

(Aus dem Pasteur-Institut der Krim in Simferopol. — Direktor: Professor  
S. W. Konstanoff.)

## Eigenartige Einlagerungen in den Leukoeyten bei drei an Ichthyose leidenden Schwestern.

Von  
Dr. S. Sabolotny.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. August 1929.)

Es handelt sich um 3 Schwestern D., bei denen Ichthyose<sup>1</sup>, wie aus der Vorgeschichte hervorgeht, *primär* auftrat, und wirklich ist diese Erkrankung weder bei den Eltern noch den sonstigen Verwandten unter den Vorfahren und den Seitenlinien beobachtet worden. Eine Blutsverwandtschaft zwischen den Eltern bestand, wie bemerkt werden muß, nicht; doch ist aus Rassengründen die Annahme einer entfernteren Blutsverwandtschaft nicht von der Hand zu weisen; aus Mangel genauerer genealogischer Angaben läßt sich jedoch in dieser Hinsicht nichts bestimmteres mitteilen.

Von 7 Geschwistern in der betreffenden Familie D. weisen bloß drei keine Ichthyoseerscheinungen auf, und zwar *beide* Brüder (das älteste und jüngste Kind), ferner die älteste von den 5 Schwestern (beachtenswert ist, daß gerade diese derzeit bereits verstorbene Schwester an Basedow litt [s. auch unten]).

Wir haben also hier offenbar eine an das weibliche Geschlecht gebundene familiäre konstitutionelle Anomalie vor uns<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Wie aus weiter unten Bemerktem zu ersehen ist, war in der Familie D. noch eine 4. an Ichthyose leidende Tochter, welche jedoch im frühesten Kindesalter verstarb. In Anbetracht dessen, daß das Blut dieser Tochter nicht untersucht werden konnte (Autor dieser Arbeit bekam sie sogar auch nicht persönlich zu Gesicht), so wird in der Folge bloß von den 3 lebendgebliebenen Töchtern die Rede sein.

<sup>2</sup> Der Umstand, daß der nach 4 mit Ichthyose behafteten Schwestern zur Welt gekommene jüngste Bruder von dieser Krankheit verschont worden war, wird in der Familie D. folgendermaßen erklärt: Die betreffende familiäre Erkrankung wurde von den behandelnden Ärzten auf anormale Darmtätigkeit (?), an welcher angeblich Vater und Mutter jahrelang gelitten haben sollen, zurückgeführt; infolgedessen nahmen die Eltern seit der Geburt des 6. Kindes entsprechende hygienisch-diätetische Maßnahmen vor und begaben sich sogar deswegen in einen Kurort; die Behandlung sei von Erfolg gewesen, da das jüngste Kind keine

Nach Angaben der Eltern kamen alle 4 Töchter schon *mit* dem Hautleiden (dieses fiel schon den Hebammen auf) zur Welt; bei einer der Töchter haben auch verschiedene urteilsfähige Fachärzte die Diagnose: *Ichthyosis universalis congenita* gestellt.

In Anbetracht unserer Inkompetenz in der Pathologie der Haut nehmen wir Abstand von der ausführlichen Beschreibung des dermatologischen Bildes des Leidens. Wir fügen bloß hinzu, daß sowohl hinsichtlich der Lokalisation wie dem Grade nach die Ichthyose bei allen 3 Schwestern fast vollständig gleich ist; es scheint uns auch, daß im Vergleich mit den anderen 17 Kranken, welche wir zu beobachten Gelegenheit hatten (s. unten), die Haut bei ihnen etwas eigenartig aussieht.

Bevor wir uns dem uns in diesem Artikel eigentlich interessierenden Teil, und zwar den Eigenheiten des Blutes bei den an Ichthyose leidenden Schwestern D. und der Frage des Zusammenhanges der Ichthyose mit der Blutveränderung zuwenden, möge hier nur noch einiger vorgeschichtlicher Mitteilungen allgemeinen Charakters gedacht werden.

Beim Vater der Schwestern D. (welcher, wie gesagt, keine Hauterscheinungen aufwies) wurde ärztlicherseits seit mehreren Jahren, und bei der 2. ichtthyotischen Tochter schon seit frühester Kindheit stabile Vergrößerung der Milz bzw. auch der Leber festgestellt; infolgedessen wurde in diesen beiden Fällen chronische Malaria vermutet; der Vater nahm deshalb sogar recht häufig Chinin ein, das angeblich subjektiv gut gewirkt haben soll. Es wurden jedoch weder bei ihm noch der Tochter typische Malariaanfälle beobachtet oder Plasmodien im Blut gefunden (N.B. gerade bei dieser Patientin habe ich sehr häufig Blutuntersuchungen angestellt). Dieselbe Patientin litt 1924 und 1925 an vorübergehenden, von Gelbsucht begleiteten Erkrankungen (1924 mit Temperatursteigerung). Auch die ihr nächstfolgende, an Ichthyose leidende Schwester wies 1925, gleichzeitig mit jener, Ikterusercheinungen (ohne Temperatursteigerung) auf, so daß einige Ärzte eine infektiöse Gelbsucht annahmen.

In der Kindheit erkrankten die 4 mit Ichthyose behafteten Schwestern gleichzeitig an Keuchhusten, an dem die jüngste (im Alter von 2 Jahren) starb (vgl. oben). Die anderen 3 Kranken machten später Masern und Scharlach mit der üblichen Abschuppung durch, wonach — besonders nach Scharlach — die Haut angeblich zeitweise normales Aussehen hatte. Von sonstigen Infektionskrankheiten machte die älteste ichtthyotische Schwester Bauchtyphus, die zweite Flecktyphus, die dritte Diphtherie, Erysipelas und Flecktyphus durch. Diese Krankheiten verliefen normal, auch in den kritischen Perioden trotz fehlender Schweißabsonderung, welche ja bei Ichthyose durch Atrophie der Schweißdrüsen bedingt wird.

Der Harn der 2. an Ichthyose leidenden Schwester wurde von mir mehrmals, und zwar mit stets negativem Ausfall auf Eiweiß und Zucker untersucht; auch eine einmalige Untersuchung auf Urobilin fiel bei dieser Kranken, die damals keine Gelbsuchterscheinungen hatte, negativ aus.

---

Ichthyoseerscheinungen zeigte. Eine solche, vom Standpunkt „post hoc, ergo propter hoc“ ausgehende Erklärung dürfte wohl nicht annehmbar sein. — An dieser Stelle sei jedoch darauf hingewiesen, daß zwischen der Geburt des 6. und 7. Kindes eine Zwischenzeit von über 10 Jahren lag, während die anderen Kinder in Abständen von ungefähr 2 Jahren zur Welt gekommen waren.

Gleichzeitig mit der Ichthyose wurde bei derselben Familie D. noch eine andere konstitutionelle Erscheinung, und zwar eine eigenartige Veränderung in den weißen Blutkörperchen beobachtet. Diese an und für sich schon sehr bemerkenswerte Erscheinung erregt um so mehr unsere Aufmerksamkeit, als sie scheinbar, wenigstens bei der Familie D. (s. auch unten), streng mit der Ichthyose gepaart ist. Und wirklich tritt sie, wie aus der Abb. 1 ersichtlich ist, bei allen dreien an Ichthyose leidenden Schwestern auf, während bei den in bezug auf Ichthyose normalen Familiengliedern auch das Blut als *normal* erfunden wurde, soweit es untersucht wurde; es gehören hierzu der Vater und Mutter,

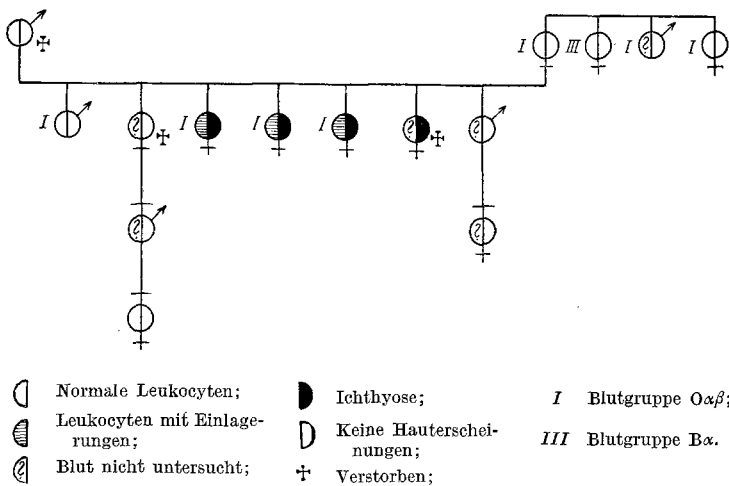


Abb. 1. Schematische Darstellung des Auftretens der Ichthyose sowie der Einlagerungen in Leukocyten in der Familie D.

der ältere Bruder und beide Tanten seitens der Mutter. (In dieser Abbildung sind auch die Ergebnisse der Blutgruppenuntersuchung angegeben, welche bei den genannten Personen, mit Ausnahme des inzwischen verstorbenen Vaters, wie auch beim Bruder der Mutter im Jahre 1927 durchgeführt wurde; es ist jedoch leicht zu bemerken, daß sie in diesem Falle, ebenso wie im Falle der ichthyösen Familie K. [s. Abb. 3], irgendwelche Schlußfolgerungen in bezug auf Korrelation nicht zulassen.)

Objekt vorliegender Beschreibung bildet in erster Linie eben diese Eigenschaft des Blutes.

a) Bei mikroskopischer Besichtigung von vollständig unbearbeiteten oder aber nur (mittels Methyl- bzw. Äthylalkohol oder trockener Hitze) fixierten (also nicht gefärbten!) Blutaussstrichpräparaten durch ein stark vergrößerndes Trockensystem fielen fast in sämtlichen weißen

Blutkörperchen je 2—10 nicht gleichartig gelagerte, glänzende, stark lichtbrechende, rundliche, fettartige, bläschenähnliche Einlagerungen auf<sup>1</sup>. Die Farbe der Bläschen (wie die betreffenden Einlagerungen weiterhin bezeichnet werden) verändert sich etwas, je nach der Einstellung der Mikrometerschraube und erinnert mehr oder weniger an Kupferfarbe. Die Bläschen haben durchschnittlich den Durchmesser eines Mikrons, doch wechselt ihre Größe selbst innerhalb ein und derselben Zelle. — An dem mit trockenem Deckgläschen bedeckten Präparat sind die Bläschen bei Immersion weniger deutlich sichtbar<sup>2</sup> und erscheinen hierbei farblos. Dank der starken Vergrößerung läßt sich dabei noch nachweisen, daß innerhalb der Leukocyten die einzelnen Bläschen durch sehr feine, kanalförmige Gebilde, welche ihrem Aussehen nach aus derselben Substanz wie die Bläschen bestehen, verbunden sind.

b) Die Besichtigung der (mit *Giemsa*, *Ehrlichs Triacid*, Eosin-Hämatoxylin) gefärbten Blutausstrichpräparate durch ein Trocken-<sup>3</sup> oder Immersionssystem — dieses mit unbedingtem Auflegen eines Deckgläschens — ergibt im allgemeinen das oben beschriebene Bild, jedoch mit dem Unterschiede, daß dank der Färbung noch einige bemerkenswerte Einzelheiten beobachtet werden können, wie sich im weiteren zeigt: In der Regel befinden sich die an und für sich ungefärbt gebliebenen Bläschen im Protoplasma *sämtlicher* Neutrophiler und Eosinophiler (je 4—10 in ansteigender Häufigkeit, zuweilen noch mehr; in den Eosinophilen sind die Bläschen von besonders großem Kaliber), fast sämtlicher Monocyten (je 2—5 in der Zelle) und bloß vereinzelter Lymphocyten (in letzteren sind die Bläschen sehr klein und beträgt deren Zahl 1—2). Mit Ausnahme der *Monocyten*, in deren Kernen hier und da *ein* Bläschen

<sup>1</sup> Einzelne, Ähnlichkeit mit diesen Einlagerungen aufweisende, bläschenartige Gebilde lassen sich dabei in den Präparaten auch außerhalb der Leukocyten feststellen. Da aber solche Gebilde in jedem beliebigen Blutausstrich von normalen Leukocyten und selbst an reinen Objektträgern zuweilen nachweisbar sind, so handelt es sich hier offenbar um künstliche Bildungen. (NB.: Kleine Pünktchen sind an Objektträgern bisweilen auch mit bloßem Auge sichtbar.)

<sup>2</sup> Diese geringere Deutlichkeit wäre vielleicht auf die schon a priori kleineren Unterschiede (s. a. u.) zwischen den Lichtbrechungskoeffizienten der Bläschen einerseits und des Deckgläschens mit dem Immersionsöl andererseits zurückzuführen. Bei Besichtigung mit Immersion treten die Bläschen etwas deutlicher hervor, wenn man das Ausstrichpräparat gleich auf dem Deckgläschen anfertigt und letzteres *mit der Ausstrichseite nach unten* auf den Objektisch bringt.

<sup>3</sup> Die gefärbten, ebenso die bloß mit Spiritus oder einigen anderen, unten erwähnten, sich leicht verflüchtigenden Reagentien bearbeiteten Ausstrichpräparate sind zuweilen bei unmittelbarer Betrachtung mittels *Trockensystem* etwas trübe. Doch läßt sich dieser technische Mangel leicht beseitigen, indem man direkt auf das Präparat ein trockenes Deckgläschen legt, wodurch vollständige oder beträchtliche Aufhellung des Präparates bei mikroskopischer Besichtigung erfolgt.

nachweisbar ist, werden diese in den Kernen der Blutzellen nicht gefunden.

c) Bei Besichtigung gefärbter [s. b)] Ausstrichpräparate durch Immersion mit *unmittelbar* auf das Präparat aufgetragenem Öl sind keine Bläschen mehr nachweisbar, als ob sie im Öl aufgelöst wären (daß es sich hier um optische Täuschung handelt, geht aus der weiteren Darstellung hervor). Statt der Bläschen<sup>1</sup> stellt man in diesem Falle entsprechende negative „Hohlräume“ fest, indem das Leukocytenproto-

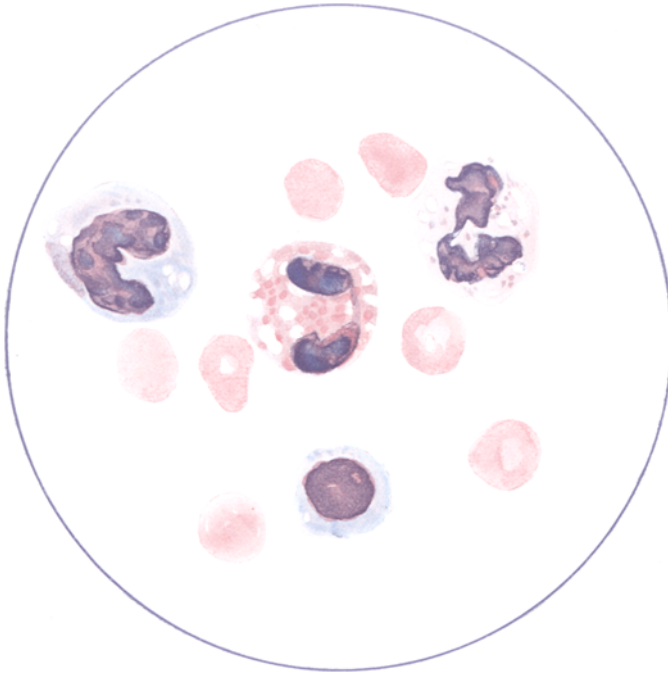


Abb. 2. 1 Neutrophil, 1 Eosinophil, 1 Monocyt und 1 Lymphocyt in 1000 facher Vergr.  
(Ölimmersion). Bearbeitet: Methylalkohol-Giemsä.

plasma sozusagen durchlöchert, siebartig erscheint (s. Abb. 2). Das selbe mikroskopische Bild bietet sich sowohl bei Besichtigung durch Trocken- als Immersionssystem, wenn das gefärbte Blutpräparat in Canadabalsam eingeschlossen ist.

Die unter b) und c) angeführten Untersuchungsergebnisse ergaben sich auch bei Untersuchung der — zwecks Nachweis von Peroxydase — nach *Beacom* bearbeiteten Blutausstrichpräparate, wobei die betreffende Reaktion positiv, d. h. normal ausfiel.

<sup>1</sup> Sehr empfohlen ist es *eine und dieselbe* Zelle zuerst ohne Öl durch ein Trocken- und dann durch ein Immersionssystem zu betrachten.

d) Im *frischen* Blutstropfen erinnern die Leukocyten wegen der Einlagerungen, welche hierbei — unabhängig vom optischen System des Mikroskopes — farblos erscheinen, an gut erhaltene Eiterkörperchen. Am heizbaren Objektisch ( $37^{\circ}\text{C}$ ) läßt sich Bewegung der Bläschen beobachten, und zwar bloß passive, durch Bewegungsvorgänge des Protoplasmas im ganzen. Während einer  $\frac{1}{2}$ stündigen Beobachtung ließ sich dabei weder Vergrößerung bzw. Verminderung des Umfanges der einzelnen Bläschen noch Verschmelzung derselben miteinander oder — umgekehrt — Zerfall der Bläschen beobachten.

Wird jedoch der frische Blutstropfen im *verdunkelten* Gesichtsfeld untersucht, zeigen weder die Leukocyten noch die Hämokonien irgendwelche Abweichungen von der Norm.

Das ist, was sich über die Morphologie der Einschlüsse in den Leukocyten sagen läßt, die, wie schon oben erwähnt, eine charakteristische Eigenart der an Ichthyose leidenden Mitglieder der Familie D. darstellt<sup>1</sup>.

Es gibt nun noch eine Reihe von Fragen zu erörtern.

1. *Welcher Art sind die chemischen Bestandteile und die Eigenschaften der Bläschen?*

Schon bei mikroskopischer Besichtigung erhält man den Eindruck, daß es sich um Fett bzw. fettartige Stoffe (Lipoide?) handelt; deshalb wurden auch fast alle Untersuchungen sozusagen vom „Fett“-Standpunkte angestellt.

Färbung mit Sudan III nach der supravitalen Methode von *Cesaris-Demel* und der *Daddischen* Methode, welche von *Goldmann* zum Nachweis der im Leukocytenprotoplasma normaliter (*Sehrt*) enthaltenen Lipoide mit Erfolg benutzt wurde, hatte *keine* bestimmten Ergebnisse. — Die Bläschen lösten sich *nicht* in folgenden Flüssigkeiten auf: *Äthyl-* und *Methylalkohol*, *Chloroform*, *Äther*, *Aceton*, *Xylol* (diese Reagentien wurden für nicht fixierte, frische Präparate in parallelen Versuchen  $4 \times 24$  Stunden bei Zimmertemperatur und 20 Minuten bei  $50-60^{\circ}\text{C}$  angewandt); ferner *Benzol*, *Nitrobenzol*, *Schwefelkohlenstoff* ( $2 \times 24$  Stunden bei Zimmertemperatur), *Essigsäure* (je 1 Tropfen frisch entnommenen Blutes wurde in Reagenzgläsern, die  $\frac{1}{2}-1$  ccm 1, 2, 4, 6, 8, 10proz. Essigsäurelösung enthielten, gebracht; die Mischungen wurden geschüttelt; nach  $1\frac{1}{2}$  Stunden mikroskopische Untersuchung). Auch Wasser, sogar siedendes, löst die Bläschen (in mit Methylspiritus fixierten Ausstrichpräparaten) nicht auf, ebenso *Hitze* (z. B. durch Fixierung des Präparates auf einer heißen Kupferplatte im Laufe einer  $\frac{1}{2}$  Stunde bei  $120^{\circ}\text{C}$ ).

<sup>1</sup> Außer den Einlagerungen konnte man im weißen Blutbild der 3 Schwestern D. nur folgende Abweichungen feststellen: schwache Lymphocytose und geringfügige Kernverschiebung nach links. Rotes Blut und, nach dem Ausstrichpräparat beurteilt, Blutplättchen normal.

In verschiedenen Ölen — *olea cedri, ricini, olivarium, lini, cannabidis, gossypii, rapanii* —, ebenso in *Paraf. liquid.* (ol. vaselini), *Glycerin* und *Lävulosesirop* sind die Bläschen sowohl an unfixierten als fixierten bzw. auch gefärbten Präparaten mikroskopisch *nicht* sichtbar, als ob sie aufgelöst wären. Entsprechend dem schon im Punkt c) Bemerkten, verschwinden die Bläschen in diesen Medien und hinterlassen „Hohlräume“. Jedoch nach Beseitigung des Öls und Paraffinum liquid., bzw. des Glycerins und Lävulose durch Eintauchen der Präparate in Xylol bzw. gründliches Abspülen in Wasser, erweisen sich die Bläschen bei nachfolgender Betrachtung im Trockensystem als *vollständig unverseht*. Das scheinbare Verschwinden derselben ist wohl dadurch zu erklären, daß der Lichtbrechungskoeffizient der Bläschen und der genannten Medien ungefähr derselbe ist.

Die Bläschen färben sich *nicht* mit *Osmiumsäure*, *Nilblausulfat* und nach *Smith-Dietrich* und *Mallory*; auch verändern sie nicht ihr Aussehen im Laufe der Zeit (wie schon 5 Jahre lang aufgehobene Präparate zeigen) und sind polarisiertem Licht gegenüber *nicht* doppelbrechend.

Beachtenswert ist, daß, wie aus dem oben Gesagten hervorgeht, bei den Schwestern D. gerade *die* Leukocyten mit Einschlüssen behaftet sind, welche (wie übrigens auch in der Norm) positive Peroxydasereaktion geben. Ja noch mehr, zwischen dem Grad der Bläschenbehaftung der Leukocyten und der Stärke der Peroxydasereaktion gibt es scheinbar sogar noch einen gewissen Parallelismus. Und wirklich sind *beide* Erscheinungen am stärksten ausgeprägt in den Neutro- und Eosinophilen, weniger in Monocyten und fast gar nicht in Lymphzellen zu beobachten. Ob wir es jedoch in diesem Falle mit einer noch engeren Verbindung zu tun haben, muß vorläufig noch dahingestellt bleiben.

Die durchweg negativen Ergebnisse der angestellten Untersuchungen ergaben also keine Bestätigung der Annahme, daß es sich um Lipoide oder lipidartige Stoffe handelt. Im Gegenteil, die Untersuchungen betreffs Lösbarkeit der Bläschen sprechen sogar *gegen* eine solche Annahme. Somit *bleibt die Frage über die chemische Zusammensetzung der uns interessierenden Bläschen vorderhand offen*.

2. *Sind die betreffenden Einlagerungen in den Leukocyten beständig, und wann sind sie bei den Kranken zuerst aufgetreten?*

Es darf behauptet werden, daß diesen Einlagerungen starke Konstanz eigen ist, da bei wiederholt bei den 3 Schwestern vorgenommenen Blutuntersuchungen, das ist seit dem Jahre 1924, diese Gebilde *stets* nachgewiesen werden konnten — unabhängig vom Gesundheitszustande, Ernährungsverhältnissen und klimatischen Bedingungen. Es sei an dieser Stelle noch darauf hingewiesen, daß die Kranken, außer Vaseline zur Erwei-

chung der Haut, während der Untersuchungszeiten keinerlei sozusagen antiichthyotische Arzneimittel gebrauchten.

Nicht beantworten jedoch läßt sich die Frage, *wann* die Einlagerungen in den Blutzellen zuerst aufgetreten sind und ob nicht etwa schon von der Geburt an diese Einlagerungen vorhanden waren, denn auf dieselben ist vor meinen Untersuchungen, die vor 5 Jahren begannen, nicht besonders gefahndet worden. Ich fand diese Gebilde auch nur ganz zufällig bei Untersuchung eines Blutpräparates der zweiten ichthyotischen Schwester auf Malaria (mit entsprechendem negativen Ergebnis). Das Blut dieser Patientin ist allerdings schon lange vor mir zweimal in zuverlässlichen Laboratorien anlässlich interkurrenter Erkrankungen morphologisch untersucht worden, doch liegen von damals, was die Bläschen anbetrifft, keinerlei diesbezügliche Angaben vor. Letzteres jedoch stößt die Vermutung, daß möglicherweise die Bläschen schon damals nachweisbar waren, nicht um — es wurde vielleicht den Bläschen oder den ihnen entsprechenden „Hohlräumen“ damals nur keine Bedeutung beigemessen (so ist vor kurzer Zeit von einem anderen Arzt bei einer der Schwestern eine vollständige morphologische Blutanalyse vorgenommen worden, ohne daß die Bläschen erwähnt wurden. Es ist aber sehr unwahrscheinlich, daß sie gerade damals im Blutbilde fehlten).

### 3. Inwiefern sind diese Blutbefunde für Ichthyose spezifisch?

Die vorliegende Frage geht dahin, ob die betreffenden Einschlüsse in den Leukocyten bei Personen ohne jegliche Ichthyoseerscheinungen immer fehlen und ob sie andererseits in *sämtlichen* Ichthyosefällen festgestellt werden können.

Ein Blutbild, wie es von mir bei den drei an Ichthyose leidenden Schwestern D. beobachtet wurde, ist — meines Wissens — bisher weder in bezug auf dieses Leiden noch auf andere Erkrankungen beschrieben worden. Jedenfalls fand ich in dem mir zur Verfügung stehenden Schrifttum keinerlei Hinweise darauf, daß bei einer Person in sämtlichen Granulocyten, als beständige Erscheinung, derartige Bläschen bzw. „Hohlräume“ (unter Immersion) gefunden worden sind. Es sind allerdings schon längst Fälle veröffentlicht, wo bei manchen Krankheiten, besonders Infektionskrankheiten (Pneumonie, Scharlach, Diphtherie usw.), im peripherischen Blut — zwar zeitweise und in geringer Anzahl — Fetttröpfchen (positive Färbung mit Sudan) enthaltende Leukocyten nachweisbar sind. Es handelt sich dabei um sog. degenerierte, vakuolisierte bzw. sudanophile Leukocyten, welche zuerst von italienischen Forschern mit *Cesaris-Demel* an ihrer Spitze beschrieben worden sind.

Wie gesagt, färbten sich die bläschenartigen Einlagerungen in den Leukocyten bei den Schwestern D. nicht mit Sudan. Da es mir aber bisher auch nicht gelungen ist, die *Cesaris-Demelschen* Einlagerungen



bei Scharlach mit Sudan supravital zu färben<sup>1</sup>, so scheint mir vorderhand die Annahme, daß diese und jene miteinander nichts gemein haben, nicht berechtigt.

Die Frage, ob die *Cesaris-Demelschen* Einlagerungen sich wirklich durch Sudan nicht färben oder — wie aus der diesbezüglichen Literatur hervorgeht — sie im Gegenteile tatsächlich sudanophil sind, sei also vorläufig dahingestellt. Übrigens habe ich an Blutpräparaten von schwer Scharlachkranken, welche die *Cesaris-Demelschen* Einlagerungen in beträchtlicher Menge enthielten, einige von den obenerwähnten, an meinen 3 Ichthyosefällen angestellten Proben vorgenommen und gelangte auch hier zu *denselben* negativen Ergebnissen [Versuche mit 1. Xylol, Aceton, Methylalkohol, Chloroform, Benzol, Nitrobenzol und Schwefelkohlenstoff — angestellt bei Zimmertemperatur, 2. Osmiumsäure, 3. Ol. cedri und Paraf. liquid.). Sonst aber sind die Unterschiede zwischen den Ergebnissen der — unter a) b) c) und d)<sup>2</sup> dargelegten — mikroskopischen Blutuntersuchung meiner 3 Patientinnen und den entsprechenden Untersuchungsergebnissen bei den Scharlachkranken rein quantitativer Art, wie nachstehende Tabelle zeigt:

|                      | Anzahl der Leukocyten mit Bläschen                                | Anzahl der Bläschen in gleichartigen Blutzellen ein und desselben Präparates | Größe der Bläschen in ein und derselben Blutzelle | Mittlere Größe der Bläschen | Sonstige Erscheinungen  |
|----------------------|---|--|---|-----------------------------|---|
| bei den western D.   | Sämtliche Leukocyten, mit Ausnahme der Lymphocyten                | Sehr beständig   | Ungleich (siehe Abb. 2 u. Text)                   | Verhältnismäßig groß        | Geringe Kernverschiebung nach links   |
| Bei Scharlachkranken | Geringe Anzahl von Leukocyten (sogar in schweren Scharlachfällen) | Sehr unbeständig (2—20)  | Fast gleich                                       | Verhältnismäßig klein       | Leukocytose; Kernverschiebung nach links, toxische Erscheinung. im Protoplasma ( <i>Giemsa-Freifeld</i> ) |

<sup>1</sup> Es wurde hierbei genau die von *Cesaris-Demel* angegebene Methode angewandt: Bestreichen eines Objektträgers mit einem Tropfen der vollständig durchsichtigen Lösung von Brillantkresylblau 0,02, Sudan III 0,04, Alkohol abs. 15,0; dann Trocknen und Drauflegen eines Deckgläschens mit frischen Blutropfen. Der Nachteil dieser Färbungsmethode besteht darin, daß schon in jedem beliebigen Blutpräparat frei zwischen den einzelnen Blutkörperchen in erheblicher Anzahl verhältnismäßig große punktförmige Teilchen dabei ausfallen, welche offenbar in keiner Beziehung zum Blutplasma oder -serum stehen, da sie — selbst bei Druck auf das Deckgläschen — unbeweglich sind und daher wahrscheinlich bloß als Niederschlag des Sudans aufzufassen sind, um so mehr als diese Partikel im Verlauf von 10 bis 15 Minuten sich im Umfang vergrößern und aus runden Gebilden in eckige umwandeln.

<sup>2</sup> Auf Beweglichkeit und im Dunkelfeld sind die Einlagerungen in den Leukocyten bei Scharlachkranken allerdings von mir nicht untersucht worden, was hier übrigens nicht von Bedeutung sein dürfte.

Ferner finden sich derartige Bläschen, wie sie in meinen 3 Fällen konstatiert wurden, schon *normaliter*, und zwar recht häufig im Protoplasma der Eosinophilen, allerdings aber nur in diesen Blutzellen; unter Immersion bemerkt man an den betreffenden Eosinophilen etwa 2—5 „Hohlräume“. Die Vermutung, daß diese möglicherweise durch Ausfallen einer entsprechenden Anzahl von eosinophilen Körnchen zustande gekommen sind, ist nicht berechtigt. Betrachtet man nämlich solche Eosinophile in gefärbten oder ungefärbten [s. oben a) und b)] Präparaten durch ein Trockensystem, so kann man sich leicht davon überzeugen, daß die Hohlräume glänzenden Bläschen entsprechen, die in öligen Medien unsichtbar werden und nach Entfernung des Öles durch Xylol wiederum in Erscheinung treten. (Derartige eosinophile Zellen wurden auch im Blut des älteren Bruders der Familie D. bei der zweimaligen Untersuchung im Laufe von 4 Jahren gefunden<sup>1</sup>.)

Es wurden von mir aber außerdem noch 17 andere an Ichthyose leidende Personen beiderlei Geschlechts hinsichtlich der uns angehenden Bläschen einer, teilweise sogar zweimaligen, Untersuchung unterzogen. Bei einem Teil dieser Personen waren die Ichthyoseerscheinungen schwächer, bei einem anderen im Gegenteil stärker als bei den Schwestern D., ausgeprägt; es handelt sich in einigen dieser Fälle auch um *familiäre*, zudem an das weibliche oder männliche *Geschlecht gebundene* Ichthyose. In einer Familie, in der der Vater und 2 Töchter mit Ichthyose behaftet sind — weitere Kinder waren nicht vorhanden —, ist das Leiden sogar als erblich zu betrachten<sup>2</sup>. Bei einigen von diesen 17 Fällen war, wie die Vorgeschichte oder der Charakter der Hauterscheinungen zeigt, das Leiden angeboren. Bei einzelnen dieser Vergleichs-

<sup>1</sup> *Anmerkung bei der Korrektur:* Die Einlagerungen in den *normalen* Eosinophilen, von welchen hier die Rede ist, sind scheinbar mit denen schon von *Naegeli* und *Liebreich* beschriebenen identisch. Zu meinem Bedauern stehen mir die betreffenden originalen Arbeiten dieser Autoren nicht zur Verfügung, und von ihren Einlagerungen erfuhr ich erst unlängst aus einigen hämatologischen Handbüchern [s. z. B. *Schilling*, *Arinkin* (russisch)].

<sup>2</sup> Möglicherweise ist die Zahl der erblichen bzw. familiären Ichthyosefälle innerhalb des untersuchten Vergleichsmaterials größer, da bei einigen von diesen Kranken (unterstandslose, vagabundierende Kinder) keine näheren vorgeschichtlichen Angaben erhoben werden konnten.

Die an das (weibliche) Geschlecht gebundene familiäre Ichthyose ist aus dem folgenden, sich auf die Familie K. beziehenden genealogischen Schema (Abb. 3) besonders klar ersichtlich.

Wie aus den Abbildungen 1 und 3 ersichtlich ist, gehört die einzige von *ichthyotischen* Töchtern D. und K., welche zur Zeit verheiratet ist, der Familie K. an. Es ist beachtenswert, daß ihre Kinder — zwei Mädchen von 5 und 3 Jahre — *gleichfalls ichthyosefrei* sind, wie die Nachkommen der gesunden Söhne und Töchter der beiden vorhin genannten Familien.

Von der Familie R. ist noch folgendes hinzuzufügen: 1. sie ist *derselben Nationalität*, wie auch die Familie D.; 2. die Ichthyose hat sich auch bei ihr als *primär* und angeblich *angeboren* erwiesen.

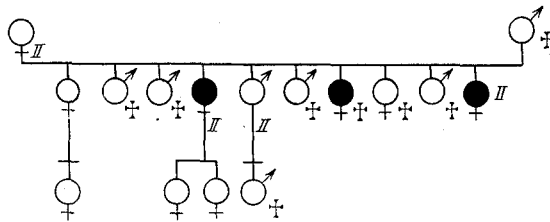


Abb. 3. ○ Normale Haut; ● Ichthyose; II Blutgruppe Aβ.

fälle bestand eine offenbar *nicht* mit der Ichthyose zusammenhängende Eosinophilie, da diese selbst innerhalb ein und derselben Familie nicht bei sämtlichen von Ichthyose ergriffenen Familiengliedern angetroffen wurde. — Was die Einlagerungen im Leukocytenplasma anbelangt, so wurden dieselben außer in den Eosinophilen und unabhängig (!) vom Grad der Eosinophilie *nirgends* gefunden. Da jedoch die Bläschen bzw. „Hohlräume“ in den betreffenden 17 Fällen sogar an den eosinophilen Blutzellen bloß in der Minderzahl festgestellt worden sind und — wie gesagt — Eosinophile mit derartigen Einlagerungen auch normaliter vorkommen, so darf behauptet werden, daß die bei den an Ichthyose leidenden Schwestern D. festgestellten Einschlüsse in den Leukocyten an und für sich für dieses Hautleiden *nicht* spezifisch sind.

#### 4. Welchen Ursprungs sind die Einlagerungen in den Leukocyten?

Sind bei den 3 Schwestern D. die Bläschen in den Leukocyten endogenen, d. h. intracellulären Ursprungs, oder phagocytoseartig von den Leukocyten aus dem Plasma oder anderswo aufgenommen worden?

Zur Beantwortung dieser Fragen wäre es in erster Reihe erforderlich festzustellen, wie bei meinen Kranken die Leukocyten und deren Vorstadien im Knochenmark beschaffen sind, d. h. ob *bereits dort* die Einschlüsse in den Leukocyten vorhanden sind oder ob diese *erst nach* dem Austritt aus dem Knochenmark in die Blutbahn erscheinen; es gelang aber leider nicht, die Patientinnen zur Punktion des Sternums zu bewegen. Ferner ist in Betracht zu ziehen, daß vielleicht chemische Eigenheiten des Blutserums, z. B. in Cholesteringehalt, bei den Schwestern D. vorhanden sind, welche jedoch aus technischen Gründen vorläufig noch nicht aufgeklärt werden konnten, ebenso wie auch die Möglichkeit nicht ausgeschlossen ist, daß bei ihnen auch in anderen Körperzellen, außer den Leukocyten, solche Bläschen nachweisbar sind.

Aus allen diesen Gründen erscheint eine Entscheidung der vorliegenden Frage nicht möglich. Es sei hier bloß gesagt, daß in diesen Fällen irgendein deutlicher Herd<sup>1</sup> als Bilder der Bläschensubstanz nicht nach-

<sup>1</sup> Als derartiger Herd kämen die Hauttalgdrüsen in Betracht, wenn der Nachweis geliefert wäre, daß sie sich bei den Schwestern D. gut erhalten haben, d. h. nur die Ausführungsgänge dieser Drüsen atrophisch sind. (Bei Ichthyose sind aber, wie bekannt, die Talgdrüsen schwach entwickelt und ist daher die Absonderung derselben äußerst mangelhaft.)

gewiesen werden konnte und, wie gesagt, weder im Serum noch im Plasma Bläschen festgestellt wurden.

An einer von den Schwestern D. ist zweimal folgender Versuch angestellt worden: Morgens auf nüchternen Magen und *am selben Tage* 2–3 Stunden nach Aufnahme fettreicher Nahrung Entnahme von 1–1½ ccm Blut aus der Fingerkuppe in das Reagensgläschen. Nach Gerinnung und Retraktion des Blutkuchens Abgießen des Serums; sodann Vergleichung der beiden Sera miteinander. Es ergaben sich dabei aber ganz normale Befunde: das Serum des auf nüchternen Magen entnommenen Blutes erwies sich als vollständig durchsichtig, das des nach fettreicher Nahrung entnommenen als milchartig-trübe und opaleszierend, welche Erscheinung jedoch nach Zusatz von Äther verschwand. Im 1. Falle wurden mikroskopisch bei Untersuchung im hängenden Tropfen keine Fetteinlagerungen gefunden, während nach dem Essen das mikroskopische Bild zahlreiche, winzige Körnchen und ganz kleine Fetttropfchen aufwies. In diesen parallel vorgenommenen Versuchen wurden auch Blutaussstrichpräparate angefertigt, wobei weder der Art noch dem Grade nach Unterschiede der Bläschen bzw. Hohlräume innerhalb der Leukocyten nachgewiesen werden konnten.

Somit konnte fast keine von den hier gestellten Fragen in bestimmter Weise beantwortet werden, was darauf zurückzuführen ist, daß die eigentliche Ursache des in den Leukocyten vorgehenden Vorgänge bei den Schwestern D. nicht aufgedeckt ist. — Aus den vorangegangenen Darlegungen ist ersichtlich, daß dieser Prozeß mit der Ichthyose als solcher *nicht* eng verknüpft ist. Daher ist die Annahme berechtigt, daß bei den Kranken neben der Ichthyose noch ein anderes, gleichfalls konstitutionelles Leiden besteht, dessen Symptom eben die Einlagerungen in den Leukocyten darstellen. Da nun aber die Ichthyose selbst nicht als isolierte Hauterkrankung, sondern bloß als symptomatischer Ausdruck einer, bisher allerdings nicht genau aufgeklärten, allgemeinen Erkrankung des Organismus aufzufassen ist, so darf man vermuten, daß bei den Schwestern D. sowohl die Ichthyose als auch die Einlagerungen in den Leukocyten *parallel* auftretende Erscheinungen *ein und derselben* latenten, konstitutionellen Erkrankung sind<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Die in der Literatur niedergelegte Kasuistik der pathologisch-anatomischen Befunde bei Ichthyose ist recht geringfügig und verschiedenartig. So wurde nach *Nikolski* in einem Fall von *Leloir* Neuritis der peripheren Nerven und Radiculitis, und in einem Fall von *Sirski* Atrophie der spinalen Ganglienzellen und besonders der sympathischen Ganglien festgestellt. *Moor* und *Warfield* (nach *Pospelow*) fanden bei Autopsie von Feten, die an Ichthyosis fetalis zugrunde gegangen waren, sklerotische Degeneration der Gl. thymus. Nach *Mesçerski* führen eine Reihe von Autoren die Ichthyose auf Hypofunktion der endokrinen Drüsen, hauptsächlich der Thyreoiden zurück, was durch pathologisch-anatomische Befunde von *Fox*, *Winfield* u. a. bestätigt worden ist.

Die Leukocyten der Schwestern D. haben, wie gesagt, etwas gemeinsames mit den *Cesaris-Demelschen* Blutzellen. Aber das „Gemeinsame“ beschränkt sich hier bloß auf *morphologische Ähnlichkeit* und *negative* Befunde chemischer Art. Der Unterschied besteht vor allem darin, daß in meinen Fällen die Einlagerungen in den Leukocyten eine *konstitutionelle* Erscheinung darstellen, während die *Cesaris-Demelschen* Zellen *konditionellen* Charakters sind. — In dem mir zur Verfügung stehenden Schrifttum stieß ich bloß auf eine Erkrankung, welche, im konstitutionellen Sinne, vielleicht eine gewisse Analogie mit den Einschlüssen in den Leukocyten bei den Schwestern D. aufweist — nämlich die *Gauchersche* Krankheit, die, wie bekannt, gleichfalls familiären Charakters ist und hauptsächlich die weiblichen Familienglieder befällt.

Es ist ferner recht lehrreich zu bemerken, daß auch die für *Morbus Gaucher* charakteristischen Einschlüsse in den Zellen (Leber, Milz usw.) sich durch große Resistenz Farbstoffen und besonders verschiedenen Lösungsmitteln gegenüber auszeichnen, weshalb ihre chemische Natur (*Cerebroside* nach *E. Epstein* und *Lieb*) erst in den letzten Jahren nachgewiesen werden konnte, und zwar *nicht auf direktem Wege*, sondern mittels chemischer Analyse entsprechend zubereiteter *Extrakte* aus den erkrankten Organen.

Gewissermaßen könnte man die vorliegende Analogie auch auf die lipoidzellige Splenohepatomogalie Typus *Niemann-Pick*, welche ja in ihrer Reihe als eine besondere Abart von *Morbus Gaucher* angesehen wird, erweitern; so haben die für die lipoidzellige Splenohepatomegalie typischen Zellen, nach der Beschreibung *Picks*<sup>1</sup>, fast das gleiche Aussehen wie die Leukocyten bei den Schwestern D., und in dem Fall dieser Krankheit, welcher von *Folke Henschen* beschrieben wurde, waren von den Einlagerungen sogar auch die Leukocyten des peripherischen Blutes befallen<sup>2</sup>.

*Siemens* aber, welcher die Ansicht von der innersekretorischen Entstehung dieses Leidens als einen der zahlreichen Mythen bezüglich der konstitutionellen Krankheiten betrachtet, untersuchte bei 14 ichtthyotischen Individuen den Stoffwechsel, der in keinem Falle herabgesetzt war, was *gegen* Minderleistung der Schilddrüse spricht.

In Anbetracht der Theorie, daß der Ichthyose Unterleistung der Schilddrüse zugrunde liegt, sei hier noch daran erinnert, daß bei der ältesten Schwester D., welche zwar keine Ichthyoseerscheinungen bot, Basedow in ausgesprochener Form, also *Hyperfunktion* der Schilddrüse, bestand.

<sup>1</sup> *Pick* schreibt in seiner Arbeit: „... so ist die voll ausgebildete Zelle des Typus *Niemann-Pick* an frisch untersuchtem Material von kleinen runden, maulbeerartig gehäuft, mäßig glänzenden (nicht doppelbrechenden) Tröpfchen erfüllt, in den Schnitten (Einfluß des Canadabalsams? *S. Sabol.*) von ganz typischer Waben- oder Schaumstruktur ...“

<sup>2</sup> Die Arbeit von *Folke-Henschen* ist mir leider im Original nicht zugänglich. In dem Artikel von *Brahn* und *Pick* heißt es: „Auch das Blut zeigte ... bei der

Es muß jedoch bemerkt werden, daß die eben angeführte Analogie, in der Frage, ob die Schwestern D. wirklich etwas von der *Gaucherschen* Krankheit haben, noch lange nicht gelöst ist. Es genügt hier bloß z. B. zu sagen, daß zum Unterschiede von unserem Falle, sich die *Gaucher-Zellen* nach *Mallory* färben, die *Pick-Niemannschen* aber außerdem noch mit Sudan, Nilblausulfat und nach *Smith-Dietrich*, und in klinischer Hinsicht war das *einzig* mit Morbus *Gaucher* Gemeinsame, eine Vergrößerung der Leber und der Milz bei *einer* der Schwestern D. und ihrem Vater.

Zum Schluß sage ich Herrn Dr. J. *Braul* für die Zeichnung des Blutbildes besten Dank.

---

### Schrifttum.

*Brahn* und *L. Pick*, Klin. Wschr. **1927**, Nr 50, 2367. — *Cesaris-Demel, A.*, Virchows Arch. **195** (1909). — *Epstein, E.*, Klin. Wschr. **1924**, Nr 48, 2194. — *Epstein, E.*, und *Lieb*, Klin. Wschr. **1928**, Nr 23, 1085. — *Mesçerski*, Bemerkung zur russ. Übers. des „Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten“ von *Riecke*. 1925. — *Nikolski*, Hautkrankheiten. 3. Ausg. 1928 (russ.). — *Pick, L.*, Med. Klin. **1927**, Nr 39, 1483. — *Pospelow*, Lehrbuch der Hautkrankheiten. 7. Ausg. 1912 (russ.). — *Sehrt, E.*, Münch. med. Wschr. **1927**, 139. — *Siemens, H. W.*, Arch. f. Dermat. **149**, 466 (1925), nach einem Ref. in Russk. Vestn. Dermat. **5**, Nr 9 (1927).

---

Sektion in *Folke-Henschens* Fall unter dem Mikroskop feinste sudanophile Tröpfchen und „infiltration graisseuse“ der Leukocyten.“ Aus dieser Angabe kann man schließen, daß jedenfalls die Einlagerungen in den Leukocyten sich mit Sudan *nicht* färbten. Das würde mit meinen oben erwähnten negativen Ergebnissen in bezug auf die „Sudanophilie“ der *Cesaris-Demelschen* Zellen und der Einlagerungen in den Leukocyten bei den Schwestern D. übereinstimmen.

---