

Aus dem Schweizer Forschungsinstitut für Tuberkulose in Davos
(Direktor: Prof. W. BERBLINGER).

Der Morbus haemolyticus der Neugeborenen*.

Von

W. BERBLINGER.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 27. August 1951.)

Der Morbus haemolyticus der Neugeborenen oder die kongenitalen hämolytischen Anämien umfassen die Erythroblastosen, welche bei Feten und bei Neugeborenen zusammen mit Icterus familiaris gravis oder mit Hydrops congenitus oder allein mit schwerer Anämie vorkommen. Unter Erythroblastosen oder Erythroleukoblastosen versteht man ungewöhnlich starke und ausgedehnte extramedulläre Blutbildungsherde, Wucherungen von erythroblastischen und auch myeloischem Gewebe, besonders in der Leber, in der Milz, in Lymphknoten, im Nierenbeckenbindegewebe. Die Bezeichnung Erythroleukoblastosen stammt von RAUTMANN (1912). Die Wucherungen blutbildenden Gewebes unterscheiden sich von der physiologischen extramedullären Blutbildung zur Fetalzeit wie bei der Geburt durch die Ausbreitung und örtliche Ausdehnung, aber auch dadurch, daß sie *mit schwerer Anämie* verbunden sind.

Der Icterus gravis bei Neonaten, nicht identisch mit der physiologischen Gelbsucht des Neugeborenen, ist nach v. GIERKE (1921) die extrauterine Manifestation der Erythroleukoblastosen. Die Krämpfe beim Kernikterus sind Folge einer cerebralen Zirkulationsstörung, verursacht durch eine Konglutation der Erythrocyten in den kleinen Arterien und in den Capillaren. Schon zur Intrauterinzeit kann ein Hautikterus vorhanden sein, ebenso Bilirubinurie und grünes Fruchtwasser. Auch die Lebernekrosen sind als Folge einer Zusammenballung der roten Blutkörper mit anschließender Durchblutungsstörung aufgefaßt worden. Bisher rechnete man beim Icterus gravis mit einer Mortalität von 80 %, fand bei erythroblastischer Anämie 60—80 % Letalität; der Hydrops congenitus sollte immer tödlich verlaufen. Allen diesen Formen des Morbus haemolyticus ist eine Hepato-Splenomegalie gemeinsam. Als Grundlage der Vergrößerung von Leber und Milz hat SCHRIDDE (1910) die schon erwähnten Herdbildungen von Megaloblasten, Normoblasten und Erythroblasten wie von unreifen Myeloblasten und Promyelocyten nachgewiesen. Wodurch es zu solchen Wucherungen von blutbildendem Gewebe bei Feten und auch bei Neugeborenen über den Geburtstermin hinaus kommt, blieb bis vor wenigen Jahren unaufgeklärt. Für die angeborene Wassersucht, die schwere Gelbsucht und die Anämie vermutete

* Herrn Prof. Dr. R. RÖSSLE zum 75. Geburtstag gewidmet.

MELLINGHOFF eine gemeinsame Ätiologie, ihm wie anderen war es aufgefallen, daß von den Nachkommen *eines* Elternpaares die einen an Icterus gravis mit Erythroblastose, die anderen an Hydrops congenitus mit Erythroleukoblastose gestorben waren. Bei der Embryopathia diaabetica der Neugeborenen diabetischer Mütter sind Hydrops congenitus und Erythroblastose nicht mit Anämie verbunden (KLOOS). Endgültige ätiologische Aufklärung der unter dem Namen Morbus haemolyticus neonatorum zusammengefaßten Krankheitsbilder brachten die Arbeiten von LEVINE und seinen Mitarbeitern, nachdem 1940 LANDSTEINER und WIENER im Blut des Menschen den Rhesusfaktor entdeckt hatten. Als Krankheitsursache wurde der Rhesusfaktor erkannt, in einigen Fällen auch weitere Rh-Hr-Faktoren und schließlich die A-B-0-Blutgruppe. Die Literatur hierüber enthält die Arbeit von GRUMBACH und GASSE, in welcher über 9 Fälle von heterospezifischen Schwangerschaften berichtet wird bei A-B-0-Inkompatibilität mit dem klinischen Bild des Morbus haemolyticus der Neugeborenen und die Monographie von WIENER und WEXLER, die bei Thieme 1950 in deutscher Übersetzung erschienen ist. Als besonders wichtig wird in dieser Schrift die Therapie der fetalen Erythroleukoblastosis behandelt. Hämolytische Anämien bedingt durch Rhesuskomplikationen sind nicht häufig; nach HALBRECHT fallen auf 10000 Geburten 9 Neugeborene mit Rhesus-bedingter fetaler Erythroblastosis. Beobachtungen von fetaler Erythroleukoblastosen sind einstweilen noch von Interesse und wegen der ernsten Prognose ärztlich wichtig. Innerhalb relativ kurzer Zeit konnte ich Zwillingsteten und bald nach der Geburt gestorbene Kinder sezieren, bei welchen stets eine Erythroleukoblastose festzustellen war.

1. Bei einer 28 cm langen, männlichen Gemini, welche intrauterin abgestorben waren (S. 103, 104/49) fand ich zusammen mit ausgesprochenem Hydrops sowohl in der vergrößerten Milz wie in der großen Leber umfangreiche Erythroleukoblastenlager. An den Placenten waren außer Thromben in den intervillösen Räumen keine besonderen Veränderungen nachzuweisen.

Die umfangreichen Blutzellenlager in der Leber und die Ergüsse in den Körperhöhlen wie die Ödeme bei beiden intrauterin abgestorbenen Früchten erlauben die Diagnose Hydrops congenitus mit fetaler Erythroleukoblastose. Die hämolytische Anämie führte zum Fruchttod.

Das 1. Kind der Eltern starb 5 Tage nach der Geburt an Icterus gravis. Von den Eltern ist der Vater Rh-positiv, die Mutter rh-negativ. Gegenwärtig ist die Mutter gravide im 8. Monat. Auffällig ist, daß sich bereits beim 1. Kind als Folge der Unverträglichkeit der Rhesusfaktoren ein Icterus gravis entwickelt hatte¹.

2. Bei einer 11 Tage nach der Geburt gestorbenen Neonata hatten sich bald nach der Geburt bedrohliche Blutungen aus der Nase wie aus dem Darm (Rectum)

¹ Diese Angaben verdanke ich der Liebenswürdigkeit von Herrn Dr. SCHARPLATZ, Chefarzt am Kantonalen Frauenspital in Chur.

eingestellt. Klinisch vermutete man eine Sepsis. Bei der Autopsie (S. 49/50) konnte eine Nabelinfektion ausgeschlossen werden. Milz und Leber waren deutlich vergrößert. Im Magen reichlich Blut, Blutfarbstoff verändert durch die Magensalzsäure. Geringe frische subpiale Blutungen über dem linken Occipitallappen, auch infratentorielle bei kleinen EinrisSEN in dem Tentorium. In der Leber sind neben erheblichen Blutungen und Nekrosen im Bereich der Capillarwände wie im interstitiellen Bindegewebe große Herde von Erythroblasten, kleinere von Myeloblasten zu erkennen. Ein Teil der Ganglienzellen am Boden des 4. Ventrikels zeigt eine

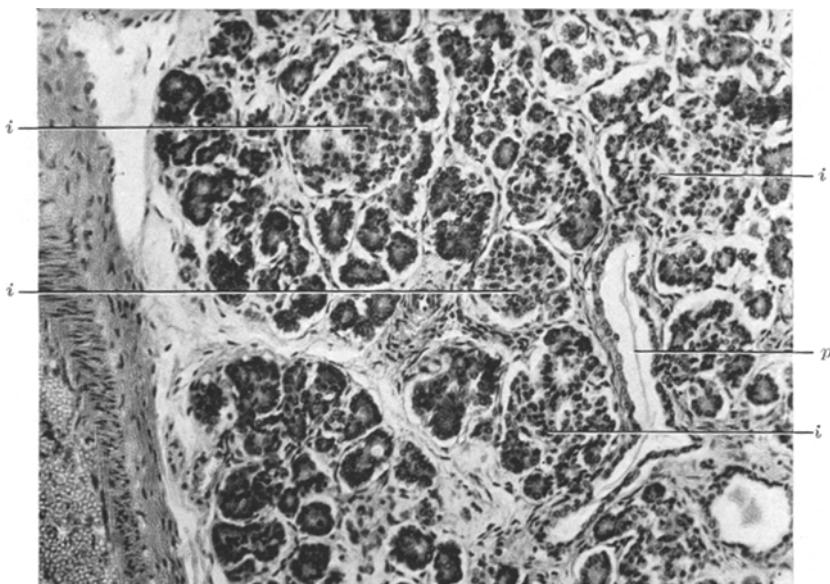


Abb. 1. Viele, verschieden große Inseln (i) in einem Gesichtsfeld. Außerdem Stück des Ductus pancreaticus (p) zu sehen. Fall 2, S. 49/50. Hämatoxylin-Eosin. 11 Tage altes Mädchen.

Auflösung der paranucleären chromatischen Substanz. Die 3 Zonen der Nebennierenrinde sind erhalten, in ihr finden sich aber Nekrosen. Im Pankreas sind viele, nahe beieinanderliegende größere und kleinere LANGERHANSSCHE Inseln zu sehen (Abb. 1). Mit der Methode von GROS-SCHULTZE nach FERNERS Vorgehen untersucht, bestehen die Inseln zum Teil nur aus Silberzellen (A-Zellen) oder diese bilden die Peripherie der Inseln bei kleinem Zentrum aus silberfreien Epithelien (B-Zellen) (Abb. 2 und 3).

Das sezirierte Kind ist das erste aus dieser Ehe, das Blut der Mutter soll Rh-positiv gewesen sein. Es ist deshalb nicht wahrscheinlich, daß die Leberschädigung mit Blutungen, daß die Schleimhautblutungen Ausdruck einer Rhesusunverträglichkeit sind. Immerhin erinnern die Blutbildungsherde in der Leber an die Erythroblastose des Neugeborenen und die Nekrosen könnten aus einer Konglutation der Erythrocyten des Kindes und dadurch bewirkte Zirkulationsstörungen erklärt werden. Die Placenta war nach der Geburt beseitigt worden, also nicht zu

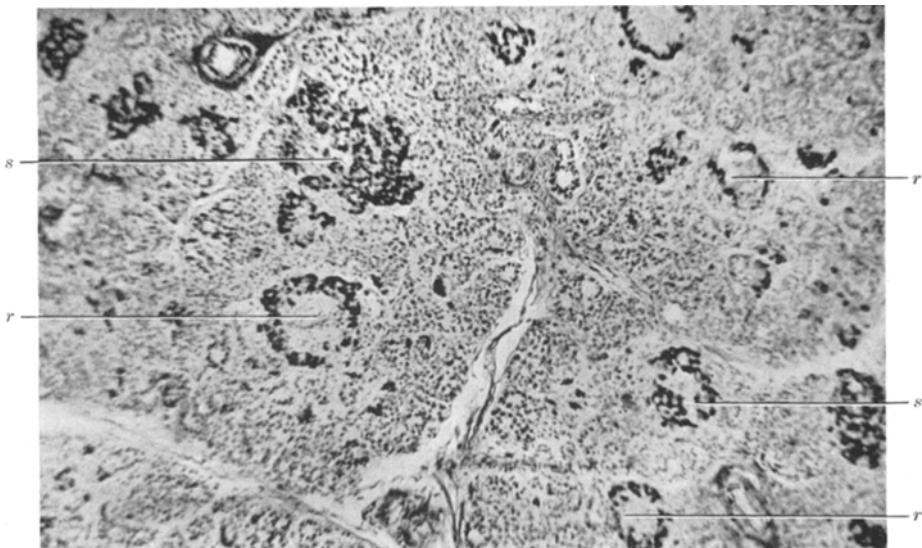


Abb. 2. Pankreas. Darstellung der Inseln mit der Methode nach GROS-SCHULTZE. Silberzellen (s) schwarz. Im Zentrum der Inseln reife (r) Epithelien. Fall 2, S. 49/50, 11 Tage altes Mädchen. Obj. 16 mm, Oc. 8.

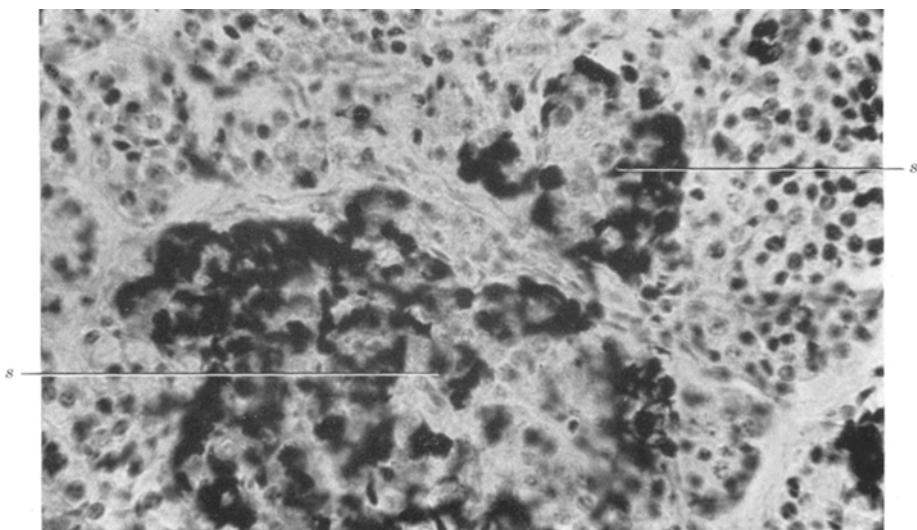


Abb. 3. Starke Vergrößerung. In den Inseln die Silberzellen (s) quantitativ vorherrschend. Fall 2, S. 49/50, 11 Tage altes Mädchen. Obj. 6 a. Oc. 8.

untersuchen. Wenn es wie gesagt fraglich ist, ob die bei den Neugeborenen festgestellten geweblichen Veränderungen in den Formenkreis des Morbus haemolyticus gehören, so habe ich die Beobachtung *absichtlich* doch

näher beschrieben, vornehmlich wegen der Befunde am Pankreas, auf deren Deutung ich später zusammenhängend zu sprechen kommen werde.

3. In dem folgenden Fall standen mir nur Gehirn und die Leber mit den großen Gallengängen zur histologischen Untersuchung zur Verfügung. Das männliche Kind (E 1246/50) starb 4 Tage nach der Geburt. Es war 4 Wochen vor dem Geburtstermin geboren. Wegen des schweren Ikterus vermutete der Arzt eine Atresie der großen Gallengänge, die sich jedoch bei der anatomischen Untersuchung als völlig wegsam erwiesen. Fast alle Ganglienzellen am Boden des 4. Ventrikels, teilweise auch im Bereich der großen Stammganglien zeigen schwere degenerative Veränderungen, vollständige Auflösung der Tigroids substanz, Kernverlagerung, Kernpyknose und mitunter Grünfärbung durch Imbibition mit Bilirubin. Subependymal stößt man auch auf kleine Erweichungsherde. In der Leber des vorzeitig geborenen Kindes liegen im Bereich der Sternzellen sehr große Erythroblastenhaufen und finden sich *Gallethromben*.

Sicher entspricht der geschilderte Fall einem Icterus gravis mit Erythroblastose. Bei der Mutter der Frühgeburt waren 3 normale Schwangerschaften vorausgegangen. Bei der Untersuchung des Vaters erwies sich dieser als Rh-positiv, die Mutter war dagegen rh-negativ und hatte im Blut reichlich Rh-Antikörper¹.

Auf den Kernikterus des Neugeborenen hat ORTH zuerst aufmerksam gemacht. Wenn man sich früher lange nicht darüber einigen konnte, ob der Gallefarbstoff erst nachträglich geschädigte Ganglienzellen durchtränkt, oder ob durch das abgelagerte Bilirubin die Zellschädigung bewirkt wird, so wissen wir jetzt, daß die degenerative Ganglienzellenveränderung das Primäre ist und ausgelöst wird durch eine Durchblutungsstörung in bestimmten Hirnbezirken. Die Rhesusantikörper verankern sich an den Rh₀-positiven Erythrocyten und diese ballen sich in den Capillaren zusammen. So kommt es zu kleinen herdförmigen Ischämien. Die Krämpfe beim Kernikterus sind genügend erklärt.

4a und b. Hier muß ich die makroskopischen und mikroskopischen Befunde ausführlicher wiedergeben, die bei Kind und Mutter zu erheben waren.

4a. Das weibliche Kind wurde 6 Wochen vor dem physiologischen Geburts termin wegen Placenta praevia durch Sectio caesarea entwickelt. Es starb nach wenigen schwachen Atemzügen. Bei der Autopsie waren die Lungen fast völlig luftleer. Die Kindsleiche wog 2850 g, war 43,5 cm lang. An allen Extremitäten waren Ödeme vorhanden. Die große Milz wog 30 g, die vergrößerte Leber 185 g (S. 105/49). Pathologisch-anatomische Diagnose: Hydrops congenitus. Ascites. Hepato-Splenomegalie. Erythroleukoblastosis foetalis. Hämosiderose der Leber. Allgemeine Anämie. Fast totale Atelektase der Lungen. Zeichen mangelnder Kindsreife.

¹ Diese Angaben über die Rhesusfaktorenbestimmung verdanke ich Herrn Dr. STEINER in Thusis, in dessen Spital von meinem Assistenten oder von mir die Sektionen ausgeführt worden waren, die unter den Nummern 2, 3, 4a, 4b und 5 beschrieben sind. Die Rhesusfaktorbestimmungen sind im Hygiene-Institut Zürich vorgenommen worden; ich verwende dessen Mitteilungen im Einverständnis mit Dr. STEINER.

Mikroskopisch sind im Zusammenhang mit den Endothelien der Pfortadercapillaren große Erythroblastenlager zu sehen, kleinere aus Myeloblasten. Ähnliche Wucherungen aus hämato-poetischem Gewebe finden sich in der Milzpulpa, im Myokard um die Blutgefäße, im Lungenbindegewebe und im Nebennierenmark. Die Leberepithelien sind reich an Hämosiderin, fast fettfrei. In der Milzpulpa nur wenig Eisen. An den Nebennieren weder im Bereich der Rinde noch des Marks Atrophien, partieller Lipoidschwund in der Rinde. Im Knochenmark Normoblasten, Erythroblasten, Megakaryocyten und vorherrschend Myeloblasten und Promyelocyten.

Der gesamte anatomische Befund entspricht dem eines Hydrops congenitus mit fetaler Erythroleukoblastosis.

Pankreas. Die Inseln sehr zahlreich (Abb. 4) und an Größe wechselnd. Die zentralen Epithelien der Inseln bestehen aus hellen Zellen, die meist nicht versilberbar sind. Groß ist die Zahl der Silberzellen. Viele Inseln bestehen nur aus solchen. Die Silbergranula sind teilweise feinkörnig, teilweise stark verklumpt (Abb. 5). Blutbildungsherde im parapankreatischen Bindegewebe.

An der Placenta weisen die Zotten meist nur das syncytiale Epithel auf, öfters ist diese Deckschichte unterbrochen durch eine fibrinoide Substanz. Hyalin-fibrinoide Abscheidungen enthält auch das Zottenstroma. In diesem keine Hämorrhagien. Im Syncytium Proliferationsfelder. Zottengefäße, Nabelarterien und Nabelvene nicht verändert, keine Sproßbildungen an den Capillaren.

Die Mutter des als 3. Kind durch Kaiserschnitt entwickelten unmittelbar post partum gestorbenen Mädchens starb 10 Tage nach dem Kaiserschnitt.

4b. Vom 7. Graviditätsmonat an hatte die Mutter Ödeme an den Beinen und Oligurie. Wegen Anämie wurden wiederholt Bluttransfusionen mit Blut von Rh₀-positiven Spendern vorgenommen. Zuletzt bestand eine schwere Anämie mit 30% Hämoglobin bei 2760000 Erythrocyten und 0,67 Färbeindex. Das Blut des Vaters war Rh₀-positiv, das Blut der Rh₀-negativen Mutter enthielt 4 Agglutinine, 16 Glutinine. Der Blutdruck betrug bei der 20jährigen III para 145: 90 mm Hg. Reststickstoff im Blut 141 mg-%, schließlich 205 mg-%. Zuletzt war die Kranke komatos. Sektionsbefund (S. 108/49): Hochgradiges Nierenödem. Nicht diffuse interstitielle Nephritis. Hirnödem. Geringe linksseitige Herzhypertrophie. Funktioneller Index des Herzens: 0,406. Hochgradige Anämie aller Organe. Status nach cervicalem Kaiserschnitt. Uterus puerperalis. Corpus luteum graviditatis im rechten Ovarium. Schwangerschaftshyperplasie der Hypophyse, Thyreoidea, Nebennieren.

Histologische Untersuchung. Feintropfige Verfettung der Leberepithelien. Sternzellen sehr groß, aufgequollen, an einzelnen Capillarendothelien Blutzellenbildung, Megaloblasten, Myeloblasten. Kein eisenhaltiges Pigment in den Leberepithelien, dagegen reichlich in den Reticulumzellen und Sinusendothelien der Milz. Konglutierte Erythrocyten in Milzvenen und in den Sinus. An den Nieren sind die Glomeruluscapillaren meist wenig gefüllt, hyperämisch die intertubulären Capillaren. Im Kapselraum Erythrocyten, diese teilweise zusammengeballt. Die Epithelien der Hauptstücke aufgequollen, bisweilen zerfallen. In den Kanälchen Eiweißmassen, Erythrocyten und Hämoglobincylinder. Zwischen den Kanälchen Cholesterinablagerung und Herde aus eosinophil granulierten Leukocyten wie aus Lymphocyten bestehend (Abb. 6). Diese intertubulären entzündlichen Infiltrate sind im Mark umfangreicher als in der Nierenrinde. Keine Intimagramulome an den Blutgefäßen. In der Adenohypophyse zahlreiche basophile Epithelien, eosinophile und

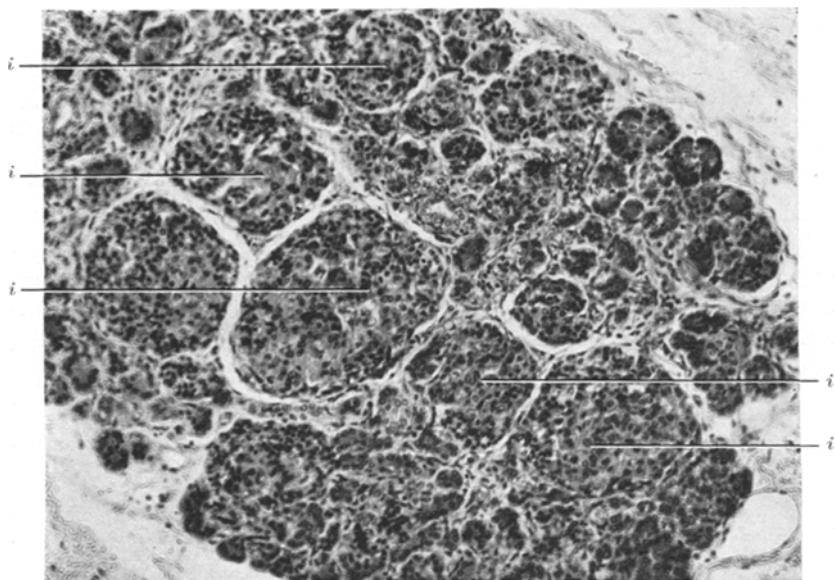


Abb. 4. Sehr viele Inseln (i) von wechselnder Größe. Keine degenerative Veränderung an den Inselepithelien. Fall 4a, S. 105/49, weibliche Frühgeburt. Hämatoxylin-Eosin.

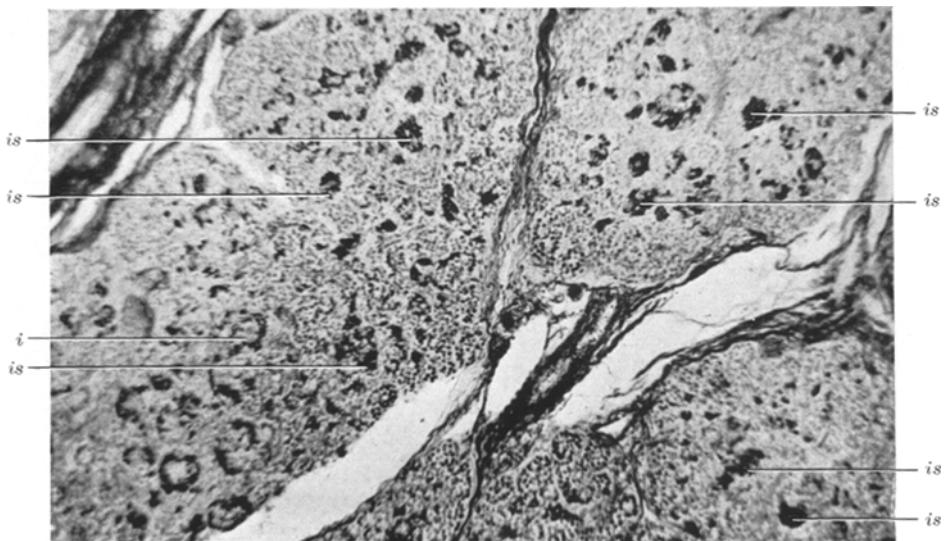


Abb. 5. Darstellung der Inseln nach der Methode von GROS-SCHULTZE. In den Inseln (i) die Silberzellen (is) vorherrschend. Fall 4a, S. 105/49, weibliche Frühgeburt.
Obj. 16 mm, Oc. 8.

Schwangerschaftszellen, die Capillaren wenig gefüllt. Keine Nekrosen im Hirnanhang. Im Pankreas vor allem große Inseln bei reichlicher Inselzahl. Im Zentrum der Inseln helle Zellen, die bei der Imprägnation mit Silbersalzen — Methode GROS-SCHULTZE — keine Granula enthalten. Die Elemente der Inselperipherie sind ausschließlich Silberzellen, zum Teil mit verklumpten Granula. Die hypertrofischen Inseln bestehen ausschließlich aus A-Zellen, Silberzellen FERNERS (Abb. 7).

Die Mutter erlag der schweren posthämorrhagischen Anämie zusammen mit einer Niereninsuffizienz. Nach dem geweblichen Bild der Leber muß auch an eine anaphylaktische Schockwirkung gedacht werden durch die wiederholten Transfusionen von Blut Rh₀-positiver Spender. Übrigens wäre hier noch zu erwähnen, daß die Frau im Kindesalter schon einmal im Anschluß an eine schwere Angina eine Bluttransfusion erhalten hatte. Näheres ist darüber nicht bekannt.

Eine interstitielle Nephritis mit Oligurie oder Anurie kennt man bei Transfusionszwischenfällen mit Hämolyse (SPÜHLER). Bei der herdförmigen interstitiellen Nephritis besteht geringe Albuminurie, der Harn enthält Leukocyten und Erythrocyten. Durch das starke Nierenödem wird die Nierentätigkeit gestört, mit zunehmender Niereninsuffizienz erhöht sich im Blut der Reststickstoff.

An den Schluß dieser anatomischen Beschreibung setze ich noch den Sektionsbefund, der früher, beim 1. Kind der Mutter erhoben werden konnte.

5. Bei der Autopsie des bald nach der Geburt gestorbenen männlichen Kindes (S. 25/48) fand ich eine Tentoriumruptur mit infratentorieller Blutung. Die nachträgliche Untersuchung der Leber ergab, daß nicht nur die extramedullären Blutbildungsherde vorliegen, sondern Wucherungen von erythroblastischem Gewebe, und zwar auch im Bereich des interstitiellen Bindegewebes.

Andere Organe wurden damals nicht histologisch untersucht, ich kann aber retrospektiv sagen, daß wohl ein leichter Grad von Erythroleukoblastose vorgelegen hat.

Der Morbus haemolyticus, verursacht durch Rhesusfaktor-Inkompatibilität offenbart sich erst an den Früchten der späteren Schwangerschaften, im allgemeinen nicht am 1. Kind. Wie oben erwähnt, hatte die Mutter schon vor Jahren eine Bluttransfusion erhalten, sie konnte also, wenn es sich damals um Blut eines Rh₀-positiven Spenders handelte, bereits vor der 1. Konzeption sensibilisiert gewesen sein, gegen die Erythrocyten der Frucht gerichtete Antikörper haben. Sicher hat PACHE darin recht, daß die Erythroleukoblastosis mit weiteren Graviditäten an Schwere zunimmt, und daß die Kinder mit einer solchen Erythroleukoblastose dann tot geboren werden. Zur besseren Übersicht über die Zusammenhänge füge ich den *Stammbaum* der 3 Kinder hier ein. Er zeigt, daß ein weiteres Kind tot geboren wurde, mit Mißbildungen behaftet war. Eine Autopsie unterblieb leider.

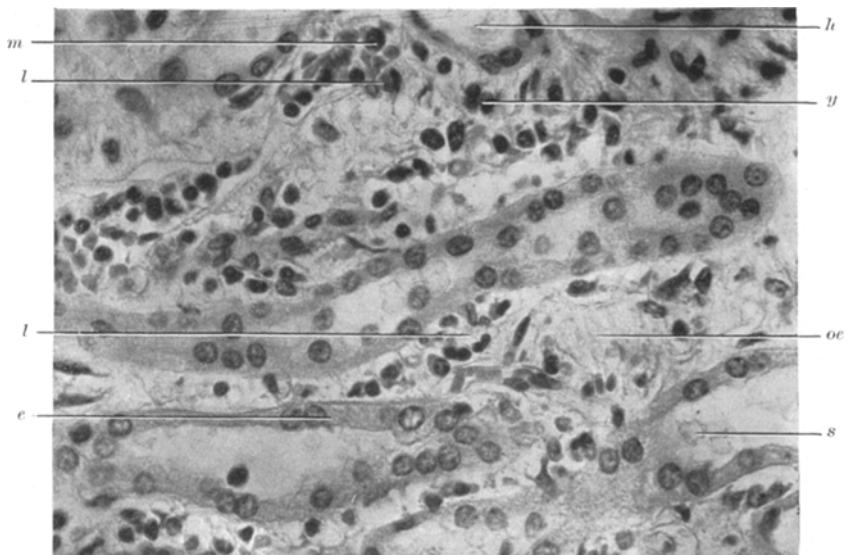


Abb. 6. Interstitielle hämatogene Nephritis. Rinden-Markgrenze, Erythrocytenschatten (*s*) und Hämoglobinkugeln (*h*) in den geraden Harnkanälchen, deren Epithelien geschwollen (*e*). Interstitielles Ödem (*oe*). Exsudatzellen: Leukocyten (*l*) eosinophil granuliert, Lymphocyten (*y*) und Monocyten (*m*). S. 108/49. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 420fach.

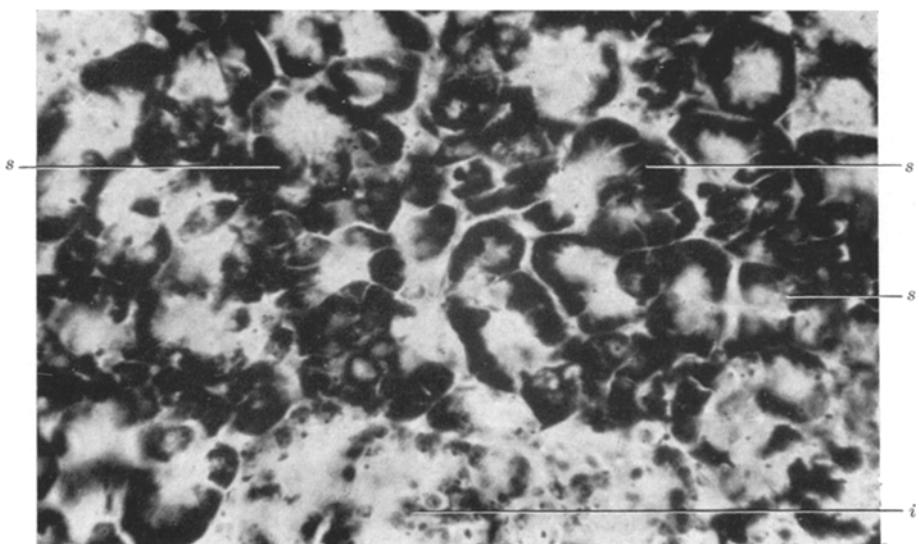
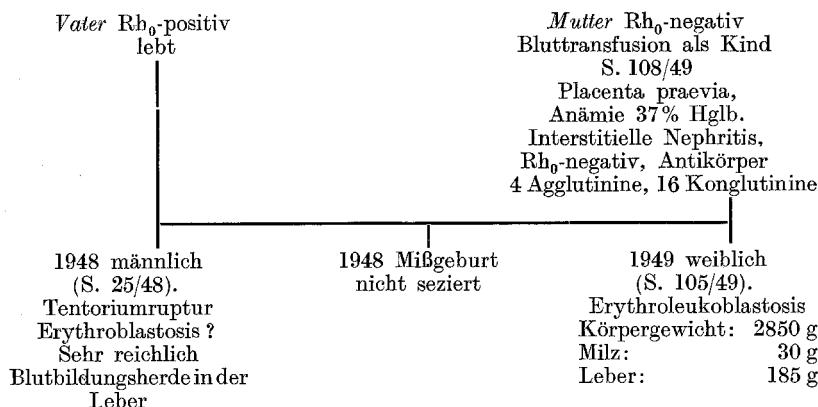


Abb. 7. Pankreas einer 20jährigen Frau am 10. Tage nach Sectio caesarea wegen Placenta praevia. Die Inseln (*i*) bestehen zur Hälfte aus Silberzellen (*s*), aus inaktiven Elementen. Methode GROS-SCHULTZE. Fall 4 b, S. 108/49. Obj. 6 a. Oc. 8. Periplan.

Bei den von mir gemachten und mitgeteilten Beobachtungen, welche Erythroleukoblastosen mit Icterus gravis, mit Hydrops, mit hämolytischer Anämie sind, wurden 4mal die Untersuchungen auf die Rhesus-



faktoren ausgeführt. Für den Fall 2 ist die Zugehörigkeit zur Erythroleukoblastose fraglich, für Fall 3 ganz sicher, obwohl hier der Rhesusfaktor nicht ermittelt wurde. Für Fall 4 und 5 gilt Vater Rh₀-positiv, Mutter Rh₀-negativ. Im Fall 1 erhielt ich von Herrn Dr. SCHARPLATZ in Chur die Nachricht, daß vor der vorzeitigen Geburt der Zwillinge die Blutuntersuchung der Eltern den Vater als Rh₀-positiv, die Mutter als Rh₀-negativ ergab. Die Rh₀-positiven Erythrocyten des Vaters führen auch beim Kind zur Bildung Rh₀-positiver Erythrocyten. Diese wirken als Antigene auf die Rh₀-negative Mutter und in deren Blut entstehen als Antikörper Agglutinine und Konglutinine. Man wirft immer noch die Frage auf, wie die Erythrocyten des Kindes aus dem fetalen Kreislauf in den mütterlichen Blutkreislauf hineingelangen. HELLMANN und HERTIG haben bei der Erythroleukoblastose Placentaveränderungen festgestellt, welche sie als Persistenz der LANGHANSSCHEN Zellschichte, als Epithelvacuolisierung und gefäßarmes Zottenstroma bezeichneten. Es mag sein, daß diese Veränderungen ausreichen, um Erythrocyten in die materne Blutbahn der Placenta übertragen lassen. Wie oben angegeben, habe ich Unterbrechungen des Zottensyncytiums durch fibrinoide Abscheidungen gefunden. Wenn man daran denkt, daß die Epithelien der Proliferationsfelder, die sog. placentaren Riesenzellen, häufig losgelöst werden und in den Lungencapillaren bei der Mutter aufgefunden werden können, so wird man schon verstehen, daß durch Diapedese ins Zottenstroma gelangte Erythrocyten auch in die intervillösen Räume eingeschwemmt werden, vielleicht sogar angesogen werden bei Druckschwankungen in diesen Bluträumen. Allerdings muß angenommen werden, daß entweder auf einmal viel kindliches Blut austritt oder daß über

längere Zeit dieses in geringeren Mengen dem mütterlichen Blut sich beimischt.

Die sich in diesem bildenden Antikörper haben den Charakter von Agglutininen und Konglutininen. Beide werden an Rh₀-positive Erythrocyten des Fetus fixiert. Die Konglutinine passieren die Placenta und bewirken in Gefäßbezirken der Frucht, z. B. in der Leber, im Gehirn, eine Zusammenballung der roten Blutkörper. Deren Folgen sind die bereits genannten Zirkulationsstörungen, die in der Leber zu Nekrosen, im Gehirn zu ischämischen Herden mit Ganglienzellenentartung führen. Auch hämolytische Wirkungen werden durch die Antikörper ausgeübt, es kommt zum Zerfall und zur Auflösung der Erythrocyten mit den klinischen Merkmalen einer hämolytischen Anämie. Manche schreiben diesen hämolytischen Effekt den Agglutininen zu. Die Symptome des Morbus haemolyticus sind damit erklärt, sowohl was den Ikterus, die Anämie wie die Zirkulationsstörungen und den Hydrops anbetrifft. Die Rhesusantikörper sind in der γ -Globulinfraktion des mütterlichen Serums enthalten. Da die Mutter (Fall 4—5) in ihrem Blut reichlich Antikörper besaß, da ihr Blut von Rh₀-positiven Spendern transfundiert wurde, so konnten diese Erythrocyten im Blut der Mutter konglutiniert und hämolysiert werden. Ob die komatösen Zustände von cerebralen Durchblutungsstörungen herrühren, will ich offen lassen, die Hämoglobincylinder in den Nieren sind nach dem oben Gesagten erklärt, ebenso gewisse anaphylaktische Symptome. Die Hämagglobuline, welche gegen Erythrocyten gerichtete Antikörper sind, können Schock und auch Hämoglobinurie auslösen (BERGER). Zweifellos lag ein „Transfusionszwischenfall“ vor, und die interstitielle Nephritis entspricht wie schon gesagt diesem. Ich erinnere nochmals an den sehr charakteristischen Leberbefund bei der Mutter, der durchaus auf eine stattgefundene Sensibilisierung hinweist. Bei Kindern mit Hydrops congenitus fand SALOMONSEN keinen höheren Hämosideringehalt der Leber als bei normalen Neugeborenen, auch konnte er in seinen Beobachtungen keine hochgradige Anämie feststellen. Daß die Hämosiderose erheblich sein kann, lehren meine Fälle von Erythroleukoblastose. Ist diese schwer, dann macht sich neben der Konglutininwirkung auch der hämolytische Effekt geltend. SALOMONSEN (1931) wie MELLINGHOFF (1940) konnten die Entstehung der Erythroleukoblastose, der Krankheitsgruppe Morbus haemolyticus nicht befriedigend erklären. MELLINGHOFF, welcher in seinem Bestreben, die Pathogenese verständlich zu machen nach ziemlich vielen Hypothesen greift, meint, die erythroleukastische Anämie entwickle sich erst post partum, intrauterin käme es bei den Feten nicht zum Blutzerfall. Dies ist mit der heutigen Kenntnis vom Morbus haemolyticus nicht gut vereinbar, denn die Rhesusantikörper gehen vom mütterlichen Blut in das der Frucht über und wirken dort auf deren Erythrocyten ein. Die Pathogenese

der Erythroblastosen ist jetzt ziemlich klar. Während man früher von einer angeborenen Fehlfunktion der Hämopoese (OTTO 1939) sprach oder von einer primären konstitutionellen Fehlanlage des hämatopoetischen Systems, von einer Keimanomalie oder dergleichen (MELLINGHOFF), ist jetzt eine Antikörperwirkung, angeregt durch Antigen rhesus positiver Erythrocyten die auslösende Ursache sowohl für den Hydrops foetalis wie für den Icterus gravis wie für die erythroblastische Anämie. Die Kennzeichen des Morbus haemolyticus der Neugeborenen mit Erythroblastose sind Milz- und Lebervergrößerung, Anämie, Gelbsucht, allgemeiner Hydrops und das Erhaltenbleiben der extramedullären Blutbildung über die Geburt hinaus. Bis zur Geburt überschreitet die Entwicklung der Blutbildungsherde sowohl an Umfang wie in der Ausdehnung auf verschiedene Organe bedeutend das physiologische Geschehen. Diese Erythroblastose ist am stärksten beim angeborenen Hydrops, geringer beim Icterus gravis familiaris und bei der angeborenen Anämie. Die Normoblasten und Myeloblasten im Blut der Neugeborenen mit Erythroleukoblastose kommen bei allen Formen des Morbus haemolyticus vor. Für meine Fälle habe ich keine Angaben über das Blutbild der Neonaten. Der Zerfall der Erythroblasten und Erythrocyten ist das Bestimmende für die angeborene Anämie. Die Wucherungen von blutbildendem Gewebe, welche die Erythroleukoblastose kennzeichnen, fasse ich als einen kompensatorischen Vorgang auf, als Regenerationsversuch zur Ausgleichung des Erythrocytenuntergangs. Auch FRESEN sieht offenbar in den abnorm großen und ungewöhnlich ausgebreiteten Blutbildungsherden bei der Erythroblastose „reaktive“ Vorgänge, er zählt die Erythroleukoblastosen zu den Erythrämien reaktiven Charakters, er schlägt statt des Namens Erythroblastose die Benennung kongenitale, hämolytische Anämie vor.

Man wird die Deutung, welche ich den Wucherungen aus blutbildendem Gewebe gab, stützen können, wenn bei denjenigen Fällen, welche durch Blutaustausch wenigstens vorübergehend gebessert wurden, die erythroblastischen Herde geringeren Umfang haben. Man wußte schon lange, daß bei der erythroblastischen Anämie diese durch Bluttransfusionen mitunter gebessert werden (HATTNER), daß Kinder mit Morbus haemolyticus dadurch am Leben erhalten werden konnten. Die Prognose hat sich ganz erheblich gebessert, seitdem man Entblutungstransfusionen vornimmt, nämlich an einer Fußvene Blut eines rhesusnegativen Spenders langsam injiziert, das Blut des Kindes durch Arteriotomie am Kinde entfernt. ROTTINGHUIS hat über 47 Fälle von Erythroleukoblastosen berichtet, 16 sind beobachtet in den Jahren 1942—1947 und 31 von 1947—1949. Von der 1. Gruppe starben 15 kurz vor oder nach der Geburt. Von der 2. Gruppe wurden von 17 Neugeborenen nur 2 älter als 2—3 Tage, 14 weitere Kinder sind mit Entblutungstransfusionen behan-

delt worden, 13 blieben danach am Leben, 1 Kind starb an Kernikterus kurz nach der genannten Behandlung. Bei dieser geht es nicht nur darum, die Sauerstoffträger im kindlichen Blut zu vermehren. Die mit dem Spenderblut eingebrachten Erythrocyten erhalten sich im Blut des Empfängers, was sich daran erkennen läßt, daß die Erythrocyten des behandelten Kindes nicht mehr durch die Rhesusantikörper konglutiniert oder aufgelöst werden. Das Hauptziel der Austauschtransfusionen ist die weitgehende Entfernung der Rhesusantikörper, der rhesuspositiven Erythrocyten, kurz der vollständige Ersatz des kindlichen Blutes. Bei allen Versuchen MELLINGHOFFS, die Pathogenese der Erythroleukoblastosen aufzuklären, ist er nur in einem Punkt der Lösung des Problems etwas nähergekommen, wenn er schreibt: „Man hat immer wieder bei Durchsicht des Schrifttums den Eindruck als sei der Aufenthalt im Mutterleibe für die Frucht das Unerträgliche“. Was den „Aufenthalt im Mutterleibe unerträglich“ macht wissen wir heute, nämlich die durch die Unverträglichkeit der Rhesusfaktoren entstandenen Rhesusantikörper und ihre Auswirkung vom mütterlichen Blut her auf die Erythrocyten der Frucht. Es ist ein sehr bedeutender Fortschritt in der Erkenntnis, den die Arbeiten von LEVINE und seinen *Mitarbeitern* brachten. Die Ursache der Erythroblastosis foetalis ist nun erkannt und so erkannt, daß darauf auch eine erfolgreiche Therapie aufgebaut werden konnte. Damit habe ich meine eigenen Beobachtungen von Morbus haemolyticus der Neugeborenen und die dabei erhobenen anatomischen Befunde genügend zu den neuen Erkenntnissen auf dem Gebiete der Blutgruppenforschung und speziell der Rhesusfaktoren in Beziehung gebracht.

Zum Schluß muß ich noch eingehen auf *das anatomische Bild des Pankreas*, das man bisher vielfach als charakteristisch für die Erythroblastosen, mit Anämie für den Hydrops congenitus angesehen hat, eine Ansicht, die ich nachfolgend richtigstellen möchte.

Im Jahre 1938 hat LIEBEGOTT angegeben, bei Neugeborenen mit Hydrops congenitus eine Hypertrophie der LANGERHANSSEN Inseln gefunden zu haben. Daraufhin wurde in der kausalen Pathogenese der Erythroleukoblastosen ein „Hyperinsulinismus“ als mitbestimmend angenommen, also eine gesteigerte Insulinwirkung. Bei 2 Neonaten, die 3 Tage alt geworden waren, fand BENECKE bei vermehrtem Glykogengehalt der Herzmuskelfasern und der Skelettmuskeln eine Zunahme der Zahl und eine Hyperplasie der Inseln des Pankreas, vor allem in dessen Schwanzteil. Daraufhin sprach BENECKE die Pankreasveränderungen wie die Glykogenose als „gleichgeordnete Teilerscheinung einer Keim anomalie“ an, eine dürftige Auffassung. Wegen der allerdings irrtümlich gedeuteten Pankreasbefunde hat auch SIEGMUND den Hydrops congenitus zur Glykogenspeicherkrankheit in nahe Beziehung bringen wollen. Die Symptome der Erythroleukoblastosen und ihr Wesen sind

damit durchaus nicht erfaßt. Ohne nähere Begründung hat MELLINGHOFF den Zusammenhang zwischen der Erythroleukoblastose und der Glykogenspeicherkrankheit abgelehnt und auch TEODORI hat sich ähnlich geäußert.

In meinen eigenen Beobachtungen war mir bei dem fraglichen Fall von Icterus gravis mit Erythroleukoblastose die große Zahl der Pankreasinseln aufgefallen (Fall 2), obwohl hier mindestens keine Unverträglichkeit der Rhesusfaktoren ursächlich eine Rolle spielen kann, allenfalls eine nicht nachgeprüfte A-B-O-Inkompatibilität. Die Mutter des Kindes war Rh₀-positiv. Zahlreich und bisweilen auch sehr groß waren die Inseln im Falle 4a, bei dem ein Hydrops congenitus vorliegt. Von einer Glykogenose war weder im Myokard noch in der Leber etwas erkennbar, es war auch keine Atrophie des Nebennierenmarks vorhanden, welche bei der Glykogenspeicherkrankheit beschrieben worden ist.

Nach LIEGNERS Untersuchungen sind am Ende des 8. Schwangerschaftsmonats exokrines Drüsengewebe und Inseln weitgehend ausgereift und nach LIEGNERS Meinung haben zu dieser Zeit die Inseln volle Funktion. Drüsenparenchym wie Inselzellen entwickeln sich aus den Epithelien des Gangsystems, die Inseln gehen aber nach LIEGNER nicht aus dem exokrinen Drüsenanteil hervor, und sie regenerieren sich auch nicht aus ihm. Außer dem inkretorisch wirksamen Inselzellen gibt es auch noch solche des „Gangbaumes“, das insuläre Gangorgan nach FEYRTER. Auch dessen Epithelien lassen sich nach der GROS-SCHULTZESchen Methode mit Silbersalzen imprägnieren. Die Epithelien zeigen oft ziemlich plumpe Silbergranula. Aus diesem zweiten Inselorgan regenerieren nach FEYRTER die LANGERHANSSchen Inseln. Er setzt aber deren Funktion nicht ohne weiteres gleich mit derjenigen der Zellen des insulären Gangorgans. Schon 1907 haben LANE und BENSLEY durch Anwendung einer besonderen Färbemethode 2 Typen von Inselzellen unterschieden und diese als A- und B-Zellen bezeichnet. Von ALLEN wurden die B-Zellen als die Elemente angesprochen, welche das wirksame Insulin liefern. Im Pankreas des gesunden Erwachsenen beträgt das Verhältnis der A-Zellen zu den B-Zellen 1:4, jene machen 20%, diese 80% der Inselepithelien aus. Klarheit in die funktionelle Bedeutung der A- und B-Zellen haben erst die Untersuchungen von FERNER gebracht. Er hat gezeigt, daß sich in den A-Zellen allein mit der Silberimprägnationsmethode von GROS-SCHULTZE Granula nachweisen lassen — Silberzellen. Diese Granula fehlen in den B-Zellen. Die Silberzellen sind vorherrschend in den Inseln bei sicherem Pankreasdiabetes und daraus schloß FERNER, daß die A-Zellen nicht das wirksame Insulin produzieren. Diese sind Vorstufen der insulinbildenden Inselepithelien, der B-Zellen. Vermutlich sind die versilberbaren Zellen des insulären Gangorgans oder wie HESS sich ausdrückt, die Silberzellen im exokrinen Parenchym auch Vorstufen inkretorisch wirksamer Elemente. Die Silberzellen sind „inselpotente“ aber unreife Inselzellen (FERNER). Sie bilden eine Zellschale um den Inselkern, der keine Silberzellen einschließt. Je reifer die Inseln werden, desto größer wird dieser Kern. Es ist bekannt, daß im Pankreas des Fetus, des Neugeborenen die Inselzellen nicht nur im Schwanzteil des Organs sehr zahlreich sind. Prüft man aber das Verhältnis von A-Zellen zu B-Zellen, so überwiegen ganz stark die Silberzellen, d. h. die unreifen, noch nicht inkretorisch wirksamen A-Zellen. Dies trifft auch zu bei den von mir vorgenommenen Untersuchungen am Pankreas bei fetaler Erythroblastose. Ich verweise auf die Beschreibung der histologischen Pankreasbefunde. Besonders gut zu erkennen war das Vorherrschen der Silber-

zellen in den Inseln bei dem Kind mit Hydrops congenitus und Erythroleukoblastose. Eine Vermehrung der Inseln bei entschiedenem Vorherrschen der A-Zellen war auch im Pankreas des Kindes mit Lebernekrose festzustellen, obwohl wahrscheinlich kein Morbus haemolyticus vorliegt. Läßt man gelten, daß die Silberzellen unreife Formen von Inselepithelien darstellen, die keine endokrine Funktion haben oder nicht mehr inkretorisch wirksam sind, dann dürfen die Pankreasbefunde die durch viele und auch große Inseln gekennzeichnet sind, deshalb noch nicht als morphologischer Ausdruck eines „Hyperinsulinismus“ angesehen werden. Eher möchte man annehmen, weil unter den Inselzellen die A-Zellen prävalieren, daß eine herabgesetzte Toleranz für Kohlehydrate bestehen mag. Ich habe im anatomischen Teil auch den histologischen Befund am Pankreas der Puerpera gebracht, welche durch Sectio caesarea von einem Kind mit Hydrops und Erythroleukoblastose entbunden worden war. Die Inseln sind wohl nicht vermehrt, aber jede einzelne Insel ist auffallend groß und die Silberzellen, die A-Zellen, sind in einer Menge in den Inseln vorhanden, die nicht mehr dem Verhältnis 1:4 zu den B-Zellen entspricht, sondern etwa dem von 1:2. Eine Hypertrophie epithelialer endokriner Organe während der Gravidität ist bekannt, ich erinnere nur an die Nebennierenrinde. Eine vermehrte Insulinbildung seitens der besonders großen Inseln ist aber nicht anzunehmen, da eben die inaktiven Epithelien zugenommen haben, nicht die Insulinbildner, die B-Zellen. Gravide Frauen neigen zu Hyperglykämie und etwa 1—2% der Schwangeren haben eine spontane Glykosurie. Die Gravidae antworten auf Zuckerbelastung weit rascher und stärker mit Glykosurie. Die A-Zellen sollen ein Hormon, das Glukagon hervorbringen, welches durch Glykogenolyse in der Leber den Blutzucker erhöht. Wenn in den großen Inseln bei Schwangeren diese A-Zellen vorherrschen an Zahl, so versteht man bei diesen Frauen Hyperglykämie und eventuelle Glykosurie.

In Inseladenomen fand FERNER (1951) hyperaktive B-Zellen und infolge der gesteigerten Insulinbildung und Insulinwirkung waren in den Inseln selbst die A-Zellen vorherrschend, vielleicht ein Ausgleich für die Adenomwirkung. In einer Mitteilung aus meinem Institut hat HESS ein Carcinom der LANGERHANSSCHEN Inseln beschrieben, welches aus inaktiven A-Zellen zusammengesetzt und ohne Hyperglykämie verlaufen war. Also auch wieder ein Beweis dafür, daß die Silberzellen inaktive Elemente sind, freilich bleibt zu berücksichtigen, daß es sich in diesem Fall um aus den A-Zellen hervorgegangene Blastomelemente handelt. Durch das Pankreascarcinom waren die Inseln so verdrängt, daß die Relation der A-Zellen zu den B-Zellen sich nicht mehr gut ermitteln ließ.

Ich kehre zurück zu den Pankreasbefunden bei Erythroleukoblastosis foetalis. Die *morphologischen Feststellungen*, welche LIEBEGOTT am Pankreas zuerst heraushob, sind an und für sich richtig, sie sind aber in einem sehr wesentlichen Punkte, nämlich hinsichtlich ihrer funktionellen Bedeutung bisher, so viel ich sehe, *unrichtig ausgelegt worden*.

Eine große Inselzahl ist fast bei allen Neugeborenen ganz unabhängig etwa von einem Morbus haemolyticus anzutreffen, sie ist also ebenso wenig spezifisch für diesen wie für die Glykogenspeicherkrankheit. Trotz der großen Zahl der Inseln und ihrer unterschiedlichen Größen kann man keine gesteigerte Insulinbildung und Insulinwirkung annehmen, denn an dem wachsenden Pankreas herrschen in den Inseln vielfach die inaktiven A-Zellen vor. An den Silberzellen des sog. insulären Gangorgans des Pankreas waren keine Veränderungen wahrzunehmen. Eine

pathogenetische Verwandtschaft zwischen Morbus haemolyticus und Glykogenspeicherkrankheit ist abzulehnen; keinesfalls kann sie wegen der übereinstimmenden Pankreasbefunde behauptet werden.

Zusammenfassung.

Mitgeteilt wurden Autopsiebefunde von Morbus haemolyticus der Neugeborenen, mit den Merkmalen des Hydrops congenitus, des Icterus gravis familiaris und der hämolytischen Anämie zusammen mit Erythroblastose. Es war nicht die Absicht, zur Histopathologie der Erythroblastosen einen neuen Beitrag zu bringen, als vielmehr auf Grund durchgeföhrter Bestimmungen der Rhesusfaktoren die kausale Seite der Krankheitsgruppe Morbus haemolyticus aufzuklären, so wie dies zuerst durch LEVINE geschehen ist. Die Rhesusfaktoren-Komplikationen sind nicht häufig. Die extramedullären Wucherungen von blutbildendem Gewebe, welche zu dem Namen Erythroleukoblastosen geföhrt haben, fasse ich als kompensatorischen Vorgang auf bei bestehender hämolytischer Anämie oder als reaktives Geschehen in der Auslegung von FRESEN. Vor allem ging es mir darum zu zeigen, daß die seit Jahren bekannten Befunde am Pankreas hinsichtlich der LANGERHANSschen Inseln weder etwas für die Erythroleukoblastose spezifisches sind, noch einen Schluß gestatten auf das Vorliegen einer erhöhten Insulinwirkung bei der Erythroblastose. Zum Beweis für meine Auffassung mußte ich auf die Bedeutung der Silberzellen in den Inseln näher eingehen.

Literatur.

- BENECKE: Zbl. Path. **72**, 401 (1939). — BERGER: Schweiz. med. Wschr. **1949**, Nr 8, 162. — FERNER: Z. mikrosk.-anat. Forschg **44**, 451 (1938). — Virchows Arch. **320**, 277 (1951); **309**, 87 (1942). — FEYRTER: Über diffuse endokrine epitheliale Organe. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1938. — FRESEN: Virchows Arch. **315**, 672 (1948). — GIERKE, v.: Klin. Wschr. **1931**, Nr 50, 2295. — GRUMBACH u. GASSE: Helvet. paediatr. Acta **3**, 447 (1948). — HALBRECHT: Amer. J. Dis. Childr. **68**, 248 (1944). — HATTLER: Z. Kinderheilk. **62**, 16 (1940). — HELLMANN and HERTIG: Amer. J. of Path. **1**, 14 (1938). — HESS, W.: Schweiz. Z. Path. u. Bakter. **9**, 46 (1946); Schweiz. med. Wschr. **1946**, Nr 35, 802. — KLOOS: Klin. Wschr. **1951**, Nr 33/34, 557. — LANDSTEINER und WIENER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **43**, 223 (1940). — LEVINE, BURNHAM, KATZIN and VOGEL: Amer. J. Obstetr. **42**, 925 (1941). — LEVINE, KATZIN and BURNHAM: J. Amer. med. Assoc. **116**, 825 (1949). — LIEBEGOTT: Beitr. path. Anat. **101**, 319 (1938). — LIEGNER: Z. mikrosk.-anat. Forschg. **30**, 494 (1932). — MELLINGHOFF: Mschr. Kinderheilk. **85**, 70 (1940). OTTO: Zur Kenntnis des Hydrops foetalis. Diss. Göttingen 1939. — PACHE: Z. Kinderheilk. **59**, 79 (1938). — RAUTMANN: Beitr. path. Anat. **54**, 332 (1912). — ROTTINGHUIS: Nederl. Tijdscho. Geneesk. **15**, 1926 (1950). — SALOMONSEN: Z. Kinderheilk. **51**, 181 (1931). — SCHREIDDE: Münch. med. Wschr. **1910**, Nr 8, 397. — SIEGMUND: Verh. dtsch. path. Ges. **31**, 188 (1938). — SPÜHLER: Schweiz. med. Wschr. **1949**, Nr 50, 1223. — TEODORI: Arch. de Vecchi **3**, 365 (1941). — WIENER, A. S., u. J. B. WEXLER: Erythroblastosis foetalis und Blutaustausch. Stuttgart: Georg Thieme 1950. — WOLFF: Über Hydrops foetalis. Diss. Düsseldorf 1938.

Prof. Dr. W. BERBLINGER, Davos, Schweiz.
Forschungsinstitut für Tuberkulose.