

(Aus der 2. medizinischen Klinik München [Vorstand: *Friedrich v. Müller*].)

Über „lymphatische Reaktion“ und „Agranulocytose“.

Eine Gegenüberstellung.

Von

Ad. M. Brogsitter,

Oberarzt der Klinik.

(Eingegangen am 28. April 1932.)

I.

Die Bekanntgabe der nachfolgenden Auslese würde unterblieben sein, wenn *Hartwich* mit seiner Veröffentlichung über „Das Krankheitsbild der Agranulocytose“ nicht schon zum zweiten Male und wiederum ohne entsprechende Hinweise eine zusammenfassende Arbeit aus unserer Klinik über das landesübliche Maß hinaus als Vorlage benutzt hätte.

Schon die Veröffentlichung *Hartwichs* „Zur Kenntnis der lymphatischen Reaktion“ hatte nämlich einen Vorläufer, mit dem sie hinsichtlich Aufbau und Stoffeinteilung und auch wörtlich in mindestens ebenso ausgiebiger Weise übereinstimmt wie es die folgende Gegenüberstellung vom zweiten Doppelgängerpaar dartut. Da hieraus die Art der schriftstellerischen Betätigung *Hartwichs* zur Genüge hervorgeht, unterbleibt auf Wunsch der Schriftleitung die Wiedergabe des gleichlangen Auszuges aus:

<i>Brogsitter</i> 1925, Fol. haemat. (Lpz.) 31.	<i>Hartwich</i> 1929, Dtsch. Arch. klin. Med. 163.
Ein Beitrag zur Kenntnis der lymphatischen Reaktion.	Zur Kenntnis der lymphatischen Reaktion.

II.

<i>Brogsitter</i> u. <i>Kreß</i> 1930, Virchows Arch. 276.	<i>Hartwich</i> 1931, Erg. inn. Med. 41.
Über die „Agranulocytose“-Krankheit. Eine Kritik der Kasuistik und eigene klinische Beobachtungen.	Das Krankheitsbild der Agranulocytose.

S. 768. Es soll nur erinnert sein an die ... Differentialdiagnose zwischen einer Infektion mit Typhusbacillen ... Es sind auch Mitteilungen bekannt geworden, daß bei schweren lobären Pneumonien ... es Ausnahmefälle gibt, die

S. 234. Ich erinnere nur an den Typhus oder an die prognostisch besonders ernsten Fälle von Pneumonie. ... sind uns Allgemeininfektionen, die mit einer Verringerung der Leukocytenzahl einhergehen, bekannt.

mit einer beträchtlichen Verminderung der Leukocytenzahl einhergehen ... Solche Fälle wurden schon von den ersten Beschreibern als besonders ungünstig verlaufende Krankheitszustände erkannt ...

S. 769. ... die folgende Symptomatik eines neuen Krankheitsbildes lieferte: Akuter Beginn mit 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 Magendarmschlauch, in der Scheide usw. Charakteristisch sei ferner das Fehlen einer Anämie und das Fehlen von Hautblutungen bei normaler Anzahl der Blutplättchen.

S. 773. Nur eine geringe Zahl der uns zugänglichen Fälle sog. Agranulocytosen erfüllt die Forderungen der ursprünglich von *Schultz* gegebenen Symptomatologie. ...

S. 774. 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.

S. 775. Wie *Schultz* seine anfängliche Meinung ... angepaßt hat, so hält

S. 211. ... als Symptomatik des seinerzeit von ihm aufgestellten neuen Krankheitsbildes ansieht: Akuten Beginn mit hohem Fieber, hochgradigste Verminderung der Gesamtleukocytenzahl; als lokale Erscheinungen: Ulcerationen, Nekrosen, diphtheroide Beläge und gangränöse Veränderungen im Rachen, ferner Fehlen von Anämie und Hautblutungen bei normaler Plättchenzahl, kurze Krankheitsdauer und tödlichen Ausgang ...

S. 230. ... als Symptomatik des Krankheitsbildes aufgestellt: akuter Beginn mit hohem Fieber, kurze Krankheitsdauer, tödlicher Ausgang, hochgradigste Verminderung der Gesamtleukocytenzahl auf Kosten der granulierten Zellen, Gelbsucht, ferner 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 Magendarmtraktus, in der Scheide, und er hatte als charakteristisch das Fehlen einer Anämie und Fehlen von Hautblutungen bei normaler Plättchenzahl hingestellt.

Diese Forderungen von *Schultz* finden wir in einem Teil unserer Fälle erfüllt, während ein anderer Teil Abweichungen von den ersten Beschreibungen zeigt.

S. 230. *Schultz* hatte ursprünglich einen verzögerten Verlauf der Agranulocytose nicht anerkannt und hatte einen Fall wegen des langen Verlaufes und des Ausganges in Heilung als zur Agranulocytose gehörig abgelehnt ... Neuerdings erkennt auch *Schultz* mehrere zur Heilung gelangte Fälle an.

S. 232. *Schultz* selbst hält neuerdings an seinem (Ikterus) Vorkommen

er anscheinend auch an dem Symptom des Ikterus nicht mehr mit der ursprünglichen Strenge fest.

S. 777. Die fehlende Beteiligung des erythropoetischen Systems, das Fehlen jeglicher Zeichen hämorrhagischer Diathese und normale Werte der Thrombocyten, das sind 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.

S. 782. 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“.

S. 783 u. 786. . . . Angaben, die einen Zusammenhang zwischen dem Symptom der Agranulocytose und den vorhergegangenen Krankheitserscheinungen unbedingt nahelegen.

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

S. 787. Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen ist es verständlich, wenn ein großer Teil der Forscher (*Chiari* und *Redlich*, *David*, *Ehrmann* und *Preuß*, *Feer*, *Hirsch*, *Jagic*, *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“ Agranulo-

nicht mehr mit der ursprünglichen Strenge fest.

S. 206. Eine genaue Prüfung der Arbeiten über die Agranulocytose lehrt uns weiter, daß von der echten und symptomatischen Agranulocytose eine dritte Gruppe von Fällen abzugrenzen ist, die mit hämorrhagischer Diathese, mit Blutplättchenverminderung und Anämie verlaufen. Trennt man diese mit Störungen der Erythropoese einhergehenden Fälle . . . ab . . .

S. 255. Kritische Bemerkungen zum Ausdruck „Agranulocytose“.

S. 237. Sehr interessant gerade hinsichtlich derartiger infektiöser Prozesse und der in einer ganzen Reihe von Fällen anamnestic festzustellenden vorausgegangenen Infektion ist ein Gesichtspunkt, den *Kämmerer* in einer Sitzung der Münchener Fachärzte für Innere Medizin zur Diskussion gestellt hat. Er denkt daran, daß die Agranulocytose möglicherweise durch eine Sensibilisierung des Organismus durch bestimmte Mikroorganismen bedingt sei, die beim Wiedereinbruch derselben Mikroorganismenart gleichsam zu einer Shockwirkung führt. Als Vergleich hierzu zieht *Kämmerer* die beim experimentellen anaphylaktischen Shock auftretende Leukopenie, sowie den einem anaphylaktischen Shock ähnlichen Beginn des Ausbruches des Masernexanthes heran.

S. 235. Die überwiegende Mehrzahl der Autoren hat daher die Agranulocytose als eine septische Allgemeininfektion aufgefaßt (*Chiari* und *Redlich*, *David*, *Ehrmann* und *Preuß*, *Feer*, *Hirsch*, *Jagic*, *Köhler*, *Rose* und *Houser*, *Schottmüller*, *Sternberg*, *Zadek*, *Zikowsky* u. a.).

cytose nur um ein Symptom besonders schwerer Allgemeininfektion verschiedenster Herkunft handelt.

S. 788. 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.).

S. 788. *Jagic* hat wohl mit Recht das Blutbild des Typhus abdominalis als Beispiel eines Überganges zu dem der Agranulocytose herangezogen. Neuere Untersuchungen sollen nach *Jagic* „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 *Mengerschen* Anreicherungsverfahrens gelang, einen erheblichen Prozentsatz der im Blut kreisenden lymphoiden Zellen als Myeloblasten zu erkennen.

S. 789. Das Fehlen des Ikterus, der schleichende Verlauf und der Ausgang in Heilung haben *Schultz* veranlaßt, diesen Fall nicht zu den „echten“ Agranulocytosen zu zählen.

S. 789. 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.

S. 790. Ebenso der von *Zadek* (Tab. 2, 17) unter der Bezeichnung Agranulocytose beschriebene Fall des 22jährigen Mannes, der anfangs 12 900 Lymphocyten, jedoch nur 264 Neutrophile aufzuweisen hatte. Kurz vor dem Tode zeigten sich bloß mehr 594 Lymphocyten und 288 Neutrophile im Kubikmillimeter

S. 237. ... hat eine Anzahl Forscher veranlaßt, ... in Übereinstimmung mit *Werner Schultz* einen spezifischen Erreger anzunehmen (*Bantz, Elkeles, Friedemann, Jakobowitz, Kaznelson, Leon, Licht* und *Hartmann, Ottenheimer, Stern, Jul. Weiß*).

S. 234. *Jagic* hat gerade das Blutbild des Typhus abdominalis als Beispiel eines Überganges zu dem der Agranulocytose herangezogen. Nach *Jagic* sollen neuere Untersuchungen eine mangelhafte Reifung der Myeloblasten zu den reifen Polymorphkernigen beim Typhus ergeben haben. Dieser Befund würde zu den von *Rotter* erhobenen Knochenmarksbefunden der Agranulocytose passen, insofern als auch hier nur Myeloblasten als Vertreter der myeloischen Reihe im Knochenmark gefunden wurden. In diesem Zusammenhang sei auf den durch *v. Domarus* veröffentlichten Fall hingewiesen, bei dem mittels des *Mengerschen* Anreicherungsverfahrens ein erheblicher Teil der zirkulierenden lymphoiden Zellen als Myeloblasten festgestellt werden konnten.

S. 242. Wenn *Schultz* auch diesen Fall wegen des Fehlens des Ikterus, des schleichenden Verlaufes und des Ausgangs in Heilung nicht zu den „echten“ Agranulocytosen zählte, ...

S. 243. Das Blutbild zeigte zunächst die „physio-pathologische Reaktion“ mit Neutrophilie, einige Tage später wurde ein Nachlassen der Leukocytose bis zum Schwund der granulierten Zellen bei verstärkter Reaktion des lymphatischen Apparates festgestellt.

S. 243. So teilte *Zadek* als Agranulocytose den Fall eines 22jährigen Mannes mit, der anfangs 12 900 Lymphocyten und nur 264 Neutrophile hatte. Kurz vor dem Tode sank die Zahl auf 594 Lymphocyten und 288 Neutrophile im Kubikmillimeter Einen weiteren Übergangsfall von der lymphatischen

... Bei dem 67jährigen Patienten von *Victor Weiß* (Tab. 3, 30) wurden bei der ersten Untersuchung 10 556 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 17 100 Weißen 14 700 Lymphzellen, also eine ausgesprochene lymphatische Reaktion und nur eine mäßige Neutropenie mit 3700 Neutrophilen darbot.

S. 796. Wie aus diesen Tabellen hervorgeht, sind es die verschiedensten Krankheitserreger, die unter Umständen eine Sepsis mit agranulocytotischem Symptomenkomplex auslösen können. Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, *Pyocyaneus* sind im Blut solcher Kranken nachgewiesen worden.

S. 796. 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.

S. 798. Das sind keine selbständigen Krankheitseinheiten, sondern wandelbare Zustandsbilder schwerer Vergiftungen, wohl zumeist auf infektiöser Grundlage entstanden.

S. 799. Nach alledem ist es unmöglich, die „Agranulocytose“ als eigenes Krankheitsbild aufrecht zu erhalten. . . . Das Studium der „Agranulocytose“-Kasuistik bestätigt somit die vor Jahren schon ausgesprochene Anschauung über die nosologische Einschätzung solcher Blutbildveränderungen.

S. 814. 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

Reaktion zur Agranulocytose teilt *Victor Weiß* mit. Es handelt sich um einen 67jährigen Mann, der bei der ersten Untersuchung 10 556 Lymphocyten, bei der zweiten nur 5100 bei völligem Fehlen der Granulocyten hatte. *Weiß* bezeichnet den Fall als Übergang von der lymphatischen Reaktion mit Agranulocytose zur reinen Agranulocytose. Auch ein weiterer Fall von *Zadek* könnte hierher gerechnet werden. Er betrifft einen 20jährigen Mann, der bei einer Gesamtzahl von 17 000 Weißen 14 700 Lymphzellen, also eine ausgesprochene lymphatische Reaktion bei 3700 Granulierten hatte.

S. 235. . . . Nachweis von Bakterien im Blute bei einer Anzahl von Fällen. Es handelte sich hierbei um Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, *Bakterium coli* und *Pyocyaneus*.

S. 238. Ebenso wie infektiöse Toxine, können auch chemische zur Auslösung der Agranulocytose führen. . . .

S. 239. Neben den von außen dem Körper zugeführten chemischen Giften wird man als Ursache für die Agranulocytose auch bei krankhaften Zuständen im intermediären Stoffwechsel entstehende Gifte anschuldigen müssen.

S. 240. Man kann heute die Agranulocytose nicht mehr als eine Krankheit sui generis ansprechen, sondern muß sie zwar als eine klinische Einheit, aber eine ätiologische Vielheit ansehen, also als eine Krankheit, für die in jedem einzelnen Fall die Ätiologie festzustellen ist. Bei dieser Lage der Dinge sollte man vielleicht die Agranulocytose überhaupt nicht als Krankheit auffassen, sondern nach dem Vorschlag der Franzosen nur von einem agranulocytären Syndrom sprechen, . . .

S. 242. Daß hinter hochgradigen Leukopenien sich das pathologisch-anatomische Bild einer Leukopenie verborgen kann, ist uns seit *Cohnheims* Arbeiten bekannt, und ist wiederholt beschrieben worden.

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 verlaufenden Krankheitszustände erkannt. Man sprach dann von Pseudo-leukämien, Aleukämien oder von aleukämischen Stadien einer Leukämie.

Herabsetzung der Leukocytenzahl im strömenden Blut bei Hyperplasien blutbildender Gewebsanteile ist sowohl für das myeloische wie für das lymphatische System bekannt.

S. 815. *Jagic* und *Spengler* (Tab. 3, 19) beobachteten Herabsetzung der Gesamtleukocytenzahl 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.

Das sind jene Fälle, die zu der Bezeichnung der aleukämischen Stadien einer Leukämie geführt haben und die der klinischen Diagnose so erhebliche Schwierigkeiten bereiteten.

Die Herabsetzung der Leukocytenzahl im strömenden Blut bei Hyperplasien blutbildender Organe ist uns sowohl für das myeloische wie für das lymphatische System bekannt.

So haben *Jagic* und *Spengler* eine Verminderung der Gesamtzahl der weißen Zellen auf 800 in einem Fall gesehen, bei dem die histologische Untersuchung eine starke myeloische Reaktion des leukopoetischen Systems ergab.

Andererseits kennt man auch Leukämien, bei denen es im Endstadium zum Absinken der Leukocytenwerte kommt. So zeigt der von *Paisseau* und *Alcheck* beschriebene Fall einer akuten Leukämie im Endstadium eine Abnahme der Leukocyten bis auf agranulocytäre Werte.

S. 241. *Roch* und *Mozer* haben ebenfalls den Übergang eines agranulocytären Blutbildes in das einer akuten Leukämie beschrieben.

Auch ein von *Schäfer* mitgeteilter Fall bot nach einem agranulocytären Stadium und einem anschließenden anscheinend krankheitsfreien Zwischenraum das Bild einer akuten Myeloblastenleukämie.