

(Aus der II. Medizinischen Klinik [*Friedrich Müller*] München.)

Über die „Agranulocytose“-Krankheit.

Eine Kritik der Kasuistik und eigene klinische Beobachtungen.

Von

Ad. M. Brogsitter und H. Frh. v. Kreß.

Mit 11 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 10. Oktober 1929.*)

Es ist noch gar nicht lange her, daß die Anfertigung und in besonderem Maße die Deutung eines Blutbildes eine selten geübte und nur wenigen Auserwählten vorbehaltene Kunst war. Aber ganz allmählich hat sich das „Hämogramm“ eine ständig zunehmende Anerkennung als wichtiges diagnostisches Hilfsmittel verschafft. Heute gehört es ebenso selbstverständlich zu einer gründlichen Erhebung des Körperbefundes, wie z. B. die Blutdruckmessung oder die chemische und mikroskopische Harnuntersuchung. So sehr diese Umstellung wegen der Verbesserung der Diagnostik und mit Rücksicht auf die Kranken zu begrüßen ist, so sehr muß andererseits vor einer überwertigen Einschätzung des morphologischen Blutbildes gewarnt werden. Mit *Schilling* u. a. kann nicht eindringlich genug betont werden, daß das Blutbild an sich niemals eine Diagnose zu stellen gestattet, sondern daß es stets nur im Zusammenhang und nach sorgfältiger Abwägung mit den übrigen Untersuchungsergebnissen differential-diagnostische Verwertung finden darf.

In diesem Sinne allerdings hat man dem Blutbild mit Recht einen hohen Wert zuerkannt; in manchen Krankheitszuständen wurde ihm sogar eine differential-diagnostisch entscheidende Bedeutung beigelegt. Es soll nur erinnert sein an die klinisch ungemein schwierige und in den ersten Krankheitstagen nahezu unmögliche Differentialdiagnose zwischen einer Infektion mit Typhusbacillen oder anderen krankheits-erregenden Spaltpilzen. Das Blutbild gab in solchen Lagen den Ausschlag, bis die reichen Kriegserfahrungen lehrten, daß beileibe nicht jeder Typhus die als charakteristisch angesehene Leukopenie und die typische prozentuale Verschiebung aufweist. Es sind auch Mitteilungen bekannt geworden, daß bei schweren lobären Pneumonien nicht stets die dafür charakteristische Leukocytose mit Kernverschiebung auftritt,

sondern daß es auch hier Ausnahmefälle gibt, die mit einer beträchtlichen Verminderung der Leukocytenzahl einhergehen (*Chatard, Naegeli, Menninger*). Auch an unserer Klinik hatten wir in allerjüngster Zeit einen derartigen Fall zu beobachten Gelegenheit. Es handelte sich um einen 41jährigen Mann, der mit den Zeichen einer Infiltration der ganzen rechten Lunge eingeliefert wurde. Die Temperaturen bewegten sich zwischen 38 und 39,5°. Im Blut fanden sich nur 1200 Leukocyten, davon waren 22% Neutrophile und 72% Lymphocyten. Die zweimal vorgenommene bakteriologische Blutuntersuchung ergab jeweils *Streptococcus viridans*. Am 12. Tage seiner Krankheit ist der Pat. gestorben.

Solche Fälle wurden schon von den ersten Beschreibern als besonders ungünstig verlaufende Krankheitszustände erkannt (*Cabot, Jaksch, v. Wyss*). Weiterhin lieferte die Grippeepidemie die Erkenntnis, daß manche und gerade die schweren Erkrankungen dieser Art oft ein Blutbild boten, wie es dem Typhus zugeschrieben war.

Diese Beispiele könnten beliebig vermehrt werden aus der täglichen Erfahrung bei bekannten Krankheiten; sie mögen genügen als Hinweise auf ungeklärte Zusammenhänge und unbewiesene Vorstellungen. Es ist solchen Beobachtungen zu entnehmen, daß es Ausnahmen von der Regel gibt. Demnach muß also nicht immer und bei allen Individuen der gleiche Erreger auch stets die gleiche Reaktion zur Folge haben. Weiterhin lehren diese Befunde, daß gänzlich verschiedene Krankheitskeime unter gewissen Bedingungen die gleiche Reaktion auslösen können. Es ist daher die Annahme vom ausschlaggebenden Einfluß eines Erregers auf die Gestaltung des morphologischen Blutbildes ohne Einschränkungen keinesfalls aufrecht zu erhalten. Bei Allgemeininfektionen mit den bekannten Eitererregern haben nämlich fortlaufende Untersuchungen in besonders eindeutiger Weise gezeigt, wie verschieden die am Blutbild gemessene Reaktion des leukopoetischen Apparats ausfallen kann. Solche Infektionen verlaufen durchaus nicht immer mit einer Leukocytose und mehr oder minder ausgeprägter Linksverschiebung. Jetzt weiß man, daß auch normale Gesamtleukocytenzahlen dabei vorkommen. Bisweilen kann man Leukopenien, unter Umständen sehr auffälliger Art, beobachten (*Lenhartz*). Inwieweit für diese Befunde auf der einen Seite die Schwere des Infekts, andererseits die spezielle und allgemeine Wehrfähigkeit des befallenen Individuums verantwortlich zu machen sind, steht dahin. Etwas hat die wachsende Erfahrung bereits gelehrt: Daß nämlich eine hochgradige Leukopenie stets als ein ungünstiges Zeichen gewertet werden muß.

Unter diesen Umständen fand *W. Schultz* allgemeine Aufmerksamkeit, als er im Jahre 1922 auf Grund einiger Beobachtungen die folgende *Symptomatik eines neuen Krankheitsbildes* lieferte: Akuter Beginn mit

Tabelle 1. *Fälle, die der ursprünglichen*

Nr.	Alter, Geschlecht	Blutbild					Thrombocyten
		Hb.	Rote in Millionen	Weiße			
				myel. Reihe	lymph. Reihe	Monoc. u. Übergangs- formen	
1	57 ♀	—	3,5		1000		180 000
2	42 ♀	normal		2%	74%	24%	normal
3	51 ♀	80%	4,3	—	73%	18%	—
4	44 ♀	78%	normal	—	88%	12%	—
5	50 ♂	78%	4,496	3%	96%	1%	202 500
6	23 ♂	—	—	—	68%	32%	normal
7	30 ♂	normal		7,5%	300	38,5%	normal
8	54 ♀	—	—	—	1250	32%	reichlich
9	20 ♂	75%	4,5	—	670	18%	450 000
10	43 ♀	100%	4,98	—	82%	16%	199 000
11	54 ♀	normal		—	220	9%	normal
12	43 ♀	normal	4,9	—	91%	16%	—
13	54 ♀	73%	3,9	—	1200	9%	262 000
14	38 ♀	normal		38%	730	2%	204 300
15	46 ♀	—	—	12%	700	24%	—
16	46 ♀	75%	4,27	—	2000	4%	—
17	52 ♀	77%	4,96	—	96%	1%	normal
18	6 ♀	85%	4,2	16%	1900	—	—
19	57 ♀	normal		1,5%	1200	18,5%	320 000
20	50 ♀	61%	4,1	—	4900	14%	150 000
21	47 ♀	—	—	3%	86%	4%	—
22	62 ♀	normal		—	1350	—	nicht vermindert
				—	800	—	
				—	100%	—	

Schultzschen Symptomatologie unbedingt entsprechen.

Ausgang	Anamnestiche Bemerkungen	Autor
Tod am 4. Krankheitstag		Elkeles
Tod am 6. Krankheitstag		Schultz u. Jacobowitz
Tod am 7. Krankheitstag		Schultz u. Jacobowitz
Tod am 7. Krankheitstag		Zikowsky
Tod nach etwa 8 tägiger Krankheit		Rotter
Tod am 9. Krankheitstag		Schultz u. Jacobowitz
Tod am 12. Krankheitstag		Schultz u. Jacobowitz
Tod am 12. Krankheitstag		Rotter
Tod am 12. Krankheitstag		Zikowsky
Tod nach etwa 12 tägiger Krankheit		Zadek
Tod am 13. Krankheitstag		Schultz u. Jacobowitz
Tod nach etwa 14 tägigem hohem Fieber	Vor $\frac{1}{4}$ Jahr Uterusexstirpation, seitdem stets Temperaturen um 38°	Petri
Tod nach 14 tägiger Krankheit		Nothmann
Tod am 15. Krankheitstag		Leon
Tod nach 15 täg. Krankheit	Auftreten der Temperaturen 3 Tage nach einer Zahnextraktion	Hill
Tod am 19. Krankheitstag		Schaefer
Tod nach etwa 20 tägiger Krankheit		Schultz
Tod nach 8 täg. Krankenhausaufenthalt	14 Tage vor Krankenhausaufnahme Otitis media	J. Weiß
Tod nach 3—4 wöchiger Krankheit		Friedemann
Tod nach 4 $\frac{1}{2}$ wöchiger Krankheit		Schaefer
Tod nach 9 tägiger Fieberperiode	Seit Jahren Gallenkoliken, vor 8 Tg. erneut mit Gallenkoliken u. Fieber erkrankt	Peritz
Tod nach 3 tägiger Fieberperiode	Seit 12 Jahren chron. Polyarthrit u. Mitralinsuffiz., 1 Mon. vor dem Tode neuer Schub	Lasch

Tabelle Ia. Fälle, die in **Heilung** ausgingen, sonst aber

Nr.	Alter, Geschlecht	Blutbild							
		bei der ersten Untersuchung					bei der Entfieberung		
		Hb	Rote in Millionen	Weiße			Weiße		
myel. Reihe	lymph. Reihe			Monoc. u. Überggsf.	myel. Reihe	lymph. Reihe	Monoc. u Überggsf.		
1	3 monat. ♂	normal		minimal					
2	32 ♀	75%	4,9	2%	76%	22%		3 400	
3	44 ♂	86%	4,54	58%	26%	4%	60%	34,5%	5,5%
4	29 ♀	—	—	2,4%	92%	5,6%	20,9%	75%	4,1%
5	34 ♀	—	—	—	100%	—			
6	35 ♀	normal		0%	—	—			
7	58 ♀	82%	3,5	—	fast 100%	—		7 200	
8	? ♀	—	—	—	—	—	60%	26%	14%
9	46 ♂	80%	4,23	3%	97%	—	72%	28%	—
10	67 ♂	100%	5,0	6%	85%	9%	Agranulocytose-Stadium überwunden, bald darauf aber gestorben		
11	27 ♂	74%	3,76	—	600	—			
12	32 ♀	78%	3,4	—	1 800	—	50%	40%	20%
13	42 ♀	82%	4,8	—	—	—	64%	32%	4%
				3%	250	8%	67%	25%	8%

hohem Fieber, kurze Krankheitsdauer, tödlicher Ausgang; hochgradigste Verminderung der Gesamtleukocytenzahl, ganz besonders auf Kosten der granulierten, also der neutro-, eosino- und basophilen Zellen. Weiterhin gehöre Gelbsucht zum Krankheitsbild, sowie lokale Erscheinungen, bestehend aus Ulcerationen, Nekrosen, diphtheroiden Belägen und gangränösen Veränderungen im Rachen, zumal an den Tonsillen, am Zahnfleisch, an der Zunge, am Kehlkopf, im Magen-Darmschlauch, in der Scheide usw. Charakteristisch sei ferner das Fehlen einer Anämie und das Fehlen von Hautblutungen bei normaler Anzahl der Blutplättchen.

Schultz bezeichnete die Krankheit als *Agranulocytose* und glaubte für deren Entstehung einen eigenen Erreger fordern zu müssen. Es ist *Schultz'* bleibendes Verdienst, auf solche Fälle hochgradigen Schwin-

der ursprünglichen Schultzschen Symptomatologie entsprechen.

Fiebertage	Thrombocyten	Ikterus	Anamnestiche Bemerkungen	Autor
	normal	—	Vorangegangen: Pyodermie, hämorrhag. Gastroenteritis	Christof
10	168 000	+	Beginn mit Schüttelfrost nach intraven. Injektion	v. Domarus
3	251 000	+	Vor dem „Agranulocytose“-Stadium starker Ikterus	Ehrmann u. Preuss
	reichlich	—		Friedemann
—	—	—		Friedemann
21	—	+		Friedemann
6	sehr reichlich	—		Friedemann
—	—	+	Fieberbeginn nach Zahnextraktion	Hill
	298 000	—		v. Horváth
	normal	—	Seit 1 Monat mehrfach hohe Fieberzacken	Kaznelson
11	normal	+		Ottenheimer
11	—	—		Thoma
7	—	+		Zikowsky

dens der weißen Blutzellen mit Nachdruck hingewiesen zu haben. Erst seitdem hat man diesen Zuständen mehr Beachtung geschenkt, wie die ständig wachsende Kasuistik gleichartiger oder ähnlich gelagerter Fälle beweist.

Die kritische Sichtung dieses Schrifttums wird zeigen, ob man nach den vorliegenden Berichten tatsächlich eine *neue Krankheit mit eigenem Infektionserreger* fordern muß oder ob nicht auch *andere Erklärungsmöglichkeiten* für das klinische Bild bestehen.

Nur eine geringe Zahl der uns zugänglichen Fälle sog. Agranulocytosen erfüllt die Forderungen der ursprünglich von *Schultz* gegebenen Symptomatologie. Diese Fälle sind in Tab. I zusammengestellt; ihre Zahl wäre noch geringer, wenn bei der Auswahl ein strengerer Maßstab gehandhabt worden wäre. Es sind nämlich in die Tabelle auch Fälle

aufgenommen mit ungenauen und mangelhaften Angaben hinsichtlich des roten Blutbildes, der Thrombocytenzahl und anderer Anzeichen, die nach *Schultz* für die Diagnose von entscheidender Bedeutung waren, zum Teil aber heute nicht mehr von ihm gefordert werden. Denn mit wachsender Erfahrung hat *Schultz* selbst die Symptomatologie seiner Agranulocytose immer freier gestaltet. So ist er z. B. abgewichen von der ursprünglichen Anschauung, daß *nur* Frauen im mittleren Lebensalter befallen würden. Aus Tab. 1, deren Fälle sonst der ersten *Schultz*schen Symptomatologie unbedingt entsprechen, geht hervor, daß 18 Frauen immerhin 4 Männer gegenüberstehen. Im übrigen zeigt die Tabelle zwar eine Bevorzugung des mittleren Lebensalters, doch andere Altersklassen bleiben nicht verschont. Der Fall des 6jährigen Mädchens von *Weiss* (Tab. 1, 18) ist hier bemerkenswert, die beiden 57jährigen Kranken von *Elkeles* (Tab. 1, 1) bzw. *Friedemann* (Tab. 1, 19) sowie *Laschs* 62jährige Patientin (Tab. 1, 22).

Im Hinblick auf *Dauer und Ausgang der Krankheit* hat *Schultz* seine anfänglich gefaßte Meinung gleichfalls aufgegeben. Während er in einer seiner Arbeiten noch auf Grund eines verzögerten Verlaufes und eines Ausganges in Heilung einen Fall als zur Agranulocytose gehörend ablehnte, erkennt er nunmehr nach einer neueren Veröffentlichung mehrere zur Heilung gelangte Fälle als solche an. Die uns aus dem Schrifttum bekannt gewordenen *geheilten* Fälle finden sich in Tab. 1a. Abgesehen von ihrem Ausgang in Heilung entsprechen sie wiederum der ursprünglichen, von *Schultz* angegebenen Symptomatologie.

Wir sind imstande, die Tab. 1a durch einen im Jahre 1921 an unserer Klinik beobachteten Fall zu erweitern.

37jährige Volksschullehrerin, aufgenommen am 6. II. 1921. Familienvorgeschichte ohne Belang. Als Kind Masern; später, abgesehen von kleinen Unpäßlichkeiten und leichten Erkältungen, nie ernstlich krank. Öfters rheumatische Beschwerden, einmal mit Gelenkschmerzen. 1919 Grippe, daran anschließend Herzbeschwerden.

Beginn der jetzigen Erkrankung am 24. I. 1921 mit starkem Hitzegefühl, Mattigkeit und Schüttelfrost. Am nächsten Tage ging Pat. wieder zum Schulunterricht, fühlte sich aber sehr matt und elend, so daß sie tags darauf daheim blieb. Kein Fieber mehr, aber allgemeine Abgeschlagenheit, Schmerzen im Genick, Rücken und Kreuz. Allmählich Rückgang der rheumatischen Beschwerden, aber Bestehenbleiben der Mattigkeit und völligen Eßunlust. Am 4. II. plötzlich Fieber von 38°, daneben Schmerzen am Zahnfleisch mit schmierigen Belägen am Zahnfleischrand; Schwellung der Halslymphknoten, am 5. II. ein Anschwellen der Lippen, Fieberanstieg bis auf 39°.

Befund: Kleines Fräulein in mittlerem Ernährungszustand. Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. Knochenbau und Muskulatur o. B. Am Kopfe nirgends abnorme Druckempfindlichkeit. Augen o. B. Ober-, besonders aber Unterlippe, stark geschwollen, am linken Mundwinkel Rhagaden. Herpes labialis. Zunge belegt. Zahnfleischrand aufgelockert, am Rand schmierige, eitrig Beläge. Rachenuntersuchung wegen des Herpes und der Rhagaden nicht möglich.

Nasenschleimhaut stark gerötet, zum Teil borkig belegt. Keine Struma. Halslymphknoten leicht geschwollen. Brustorgane o. B. Blutdruck nach R.R. 110/70. Bauchorgane und Nervensystem o. B. Temperatur 40,3°. Urin sauer, Albumen Opaleszenz. Zucker —. Aldehyd i. K. —, i. W. +. Diazo —. Indican nicht vermehrt. Im Satz vereinzelte rote Blutzellen und hyaline Zylinder.

Verlauf: Hinsichtlich Temperatur, Pulsfrequenz und Blutbild siehe die beigegebene Kurve (Abb. 1). 9. II. Blutkultur steril. 12. II. Stuhl und Urin frei von Typhus-, Paratyphus- oder Ruhrbacillen. 17. II. Klagen über Schmerzhaftigkeit der Halslymphknoten. Herpes labialis in Abheilung. 19. II. Ausgedehnter Soor im Munde. 22. II. Soor abgeklungen. 23. II. Herpes labialis fast abgeheilt. Lymphknoten noch geschwollen. Subjektiv beschwerdefrei. 28. II. Gute Eßlust, keinerlei Klagen. Halslymphknoten nicht mehr schmerzhaft. 6. III. Zunehmende Besserung des allgemeinen Befindens. 8. III. Am Leib, an beiden Lenden und am oberen Drittel der beiden Oberschenkel juckendes Erythem. In den folgenden Tagen gute und rasche Erholung.

Trotz des negativen bakteriologischen Blutbefundes wurde damals auf Grund des klinischen Gesamteindrucks die Diagnose Sepsis gestellt. Wie aus der Kurve (Abb. 1) hervorgeht, schwankte die Zahl der weißen Blutkörperchen während der Dauer des hohen Fiebers um 1000 herum, um mit Beginn des endgültigen Temperaturabfalls am 21. II. plötzlich auf 2500 anzusteigen. Über die prozentuale Verteilung der Zellen auf die myeloische und lymphatische Reihe unterrichtet gleichfalls die beigegebene Kurve. Zur Entwicklung einer merklichen Anämie kam es nicht.

Wie *Schultz* seine anfängliche Meinung hinsichtlich des Geschlechts der von der Agranulocytose Befallenen sowie hinsichtlich des Ausganges der Krankheit den erweiterten Erfahrungen angepaßt hat, so hält er anscheinend auch an dem Symptom des *Ikterus* nicht mehr mit der ursprünglichen Strenge fest. In einer letzthin veröffentlichten Mitteilung *Schultz'* sind nämlich einige ohne Gelbsucht einhergegangene Fälle in die Reihe der „echten“ Agranulocytosen aufgenommen und auch aus *Schultz'* eigenem Material wird über einen derartigen Fall berichtet. Wir haben in Tab. 1 b alle die Fälle aufgeführt, die sich durch das Fehlen des *Ikterus* auszeichnen, im übrigen aber die von *Schultz* zuerst gestellten Bedingungen erfüllen. Aus Gründen, die bei Besprechung der Tab. 2 erörtert werden, sind die Tab. 1 und 1 b nach der Dauer der Krankheit geordnet. Wie in allen anderen Tabellen muß man auch in dieser über Mangelhaftigkeit der Angaben hinwegsehen. So fehlen z. B. in *Friedemanns* Veröffentlichungen gewöhnlich zahlenmäßige Unterlagen über den Hämoglobingehalt und die roten Blutkörperchen; genaue Angaben über die Anzahl der Thrombocyten und die angewandte Zählmethode werden sehr häufig vermißt.

Diese Feststellung ist um so peinlicher, als gerade dem *Verhalten des erythropoetischen Apparates und der Thrombocytenzahl* auch zur Zeit noch eine grundsätzliche Bedeutung für die Diagnose der „Agranulo-

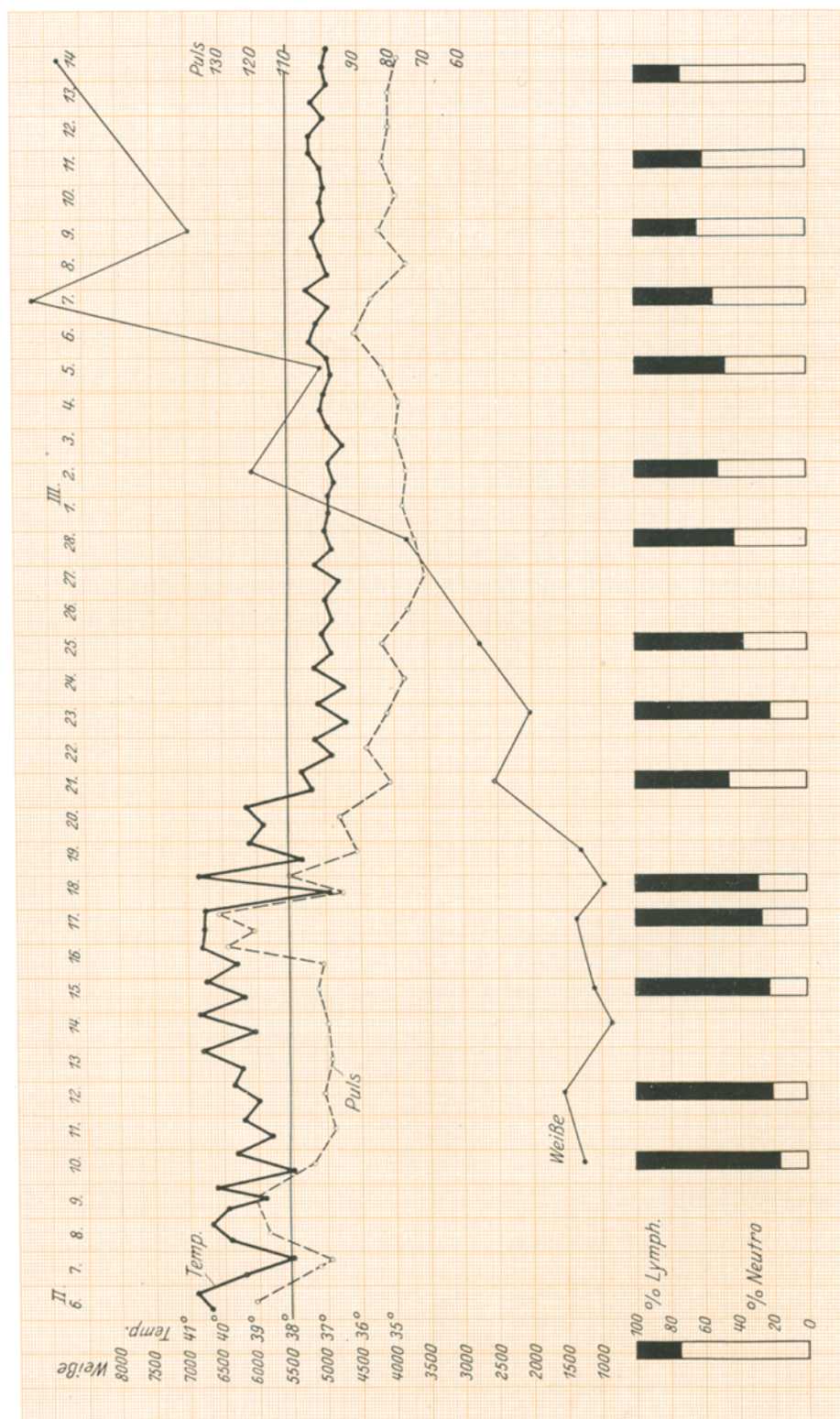


Abb. 1.

cytose“ zugeschoben wird. Die *fehlende* Beteiligung des erythropoetischen Systems, das *Fehlen* jeglicher Zeichen hämorrhagischer Diathese und *normale* Werte der Thrombocyten, das sind nämlich auch heute noch für *Schultz* Befunde, die zur Diagnose einer „echten“ Agranulocytose unbedingt verlangt werden müssen.

Stellt man sich einmal mit *Schultz* auf den Standpunkt, daß das Vorhandensein bzw. Fehlen dieser Anzeichen von grundlegender Bedeutung ist, so muß man die *mit* Anämie, Thrombocytenmangel oder Blutungen einhergegangenen Fälle gesondert betrachten. In Tab. 2 ist eine Reihe solcher Fälle aufgeführt, und zwar geordnet nach der Dauer der Krankheit. Ohne weiteres ist aus den Tabellen abzulesen, daß *der Krankheitsablauf der mit Anämie einhergegangenen Fälle durchschnittlich ein langsamerer war als die Krankheitsdauer derjenigen, die nicht zur Anämie führten.*

Bei den ersten von *Schultz* beobachteten Fällen, auf die sich die Beschreibung des Krankheitsbildes stützt, war die Krankheitsdauer so kurz, daß zur Ausbildung einer merklichen Anämie gar keine Zeit blieb. Dieser Umstand macht die anfänglich von *Schultz* geäußerte Meinung verständlich. Mehr schleichend verlaufende Fälle führen zweifellos häufig zu einer erheblichen Blutarmut. Als Belege für diese Behauptung wäre in den Tabellen hinzuweisen auf den Fall von *Bix* (Tab. 2, 20), ferner auf den 42jährigen Patienten *Ottenheimers* (Tab. 2, 11), auf *Zikowskys* geheilten Fall der 42jährigen Frau (Tab. 1a, 13), in besonderem Maße auf *Hirschs* 25jährige Patientin (Tab. 2, 16) sowie dessen Fall eines 60jährigen Mannes (Tab. 2, 12), *David's* Fall (Tab. 2, 18), *Zadek's* 22jährigen Patienten (Tab. 2, 17) u. a. m. Natürlich ist es nun durchaus nicht so zu verstehen, als ob alle kurzdauernden Fälle keine Blutarmut aufwiesen und alle mehr schleichend verlaufenden unbedingt anämisch werden müßten. Man sieht ja auch in Fällen aufgelegter Sepsis in diesem Punkt weitgehende Unterschiede. So ist es bekannt, daß in vielen Fällen von Streptokokkensepsis schon bald eine ausgeprägte Hämolyse auftritt, während manche Staphylokokkenerkrankungen sich wochenlang hinziehen können, ohne daß das rote Blutbild auch nur im geringsten geändert würde.

Sogenannte Agranulocytosefälle, die trotz verzögerten Verlaufes nicht anämisch wurden, sind beschrieben von *Ottenheimer*, *Schäfer* und *v. Horváth*. Wichtig und bei künftigen Untersuchungen beachtenswert erscheint in diesem Zusammenhange die Frage, ob bei den mit Anämie einhergehenden Fällen die Blutarmut als hämolytisch bedingt aufzufassen ist oder im Sinne einer Lähmung der Blutbildung oder Hemmung der Zellausfuhr erklärt werden muß. *Zadek* spricht sich für letztgenannte Entstehungsweise aus. Auch *Roch* und *Mozers* suchen die Störung im Mark. Auf Grund einer weiter unten noch genauer zu besprechenden Beobachtung sind wir der gleichen Meinung.

Tabelle 1b. Fälle, die durch **Fehlen des Ikterus** von

Nr.	Alter, Geschlecht	Blutbild					Thromboocyte
		Hb.	Rote in Millionen	Weiße			
				myel. Reihe	lymph. Reihe	Monoc. u. Übergangsf.	
1	60 ♀	50 %	4,2		2000		—
2	61 ♀	84 %	4,22	—	100 %	—	—
3	37 ♀	85 %	4.6	—	400	—	—
4	44 ♀	70 %	3,7	—	100 %	—	normal
5	26 ♂	71 %	3,5	—	900	12 %	normal
6	63 ♀	—	—	—	90	5 %	reichlich
7	64 ♂	79 %	4.06	—	400	—	—
8	38 ♂	—	5,2	42 %	2950	24 %	—
9	44 ♀	normal		2 %	1200	22 %	—
10	49 ♀	80 %	4,8	—	76 %	2000	150 000
11	43 ♀	80 %	3,8	—	100 %	—	reichlich
12	32 ♀	85 %	3,8	8 %	99 %	1 %	—
13	63 ♀	80 %	4,2	—	1400	8 %	—
14	22 ♀	65 %	4,7	5 %	800	8 %	300 000
15	27 ♂	80 %	5,26	2 %	100 %	2 %	335 000
16	56 ♂	100 %	5,08	—	600	1 %	—
17	45 ♀	80 %	4,9	1 %	78 %	1 %	—
				16 %	700	4 %	

Über die *Zahl der Thrombocyten* bei der „Agranulocytose“ sind die Angaben nicht übermäßig zahlreich; einer erheblichen Reihe der veröffentlichten Fälle fehlt jede diesbezügliche Bemerkung. Nach *Schultz* sollen, wie gesagt, normale Thrombocytenwerte und damit das Fehlen aller Zeichen hämorrhagischer Diathese für die „Agranulocytose“ charakteristisch sein.

Fast durchwegs wird noch in der Kasuistik der überwundene Standpunkt vertreten, daß Thrombopenie und hämorrhagische Diathese

der ursprünglichen Schultzschen Symptomatologie abweichen.

Ausgang	Anamnestiche Bemerkungen	Autor
od am 3. Krankheitstag	Seit 4 bis 5 Wochen matt und abgeschlagen	Chiari u. Redlich
od nach 3 täg. Krankheitsdauer		Dahlén, Birger
od nach 4 tägiger Fieberperiode		u. Wahlgren
od am 4. Krankheitstag		Bantz
od am 4. Krankheitstag	Autoptisch akute verruköse Endokarditis, Nierentuberkulose.	Zikowsky
od am 4. Krankheitstag		Zikowsky
od am 5. Krankheitstag		Friedemann
od am 5. Tag des Krankenhausaufenthalts		Hirsch
od wenige Tagenach Fieberbeginn	In letzter Zeit zahlreiche Anginen	Kastlin
od nach wenigen Krankheitstagen		Zadek
od am 7. Krankheitstag		Licht u. Hartmann
od nach 7 tägiger Fieberperiode		Thoma
od nach 8 tägiger Fieberperiode	Seit mehreren Wochen schlapp, wenige Tage vor Auftreten des Fiebers Neosalvarsankur beendet Vor $\frac{1}{4}$ Jahr Appendektomie, danach keine Erholung. Anatom. absced. Epityphlitis	Hueber
od nach etwa 10 täg. Krankheit		Korach
od nach etwa 20 täg. hohem Fieber		Friedemann
od nach 3 täg. Krankenhausaufenthalt		Koehler
od nach 2 täg. Krankenhausaufenthalt	Krank seit 8 Monaten	Schaefer
od nach 5 monat. Krankheitsdauer		Reye

Hand in Hand gehen müßten, obwohl doch schon von mancher Seite, u. a. besonders von *Stahl*, gezeigt wurde, daß ein unbedingtes Abhängigkeitsverhältnis dieser beiden Befunde nicht besteht. Neben der Thrombopenie scheinen andere Umstände, vielleicht eine Gefäßwandschädigung besonderer Art Voraussetzung für das Zustandekommen von Blutungen zu sein. Denn selbst hochgradige Thrombopenie führt an sich noch nicht zu Blutungen und umgekehrt können trotz normaler und sogar erhöhter Blutplättchenzahl Petechien und Ekchymosen angetroffen werden.

Tabelle 2. Fälle, die durch **Anämie** oder **hämorrhagische**

Nr.	Alter, Geschlecht	Blutbild									
		bei der ersten Untersuchung					geringste Werte				
		Hb	Rote in Millionen	Weiße			Hb	Rote in Millionen	Weiße		
myel. Reihe	lymph. Reihe			Monoc. u. Überggsf.	myel. Reihe	lymph. Reihe			Monoc. Übergg		
1	31 ♂	normal		1 150			—	—	100		
2	28 ♀	35 %	2,0	6 % 94 % —			—	—	—		
				2 % 98 % —					—		
3	4 ¹ / ₄ ♂	35 %	3,9	6 700			—	—	2 300		
4	52 ♀	—	4,38	— 100 % —			—	—	—		
				2 % 93 % 5 %					—		
5	24 ♀	—	4,0	2 500			—	3,5	540		
6	29 ♀	—	1,2	8 % 74 % 18 %			—	—	—		
				3 400					—		
7	38 ♂	—	—	18 % 75 % —			—	—	—		
				300					—		
8	20 ♀	56 %	2,7	2 % 98 % —			25 %	1,2	—		
				4 600					800		
9	47 ♀	43 %	2,5	18 % 76 % 6 %			—	—	14 % 82 % 4 %		
				1 000					—		
				4 % 92 % 4 %							
10	47 ♀	45 %	2,5	800			—	—	—		
11	42 ♂	60 %	4,8	2 % 98 % —			—	3,1	—		
				8 500					250		
12	60 ♂	75 %	3,45	30 % 70 % —			35 %	2,0	—		
				4 000					700		
13	26 ♂	—	—	13 % 72,5 % 4,5 %			50 %	1,84	—		
				3 600					1 000		
				— — —					90 % —		
14	36 ♂	25 %	2,5	1 000			—	—	—		
15	58 ♀	—	—	2 % 80 % 18 %			—	—	—		
				minimal					—		
16	25 ♀	45 %	2,3	0,8 % 89,6 % 9,6 %			15 %	0,74	—		
				1 350					600		
17	22 ♂	29 %	1,73	— 80 % —			12 %	1,07	8 % 90 % 2 %		
				13 200					900		
18	26 ♂	44 %	1,94	2 % 98 % —			20 %	1,07	32 % 66 % —		
				4 400					1 200		
19	26 ♀	30 %	1,67	7 % 82 % 11 %					26 % 74 % —		
				3 500					—		
20	32 ♂	98 %	5,04	31 % 60 % 3 %			66 %	3,28	—		
				3 300					900		
21	26 ♀	50 %	3,0	1 % 55,5 % 43,5 %			—	—	—		
				800					—		
				3 % 95 % 2 %							

Diathese von der Schultzschen Symptomatologie abweichen.

Thrombocyten	Ikte- rus	Ausgang	Anamnest. Bemerkungen	Autor
keine Thrombocyten	—	Tod am 4. Krankheitstag		Pfab
200 000	—	Tod	seit 3 Wochen Halsschmerzen, 5 Tage vor dem Tod Schüttelfrost	Lauter
multiple Hautblutungen	—	Tod am 5. Krankheitstag	seit 3 Wochen nicht wohl, bettlägerig	Bantz
—	—	Tod am 7. Krankheitstag		Rotter
reichlich hämorrhag. Diathese	+	Tod nach etwa 8 Krankheitstagen		Kastlin
— hämorrhag. Diathese	—	Tod am 9. Tag des Krankenhausaufenthaltes		Hirsch
— hämorrhag. Diathese	—	Tod nach 10 tägiger Krankheit		Flandin
— hämorrhag. Diathese	—	Tod nach 10 tägiger Krankheit		Thoma
950 000 Hautblutungen	+	Tod nach etwa 10 tägiger Krankheit	kurz vor Krankenhausaufnahme Fieber u. Geschwür in der Leistengegend	Zadek
200 000	—	Tod nach 16 tägiger Krankheit		Friedemann
—	—	Tod am 20. Krankheitstag	vorausgegangene chron. Cholecystitis u. Grippe	Ottenheimer
—	—	Tod am 20. Krankheitstag		Hirsch
180 000	+	Tod nach 1 monat. Krankheit		Clerc, Deschamps u. Stieffel
normal	—	Tod etwa am 35. Krankheitstag		Kindler
normal hämorrhag. Diathese	+	Tod nach 2 monat. Krankheit		Philips- chenko
— hämorrhag. Diathese	—	Tod nach fast 2½ monat. Krankheit		Hirsch
4 800	—	Tod nach 10 wöchiger Krankheit		Zadek
25 000	—	Tod nach 3 monat. Krankheit		David
—	+	Tod nach 1 monat. Krankenhausbehandlung	seit 1/4 Jahr auffallend blaß	Hirsch
normal	+	Heilung		Bix
300 000	—	Heilung		Lauter

Zwei Beispiele aus dem hier einschlägigen Material mögen diese Tatsache beleuchten. *Zadeks* Fall eines 22jährigen Mannes (Tab. 2, 17) wies dauernd minimale Plättchenzahlen auf (4800 im Kubikmillimeter), ohne im Leben oder bei der Leichenöffnung Blutungen gezeigt zu haben. Bei einem Fall von *Bantz* hingegen (Tab. 3, 34) wurden 924000 Thrombocyten gefunden, eine ungewöhnlich hohe Zahl und dennoch hatte der Kranke Blutungsherde am Augenhintergrund, Blutungen unter der Haut der Arme und Beine, Conjunctivalblutungen und schließlich anatomisch noch eine Pachymeningitis haemorrhagica. Beachtenswert erscheint auch der Agranulocytosefall von *Pfab* (Tab. 2, 1) bei dem, wie er angibt, im Ausstrich keine Thrombocyten gefunden wurden, bei dem auch bei der histologischen Untersuchung das vollkommene Fehlen der Megakaryocyten im Knochenmark auffiel. Dabei berichtet die Krankengeschichte über normale Hämoglobinwerte und normale Erythrocytenzahlen. Demnach kann also bei einem unveränderten roten Blutbild eine äußerste Thrombopenie bestehen. Mit dieser Feststellung ist wieder ein Fall gegeben, der sich nicht einfügt in das strenge Schema der „Agranulocytose“, aber auch nicht in das der sog. Panmyelophthisie.

Eine Reihe von Fällen, die als Agranulocytosen beschrieben sind, hat höhere, andere Fälle niedrigere als der Norm entsprechende Thrombocytenwerte. Vielfach gehen Thrombopenie und Anämie parallel, bisweilen zeigen sie aber entgegengesetztes Verhalten.

Die Tatsache einer gewissen Abhängigkeit des Grades der Anämie von der Dauer der Krankheit weist daraufhin, daß es nicht berechtigt ist, in dem Bestehen oder Fehlen einer Anämie ein differentialdiagnostisches Merkmal zu erblicken. Immerhin hat sich diese Meinung vielfach durchgesetzt und sogar zur Bildung eigener Krankheitsnamen Veranlassung gegeben. Ganz allgemein sind solche neuen Wortprägungen nicht nur meist leicht entbehrlich, sondern noch obendrein oft etymologisch unrichtig gebildet und somit mißverständlich, wie z. B. gerade das Wort „Agranulocytose“. Es wurde daher von dem einen von uns schon einmal der Vorschlag gemacht, derartige Bezeichnungen zu vermeiden und statt dessen unvoreingenommen Kranke zu untersuchen, den Krankheitsverlauf bis ins einzelne zu beobachten und zu beschreiben und eine Namerhebung bis zum Vorliegen ausgiebiger Befunderhebungen zu verschieben. Gleichwohl sind in den letzten Jahren eine Reihe neuer Wortbildungen aufgetaucht. Die weitere Verständigung wird hierdurch nur erschwert. Denn gar zu häufig muß man feststellen, daß den wohlklingenden „Diagnosen“ höchst verschwommene Vorstellungen, aber nicht immer klar abgegrenzte und damit sicher begründete Begriffe zugrunde liegen.

Diesen Umständen ist es zuzuschreiben, wenn zahlreiche, durchaus ähnlich gelagerte Fälle mit dem gemeinsamen Symptom des Granulocytenmangels unter gänzlich verschiedenen Diagnosen veröffentlicht sind. Es ist damit Anlaß gegeben, zur Gewinnung eines Überblickes einmal — ohne Rücksicht auf die von den einzelnen Forschern gestellte Diagnose — unter dem Leitsymptom des Granulocytenschwundes eine

Reihe einschlägiger Beobachtungen zusammenzustellen (Tab. 3). Wir werden im folgenden auf diese Übersicht noch häufig Bezug nehmen müssen. Wie sich aus der Tabelle ergibt, kann das Symptom „Agranulocytose“ bei den allerverschiedensten Krankheitsvorgängen zur Beobachtung kommen. Diese Feststellung entspricht völlig der Erwartung und ist durchaus nicht verwunderlich.

W. Schultz hat dieser Tatsache dadurch Rechnung zu tragen versucht, daß er eine *Einteilung in „echte und symptomatische Agranulocytosen“* vornahm. Den symptomatischen Agranulocytosen gehören nach seiner Angabe die subleukämischen und aplastisch-hämorrhagischen Zustände an, die mit hochgradigem Granulocytenchwund einhergehen. Auch seien alle unter diesem Symptom verlaufenden septicopyämischen Krankheitsbilder abzutrennen; bei diesen handelt es sich nämlich um pathologische Vorgänge mit feststellbarer Ursache. Für die sog. „echten“ *Agranulocytosen* konnte Schultz keine ursächliche Erklärung finden und glaubt daher, diese Fälle als *eigene Krankheit* abtrennen zu sollen. So einfach und selbstverständlich diese Einteilung auf den ersten Blick zu sein scheint, so groß sind schließlich die Schwierigkeiten bei ihrer praktischen Verwendung.

Bei dem Versuch einer Klärung der Verhältnisse wird man ausgehen müssen von dem *Symptom* „Agranulocytose“, wird in möglichst vielen Fällen die Entstehung der unter diesem Symptom verlaufenden Zustände zu ergründen suchen und wird das Gemeinsame und das Unterschiedliche im klinischen Bild herauszufinden trachten. Danach wird man sich vielleicht auch Schlüsse erlauben dürfen auf die sog. „echten“, d. h. ursächlich ungeklärten Agranulocytosen.

Zur Aufdeckung der Ursache eines Krankheitsbildes wird es immer wichtig sein, sich eingehend mit der Vorgeschichte zu befassen. Bei den hier in Rede stehenden Krankheitszuständen begegnen wir zwar ziemlich häufig einem akuten Beginn mit Schüttelfrost, Halsschmerzen usw. Jedoch fast ebenso oft sind Krankheitsercheinungen bereits längere Zeit vorausgegangen. Bemerkungen wie: „Uterusexstirpation vor einem Vierteljahr, seitdem stets Temperaturen“ oder „chronische Cholecystitis“ oder „krank seit einigen Wochen“ oder „seit mehreren Wochen Halsschmerzen, zeitweise Fieber“, oder „seit mehreren Wochen abgeschlagen und matt“, oder „seit einem Monat schon mehrfach hohe Fieberzacken“, oder „seit einem Vierteljahr auffallend blaß“, oder „vor eineinhalb Monaten Influenza, danach keine Erholung“, das sind doch Angaben, die einen Zusammenhang zwischen dem Symptom der Agranulocytose und den vorhergegangenen Krankheitsercheinungen unbedingt nahelegen.

Gerade im Hinblick auf solche vorausgehenden infektiösen Zustände hat Kämmerer die Frage aufgeworfen, ob nicht als Erklärung für die Leukopenie an

Fortsetzung des Textes auf S. 786.

Tabelle 3. Fälle, die ausgesprochenen Granulocytenschwund aufweisen,

Nummer	Alter Geschlecht	Blutbild									Thromboc.	
		bei der ersten Untersuchung					geringste Werte					
		Hb	Rote in Mil- lionen	Weiße			Hb	Rote in Mil- lionen	Weiße			
				myel. Reihe	lymph. Reihe	Monoc. u. Über- gangsf.			myel. Reihe	lymph. Reihe		Monoc. u. Über- gangsf.
1	20 Monate altes Kind	—	—	1800			—	—	1143			—
2	8 ♂	25%	2,0	10 000			—	—	1% 99% —			—
3	11 ♂	24%	1,8	3,5%	90,9%	3,8%	—	—	weit unter der Norm, fast nur Lymphoc.			5000
4	18 ♀	32%	2,16	1600			—	—	950			17 380
5	18 ♀	12%	1,78	—	91%	9%	—	—	2% 97% 1%			6000
6	19 ♀	20%	1,24	4800			—	—	—			265 000
7	19 ♀	18%	0,75	7,8%	91,3%	0,9%	15%	0,9	7040			12 000
8	19 ♂	—	1,5	57%	28%	16%	—	—	1,5% 98,3% 0,2%			stark ver- mindert
9	20 ♂	46%	2,22	11 840			16%	1,25	400			fehlen fast
10	22 ♀	60%	3,12	10,5%	89%	0,5%	15%	0,89	770			völlig
11	22 ♂	95%	—	2000			33%	1,46	2,2% 92,3% —			4500
12	23 ♂	90%	5,2	12%	79%	—	—	—	4%			—
13	25 ♂	90%	4,8	17%	81%	2%	90%	4,9	2%			ganz leicht
14	25 ♂	95%	5,0	18%	77,6%	4,4%	85%	5,1	2,2%			Vermindert
15	26 ♂	54%	—	5,5%	82%	12,5%	70%	4,7	4%			ganz leicht
16	30 ♀	normal		29%	48%	8%	12%	—	—			Vermindert
17	34 ♂	90%	4,9	18%	81%	1%	70%	4,7	—			—
18	36 ♀	50%	2,39	12,5%	87,5%	—	12%	—	—			anfangs 530
19	36 ♀	34%	1,7	21%	78%	1%	70%	3,72	664			später 1180
20	36 ♀	70%	3,59	26%	72%	2%	70%	3,72	15% 85% —			ante ex. 250
				47%	38%	15%	—	—	2%			normal
				8%	91%	1%	—	—	—			—
				7%	90%	3%	43%	1,55	900			—
				48%	40%	12%	—	—	12% 72% 16%			51 000
				1%	89%	10%	70%	3,72	800			—
				1%	100%	—	—	—	—			—

aber nicht unter der Diagnose „Agranulocytose“ veröffentlicht sind.

Ikterus				
	Ausgang	Anamnest. Bemerkungen	Diagnose	Autor
—	Exitus		Aleukäm. Lymphadenose	de Lange & van Goor
—	Exitus	1½ Wochen vor Krankenhausaufnahme blaß, Fieber	Sepsis bei Verkümmern des Granul.-Systems	Stursberg
—	Exitus	Vorangegangen Halsschmerzen u. Lymphangitis	Akute lymph. Leukämie, aplast. Anämie	Rotter
—	Exitus nach etwa 2 wöch. Krankheit		Thrombopen. Purpura bei akuter Sepsis	Reiche
—	Exitus	Vorausgegangen Nasenbluten, 2 Schüttelfröste	Schwere allgem. Anämie	Rotter
—	Exitus nach über 5 wöch. Krankenhausbehandlung	4 Monate vorher Blässe, Kopfschmerzen	Sepsis	Gimplinger
+	Exitus nach 14 täg. Krankheit	Beginn mit hohem Fieber, Blutungen aus Nase u. Mund	Aplast. Anämie	Schaefer
—	Exitus	Im dicken Tropfen Plasmodien der Malaria quartana	Aplast. Anämie	Ugriumow u. Idelsohn
—	Exitus nach 20 täg. Krankheit		Akute Aleukie	Kaznelson
—	Exitus nach 4 wöch. Krankheit		Aleukia haemorrhag.	Philipstschenko
+	Heilung		Lymphat. Reaktion	Schmidheiny
+	Heilung		Sepsis mit lymphat. Reaktion	Brogssitter
—	Heilung		Sepsis mit lymphat. Reaktion	Brogssitter
—	Heilung		Sepsis mit lymphat. Reaktion	Brogssitter
—	Exitus nach 5 monat. Krankheit	Krankheitsverlauf in 2 Perioden, dazwischen Erholung des roten u. weißen Blutbildes	Aplast. Anämie (Ehrlich)	Koehler
—	Heilung		Angina mit atyp. Verlauf	Schultz
+	Heilung		Lymphat. Reaktion	Schmidheiny
+	Exitus nach 2 monat. Krankheit	Vor 1½ Monaten Influenza, danach keine Erholung, später Mandelabszeß	Leukämieartiges Zustandsbild mit extremer Leukopenie	Bantz
+	Exitus nach etwa 2 monat. Krankheit	Häufige Anginen	Sepsis mit myel. Reaktion ohne Ausschwemmung	Jagié u. Spengler
+	Exitus	Krankheitsdauer 5 Jahre	Hodgkinsches Lymphogranulom	Jaffé

Tabelle 3. Fälle, die ausgesprochenen Granulocytenschwund aufweisen,

Nummer	Alter Geschlecht	Blutbild									Thromboc.	
		bei der ersten Untersuchung					geringste Werte					
		Hb	Rote in Mil- lionen	Weiße			Hb	Rote in Mil- lionen	Weiße			
				myel. Reihe	lymph. Reihe	Monoc. u. Über- gangsf.			myel. Reihe	lymph. Reihe		Monoc. u. Über- gangsf.
21	37 ♀	60%	2,12	1700			25%	1,2	2700			53 000
				18%	80,5%	1,5%			33%	60%	7%	
22	41 ♂	normal		900			—	—	—			—
				—	fast 100%	—						
23	45 ♂	18%	0,77	200			—	—	—			38 000
				—	100%	—						
24	45 ♀	92%	5,24	940			—	—	—			—
				—	93,5%	6,5%						
25	46 ♂	35%	2,17	850			—	—	—			—
				—	98%	2%						
26	48 ♂	80%	4,54	2200			—	—	—			—
				12%	85%	3%						
27	50 ♂	16%	1,7	18 400			—	—	—			—
				0,6%	98,8%	0,6%						
28	57 ♀	30%	1,2	200			29%	—	160			56 760
				28,5%	71%	0,5%			24%	75%	1%	
29	67 ♀	—	—	2300			—	—	—			stark ver- mindert
				—	95%	5%						
30	67 ♂	30%	2,0	11 600			25%	1,15	5100			56 000
				5%	91%	4%			—	100%	—	
31	69 ♀	74%	3,96	900			—	—	700			stark ver- mehrt
				—	94,7%	5,3%						
32	72 ♂	48%	2,08	minimal			—	—	—			2300
				15%	73%	12%						
33	74 ♀	—	—	600			—	—	100			leicht ver- mindert
				6%	82%	12%						
34	? ♀	43%	2,5	800			—	—	—			924 000
				4%	96%	—						

eine Sensibilisierung des Organismus durch bestimmte Mikroorganismen zu denken sei, die beim Wiedereinbruch derselben Mikroorganismenart gleichsam zu einer Shockwirkung führe. *Kämmerer* dachte dabei vergleichsweise an die beim experimentellen anaphylaktischen Shock auftretende Leukopenie, sowie an den einem anaphylaktischen Shock ähnlichen Beginn des Ausbruches des Masernauschlages.

Besonders sinnfällig erscheint der Zusammenhang zwischen der festgestellten Krankheit und dem Symptom der Agranulocytose bei der Kranken *Feers* mit dem Verschuß des Harnleiters durch ein Myom (Tab. 3, 33) und bei dem von *Ugriumow* und *Idelsohn* beschriebenen Fall einer Malaria quartana (Tab. 3, 8). Bemerkenswert sind auch die Angaben von *Hill*, der unmittelbar nach Zahnextraktion 2 Fälle von

aber nicht unter der Diagnose „Agranulocytose“ veröffentlicht sind (Fortsetzung).

Icterus				
	Ausgang	Anamnest. Bemerkungen	Diagnose	Autor
—	Tod	Beginn als typ. Diphtherie, im weit. Verlauf Anämie u. ulcerös-gangränöse Schleimhautveränderungen.	Perniz. Anämie	Janz
—	Tod nach 5 täg. Krankheit	Beginn mit Schluckbeschwerden u. Blutungen aus Mund u. Nase	Sepsis bei Verkümmern des Granul.-Systems	Stursberg
+	Tod		Panmyelophthisie	Stern u. Hartmann
—	Tod nach etwa 3 wöch. Krankheit	Allmählicher Beginn mit Fieber	Septische Erkrankung	Türk
+	Agranulocytosestadium überwunden	Nach Erholung des roten u. weißen Blutbildes	Akute Myeloblasten-leukämie	Schaefer
+	Tod	akute Leukämie	Subakute Leberatrophie	Schaefer
+	Tod nach etwa 3 wöch. Krankheit		Sepsis	Ugriumow u. Idelsohn
—	Tod	Etwa 3 Wochen vor dem Tode Zahnextraktion	Aplast. Anämie (Ehrlich)	Koehler
+	Tod		Sepsis, Uterus-Ca.	Rotter
—	Tod nach etwa 7 wöch. Krankheit		Sepsis	V. Weiß
+	Tod	Obduktion: Akute verruköse Endokarditis	Chron. Infektion mit akutem Schub	Feer
+	Tod nach etwa 10 täg. Krankheit		Pneumonie, Anaemia gravis	Philipschenko
—	Tod	Obduktion: Harnleiterverschluß durch Myom	Chron. Allgemeininfektion nach Pyelonephritis	Feer
+	Tod	Vorangegangen ein nicht heilendes Geschwür in der Leistengegend	Leukämieartiges Zustandsbild mit extremer Leukopenie	Bantz

fieberhafter Erkrankung mit dem Symptom der Agranulocytose beobachtete (Tab. I, 15 und Tab. Ia, 8). Wir selbst konnten kürzlich bei einer Frau in mittleren Jahren im Anschluß an eine Tonsillektomie eine fieberhafte Erkrankung durchaus septischen Charakters verfolgen. Es fanden sich bei der ersten Blutuntersuchung 1855 Weiße mit 24 % Segmentkernigen, 2 Tage später 1250 Weiße mit nur noch 10 % Segmentkernigen und am Tage des Todes bloß mehr 700 Weiße im Kubikmillimeter, im Ausstrich lediglich kleine, rundkernige Zellen.

Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen ist es verständlich, wenn ein großer Teil der Forscher (*Chiari und Redlich, David, Ehrmann* und

Preuss, Feer, Hirsch, Jagić, Köhler, Rose und Houser, Schottmüller, Sternberg, Zadek, Zikowsky u. a.) mit uns die Meinung vertreten, daß es sich auch bei der *Leukopenie* der sog. „echten“ *Agranulocytose* nur um ein Symptom besonders schwerer Allgemeininfektion verschiedenster Herkunft handelt. Damit stellen sich die genannten Forscher in Gegensatz zu der Meinung von *W. Schultz* und dessen Anhängern, die dabei beharren, daß ein eigenes, fest umrissenes, vermutlich durch einen spezifischen Erreger bedingtes Krankheitsbild vorliegt (*Bantz, Elkeles, Friedemann, Jakobowitz, Kaznelson, Leon, Licht und Hartmann, Ottenheimer, Stern, Jul. Weiss u. a.)*.

Die Frage der konstitutionellen Minderwertigkeit des Knochenmarks als bedeutsamer Faktor bei der Entstehung der sog. „echten“ *Agranulocytose* scheint jetzt nicht mehr der Erörterung zu bedürfen; denn in den Veröffentlichungen der letzten Jahre wird diese von *Türk* erstmals zur Erörterung gestellte und von *Helly* unterstützte Annahme allgemein und mit guten Gründen abgelehnt, nachdem der eine von uns die Unhaltbarkeit dieser Annahme auf Grund selbstbeobachteter Fälle und unter Hinweis auf das einschlägige Schrifttum dargetan hatte.

Die Neigung, durch extrem stigmatisierte Blutbefunde eigene Krankheitsbilder kennzeichnen zu wollen, hat vergessen lassen zu untersuchen, ob es nicht Übergangsformen gibt und ob es berechtigt ist, innerhalb dieser Zwischenglieder Grenzlinien zu ziehen und damit selbständige Krankheitsbilder aufzustellen. Nur wenige Fälle waren es, auf Grund deren *Schultz* und kurz nach ihm *Friedemann* das neue Krankheitsbild zu umreißen versuchten. Nicht viel anders steht es mit der Umgrenzung des Krankheitsbildes der *Frankschen* Aleukie.

An Hand des jetzt vorliegenden Materials soll der Versuch gemacht werden, den Nachweis zu erbringen, daß es tatsächlich fließende Übergänge gibt von dem äußersten Grad der Markschädigung, der sog. *Panmyelophthisie*, über die *Agranulocytose* und die *lymphatische Reaktion* hinweg zu den seit langem bekannten, mit *Neutropenie* einhergehenden *Sepsisfällen*.

Jagić hat wohl mit Recht das Blutbild des Typhus abdominalis als Beispiel eines Überganges zu dem der *Agranulocytose* herangezogen. Neuere Untersuchungen sollen nach *Jagić* „eine mangelhafte Reifung der Myeloblasten zu den reifen Polymorphkernigen“ beim Typhus ergeben haben. Diese Befunde würden sich gut decken mit den bei der sog. *Agranulocytose* mehrfach erhobenen, indem auch hier lediglich noch Myeloblasten als Vertreter der myeloischen Reihe im Knochenmark gefunden wurden (*Rotter*). Lehrreich ist in diesem Zusammenhang der durch *v. Domarus* veröffentlichte Fall (Tab. 1a, 2), bei dem es mit Hilfe des *Menglerschen* Anreicherungsverfahrens gelang, einen erheblichen Prozentsatz der im Blut kreisenden lymphoiden Zellen als Myeloblasten zu erkennen.

Einen *Übergangsfall* von der Agranulocytose zur lymphatischen Reaktion beschreibt *Schultz* selbst unter der Bezeichnung „Angina mit atypischem Verlauf“ (Tab. 3, 16). Bei der ersten Zählung finden sich bei einer Gesamtleukocytenzahl von 4700 annähernd die Hälfte neutrophile Leukocyten. Auf der Höhe der Krankheit werden bei einer Gesamtzahl der Weißen von 2900 nur mehr 2% Neutrophile, hingegen 82% Lymphocyten gezählt, was, in absoluten Werten ausgedrückt, die Normalzahl der Lymphocyten, wenn auch in mäßigem Grade, überschreitet. Sicherlich kann man hier nicht von einer lymphatischen Reaktion sprechen, aber doch das Unversehrtbleiben des lymphatischen Apparates, ja sogar eine leichte Reizung desselben erkennen. Gleichzeitig mit der Besserung erreicht die Leukocytenzahl wieder einen Wert von 5000, darunter die Hälfte polymorphkernige Zellen. Das Fehlen des Ikterus, der schleichende Verlauf und der Ausgang in Heilung haben *Schultz* veranlaßt, diesen Fall nicht zu den „echten“ Agranulocytosen zu zählen.

Als zweiter Übergangsfall wäre die von *Bantz* (Tab. 3, 18) veröffentlichte Krankengeschichte einer 36jährigen Frau zu nennen, die bei der ersten Zählung unter 6300 Weißen 90% Lymphzellen aufwies. In absoluten Werten ausgedrückt hatte die Patientin über 5600 Lymphzellen im Kubikmillimeter, eine Zahl, die doch als Zeichen beträchtlich gesteigerter lymphocytärer Reaktion angesprochen werden muß. Kurze Zeit später betrug die Zahl der Weißen bloß noch 900 im Kubikmillimeter, mit 12% Neutrophilen und 72% Lymphzellen, so daß nunmehr bei der Kranken zu der Lähmung (Hemmung) im myeloischen System noch ein Versagen des lymphatischen Apparates hinzugekommen war. *Dieses Versagen der Ausschwemmung von Lymphzellen bei allen sog. Agranulocytosen ist eine viel zu wenig berücksichtigte Tatsache.* Auch der unter der Bezeichnung „Agranulocytose“ von *Bantz* beschriebene (und gestorbene) 4jährige Knabe (Tab. 2, 3) wies bei erster Zählung 6700, bei der nächsten 2300 Lymphocyten bei vollkommenem Fehlen der Granulocyten auf. Es wurden also Lymphzellenwerte festgestellt, die für die sog. „echte“ Agranulocytose sicherlich zu hoch, für die ausgeprägte lymphatische Reaktion sehr niedrig sind.

Lehrreich und ebenfalls hierher gehörend ist der von *Stettner* beschriebene Fall: Ein einjähriges Kind erkrankte an Erysipel, daran anschließend an einem Serumausschlag. Das Blutbild zeigte zunächst die „physiopathologische Reaktion“ mit Neutrophilie, einige Tage später wurde dann ein Nachlassen der Leukocytose bis zum Schwund der granulierten Zellen bei verstärkter Reaktion des lymphatischen Apparates festgestellt. Die zunehmende Belastung, wie *Stettner* sich ausdrückt, führte zur Lähmung des myeloischen Apparates.

Der *Stursbergsche* Fall (Tab. 3, 2) mit über 9000 Lymphocyten im Kubikmillimeter und sehr geringen Granulocytenwerten reicht bereits

in das Gebiet der ausgesprochenen lymphatischen Reaktion hinein. Ebenso der von *Zadek* (Tab. 2, 17) unter der Bezeichnung Agranulocytose beschriebene Fall des 22jährigen Mannes, der anfangs 12900 Lymphocyten, jedoch nur 264 Neutrophile aufzuweisen hatte. Kurz vor dem Tode zeigten sich bloß mehr 594 Lymphocyten und 288 Neutrophile im Kubikmillimeter. Der Organismus büßte anscheinend im Kampf gegen die Schädlichkeit zunächst die Reaktionsfähigkeit seines myeloischen Apparates ein, vermochte als Reserve noch eine lymphatische Reaktion aufzubringen, erlahmte schließlich aber auch hierin. Bei dem 67jährigen Patienten von *Victor Weiss* (Tab. 3, 30) wurden bei der ersten Untersuchung 10556 Lymphzellen gezählt, bei der zweiten noch 5100 bei völligem Fehlen der Granulocyten. *Weiss* selbst bezeichnet diesen Fall als Übergang von der lymphatischen Reaktion mit Agranulocytose zur reinen Agranulocytose.

Bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist wiederum die von *Zadek* geschilderte Krankengeschichte des 20jährigen Mannes, der bei einer Gesamtzahl von 17100 Weißen 14700 Lymphzellen, also eine ausgesprochene lymphatische Reaktion und nur eine mäßige Neutropenie mit 3700 Neutrophilen darbot. Das myeloische System dieses Organismus war dem Erlahmen nahe, den lymphocytären Apparat zu vernichten, war die Schädlichkeit nicht befähigt. Die Krankheit ging in Heilung aus. Ist jetzt der Kranke genesen, weil eine verhältnismäßig gutartige Infektion seinen Körper befallen hat oder weil sein lymphatisches System besonders starke Abwehrkräfte zu mobilisieren imstande war?

Infektionen, die zu einer Verminderung oder einem Schwinden der Zellen aus der myeloischen Reihe führen, dabei aber eine Reizung oder zumindest ein Unversehrtbleiben des lymphatischen Apparates erkennen lassen, scheinen ja durchwegs eine bessere Prognosestellung zu gestatten. Diesen Eindruck gewinnt man auch beim Studium des in den letzten Jahren in der Kinderheilkunde vielfach erörterten Exanthema subitum oder, wie es von *Glanzmann* bezeichnet wurde, des kritischen Dreitagefiebers der kleinen Kinder.

Die Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen war hierbei meist normal, nur vereinzelt wurde sie leicht vermindert gefunden, sank jedoch nach den uns zugegangenen Mitteilungen nie unter einen Wert von 3000 Zellen im Kubikmillimeter herab. Dabei ergab die Differentialzählung gewöhnlich eine ganz ausgesprochene Veränderung der Zusammensetzung im Sinne einer Verminderung der Zellen der myeloischen Reihe, die in einem Falle von *Glanzmann* sogar nur noch 2% der Gesamtleukocyten ausmachten. Die lymphocytären Zellelemente zeigten dagegen eine entsprechende mehr oder minder beträchtliche prozentuale Vermehrung, so daß bei der Umrechnung in absolute Zahlenwerte sich auch hier meist eine leichte Steigerung gegenüber der Norm herausstellte. Diese von *Veeder* und *Hempelmann* entdeckte, auffällige Blutveränderung steht somit dem uns aus der Erwachsenenpathologie geläufigen Blutbild der lymphatischen Reaktion sehr nahe, viel weniger dem der sog. Agranulocytose, wie *Glanzmann* meint.

Unsere Kenntnisse über derartige Infektionen mit günstigem Ausgang stützen sich aus begreiflichen Gründen fast ausschließlich auf die klinische Untersuchung

des Blutes in der Peripherie. Demnach muß es mindestens fraglich erscheinen, ob es überhaupt erlaubt ist, Parallelen zu suchen zwischen der Neutropenie dieser Zustände und der sog. Agranulocytose. Denn bei dieser war mehrfach die Insuffizienz der Neubildung von Zellen pathologisch-anatomisch zu beweisen. Beim Blutbild des Exanthema subitum hingegen ist es durchaus denkbar, daß lediglich ein shockartiges Zurückhalten der Zellen vom peripheren Kreislauf vorliegt.

Die Bindeglieder von der Agranulocytose zur landläufigen Sepsis bilden unbestreitbar all die zahlreichen Allgemeininfektionen mit leukopenischen Blutbefunden, ferner viele der als „Agranulocytosen“ bezeichneten Fälle, die im Anfang der Krankheit noch verhältnismäßig hohe Werte an Neutrophilen zeigten. Als Beispiel mag der 42jährige Patient *Ottenheimers* (Tab. 2, 11) herangezogen sein, bei dem nach chronischer Cholecystitis und Grippe eines Tages Halsschmerzen auftraten. Als an diesem Tage sofort die Zählung der Blutkörperchen vorgenommen wurde, waren bei einem Gesamtwert der Weißen von 8500 noch über 2500 Neutrophile nachweisbar. 19 Tage später wurden 250 Weiße gezählt und im Ausstrich kein Granulocyt mehr gefunden. Einen Fall sichergestellter Streptokokkensepsis (*Streptococcus haemolyticus*), der mit erheblicher Leukopenie einherging, hatten wir selbst in letzter Zeit Gelegenheit zu beobachten. Es handelte sich um einen 34jährigen Mann, der aus voller Gesundheit plötzlich mit Schüttelfrost und Halsschmerzen erkrankte, der bei der ersten Zählung 2500 Weiße (mit 55% Neutrophilen, 40% Lympho- und 5% Monocyten), bei der 7 Tage später, am Tage vor seinem Tode vorgenommenen Untersuchung nur mehr 1800 Weiße (24% Neutrophile, 76% Lymphocyten) hatte.

Die Dinge liegen so, daß wir bei diesen schweren Infektionen mit der Blutuntersuchung gewöhnlich etwas spät daran sind; das drohende Versagen des myeloischen Apparates tritt bei der ersten Zählung meist schon in auffallend niedrigen Leukocytenwerten zu Tage; das Stadium gesteigerter lymphocytärer Reaktion erreichen wir noch ganz häufig; kommen wir mit der Zählkammer noch später, dann kann es sein, daß wir die äußersten Zahlen der „echten“ Agranulocytose mit vollkommenem Schwund der Granulocyten aus der Blutbahn und dazu eine hochgradige Lymphopenie antreffen.

Neben der lymphatischen Reaktion und der Agranulocytose erhebt noch die Panmyelophthisie, sive hämorrhagische Aleukie Anspruch, als selbständiges Krankheitsbild angesehen zu werden. Wenn unsere Auffassung der genannten Zustände richtig ist, müssen sich auch hier Bindeglieder, Übergangsformen finden lassen. Ein unterscheidendes Merkmal der Panmyelophthisie von der Agranulocytose soll das Verhalten des erythropoetischen Apparates abgeben. Dieser soll bei der Panmyelophthisie in Mitleidenschaft gezogen sein, bei der Agranulo-

cytose dagegen unverändert gefunden werden. Dem Bestehen oder Fehlen einer Blutarmut bei den unter dem Zeichen Agranulocytose verlaufenden Fällen mußte unter Hinweis auf die vorliegende Kasuistik ein differentialdiagnostischer Wert bereits abgesprochen werden. Auch die Zahl der Thrombocyten war in dem einschlägigen Material so wechselvoll, daß man diesen Befunden wohl ebenfalls keine spezielle Bedeutung beimessen darf. Desgleichen wurde die Unabhängigkeit des Auftretens von Blutungen von der Anzahl der Thrombocyten an Hand überzeugender Beispiele dargelegt.

Ganz abgesehen von der Thrombocytenzahl kann das Auftreten und Vorhandensein bzw. das Fehlen von Blutungen nicht als zur Unterscheidung verwertbares Symptom anerkannt werden, denn bei den genannten Krankheitszuständen sind Blutungen offensichtlich viel häufiger als gemeinhin angenommen wird. Wenn sie auch im Leben nicht immer zu eindrucksvoll sichtbaren Erscheinungen führen, so werden doch in den Obduktionsprotokollen einer nicht unbeträchtlichen Anzahl von sog. „echten“ Agranulocytosefällen Blutungen ins Endo- und Epikard, Blutungen ins Nierenbecken, hämorrhagische Pachymeningitiden usw. angegeben. Andererseits betont *Feer* sehr richtig, daß septische Erkrankungen sehr häufig ohne hämorrhagische Diathese, ohne Thrombopenie und auch ohne Anämie verlaufen.

Zur Beleuchtung des Gesagten und als Beleg für das wechselvolle Verhalten des morphologischen Blutbefundes im Verlauf einer Krankheit sei nochmals auf den *Zadekschen* Fall (Tab. 2, 17) verwiesen. Dieser hatte neben einer Thrombopenie eine fortschreitende, hochgradige Anämie, so daß vor dem Tode der Hämoglobingehalt des Blutes auf 12% abgesunken war. Zugleich bestand eine ganz ausgesprochene Neutro- und Lymphopenie mit 900 Zellen im Kubikmillimeter. Soll man diesen Fall nun zur Panmyelophthisie rechnen oder zur verzögert verlaufenen Agranulocytose, oder vielleicht gar zum Krankheitsbild der lymphatischen Reaktion? Dieser Fall war es nämlich, der bei der ersten Zählung über 12900 Lymphocyten im Kubikmillimeter verfügte!

Die Verfechter der spezifischen Natur der Agranulocytose stützen sich in erster Linie darauf, daß in der Mehrzahl der Fälle *die bakteriologische Untersuchung des Blutes* auf bekannte Erreger ein negatives Ergebnis zeitigte. Die positiven bakteriologischen Blutbefunde werden als sekundäre Infektionen des durch den Granulocytenmangel in seiner Widerstandsfähigkeit gewaltig herabgesetzten Organismus gedeutet; sie seien ursächlich für das bedrohliche Krankheitsbild nicht verantwortlich zu machen. Wenn diese Auffassung richtig ist, wird die kritische *Sichtung der bakteriologischen Untersuchungen* und ihrer Ergebnisse bei der Agranulocytose das Beweismaterial liefern müssen. Vorher sind jedoch einige Bemerkungen allgemeiner Natur über die Technik bak-

teriologischer Untersuchungen und die Wertung ihrer Ergebnisse am Platze.

Durch den negativen Ausfall eines einmaligen Kulturversuches ist nach allen Erfahrungen die Diagnose einer Sepsis keinesfalls auszuschließen. Von den verschiedensten Seiten wird die Notwendigkeit wiederholter Untersuchungen eindringlich betont. So sind nach *Loewenhardt* bisweilen bis zu 15 Blutkulturen notwendig, um zu einem positiven Resultat zu gelangen. Dasselbe berichtet neuerdings *Lenhartz*, der an sicheren akuten und chronischen Endokarditisfällen gleichfalls bis zu 15 Blutkulturen mit negativem Ergebnis anlegte. Selbst ein so gewiegtter Kenner wie *Schottmüller*, der überdies unter ganz wesentlich peinlicheren Vorsichtsmaßregeln arbeitet, als es meistens geschieht, hat Mißerfolge bei sicherer Sepsis und hält mehrmalige Blutaussaaten für selbstverständlich.

Auch die verschiedenen Ursachen für die häufigen negativen Ergebnisse der Kulturversuche hat *Schottmüller* eingehend erörtert. Ein Hauptgrund ist der, daß — der alten Lehrmeinung zufolge — Blutaussaaten meistens zu Beginn des Fieberanstieges, also zu Beginn oder während des Schüttelfrostes angelegt werden, obwohl doch *Schottmüllers* Untersuchungen ergeben haben, daß die Spaltpilze längst aus dem Blutstrom verschwunden zu sein pflegen, wenn der Schüttelfrost auftritt. Von *Schottmüller* stammt auch die höchst beachtliche Angabe, daß in den Kreislauf gelangte pathogene Keime bereits nach 15 Minuten wieder aus dem strömenden Blut verschwunden sind. Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen wird die Häufigkeit ergebnisloser Aussaaten begreiflich. Es ist aber außerdem der Umstand in Betracht zu ziehen, daß vom Sepsisherd oder, um mit *Oeller* zu sprechen, vom „Siedlungsherd“ aus meist nur in Zwischenräumen Spaltpilzausschwemmungen in den Blutstrom stattfinden.

Nach alledem muß eine *einmalige bakteriologische Untersuchung des Blutes*, wie sie in den *allermeisten Agranulocytosefällen* zur Ausführung gelangte, jeglicher Beweiskraft entbehren. Andererseits läßt der oft foudroyante Verlauf der Krankheit eine häufige Wiederholung der bakteriologischen Untersuchungen schon aus äußeren Gründen nicht zu. Diesem Umstand ist es wohl teilweise zuzuschreiben, wenn bei der Durchsicht der kasuistischen Berichte kaum mehr als 3 Kulturversuche im Einzelfall gezählt wurden. Für die Beurteilung der tatsächlichen Verhältnisse ist des weiteren die Feststellung von entscheidender Wichtigkeit, daß eine ganz große Reihe der kasuistischen Beiträge überhaupt keine Bemerkungen über bakteriologische Blutuntersuchungen enthält.

Immerhin lassen sich doch über 30 Fälle zusammenstellen, bei denen im Leben Krankheitserreger aus dem Blut gezüchtet werden konnten.

Es muß natürlich sehr stark ins Gewicht fallen, wenn auch nur einige wenige, dafür aber gut beobachtete Fälle sich durch *positive bakteriologische Blutbefunde* auszeichnen. Vor allem ist hier der ganz besonders schön verfolgte, geheilte Fall *Zikowskys* (Tab. 1a, 13) zu erwähnen, der von Anfang an *Streptococcus mucosus* im Blut aufwies. Bemerkenswerterweise wurde nach Temperaturabfall und Anstieg der Leukocyten im Blut *Diplococcus capsulatus*, eine Mutationsform des *Streptococcus mucosus*, gefunden. Noch später fand sich im Absceßleiter eines Halslymphknotens wiederum der *Streptococcus mucosus*.

Dieser Beobachtung reihen sich noch weitere an, wie insbesondere die geheilten Fälle von *Ottenheimer* (Tab. 1a, 11) und *Bix* (Tab. 2, 20). ***Gerade diese zur Heilung gelangten und einen positiven bakteriologischen Blutbefund aufweisenden Fälle sind geeignet, uns in der Frage nach der Ursache einen Schritt weiterzuführen.*** Bei einigen *Agranulocytosefällen* solcher Art haben *Friedemann* und *Bix* die lehrreiche Beobachtung gemacht, daß nämlich Fieberabfall und Leukocytenanstieg jeweils genau zusammentreffen. Im Banne der Anschauung von der Besonderheit des *Agranulocytoseerregers* haben *Friedemann* und *Bix* aus dieser wichtigen Feststellung keine weiteren Schlüsse gezogen. Aber sie haben die Aufmerksamkeit auf einen Punkt gelenkt, der für die Beurteilung der *Agranulocytose* von weittragender Bedeutung ist.

Unseres Erachtens liefert die Entdeckung von *Friedemann* und *Bix* den schlüssigen Beweis dafür, daß die „*Agranulocytosekrankheit*“ nichts anderes ist, als die besondere Ausdrucksform einer schweren septischen Allgemeininfektion. Denn wie es der Zufall will, mag es sich ***einmal*** wohl ereignen, daß die die „*Agranulocytose*“ bewirkende Schädlichkeit und die als sekundäre Infektion gedeutete Bakteriämie mit banalen Erregern genau am gleichen Tage ihre Wirksamkeit einbüßen. Wird aber dieses Zusammentreffen von Fieberabfall, von Leukocytenanstieg und Genesung wiederholt, ja in einer Reihe von Fällen beobachtet, dann ist doch mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß der häufig schon zu Beginn der Erkrankung nachgewiesene Infektionserreger das gesuchte *Agranulocytosevirus* ist.

Auch wir haben dieses Zusammentreffen von Temperaturabfall, Leukocytenanstieg und Genesung zweimal beobachten können. Das erste Mal bei der Kranken, deren Krankengeschichte ausführlich mitgeteilt wurde; ihre Temperatur- und Leukocytenkurve ist in Abb. 1 wiedergegeben. Die zweite Beobachtung ist gleichfalls in einem Kurvenbild (Abb. 2) dargestellt. Der Krankheitsverlauf wird unten im Zusammenhang geschildert werden. Ein weiteres Beispiel liefert der Fall *Kaznelsons* (Tab. 1a, 10) beim Ablauf der ersten Krankheitsperiode, während welcher *Staphylococcus pyogenes aureus* aus dem Blut gezüchtet werden konnte. Einige Tage später trat erneuter Fieberanstieg auf und wiederum

wurde derselbe Staphylokokkus im Blut nachgewiesen; diesmal war indes die Krankheit von einer Leukocytose begleitet. Obwohl sich der Krankengeschichte ganz zwanglos entnehmen läßt, daß der primäre Sepsisherd dauernd im Körper vorhanden blieb und lediglich die Bakteriämie für einige Tage aufhörte, hält *Kaznelson* es für unwahrscheinlich, daß die Staphylokokken „in demselben Organismus, also bei derselben Konstitution des Wirtes einmal das Knochenmark *vernichten*¹ und einige Tage später es zu kräftiger Tätigkeit *anreizen*¹ könnten“. *Diese Schlußfolgerung aus dem morphologischen Blutbefund auf den Zustand des Knochenmarkes ist nach vielfältigen Erfahrungen nicht berechtigt.* Damit aber fehlt in dem vorliegenden Falle jede Unterlage für die Annahme einer *Vernichtung* des Markes.

In der beigegebenen Tab. 4 haben wir eine Reihe von Fällen zusam-

Tabelle 4.

Nummer	Alter Geschlecht	Absolute Werte d. weißen Blk. pro cmm aus der		Anamnest. oder ätiolog. Hinweise	Diagnose	Autor
		myel. Reihe	lymph. Reihe			
1	45 ♂	—	200	Blutkultur: Hämolyt. Streptokokken	Panmyelophthisie	Stern u. Hartmann
2	42 ♀	8	225	Blutkultur: Streptococcus mucosus	Agranulocytose	Zikowsky
3	28 ♀	18	882	Blutkultur: Hämolyt. Streptokokken	Agranulocytose	Lauter
4	23 ♂	23	165	Blutkultur: Pneumokokken	Agranulocytose	Schultz- Jacobowitz
5	? ♀	32	768	Nicht heilendes Geschwür in der Leistengegend. Hämorrhag. Diathese	Leukämieartiges Zustandsbild mit extremer Leukopenie	Bantz
6	57 ♀	57	142	11 Tage vor dem Blutbild Zahnextraktion	Aplast. Anämie (Ehrlich)	Koehler
7	19 ♂	102	486	Im dicken Tropfen Plasmodien der Malaria quartana	Aplast. Anämie	Ugriumow- u. Idelsohn
8	26 ♂	308	3 608	Blutkultur: Streptokokken. Anämie	Agranulocytose	David
9	25 ♂	342	1 520	Blutkultur: Staphylokokken	Sepsis mit agranulocyt. Blutbild	Höglund
0	36 ♀	441	5 670	Vorangegangen Influenza und Mandelabszeß	Leukämieartiges Zustandsbild mit extremer Leukopenie	Bantz
1	25 ♂	775	5 425	Blutkultur: Staphylokokken. Cariöse Zähne	Sepsis mit lymphat. Reaktion	Brogsitter
2	6 ♀	1 353	1 485	Vorangegangen Otitis media.	Agranulocytose	J. Weiß
3	42 ♂	2 550	5 950	Blutkultur: Staphylokokken. Chron. Cholecystitis	Agranulocytose	Ottenheimer

¹ Von uns kursiv.

mengestellt, die auf Grund positiven bakteriologischen Befundes oder zumindest durch eindeutige anamnestische Bemerkungen als Sepsis aufgefaßt werden müssen. Es soll daran übersichtlich gezeigt werden, wie sich die *Leukocytenzahlen* in geschlossener Reihe verfolgen lassen von agranulocytotischen bis zu leukopenischen Werten. Die nächste Tab. 5 soll die *Lymphocytenzahlen* bei der gleichen Art von Erkrankungen zeigen, angefangen von dem fast völligen Fehlen bei der sog. Agranulocytose, hinweg über subnormale und normale Werte bis zur ausgesprochenen lymphatischen Reaktion.

Wie aus diesen Tabellen hervorgeht, sind es die *verschiedensten* Krankheitserreger, die unter Umständen eine Sepsis mit agranulocytotischem Symptomenkomplex auslösen können. Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, *Bacterium coli*, *Pyocyaneus* sind im Blut solcher Kranken nachgewiesen worden. Besonders lehrreich ist in diesem Zusammenhang der bereits angeführte, von *Ugrumow* und *Idelsohn* veröffentlichte Fall, der mit äußerster Leuko- und Lymphopenie einherging und der im dicken Blutstropfen reichlich Plasmodien der *Malaria quartana* finden ließ. Auch schwere Tuberkulosen verlaufen zuweilen unter auffälliger Leukopenie. So berichtet *Jülich* über 14 Fälle mit anfänglich unklarem, hochfieberhaftem Krankheitsbild, die dann später klinisch und röntgenologisch, zum Teil sogar (7 Kranke) autopsisch als Tuberkulosen erkannt wurden. Die zur Lymphogranulomatose führende Schädlichkeit scheint ebenfalls den Symptomenkomplex der Agranulocytose hervorrufen zu können.

Neben dem vielfach angeführten Fall von *Jaffé* (Tab. 3, 20) sind noch einige weitere Beobachtungen gleicher Art in der Literatur niedergelegt. Der unlängst von *Dalla Volta* veröffentlichte Fall verdient deshalb eigens erwähnt zu werden, weil es sich hierbei um eine Lymphogranulomatose des Mediastinums handelte, während die vorher bekannten Fälle sämtlich die abdominale Form der Lymphogranulomatose dargeboten hatten.

Infektionen mit krankmachenden Keimen der verschiedensten Art haben somit das Gemeinsame, daß sie unter derzeit noch unbekannten Umständen als „Agranulocytosen“ verlaufen. Dieses charakteristische Blutbild entsteht jedoch nicht nur unter der Wirkung pathogener Mikroorganismen und ihrer Gifte. Auch andere, von außen den Organismus treffende oder im intermediären Stoffwechsel entstehende Schädigungen und Gifte können die gleiche schädliche Wirkung auf das Blut und die Blutbildungsstätten entfalten.

So hat *Heinecke* die Wirkung der Röntgenstrahlen untersucht und ihre verheerende Kraft gegenüber dem Blut und dem Markparenchym entdeckt. Die Benzolvergiftung kann einen völligen Untergang des Markparenchyms zur Folge haben und Veränderungen in der Zusammen-

Tabelle 5.

Nummer	Alter Geschlecht	Absolute Werte d. weißen Blk. pro emm aus der		Anamnest. oder ätiolog. Hinweise	Diagnose	Autor
		myel. Reihe	lymph. Reihe			
1	26 ♂	—	86	Blutkultur: Streptococcus pyog.	Agranulocytose	Zikowsky
2	20 ♂	—	185	Blutkultur: Streptokokken	Agranulocytose	Zikowsky
3	63 ♀	—	400	Blutkultur: Bac. pyocyaneus.	Angina agranulocyt.	Friedemann
4	51 ♀	—	440	Blutkultur: Bact. coli	Agranulocytose	Schultz u. Jacobowitz
5	74 ♀	36	492	Harnleiterverschluß durch Myom	Chron. Allgemein- infektion nach Pyelonephritis	Feer
6	27 ♂	—	600	Blutkultur: Staphylococcus haemolyt.	Agranulocytose	Ottenheimer
7	67 ♂	—	603	Blutkultur: Staphyloc. pyog. aur.	Agranulocytose	Kaznelson
8	51 ♀	—	613	Blutkultur: Staphylokokken	Agranulocytose	Schultz u. Jacobowitz
9	22 ♀	14	672	Seit mehreren Wochen Halsschmer- zen, zeitweise Fieber	Angina agranulocyt.	Friedemann
10	26 ♀	24	760	Blutkultur: Staphyloc. aur. haemol.	Agranulocytose	Lauter
11	44 ♀	—	792	Blutkultur: Streptococcus pyog. haemolyt.	Agranulocytose	Zikowsky
12	69 ♀	—	852	Blutkultur: Streptokokken. Akute verruc. Endocarditis	Chron. Infektion mit akutem Schub	Feer
13	41 ♂	—	900	Blutkultur: Streptokokken	Sepsis bei Verküm- merung des Gra- nuloc. Systems	Stursberg
14	38 ♂	24	912	Autopsisch akute verruc. Endo- carditis	Agranulocytose	Kastlin
15	43 ♀	—	1 092	Vor 1/4 Jahr Uterusexstirpation, seitdem stets Temperaturen	Agranulocytose	Petri
16	11 ♂	—	1 456	Vorangegangen Halsschmerzen u. Lymphangitis	Akutelymphatische Leukämie, aplast. Anämie	Rotter
17	32 ♂	33	1 831	Blutkultur: Staphyloc. pyog. aur.	Agranulocytose	Bix
18	46 ♀	—	1 920	Fieberbeginn 3 Tage nach Zahn- extraktion	Agranulocytose	Hill
19	? ♀	108	3 492	Fieberbeginn nach Zahnextraktion	Agranulocytose	Hill
20	47 ♀	—	3 600	Obduktion: Chron. Cholecystitis mit Steinen	Agranulocytose	Peritz
21	18 ♀	374	4 473	Anämie, Aus Blut u. Milz Strepto- kokken gezüchtet	Thrombopen. Pur- pura bei akuter Sepsis	Reiche
22	25 ♂	1 806	6 708	Chron. Nebenhöhlenaffektion	Sepsis mit lymphat. Reaktion	Brogssitter
23	8 ♂	350	9 090	Blutkultur: Streptoc. haemol.	Sepsis bei Verküm- merung des Gra- nuloc. Systems	Stursberg
24	22 ♂	264	12 936	Blutkultur: Staphylokokken	Agranulocytose	Zadek

setzung des strömenden Blutes erzeugen, wie sie neuerdings der sog. Panmyelophthisie als typisch zugeschrieben werden. Das haben die an unserer Klinik vor langen Jahren von *Selling* angestellten Untersuchungen ergeben.

In Anbetracht dieser nicht allgemein bekannten Tatsachen besteht nach kritischer Sichtung des „Agranulocytose“-Schrifttums nicht der geringste Anlaß, noch nach einem rätselhaften, unbekannten Erreger zu suchen. Was für die sog. „echte“ Agranulocytose gilt, das gilt wohl in gleicher Weise auch für die lymphatische Reaktion und die Panmyelophthisie. Das sind *keine* selbständigen *Krankheitseinheiten*, sondern wandelbare Zustandsbilder schwerer Vergiftungen, wohl zumeist auf infektiöser Grundlage entstanden. Bei dem derzeitigen Stande unserer Kenntnisse über die Auslösungsmöglichkeiten der Blutbildveränderungen muß die Frage noch offen bleiben, ob — im Sinne *E. F. Müllers* — das Befallenwerden bestimmter Systeme des Blutbildungsapparates dem klinischen Bild und besonders dem blutmorphologischen Befund das Gepräge gibt.

E. F. Müller konnte nämlich nachweisen, daß das *Wirbelmark* bei fast jeder Allgemeininfektion bakterienhaltig ist; das *Mark der Röhrenknochen* dagegen wird bei den mit *Leukocytose* einhergegangenen Fällen meist keimfrei befunden. Als Ursache für die bei Allgemeininfektionen sich bisweilen findende Neutropenie hat *E. F. Müller* den Keimgehalt des Marks der Röhrenknochen angeschuldigt und stützt sich hierbei auf seine umfangreichen Forschungsergebnisse. Leider haben diese bemerkenswerten Untersuchungen noch keine systematische Nachahmung gefunden. Nur *Plenge*, ein Schüler *Lubarschs*, hat bei Allgemeininfektionen bakteriologische und histologische Studien am Mark der Röhrenknochen und der Wirbelkörper angestellt, konnte jedoch die Befunde *E. F. Müllers* nicht vollauf bestätigen. Gerade deshalb wäre es zweifellos eine verdienstvolle Aufgabe, bei künftig zur Obduktion gelangenden Fällen sog. Agranulocytose die von *E. F. Müller* aufgeworfene Frage einer eingehenden Bearbeitung zu unterziehen.

Das Wort „Agranulocytose“ ist schuld daran, wenn sich das Hauptaugenmerk auf den Blutstatus gerichtet hat, wenn der klinische Gesamteindruck und mit ihm alle anderen Anzeichen in den Hintergrund gestellt und nicht in gehöriger Weise gewürdigt worden sind. Gerade zur Sepsisdiagnose ist es notwendig, sämtliche Erscheinungen zusammenzufassen, weil eben das Krankheitsbild der Sepsis ein so wechselndes ist, daß kein Fall dem anderen unmittelbar gleicht. Es gibt keinen der sog. Agranulocytosefälle, der sich nicht in das Krankheitsbild der septischen Allgemeininfektion zwanglos einreihen ließe. Dahingegen entspricht die Mehrzahl der Fälle mit dem agranulocytotischen Blutbild nicht dem Symptomenschema der „Agranulocytose“. Die Anginen, die Mittelohr-

eiterungen, die Entfernung kariöser Zähne, die Nebenhöhleneiterungen, die Cholecystitis, die Cystopyelitis u. a. m. in der Vorgeschichte der „Agranulocytosefälle“ geben häufig genug Hinweise auf den Sitz des primären Sepsisherdes. In dem jüngst von *Barta* und *Erös* mitgeteilten Fall schloß sich an ein Erysipel eine allgemeine Streptokokkensepsis an mit dem Blutbild der sog. Panmyelophthisie.

Nach alledem ist es unmöglich, die „Agranulocytose“ als eigenes Krankheitsbild aufrecht zu erhalten; schon allein die Tatsache des wiederholt beobachteten, ganz auffälligen Wechsels in der blutmorphologischen Reaktion bei demselben Fall spricht gegen diese Auffassung der „Agranulocytose“. Es kann ein Fall mit dem Blutbild einer lymphatischen Reaktion zur Beobachtung kommen und im weiteren Verlauf den Befund einer „Agranulocytose“ bieten. Belege für diesen Vorgang wurden beigebracht. Es kann ein Fall zeitweise die von *Schultz* verlangte Symptomatologie der „Agranulocytose“ darbieten und späterhin den Symptomenkomplex der „Panmyelophthise“. Auch für diese Möglichkeit wurden Beispiele aus dem Schrifttum angeführt. Das Studium der „Agranulocytose“-Kasuistik bestätigt somit die vor Jahren schon ausgesprochene Anschauung über die nosologische Einschätzung solcher Blutbildveränderungen. Einen weiteren Beleg für unsere Meinung sehen wir in der folgenden Krankengeschichte eines Mannes, den wir im vergangenen Jahre an unserer Klinik zu beobachten Gelegenheit hatten.

35jähriger Gefängnisverwalter. *Familie:* Vater mit 56 Jahren an Grippe gestorben; Mutter lebt, gesund. Patient hat keine Geschwister. Frau und Kind gesund; auch in der weiteren Familie keine besonderen Krankheiten.

Eigene Vorgeschichte: Von Kinderkrankheiten nichts bekannt. Später nie ernstlich krank, sportlich viel tätig, hat bis in die letzte Zeit große Bergtouren mühelos ausführen können. Während des Krieges im Feld 2 mal verwundet (linke Hand, linke Schulter). Beginn der jetzigen Krankheit während einesurlaubes 12 Tage vor der Krankenhausaufnahme mit Auftreten hoher Temperaturen, einige Tage vorausgegangen Mattigkeitsgefühl und Kopfschmerzen. Außerdem seit längerer Zeit Schmerzen im rechten Unterkiefer, die bei Druck auf den rechten unteren Eckzahn verstärkt wurden. Hohe Temperaturen und häufig auftretendes Schwindelgefühl. Zunahme der Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen in den letzten Tagen, Schwanken des Fiebers (mehrmals über 40°). Einen Grund für die Erkrankung weiß Patient selbst nicht; weiß vor allem nichts von Erkältungsmöglichkeit.

Aufnahmebefund: Am 15. VIII. 1928: Großer herkulisch gebauter Mann in sehr gutem Ernährungszustand. Muskulatur sehr kräftig entwickelt. Haut leicht bräunlich getönt (eine von Jugend auf bestehende Eigentümlichkeit). Schleimhäute etwas blaß, Skleren nicht ikterisch. Keine Hautblutungen, keine Ödeme, keine Lymphknotenschwellungen. Atmung nicht wesentlich beschleunigt, Sensorium frei.

Kopf: An der rechten Wange pfennigstückgroßer, teils schmierig, teils borkig belegter Hautdefekt. Herpes labialis an der Unterlippe. Starker Foetor ex ore. Zunge mit dickem, weißlichem Belag überzogen. Zahnfleisch aufgelockert, leicht blutend, am Zahnfleischrand schmierige, übelriechende Beläge. Rachen etwas gerötet. Beide Gaumenmandeln sind von einem flächenhaften, weißlichen Belag

überzogen, ebenso das Zäpfchen. Beläge haften fest. Gebiß lückenhaft, einzelne cariöse Zähne, mehrere Zähne plombiert. Druck auf den rechten unteren Eckzahn wird schmerzhaft empfunden.

Lungen o. B. Das Herz reicht nach links bis zur Mamillarlinie, nach rechts bis zum rechten Sternalrand. Spitzenstoß nicht fühlbar, gießendes systolisches Geräusch über allen Ostien, am deutlichsten über der Spitze. Die 2. Töne an der Basis sind nicht verschieden. Herztätigkeit regelmäßig, beschleunigt, 104 Schläge in der Minute. Blutdruck nach R.R. 125/65.

Leib: Leichter Meteorismus. Bauchdecken fettreich, aber straff. Keine Roseolen. Leib überall weich, kein Druckschmerz. *Leber* o. B. *Milz* nicht fühlbar, Milzhöhe beträgt perkutorisch 10 cm.

Temperatur: 39,3°.

Urin: Goldgelb, klar, sauer; kein Eiweiß, kein Zucker, Aldehydreaktion in der Kälte positiv. Diazo negativ. Indican nicht vermehrt. Sediment o. B.

Stuhl: o. B.

Verlauf: Temperatur, Puls und Blutbild siehe Kurve (Abb. 2).

17. VIII. Temperatur um 40°, Kreislauf ordentlich. Auf 2 Omnadineinspritzungen kein Anstieg der Leukocyten. Über beiden Lungen diffuses Giemen und Brummen.

Blutkultur steril. Blut in Galle steril. Gruber-Widal nach 24 Stunden für Typhus verdächtig. WaR. im Blut negativ. Blutsenkungsgeschwindigkeit nach *Westergreen* nach 1 Stunde 145, nach 2 Stunden 163 mm.

19. VIII. Immer noch dieselben hohen Temperaturen. Einspritzung von keimfreier Milch 10,0 ccm intraglutäal, zeigte keine Einwirkung auf die Leukocytenzahl. Blasseres Aussehen. Haut zeigt einen Stich ins Grünlich-gelbliche. Beläge im Rachen noch vorhanden, aber nicht verstärkt. Häufiges Spülen und Gurgeln mit 10proz. H₂O₂. Schlaf wird mit Hilfe von Eukodaleinspritzungen erzielt.

21. VIII. Zustandsbild unverändert schwer. Gestern vorgenommene Neosalvarsaneinspritzung 0,3 ohne Wirkung auf das weiße Blutbild. Einspritzungsstelle völlig reizlos. Täglich einige Campherspritzen, an den Stichstellen keine Besonderheiten. Im Stuhl keine Typhus-, Paratyphus- oder Ruhrbacillen.

23. VIII. Vorgestern und gestern je eine intravenöse Einspritzung von 5proz. Kollargol 1,0 ccm, heute zwei. Keine deutliche Änderung im weißen Blutbild. Nachlassen des Kreislaufes, Puls klein, bisweilen arhythmisch, etwa 120 Schläge in der Minute. Seit gestern Strophanthin. Benommenheit, lebhaftes Delirien. Zunehmende Blässe der Haut und Schleimhäute. Haut stets grau-gelblich-bräunlich gefärbt. Skleren nicht ikterisch. Bilirubin im Blut 0,85 mg%. Blutkultur keimfrei.

25. VIII. Seit einigen Tagen staffelförmiges Absinken der Temperatur, heute 38°. Benommenheit dauert an, Patient unruhig, greift mit den Fingern auf der Bettdecke herum, spricht viel, ist völlig verwirrt. Auf Anruf nur für kurze Zeit klares Bewußtsein. Sehr starke Schweiße. Tägliche Strophanthin- und Kollargoleinspritzungen. Über den abhängigen Teilen beider Lungen etwas Rasseln, aber keine Dämpfung. Keine Änderung des Atemgeräusches. Perkutorisch feststellbare Größe der Milz unverändert. Geringe Nahrungsaufnahme.

28. VIII. Im Verlauf des heutigen Tages Abfall der Temperatur von 39 auf 37°. Seit vorgestern höhere Werte der Leukocyten, Auftreten zahlreicher jugendlicher Neutrophiler (heute 42% Stab-, 30% Segmentkernige). Patient immer noch stark benommen und verwirrt. Blutsenkungsgeschwindigkeit nach 1 Stunde 165, nach 2 Stunden 170 mm. Erythrocytenresistenz (nach *Ribierre*) in hypotonischer Kochsalzlösung: Hämolyse komplett bei 0,36%, stark bei 0,40%, spurenweise bei 0,46%, fehlt bei 0,48%.

Seit gestern Lebertrockenpräparat zur Bekämpfung der Blutarmut.

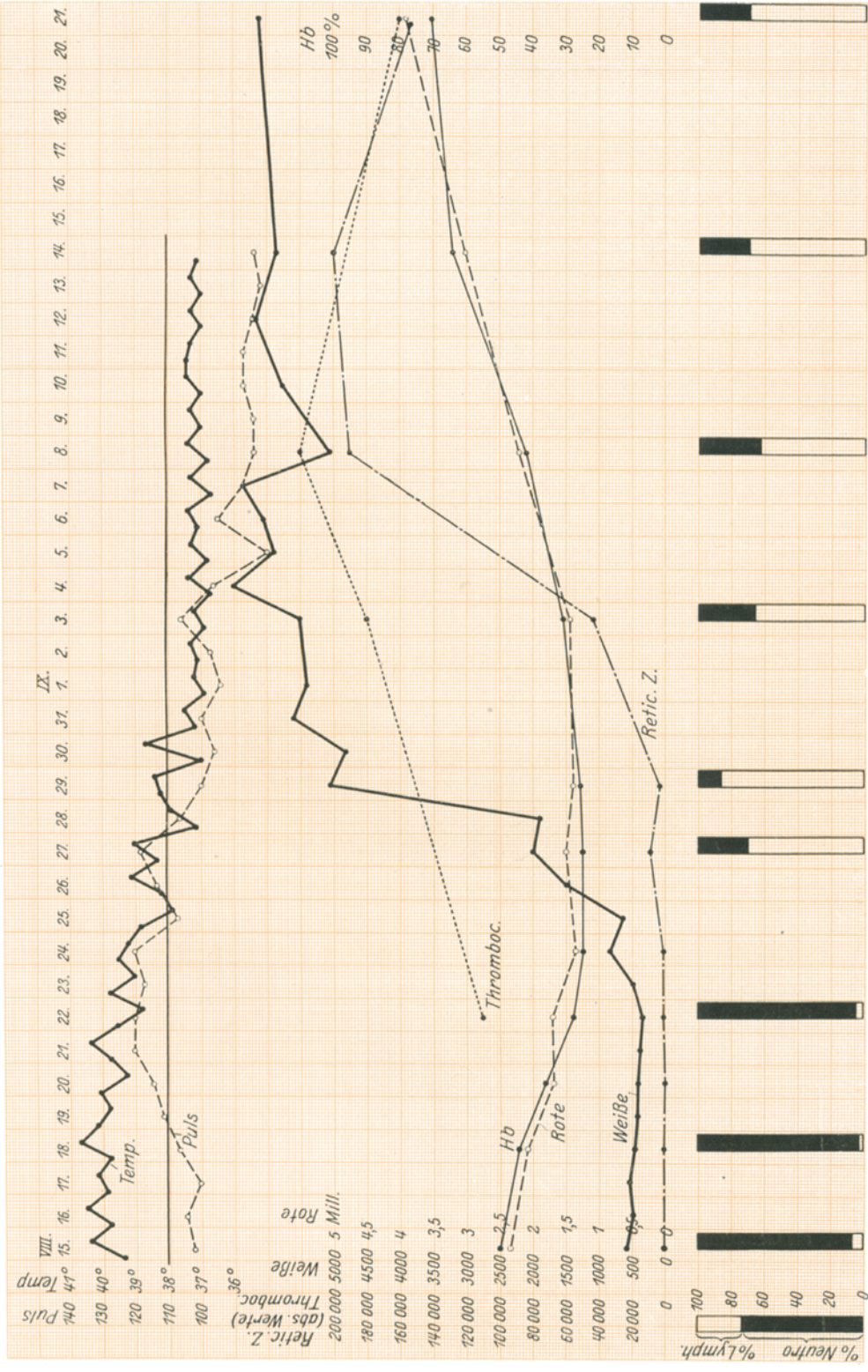


Abb. 2.

30. VIII. Temperaturen noch schwankend, morgens 37° , abends $38,6^{\circ}$. Kollargol täglich weiter gegeben. Immer noch leichte Benommenheit. Beläge im Rachen völlig verschwunden. Der Hautdefekt an der Wange sezerniert, im Ausstrich viele Leukocyten, Mischflora. Über den abhängigen Partien der Lungen immer noch Rasseln hörbar, keine Dämpfung, genügende Verschieblichkeit der Lungengrenzen.

1. IX. Temperatur normal. Patient klagt nicht besonders, nur sehr müde und abgeschlagen. Bewußtsein zeitweise noch getrübt. Schlaf gut. Pulsfrequenz noch etwas hoch. Systolisches Geräusch über dem Herzen unverändert, keine Verschiedenheit der zweiten Töne an der Basis, keine Verbreiterung des Herzens. Herztätigkeit regelmäßig. Einspritzungsstellen stets reaktionslos.

3. IX. Normale Werte des weißen Blutbildes, nur immer noch reichlich stabkernige Neutrophile. Besserung des roten Blutbildes. Färbeindex 1,0. Dauernd Leberbehandlung. Blutsenkung nach 1 Stunde 85 mm, nach 2 Stunden 122 mm.

7. IX. Patient erholt sich gut und rasch, hat sehr starke Eßlust. Wie aus der beigegebenen Kurve (Abb. 2) hervorgeht, traten wenige Tage nach dem Temperaturabfall und dem Anstieg der Zahl der weißen Blutkörperchen außerordentlich zahlreiche Erythrocyten mit Substantia granulofilamentosa im strömenden Blut auf. Dieses Zeichen von Regeneration fehlte völlig, so lange die hohen Temperaturen anhielten. Über die einige Male nach der Methode von *Fonio* vorgenommene Zählung der Thrombocyten unterrichtet gleichfalls die Kurve (Abb. 2).

11. IX. Patient steht auf, Kreislauf sehr gut. Systolisches Geräusch über der Herzspitze wird undeutlicher. Allmähliches Abheilen des Hautdefektes an der rechten Wange.

14. IX. Gute Fortschritte in der Erholung. Ansteigen des Hämoglobingehaltes des Blutes auf 64%. Systolisches Geräusch am Herzen kaum mehr hörbar. Blutsenkung nach 1 Stunde 12 mm, nach 2 Stunden 19 mm. Entlassung.

Am 21. IX. kommt Patient zur Kontrolluntersuchung wieder. Er hat keinerlei Klagen. Kleinere Spaziergänge hat er bereits mühelos ausgeführt, sein Aussehen ist gesund. Gut durchblutete Haut und Schleimhäute. Die Untersuchung ergibt keinen krankhaften Befund. Herztöne nunmehr vollkommen rein. Hautdefekt an der rechten Wange ist ganz abgeheilt und vernarbt. Blutbild (Nüchternwert): Hämoglobin 70%, Rote 3940000, Färbeindex 0,89, Weiße 5400, Segmentkernige 64%, Stabkernige 5%, Eosinophile 2%, Lymphocyten kl. 25%, Lymphocyten gr. 2%, Monocyten 2%. Einspritzung von 5proz. Kollargollösung 1,0 ccm intravenös. 10 Stunden darnach: Weiße 9850, Segmentkernige 58%, Stabkernige 18%, Jugendformen 3%, Eosinophile 4%, Basophile 2%, Lymphocyten kl. 8%, Lymphocyten gr. 2%, Monocyten 5%.

Am 17. X. erneute Untersuchung. Patient sehr gut erholt, hat seit einigen Tagen bereits wieder zu arbeiten begonnen. Die körperliche Untersuchung ergibt keinen krankhaften Befund, abgesehen von dem oben geschilderten schlechten Zustand des Gebisses, dessen Instandsetzung Patient noch nicht hat vornehmen lassen. Blutbild (Nüchternwert): Hämoglobin 87%, Rote 4420000, Färbeindex 0,9, Weiße 5800, Segmentkernige 60%, Stabkernige 4%, Eosinophile 2%, Basophile 1%, Lymphocyten kl. 25%, Lymphocyten gr. 2%, Monocyten 6%, Thrombocyten 185000. Werte der weißen Blutkörperchen nach Einspritzung von 10 ccm steriler Milch intraglutäal siehe Kurve (Abb. 3). Blutsenkung vor der Einspritzung: Nach 1 Stunde 2 mm, nach 2 Stunden 3,5 mm. Blutsenkung 10 Stunden nach der Einspritzung: Nach 1 Stunde 7 mm, nach 2 Stunden 13 mm.

Am 27. XI. sucht Patient wieder das Krankenhaus zur stationären Behandlung auf. Er hat sich bis vor 14 Tagen recht wohl gefühlt und hat seine Arbeit als Gefängnisverwalter ohne Beschwerden ausführen können. Seit 14 Tagen etwas Kurzatmigkeit, besonders bei Nebel und körperlichen Anstrengungen. Anschwellen

der Füße nie bemerkt. Kein Husten. Seit einiger Zeit ziehende Schmerzen in den verschiedensten Muskelgebieten des Rumpfes und der Gliedmaßen. Keine Gelenkschmerzen. Mehrfache Temperaturmessungen ergaben keine Erhöhung.

Befund: Sehr guter Ernährungs- und Kräftezustand, etwas matter Gesichtsausdruck. Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. Keine Haut- oder Schleimhautblutungen, keine Lymphknotenschwellungen. Zunge feucht, etwas belegt. Gingivitis. Schmerzhafte und Eiterbelag am Zahnfleischrand des rechten unteren Eckzahnes. Gebiß immer noch mangelhaft, mehrere cariöse Zähne. Rachen leicht gerötet, Tonsillen etwas hypertrophisch, keine Beläge. Herz nach links $\frac{1}{2}$ Querfinger über die Mamillarlinie, nach rechts bis zum rechten Sternalrand. Spitzenstoß nicht fühlbar, Töne rein, $A_2 = P_2$. Aktion regelmäßig, 80 Schläge in der Minute. Radialispuls gut gefüllt. R.R. 120/75. Leib etwas meteoristisch aufgetrieben, Bauchdecken straff, fettreich, keine Druckempfindlichkeit. Milz nicht fühlbar, auch perkutorisch nicht abzugrenzen.

Temperatur 37,2°; Urin gelb, sauer, kein Eiweiß, kein Zucker, Aldehyd i. K. negativ; Diazo negativ; Sediment: reichlich harnsaurer Natrium, sonst o. B.

Blutsenkung (Westergreen): Nach 1 Stunde 42 mm, nach 2 Stunden 65 mm.

Blutbild: Hämoglobin 87%, Rote 4600000, Färbeindex 0,9, Weiße 16400. Die Differenzierung der Pappenheim-Präparate ergab ein höchst merkwürdiges Leukozytenbild. Es wurden nämlich bei wiederholter Zählung unter 1000 Zellen gefunden: 1,4% Segmentkernige (mit sehr stark gelappten alten Kernen), 3,7% Stabkernige, 0,6% Jugendformen, 0,2% Eosinophile, 5,1% kl. Lymphocyten, 5,5% gr. Lymphocyten und 83,5% große zum Teil sehr große Zelltypen, über deren Stammeszugehörigkeit sich kein sicheres Urteil gewinnen ließ.

Die Oxydasereaktion fiel bei diesen Zellen negativ aus. Bei der Methylgrün-Pyroninfärbung färbte sich das Protoplasma schön rot.

Alle diese, das mikroskopische Bild beherrschenden Zellen besitzen einen runden bzw. ovalen oder auch leicht nierenförmig eingedellten Kern; abnorme Kernlappungen werden in keinem Präparat beobachtet. Dagegen kommen wiederholt Zellen ins Gesichtsfeld, deren Kernrand durch zahlreiche kleine Einbuchtungen wie angenagt erscheint. Bei den einzelnen Zellen schwankt das Verhältnis von Kern zu Protoplasma ganz beträchtlich. Es finden sich große Zellen mit einem sehr breiten Protoplasmahof und einem verhältnismäßig kleinen Kern, der im Pappenheim-Präparat eine sattlila bis tiefviolettblaue Farbe annimmt und eine grobkumpige Chromatinverteilung aufweist. Daneben sind andere Zellen von der gleichen Größe, die einen verhältnismäßig großen, blaßviolettrosa gefärbten, gleichmäßig

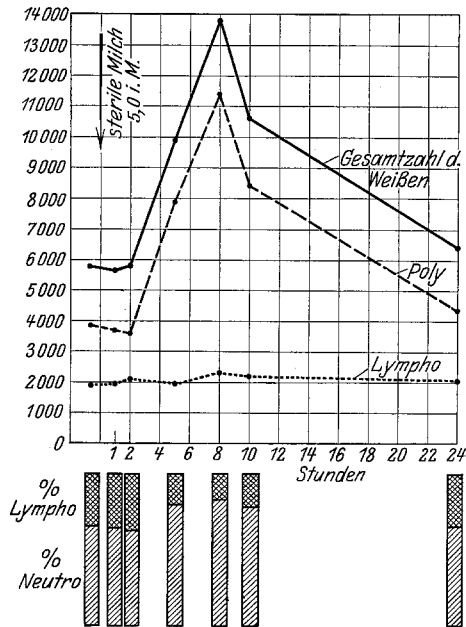


Abb. 3.

zart strukturierten Kern besitzen. Mitunter ist das Chromatin auch unregelmäßig fleckig oder mehr wabig-netzig verteilt oder auch in Radspeichenform angeordnet.

Kernnucleolen sind häufig, doch in den einzelnen Zellen nicht gehäuft vorhanden. Gewöhnlich findet man 1—2, ganz selten einmal mehr als 3 Nucleolen. Eine eigentliche Wand läßt sich vielfach nicht erkennen, ist aber manchmal deutlich vorhanden.

Das Protoplasma der in Rede stehenden Zellen färbt sich bei der Pappenheim-Färbung mehr oder minder stark blau. Die basophile Substanz ist oft recht ungleichmäßig verteilt und insbesondere am Zellrand stellenweise streifig verdichtet. In manchen Zellen — mit exzentrisch gelagertem Kern — ist das Protoplasma besonders tief ultramarinblau gefärbt und die basophile Substanz reicht dann gewöhnlich bis hart an den Kernrand heran. Meist dagegen ist um den Kern herum eine hellere Zone vorhanden; in vielen Zellen sieht man einen breiten, ausgesprochen oxyphilen perinucleären Hof. Zuweilen hat es den Anschein, als ob das Protoplasma mit einer feinsten basophilen Bestäubung versehen wäre; es ist aber durchaus möglich, daß diese „Granula“ nichts anderes darstellen als die Knotenpunkte eines überaus zarten und engmaschigen Reticulums.

Vakuolen im Protoplasma sind ungemein häufig; sie sind oft perlschnurartig am Zellsaum aufgereiht, aber auch sonst regellos über die Protoplasmafläche verteilt. In keiner einzigen Zelle finden sich Azurgranula. Dagegen kommen verschiedentlich Azurstäbchen zur Beobachtung, mehrfach werden diese leuchtend roten Gebilde in einer Vakuole liegend angetroffen.

Auf der Farbentafel (Abb. 4) ist eine Auswahl der hiermit kurz charakterisierten Zellen nebst einigen typischen Lymphocyten wiedergegeben. Da es darauf ankam, auch ganz geringfügige, durch das Färbeverfahren bedingte Färbungsunterschiede auszuschalten, sind *sämtliche auf der Tafel abgebildeten Zellen nach einem einzigen Ausstrichpräparat* von Künstlerhand (*Alfred Büttner*, München, Zieblandstr. 31) aquarelliert, nachdem stets mit dem gleichen Zeiss-Mikroskop und bei derselben Vergrößerung (Öl-Imm. [$\frac{1}{12}$] 90mal, Ok. 10mal) Kern- und Protoplasmaumriß mit dem Zeisschen Zeichenapparat festgelegt war. Somit entsprechen die Größenverhältnisse der Zellen untereinander durchaus der Wirklichkeit und feine Unterschiede im tinktoriellen Verhalten der einzelnen Zellen können nicht auf das Färbeverfahren bezogen werden.

Verlauf: Temperatur und Puls sowie Blutbild siehe Kurve (Abb. 5).

29. XI. Subfebrile Temperaturen, auch bei Bettruhe etwas Kurzatmigkeit, 35 Atemzüge in der Minute. Geringe Schmerzen in verschiedenen Muskelgebieten. Zwerchfellhochstand unverändert. Stuhlentleerung regelmäßig. Stuhl ohne Besonderheiten. Untersuchung der Tonsillen (Prof. *Wanner*): Mäßige Vergrößerung beider Tonsillen. Auf Druck entleert sich aus einer großen Tasche am oberen rechten Pol eine große Menge dünnflüssigen Eiters.

1. XII. Im Zustandsbild keine Änderung. Atembeschwerden und Muskelschmerzen wechselnd. Temperaturen stets subfebril. Röntgendurchleuchtung des Brustkorbs ergibt hochstehendes, aber verschiebliches Zwerchfell, sonst keinen pathologischen Befund. Keine vermehrten Drüsenschatten am Hilus. Röntgenaufnahme der Zähne ergibt verschiedene Wurzelabscesse, außerdem eine größere Cyste.

3. XII. Langsames Ansteigen der Temperatur. Aldehydprobe im Harn i. d. K. positiv. Blutsenkung nach 1 Stunde 87 mm, nach 2 Stunden 126 mm.

5. XII. Auftreten von Halsschmerzen, Rachen gerötet, auf den Tonsillen kleine, weißliche Beläge. Temperatur abends 39,7°.

7. XII. Stärkere Beläge auf den Tonsillen, Halslymphknoten geschwollen, druckempfindlich. Zwerchfell dauernd sehr hoch. Milz perkutorisch nicht sicher

abgrenzbar. Betastung wegen Fettsucht und straffer Bauchdecken äußerst erschwert.

9. XII. Zunahme der Beläge, die sich auf Gaumenbogen, Uvula und hintere Rachenwand ausdehnen. Starker Foetor ex ore. Kurzatmigkeit dauert an, Pulsfrequenz um 100. Fahles Aussehen der Haut.

11. XII. Beläge im Rachen ständig in gleicher Ausdehnung vorhanden. Zunge dick belegt. Mundspülungen, Gurgeln. Im Rachenabstrich Mischflora, keine Diphtheriebacillen. Intravenöse Einspritzung von 5proz. Kollargollösung 1,0 cem. Gegen Abend Auftreten eines dauernden, quälenden Singultus.

13. XII. Kollargol 5proz. 1,0, cem, daneben Strophanthin; Beläge etwas zurückgegangen. Halslymphknoten weniger geschwollen und druckempfindlich.

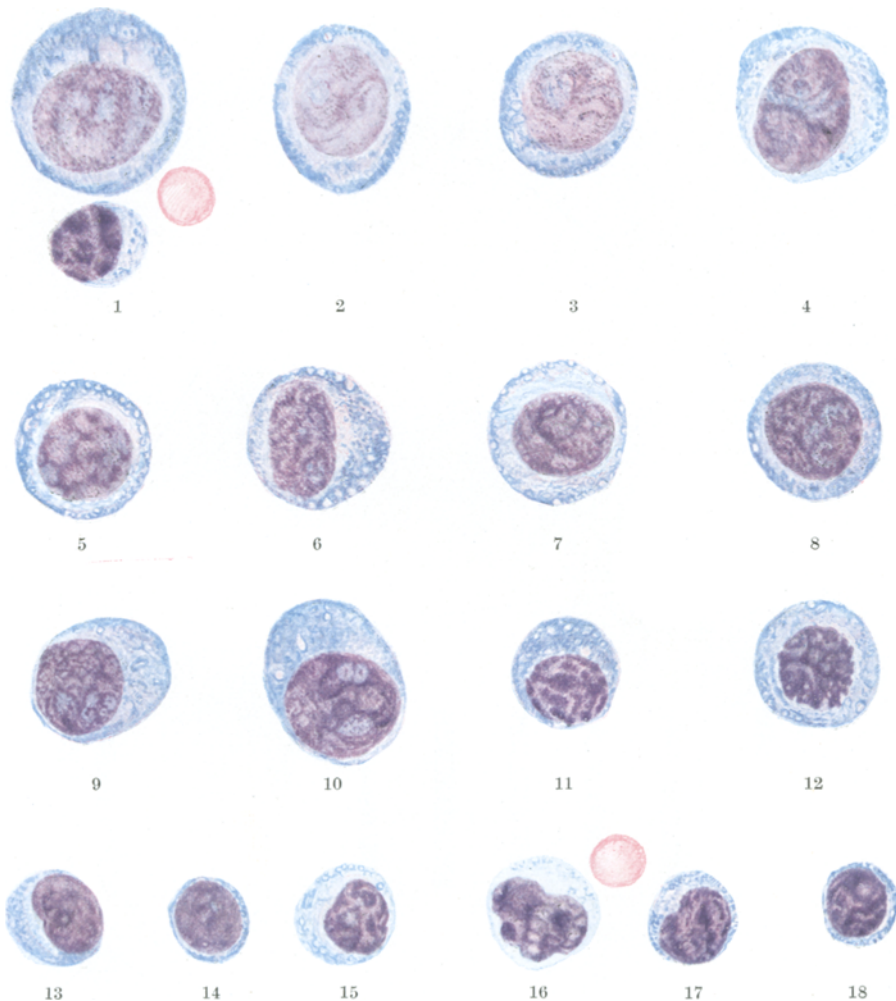


Abb. 4.

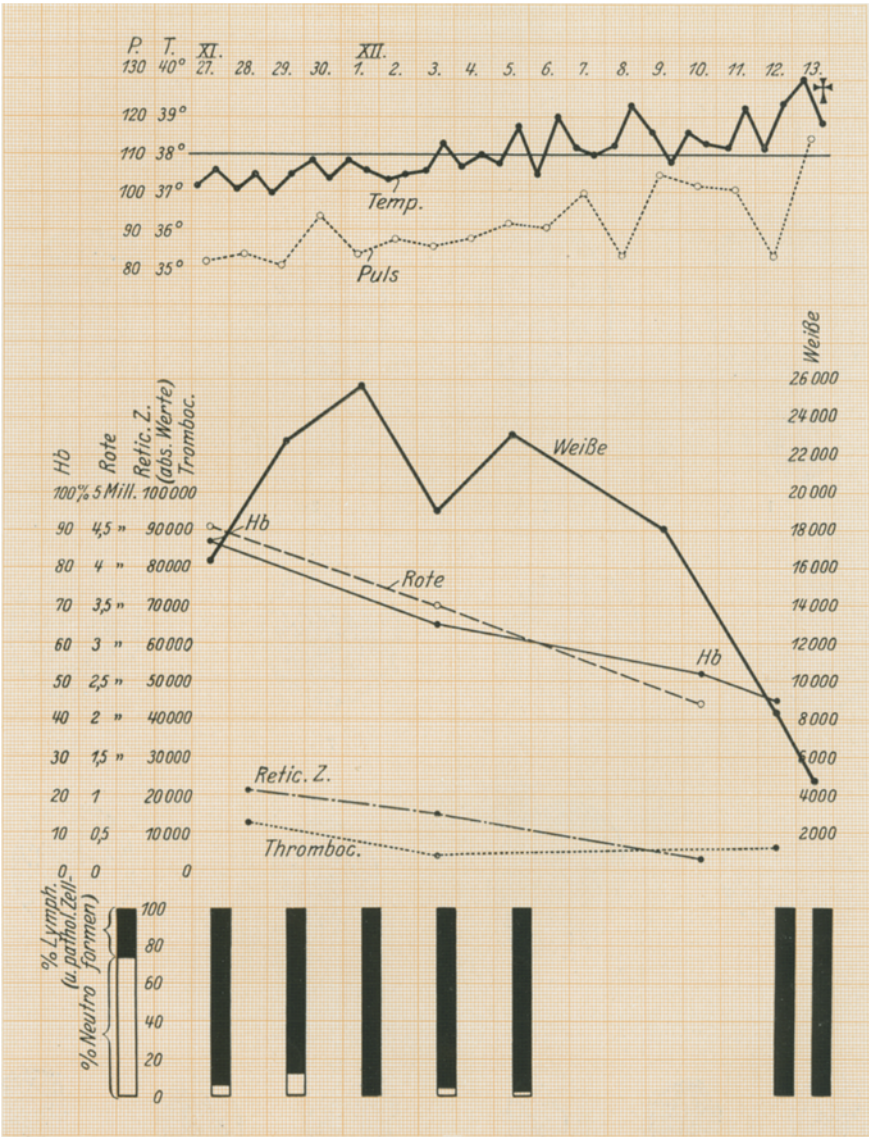


Abb. 5.

Singultus dauert an. Gegen Abend heftiger Hustenreiz, etwas blutig-schaumiger Auswurf. Sensorium frei. Nirgends Hautblutungen sichtbar, Blutkultur steril.

14. XII. Morgens Tod an Herzlähmung.

Auszug aus dem Sektionsbericht (Pathologisches Institut der Universität, Geh.-Rat *Borst*): Großes Netz sehr fettreich, durch einige Spangen mit der vorderen Bauchwand verwachsen. Dickdarm gebläht. Wurmfortsatz frei. Im Bereich des Netzes und parietalen Bauchfells zahlreiche petechiale Blutungen. Leber handbreit über den Rippenbogen vorragend, ebenso überragt der untere Milzpol 2 Querfinger breit den Rippenbogen.

Zungenrund mit stark vergrößerten blaßgrau-roten Follikeln. Tonsillen beiderseits stark vergrößert. Auf dem Schnitt graurot bis grauweiß, weich, in einigen Lacunen schmierige, gelbliche Pfröpfe, angrenzendes Gewebe mißfarben. Rachenschleimhaut zum Teil stark maceriert. Schleimhaut des Kehlkopfeinganges succulent, dabei aber faltig.

Achsellymphknoten bohnen groß, auf dem Schnitt grauweiß oder graurot, zum Teil sehr weich. Alle cervicalen Lymphknoten deutlich vergrößert, auf dem Schnitt grauweiß oder graurot, zum Teil sehr weich. Bifurkationslymphknoten stark vergrößert, von gleicher Beschaffenheit wie die cervicalen.

Im Herzbeutel 20 ccm rötlich verfärbte wässrige Flüssigkeit, auf seiner Außenfläche petechiale Blutungen.

Herz deutlich größer als die Faust der Leiche, erweitert. Epikard mit kleinen Blutaustritten, an vielen Stellen stark sich vorwölbende, weißliche, markige Infiltrate, die sich auch gegen das Myokard etwas vorwölben. Herzhöhlen sämtlich verbreitert, reichlich gelbliche Speckgerinnsel enthaltend. Endokard zart, desgleichen die Klappenapparate. Herzfleisch dunkelrot, ohne abnorme Einlagerungen. Kranzgefäße zart, ebenso Aorta und große Gefäßstämme.

Milz in allen Durchmessern außerordentlich vergrößert. Kapsel gespannt, sehr leicht einreißend. Gewebe gleichmäßig hellgraurot, sehr weich, fast breiartig, keine Milzstruktur feststellbar. Leber sehr erheblich vergrößert, Kapsel glatt gespannt. Auf dem Schnitt blaßbraun, zwischen den Läppchen überall grauweißliche, kleine Infiltrate. Portale Lymphknoten bis auf Pflaumengröße angeschwollen. Magenschleimhaut im Fundus von zahlreichen kleinen Blutaustritten durchsetzt. Pankreas blaßgrau-rot, stellenweise grauweißliche Infiltrate. Duodenum mit gallig verfärbter Schleimhaut. Dünndarmschleimhaut blaß, Lymphapparate im ganzen deutlich vortretend, besonders im unteren Ileum, woselbst bis haselnußkerngroße Lymphknötchen vorhanden sind, die zum Teil Verschorfung der überkleidenden Schleimhaut erkennen lassen. Dickdarm mit schiefergrauer Schleimhaut, Einzelknötchen zum Teil stark vergrößert. Nieren in reichlicher Fettkapsel. Oberfläche glatt, blaßbraun, mit mehreren grauweißen Vorwölbungen, denen in die Rinden- und Marksubstanz reichende Infiltrate entsprechen. Nierensubstanz weich, Zeichnung etwas verwaschen. Nierenbecken blaß.

Brustbein auf dem Schnitt mit sehr blassem, graurötlichem Mark; ebenso ist Markhöhle und Spongiosa eines Femur von gleich beschaffenem, weichem Mark ausgefüllt.

Anatomische Diagnose: Akute Leukämie. Schwellung der cervicalen, axillaren, intrathoracalen und abdominalen Lymphknoten. Großer leukämischer Milztumor, leukämoide Umwandlung des Knochenmarks, leukämische Infiltrate in Leber und Nieren, im subepikardialen Gewebe, im Pankreas. Starke Schwellung der Tonsillen, der Zungenbälge, der lymphatischen Apparate des Darms, besonders im Ileum, mit oberflächlicher Verschorfung der Darmschleimhaut über einigen Infiltraten. Petechiale Blutungen der serösen Hüllen. Retentionspfröpfe in einigen Lacunen der Ton-

sillen. Zahncaries. Lungenödem. Bronchopneumonische Herde im rechten Ober- und Unterlappen mit umschriebener fibrinöser Pleuritis.

Durch das liebenswürdige Entgegenkommen des Direktors des Pathologisch-anatomischen Instituts der Universität, Herrn Geh.-Rat *Borst*, war es nicht nur möglich, im histologischen Laboratorium unserer Klinik formolfixierte Organstückchen der mikroskopischen Betrachtung zuzuführen, es stand außerdem noch genügend Material zur Verfügung, um nach *Helly*- bzw. *Maximow*-Fixation auch Blutfärbungen am Schnittpräparat vornehmen zu können. Es wurden folgende Färbemethoden angewandt: Saures Hämalaun(*Mayer*)-Eosin, kombinierte *Elastica-van Gieson*-Färbung, Fibrinfärbung, Eisenreaktion, die Färbung nach *Mallory* und die Plasmazellenfärbung mit Methylgrün-Pyronin. In dieser Weise wurden untersucht: Gaumenmandeln, Lymphknoten, Milz, Darm, Lunge, Leber, Nieren, Extremitätenmuskulatur, Herzmuskel, Oberschenkel- und Brustbeinmark. Besonders bemerkenswert erscheinen die folgenden Befunde:

Knochenmark: Im gelblichen *Femur*-Fettmark sind im Umkreis mancher Arteriole und Capillaren kleinste Zellinfiltrate nachweisbar. Entsprechend den Maschen des Fettgewebes gewöhnlich auch noch eine strahlenförmige Ausbreitung der Zellherde in die weitere Umgebung des betreffenden Gefäßes. Die Zellanhäufungen bestehen vorwiegend aus großen, rundkernigen Formen. Mit Sicherheit der myeloischen Reihe einzuordnende Zellen nirgends auffindbar, insbesondere keine eosinophil-granulierten Zellen. Dagegen sind in den kleinen Herdchen vereinzelt große, kernhaltige rote Blutkörperchen und auch Knochenmarksriesenzellen bemerkbar. Das graurötliche bis gelbliche *Sternalmark* erweist sich mikroskopisch als äußerst zellreiches Gewebe, in dem große, rundkernige Zellen das Bild beherrschen. Einigermäßen reife Zellen der myeloischen Reihe nicht nachweisbar, dagegen reichlich kernhaltige rote Blutkörperchen.

Herzmuskel (Abb. 6; dieses und die weiter folgenden Mikrophotogramme wurden von Herrn Dr. *Rudolf Loher*, München, Ysenburgstr. 3 angefertigt): Fettgewebe des Epikards herdförmig in ganz kleinknotiger Weise von Rundzellinfiltraten eingenommen. Auch bei stärkeren Zellanhäufungen im darunterliegenden Fettgewebe der Saum des epikardialen Bindegewebes nicht zellig durchsetzt. Mehrzahl der Zellen mit breitem Protoplasmahof und hellem Kern. Dazwischen auch kleine, den echten Lymphocyten ähnliche Rundzellen und kernhaltige rote Blutkörperchen in reichlicher Menge. Kernteilungsfiguren fast in jedem Gesichtsfeld vorhanden. Capillaren zum Teil auffallend weit und von zahlreichen großkernigen Lymphoidzellen erfüllt. Capillarendothel überall mit schmalen, flachen Kernen. Auch die Herzmuskulatur von Zellansammlungen fleckig durchsetzt. Entlang den Gefäßen wuchern die Zellstraßen in den Interstitien zwischen die Muskelbündel und die einzelnen Fibrillen, indem sie diese auseinander drängen. Überall auch hier Erythroblasten zwischen den anderen Zellen verstreut.

Lungen: Von der Lunge wurden verschiedene Teile untersucht. Besonders in den pneumonisch infiltrierten Teilen fällt es auf, daß die mit Exsudat angefüllten Alveolen dieselben großkernigen Rundzellen in reicher Menge enthalten, die auch sonst überall angetroffen werden. Hier und da sieht man einen reifen Leukocyten, aber nirgends eine eosinophilgranulierte Zelle. Durch ihre Größe unterscheiden sich von den übrigen Lymphoidzellen große, pigmenthaltige Zellen mit blassem Kern. Diese pigmentbeladenen Zellen vereinzelt noch in Verbänden angeordnet.

Niere: In der Nierenrinde und im Mark verstreut streifenförmige Zelleinlagerungen, häufiger aber mehr knötchenförmige Infiltrate bis zu Hanfkorngröße. Vielfach Zellansammlungen in der Umgebung der Glomeruli. Auch in diesen Herdchen neben den Rundzellen verschiedener Größe bisweilen noch kernhaltige Erythrocyten, aber nirgends Zellen der myeloischen Reihe vorhanden (Abb. 7).

Leber: Schon mit unbewaffnetem Auge sieht man um die Acini angeordnet knötchenförmige Gebilde, die sich bei der mikroskopischen Betrachtung als Zellhaufen von verschiedener Dichte im interlobulären Gewebe zu erkennen geben. Bei genauerer Untersuchung erkennt man, daß vornehmlich die Verzweigungen der Glissonschen Kapsel und das Gefäßbindegewebe den Entwicklungsboden für die Zellwucherung abgeben (Abb. 8). Die Verzweigungen der Vena portae, der Arteria hepatica und die kleinen Gallengänge sind eingeschleitet von dichtem Wall ungranulierter Zellen, die sich in ihrer Mehrzahl durch erhebliche Größe auszeichnen und meist einen rundlich-eiförmigen Kern besitzen. Auch in der Umscheidung der Venae centrales findet man an einigen Stellen kleine Zellansammlungen, die jedoch im mikroskopischen Bild gegenüber den typischen periacinösen Herden völlig zurücktreten. In diesen Herden reichlich Mitosen nachweisbar. Vielfach sind kernhaltige rote Blutkörperchen vom Erythroblastentyp zu finden und zuweilen, zwischen die anderen Zellen eingestreut, auch Megakaryocyten. Nekrosen des Lebergewebes, wie sie bei Agranulocytosen verschiedentlich beschrieben sind, können nirgends nachgewiesen werden, dagegen vereinzelt kleine, fleckförmige Parenchymverfettungen (Abb. 9 und 10).

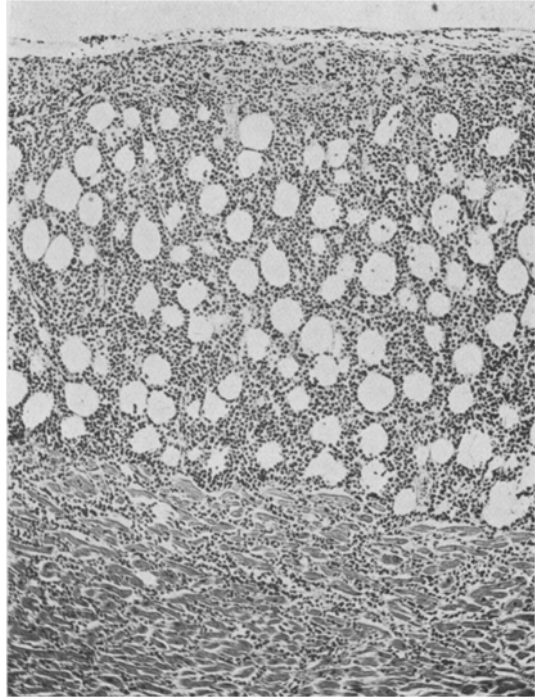


Abb. 6. (Zeiss AA, 60 mal.)

Lymphknoten: Der Bau völlig verwischt durch eine diffuse Ausbreitung großer lymphoider Zellen, wodurch eine Unterscheidung von Marksträngen und -knötchen unmöglich gemacht wird. Auch das Kapselbindegewebe durchsetzt von Rundzellen. Zellen mit eosinophiler Granulation sind nirgends zu finden, granulierten Zellen scheinen überhaupt völlig zu fehlen. Dagegen zwischen die großen Rundzellen eingestreut kernhaltige rote Blutkörperchen, Megaloblasten wie Normoblasten, mit auffällig starkem Kernzerfall.

Milz: Die Präparate der Milz bieten schon bei schwacher Vergrößerung ein höchst eigentümliches Bild. Vom Trabekelgerüst nur noch Reste vorhanden und

auch das Kapselbindegewebe auffällig verringert. Malpighische Körperchen an Zahl und Umfang gegenüber dem Normalbefund außerordentlich vermindert. Gewöhnlich findet man um eine Arterie herum noch ein kleines Häufchen von Lymphzellen und auch sonst im Gewebe zerstreut hier und da ein follikelartiges Lymphzellennest ohne ersichtlichen Zusammenhang mit einem Gefäß und anscheinend neuer Bildung. So ist die ursprüngliche Unterscheidung von Follikel- und Pulpagewebe auf weite Strecken vollständig verlorengegangen. Pulpa ganz gleichmäßig durchsetzt von zahlreichen und meist großen, rundkernigen Lymphoidzellen. Zwischen den großen Zellformen typische kleine Lymphzellen, zuweilen in Häufchen beisammen liegend. In jedem Präparat reichlich Kernteilungsfiguren

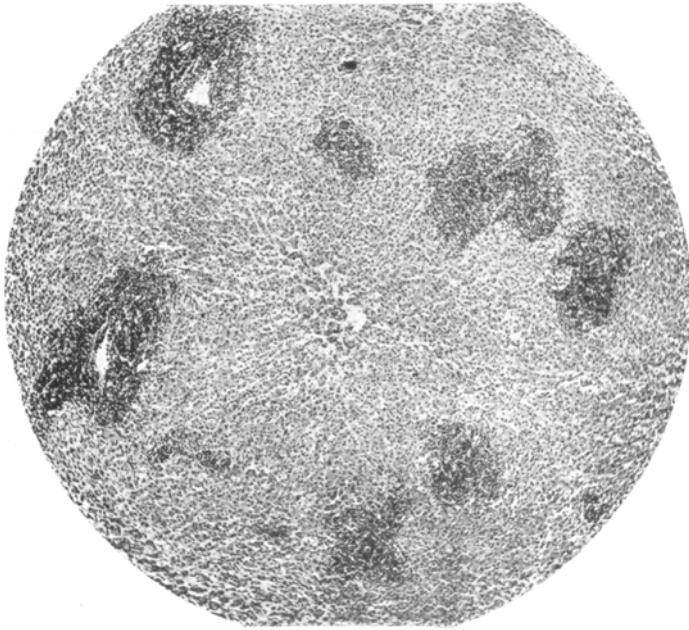


Abb. 7. (Zeiss AA, 42 mal.)

aller Art und kernhaltige rote Blutkörperchen sowie auch Megakaryocyten nachweisbar. In den Sinus und in den Pulpasträngen stößt man gleichfalls verschiedentlich auf Knochenmarksriesenzellen, dagegen fehlen Zellen mit den Kennzeichen der myeloischen Reihe, insbesondere eosinophile Leukocyten anscheinend völlig. Plasmazellen nur höchst spärlich vertreten. Allem Anschein nach ist nicht nur das Pulpareticulum Lieferant der jungen unreifen Zellen, in mindestens dem gleichen Ausmaße scheinen auch das Kapselbindegewebe und die Bindegewebssepten des Trabekelgerüsts dafür in Betracht zu kommen. Die Schichten der Kapsel sind durch Einlagerungen jener großen Rundzellen aufgelockert. Bei der Betrachtung mancher Trabekelreste gewinnt man den Eindruck, daß auch dieses Gewebe an der Bildung der jungen Zellen beteiligt ist. Unter mächtig gesteigerter Zellabgabe ist nämlich das Trabekelgerüst bis auf geringe, kümmerliche Überbleibsel dahingeschmolzen. An manchen Stellen kann man sehen, wie von den äußeren, pulpawärts gelegenen Schichten der Trabekel junge Zellen sich in dichter Folge ablösen.

Andererseits lassen sich an den großen Trabekelvenen ausgedehnte subendotheliale Zellpolster vielfach nachweisen, so daß es den Anschein hat, als ob der Trabekel durch verschwenderische Zellwucherung von beiden Seiten her in Auflösung begriffen sei (Abb. 11). Durch die vorliegenden Befunde ist in allen Punkten die Angabe *Lubarschs* zu bestätigen, daß nämlich dicht unter dem Endothel liegende Zellpolster „in gleichmäßig breiter Schicht, zum Teil aber auch in rundlichen Haufen, die innere Gefäßhaut vorbuckelnd“, bei lymphatischen Leukämien zu-

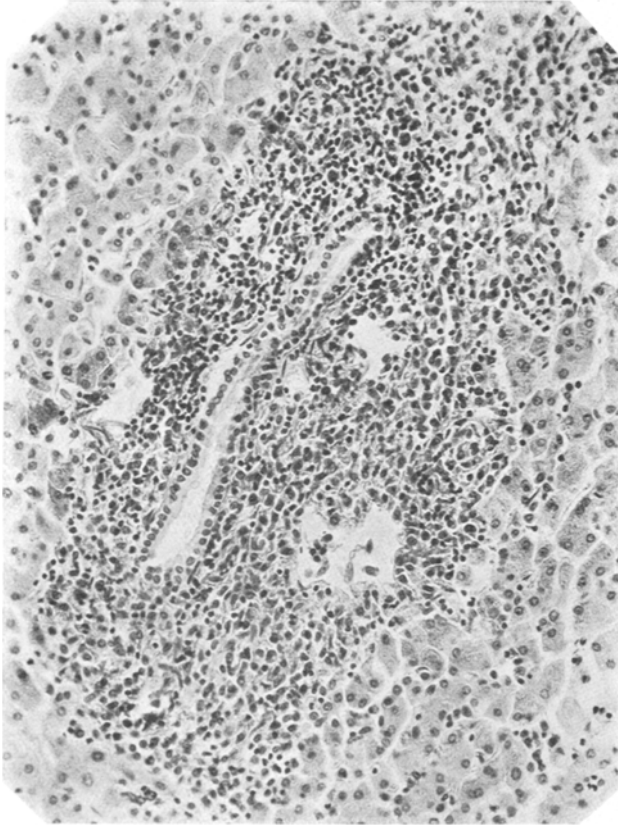


Abb. 8. (Zeiss Apochr. 8 mm, 202 mal.)

weilen nachweisbar sind. An den Arterien können keine gleichartigen Befunde erhoben werden. Hämosiderinablagerungen sind nur ganz geringfügiger Art und in der Umgebung kleinerer Arterien feststellbar.

Der beschriebene Fall ist jener geringen Zahl von Beobachtungen anzureihen, bei denen noch kurz vor dem Auftreten des leukämischen Symptomenkomplexes eine eingehende Untersuchung vorgenommen werden konnte. Genau ein viertel Jahr vor der klinischen Erscheinung der akuten Leukämie bestand ein schwerstes Krankheitsbild mit fast

völligem Fehlen aller weißen Zellen im strömenden Blut. Sechs Wochen vor der Feststellung der akuten Leukämie zeigten die mit allen Hilfsmitteln unserer klinischen Diagnostik ausgeführten Untersuchungen keinen von der Norm abweichenden Befund, wenn man von dem Bestehen eines kleinen Eiterherdes am rechten unteren Eckzahn absieht. Die körperliche Untersuchung, das morphologische Blutbild, dessen

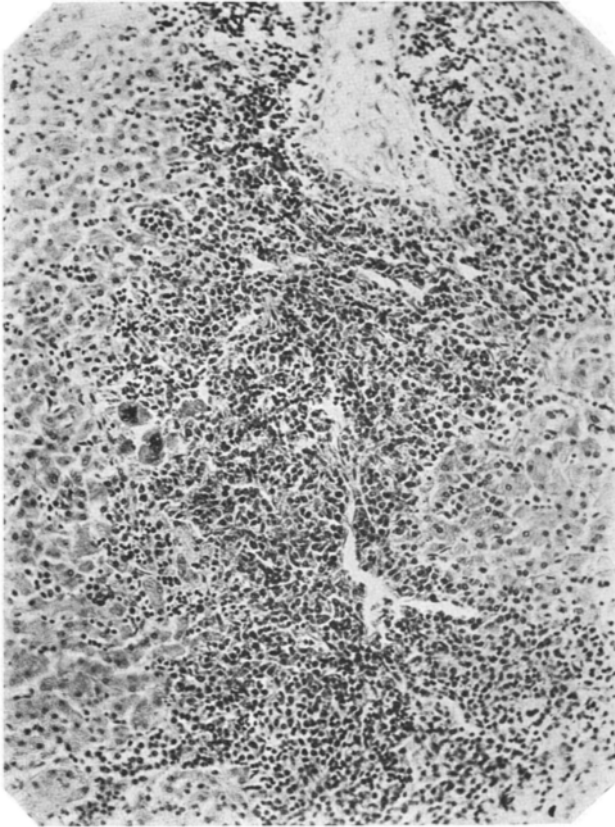


Abb. 9. (Zeiss Apochr. 8 mm, 120 mal.)

Reaktion auf Einspritzung von keimfreier Milch, die Thrombocytenzahl, die Blutsenkungsgeschwindigkeit, alle diese Befunde entsprachen den Verhältnissen eines Gesunden.

Darf man unter diesen Umständen eine engere Zusammengehörigkeit der beiden Krankheitszustände annehmen, die bei dem gleichen klinischen Eindruck einer ganz schweren Allgemeininfektion so durchaus entgegengesetzte Verhältnisse in der morphologischen Zusammen-

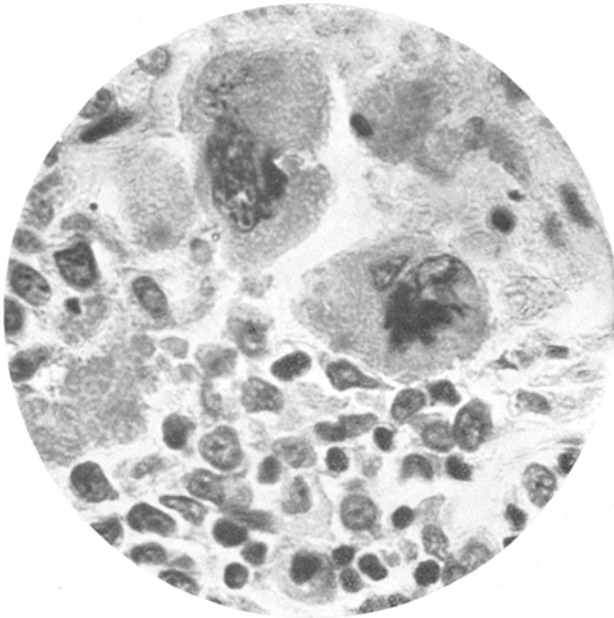


Abb. 10. (Zeiss Apoehr. 8 mm, 600 mal.)

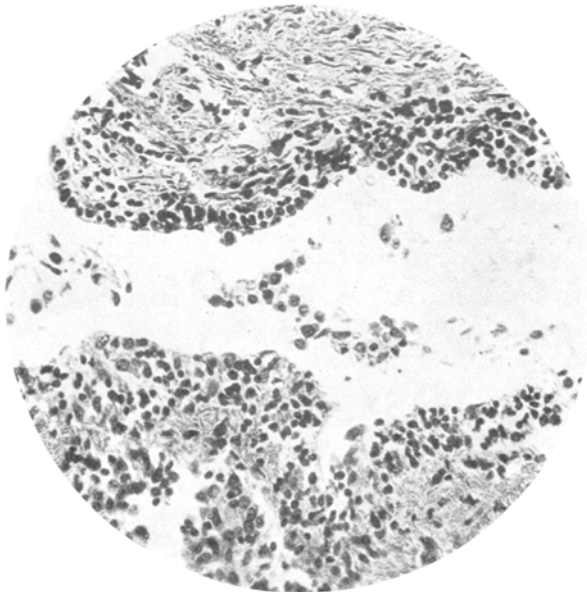


Abb. 11. (Zeiss Apoehr. 8 mm, 235 mal.)

setzung des weißen Blutbildes darboten? Sofern man einmal bei der Betrachtung der beiden Krankheitszustände das Blutbild ausschaltet und sich mehr von den übrigen Untersuchungsergebnissen und dem klinischen Gesamteindruck leiten läßt, erscheint es gar nicht mehr so weit hergeholt, wenn man dem schon bei der ersten Krankheitsperiode festgestellten Eiterungsvorgang am Gebiß eine besondere Bedeutung beimißt. Leider hat es der Kranke verabsäumt, nach seiner Genesung für Instandsetzung seines Gebisses Sorge zu tragen. Bei der zweiten Krankenhausaufnahme ließ sich trotz ganz eingehender Untersuchung kein anderer krankhafter Organbefund feststellen. Liegt es da nicht nahe, in diesem Eiterherd den Ausgangspunkt und die Ursache auch der tödlich abgelaufenen zweiten Krankheit zu suchen? Um ein zeitgemäßes Schlagwort zu gebrauchen, könnte man also in unserem Fall eine in zwei Schüben verlaufene „orale Sepsis“ diagnostizieren.

Bei der so völlig verschiedenen Art der zelligen Zusammensetzung des Blutes in den beiden Krankheitszuständen wäre auch die Einwirkung zweier gänzlich verschiedener, voneinander unabhängiger Schädlichkeiten denkbar, zumal ein scheinbar krankheitsfreier Zwischenraum vorgelegen hat. Nun sind aus dem Schrifttum aber Hinweise bekannt, daß engere Zusammenhänge vorkommen zwischen ausgesprochenen Leukopenien und dem Symptomenkomplex der akuten Leukämie; es besteht also vermutlich ein gewisses Abhängigkeitsverhältnis zweier Zustände, wie sie bei unserem Kranken zur Beobachtung gelangten.

So sind hochgradige Leukopenien, hinter denen sich das pathologisch-anatomische Bild einer Leukämie verbarg, seit *Cohnheims* Arbeiten häufig beobachtet und beschrieben worden. Bereits aus einer Zeit, zu der man noch nichts von dem „Krankheitsbild der Agranulocytose“ wußte, liegen zahlreiche Berichte über derart gelagerte Fälle vor, die der Diagnostik erhebliche Schwierigkeiten bereiteten. Bisweilen wurde noch im Leben, manchmal aber erst durch die Obduktion die leukämische Natur dieser mit Leukopenie verlaufenen Krankheitszustände erkannt. Man sprach dann von Pseudoleukämien, Aleukämien oder von aleukämischen Stadien einer Leukämie. Ein Fall von aleukämischer Leukämie, der hinsichtlich seiner Leukopenie nicht zurücksteht hinter den Werten der „Agranulocytosen“ oder „Panmyelophthiesen“ ist schon 1909 von *Herz* beschrieben worden. Man fand während des Lebens durchschnittlich nur 880 weiße Blutkörperchen im Kubikmillimeter. Herabsetzung der Leukocytenzahl im strömenden Blut bei Hyperplasien blutbildender Gewebsanteile ist sowohl für das myeloische wie für das lymphatische System bekannt. *Gimplinger* (Tab. 3, 6) sah bei bakteriologisch sichergestellter Streptokokkensepsis im strömenden Blut bedeutende Herabsetzung der myeloischen, nur mäßige Vermehrung der lymphatischen Zellen, bei der Sektion schließ-

lich lymphatische Metaplasie des Knochenmarkes, lymphatische Herde in Leber, Milz und Nieren. Ein Fall von *Herzog* war ähnlich gelagert. *Jagić* und *Spengler* (Tab. 3, 19) beobachteten Herabsetzung der Gesamt-leukocytenzahl bis auf 800 Zellen pro Kubikmillimeter und fanden histologisch starke myeloische Reaktion des leukopoetischen Systems. Bei dem Fall von *Paisseau* und *Alcheck* zeigte sich im Endstadium der akuten Leukämie deutlich die bekannte Erscheinung des Leukocytensturzes bis auf „agranulocytotische“ Werte. *Roch* und *Mozer* beschrieben eingehend den plötzlichen Übergang eines „agranulocytotischen“ Blutbildes in das einer akuten Leukämie. *Schäfers* Fall (Tab. 3, 25), der zu dem unsrigen in Parallele gesetzt werden kann, bot sub finem das Bild der akuten Myeloblastenleukämie. Er hatte gleichfalls ein agranulocytotisches Stadium durchgemacht, gleichfalls bestand zwischen diesem und der tödlichen Leukämie ein anscheinend krankheitsfreier Zwischenraum. Trotzdem ist *Schäfer* geneigt, bei seinem Fall die erste Krankheitsperiode als ein aleukämisches Vorstadium aufzufassen.

Es ist eine Frage zweiter Ordnung, auf Grund welcher Ereignisse es zuweilen zu solch auffallenden Unstimmigkeiten zwischen Hämogramm und Organbefund kommt. Die Beispiele aus dem Gebiet der Aleukämien geben genügend Belege dafür ab, daß es nicht immer zugänglich ist, aus der Leukocytenzahl im strömenden Blut und dessen morphologischer Zusammensetzung Rückschlüsse zu ziehen auf den Funktionszustand der blutbereitenden Organe. *Naegeli* sagt zwar, „daß man bei genügender Beobachtung und kritischer Überlegung zuweilen auch den anatomischen Zustand des Knochenmarks diagnostizieren kann“. Der Knochenmarksbefund unseres Falles ist wieder ein eindringlicher Hinweis, wie vorsichtig man in solchen Schlußfolgerungen aus dem morphologischen Blutbefund sein muß.

Unter bestimmten Bedingungen können bekanntlich auch örtliche Anhäufungen der Leukocyten stattfinden, z. B. beim Shock in den inneren Organen, wodurch der Eindruck einer allgemeinen Leukocytenverminderung erweckt wird. Einer Leukopenie in der Peripherie kann eine Hemmung der Ausschwemmung ebensogut zugrunde liegen wie eine mangelhafte Neubildung. Beide Möglichkeiten sind erwiesen durch histologische Untersuchungen. Ob man bei mangelhafter Neubildung von Lähmung des Knochenmarks sprechen soll und dabei an eine primäre bakterielle oder toxische Einwirkung auf die blutbereitenden Stätten zu denken hat, oder ob man eine Erschöpfung infolge vermehrten Verbrauchs und Untergangs in der Peripherie annehmen muß, bleibt dahingestellt. Vorderhand wissen wir darüber genau so wenig wie über den viel besprochenen Ausschwemmungsmechanismus.

Ebenso gering sind unsere Kenntnisse über die Blutarmut bei den zur Rede stehenden Zuständen. Wir haben dem roten Blutbild bei der

Untersuchung unseres Falles besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Zur Zeit der schweren Anämie während der ersten Krankheitsphase war der Bilirubingehalt des Blutes in geringem Grade erhöht, eine leicht vermehrte Zerstörung roter Blutkörperchen in der Peripherie ist damit wohl anzunehmen. Dabei waren jedoch Regenerationszeichen so gut wie nicht zu finden. Insbesondere wurden während dieser Zeit trotz täglicher Untersuchung kernhaltige rote Blutkörperchen niemals im Ausstrich gefunden. Die Werte der Erythrocyten mit Substantia granulofilamentosa waren derart gering, daß auf Grund dieses Befundes die Hauptstörung ins Mark verlegt werden muß. Es kann aber auch hier wieder nicht gesagt werden, ob fehlende Neubildung oder ob mangelhafte Ausschwemmung vorgelegen hat. Außerdem wäre auch zu erwägen, ob nicht die jugendlichen, noch hämoglobinfreien oder hämoglobinarmen Zellformen bereits in den Bildungsstätten zugrunde gegangen sind. Der auffallend häufig zu erhebende Befund karyorrhektischer Normoblastenkerne könnte im Sinne dieser Annahme Verwertung finden. Auch die Geringfügigkeit der Eisenablagerungen in den Organen wäre damit dem Verständnis näher gebracht.

Bei Betrachtung der Blutausstriche von unserem Kranken konnte man im Zweifel sein, ob die großen, unreifen Zellen dem Stamm der myeloischen oder dem der lymphatischen Reihe angehören. Der Blutaustrieh hat zweifellos mit einer gewissen Berechtigung an die myeloische Natur der großen, runden Zellen denken lassen, obwohl die Oxydasereaktion völlig negativ ausfiel und bei der Methylgrün-Pyroninfärbung der Zelleib sich einwandfrei rot färbte. Bei der mikroskopischen Untersuchung einiger Organe, in erster Linie der Leber, ergab sich aber ein Bild, wie es für die lymphatische Leukämie als charakteristisch hingestellt wird. Jetzt, nach Abschluß der mikroskopischen Untersuchung, soll jedoch nicht in den gegenteiligen Fehler verfallen werden, den Fall kurzerhand als akute lymphatische Leukämie zu bezeichnen, obgleich schwerer wiegende Gründe für diese „Diagnose“ ins Feld geführt werden könnten, als es z. B. die Angabe *Naegelis* ist, daß man aus dem Leberbefund bereits ohne spezielle Granulafärbung fast immer die Art der Leukämie erkennen kann. Wenn man nach dieser Auffassung auf Grund der typischen periacinösen Zellanhäufungen in der Leber den vorliegenden Fall als lymphatische Leukämie deutet, so kommt man etwas in Widerstreit mit *Naegelis* präziser Angabe, daß „erythropoetische Herden“ stets nur in Gemeinschaft mit myeloischen, nie aber mit lymphatischen Herden vorkommen. In unserem Fall gibt nun allerdings die gehäufte Feststellung kernhaltiger roter Blutkörperchen noch nicht gerade die Berechtigung von erythropoetischen *Herden* zu sprechen, andererseits ist es wohl auch nicht hinreichend begründet, die nachgewiesenen Ansammlungen großer lymphoider Zellen als „lymphatische“ Herde zu

bezeichnen, wensschon die Zellwucherungen mit Sicherheit extracapillär und im Bindegewebe gelegen nachzuweisen sind.

Bei der kritischen Verarbeitung der histologischen Befunde unseres Falles ergeben sich noch weitere Schwierigkeiten. Nach der Anschauung namhafter Hämatologen werden nämlich den Megakaryocyten enge Beziehungen zur Markbildung zugeschrieben; nach *Naegelis* Auffassung sind die sog. Knochenmarksriesenzellen als „Differenzierungsprodukte“ der Myeloblasten anzusehen und fehlen daher bei ganz stürmisch verlaufenden Myeloblastenleukämien. Es besteht nicht der geringste Grund, die Meinung *Naegelis* über die Abstammung der Megakaryocyten in Zweifel zu ziehen, doch darf demgegenüber der wiederholt vermerkte Befund gehäuft Vorkommens von Megakaryocyten, vor allem in den Zellherden der Milz und Leber unseres Falles nicht verschwiegen werden.

Die histologischen Organbefunde des vorliegenden Falles liefern in ihrer Gesamtheit den Beleg, daß eine Wucherung *myeloischen* Gewebes keinesfalls in Betracht kommt, zumal da neben den vorher genannten Gründen noch die Tatsache besonders in die Wagschale fällt, daß nirgends in den untersuchten Organen eosinophile Zellen als Vertreter der sog. myeloischen Reihe feststellbar sind. Überall dagegen trifft man auf die großen lymphoiden Zellen, die aus einer polyvalenten Stammzelle des retikulären Bindegewebes hervorzugehen scheinen. Vornehmlich in Milz und Leber sieht man neben diesen lymphoiden Zellen reichlich Megaloblasten und Normoblasten; es besteht also auch eine lebhafte Erythropoese. Damit liegt ein Zustand vor, nicht unähnlich dem, wie er in ganz frühen embryologischen Entwicklungsstadien zur Beobachtung kommt. Auch hier treten nämlich zu einer gewissen Zeit lymphoide Zellen und Jugendformen der Erythrocyten nebeneinander auf. Beide Zellreihen werden von maßgebenden Forschern aus einer indifferenten Bindegewebszelle hergeleitet. Im Hinblick auf die Blutneubildung hat *Maximow* wohl unter „Lymphocyt“ grundsätzlich dasselbe verstanden wissen wollen, was *Mollier* als Hämatogonie und *Ferrata* als Hämocytoblast bezeichnen. Diese mesenchymale Urzelle, diese Stammzelle sowohl der weißen wie der roten Blutkörperchen, wird vielfach als lymphoide Zelle bezeichnet, ohne daß damit der Anschein erweckt werden soll, als ob ihr die Eigenschaften und physiologisch nachgewiesenen, zum Teil aber völlig hypothetischen Aufgaben eines ihrer Urenkel beizumessen seien.

Es scheint sicher zu stehen, daß in gewissen embryologischen Stadien überall in den Septen des Bindegewebes Bildung roter Blutzellen beobachtet werden kann. Wenn es andererseits embryologisch nachgewiesen ist, daß zur gleichen Zeit Leucocyten aus mesenchymalen Zellen hervorgehen oder von undifferenzierten Reticulumzellen, von Gefäßwandzellen und Zellen der Gefäßscheiden sich ableiten, dann wäre es doch denkbar, daß unter besonderen, noch unbekannten pathologischen Bedingungen auf diese

Art der embryologischen Blutbildung zurückgegriffen wird. Allem Anschein nach wird auch von pathologisch-anatomischer Seite diese Möglichkeit nicht vollkommen abgelehnt. *Borst* hält es nämlich für diskutabel, Zellen der myeloischen Reihe aus gewucherten Reticuloendothelien hervorgehen zu lassen. Andererseits darf man mit *Lubarsch* daran denken, daß Wucherungen der lymphatischen Reihe auch außerhalb der Lymphknötchen beginnen und ablaufen können. *Lubarsch* hält es nicht für unwahrscheinlich, daß dies für die unreifen Formen besonders häufig ist. Nach *Gruber* hat man das „retikuläre Gewebe mit seinen Sternzellen als ein äußerst viel vermögendes mesenchymales Muttergewebe“ aufzufassen. Diese „Gewebsreserve“ vermag als „gemeinsame Matrix“ unter gewissen äußeren Bedingungen auch post-embryonal alle Blutbestandteile neu zu bilden.

In dem vorliegenden Fall ist wohl ein Hinweis dafür gegeben, daß unter pathologischen Verhältnissen ein Rückschlag in den allerjüngsten embryonalen Blutbildungsmechanismus stattfinden kann. Ob dieses Vorkommnis als ein Zeichen schwerster Schädigung und völliger Erschöpfung auszudeuten ist, diese Frage muß vorerst unentschieden bleiben. Es kann auch gar nichts Sicheres über die Entstehung des Krankheitsbildes ausgesagt werden, wenn man an den Nachweis des septischen Herdes am Gebiß des Patienten nicht mehr als einen Verdacht auf mutmaßliche Zusammenhänge knüpfen will. Jedenfalls ist dem morphologischen Blutbefund höchstens der Wert eines Symptoms beizumessen. Das Hämo-gramm kann sehr eindrucksvoll und charakteristisch sein, es ist aber gerade deshalb bisweilen dazu angetan, auf eine völlig falsche Fährte zu leiten und hat, wie unser Fall in besonders eindrucksvoller Weise belegt, nicht die Bedeutung eines unbedingt pathognostischen Zeichens.

Schrifttum.

- Bantz*, Med. Klin. **1923**, Nr 52 — Münch. med. Wschr. **1925**, Nr 29. — *Barta* und *Erös*, Virchows Arch. **272** (1929). — *Bix*, Wien. klin. Wschr. **1928**, Nr 33. — *Borst*, Pathologische Histologie. Vogel 1926. — *Brogsitter*, Fol. haemat. (Lpz.) **31** (1925) — Sitzgsber. Ver. Münch. Fachärzte inn. Med. vom 18. XII. 1928. — *Chatard*, Hopkins Hosp. Rep. **15** (1910). — *Chiari* und *Redlich*, Wien. klin. Wschr. **1926**, Nr 52. — *Christof*, Wien. klin. Wschr. **1929**, Nr 11. — *Clerc*, Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1923**. — *Clerc*, *Deschamps* et *Stieffel*, Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1927**, Nr 8. — *Dahlen*, *Birger* und *Wahlgren*, Acta med. scand. (Stockh.) **65** (1927). — *Dalla Volta*, Arch. Pat. e Clin. med. **7** (1928). — *David*, Med. Klin. **1925**, Nr 33. — *v. Domarus*, Klin. Wschr. **1929**, Nr 17. — *Ehrmann* und *Preuss*, Klin. Wschr. **1925**, Nr 6. — *Elkeles*, Med. Klin. **1924**, Nr 46. — *Feer*, Schweiz. med. Wschr. **1926**, Nr 22. — *Flandin*, Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1926**, Nr 30. — *Friedemann*, Z. Laryng. usw. **14** (1926) — Sitzgsber. Berl. med. Ges. vom 19. X. 1927 — Dtsch. med. Wschr. **1927**, Nr 52 — Z. klin. Med. **108** (1928). — *Gimplinger*, Med. Klin. **1924**, Nr 31. — *Glanzmann*, Erg. inn. Med. **29** (1926). — *Gruber*, in Henke-Lubarschs Handbuch der speziellen pathol. Anatomie und

Histologie **5**, 1. Berlin: Springer 1930. — *Heinecke*, Münch. med. Wschr. **1903**, Nr 48; **1904**, Nr 18 — Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **14** (1905) — Dtsch. Z. Chir. **1905** — Münch. med. Wschr. **1913**, Nr 48. — *Helly*, Prag. med. Wschr. **1908**, Nr 52. — *Herzog*, Virchows Arch. **233** (1921). — *Hill*, California Med. **1926**, Nr 5. — *Hirsch*, Münch. med. Wschr. **1927**, Nr 18. — *Höglund*, Kliniska Meddel. f. k. Serafimerlasarettets med. Klin. II. Stockholm **1929**. — *v. Horváth*, Fol. haemat. (Lpz.) **36** (1928). — *Hueber*, Münch. med. Wschr. **1929**, Nr 21. — *Jaffé*, Münch. med. Wschr. **1926**, Nr 48. — *Jagić*, Wien. klin. Wschr. **1926**, Nr 49. — *Jagić* und *Spengler*, Med. Klin. **1923**, Nr 13. — *Jaksch*, Z. klin. Med. **1893** — Zbl. klin. Med. **1892**, Nr 5. — *Janz*, Med. Klin. **1929**, Nr 21. — *Jülich*, Beitr. Klin. Tbk. **50** (1922). — *Kämmerer*, Sitzgsber. Ver. Münch. Fachärzte inn. Med. vom 18. XII. 1928. — *Kaznelson*, Z. klin. Med. **83** (1916) — Med. Klin. **1928**, Nr 17. — *Kastlin*, Amer. J. med. Sci. **173** (1927). — *Kindler*, Mschr. Ohrenheilk. **1926**. — *Koehler*, Dtsch. Arch. klin. Med. **155** (1927). — *Korach*, Med. Klin. **1929**, Nr 30. — *Lasch*, Med. Klin. **1929**, Nr 11. — *de Lange* und *van Goor*, Fol. haemat. (Lpz.) **27** (1922). — *Lawter*, Med. Klin. **1924**, Nr 38. — *Lenhartz*, Dtsch. Arch. klin. Med. **146** (1925); **159** (1928). — *Leon*, Dtsch. Arch. klin. Med. **143** (1924). — *Licht* und *Hartmann*, Dtsch. med. Wschr. **1925**, Nr 37. — *Lubarsch*, in Handbuch der speziellen patholog. Anatomie und Histologie **1**, **2**. Berlin: Springer 1927. — *Mengler*, Klin. Wschr. **1929**, Nr 17. — *Menninger*, J. amer. med. Assoc. **85** (1929). — *Müller*, E. F., Med. Klin. **1921**, Nr 41. — *Naegeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin: Springer 1923. — *Nothmann*, Klin. Wschr. **1928**, Nr 45. — *Oeller*, Z. klin. Med. **95** (1922). — *Ottenheimer*, Med. Klin. **1928**, Nr 32. — *Paisseau* und *Alcheck*, Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1921**. — *Peritz*, Zbl. Chir. **1927**, Nr 34. — *Petri*, Dtsch. med. Wschr. **1924**, Nr 30. — *Pfäb*, Wien. klin. Wschr. **1925**, Nr 49. — *Philipschenko*, Z. klin. Med. **1929**, H. 3. — *Plenge*, Virch. Arch. **264** (1927). — *Reiche*, Med. Klin. **1925**. — *Reye*, Sitzgsber. ärztl. Ver. Hamburg vom 23. II. 1926 — Med. Klin. **1929**, Nr 7. — *Roch* und *Mozer*, Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1926**, Nr 40. — *Rose* und *Houser*, Arch. int. Med. **43** (1929). — *Rotter*, Virchows Arch. **258**. — *Schaefer*, Dtsch. Arch. klin. Med. **151** (1926). — *Schilling*, Das Blutbild. Jena: Gustav Fischer 1929. — *Schmidheiny*, Schweiz. med. Wschr. **1927**, Nr 11. — *Schottmüller*, Münch. med. Wschr. **1928**, Nr 37, 38. — *Schultz* und *Jacobowitz*, Med. Klin. **1925**, Nr 44. — *Schultz*, Dtsch. med. Wschr. **1927**, Nr 29 — Münch. med. Wschr. **1928**, Nr 39 — Klin. Wschr. **1929**, Nr 33. — *Selling*, Beitr. path. Anat. **51** (1911). — *Stahl*, Dtsch. Arch. klin. Med. **132** (1920). — *Stern* und *Hartmann*, Klin. Wschr. **1928**, Nr 26. — *Sternberg*, in Henke-Lubarschs Handbuch der speziellen patholog. Anatomie und Histologie **1**, 1. Berlin: Springer 1926. — *Stettner*, Mschr. Kinderheilk. **31** (1926). — *Stursberg*, Med. Klin. **1912**. — *Thoma*, Med. Klin. **1928**, Nr 52. — *Türk*, Wien. klin. Wschr. **1907**, Nr 6. — *Ugriumow* und *Idelsohn*, Dtsch. Arch. klin. Med. **157** (1927). — *Veeder* und *Hempelmann*, J. amer. med. Assoc. **1921**. — *Weiss*, Jul., Wien. Arch. inn. Med. **14** (1927). — *Weiss*, Victor, Dtsch. Arch. klin. Med. **106** — Z. klin. Med. **106** (1927). — *v. Wyss*, Z. klin. Med. **1910**. — *Zadek*, Med. Klin. **1925**. — *Zikowsky*, Sitzgsber. Ges. Ärzte Wien vom 22. IV. 1927 — Wien. klin. Wschr. **1927**, Nr 44, 45; **1928**, Nr 29.

Nach Abschluß der Arbeit erschien in den Fol. haemat. (Lpz.) **39**, H. 1 (1929) von *R. Leuchtenberger* eine Abhandlung über das gleiche Thema, deren Ergebnisse sich im wesentlichen mit der vorliegenden Arbeit decken.