

(Aus der Pathologischen Abteilung der medizinischen Fakultät der National Central University, Woosung bei Shanghai.)

Zur Kenntnis der fetalen Erythro-Leukoblastose und des Icterus neonatorum malignus.

Von

D. Y. Ku und Y. Li.

Mit 3 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 14. Juli 1931.)

Über die Störungen des blutbildenden Systems von Feten bzw. Neugeborenen gibt es nur eine verhältnismäßig kleine Anzahl von Arbeiten. Aus einzelnen Angaben, Arbeiten älterer Zeit, die *Gierke* und *Sternberg* zusammengestellt haben, geht hervor, daß es eine leukämie-ähnliche Störung des blutbildenden Systems bei Feten und Neugeborenen gibt, für die aber verschiedene Bezeichnungen verwendet worden sind. Von älteren Forschern (*Jaksch-Klebs*, *Sänger*, *Siefert*, *Pollmann* u. a.) wird sie einfach als fetale Leukämie gezeichnet. *Schridde*, *Fischer*, neuerdings auch *Kovacs* haben wegen der dabei häufig bestehenden allgemeinen Kreislaufstörung für sie die Bezeichnung der angeborenen allgemeinen Wassersucht eingeführt. Ferner kann eine solche Störung der fetalen blutbildenden Organe mit einer Störung des Gallenfarbstoffwechsels einhergehen. *Gierke* hat sich der Ansicht *Rautmanns* angeschlossen und seine 2 hintereinander veröffentlichten Fälle fetale Erythroblastose bzw. Erythro-Leukoblastose genannt. Wegen der verschiedenartigen Bezeichnungen und der verschiedenen Erscheinungen erhebt sich von selbst die Frage, ob es sich dabei wirklich um eine einheitliche Erkrankung handelt oder nicht. Das ist noch sehr umstritten. Auch die Ursache bleibt nach wie vor ungeklärt. Wir hatten Gelegenheit, einen solchen seltenen Fall zu sezieren, den wir im folgenden beschreiben wollen.

*Krankengeschichte*¹. *Partus* 4. Männlicher, ausgetragener Neugeborener. Spontan geboren. Körperlänge 50,5 cm. Gewicht 3190 g. Etwa 12 Stunden nach der Geburt Gelbfärbung der Körperhaut, besonders im Gesicht, weniger am Hals, Stamm und Gliedmaßen. Am nächsten Tage 12 ccm Mutterblut unter die Haut gegeben.

¹ Für die freundliche Überlassung der Krankengeschichte sind wir Herrn Prof. K. C. Sun, dem Leiter der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, zu größtem Dank verpflichtet.

Am 3. Tage ikterische Färbung der Haut noch stärker, wiederum 15 ccm mütterliches Blut gegeben. Am 4. Tage Kind schläfrig und apathisch, kann jedoch noch saugen. Am 5. Tage wird Allgemeinzustand schlechter. Atemnot und Bleichsucht. Körperwärme bis 39,4° C. Ikterische Färbung etwas geringer. Atmung schwächer. Schaumige, mit Blut gemischte Flüssigkeit tritt aus der Nase aus. 190 ccm zitriertes mütterliches Blut in Blutadern gegeben. Tod an Atemnot. Familiengeschichte: Vater 36 Jahre, gesund, niemals Syphilis gehabt. Mutter 30 Jahre. Heirat mit 23 Jahren, 2 Jahre später Geburt eines Knaben, welcher vom 4. Tage nach der Geburt ab ikterisch war. Der Ikterus des Kindes dauerte etwa 20 Tage. Kind lebt noch,

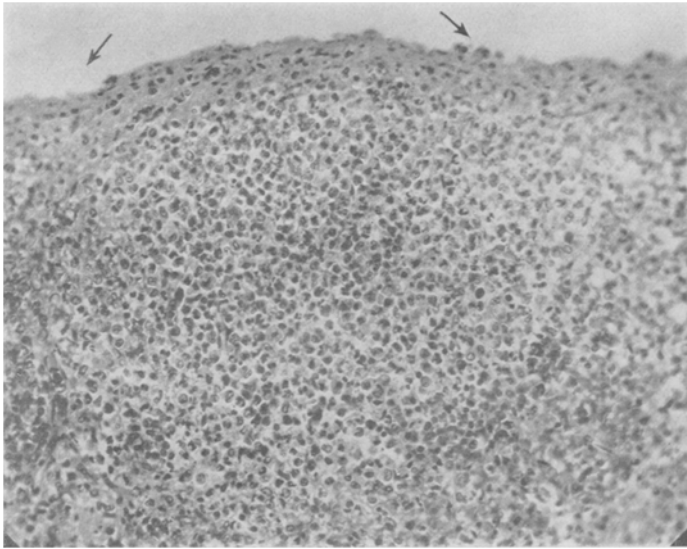


Abb. 1. Herdförmige Infiltrate myeloischer Zellen unmittelbar unter der Milzkapsel. (Zeiß Okl. 10 ×, Obj. 20 ×.)

ist aber schwach. Mit 26 Jahren Geburt eines 2. Knaben. Dieses Kind hatte vom 3. Tage ab Ikterus und starb am 5. Tage nach der Geburt. Im 28. Lebensjahr Geburt eines 3. Knaben. Dieser bekam vom 1. Tage nach der Geburt ab eine starke gelbe Verfärbung der ganzen Körperhaut und starb am 3. Tag. Mutter selbst immer gesund, keine Syphilis, niemals Ikterus gehabt. Eltern, 3 Brüder und 3 Schwestern der Mutter leben alle noch und sind gesund. Blutbild der Mutter: W.BL.-K. 10200, R.BL.-K. 4288000, Hgb. 70%, Neutr. 76%, Lymph. 21%, gr. Monoc. 3%. Blutungszeit 3,5 Min. Gerinnungszeit 4,5 Min. Blutplättchen 18000.

Leichenbefund: Guter Ernährungszustand. Körpergewicht 3330 g, Körperlänge 51 cm. Totenstarre nicht vorhanden, Totenflecke an Hals und Rücken. Haut des ganzen Körpers stark gelblich verfärbt. Ebenfalls Skleren. Bauch etwas aufgetrieben. Hodensack ödematös geschwollen. Linke 4. und 5. Rippe an der Knorpel-Knochengrenze verschmolzen. Unterhautgewebe und Periost ikterisch verfärbt. Bauchhöhle frei von Flüssigkeit. Seitliches Bauchfell und Darmserosa glatt, spiegelnd und gelblich gefärbt. Zwerchfell: 5. Rippe rechts und links. 5. Inter-costalraum.

Thymus: Gewicht 5 g, o. B. *Herz:* Einige Kubikzentimeter klarer gelblicher Flüssigkeit im Herzbeutel. Frische Untersuchung: Eine Anzahl von großen

mononuclearen Wanderzellen mit Bilirubinkristallen. Epikard glatt, spiegelnd und gelblich gefärbt. Ductus arteriosus und Foramen ovale nicht geschlossen. Sonst o. B. *Lunge*: Beide Lungen an verschiedenen Stellen atelektatisch. Herdförmige Pleurablutungen an den medialen Rändern beider Lungen. Lungengewebe dunkelrot gefärbt, nirgends pneumonische Herde. Lymphknoten des Lungenhilus etwa 2–3 mm im Durchmesser. *Milz*: Gewicht 18 g, $6 \times 4 \times 0,5$ cm, gelappt. Kapsel scheinbar verdickt, etwas opak und gelblichbraun, mit zahlreichen grauweißlichen, dicht nebeneinanderstehenden, etwas erhabenen durch die Kapsel durchscheinenden Stippchen und Flecken. Milz auf dem Schnitt dunkelrot, mit einigen kleinen punktförmigen Gebilden, von etwa 1 mm Durchmesser und grauweißlicher Farbe. Sie sind leicht von den ganz kleinen, etwas transparent erscheinenden Milzknötchen zu unterscheiden. Konsistenz der Milz etwas vermehrt. *Leber*: Gewicht 164 g, $14 \times 7,5 \times 3$ cm. Oberfläche glatt und bräunlich. Schnittfläche gelblichbraun.

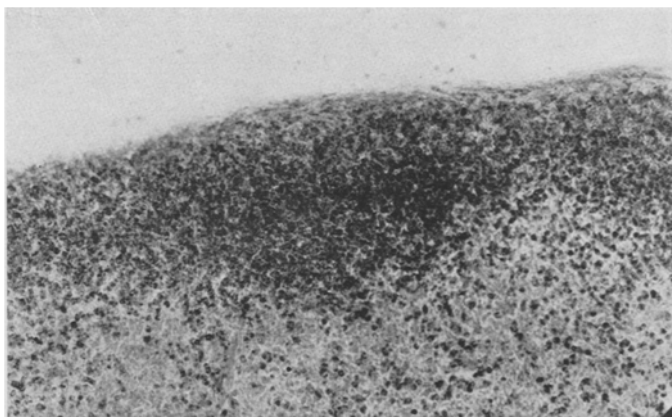


Abb. 2. Herdförmige Infiltrate myeloischer Zellen in der Milz (mit Oxydasereaktion); (Zeiß Okl. 10 \times , Obj. 10 \times .)

Konsistenz etwas vermehrt. *Nieren*: Oberfläche wie Schnittfläche gelblichbraun. *Knochen*: Femur zeigt eine scharfe und regelmäßige Verkalkungszonenan der Knochenknorpelgrenze. Placenta 650 g, o. B.

Mikroskopischer Befund. *Milz*: Knötchen spärlich und undeutlich entwickelt. Zwischen den Lymphzellen einige Myeloblasten und Myelocyten gelegentlich auch polymorphkernige Leukocyten. Neben den Knötchen vereinzelte Zellherde, die hauptsächlich aus Myelocyten, wenigen Myeloblasten und Erythroblasten bestehen. Dicht unterhalb der Kapsel zahlreiche Zellansammlungen, die sich aus Myelocyten und wenigen Myelo- und Erythroblasten und gelappkernigen Leukocyten (Abb. 1) zusammensetzen. Sie haben etwa Follikelgröße. Im Oxydasepräparat tritt die myeloische Natur dieser Zellen sehr deutlich hervor (Abb. 2).

Reticulumfasern sind dort sehr wenig zu finden. Solche Zellansammlungen liegen manchmal so dicht nebeneinander, daß sie miteinander zusammenfließen und eine streifige Zellzone dicht unterhalb der Kapsel bilden. Blutgefäße in solchen Zellansammlungen überhaupt nicht zu finden. Pulpa sehr blutreich, ebenfalls mit unreifen Blutzellen, besonders eosinophilen Myelocyten, und zwar diffus durchsetzt. Die Uferzellen und einige wenige Pulpazellen enthalten rote Blutzellen, Bruchstücke derselben und braune eisenhaltige Pigmentkörnchen. In dem Sinus, auch in den größeren Blutgefäßen viele grünlichbraun erscheinende Erythrocyten neben normalen.

Milzkapsel dünn, besonders an solchen Stellen, wo die darunter befindlichen Zellansammlungen sehr dicht sind und sich teilweise in die Kapsel erstrecken. Hier wird die Kapsel dann etwas vorgewölbt. Die die Kapsel infiltrierenden Zellen sind meistens myeloischer Natur und weisen Degenerations- und Zerfallserscheinungen auf.

Leber: Capillaren erweitert; neben Erythrocyten häufig Erythroblasten, Myeloblasten, Myelocyten und wenig gelapptkernige Leukocyten. Solche Zellen auch extracapillar. *Kupffersche Zellen* an manchen Stellen deutlich hervortretend, mit Eisenkörnchen, Leberzellen selbst o. B. Gallengangscapillaren häufig mit dunkelbrauner Galle gefüllt. Portales Bindegewebe überall zellreich, mit zahlreichen, besonders eosinophilen Myelocyten, wenigen Myeloblasten und Erythroblasten durchsetzt. In größeren portalen Räumen die myelocytäre Durchsetzung besonders

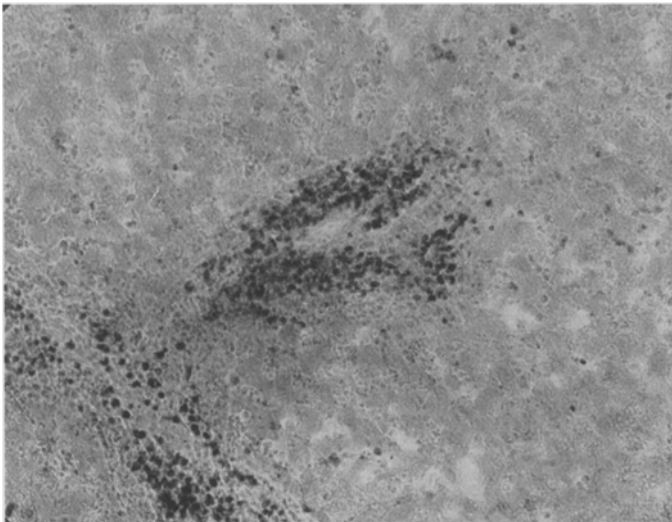


Abb. 3. Myeloische Infiltration im portalen Bindegewebe der Leber (mit Oxydasereaktion). (Zeiß Okl. 10 \times , Obj. 40 \times .)

ausgesprochen. Solche Zellen sind häufig herdförmig neben und teilweise auch in die Gefäßwand eingelagert. Im Oxydasepräparat sind sie als myeloische Zellen zu erkennen (Abb. 3).

Knochenmark: Neben erythroblastischen Zellen ungeheure Neubildung von Myeloblasten und Myelocyten. Gelapptkernige Leukocyten nur gelegentlich beobachtet. Eisenhaltiges Pigment vereinzelt in Reticuloendothelzellen.

Gekröselymphknoten: Keine besonderen Veränderungen. Magen: Der Schnitt, welcher von der Pylorusgegend genommen ist, zeigt einen größeren Lymphfollikel in der Submucosa, welcher einige myeloische Zellen neben Lymphocyten aufweist. Nebenniere: Hyperämie der inneren Schicht der Rinde. Niere: Im interstitiellen Bindegewebe der Rinde einzelne kernhaltige Erythrocyten. Harnkanälchen o. B. Herz: Myocardium etwas ödematös. Blutgefäße mit Blut gefüllt. Thymus o. B. Lunge: Einzelne hämorrhagische Herde dicht unter der Pleura. Wand der Alveolen an manchen Stellen durch mononucleäre Zellen verdickt. Blutgefäße, besonders die Capillaren, mit Blut gefüllt. Interlobulare Septa etwas ödematös. Haut: Im Corium vereinzelt Myelocyten, die in Haufen geordnet, in der Umgebung der Blutgefäße und der Schweißdrüsen liegen.

Besprechung.

Es handelt sich also um einen männlichen Neugeborenen syphilisfreier und auch sonst körperlich gesunder Eltern. Das Kind bekam ungefähr 12 Stunden nach der Geburt Ikterus, der am Gesicht zuerst auftrat und allmählich an Grad und Ausdehnung zunahm. Der Tod erfolgte am 5. Tage nach der Geburt infolge allgemeiner Körperschwäche und des stark ausgesprochenen allgemeinen Ikterus.

Mikroskopisch ergibt sich Einlagerung von Herden myeloischer und erythroblastischer Zellen in Milz, Leber, Magenwand und Haut. Die myeloischen und erythroblastischen Zellen wurden auch im Lumen der Blutgefäße beobachtet. Über das Verhältnis der myeloischen Zellen zu den erythroblastischen und der verschiedenen Formen der myeloischen Zellen untereinander läßt sich nichts aussagen, da der Kliniker wegen der bei dieser Krankheit bestehenden Verblutungsgefahr das Blutbild während des Lebens des Kranken nicht untersucht hat.

Die Veränderung bei unserem Fall stimmt im großen und ganzen mit der des 2. Falles von *Gierke* überein. Doch weicht der Milzbefund bei unserem Falle ab. Die Veränderungen der Milz bestehen bei den bisher bekannten Fällen zu mehr oder weniger diffusen Durchsetzung mit myeloischen und erythroblastischen Zellen. Bei unserem Fall war eine herdförmige Einlagerung der Zellen schon makroskopisch so auffällig, daß die Oberfläche der Milz ein ähnliches Bild wie bei der lymphatischen Leukämie darbot. Besonders bemerkenswert ist noch, daß solche Zelleinlagerungen fast nur unmittelbar unter der Kapsel gelegen waren, teilweise sogar diese durchsetzend. Daß solche Einlagerungen von Blutzellen nicht von anderen Stellen zugewandert und an der Peripherie der Milz angesammelt sind, ist klar, weil sich die Herde sehr scharf von der Umgebung abgrenzen lassen und der Übergang von zellarmen zu zellreichen Stellen ganz scharf ist. Sie sind an Ort und Stelle in den peripheren Teilen der Milz entstanden. Es handelt sich um ein abnormes Erhaltensein der myeloischen Funktion des Milzgewebes. Daß die peripheren Teile besonders reich an solchen Zellansammlungen sind, erklärt sich wahrscheinlich damit, daß die übrigen Teile der Milz mehr lymphatisches Gewebe aufweisen, und daß in der Peripherie, wo das eigentlich lymphatische Gewebe nicht so dicht ist, eine Potenzierung der myeloischen Zellen eher möglich ist.

Wie können wir nun den ganzen Vorgang auffassen?

Nach *Koch*, welcher bei 2 ausgetragenen Feten blutbildender Herde in der Leber, Milz und auch in der Haut beobachtet hat, wäre er als angeborene Leukämie zu bezeichnen. Eine dabei bestehende hochgradige Wucherung des erythroblastischen Systems ist nach ihm nicht als ein reparatorischer, sondern als ein der Wucherung der leukoblastischen Gebilde parallel zu setzender Vorgang aufzufassen.

Gierke lehnt die Diagnose angeborene Leukämie zwar ab, hat die Erkrankung aber als der Leukämie nahestehend aufgefaßt und die ganze Veränderung auf eine konstitutionelle Fehlanlage zurückgeführt. Die Mitbeteiligung des erythroblastischen Systems ist nach ihm wie nach *Rutz* als eine spezifische fetale Eigentümlichkeit zu betrachten.

Der konstitutionellen Erklärung steht die infektiöse und toxische Theorie gegenüber. Diese ist besonders bei Fällen, die mit einer allgemeinen Wassersucht einhergehen, herangezogen worden.

Schridde glaubte, angeborene Syphilis als ursächliches Moment ansehen zu sollen. Er erklärte die Vermehrung der erythroblastischen Zellen aus der hochgradigen Anämie infolge des vermehrten Untergangs von roten Blutkörperchen bei der syphilitischen Infektion. Die myeloischen Einlagerungen in Milz, Leber, Lymphknoten und Thymus bei seinem Fall hielt er für ersetzende Wucherung des blutbildenden Systems bei (infolge der angeborenen Syphilis) darniederliegender Knochenmarksfunktion.

Fischer ist der Meinung, daß es sich um die Wirkung eines starken Reizes auf das blutbildende System handle. Dieser Ansicht hat sich *Rautmann* angeschlossen; er führt eine solche Erkrankung ursächlich auf Stoffwechselstörungen des Fetus zurück, die durch Erkrankung (insbesondere Nephritis) der Mutter bedingt seien.

Gegen die infektiöse und toxische Theorie spricht der Umstand, daß unter den 33 von *Hartmann* aus dem Schrifttum gesammelten Fällen nur bei dreien eine syphilitische Infektion nachgewiesen war. Einer von uns (*K.*) hat auch 2 Fälle von angeborener allgemeiner Wassersucht seziert. Bei einem der beiden Fälle läßt sich syphilitische Infektion mit Sicherheit ausschließen. Bei unserem Fall war eine primäre Erkrankung, die für die Störung des blutbildenden Systems des Fetus verantwortlich gemacht werden könnte, weder bei der Mutter noch beim Kinde selbst zu finden.

Die Diagnose auf angeborene Leukämie zu stellen, scheint uns auch nicht genügend begründet zu sein, da das Krankheitsbild nicht mit einem solchen bei der Leukämie der Erwachsenen übereinstimmt. Die Frage, ob die Beteiligung des erythroblastischen Systems wirklich als eine Begleiterscheinung, wie *Gierke* gemeint hat, anzusehen ist, möchten wir dahingestellt sein lassen. Vorläufig möchten wir uns mit der von *Gierke* aufgestellten Annahme begnügen, die ganze Veränderung als eine konstitutionelle Fehlanlage auffassen und die Diagnose auf auch Erythro-Leukoblastose stellen.

Wie aus der Krankengeschichte hervorgeht, haben die Brüder unseres Falles auch an schwerem Ikterus gelitten und sind mit Ausnahme des ersten Bruders alle daran gestorben, es handelt sich dabei also, wie bei den Fällen *Gierkes*, um eine familiäre Erkrankung. Nun gibt es bekanntlich bei Neugeborenen neben einem physiologischen Icterus neonatorum

noch eine vom Kliniker als Icterus neonatorum malignus bezeichnete Erkrankung. Der Ikterus ist dabei viel stärker ausgesprochen als bei der physiologischen Form und führt meist zum Tode.

Den Symptomen nach ist der in Rede stehende Fall offenbar ein Icterus neonatorum malignus. Nach *Ibrahim* tritt dieser klinisch oft sehr frühzeitig in Erscheinung, meist vor Ablauf von 24 Stunden. Das war auch bei unserem Falle so. Der Icterus neonatorum malignus tritt familiär auf, ebenso die Erythro-Leukoblastose. Pathologisch-anatomisch sind über den Icterus neonatorum malignus nur vereinzelte und unvollständige Angaben im Schrifttum zu finden. Bei den Fällen, die *Ibrahim* im Handbuch *Döderleins* zusammengestellt hat, sind regelmäßig Milzvergrößerung, punktförmige Blutungen an den Schleimhäuten und den serösen Häuten festgestellt worden. *Ylppoe* berichtete über einen Fall mit Verödung des Ductus cysticus und teilweise auch des Ductus hepaticus. Nach ihm sollte der schwere Ikterus darauf zurückzuführen sein. Bei den meisten Fällen ist aber nur eine klinische Untersuchung vorgenommen. *Ylppoe* hat auch noch eine Vermehrung von kernhaltigen roten Blutzellen festgestellt.

Anatomisch genau untersucht sind solche Fälle zuerst von *Schmincke*. Er fand bei 2 Fällen außer einer schweren allgemeinen Gelbsucht noch reichlich myeloische Zellen und reife Leukocyten in der Leber und Milz. Aber *Schmincke* hat sein Augenmerk besonders auf die Gelbsucht gerichtet. Die Befunde der Leber und Milz werden von ihm nicht weiter berücksichtigt. Sehr wahrscheinlich war bei den als Icterus neonatorum malignus bezeichneten Fällen, wenigstens bei einem Teil, eine Störung des blutbildenden Systems vorhanden. Jedenfalls mehrten sich in neuerer Zeit die Fälle, die klinisch als Icterus neonatorum malignus diagnostiziert worden sind und pathologisch-anatomisch eine Störung des blutbildenden Systems zeigen.

Nun erhebt sich die Frage nach der Beziehung zwischen der Störung der blutbildenden Organe und einer solchen des Gallenfarbstoffwechsels. Wie entsteht der Ikterus bei dieser Erkrankung und welche Herkunft hat der Gallenfarbstoff?

Auf Grund einer Verminderung des Thymusgewichtes nahm *Schmincke* an, daß dieser Ikterus hämolytischen Ursprungs und durch vom mütterlichen Organismus gebildete Toxine bedingt sei, welche kurz vor der Geburt auf den kindlichen Organismus eingewirkt hätten. Einen ähnlichen Standpunkt vertritt *Thorling*, für die Schädigung des Lebergewebes spiele Infektion und Intoxikation, vermutlich von Scheidenkeimen der Mutter hervorgerufen, eine ursächliche Rolle. *Knoepfelmacher* denkt auch an eine septische Infektion des Kindes. Aber diese infektiös-toxische Theorie ist eine reine Annahme und vielfach abgelehnt worden.

Ibrahim, *Pfannenstiel* und *Ylppoe* haben diesen Ikterus als eine Steigerung der bei der physiologischen Form sich abspielenden Vorgänge

angesehen. Er ist nach ihnen die Folge der funktionellen Unfertigkeit der Leberzellen bei hohem Bilirubingehalt infolge der gesteigerten Blutmauserung. *Lepehne* steht auf einem ähnlichen Standpunkt, er weist auf eine funktionelle Minderwertigkeit des Lebergewebes durch Umstellung des intrauterinen auf das extrauterine Leben hin.

Da die Mutter unseres Kindes seit dem 7. Schwangerschaftsmonate immer unter ärztlicher Beobachtung gewesen ist, und da sie eine ungestörte Schwangerschaft durchgemacht hat, haben wir keinen Grund, irgendeine Giftschädigung des Kindes vom mütterlichen Organismus her anzunehmen. Auch beim Kinde selbst besteht sowohl klinisch wie anatomisch kein Verdacht auf eine Infektion. Wir können also exogene, infektiös-toxische Einflüsse ausschließen. Irgendeine Verlegung der Gallengänge war bei unserem Falle auch nicht nachzuweisen. Ebenso wenig war eine nennenswerte Veränderung der Leberzellen histologisch zu erkennen. Ob eine funktionelle Störung, worauf *Gierke* durch Nachweis von Xanthorubin in der Leber eines solchen Falles hingewiesen hat, auch bei unserem Fall vorhanden war, darüber können wir nichts Sicheres aussagen. Wir finden nur eine hochgradige Erythrolyse in den Capillaren der Leber und Milz und auch Erythrophagocytose der Reticuloendothelzellen dieser Organe. Das alles spricht für einen Abbau des Hämoglobins ohne Beteiligung der Leberzellen. Es handelt sich um eine anhäpatocelluläre Entstehung des Ikterus. Dafür spricht noch der positive Ausfall der indirekten Reaktion des Blutserums nach *van den Bergh*. Der Vorgang bei Icterus neonatorum malignus ist demnach grundsätzlich ganz gleich wie bei der physiologischen Form. Nur tritt er bei dem ersteren als Krankheitsbild in stärkerem Grade und häufig kurz nach der Geburt auf. Diese Ansicht wurde schon von *Ibrahim* vertreten.

Welche Theorien können wir nun hier zur Erklärung des physiologischen Icterus neonatorum heranziehen?

Sie sind zwar sehr zahlreich, aber auch sehr voneinander abweichend. Für uns kommt nur die neue Anschauung von *Anselmino* und *Hoffmann* in Betracht. Sie gründet sich auf die Veränderung der Sauerstoffversorgung der Frucht beim Übertritt aus dem intra- in das extrauterine Leben. Durch klinische Untersuchungen und Versuche haben *Anselmino* und *Hoffmann* festgestellt, daß die Frucht im intrauterinen Leben eine mangelhaftere Sauerstoffversorgung hat als im extrauterinen Leben. Daraus erklären sich verschiedene ausgleichende Vorrichtungen; diese bestehen in größerer Pulsfrequenz und größerem Herzgewicht, in höherem Glutathion- und Katalasegehalt des Blutes, in einer größeren Affinität des Hämoglobins zu Sauerstoff, in stärkerem Hämoglobingehalt, in größerer Erythrocytenzahl und Blutmenge des fetalen Organismus. Sobald das Kind geboren ist und eine ausreichende Sauerstoffversorgung durch die Lungen erfolgt, verschwinden diese ausgleichenden Vorrichtungen. Was man beim Verschwinden solcher Vorrichtungen deutlich wahr-

zunehmen vermag, ist vor allem eine Vermehrung des Bilirubingehaltes des Blutes des Neugeborenen infolge des Abbaues der überflüssigen roten Blutkörperchen und des reichlichen Hämoglobins. Wenn dieser Bilirubingehalt dabei für das Zustandekommen eines Ikterus hoch genug ist und eine entsprechende Durchlässigkeit der Hauteapillaren des betreffenden Individuums für Gallénfarbstoff sich hinzugesellt, so tritt der Ikterus in Erscheinung.

Wie wir oben schon gesagt haben, ist der Vorgang der Entwicklung des Icterus neonatorum malignus gleich dem des physiologischen, wir können demnach versuchen, auch den Ikterus bei der Erythro-Leukoblastose durch die von *Anselmino* und *Hoffmann* aufgestellte Theorie zu erklären.

Wie verhalten sich nun die verschiedenen Momente bei der Erythro-Leukoblastose, die für das Zustandekommen des Icterus neonatorum malignus nötig sind?

Was die Zahl der Erythrocyten bei Fällen von Erythro-Leukoblastose betrifft, so können wir nur die Beobachtung von *Gierke* hier anführen, da das Blutbild bei unserem eigenen Fall leider nicht festgestellt worden ist. *Gierke* hat eine Zunahme von roten Blutzellen bei seinem 2. Fall, wenn auch nicht sehr ausgeprägt, beobachtet. Dabei muß man aber bedenken, daß *Gierke* das Blut für die Zählung erst nach dem Tode aus den Herzhöhlen genommen hat. Die Zahlenwerte sind natürlich nur annähernd richtig. Es wäre denkbar, daß die Zunahme der roten Blutkörperchen vielleicht noch größer gewesen ist. Wie hoch der Hämoglobingehalt bei solchen Fällen ist, darüber fehlen leider noch genauere Angaben, ebenfalls darüber, wie sich Glutathiongehalt, O_2 -Affinität des Hämoglobins usw. verhalten. Das sind wichtige Aufgaben zukünftiger Forschung, die zur Lösung der in Rede stehenden Fragen von Bedeutung sind.

Allerdings handelt es sich bei der Erythro-Leukoblastose gerade um ein Erhaltensein und Vermehrung des myeloischen Gewebes in Milz und Leber, deshalb ist es naheliegend, bei solchen Feten eine Vermehrung der Blutmenge und eine Zunahme der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes noch in einem stärkeren Grade als bei den Fällen mit physiologischem Icterus neonatorum zu erwarten. Daraus läßt sich folgern, daß das Blut eines solchen Neugeborenen gegen Reakklimatisation (*Anselmino* und *Hoffmann*) an die normale Sauerstoffversorgung nach der Geburt auch viel empfindlicher ist und der Abbau der roten Blutzellen in Bilirubin schneller und stärker als sonst geschieht.

Unseres Erachtens besteht bei der Erythro-Leukoblastose nicht nur eine Veränderung der Menge des Blutes, sondern wahrscheinlich noch eine abnorme Beschaffenheit der roten Blutzellen. Diese leitet den gegen Ende der Schwangerschaft beginnenden Zerfall der roten Blutzellen ein. Darauf weisen die bei unserem Fall in viel größerer Menge

als normalerweise in der Milz gefundenen Hämosiderinkörnchen hin, was auch von *Gierke* beobachtet wurde. Aber er ist sich im Zweifel darüber, ob das Vorhandensein solchen Pigmentes in der Milz für einen Ab- oder Aufbau roter Blutkörperchen anzusprechen sei. Da bei unserem Fall solches Pigment hauptsächlich in den Uferzellen gefunden wurde, scheint es uns sicher zu sein, daß hier kein Aufbau, sondern ein Abbau der roten Blutzellen stattfindet. Man könnte solches Pigment bei unserem Fall noch von dem eingespritzten mütterlichen Blut ableiten. Aber das scheint uns deswegen unwahrscheinlich, weil das Kind nach der Behandlung nur 4 Tage gelebt hat und weil diese Zeitdauer zur Umwandlung des Blutes zu kurz ist. Wenn hier von abnormer Beschaffenheit der roten Blutkörperchen die Rede ist, so ist dabei jedoch nicht unbedingt an eine Resistenzverminderung der individuellen roten Blutzellen gegen Hämolyse zu denken, diese ist nach Untersuchungen *Ylppoes* nicht bewiesen.

Jedenfalls ist mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß die Erythro-Leukoblastose einerseits mit einer vermehrten Blutbildung und andererseits mit einem starken Zerfall des Blutes nach, augenscheinlich auch vor der Geburt einhergeht.

Pathologisch-anatomisch liegt ihr ein hochgradiger hyperplastischer Prozeß des blutbildenden Systems zugrunde, und klinisch kann sie sich in einer schweren Form von Ikterus, Icterus neonatorum malignus, äußern.

Hält man die Erklärung für das Zustandekommen des Icterus neonatorum malignus für richtig, so können wir uns wieder der Erörterung der Frage zuwenden, ob die allgemein angeborene Wassersucht und die Erythro-Leukoblastose eine einheitliche Krankheit bilden oder nicht.

Pathologisch-anatomisch besteht kein Unterschied zwischen beiden Erkrankungen. Der Unterschied liegt nur darin, daß die allgemeine angeborene Wassersucht mit starkem Ödem, aber ohne Ikterus, und die Erythro-Leukoblastose mit starker Gelbsucht, aber ohne Ödem einhergeht.

Die Frage, warum bei der allgemeinen angeborenen Wassersucht kein Ikterus zu beobachten ist, ist leicht durch die grundlegende Theorie von *Anselmino* und *Hoffmann* zu erklären. Weil es sich bei den Fällen von allgemeiner, angeborener Wassersucht weder um intrauterin abgestorbene Früchte oder um solche, die unmittelbar nach oder während der Geburt gestorben sind, handelt, ist natürlich keine Rede von Reaklimatisationserscheinungen bei solchen Kranken. Deswegen besteht auch keine Gelbsucht. Die Gelbsucht ist also etwas Sekundäres und nur ein Symptom, welches bei etwas längerem Leben nach der Geburt des Kindes durch Abbau der überflüssigen roten Blutkörperchen bedingt ist. Sie kann also nicht als ein pathognostisches Unterscheidungsmerkmal zwischen der allgemeinen angeborenen Wassersucht und der Erythro-Leukoblastose betrachtet werden.

Betreffs des Ödems fehlt uns noch eine Erklärung. Aber wir können wohl annehmen, daß das Ödem auch als eine sekundäre Erscheinung aufgefaßt werden kann und keine ausschlaggebende Rolle in der Ätiologie spielt.

Unseres Erachtens handelt es sich bei der allgemeinen angeborenen Wassersucht und Erythro-Leukoblastose um eine einheitliche Erkrankung des blutbildenden Systems der Feten. Sie kann nur je nach der Lebensdauer der Feten und vielleicht aus noch weiteren unbekannten Umständen in verschiedenen Krankheitsformen auftreten. Mit Recht hat *Gierke* betont, daß es nicht berechtigt ist, die Erythro-Leukoblastose auf Grund der fehlenden Wassersucht von der allgemeinen angeborenen Wassersucht abzutrennen.

Zum Schluß gehen wir noch kurz auf die Frage ein, wie häufig diese Ikterusform in den verschiedenen Ländern und bei den verschiedenen Rassen beobachtet ist. Nach *Ibrahim* stammen fast sämtliche Mitteilungen von solchen Fällen aus Deutschland und England her. Nach ihm scheint eine besondere Veranlagung für diese Krankheit bei den germanischen Völkern vorhanden zu sein. Doch sind einzelne Fälle auch in anderen Ländern beobachtet worden, so nach *Abt* je einmal in einer italienischen und einer russischen Familie. Unser Fall stammt aus einer chinesischen Familie, was für die vergleichende Völkerpathologie von Bedeutung erscheint.

Was die Verteilung auf die Geschlechter anbelangt, so wollte sich *Ibrahim* der Ansicht *Blomfields*, daß diese Krankheit das männliche Geschlecht bevorzugt, nicht anschließen. Da unter den Kindern der Familie unseres Falles kein einziges Mädchen ist und mit Ausnahme des ersten Kindes alle dem Leiden erlagen, so können wir keinen Schluß ziehen, ob wirklich eine Bevorzugung des männlichen Geschlechtes besteht. Wenn wir die zwei Fälle *Gierkes*, die beide das weibliche Geschlecht betreffen, berücksichtigen, so findet sich keine regelmäßige Bevorzugung eines der beiden Geschlechter.

Ferner ist auffällig, wie wir das auch krankengeschichtlich geschildert haben, daß das Krankheitsbild bei den späteren Kindern derselben Eltern immer früher nach der Geburt und in einer schwereren Form auftritt. Der erste Bruder unseres Falles hat zwar für 20 Tage Ikterus gehabt, doch war er wieder gesund geworden. Auch die früheren Beobachtungen zeigen das. Jedoch sind wir nicht imstande, dafür eine Erklärung zu geben.

Zusammenfassung.

Ein Fall von Erythro-Leukoblastose bei einem männlichen Neugeborenen, in dem zahlreiche Einlagerungen myeloischer und erythroblastischer Zellen in Leber, Milz, Magenwand und Haut bestanden haben, auch im Knochenmark eine starke Wucherung erythroblastischer und myeloischer Zellen vorhanden war.

Eine fetale Leukämie konnte nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Die Diagnose wurde vorläufig mit *Gierke* auf Erythro-Leukoblastose gestellt.

Der dabei bestehende schwere Ikterus wird als eine Steigerung des physiologischen Icterus neonatorum angesehen und ursächlich durch die von *Anselmino* und *Hoffmann* aufgestellte Theorie erklärt.

Dieser Ikterus gehört wahrscheinlich zum Symptomenbild der Erythro-Leukoblastose, da dieses die anatomische Grundlage bildet.

Die Veränderungen bei der Erythro-Leukoblastose und bei der allgemeinen angeborenen Wassersucht gehören zu einer einheitlichen Erkrankung des blutbildenden Systems. Nur die Erscheinungsform ist verschieden: Entweder besteht eine schwere Form von Ikterus oder eine allgemeine angeborene Wassersucht. Die Erklärung für das Zustandekommen der verschiedenen Erscheinungen muß teilweise in der verschiedenen langen Lebensdauer des Kranken, teilweise in noch unbekannten Umständen gesucht werden.

Eine Bevorzugung des männlichen Geschlechtes konnte nicht bewiesen werden.

Während bisher die meisten Fälle bei Angehörigen der germanischen Völker beobachtet wurden, handelte es sich im vorherigen Fall um ein chinesisches Kind.

Schrifttum.

- Abt: Döderlein*, Handbuch der Geburtshilfe. Bd. 3, S. 524. 2. Aufl. 1925. — *Anselmino* u. *Hoffmann*: Arch. Gynäk. **143**, H. 3 (1931). — *Fischer, W.*: Berl. klin. Wschr. **1912**, Nr 51, 2403. — *v. Gierke*: Verh. dtsh. path. Ges. 18. Tagg **1921**, 322. — *v. Gierke*: Virchows Arch. **275**, 330 (1930). — *Hartmann*: l. c. von *Kovacs, F.*: Zbl. Gynäk. **54**, Nr 31 (1930). — *Hoffmann* u. *Anselmino*: Arch. Gynäk. **143**, H. 3 (1931). *Ibrahim, J.*: *Döderlein*: Handbuch der Geburtshilfe. Bd. 3, S. 521. 2. Aufl. 1925. *Knöpfelmacher*: *Döderlein*, Handbuch der Geburtshilfe. Bd. 3, S. 252. 2. Aufl. 1925. — *Koch*: Zbl. Path. **33**, Nr. 7 (1922). — *Kovacs, F.*: Zbl. Gynäk. **54**, Nr. 31, 1948 (1930). — *Lepelne*: Beitr. path. Anat. **65** (1919). — *Rautmann*: Beitr. path. Anat. **54**, 332 (1912). — *Schmincke*: Verh. dsch. path. Ges. 19. Tagg **1923**. *Schridde*: Verh. dtsh. path. Ges. 9. Tagg **1905**, 220. — *Sternberg, C.*: *Henke-Lubarsch*, Handbuch der speziellen Pathologie. Bd. 1. S. 59. 1926. — *Ylppoe*: *Döderlein*: Handbuch der Geburtshilfe Bd. 3, S. 523. 2. Aufl. 1925.
-