

Aus dem Pathologischen Institut der Städtischen Krankenanstalten Essen  
(Direktor: Prof. Dr. med. WALTER MÜLLER).

## Eine Agranulocytosebeobachtung im Säuglingsalter, zugleich ein Beitrag zur Morphologie ihrer anaphylaktischen Genese.

Von

PAUL STÜPER.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. Oktober 1951.)

Die zunehmende klinische Bedeutung von Sulfonamid-Agranulocytosen und die Seltenheit einer derartigen Beobachtung im Säuglingsalter geben Veranlassung zur Darstellung einer offenbar durch Supronalmedikation hervorgerufenen Agranulocytosekrankung eines 9 Monate alten Säuglings. Dazu weist das pathologisch-anatomische Bild Zeichen einer vorausgegangenen Sensibilisierung auf, die in dieser Form bei einer Agranulocytose bisher kaum beobachtet wurden. Außerdem besteht morphologisch eine weitgehende Ähnlichkeit mit dem Bilde des Typhus abdominalis, die zur Untersuchung über vielleicht mögliche genetische Zusammenhänge herausfordert.

Der an anderer Stelle<sup>1</sup> von SAUERBREI ausführlich publizierten klinischen Darstellung seien folgende Daten entnommen:

Am 3. 2. 50 wird der 9 Monate alte weibliche Säugling mit Meningitisverdacht eingewiesen, nachdem bereits 4 Tage Fieber bestanden hatte und täglich 6mal  $\frac{1}{2}$  Tablette Cibacol per os und 3 cm<sup>3</sup> Cibazol i.m. verabreicht worden waren. Bei der Aufnahme ließ sich außer einem leichten Meningismus kein krankhafter Befund erheben. Das Kind erhielt nun 6mal 1 Tablette Supronal täglich. Am 8. Tage nach der Klinikeinweisung trat unter Fieberanstieg ein kleinfleckiges Exanthem ohne Enanthem auf. Danach wurde Supronal am 12. Tage abgesetzt. 3 Tage später ohne erkärbaren Grund erneuter Fieberanstieg bis auf 40°. Es wurde nochmals Supronal verordnet, nach 3 Tabletten aber wieder abgesetzt, da die Leukocytenzählung eine Leukopenie von 2000/mm<sup>3</sup> mit im Ausstrich vollkommen fehlenden Granulocyten ergab. Die Fieberkurve verlief in den folgenden 6 Tagen bis zum Tode in Form einer Kontinua. Eine Blutkultur war steril, Agglutinationen auf Typhus und Bang waren ebenso wie Stuhluntersuchungen negativ. Trotz laufender Medikation von Penicillin und Streptomycin und täglich zweimaliger Bluttransfusionen war der tödliche Ausgang nicht zu verhindern. — Granulierte Leukocyten traten im Blutbild nur ante finem auf. Während am 14. 2. 50, also vor der zweiten Supronalmedikation im Blutbild noch 4700 Leukocyten mit 3 Jugendlichen, 5 Stabk., 24 Segmentk., 63 Lymphoc. und 5% Monoc. gezählt wurden, fanden sich nach der Sulfonamid-Zweitgabe nur noch 2200 Leukoc. mit 97% Lymphoc. und 3% Monoc., außerdem 3 Plasmazellen. Die Leukocytenzahl fiel dann weiter auf 1200, um dann kurz ante finem wieder auf 3000 anzusteigen; hierbei wurden erstmals wieder ver-

<sup>1</sup> SAUERBREI: Z. Kinderheilk. 70, 205 (1951).

einzel Granuloeyten im Ausstrich gefunden. Erythrocyten und Thrombozytenwerte blieben unverändert.

SAUERBREI nimmt nun an, daß es sich um eine „Supronalagranulocytose“ gehandelt habe. Charakteristisch seien das Auftreten des „allergischen Sulfonamidfiebers“ (BOHM) am 8. Behandlungstag mit Leukopenie und Lymphocytose und die typischerweise nach dem 15. Tag beginnenden agranulocytären Blutbildveränderungen, nachdem das Kind insgesamt 41,5 g Sulfonamide erhalten habe.

Die *Obduktion*, die erst nach mehr als 24 Std nach dem Tode durchgeführt werden konnte, ergab als zunächst auffälligsten Befund ausgesprochen typhöse *Darmveränderungen*. Ileum, Coecum und aufsteigendes Colon zeigten das typische Bild eines „*Typhusdarmes*“, wobei neben markiger Schwellung und Verschorfung sowohl der Follikel als auch der PEYERSchen Haufen vor allem Geschwürsbildungen mit markiger Schwellung der Geschwürsränder vorhanden waren, und zwar am ausgeprägtesten im Ileum vor der BAUHINschen Klappe.

Die mesenterialen *Lymphknoten* waren durchweg geschwollen bis zu Kleinbohnengröße. Ihre Farbe war grau-graugelb. Auch die Lymphknoten an der Leberpforte waren vergrößert, während die übrigen Lymphknotengruppen keine Auffälligkeiten boten.

Die *Leber* war groß und schlaff, Oberfläche und Schnittfläche zeigten grau-brunrtliche Färbung mit einem Stich ins Gelbliche. Die Läppchenzeichnung war verwaschen. Herdförmige Veränderungen, insbesondere Nekrosen waren nicht nachzuweisen.

Die *Milz* war nicht eindeutig vergrößert, von dunklerter Färbung, auf dem Schnitt etwas weich, die Pulpa jedoch nicht abstreifbar. Die Milzfollikel erschienen groß und verwaschen.

Das *Knochenmark* war allgemein etwas schmutzigrot, ohne daß grobe Veränderungen wahrgenommen wurden.

Außer einer herdpneumonischen Verdichtung mäßigen Grades ohne Nekrosen in beiden *Lungenunterlappen* fanden sich keine weiteren pathologischen Befunde, weshalb auf die Wiedergabe des Obduktionsprotokolles verzichtet wird.

Die *anatomische Diagnose* lautete daher zunächst: *Typhus abdominalis ? Agranulocytose ?*

Die makroskopische *Differentialdiagnose* zwischen Typhus und Agranulocytose ist auch heute noch keineswegs immer mit Sicherheit zu stellen, wenn auch BOCK glaubt, daß pathologisch-anatomisch zu häufig die Fehldiagnose auf Typhus laute. Daß diese differentialdiagnostischen Schwierigkeiten doch wohl grundsätzlicherer Natur sind, geht aus den für einzelne Fälle konstruierten Kompromißlösungen hervor. Das Problem zeigt sich schon bei SCHULTZ, der selbst bei bestimmten Beobachtungen mit positivem Typhusbacillenbefund an der Diagnose Agranulocytose festhält, wobei ein vorher latenter Parasitismus auf dem günstigen Nährboden der Agranulocytose zum Bakterienwachstum geführt haben soll. BOCK möchte andererseits die Möglichkeit berücksichtigt wissen,

„daß eine Leukopenie beim Typhus zu agranulocytären Werten absinken kann“. Berücksichtigt man weiter, daß das anatomische Bild des Säuglingstypus nur ein abgeschwächtes Bild des Erwachsenentypus darstellt (CHRISTELLER), und liest man dann bei BOCK, „daß die histologische Diagnose (der Agranulocytose) nicht so sehr aus dem Knochenmarksbild ... gestellt wird, als vielmehr aus dem typischen Aufbau der Nekrosezonen ...“, so erhellt daraus die ganze Fragwürdigkeit unserer morphologischen Kriterien in der Diagnosestellung einer Agranulocytose, besonders in Grenzfällen wie dem vorliegenden.

Für die typischen Fälle dagegen bestehen 2 wesentliche Unterschiede im Aussehen der agranulocytären Darmveränderungen zu denen beim Typhus:

1. Die Nekrosen bei der Agranulocytose liegen ziemlich reaktionslos im Gewebe, die Substanz der nekrotischen Schleimhaut bleibt häufig in ihren Konturen erhalten und es fehlt ihnen vor allem die demarkierende entzündlich-zelluläre Reaktion; es sind also im allgemeinen keine Geschwüre, wie sie beim Typhus abdominalis an der Darmschleimhaut kennzeichnend sind. In einzelnen Fällen wie dem vorliegenden trifft dieses Unterscheidungsmerkmal aber nicht zu. Der *histologische Darmbefund* soll das erläutern:

Auf Querschnitten durch die Darmwand des unteren Ileum im Bereich der Follikel und der PEYERSchen Haufen finden sich Schleimhautdefekte, die zum Teil bis an die innere Ringmuskelschicht reichen, meistens aber oberflächlicher begrenzt werden. Die wallartig aufgeworfenen Ränder wie auch der Grund dieser Schleimhautdefekte werden von einem Granulationsgewebe gebildet, das an Ausdehnung die Größe der Defekte meistens übertrifft. Dabei hat sich dieses Granulationsgewebe häufig auch über die Grenzen der Follikel und Platten hinaus ausgebreitet, in der überwiegenden Mehrzahl der Präparate ist aber ein Zusammenhang der Zellproliferationen mit den lymphatischen Apparaten immer vorhanden. Die Submucosa ist durch ein stärkeres Ödem und durch hyperämische Gefäße ausgezeichnet, wobei besonders die Venen das Bild einer Stase bieten. Außer einer häufig zu beobachtenden serösen Durchtränkung und Auflockerung zeigen die Gefäßwände keine Besonderheiten. Thromben finden sich nicht.

Das Granulationsgewebe, das in den betroffenen Abschnitten die ganze Schleimhaut und Submucosa umgreift, ist neben lymphoblastischen und lymphocytären Zellen vor allem durch eine auffallende Proliferation, Schwellung und Ablösung endothelialex und reticulären Zellelemente charakterisiert bei weitgehendem Fehlen von Granulocyten. Dabei sind große Zellformen mit schwacher Acidophilie des Protoplasmas und mit großem, blassem, unregelmäßigem Kern auffallend, der häufig etwas exzentrisch liegt. Diese Zellformen zeigen oft Phagocytose, ohne daß jemals Typhusbakterien in ihnen nachgewiesen werden konnten. Diese mononukleären Makrophagen entsprechen dabei ganz den nach RINDFLEISCH benannten *Typhuszellen* (Abb. 1). Eine andere Zellform, die durch Häufigkeit und Größe sowohl intra- wie extravasal auffällt, ist nur schwer einzuordnen. Möglicherweise handelt es sich um ähnliche Zellen, die schon bei früheren Beobachtungen beschrieben wurden, und deren Klassifizierung ebenfalls Schwierigkeiten bereitete (HUEBER). Gemeinsam mit den typhuszellenähnlichen Formen haben sie die Größe

und die schwache Acidophilie des Protoplasmas bei H.E.-Färbung. Es fehlen aber durchweg alle Anzeichen einer Phagocytose, das Protoplasma scheint vielmehr weitgehend homogen. Der Kern liegt ebenfalls exzentrisch, ist aber nicht locker und bläschenförmig, sondern eher chromatinreich, lymphocytenkernähnlich. Am ehesten entsprechen diese Zellformen noch den reticulären Plasmazellen des Knochenmarkes, wie sie von ROHR beschrieben werden. Dafür spricht auch die Rotfärbung des Protoplasmas nach UNNA-PAPPENHEIM, die in einzelnen Präparaten noch gelang, während die Kernstruktur bei hämatologischen Färbungen nicht mehr sicher beurteilt werden konnte.

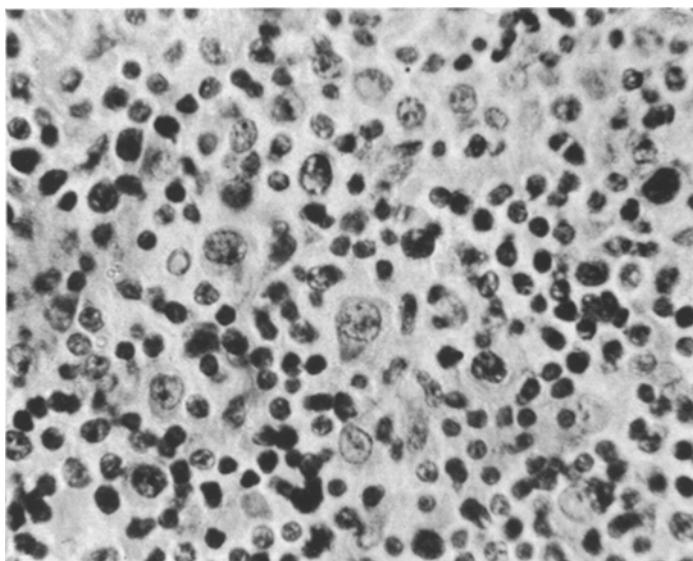


Abb. 1. Reizwucherung des RES in den Randgebieten „typhöser Ulcerationen“ im unteren Ileum. Mononukleäre Makrophagen, die eine weitgehende Ähnlichkeit mit RINDFLEISCHSchen Typhuszellen aufweisen. Färbung H.E.

In den oberflächennahen Schichten der Geschwüre findet sich auch eine leichte plasmatische Exsudation und stellenweise Fibrinausscheidung, wobei der Geschwürsgrund von einer dünnen Schicht nekrotischen Materials bedeckt wird.

Diese beschriebenen Bilder finden sich im unteren Ileum und im aufsteigenden Colon regelmäßig wieder. In den oberen Ileumabschnitten überwiegen innerhalb der gleichen großzelligen aleukocytären Gewebsreaktion Nekrosen, wie sie der Verschorfung entsprechen, und Veränderungen der lymphatischen Darmapparate noch ohne Gewebsuntergang, die lediglich durch eine ausgedehnte Reizwucherung des RES entsprechend der markigen Schwellung gekennzeichnet sind.

Die Oxydasereaktion war in allen untersuchten Präparaten schwach positiv, wobei die Oxydasen ausschließlich in den mononukleären Makrophagen lokalisiert schienen (Folge der häufigen Bluttransfusionen? s. BÜNGELER). In Bakterienfärbungen wurden niemals Typhusbakterien nachgewiesen, ebenso fehlten Bakterienrasen an der Oberfläche der Geschwüre wie auch Kolonien und Bakterienthromben.

Die mesenterialen Lymphknoten zeigen im Schnitt ebenfalls starke Schwellung und Ablösung von Endothelien und Reticulumzellen, wobei die Sinus meist prall

von diesen Zellarten ausgefüllt sind. Auch hier wieder auffallend die eben beschriebenen Zellformen mit leicht acidophilem, weitgehend homogenem Protoplasma und mit vorwiegend exzentrischem, lymphocytenähnlichem Kern. Dabei sind diese Zellformen häufiger im reticulären Maschenwerk als intravasal gelegen. Oxydasereaktion auch hier vereinzelt schwach positiv.

Es finden sich also Veränderungen, die mit Ausnahme der nahezu fehlenden Granulocyten und nur spärlicher oxydasepositiver Zellen durchaus dem Bilde eines Typhus abdominalis entsprechen. Als für die Gesamtbeurteilung des Krankheitsbildes wesentlich sei hervorgehoben, daß nicht die für Agranulocytose typischen Nekrosen vorliegen, sondern *echte Geschwürsbildungen* mit besonders stark ausgeprägter *Reizwucherung* des RES und mit einer aleukocytären großzelligen Reaktion, die sich von den RINDFLEISCHSchen *Typhuszellen* in nichts unterscheidet.

„*Typhuszellen*“ bei Agranulocytose wurden schon von PETRI beschrieben. Über auffallende Plasmazellvermehrung berichteten u. a. BALZER, ROTTER, FEER, über reticuloendotheliale Zellen im Blut neuerdings BERGER.

2. Auf ein zweites differentialdiagnostisches Merkmal wird von ROSENBACH hingewiesen, es findet sich auch bei VAN DER WIELEN: Die agranulocytären Nekrosen und Geschwürsbildungen sollen häufig nur anscheinend Beziehungen zum lymphatischen System der Darmschleimhaut haben, die Nekrosen mit cellulärer Randproliferation sollen markige Schwellungen PEYERScher Haufen vortäuschen, während für den Typhus die „spezifische Lymphonodulitis typhosa“ (CHRISTELLER) als obligates Symptom angesehen wird. Auf unsere Beobachtung angewandt ergibt sich auch hier, daß die generelle Allgemeingültigkeit dieses zweiten differentialdiagnostischen Merkmals offensichtlich nicht zutrifft, denn die *Ulcerationen und die sie begleitende reticuloendotheliale Reizwucherung war vorwiegend in den lymphatischen Darmapparaten lokalisiert*, wenn auch die Mächtigkeit dieser Reaktion häufig die Grenzen des lymphatischen Gewebes überschritt.

Hinsichtlich der oben zitierten Ansicht von BOCK ist es nun bei Durchsicht der Literatur immerhin auffallend, wie häufig man auf die Beschreibung „typhöser Darmveränderungen“ stößt (schon bei FROBOESE und ROTTER, s. auch die Übersicht von HUEBER), nicht nur bei Fällen von Agranulocytose, sondern auch bei anderen Erkrankungen des blutbildenden Systems, so besonders bei Lymphadenosen, die nicht mit Begleitagranulocytosen einhergingen (DENNIG, GLINSKY, OTT, FRÄNKEL und BENDA, LEHDORFF, VESCPREMI, KLOSTERMEYER). Wenn auch bei einem Teil dieser Beobachtungen nicht von Geschwüren gesprochen werden kann, weil es sich eben um Nekrosen handelt und nicht um Schleimhautdefekte mit cellulärer Reaktion, so findet sich doch eine Anzahl von Fällen, denen der hier beschriebene zugerechnet werden muß, in denen die *morphologischen Gemeinsamkeiten so weitgehend sind, daß von einer Spezifität der typhösen Darmveränderungen offensichtlich*

nicht mehr gesprochen werden kann; darauf sei besonders im Zusammenhang mit der von RÖSSELE vertretenen Theorie des Typhus abdominalis hingewiesen. Unter Berücksichtigung der beiden Forderungen für die Diagnose eines typhösen Ulcus, nämlich Schleimhautdefekt mit Demarkationswall und überwiegende Lokalisation in den lymphatischen Darmapparaten, schmilzt die Zahl der typhösen Darmveränderungen bei Agranulocytose beträchtlich. ROSENBACH, der 50 Agranulocytosefälle histologisch bearbeiten konnte, findet unter 36 Veränderungen im Verdauungskanal nur einmal ein typhöses Aussehen des Darms. Die dort wiedergegebene Abbildung entspricht übrigens weitgehend dem Darmbefund unserer Beobachtung, weshalb auf eine Wiedergabe verzichtet wird. Die Rarität einer derartigen Beobachtung im Säuglingsalter wird aus der Zusammenstellung von WILLI ersichtlich, der bei 20 Fällen von 35 bis 1934 beschriebenen Agranulocytosen im Kindesalter — allerdings mit nur zum Teil vorliegenden Obduktionsprotokollen — Nekrosen zählte, die aber nicht einmal im Ileum, Coecum oder Colon lokalisiert waren.

Wenn wir dennoch an der *Diagnose Agranulocytose* festgehalten haben, obwohl der Befund typhöser Darmgeschwüre mit RINFLEISCHSchen „Typhuszellen“ erhoben wurde, so deshalb, weil sich keinerlei sonstige morphologische Merkmale finden ließen, die für die Diagnose eines Typhus abdominalis herangezogen werden könnten: Keine wesentliche Milzschwellung, die beim Säuglingstyphus allerdings nur in einem Drittel der Fälle aufzutreten scheint (HILLEMBERG); keine Typhusknötchen in der Leber, keine Roseolen; schließlich der ausgesprochen agranulocytäre Knochenmarksbefund und die negativen kulturellen Untersuchungen von nach dem Tode entnommenem Material (Blut, Galle, Darminhalt und Darmschleimhaut). Allerdings konnte auch HILLEMBERG bei 15 Fällen von Säuglingstyphus den Bacillennachweis nur vereinzelt führen. Aber auch histologisch haben wir keine Typhuskolonien gefunden. Auf Grund dieser Befunde und unter Berücksichtigung des klinisch eindeutigen Bildes, vor allem auch der negativen Gruber-Widal-Reaktion, die unter den 15 Typhusfällen von HILLEMBERG nur einmal negativ war, glaubten wir einen Typhus abdominalis ausschließen und die klinische Diagnose Agranulocytose bestätigen zu können.

Die weitere *histologische Untersuchung* ergab außerdem Anhaltpunkte für eine vorausgegangene Sensibilisierung in Form morphologischer Veränderungen, die beim Typhus nicht bekannt sind.

*Leber.* Die Läppchenstruktur ist erhalten. Die Leberzellbalken zeigen zentralwärts stellenweise eine gewisse Dissoziation, die Kernfärbbarkeit ist überall gleich. Das Leberzellprotoplasma erscheint besonders in den zentralen Läppchenabschnitten häufig etwas feinkörnig und enthält stellenweise Gallepigment. Es besteht eine

feintropfige Lipoidablagerung vorwiegend in den zentralen Läppchenbezirken. Peripher Spuren von Hämosiderin. Die intraacinären Capillaren sind zentralwärts hyperämisch, in allen Abschnitten ist eine erhebliche Schwellung der v. KUPFFER-schen Sternzellen erkennbar, die zum Teil Ausmaße annimmt, wie sie aus den

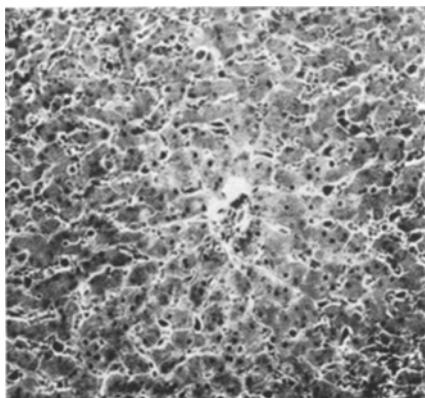


Abb. 2. Übersicht eines Leberläppchens. Ausgeprägte Reticulose. Färbung H.-E.

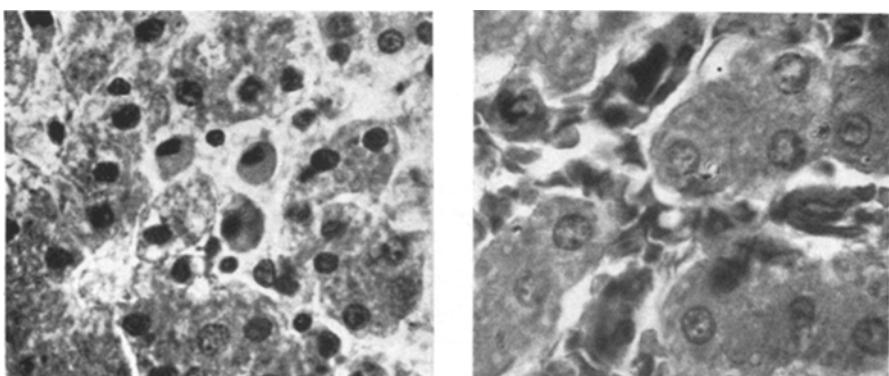


Abb. 3. Häufig anzutreffende Zellformen in der peripheren Blutbahn, hier in einer intra-acinären Lebercapillare, die in Form und Färbbarkeit den retikulären Plasmazellen des Knochenmarkes nach ROHR entsprechen. Färbung H.-E.

Abb. 4. Außerordentliche Anschwellung von KUPFFERScher Sternzellen mit Zell- und Pigmentphagocytose. Färbung H.-E.

Abb. 2 und 4 ersichtlich sind. In den zentralen Läppchenbezirken erscheinen die Capillarwände häufig abgelöst, so daß die Disseschen Räume sichtbar werden. Innerhalb der Lebercapillaren wiederum zahlreiche große Zellen (Abb. 3), wie sie im Darm und in den Lymphknoten angetroffen wurden, und die eine große Ähnlichkeit mit den retikulären Plasmazellen des Knochenmarkes aufweisen. Vereinzelt finden sich dann noch Monocyten und Makrophagen mit Zell- und Pigmentphagocytose in der Blutbahn.

Den auffälligsten Befund bieten die größeren Lebergefäß: Vorwiegend die Lebervenen, aber auch die Pfortaderäste zeigen noch vereinzelt umschriebene

fibrinöse Verquellung der Gefäßwände mit hyalin thrombotischem Gefäßinhalt. Viel häufiger sind subendothiale Granulombildungen, die das Gefäßendothel vorbuchen, und die einen ausgesprochen monohistiocytären großzelligen Charakter besitzen. Diese Granulome (Abb. 5—8) sind überwiegend auf die Gefäßintima beschränkt, nur sehr selten greift die Proliferation auch einmal auf die übrigen

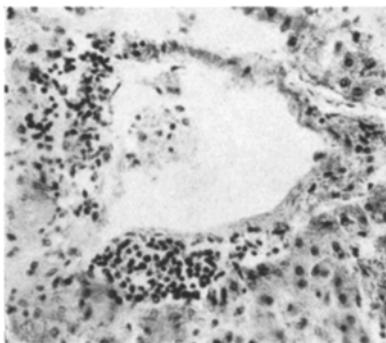


Abb. 5.

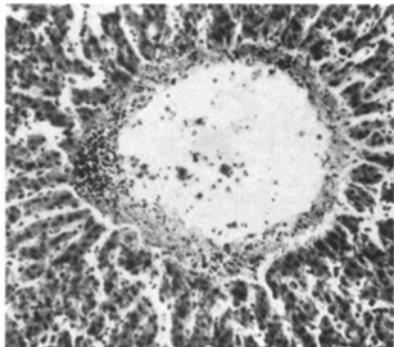


Abb. 6.

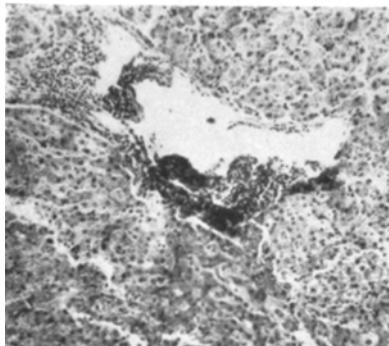


Abb. 7.

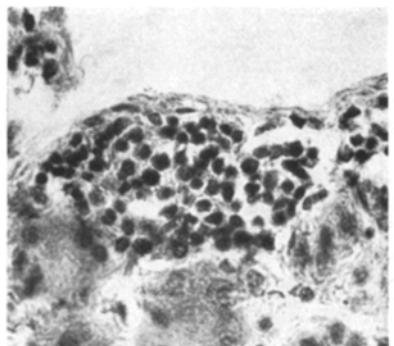


Abb. 8.

Abb. 5—8. Allergisch-hyperergische Gefäßwandgranulome in der Leber. H.-E.-Färbungen.  
Abb. 5 u. 6. Subendothiale Granulome einer Zentralvene (Abb. 5) und einer größeren Lebervene (Abb. 6).

Abb. 7. „Endophlebitis“ mit Übergreifen der Zellproliferation auf alle Wandschichten.  
Abb. 8. Vergrößerung aus Abb. 5. Ausgesprochen großzelliger monohistiocytärer Charakter der Granulome.

Gefäßwandschichten über (Abb. 7). Außerhalb der Gefäßwände sind nirgends Granulome vorhanden.

Die *Milz* zeigt eine fleckförmige Hyperämie, die MALPIGHISEN Körperchen sind groß und unscharf begrenzt. Die Pulpa weist eine mäßige Wucherung der Endothelzellen auf, die vielfach abgestoßen im Lumen liegen. Das reticuläre Maschenwerk ist sehr zellreich, wobei innerhalb der Sinus ebenfalls wieder die schon in den anderen Organen vorgefundenen großen protoplasmareichen Zellen mit bei HE-Färbung leichter Acidophilie auffallen. Oxydasereaktion nur vereinzelt schwach positiv. An den Trabekelvenen wie auch an anderen Gefäßen in zahlreichen Präparaten keine Intimagranulome.

Das *Knochenmark* ist eher zellarm. Granulocyten werden nirgends gesehen. Die Oxydasereaktion ist vereinzelt schwach positiv. Große unreife Zellformen mit basophilem Protoplasma sind häufig, offenbar handelt es sich um Promyelocyten. Lymphocyten sind relativ vermehrt, besonders aber Reticulumzellen, die in großer Anzahl als plasmacelluläre Reticulumzellen (ROHR) gedeutet werden, und die in gleicher Form im peripheren Blutbild vorgefunden werden. Makrophagen mit Fett- und Pigmenteinschlüssen sind ebenfalls nicht selten. Eine genaue Knochenmarkanalyse ist nach mehr als 24 Std post mortem leider nicht mehr möglich, jedoch scheint die Erythropoese ungestört, stellenweise tritt sie stärker hervor. Megakaryocyten sind reichlich anzutreffen und zeigen keine Formabweichungen.

Der Knochenmarkbefund entspricht somit einem hypoplastischen vorwiegend reticulären Mark, an dem besonders die plasmacellulären Formen beteiligt sind. Die histologische Untersuchung der *peripheren Blutbahn* ergab als auffälligstes Zeichen eine allgemeine Aktivierung reticulärer Uferzellen, am eindrucksvollsten in der Leber (Abb. 2 und 4). In allen peripheren Gefäßabschnitten wurden aber außerdem große Zellformen angetroffen, die zum Teil als Makrophagen erkannt wurden, die zum größeren Teil aber den im Knochenmark vorgefundenen, von ROHR als reticuläre Plasmazellen bezeichneten Formen ähnlich sind (Abb. 3). Mit Ausnahme vereinzelter Erythrocytrophagie zeigten sie keine Phagocytose. Diese Zellformen waren außerhalb der Blutbahn noch häufiger anzutreffen.

Leider muß die Auswertung des Knochenmarkbefundes und des peripheren Blutbildes in erster Linie auf die histologische Untersuchung beschränkt bleiben, während hämatologische Färbungen nur noch an einzelnen Präparaten annähernde Rückschlüsse erlaubten. Die hier besonders interessierende Frage, ob es sich bei den im peripheren Blutbild häufig beobachteten Zellformen wirklich um reticuläre Plasmazellen im Sinne von ROHR handelt, muß daher *hämatologisch unbeantwortet* bleiben. Nach allen histologischen Kriterien handelt es sich aber sicher um Abkömmlinge des RES.

In diesem Zusammenhang sei aber noch auf Beobachtungen hingewiesen, bei denen bei anaphylaktischen Reaktionen nach Serumkrankheit (MARKOFF) und bei „gewissen allergischen Agranulocytosen“ (ROHR) eine plasmacytäre Infiltration des Knochenmarkes und anscheinend auch ein Übertritt dieser Zellen in die periphere Blutbahn gesehen wurde.

Es wurde bisher gezeigt, daß die vorliegende Beobachtung einer Agranulocytose wie auch eine Reihe anderer Fälle aus dem Schrifttum eine weitgehende Übereinstimmung in den pathologisch-anatomischen Darmveränderungen mit denen bei Typhus abdominalis aufweist, so daß es nicht möglich war, aus dem makroskopischen Obduktionsbefund eine sichere Diagnose zu stellen. Ein entscheidendes Merkmal, auf das sich die histologische Typhusdiagnose stützt, war allerdings in unserer Beobachtung nicht zu erkennen: Trotz gleichartiger Gewebsreaktion fehlte die Knötchenform, das „typhöse Granulom“. Damit erhebt sich nun die *Frage, ob diesen morphologischen Gemeinsamkeiten auch ursächliche Zusammenhänge zugrunde liegen.*

Die genetischen Beziehungen werden ersichtlich, wenn man entgegen GRÄFF und auch CHRISTELLER, die den Typhus den spezifischen Granulomkrankheiten zurechnen, mit RÖSSLE den morphologischen Befund des Typhus abdominalis mit seinen immunbiologischen Vorgängen in Einklang bringt. RÖSSLER „Theorie des Typhus abdominalis“ fußt auf der Vorstellung, daß es während der Inkubationszeit zur Sensibilisierung gegen die Antigene des Typhusbacillus und damit im Bereich der die Antikörper bildenden Reticuloendothelien zu Erscheinungen der lokalen Anaphylaxie kommt, die mit spezifischen Reizwucherungen der Reticuloendothelien beginnen und in Verschorfung und Geschwürsbildung ausgehen. Wenn nun die reaktiven Darmveränderungen des Typhus als Ausdruck einer durch Sensibilisierung erworbenen hyperergischen Reaktion bei einer infektiös-allergischen Erkrankung zu gelten haben, so ist es bei der Gleichartigkeit des morphologischen Substrates naheliegend, auch die *Agranulocytose auf vorausgegangene Sensibilisierungerscheinungen zu untersuchen*.

SAUERBREI hat im klinischen Teil dieser Arbeit schon dargelegt, daß das klinische Bild ganz dem einer anaphylaktischen Krise des granulopoetischen Systems durch Supronal mit „allergischem Sulfonamidfieber“ (BOHM) und Exanthem entsprach. Dem Kliniker ist heute die Deutung vieler Arzneimittelagranulocytosen als erworbene Überempfindlichkeitsreaktion geläufig, seit besonders von amerikanischer Seite (HAGEMAN und BLAKE, ERSKING) auf die allergische Natur unerwünschter Sulfonamidnebenwirkungen hingewiesen wurde. Seitdem ist eine ganze Reihe derartiger Beobachtungen bekannt geworden (nach DOMAGK und HEGLER über 60 Fälle bis 1944; experimentelle Untersuchungen zu dieser Frage siehe bei WEDUM, WERTH, AXELROD, GROSS, BOSSE und SWINGLE). Aber erst 1942 wurden auch pathologisch-anatomische Befunde auf eine Sulfonamidnebenwirkung bezogen (FRENCH und WELLER). 1946 haben dann McMILLAN und DUFF bei einer Serie von 375 Sektionen in 22 Fällen auch morphologisch Sulfonamidschädigungen, darunter auch Agranulocytosen nachweisen können. Schließlich sei noch betont, daß auch BOCK, ROHR und v. BAYER die „hauptsächlichste Ursache der Agranulocytose in einer anaphylaktischen Krise des myeloischen Gewebes“ sehen.

Es ist aber nun vom Gesichtspunkt der Krankheitseinheit aus unbefriedigend, wenn für die Knochenmarkskrise mit fast schlagartiger Zerstörung der Granulocyten eine Antigen-Antikörperreaktion ursächlich verantwortlich gemacht wird, während ein nahezu gleichwertiges Symptom, die ebenfalls meist gleichzeitig und plötzlich entstehenden Nekrosen, sekundär durch Granulocytenausfall entstehen soll. Dagegen spricht schon, daß an offensichtlich gleichen Lokalisationsstellen einmal reaktionslose Nekrosen und dann wieder ausgedehnte Reizwucherungen

des RES, bei denen Nekrosen ganz in den Hintergrund treten, gefunden werden. Wie will man es auch erklären, daß Nekrosen heilen, während die Agranulocytose bestehen bleibt (ZYFKIN), und ebenso wundert sich BOCK, „daß der Organismus auch Senkungen auf niedrigste Granulozytenwerte ohne alle klinischen Krankheitszeichen verträgt“. BOCK mißt dann weiter im Zusammenhang mit der fehlenden proteolytischen Granulocytentätigkeit dem ungehemmten Bakterienwachstum eine wesentliche Bedeutung für das Zustandekommen der agranulocytären Nekrosen bei. Aber auch das trifft für Fälle wie den unserigen nicht zu. Bakterienrasen-, -kolonien oder -thromben im Bereich der Schleimhautdefekte fehlen in unserer Beobachtung ganz. Die ausgeprägten Schleimhautdefekte sind hier unter *Penicillin*- und *Streptomycin*-schutz offensichtlich auch ohne Bakterienwachstum entstanden.

*Zusammengefaßt* ergibt sich somit klinisch das Vorliegen einer anaphylaktischen Krise des granulopoetischen Systems mit „allergischem Sulfonamidfieber“ und Exanthem. Anatomisch findet sich der Hinweis auf eine vorausgegangene Sensibilisierung durch den Befund von Gefäßwandgranulomen in der Leber und von Plasmazellvermehrungen im Knochenmark und in den inneren Organen. Letztere sind schon von HUEBSCHMANN bei Immunitätsreaktionen beschrieben worden. Wir wissen auch, daß sie an der Bildung grobdisperser Eiweißfraktionen als den Antikörperträgern beteiligt sind, und ROHR hat sie „als morphologische Stütze für die anaphylaktische Genese der Agranulocytose“ angesehen. Ferner wurde eine mächtige Reizwucherung des RES mit Schleimhautnekrosen analog den einer lokalen Anaphylaxie entsprechenden Darmveränderungen bei der infektiös-allergischen Typhuskrankheit vorgefunden. Hinzu kommt noch das offensichtlich gleichzeitige, schlagartige Entstehen der Nekrosen und Reticuloendothelwucherungen und endlich das Fehlen eines ungehemmten Bakterienwachstums im Bereich der Schleimhautdefekte.

Wenn somit an der *anaphylaktischen Genese der vorliegenden Agranulocytoseerkrankung* nicht mehr gezweifelt werden kann, so ergibt sich aus den eben aufgezählten Befunden, daß auch die Darmveränderungen unter diesem ursächlichen Gesichtspunkt betrachtet werden müssen. *Die Reizwucherung des RES kann dabei nur Ausdruck einer durch Sensibilisierung erworbenen lokalen Überempfindlichkeit sein. Die Schleimhautnekrosen müssen dann aber aus den oben angeführten Gründen das morphologische Substrat einer gesteigerten Anaphylaxie im Sinne des ARTHUSSchen Phänomens darstellen. Reizwucherung des RES und Nekrosen sind dann als Folgen der gleichen dem ganzen Krankheitsbild ursächlich zugrunde liegenden Antigen-Antikörperreaktion morphologischer Ausdruck einer lediglich unterschiedlichen Reaktionsstärke.*

Gegen die Deutung der reticuloendothelialen Aktivierung als Dermarkationswälle ist einzuwenden, daß letztere häufig ohne jegliche Nekrosen in ausgedehntem Maße angetroffen werden, und daß darüber hinaus das Bild der markigen Schwellung, dem man in der Literatur bei der Beschreibung agranulocytärer Darmveränderungen immer wieder begegnet, einer reinen Gewebsproliferation noch ohne jegliche Nekrosierung entspricht. Daß schließlich auch das Fehlen der Granulocyten mit ihren phagocytären und proteolytischen Eigenschaften für die Entstehung der agranulocytären Nekrosen mitbestimmend gewesen sein mag, soll nicht unbedingt bestritten werden. Aus den dargelegten Gründen kann es sich dabei aber nur um disponierende Teilursachen gehandelt haben, unter denen auch konstitutionelle Momente wesentlich sind. Eine sehr wesentliche Stütze für diese Auffassung wurde in der soeben publizierten Beobachtung von FREY und NEIDHARDT erbracht, bei der sich agranulocytäre Nekrosen der Haut aus ursprünglich *urticariellen* Veränderungen entwickelten. Die Verfasser nehmen auch „örtliche allergisch-anaphylaktische Vorgänge“ an und verweisen auf eine bereits 1931 erschienene Arbeit von LÖHE und ROSENFELD, die bei einer Periarteriitis nodosa eine gleiche Entstehung multipler Hautnekrosen beschreiben und deren anaphylaktische Genese ebenfalls erwägen.

Ungeklärt bleibt dann immer noch die *Frage nach der Lokalisation der agranulocytären Nekrosen*, also nach der hier dargelegten Auffassung die Frage, warum bestimmte Schockorgane bevorzugt werden. Aus den Ausführungen ist ersichtlich, daß als Schockorgane nur die in Betracht kommen, die eine genügende Ausdehnung reticuloendothelialen Gewebes besitzen. Es wurde gezeigt, daß in unserem Falle eine Aktivierung des RES in nahezu allen Organen nachzuweisen war. Wenn dennoch gerade der Verdauungsschlauch vorwiegender Sitz der reticuloendothelialen Reaktion und der agranulocytären Nekrosen ist, so mag das zunächst unerklärbar scheinen. Immerhin wissen wir durch Untersuchungen, u. a. von EICKHOFF, daß die anaphylaktische Reaktion eine Kontaktreaktion darstellt, die sowohl von Art und Menge der Antigenapplikation als auch vom Milieu abhängig und die z. B. durch längere Verweildauer des Antigens bei gleichzeitig vermehrtem Antigenangebot im Experiment willkürlich lokalisierbar ist. Gerade unter dem Gesichtspunkt des Milieufaktors ist auch an die immer noch ungeklärte „Vorkrankheit“ der Agranulocytosen zu denken, die übrigens in unserem Falle auch durch die Obduktion nicht eruiert werden konnte.

Es wurde bisher die Entstehung unserer Agranulocytosebeobachtung auf anaphylaktischer Grundlage als gegeben angesehen. Da aber von pathologisch-anatomischer Seite bis heute keine wesentlichen *Hinweise auf eine vorausgehende Sensibilisierung* beigebracht worden sind, soll abschließend auf die Bedeutung der beschriebenen *Intimagranulome* der Lebergefäße eingegangen werden. Es sei vorweg betont, daß es sich keineswegs um extramedulläre Blutbildungsherde handelt, sondern um einheitlich *großzellige monohistiozytäre subendotheliale Granulome*, wie sie SIEGMUND beim Scharlach und bei septischen Allgemeininfektionen

beschrieben hat. Im Zusammenhang mit der oben diskutierten Differentialdiagnose zum Typhus abdominalis ist festzustellen, daß auch keine Endophlebitis typhosa vorliegt, wie sie besonders in Milz und Darm beobachtet wurde (SCHMORL, OPPENHEIM, MALLORY), und die in extrem seltenen Fällen angedeutet auch in der Leber gesehen wurde (CEELEN, GRÄFF, FABER). Es handelte sich dann aber immer um ausgeprägte Bilder eines Typhus abdominalis mit zahlreichen Typhusknötchen in der Leber.

Wenn somit auch an dem „unspezifischen“ großzellig-monohistiozytären Charakter dieser Intimaknötchen und an der Deutung als *allergisch-hyperergischen Gefäßwandgranulomen* nicht gezweifelt werden kann, so bleibt die Frage, wieweit sie mit einer *Sensibilisierung durch Supronal* in Verbindung gebracht werden können. Wir sind hier naturgemäß auf analoge Beobachtungen angewiesen. SIEGMUND hat als erster „herdförmig nekrotisierende Gefäßerkrankungen mit dem Sammelnamen Periarteritis nodosa als Ausdruck einer hyperergischen Gewebsreaktion bei Allgemeininfektionen aufgefaßt“. Nachdem die oben beschriebenen Intimagraniulome experimentell, z. B. durch eine Serumkrankheit erzeugt werden konnten, sind vornehmlich im amerikanischen Schrifttum mehrere Fälle von allergischen Gefäßerkrankungen veröffentlicht worden, die auf Sulfonamidschädigungen bzw. -sensibilisierungen zurückgeführt wurden (RICH, VAN RIJSSEL und MEYLER, McMILLAN und DUFF, LICHTENSTEIN und FOX, FRENCH, BRAS und Mitarbeiter, GOODMAN, OLESON und MYSCHETZKIJ). Dabei handelt es sich zwar vorwiegend um Arteriitiden. BRAS und Mitarbeiter konnten aber auch Thrombophlebitiden, u. a. in den Venae centrales der Leber nachweisen, die sie ursächlich mit einer Sulfonamidmedikation in Verbindung bringen. Früher schon hat W. KOCH Venenthromben im Zusammenhang mit miliaren Nekrosen in der Leber bei Agranulocytose gesehen. Beobachtungen über hyperergische Gefäßwandgranulome bei Agranulocytose sind uns aber nicht bekannt geworden.

Da es offensichtlich ist, daß gleiche Noxen, z. B. Sulfonamide, anaphylaktische Gewebsreaktionen auslösen können, die einmal das Knochenmark und dann das Gefäßbindegewebe als Schockorgan betreffen, könnte unsere Beobachtung mit Reaktionen an beiden Organen fast als Bindeglied zwischen diesen ursächlich verwandten Krankheitsbildern gelten, eine Ansicht, die auch von FREY vertreten wird. Es scheint daher notwendig, „Sulfonamidallergien“ einschließlich der agranulocytiären Erkrankungen unter dem Gesichtspunkt einer möglichen Gefäßbeteiligung zu untersuchen. Vielleicht finden sich doch häufiger auch Frühstadien der allergischen Entzündung, wie sie uns aus den Untersuchungen von RÖSSLE und KLINGE bekannt sind.

*Zusammenfassung.*

1. Bericht über eine offensichtlich durch Supronal ausgelöste Agranulocytoseerkrankung eines 9 Monate alten weiblichen Säuglings, die pathologisch-anatomisch eine weitgehende Ähnlichkeit mit dem Bild eines Typhus abdominalis aufweist.
2. Es wird versucht, durch morphologische Befunde die anaphylaktische Genese dieser Agranulocytosebeobachtung zu begründen.
3. Darüber hinaus wird ein Beitrag zur Bewertung der agranulocytären Nekrosen geliefert, die im vorliegenden Falle als Ausdruck einer lokalen Anaphylaxie im Sinne des ARTHUSSchen Phänomens aufgefaßt werden.
4. Erstmals werden großzellige monohistiocytäre Intimagranoome bei Agranulocytose beschrieben und ursächlich den verschiedenen durch Sulfonamidsensibilisierung verursachten allergischen Gefäßerkrankungen an die Seite gestellt.

*Literatur.*

- AXELROD, GROSS, BOSSE and SWINGLE: J. of Biol. Chem. **148**, 721 (1943). — Zit. nach DOMAGK u. HEGLER. — BALTZER: Virchows Arch. **262**, 681 (1926). — BAEYER, v.: Klin. Wschr. **1936**, 1914. — BERGER: Klin. Wschr. **1949**, 564. — BOCK: Agranulocytose. Stuttgart: Ferdinand Enke 1946. — BOHM: Ärztl. Wschr. **1949**, 398. — BRAS u. Mitarb.: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **17**, 1922 (1948). Ref.: Schweiz. med. Wschr. **1948**, Nr 28, 698. — BÜNGELER: Frankf. Z. Path. **45**, 403 (1933). — CEELEN: Verh. dtsch. path. Ges. **1926**, 415. — CHRISTELLER: Handbuch von HENKE u. LUBARSCH. — DENNIG: Münch. med. Wschr. **1900**, 1297. — DOMAGK u. HEGLER: Chemotherapie bakterieller Infektionen. Leipzig: S. Hirzel 1944. — EICKHOFF: Die pathologisch-anatomischen Grundlagen der Allergie. Stuttgart: Georg Thieme 1948. — ERSKING: Brit. J. Vener. Dis. **15**, 260 (1939). Ref. Brit. Med. J. **1948**, No 4545. — FABER: Beitr. path. Anat. **68**, 466 (1921). — FEER: Zit. nach OPPIKOFER. — FRÄNKEL u. BENDA: Zit. nach OTT. — FRENCH: Amer. J. Path. **22**, 679 (1946). — FRENCH and WELLER: Amer. J. Path. **18**, 109 (1942). — FREY: Briefliche Mitteilung. — FREY u. NEIDHARDT: Dtsch. med. Wschr. **1951**, 897. — FROBOESE: Münch. med. Wschr. **1928**, 501. — GLINSKI: Virchows Arch. **171**, 161 (1903). — GOODMAN: Amer. Int. Med. **28**, 181 (1948). Ref. Ber. Path. **3**, 413 (1949). — GRÄFF: Verh. dtsch. path. Ges. **1926**, 420. — Zit. nach CHRISTELLER. HAGEMAN and BLAKE: J. Amer. Med. Assoc. **109**, 642 (1937). — HILLEBERG: Z. inn. Med. **2**, 301 (1947). — HUEBER: Frankf. Z. Path. **40**, 312 (1930). — HUEBSCHMANN: Verh. dtsch. path. Ges. **16**, 110 (1913). — KLOSTERMEYER: Beitr. path. Anat. **93**, 1 (1934). — KOCH: Verh. dtsch. path. Ges. **1930**, 53. — Zit. nach ROSENBACH. — LEHDORFF: Wien. klin. Wschr. **1906**, 311. — LICHTENSTEIN and FOX: Amer. J. Path. **22**, 665 (1946). — LÖHE u. ROSENFIELD: Dermat. Z. **61**, 299 (1931). — MALLORY: J. of Exper. Med. 1898. Zit. nach OPPENHEIM. — MARKOFF: Zit. nach ROHR. — McMILLAN and DUFF: Amer. J. Path. **22**, 703 (1946). — OLESON u. MYSCHETZKIJ: Acta path. scand. (København.) **26**, 142 (1949). Ref. Ber. Path. **3**, 106 (1949). — OPPENHEIM: Zbl. Path. **31**, 313 (1921). — OPPIKOFER: Beitr. path. Anat. **85**, 165 (1930). — OTT: Virchows Arch. **297**, 548 (1936). — PETRI: Dtsch. med. Wschr. **1924**, 1017. — RICH: Zit. nach Amer. Allergy **7**, 105

144 PAUL STÜPER: Eine Agranulocytosebeobachtung im Säuglingsalter.

(1949). Ref. Ber. Path. **3**, 414 (1949). — RIJSSSEL, VAN, u. MEYLER: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1947**, 2649. Ref. Ber. Path. **2**, 291 (1948). — RÖSSELE: Sitzgsber. Akad. Wiss. Berlin, Math.-naturwiss. Kl. **1948**, Nr 1. — ROHR: Das menschliche Knochenmark. Leipzig: Georg Thieme 1940. — ROSENBACH: Beitr. path. Anat. **103**, 30 (1939). — ROTTER: Virchows Arch. **258**, 17 (1925). — SCHMORL: Verh. dtsch. path. Ges. **1926**, 420. — SCHULTZ: Klin. Wschr. **1929**, 1530. — Z. ärztl. Fortbildg **1938**, 647. — Zit. nach BOCK. — SIEGMUND: Virchows Arch. **290**, 3 (1933). — Verh. dtsch. path. Ges. **1925**; **1931**. — VESCPREMI: Virchows Arch. **184** (1906). — WEDUM: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **45**, 218 (1940). Zit. nach DOMAGK u. HEGLER. — WERTH: Dermat. Wschr. **115**, 1012 (1942). — WIELEN, VAN DER: Frankf. Z. Path. **44**, 34 (1933). — WILLI: Jb. Kinderheilk. **142** (1934). — ZYPKIN: Frankf. Z. Path. **45**, 321 (1933).

Dr. P. STÜPER, Münster i. Westf., Universitäts-Frauenklinik.

---