

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
[Direktor: Prof. Dr. R. Rössle].)

Über Erschöpfung des Knochenmarks bei einem zweijährigen Kind (Panmyelophthise).

Von

Dr. Guilherme de Oliveira,

Assistent der medizinischen Fakultät in Coimbra, Portugal.

Mit 1 Abbildung im Text.

(Eingegangen am 16. Oktober 1935.)

Die sorgfältigen Untersuchungen der letzten Jahre haben in reichem Maße die Kenntnisse auf dem Gebiet der Hämatologie, insbesondere über die Morphologie der Blutzellen vermehrt. In wirksamer Weise wurden diese neuerworbenen Kenntnisse durch Untersuchungen ergänzt, die sich besonders mit den blutbildenden Organen, mit der Entstehung der Blutzellen, ihrer Zahl, ihrer Struktur und ihrer Funktionen beschäftigten. Es bedarf kaum einer Erwähnung, daß gerade diese letzteren wertvolle Beiträge zur Erforschung der Blutkrankheiten geliefert haben. In enger Beziehung zu dem Problem der Blutkrankheiten steht auch die Frage über den Ausschwemmungsmechanismus der Blutzellen, durch den die Zusammensetzung des strömenden Blutes konstant erhalten wird. In der Lösung dieser Frage scheint uns ein Hauptgeheimnis der Blutkrankheiten zu liegen. Denn die Kenntnis von dem normalen Geschehen würde uns bei Veränderungen im Ablauf dieses Mechanismus eine sichere Diagnose erleichtern. Dabei ist es nebенäglich, ob die Ursache der Veränderung in einer Reizung oder in einer Hemmung dieses Mechanismus besteht. Es ist sehr schwierig festzustellen, welcher Faktor eine solche Veränderung hervorzurufen vermag. Die verschiedensten Faktoren sind als Ursache gleicher oder ähnlicher Krankheitsbilder beschuldigt worden. Solange aber der geheimnisvolle Mechanismus nicht geklärt ist, wird es niemals eine absolute Sicherheit in der Pathologie des Blutes, ihrer Pathogenese, Ätiologie, Therapie oder Nosographie geben. Wir wissen, daß die klinischen und pathologisch-anatomischen Formen nicht scharf voneinander abgrenzbar sind. Die Krankheitsbilder, die im Anfang der hämatologischen Forschung sowohl klinisch als auch pathologisch-anatomisch als scharf abgegrenzte Formen erschienen, haben sich im Laufe der Zeit als Gruppen in sich wohl charakteristischer Sonderformen erwiesen, neben denen eine große Anzahl von Fällen steht, die sich schwer in das starre System der lehrbuchmäßig abgegrenzten Erkrankungen einordnen lassen. Es genügt hier, auf die großen Schwierigkeiten hinzuweisen, die die Diagnose einer lymphatischen Leukämie machen kann,

so daß man bei manchen Fällen nicht weiß, ob man diese Krankheit als eine reine Wucherung der lymphatischen Elemente oder als eine aggressive, tumorartige in den Bereich des Lymphosarkoms gehörende betrachten soll. *Apitz* hat in letzter Zeit in einer Arbeit darauf aufmerksam gemacht. Ähnliche Fälle sind mehrfach in unserem Institut beobachtet worden (*Zanaty*). Wir selbst berichteten im vergangenen Jahr über einen Fall im Pathologischen Institut des Krankenhauses St. Georg, Hamburg, der von der Klinik zuerst als Leukämie diagnostiziert wurde, dann aber das Bild einer Polyglobulie zeigte und der schließlich bei der Sektion eine enorme Wucherung aller Knochenmarkselemente in fast sämtlichen Organen, einschließlich des Knochenmarks, aufwies. Besonders erwähnenswert erscheint es uns, daß wir auch im Blut Megakaryocyten fanden. In Anbetracht dessen, daß dieser Befund im krassen Gegensatz zur Panmyelophthise (*Frank*) stand, haben wir damals den Fall unter der von *Wohlfahrt* vorgeschlagenen Bezeichnung „Panmyelose“ beschrieben.

Fälle wie dieser, in dem klinisch ein Übergang aus einem Krankheitsbild in ein anderes vorkommt, sind schon häufig im Schrifttum beschrieben worden. Besonders erwähnenswert erscheinen uns die Fälle, die im Beginn klinisch das Bild eines aregeneratorischen Zustandes zeigten, dann aber in eine hyperplastische Reaktion umschlugen (*Brogsitter* und *v. Kreß, Seiler, Ullrich u. a.*). Diese Fälle dürfen uns nicht in Erstaunen setzen, denn wir glauben annehmen zu dürfen, daß eine weitere Entwicklung der Kenntnisse der Physiologie, der Pathogenese und der Ätiologie der Blutkrankheiten auch diese, für uns heute noch rätselhaften Fälle, klären wird.

Unter den verschiedensten Krankheitsbildern, welche die Hämatologen in letzter Zeit besonders beschäftigt haben, haben diejenigen ein großes Interesse erweckt, die durch eine Erschöpfung der blutbildenden Organe, insbesondere des Knochenmarks, gekennzeichnet sind. In der Tat verdienen diese Fälle, die noch völlig ungeklärt sind, nicht nur weil sie letal verlaufen, sondern auch weil sie sich in den verschiedenstenrscheinungsformen zeigen, unsere besondere Aufmerksamkeit. Nicht unwesentlich wird die Forschung dadurch erschwert, daß die notwendige Einheitlichkeit der Nomenklatur sehr zu wünschen übrigläßt.

1888 beschrieb *Ehrlich* als erster einen solchen Fall von Erschöpfung der blutbildenden Organe unter der Bezeichnung „aplastische Anämie“. Es handelte sich um ein 21jähriges Mädchen, das an häufigen Uterusblutungen litt, und das schließlich an einer Anaemia gravis ad exitum kam. Damals fiel es *Ehrlich* auf, daß jede regeneratorische Erscheinung im roten Blutbild fehlte, und daß gleichzeitig eine beträchtliche Verminderung des Hämoglobingehaltes, sowie starke Neutropenie bei absoluter Eosinophilie und Lymphocytose bestand. Dies führte *Ehrlich* dazu, eine besondere Veränderung im Knochenmark anzunehmen, die sie wesentlich von der Anaemia simplex unterscheiden sollte, was durch die

Sektion bestätigt wurde. Das schwefelgelbe Knochenmark des Femurs zeigte keinerlei Zeichen irgendwelcher Regeneration. Diese Beobachtung regte zu weiteren Forschungen an.

Engel (1910) und *Hirschfeld* (1916) konnten eine gleiche Veränderung im Mark der Rippen nachweisen. Ihnen gebührt das Verdienst, gezeigt zu haben, daß es sich nicht um eine regeneratorische Insuffizienz, sondern um eine Aplasie des Knochenmarks handelte. Von nun an sind zahlreiche gleiche Beobachtungen bei Kindern und Erwachsenen beschrieben worden. Wir wollen im folgenden unsere Aufmerksamkeit besonders dieser Erkrankung im Kindesalter zuwenden.

Wir berichten über ein 25 Monate altes Mädchen, das im Pathologischen Institut der Charité seziert wurde. Dieser Fall wurde mir zur weiteren Bearbeitung übergeben. Die Krankengeschichte verdanken wir Herrn Prof. Dr. *Bessau*.

Vorgeschichte. Eltern gesund. Einziges Kind. In der Familie keine Blutkrankheiten, keine Tuberkulose, keine Lues. Zu Hause gute Wohnungsverhältnisse. Kind wird von der Mutter gepflegt. Rechtzeitige Geburt, Geburtsgewicht 4 kg nach normalem Schwangerschaftsverlauf. 4 Monate gestillt, mit 5 Monaten Brei und Gemüse, viel Obstsaft. 1. Laufen mit 1 $\frac{1}{4}$ Jahren, 1. Zähne mit 8 Monaten. Mit Erfolg geimpft. Bisher keine Kinderkrankheiten.

Jetzige Erkrankung. Bis zum Frühjahr 1934 gesundes, frisches Kind. Allmählich deutlich zunehmende Blässe ohne vorausgehenden Infekt. Dabei bleibt der Appetit immer gut. Keine Schmerzäußerungen, kein Fieber. Vor 14 Tagen machte der Vater, der annahm, daß das Kind Würmer habe, wegen der Blässe eine Wurmkur, worauf das Kind Durchfall bekam, mit angeblich blutigen Stühlen. Auf Tee und Schleimgaben Besserung nach 2 Tagen.

Klinischer Befund. 25 Monate altes Mädchen, etwas pastös, in gutem E. Z. Gutes Fettpolster, mäßiger Turgor. Starke Blässe von Haut und Schleimhäuten, fahlgelbliches Kolorit der Haut. Haut rein, kein Exanthem. Schädel o. B. Pupillen desgleichen. Prompte Lichtreaktion. Ohren und Nase o. B. Mund: Schleimhaut des Rachenringes blaß, Zähne gut. Drüsen sind nicht vermehrt oder vergrößert. Lungen: Heller Klopfsschall, rauhes Atemgeräusch. Herz: o. B. Abdomen: Leber am Rippenbogen, Milz ist tastbar. Lebhafte Sehnenreflexe: o. B. Temperatur normal. Urin und Stuhl o. B. Blutbild: Starke Anämie, dabei Leukopenie, im Ausstrich relative Lymphocytose, 95%, keine jugendlichen Formen. Vermutungsdiagnose: Lymphatische Leukämie.

Verlauf. 22. 9. 34 Transfusion von 220 ccm Blut, die gut vertragen wird. 23. 9. Hb 60%, besseres Allgemeinbefinden, Ther. *Fowlersche Lösung*. 28. 9. Rö-Bild des Thorax o. B., Hb 50%, im Stuhl kein okkultes Blut nachweisbar. Kind sitzt im Bett auf und hat guten Appetit. 4. 10. 220 ccm Blut vom Vater transfundiert, gut vertragen. 9. 10. Wa.R. und Tuberkulinproben neg. Keine Leber-, Milz- und Drüsenschwellungen. Hb 75%, Zunahme der Lymphocyten bei Verringerung der Leukocyten; seit heute kleine Petechien an den Armen und im Gesicht. 17. 10. Wieder nur 50% Hb, Blutbild noch immer im Sinne einer starken Leukopenie mit maximaler relativer Lymphocytose (ohne sehr junge Formen!) unverändert. 18. 10. Bluttransfusion 180 ccm vom Vater, zur Anregung des leukopoetischen Apparates wird Pentosenukleotid durch 10 Tage gegeben. Maximale Steigerung der Leukocyten (gesamt) auf 4600 und der Granulocyten auf 16%! (Agranulocytose). 25. 10. Hb 56%, leidliches Allgemeinbefinden, Kind ist außer Bett. 29. 10. Campolon-medikation i. m. 1. 11. Hb, 48%, blasses Aussehen, Allgemeinbefinden matt.

6. 11. 300 ccm Spenderblut transfundiert. 9. 11. Hohes Fieber, ohne sichere Zeichen eines Infekts, außer leichter Epipharyngitis. Leber und Milz vergrößert, im allgemeinen sehr elend. Urin steril. Keine Drüsen! 10. 11. Rechtes Ohr druckempfindlich, geringe Rötung des Trommelfells, Erbrechen, hohes Fieber. 13. 11. Rechtes Ohr läuft. Diagnose: Otitis media acuta perforata. 14. 11. Hinter dem rechten Ohr bildet sich eine Schwellung aus, die vom Ohrenarzt als subperiostaler Absceß aufgefaßt wird. 15. 11. Die Schwellung erstreckt sich bis zum Jochbeinansatz. Diagnose: Mastoiditis mit subperiostalem Absceß. 16. 11. Verlegung in die Charité-Ohrenklinik zur Antrotomie. Blutbild: Hb 54%, Ery: 2,3 Mill., Leuko: 2800, Diff.-Bild: große Lympho. 14%, kl. Lympho 83,5%, Segm. 0,5%, jugendliche 2,0%. Keine regenerativen Formen. 17. 11. Temperatur 40°, schwerer Zustand ist unverändert Schwellung geht bis auf die Augenlider, rechtes Auge zugeschwollen. Wundrevision: reaktionslose Höhle. Lüften der Weichteile nach dem Jochbogen zu ergibt keinen Absceß. 18. 11. Fieber 40°. Schwellung hat weiter zugenommen, auf die linke Seite übergegriffen, rechte Lider und teilweise auch die Wange und Ohrmuschelgegend blauschwarz verfärbt, blutunterlaufen. 19 Uhr 15 Min. Tod.

Sektionsdiagnose S. 1450/34 (Prof. Rössle): Schwere allgemeine Anämie (bei Panmyelophthise). Hochgradige nekrotisierende Phlegmone der rechten Gesichtsseite und anschließende eitrige Otitis media. Zeichen vorgenommener Antrotomie (nach klin. Angabe am 16. 11. 34). Starke fettige Degeneration der Nieren; Hämosiderose und fragliche Zellinfiltrate der Leber; rote Hyperplasie der Milz (nach klinischer Angabe mehrfache Bluttransfusionen); Atrophie der Thymusdrüse und des Follikelapparates des Rachens, starke Pigmentierung der Tonsillen, der Zungenfollikel, der Payerschen Platten und der Follikel des Colons (keine Lymphdrüsen oder Knochenmarksschwellung); Zeichen hämorrhagischer Diathese: Blutungen der Haut und des subcutanen Fettes (überwiegend Berührungsblutungen). Starre Blähung und einzelne Collapsherde der Lungen.

Mikroskopischer Befund. *Knochenmark*: An Stelle der normalen Knochenmarkstruktur findet man ein lockeres Bindegewebegerüst (Abb.). Im Silberpräparat sind die Gitterfasern stark vermindert. In diesem Gerüst findet man stark erweiterte Capillaren, die mit normalen roten Blutkörperchen gefüllt sind. Reife Zellen der weißen Blutreihe sind nicht zu finden, ganz vereinzelt unreife Elemente (2) (Metamyelozyten, Myelocyten und Jugendformen). Lymphoide Zellen (1) bilden die Hauptmasse der vorhandenen Elemente. Daneben spärlich Zellen mit einem homogen schwarzen Kern und schmalem Plasmasaum. Der Kern ist gut gegen das Plasma abgegrenzt. Weiter findet man grobe Plasmashollen, die im Hämatoxylin-Eosinpräparat stark rot gefärbt sind und einen Rest von Chromatinsubstanz aufweisen (3) (wahrscheinlich Reste von Megakaryozyten). Die nur vereinzelt vorkommenden Megakaryozyten zeigen in ihren Kernen karyolytische und pyknotische Veränderungen. Ihr Plasma ist blaß und enthält Vakuolen. Schließlich finden wir noch mehrere schollige Gebilde (4), die sich mit Hämatoxylin-Eosin rotviolett färben; bei der Massonfärbung nehmen diese Gebilde

ein lebhaftes Rot an. Von ihnen gehen nach allen Seiten Faserzüge aus, die sich schließlich in ein feines Netz auflösen. Diese Fasern nehmen im ihren feinsten Ausläufern bei Fibrinfärbung ein zartes Bläßblau an, während die plumperen, deren Aufzweigungen sie sind, und die Scholle selbst sich stark rosa färben.

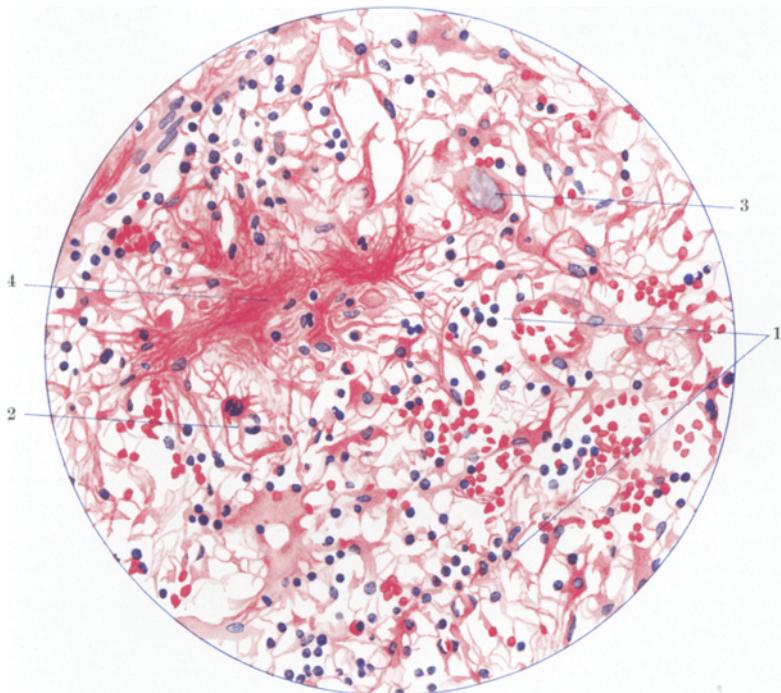


Abb. 1. Knochenmark bei Panmyelophthise (zwei jähriges Kind). 1 Vorwiegend lymphoide Zellen. 2 Spärliche unreife Zellen. 3 Krankhaft verändertes Megakaryocyt. 4 Präzipitale, deren feinste Ausläufer die Fibrinfärbung annehmen.

Parotis. Ödem und Nekrose der Interstitien des Fettgewebes bis in die Drüsengläppchen, hier wenig gelapptkernige Leukocyten und Wanderzellen. Diffuse feinfaserige Fibrinausscheidung. Nicht entzündliche fibrinhaltige Thrombose der kleineren Venen des umgebenen Fettgewebes.

Lymphknoten (in der Parotisgegend). Verbreiterter Randsinus mit mobilisierten Zellen gefüllt, die zum Teil mehrkernig sind. Die Kerne sind rund und heben sich scharf gegen das Plasma ab, sind chromatinarm. Daneben finden sich langgestreckte Zellen mit chromatinarmen Kernen, deren Protoplasma lange Ausläufer zeigt. Wenig gelapptkernige Leukocyten. Perivasculäre Nekrose und Ödem.

Jugularislymphknoten zeigen fast die gleichen Veränderungen wie der Parotislymphknoten.

Tonsillen. Oberflächliche Epithelnekrose in den Krypten. Im periton-sillärem Gewebe Ödem und herdförmige Entzündung ohne Leukocyten.

Milz. Starke Erythrocytenanhäufung in den Follikeln und der Pulpa; sonst keine Besonderheiten. Keine Zeichen von Metaplasie; keine Leuko-cyten, keine Hämosiderose.

Leber. Verfettung der Sternzellen, mäßiges Ödem um die Zentral-venen, keine Infiltrate, keine Hämosiderose.

Ähnliche Fälle wie der unsere sind vielfach beschrieben worden. In der Weltliteratur finden sich 40 Fälle unter den Namen „aplastische Anämie“, „aregeneratorische Anämie“, „hämorrhagische Aleukie“, „Panmyelophthise“, „Myelosis global aplastica“. Die Wahl der Bezeichnung ist von den einzelnen Untersuchern gemäß ihrer Ansicht über die Pathogenese der Krankheit gewählt worden. Von diesen 40 Fällen können wir aber nur 9 mit Sicherheit in die Gruppe der Knochenmarks-insuffizienz (global) einordnen. Unter diesen letzteren befinden sich die Fälle von *Heubner*, *Kleinschmidt* (Fall 1 und 4), *Benecke* (Fall 1), *Muir* und *Babonneix* und *Tixier*. Diese Fälle sind auch von anderen Autoren als anaemia aplastica anerkannt worden. In diesen Fällen entsprach der klinische Verlauf dem der aplastischen Anämie, wie sie *Ehrlich* beschrieben hat, auch die Sektion bestätigte das klinische Bild. Dazu kommen aus der neueren Literatur auch die Fälle von *Steinberg*, *Osato-Haschimoto* und *Takigawa* und *Ullrich*. Die restlichen 31 Fälle können wir nicht als aplastische Anämie betrachten, weil in einem Teil von ihnen der klinische Verlauf uncharakteristisch war, oder es waren Zeichen von Regeneration vorhanden, Eosinophilie, bzw. Remissionen, teils spontan, teils nach therapeutischen Eingriffen (Transfusionen u. a.) oder Heilungen des Prozesses und schließlich sind in einigen der Fälle keine oder nur unzureichende Sektionen ausgeführt worden. Andere Fälle, die man als aplastische Anämie angesehen hatte, ergaben jedoch bei der Sektion der aleukämischen Leukämie ähnliche Bilder. Hierzu gehören die Fälle von *Benecke* (Fall 4), *Lindquist*, *Birk*, *Abraham*, *Uffenheimer*, *Hoenig*, *Baisch*, *Petrone*, *Caronia*, *Marquezy* und *Flandrin* (Fall 1), *Bessau*, *Ullrich* (Fall 2), *Marquier* und *Volpe*, *van Schoonhoven*, *van Beurden*, *Macera-de-Fari-Messina* und *Vaquez*, *Faßreiner*, *Riemschneider*, *Ruppillus* (Fall 1 und 2), *Acuna* und *Kleinschmidt* (Fall 2 und 3). Von all diesen Fällen wollen wir nur die von *Birk*, *Ruppillus*, *Faßreiner* und *Baisch* anführen, die uns noch einmal die großen Schwierigkeiten zeigen sollen, solche Krankheitsfälle in den Rahmen der heutigen Nosographie ein-zuordnen.

Der Fall von *Birk* wird heute schon als Beispiel einer angeblichen Heilungsmöglichkeit der aplastischen Anämie betrachtet. Jedoch wies weder der klinische Verlauf noch das Blutbild die Symptome auf, die wir für eine aplastische Anämie verlangen müssen.

Rupillus scheint im Gegensatz zu anderen Autoren, die die aplastische Anämie und hämorrhagische Aleukie als im Zusammenhang stehend betrachten, eine Trennung zwischen diesen beiden machen zu wollen.

Seine beiden Fälle weisen große Unterschiede auf. Während der erste Fall mit Fieber, mit Milz- und Leberschwellung, ohne Zeichen einer hämorrhagischen Diathese, nach einer Krankheitsdauer von 5 Monaten starb, verlief der zweite unter septischen Erscheinungen und hämorrhagischer Diathese im Laufe von 2 Monaten tödlich.

Den Fall von *Faßreiner* kann man als Sepsis auffassen, die zu einer akuten Aleukie und in 20 Tagen zum Tode führte. Der Verfasser bezeichnet diesen Fall als Aleukie, sein Bericht aber über die mikroskopischen Befunde ist nicht ausführlich genug. Das Krankheitsbild, das *Baisch* als Aleukie bezeichnet hat, ist nach seinem ganzen Verlauf eine Anaemia simplex, zu der eine Leukopenie und Thrombopenie hinzukam. Aus 2 Gründen zählen wir diesen Fall nicht zur Aleucia haemorrhagica: 1. war der Krankheitsverlauf ein zu langsamer und 2. fand man Jugendformen der Leukocyten im Blut. Gerade dieses letztere ist von ausschlaggebender Bedeutung, wenn man sich an die Definition von *Frank* hält, der in dem Fehlen der Linksverschiebung bei der Aleukie das Hauptunterscheidungsmerkmal zwischen einer primären Sepsis und einer „Sepsis ex neutropenia“ sieht. Daß man bei der Autopsie in der schon im Leben vergrößerten Leber und Milz zahlreiche Blutbildungsherde fand, bestärke in uns den wohlberechtigten Zweifel, insbesondere unter Berücksichtigung des Blutbildes, ob wir es mit einem aregeneratorischen oder hyperplastischen Prozeß zu tun haben.

Fälle, die intravitam ein der Anaemia aplastica ähnliches Bild zeigten und bei denen die Sektion keinen entsprechenden Befund ergab, sind schon oft beschrieben worden (*Senator*). Die Fälle von *Larrabee* und *Parkes Weber* sollte man als aleukämische Leukämie (*Baar*) bezeichnen. Auf diese Tatsache haben auch in letzter Zeit *Morquio* und *Volpe* (Fall 8), *Nußbaum*, *Baar*, *Ullrich*, *Rupillus*, *Brogsitter* und *v. Kreß*, *Seiler* u. a. hingewiesen. Während wir uns mit der Bearbeitung unseres Falles beschäftigten erschien eine Arbeit von *Henschen* und *Jezler*, die dieselbe Tatsache bei einer aleukämischen Myelose unter dem Bilde der Panmyelophthise hervorheben. Außer bei den Leukämien können der aplastischen Anämie ähnliche Blutbilder bei der Lymphogranulomatose (*Hirschfeld*) bei der perniziösen Anämie (*De Capua*) oder schließlich beim Beginn der Lymphadenosen gefunden werden (*Parkes Weber* und *Weißwange*).

Von nicht geringerer Bedeutung sind die Fälle, die klinisch unter den Zeichen einer Knochenmarksinsuffizienz laufen, bei denen aber die Sektion ein zellreiches Mark ergibt. Solche Zustände hat man auch experimentell erzeugen können. Hier muß man wohl eine Störung im Ausschwemmungsmechanismus der Markzellen annehmen. *Rindfleisch* beschreibt einen Fall, der in der Klinik als aplastische Anämie behandelt

wurde, und bei dem man bei der Sektion ein zellreiches normales Mark fand. Auch bei den Experimenten mit Benzol, das bekanntlich eine aplastische Anämie hervorrufen kann, kann man mitunter Ähnliches finden (*Dorothy Andersen, Hamilton und Cabot, Thomson, Richter und Elsall*). Diese Fälle zeigen uns, mit welch großer Vorsicht man „are-generatorische Blutbilder“ am Krankenbett deuten muß. Insbesondere muß man sich hüten, einen aplastisch-anämischen Blutbefund als gleichbedeutend mit aplastischer Anämie aufzufassen. Es erscheint uns deshalb nützlich, die einfache Bezeichnung „*Insufficiencia myelopathica*“ für solche klinische Zustände zu wählen, die sowohl für die Bildungsinsuffizienz des Knochenmarks als auch für eine Störung des Ausschwemmungsmechanismus gelten kann. Die von *Henschen* und *Jezler* vorgeschlagene Bezeichnung „*Panmyeloparese oder Loslösungsinsuffizienz*“ für solche Fälle ist nicht eindeutig. Nur auf Grund pathologisch-anatomischer Untersuchungen kann man entscheiden, ob eine Panmyeloparese oder Panmyelophthise bestand.

In keinem der obengenannten sicheren Fälle von aplastischer Anämie betraf diese Erkrankung ein so junges Kind wie in unserem Fall. Der klinische Verlauf stimmt jedoch nicht vollkommen mit dem der obigen Fälle überein. Im Beginn zeigte unser Fall einen schleppenden Verlauf, bei dem die allgemeine Müdigkeit und Blässe von einer langsam fortschreitenden Anämie begleitet waren. Dann trat eine Lymphocytose auf, so daß die Klinik an eine lymphatische Leukämie dachte und schließlich eine Neutropenie und Sepsis (Otitis media und Parotitis), die rasch zum Tode führte.

Wir haben also einen Krankheitsverlauf vor uns, der in 2 Perioden verlief, von denen die erste durch die Anämie gekennzeichnet war, während die zweite eine schwere Veränderung des weißen Blutbildes aufwies, sowie eine hämorrhagische Diathese. Klinisch hatte man also das Bild einer völligen Knochenmarkinsuffizienz vor sich.

Die pathologisch-anatomische Untersuchung ergab mit Sicherheit eine Panmyelophthise. Das Knochenmark zeigte eine so weitgehende Vernichtung des Markes, wie sie bisher noch nicht beobachtet worden ist. Neben den schon besprochenen Befunden fanden wir hier schollige Gebilde, die wir für die Reste untergehender Megakaryocyten halten, von denen wir heute wissen, daß sie die Ursprungsstätten der Thrombozyten abgeben. Man kann weiterhin annehmen, daß diese schwere Schädigung des Knochenmarks eine normale Bildung von Thrombozyten unmöglich gemacht hat. Die feinsten Ausläufer dieser Schollen nahmen die Fibrinfärbung schwach an. An Milz, Leber und Lymphknoten fanden wir keine Blutbildung, ähnlich wie es *v. Möllendorf* bei Knochenmarksinsuffizienz beschrieben hat. Die Insuffizienz des Knochenmarks war so hochgradig, daß auch die Sepsis keinerlei Reizwirkung am Knochenmark mehr hervorbringen konnte.

Bock und *Weide* u. a. haben zeigen können, daß die Plättchen bis zum Schluß ungeschädigt bleiben können (in unserem Fall fehlt die Angabe der Zahl der Plättchen). Aber aus dem Knochenmarksbefund schließen wir, daß die Plättchen weitgehend zugrunde gegangen sein müssen, wofür auch die geringe Zahl und die krankhafte Veränderung der Megakaryocyten sprechen konnte. Wenn wir allein auf die klinischen Beobachtungen angewiesen wären, so würden wir für unseren Fall die gleichen Schwierigkeiten in der Diagnosestellung haben, wie wir es oben beschrieben haben. Klinisch bot unser Fall zuerst das Bild einer Anämie, dann das der Aleukia haemorrhagica. Der klinische Verlauf ist dem der *Ullrichschen* Fälle sehr ähnlich.

Wenn wir einmal alle in der Kinderheilkunde unter dem Bilde einer Knochenmarksinsuffizienz beschriebenen Fälle überblicken, so stellen wir fest, daß keine Einheitlichkeit in der Auffassung über die Bedeutung der einzelnen Bezeichnungen besteht. Bei dem einen Fall werden besonders die Veränderungen am roten Blutbild, bei anderen die des weißen besonders gewertet. Weiterhin finden wir bei einem Teil von ihnen Sepsis, Blutungen und einen raschen tödlichen Verlauf, während der andere Teil nur langsam verläuft oder sogar Remissionen und Heilungen oder Abweichungen von dem klassischen Krankheitsbild aufweist. All dieses erweckt in uns die größten Bedenken an der Richtigkeit der heutigen Bezeichnung. Der Name „aplastische Anämie“ für das völlige Versagen aller Knochenmarksfunktionen ohne weitere Unterscheidung, ob darunter etwas Klinisches oder etwas Pathologisch-anatomisches verstanden wird, ist nicht empfehlenswert. Noch ungeeigneter sind die dafür gebräuchlichen Synonyma, „hämorrhagische Aleukie“, „aregeneratorische Anämie“ und „Panmyelophthise“. Wenn wir uns noch einmal die Grundbedeutung des Wortes Anämie vor Augen führen, so will es eine Veränderung des roten Blutbildes ausdrücken, sei es peripher oder zentral bedingt. Andererseits will der Ausdruck „hämorrhagischer Aleukie“ (*Frank*) eine Störung des leukopoetischen Apparates bezeichnen, der durch den Schwund der Granulocyten gekennzeichnet ist, zu dem eine Störung des thrombopoetischen Apparates oder eine sonst bedingte hämorrhagische Diathese hinzukommt. Dieses beides muß einerseits für die septischen Zustände, andererseits für die Anämie verantwortlich gemacht werden. Hierbei handelt es sich dann um sekundäre Folgezustände übergeordneter Vorgänge. Wenn es, wie *Frank* annimmt, keine aplastische Anämie ohne obige Störungen gibt, dann ist auch die aplastische Anämie ein sekundärer Zustand, und es ist unrichtig, diese Bezeichnung weiterhin zu gebrauchen. Der Endzustand eines völligen Zugrundegehens des Knochenmarks bezeichnet man richtigerweise als Panmyelophthise oder Myelosis global aplastica, wie es die Italiener nennen (*Di Guglielmo*). Diese letzte Bezeichnung erscheint uns aber umständlicher als die ausdrucksvolle Bezeichnung „Panmyelophthise“. Sie ist aber ein pathologisch-anatomischer

Begriff, der klinisch nicht diagnostiziert werden kann. Selbst unter Zuhilfenahme der Knochenmarkspunktion kann man ein totales Versagen des Knochenmarks nicht mit Sicherheit feststellen. Wir wissen vom Knochenmark, daß es an verschiedenen Stellen zu gleicher Zeit einen verschiedenen Tätigkeitsgrad aufweisen kann (*Nägeli* u. a.). Unter aplastischer Anämie im engeren Sinne wollen wir ein alleiniges Versagen des erythropoetischen Systems verstehen, wie wir die Agranulocytose als eine Störung des leukopoetischen Systems auffassen, deren klinisches und pathologisch-anatomisches Bild sich klar von anderen Erkrankungen abgrenzen läßt. Während wir bei der Agranulocytose (*Schultz*) einen völligen Schwund der Granulocyten im strömenden Blut und zuweilen im Mark finden, hat man einen gleichen, nur die Erythrocyten betreffenden Schwund nur zweimal bei der Anämie (Erythrophthise) nachweisen können (*Baar* und *Kaznelson*). *Baar* beschreibt unter der Bezeichnung „progressive postinfektiöse Erythrophthise“ einen Fall eines 3jährigen Mädchens, das an einer Grippe erkrankte und 2 Wochen lang fieberte. Obwohl es dann entfieberte, erholte es sich nicht mehr recht und man fand nun eine Anämie ohne jegliche regeneratorische Erscheinungen bei sonst normaler Zusammensetzung des Blutes. Im Femur- und Rippenmark waren keine kernhaltigen Erythrocyten nachzuweisen, sonst waren keinerlei andere Veränderungen vorhanden. Es handelt sich hierbei um eine isolierte Aplasie des erythropoetischen Apparates und so ist die Bezeichnung „Erythrophthise“ oder „aplastische Anämie“ im engeren Sinne durchaus gerechtfertigt. Der Fall von *Kaznelson* ist diesem sehr ähnlich, allerdings handelt es sich hier um einen Erwachsenen, bei dem außerdem eine hämorrhagische Diathese und eine Thrombopenie vorhanden waren.

Bis heute ist eine Einigung über die sog. aplastische Anämie nicht zu erzielen gewesen. *Hirschfeld*, *Pappenheim*, *Türk* und *Naegeli* halten sie für eine Abart einer hämotoxischen Anämie (*Nägeli*) oder für eine durch eine eigenartige Noxe bedingte besondere Form einer hämolytischen Anämie (*Türk*). Als primär betrachten sie den Untergang der roten Blutkörperchen, die fehlende Regeneration aber als konstitutionelle Schwäche oder als Erschöpfung der blutbildenden Organe. Entsprechend dieser unterschiedlichen Auffassungen hat man auch diesen Zustand verschieden bezeichnet. So spricht *Pappenheim* von einer asthenischen, paralytischen oder aregenerativen Anämie. *Hirschfeld* und *Herz* nennen sie aregenerative Anämie und *Türk* spricht von einer hämolytischen Anämie mit Fehlen oder Insuffizienz der Regeneration.

Damit war aber eine endgültige Lösung der Frage nicht erreicht, denn wir müssen Störungen von der Art unseres Falles als ein völliges Versagen des gesamten Knochenmarks auffassen und nicht als ein alleiniges Versagen des erythropoetischen Systems. Das hat schon *Frank* 1916 erkannt, als er den Ausgangspunkt in das Knochenmark

verlegte. Er sieht in dieser Störung eine Marktoxikose, die zuerst Leukozyten und Thrombocyten schädigt. Später können dann alle Arten von Markzellen im gleichen Maße vernichtet werden. Für solche Bilder schuf *Frank* die Bezeichnung „hämorrhagische Aleukie“ bzw. „Panmyelophthise“.

Das Hauptargument, die Hämosiderose, auf die die Anhänger der hämolytischen Entstehungsart besonderen Wert legen, wird weder von *Eppinger* noch von *Frank* anerkannt. *Frank* meint „die Hämosiderose könne ebenso wie die von *Eppinger* nachgewiesene starke Eisenausscheidung durch den Harn darauf beruhen, daß das Eisen infolge Sistierens der Erythroblastik nicht mehr zur Synthese des Hämoglobins verwendet würde“. In unserem Fall fehlte eine Hämosiderose von Leber und Milz und Knochenmark. Obwohl die Bedingungen der Blutschlackenablagerung in manchen Blutkrankheiten undurchsichtig und auch das Fehlen der Blutpigmentansammlungen nicht eindeutig sind, spricht letzteres doch für einen Mangel an pathologischen Blutzerfall in der Blutbahn und entspricht eher den reinen Formen einer Knochenmarksinsuffizienz. Für diese sprechen aber immer, wie in unserem Falle, am deutlichsten die Zeichen völliger Regenerationsunfähigkeit, wie der Mangel an Jugendformen im strömenden Blut, an Reticulocyten, Erythroblasten usw.

Ullrich unterscheidet unter Berücksichtigung des Alters, der konstitutionellen Veranlagung und des Krankheitsverlaufes klinisch und pathologisch-anatomisch zwischen aplastischer Anämie, Aleukie und Panmyelophthise, indem er sagt „ein aregeneratorisches Bild kann sowohl in einer erbkonstitutionellen Leistungsschwäche der blutbildenden Organe als auch in einer Brachlegung normaler Markfunktion durch exogene Noxen begründet sein. Die Bezeichnung „aplastische Anämie“ (für ersteren) und Aleukia haemorrhagica (für letzteren Fall) sollen zur Unterscheidung der beiden Pathogenesen dienen und nicht als Synonyma gebraucht werden“. Für die Diagnose Panmyelophthise verlangt er eine pathologisch-anatomische Bestätigung.

Es erscheint uns sehr schwierig, eine solche Unterscheidung im Sinne *Ullrichs* aufrechtzuerhalten. Es liegt nahe, anzunehmen, daß alle Individuen, die an einem solchen Leiden erkranken, immer eine konstitutionelle Schwäche ihres blutbildenden Systems besitzen. Wir wissen, daß die Belegschaft einer Druckerei, die in gleichem Maße der schädigenden Einwirkung der Benzol- oder Xyoldämpfe ausgesetzt ist, fast alle einen gewissen Grad einer Blutbildveränderung aufweisen, daß jedoch nur in einer geringen Zahl von ihr sich das Bild einer völligen Knochenmarksinsuffizienz entwickelt. Hierbei handelt es sich entweder um eine konstitutionelle oder erworbene Minderwertigkeit des hämopoetischen Systems. Man kann aber kaum annehmen, daß ein Erlöschen einer Funktion eines Systems vor sich geht, ohne daß das physiologische Geschehen, sei es durch schwere biologische, physikalische oder chemische Einwirkungen gestört worden ist.

Im Zusammenhang damit können wir für unseren Fall annehmen, daß das Kind eine gewisse konstitutionelle Schwäche des hämatopoetischen Systems besaß, wofür der schleichende Beginn der Krankheit sprechen könnte, und als exogenes Moment könnte das für die Wurmkur gebrauchte Mittel hinzugekommen sein. Leider konnten wir die chemische Zusammensetzung des Mittels nicht in Erfahrung bringen; in der Literatur fanden wir keinen Anhaltspunkt für die Annahme, daß irgendein Wurmabtriebungsmittel solche Wirkungen zeigen kann wie wir sie in unserem Fall gesehen haben.

Zusammenfassung.

An Hand eines Falles von totalem Versagen des Knochenmarks bei einem erst 2jährigen Kinde, der der Klinik große diagnostische Schwierigkeit machte, wurde eine Übersicht aller bisher einschlägigen Fälle gegeben. Von den 40 Fällen, die unter den verschiedensten Bezeichnungen beschrieben worden sind, konnten wir nur 9 unter Berücksichtigung des klinischen Bildes *und* des Sektionsergebnisses in das von *Ehrlich* zuerst beschriebene Krankheitsbild einer aplastischen Anämie einordnen. Alle diese Fälle aber sind Ausdruck einer alle drei Stämme von myelogenen Blutkörpern betreffenden schweren Schädigung. Wir glauben indessen, daß es sich nicht empfiehlt, diese Fälle als aplastische Anämie, aregenerative Anämie oder als hämorrhagische Aleukie zu bezeichnen, denn diese Namen entsprechen nicht dem Bild einer totalen Knochenmarkinsuffizienz, vielmehr entspricht jeder dieser Namen einem Sonderfall von Knochenmarksschädigung.

In Parallel zu der Agranulocytose, die einen alleinigen Schwund der Granulocyten im Blut und im Knochenmark darstellt, halten wir es für richtiger, die Bezeichnung Erythrophthise bzw. aplastische Anämie für den unheilbaren Schwund der Erythrocyten bzw. für die Vernichtung des erythropoetischen Apparates zu wählen.

Hämorrhagische Aleukie (*Frank*) ist die richtige Bezeichnung für die Fälle, die mit einem Granulocyten- und Thrombocytenschwund einhergehen.

Für die Fälle, die durch einen Schwund sämtlicher Knochenmarks-elemente gekennzeichnet sind, erscheint uns für die Klinik die Bezeichnung „Insufficiencia myelopathica“ am besten.

Für solche derartige Fälle, die darnach bei der Sektion einen völligen Schwund des Knochenmarksgewebes, wie hier beschrieben, zeigen, wird die *Panmyelophthise* (*Frank*) eine gute Bezeichnung bleiben.

Für die Pathogenese kommt ein Zusammenwirken einer konstitutionellen Schwäche des Blutbildungsvermögens mit exogener Schädigung in Betracht; in unserem Fall hat die Rolle der letzteren möglicherweise eine nicht ärztliche Anwendung von Wurmabtriebungsmitteln gespielt.

Schrifttum.

Sammelwerke und Übersichtsreferate.

Baar u. Stransky: Klinische Hämatologie des Kindesalters. Berlin u. Wien: Franz Deuticke 1928. — *Frank-Schittenhelm:* Die Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. Berlin: Julius Springer 1925. — *Naegele:* Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 5. Aufl. Berlin: Julius Springer 1931.

Kasuistik.

Abraham: Arch. Kinderheilk. **90**, 161 (1930). — *Acuna:* Zit. nach *Hirschfeld*. — *Apitz:* Zbl. Path. **58** (1933). — *Baar:* Jb. Kinderheilk. **104**, 1 (1924). — *Babonneix u. Tixier:* Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **35** (1913). — *Baisch:* Z. Kinderheilk. **45**, 514 (1928). — *Bessau:* Mschr. Kinderheilk. **46**, 86 (1930). — *Benecke:* Fol. haemat. (Lpz.) **21** (1917). — *Birk:* Münch. med. Wschr. **1930 I**, 575. — *Bock u. Weide:* Fol. haemat. (Lpz.) **42**, 7. — *Brogsitter u. v. Kreß:* Virchows Arch. **276**, 768 (1930). — *Cabot:* Boston med. J. **1927**, No 197. — *De Capua:* Ref. Zbl. Kinderheilk. **24** (1930). — *De Guglielmo:* Le porpore emorragiche 1926. — *De Oliveira, Guilherme:* Virchows Arch. **292** (1934). — *Dorothey, H., M. D. Andersen:* Amer. J. Path. **10**, No 1 (1934). — *Engel:* Z. klin. Med. **40**, 17—23 (1900). — *Ehrlich:* Ann. Charité **13**, 300 (1888). — *Faßreiner:* Z. Kinderheilk. **55**, 396 (1933). — *Hamilton, Alice:* Arch. Path. a. Labor. Med. **2** (1931). — *Henschen u. Jezler:* Z. klin. Med. **128**, H. 4 (1935). — *Heubner:* Fol. haemat. (Lpz.) **1915**, 347—367. — *Hirschfeld:* Fol. haemat. (Lpz.) **12**. — *Berl. klin. Wschr.* **1906 I**, 545—548. — *Hönig:* Z. Kinderheilk. **53**, 580 (1932). — *Kaznelson:* Verh. dtsch. Kongr. inn. Med. **34** (1922). — *Kleinschmidt:* Jb. Kinderheilk. **81**, 1 (1915). — *Larrébel:* Amer. J. med. Sci. **142**, 57 (1911). — *Lindquist:* Mschr. Kinderheilk. **55** (1933). — *Macera, de Fari, Messina u. Vaquez:* Ref. Zbl. Kinderheilk. **1934**. — *Marquezy u. Flandrin:* Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **3**, 47 (1931). — *Morquio et Volpe:* Rev. franç. Pédiatr. **9**, Nr 2 (1933). — *Muir:* Brit. med. J. **1900**, Nr 2, 909—911. — *Nußbaum:* Amer. J. Dis. Childr. **43**, 389 (1932). — *Osato, Haschimoto u. Takigawa:* Fol. haemat. (Lpz.) **53**, H. 1, 42 (1935). — *Pappenheim:* Fol. haemat. (Lpz.) **22**, 149—170. — *Parkes Weber:* Fol. haemat. (Lpz.) **19**, 15 (1915). — *Parkes, Weber u. Weißwange:* Dtsch. Arch. klin. Med. **176**, H. 4, 422 (1934). — *Petrone:* Zit. nach Heubner. — *Riemschneider:* Münch. med. Wschr. **1933 II**, 1996. — *Rindfleisch:* Zit. nach Birk. — *Rupillus:* Jb. Kinderheilk. N. F. **143** (1934). — *Seiler:* Dtsch. Arch. klin. Med. **177**, H. 2 170, (1935). — *Senator:* Z. klin. Med. **54** 1 (1904). — *Steinberg:* Ref. Zbl. Kinderheilk. **1934**, 95. — *Thomson, Richter u. Elsall:* Amer. J. med. Sci. **187**, 77—88 (1934). — *Türk:* Wien. klin. Wschr. **1907 I**, 157. — *Uffenheimer:* Mschr. Kinderheilk. **46** (1930). — *Ullrich:* Z. Kinderheilk. **53** (1932). — *van Schoonhoven, van Beurden:* Fol. haemat. (Lpz.) **53**, H. 2 (1935). — *von Möllendorf:* Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Berlin: Julius Springer 1927. — *Wohlgwill:* Versl. Nordwestdtch. Ges. inn. Med. Januar 1932. — *Zanaty:* Virchows Arch. **294** (1934).