der perniziösen Anämie, haben wir, nur auf das morphologische Kriterium gestützt, alle diese Formen in eine einzige ausgedehnte Gruppe zusammengefaßt, nämlich in die der sekundären Anämien mit perniziösem Verlauf.

Im Morbus *Biermer* findet nur *eine* Manifestation des viel weiteren Begriffes der perniziösen Anämie ihren Ausdruck.

Wegen der Verschiedenheit der ätiologischen Momente, die zu einem einzigen Krankheitsbilde führen können, haben wir die perniziöse Anämie vielmehr als einen Symptomenkomplex angesehen, bei dem der Verlauf der Krankheitsformen und die verschiedenen klinischen und hämatologischen Symptome sowie die Organveränderungen zu mannigfachen hämopathischen Syndromen führen können, und zwar in Beziehung zu den vielen exogenen, endogenen und individuellen Faktoren.

Kein klinisches und hämatologisches Symptom ist, für sich allein genommen, für die perniziöse Anämie pathognomisch. Ebenso ist es nicht immer möglich, von dem Blutbild Schlüsse auf die Veränderungen und auf den Funktionszustand des Knochenmarks zu ziehen, insofern das erstere sehr häufig nicht getreulich den wahren Zustand der hämopoietischen Organe widerspiegelt.

Die regeneratorische Tätigkeit, die sich nach megaloblastischem Typus abspielt, bedeutet nur eine tiefgreifende aber nicht irreparable Schädigung des Knochenmarks.

Die perniziöse Anämie wird immer durch einen infektiösen oder toxischen, zur Krankheit führenden Faktor bedingt, der endogener oder exogener Natur, und der primär im Sinne einer Hämotoxikose und Myelotoxikose wirksam ist. Damit aber das Syndrom manifest werden, sich entwickeln und fortschreiten kann, muß ein konstitutionelles Moment vorhanden sein, das noch nicht genau bekannt ist und bei dem vielleicht die Drüsen mit innerer Sekretion eine große Rolle spielen.

Wohl kann die perniziöse Anämie einen systematischen Charakter annehmen, aber die Krankheit trifft primär das Markparenchym. Das hämohistioblastische System, und zwar zuerst das in den hämo-

poietischen Organen und dann das der anderen Organe, nimmt mehr oder weniger aktiv am Krankheitsprozesse teil, aber erst dann, wenn das Parenchym in seiner cytohämatogenen Tätigkeit sich erschöpft hat und die Zeichen mangelhafter reparatorischer Fähigkeit aufweist.

### Schrifttum.

- Adler, Sinek, Reimann*, Studien zur Ätiologie der Anaemia perniciosa. Med. Klin. **1928**, Nr 22, 853. — *Askanazy*, In Henke-Lubarsch, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie **1**, Tl. 2. Pathologische Anatomie der Milz. — *Aubertin*, Anémies graves. In Roger-Widal-Teissier, Nouv. Traité de Méd. **1927** — L'anémie pern. gravidique. Presse méd. **1924**, 13. — *Ausderau*, Über die Beziehungen der Syphilis zur perniziösen Anämie. Inaug.-Diss. Zürich 1906. — *Autor*, Zur Frage der Pathogenese der perniziösen Anämie. Dtsch. med. Wschr. **1923**, Nr 3, 81. — *Barker*, The etiology and treatment of pernicious anemia. J. amer. med. Assoc. **87**, Nr 2, 80 (1926). — *Barta, Erös*, L'influenza della sepsi sulla ematogenesi. Orv. Hetil. (ung.) **1928**, H. 3, 59. — *Becart*, Remarques sur L'anémie pernicieuse et l'anémie aplastique. Presse méd. **1927**. — *Becker*, L'anémie pern. et le bacterium Coli. Acta med. scand. (Stockh.) **1926**. — *Bertino*, Ricerche cliniche ed istologiche su alcuni casi di anemia perniciosa. Fol. haemat. (Lpz.) **6** (1908). — *Beyer-Gurowitsch*, Über perniziöse Anämie in Gravidität und Puerperium. Inaug.-Diss. Zürich 1912. — *Biffis*, Sulla sintomatologia delle vie digerenti nell'anemia perniciosa. Policlinico **1921**, 877. — *Bignami e Dionisi*, Die postmalarischen und die experimentellen chronischen toxischen Anämien. Zbl. Path. **5** (1894). — *Binswanger*, Zur Kenntnis der Biermerschen Anämie usw. Z. klin. Med. **105**, H. 1/2. — *Björkenheim*, Un cas de grave anémie gravidique (anaemia graviditatis perniciosiformis). Acta obstetr. scand. (Stockh.) **8**, H. 1 (1929). — *Böhm*, Milzexstirpation bei Anaemia perniciosa. Dtsch. med. Wschr. **1928**, Nr 18, 738. — *Brückner*, Zur Kasuistik der Biermerschen Anämie im Kindesalter. Jb. Kinderheilk. **144**. — *Carpi*, Ref. gehalten am Panamerikanischen Kongreß von Córdoba 1927. — *Cecconi*, 11. ital. Kongr. f. interne. Med., Turin 1911 — Corso di lezioni cliniche. Verlag Minerva Medica 1927. — *Cesa-Bianchi*, La patologia del sistema reticolo-endoteliale. Rass. clinica scientifica **1927**, Nr 3. — *Dennig*, Perniziöse Anämie nach Magenresektion. Münch. med. Wschr. **1929**, Nr 15, 633. — *Di Guglielmo*, Sulla cosiddetta anemia perniciosa. Ars Medica Nr 4 (1926) — Le eritremie. Haematologica **1928** — Aplasie ed iperplasie del tessuto mieloide. Boll. Soc. med.-chir. Pavia **1926** — Sulla primitiva cellula migrante. Haematologica **1922**. — *Dionisi*, Anatomia patologica del sangue. Vorlesungen 1925/26 Rom. — *Ehrenström*, Zur Frage des gastro-intestinalen Ursprunges der perniziösen Anämie. Z. klin. Med. **105**, H. 1/2 (1927). — *Ellermann*, Über das Wesen der essentiellen Anämie. Dtsch. med. Wschr. **1912**, Nr 18. — *Eppinger*, Die hepato-lienalen Erkrankungen. J. Springer 1920. — *Esch*, Zur Kenntnis der perniziösaartigen Graviditätsanämie. Arch. Gynäk. **129**, H. 3 (1927). — *Esposito*, Mielosi eritremica ipoplastica. Boll. Soc. med.-chir. Pavia **1926**. — *Fabris*, Osservazioni sopra le eterotopie mieloidi negli avvelenamenti da saponina. Haematologica **1926**. — *Ferrata*, Sulla patogenesi e sulla essenza dell'anemia a tipo pernicioso. Haematologica **1926** — Le emopatie. Soc. Edit. Libreria 1928. — *Foà, P.*, Sangue e organi ematopoietici. In Foà, trattato di anatomia patologica **1**. — *Fontana, A.*, Mielosi eritremica pseudoaplastica. Haematologica **1929** — Genesi, funzione e morfologia dei Megacariociti nel sangue periferico delle leucemie mieloidi croniche. Haematologica **1929** — Anisocitosi e poichilocitosi dei globuli bianchi nelle emopatie



e malattie infettive. *Haematologica* **1926**. — *Fontana, L.*, Osservazioni sul midollo osseo esaminato in vivo in casi di anaemia perniciosa. *Arch. ital. p. le Scien. Med.* **3** (1928). — *Frank*, In Schittenhelm, Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe **2**. Berlin: J. Springer 1925. — *Gram, H. C.*, Den Perniziöse Anaemis Aetiologi og Patogenese. *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **1926**, H. 4. — *Gram*, Les haematoblastes dans L'anémie perniciouse. *C. r. Soc. Biol. Paris* **1920**. — *Grawitz*, In *Fol. haemat. (Lpz.)* **11**, H. 4 (1911). — *Greppi*, Anaemia perniciosa ed emopatie infettive. *Haematologica* **8**, H. 3 (1927). — Splenomegalia emolitica a tipo pernicioso. *Policlinico, sez. Med.* **1926**. — *Gulland*, Pernicious anemia a symptom complex rather than a disease. *Brit. med. J.* **1927**, 669. — *Hirschfeld*, In Schittenhelm, Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe **2**. Berlin: J. Springer 1925. — *Hirschfeld und Fontana*, Maltie del sangue. Mailand: Casa Editr. A. Vallardi. — *Hoff*, Beobachtungen bei perniziöser Anämie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **155**, 235 (1927). — Über Syphilis und schwere Anämien. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **144**, 297 (1927). — *Holler*, System der Anämien. *Z. klin. Med.* **103**, H. 1, 1. — *Holst*, Les leucocytes et la leucopénie dans l'anémie perniciouse. *Acta med. scand. (Stockh.)* **1926**. — *Hunter*, Pernicious anemia a septic anemia. *Brit. med. J.* **1922**. — *Husfeldt*, Perniciosaähnliche Graviditätsanämie durch Bleivergiftung hervorgerufen. *Acta obstetr. scand. (Stockh.)* **8**, H. 1 (1929). — *Jedlicka und Beranek*, Das neutrophile Blutbild bei der perniziösen Anämie. *Fol. haemat. (Lpz.)* **34**, H. 3 (1927). — *Jørgensen und Warburg*, The indices and diameters of the Eryocytes and the best haemat. ect. *Acta med. scand. (Stockh.)* **66** (1927). — *Introzzi*, Mielosi globale pseudoplastica. *Haematologica* **1926**. — Contributo allo studio dell'anemia gravidica. *Il Morgagni* **1927**. — *Kemyia*, Über den hohen Färbeindex bei der perniziösen Anämie. *Fol. haemat. (Lpz.)* **1926**, H. 3. — *Knorr*, Experimentelle Untersuchungen über Ätiologie und Therapie der perniziösen Anämie. *Wien. klin. Wschr.* **1928**, Nr 15. — *Korschun und Morgenroth*, Über die hämatologischen Eigenschaften von Organextrakten. *Berl. klin. Wschr.* **1902**, Nr 37. — *Kraus*, Die klinische Bedeutung der fettigen Degeneration des Herzmuskels schweranämischer Individuen. *Berl. klin. Wschr.* **1905**, Nr 44. — *Krjukoff*, Anämie bei Sprue. *Fol. haemat. (Lpz.)* **1928**. — *Kühnel*, Physiologische Schwangerschaftsanämie. *Z. Geburtsh.* **90**, H. 3. — *Lenaz*, Sulla patogenesi dell'anemia perniciosa. *Minerva medica* **1927**. — *Lichtenstein*, Über die Disposition zur perniziösen Anämie. *Krkh.forschg* **6**, H. 3 (1928). — *Lombardi*, Sull'anemia splenica emolitica. *Minerva medica* **1928**. — *Lubarsch*, In Henke-Lubarsch, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Bd. 1, Tl. 2. Pathologische Anatomie der Milz. — *Lyon*, Il metodo di cura di Whipple nelle anemie gravi. *Bull. méd.* **1928**, Nr 23. — *Macht*, Studien über das Gift der perniziösen Anämie. *Wien. klin. Wschr.* **1927**, Nr 34, 1092. — *Maggesi*, Contributo allo studio dell'anemia di Biermer. *Riforma med.* **1920**, 650. — *Marchiafava*, Anemia emolitica con emosiderinuria perpetua. *Policlinico, sez. med.* **1928**. — *Marcora*, Anemia perniciosa e infezione tifica. *Policlinico, sez. med.* **1919**. — *Mathias*, Über das Freibleiben perniziöser Anämien von der Tuberkulose der Kachektischen. *Klin. Wschr.* **1926**, Nr 52. — *Meinertz, H.*, Zur Therapie der perniziösen Anämie mit besonderer Berücksichtigung der Milzexstirpation. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **162**, H. 3/4, 167 (1928). — *Meinertz, J.*, Zur Pathogenese und Therapie der perniziösen Anämie. *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, Nr 6, 218. — *Meulengracht*, Dünndarmstrikturen in perniziöser Anämie. *Acta med. scand. (Stockh.)* **1922**, 432. — *Micheli*, 11. ital. Kongr. f. interne Medizin, Turin 1911 — Sull'anemia perniciosa gravidica. *Fol. med. (Napoli)* **1926**. — L'anemia pernic. progr. *Fol. clin. chim. et microsc. (Bologna)* **4** (1912). — *Naegeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 4. Aufl. Berlin 1923 — Ist die perniziöse Anämie eine konsti-

tutionelle Erkrankung? Fol. haemat. (Lpz.) **34**, H. 1, 1 (1927) — Sur le principe de la signification de la formation des mégaloocytes et des mégaloblastes. Strasbourg méd. **1927**. — *Neuburger*, Die Beziehungen der Tuberkulose zum hämolytischen Ikterus und zur perniziösen Anämie. Dtsch. med. Wschr. **1927**, Nr 24, 997 — Über das konstitutionelle Moment der perniziösen Anämie, Morbus Biermer und Carcinom. Med. Klin. **1927**, H. 45. — *Nyfeldt*, Megalocyt oder Makrocyt? Acta med. scand. (Stockh.) **66** (1927). — *Östreich*, Über die Häufung der Fälle von Anaemia perniciosa, ihre Ursache und einige prinzipielle Gesichtspunkte. — *Pappenheim*, In Fol. haemat. **11**, H. 4 (1911) — Vedi in Kraus-Brugsch. — *Patterson*, *Marjorie*, *Kast*, *Ludwig*, Toxic anemia produced by Clostridium Welchii. Arch. Path. a. Labor. Med. **5**, Nr 3 (1928). — *Pende*, Sull'anemia perniciosa Splenomogalica. Atti della R. Accademia Peloritania Messina **1922** — Sulle anemie gravi con splenomogalia. Policlinico **1910**. — *Pontano*, Anaemia perniciosa da gravidanza. Policlinico, sez. prat. **1912**, 383. — *Reckzeh*, Klärt der Erfolg der Lebertherapie die Pathogenese perniziöser Anämien? Z. klin. Med. **108**, H. 1/3 (1928). — *Roccavilla*, Contributo allo studio clinico dell'anemia perniciosa. Policlinico, sez. med. **1916**, 281. In derselben Arbeit zitierte Literatur: Über die syphilitische Anämie: *Labbe*, Presse méd. **1906**, Nr 25 — *Poleani*, Pathologica (Genova) **1912**, Nr 37; über pseudoaplastische Anämie: *Loissle*, Dtsch. Arch. klin. Med. **99**, 272 — *Luzzatto*, Acc. Med. di Padova, 28. I. 1907 — *Rossi*, Gazz. Osp. **1908** — *Stradiotti*, Gazz. internaz. med.-chir. **1911**, Nr 11. — *Roth*, Zur Kenntnis der Beziehungen der perniziösen Anämie zur Syphilis. Med. Klin. **1910**, Nr 44. — *Sawage* et *Vincet*, Anémie pern. de la grossesse. Bull. Soc. Obstétr. Paris **1913**, 156. — *Schauman* und *Salzman*, In Schittenhelm, Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe **2**. Berlin: J. Springer 1925. — *Schilling*, Die Zunahme der Anaemia perniciosa. Med. Klin. **1927**. — *Schmidt*, Über die osteosklerotische Anämie usw. Beitr. path. Anat. **77** (1927). — *Schulten*, Wo greift die Lebertherapie der perniziösen Anämie an? Münch. med. Wschr. **1928**, Nr 15, 633. — *Seyderhelm*, Ergebnisse der diätetischen Behandlung der perniziösen Anämie. Klin. Wschr. **1928**, Nr 1, 1 — Über perniziöse Anämie. Münch. med. Wschr. **1928**, Nr 26. — *Seyderhelm*, *Lehmann* und *Wichels*, Intestinale perniziöse Anämie beim Hund durch experimentelle Dünndarmstriktur. Krkh.forschg **4**, H. 4 (1927) Zur Pathogenese der perniziösen Anämie. Dtsch. Arch. klin. Med. **126**. — *Signorelli*, Sull'anemia perniciosa gravidica. Riforma med. **1920**. — *Sisto*, Ricerche sull'anemia pern. pr. sul comportamento dei globuli bianchi. Policlinico, sez. med. **1914**, 34. — *Stephan*, Über die Pathogenese der perniziösen Anämie. Münch. med. Wschr. **1925**, Nr 16. — *Sternberg*, In Henke-Lubarsch, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Bd. 1, Tl. 1. Blut und Lymphknoten. — *Tallquist*, Postinfektiöse hyperchrome Anämie mit Eosinophilie. Fol. haemat. (Lpz.) **65**, 582 (1927). — *Ugrimow*, *Idelsohn*, Ein Beitrag zur Kenntnis der aplastischen Anämie. Dtsch. Arch. klin. Med. **157**, H. 5/6. — *Walterhöfer*, *Plenge*, *Neuburger*, Über einen Fall von Biermerscher Anämie mit schwerer Leberaffektion. Dtsch. Arch. klin. Med. **159**, H. 5/6 (1928). — *Weichsel*, Überluetische perniziöse Anämie. Münch. med. Wschr. **1913**, H. 21. — *Winogradow*, Über Hyper- und Hypochromie bei Anaemia perniciosa. Klin. Wschr. **1927**, Nr 6, 1290. — *Zadek*, Laboratoriumsbefunde bei perniziöser Anämie. Z. klin. Med. **103** (1926) — Klin. Wschr. **1926**, Nr 29, 1331 — Das weiße Blutbild bei der perniziösen Anämie, insbesondere bei Blutkrisen. Klin. Wschr. **1927**, Nr 49, 2331 — Darmulcera und Strikturen bei perniziöser Anämie. Münch. med. Wschr. **1926**, Nr 51 — Atypische perniziöse Anämien. Med. Klin. **1926**, Nr 44, 1674. — Beiträge zur Ätiologie, Klinik und Hämatologie der perniziösen Anämie. Berl. klin. Wschr. **1927**. — *Zeri*, Sull'anemia aplastica. Policlinico, sez. med. **1905**, 289.