

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg  
[Direktor: Professor Dr. M. Versé].)

## **Ausgedehnte Nekrotisierungen des Verdauungs- schlauches bei Agranulocytose nebst Bemerkungen über die ursächlichen Bedingungen dieser Erkrankung.**

Von  
**Hellmut Uffenorde.**

Mit 3 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 21. Juli 1932.)

Im Schrifttum mehren sich in letzter Zeit die Mitteilungen über das im Juli 1922 von *W. Schultz* klinisch aufgestellte und von *M. Versé* anatomisch bestätigte Krankheitsbild der Agranulocytose, welches durch sorgfältigere Untersuchungen des Blutes pathognomonisch immer besser erfaßt und in seinen Frühformen häufiger erkannt wird. Während *Weiß* bis zum Jahre 1927 35 beschriebene Agranulocytosefälle zählt, bringt *Hüber* drei Jahre später schon eine Übersicht über 79 Fälle und 1931 stellt *Fuld* unter 130 Mitteilungen 107 „reine“ Agranulocytoseerkrankungen zusammen. Heute finden sich über 317 klinische und pathologische Berichte mit der Diagnose „Agranulocytose“ im Schrifttum, unter denen 248 eindeutige Krankheitsbilder neben den Nekrosen die allgemein anerkannten Forderungen einer hochgradigen Leukopenie mit ausschließlicher Schädigung des Granulocytensystems und annähernd regelmäßigem roten Blutbild und Plättchengehalt, d. h. also mit Fehlen allgemeiner hämorrhagischer Diathese und Anämie, erfüllen.

Diese 248 Agranulocytosefälle haben die Frage nach Ursache und Entstehungsweise der Erkrankung noch keineswegs geklärt. Im Gegenteil, die Auffassungen der einzelnen Forscher hierüber bieten ein buntes farbiges Bild, da jede Erklärung ihre Gegner und Gegenbeweise findet und keine Anschauung bislang die überzeugende Mehrheit auf ihrer Seite hat. Die Fälle haben nur bewiesen, daß die ursprünglich gegebene Umgrenzung zu eng gefaßt war.

Wie schon *Fuld* zeigen konnte, finden wir die Agranulocytose beinahe in jedem Lebensalter, vom 3 Monate alten Säugling (*Christoph*) bis zum 82jährigen Greis (*Baltzer*). Ein Befallensein des weiblichen Geschlechtes ist in 135 Fällen, d. h. in rund 55 %, angegeben worden; davon entfallen

59% auf die Zeiten zwischen dem 35.—65. Lebensjahr. 56mal wird die Erkrankung bei Männern beschrieben, also in 23% der Fälle. Bei den restlichen 22% fehlten entsprechende Angaben. Ikterus oder Subikterus ist häufig, aber durchaus nicht immer vorhanden. Daß die Agranulocytose eine sehr ernste und schwere Erkrankung ist, bestätigen alle zur Beobachtung gekommenen Fälle. Jedoch verläuft sie nicht immer

tödlich. Es sind bisher 56 Heilungen bzw. Besserungen mitgeteilt worden. Außerdem kam es 13mal zu einem Rückfall, der meist einige Monate anhielt, und 3mal wird ein ausgesprochen zyklischer Verlauf, ein Kommen und Gehen der Krankheit angegeben (*Friedemann, Leuchtenberger, Stockinger*).

Auch unsere Kenntnis über den Sitz der Nekrosen hat sich im Laufe der Jahre erweitert. In der Monographie von *W. Schultz* über die akuten Erkrankungen der Gaumenmandeln und in den Arbeiten von *Berblinger, Fuld, Gerlach, Koch, Rotter* u. a. finden sich genaue Übersichten. Ergänzend muß auf die vor kurzem von *Fahr* gemachte Beobachtung von Nekrosen in den weichen Hirnhäuten hingewiesen werden. Über



Abb. 1. Fall von Agranulocytose mit 14tägiger Krankheitsdauer. (Charlottenburg-Westend, Pathologisches Institut, Sekt.-Nr. 113/22, 40jährige Frau. Beobachtung Prof. *Versé*.) Ausgedehnte Nekrose des vorderen Zungendrittels mit beginnender Abstoßung.

Nekrotisierende Amygdalitis bei allgemeiner Pharyngitis.

einige weitere eigentümliche Lokalisationsmöglichkeiten der Absterbevorgänge sei im folgenden berichtet.

Einer der ältesten und bezeichnendsten Agranulocytosefälle ist von *M. Versé* im Anschluß an den ersten klinischen Vortrag von *W. Schultz* anatomisch beschrieben worden. Dieser Fall Anna B., dessen klinischer Verlauf von *A. Leon* im Deutschen Archiv für klinische Medizin 1924 und später von *W. Schultz* in seiner Monographie genauer geschildert wurde, zeigt einen so charakteristischen und bisher niemals wieder beobachteten Befund der Mundhöhle, daß ich die mir von Herrn Professor *Versé* zu diesem Zwecke freundlicherweise zur Verfügung gestellte, bislang noch nicht veröffentlichte Farbenphotographie des anatomischen Präparates hier folgen lassen möchte (vgl. Abb. 1).

Über den Fall selbst sei hier nur bemerkt, daß sich bei der 40jährigen Kranken neben Geschwüren an den Gaumenmandeln und einer in Gangrän übergehenden nekrotisierenden Colpitis und Vulvitis eine völlige Nekrose des vorderen Zungendrittels in der letzten Woche vor dem Tode entwickelt hatte.

Auf die weiteren klinischen und pathologisch-anatomischen Angaben des früher ausführlich beschriebenen Falles soll hier nicht eingegangen werden. Nur sei noch erwähnt, daß die in der *Schultz*schen Monographie gebrachte, nach dem Leben gezeichnete Abbildung sich von dem Endzustand beträchtlich unterscheidet.

Ein *zweiter* Fall von besonders weitgehender und bisher noch nicht beschriebener Ausdehnung der Nekrosen im Bereich des Verdauungsschlauches wurde vor einem Jahr am Marburger Pathologischen Institut beobachtet (Sekt.-Nr. 32/31).

Von den klinischen Befunden, für deren Überlassung ich dem Direktor der Medizinischen Univ.-Klinik, Herrn Professor *Schwenkenbecher*, sehr zu Dank verpflichtet bin, sei kurz folgendes erwähnt:

53jährige Schneidermeistersfrau A. S., am 31. 1. 31 in die Marburger Medizin.-Univ.-Klinik aufgenommen.

*Vorgeschichte.* Kinderlos. Bis jetzt immer gesund gewesen. Vor 3 Wochen wegen Schmerzen Zahnextraktion. Im Anschluß daran eine Vereiterung des Zahnfleisches der betreffenden und benachbarten Alveolen mit Fieber, so daß noch weitere Zähne gezogen werden. Bettlägerigkeit, hohe Temperaturen, zunehmender elender Zustand. Viel Husten und Verschleimung; Eiterauscheidung aus dem Munde. Ob vor dem Zahnziehen eine Angina bestand, unbekannt.

*Befund.* Hochfiebernde und etwas benommene Frau in schwerem Krankheitszustand. Skleren und Haut des Gesichts sind leicht gelbsüchtig. Öffnen des Mundes sehr beschwerlich. Zunge braun korkig belegt, ebenso der Gaumen. Rachen stark gerötet. Im Oberkiefer nur noch wenige Zähne, die übrigen sind entfernt. Aus sämtlichen Alveolen quillt dicker Eiter. Zahnfleisch stark aufgelockert. — Der fettreiche Leib nicht druckempfindlich, nur die Untersuchung vom Mastdarm her auffallend schmerzhaft, doch ohne sicheren Befund. Blutbefund: Hämoglobin 75%, rote Blutzellen 4,2 Millionen; Leukocyten 2000; darunter 1% Segmentkernige, 4% Mono- und 95% Lymphocyten.

*Verlauf.* Die Kranke reagiert bereits wenige Stunden nach der Aufnahme nicht mehr und stirbt am nächsten Morgen.

Auszug aus dem Bericht über den Leichenbefund:

Sekt.-Nr. 32/31. Obduzent Dr. *Rix*.

Auf der *Zunge* einige kleine, etwa linsengroße, oberflächliche Geschwüre. *Rachenring* stark verändert, seine Schleimhaut auffallend gerötet. Gaumenmandeln hochgradig entzündlich verändert, vor allem ist die rechte zerklüftet, stellenweise anscheinend nekrotisch. Linke Gaumenmandel scheinbar etwas besser erhalten, wenn auch ebenfalls stark gerötet und auf dem Schnitt mit gelblichen membranartigen Massen bedeckt. Schleimhaut des Kehlkopfeinganges gequollen. Unmittelbar über dem Kehldeckel auf der rechten Seite eine etwa 50-pfennigstückgroße, geschwürige Stelle mit gelblich-grauen Belägen. Außerdem im Rachen in der Höhe des Kehlkopfes und an den aryepiglottischen Falten beiderseits mehrere oberflächliche ziemlich flache Zerfallsherde der Schleimhaut mit grau-weißlich gefärbtem Grund.

Die gesamte *Speiseröhrenschleimhaut* stark mißfarben, graubräunlich, teilweise geradezu schwärzlich verfärbt und anscheinend nekrotisch. Bis hinauf zum Kehlkopf

die Schleimhaut von der darunterliegenden schmutzig gelblich-rötlich gefärbten Muskulatur abhebbar und mit streifigen weißlichen Auflagerungen bedeckt (s. Abb. 2). Von dem Ganzen geht ein außerordentlich stinkender Geruch aus.



Abb. 2. Fall von Agranulocytose mit dreiwöchiger Krankheitsdauer. (Marburg, Pathologisches Institut, Sekt.-Nr. 32/31, 53jährige Frau.) Tiefgreifende Gangrän der ganzen Oesophagusschleimhaut mit Ablösung von der Muskulatur (Oesophagitis gangraenosa dissecans). Pharyngitis, Amygdalitis, Glossitis mit partiellen Nekrosen bzw. kleinen Ulcerationen (vgl. Abb. 3).

Drei weitere ziemlich scharf begrenzte und oberflächliche Zerfallsherde in der Magenschleimhaut. Diese betragen in ihrem Durchmesser etwa 3 cm. Zwei von ihnen etwas über die umgebende Schleimhaut erhaben, der dritte mit schmaler wulstförmiger Umsäumung. Im übrigen die Schleimhaut glatt und zart, nur im Pfortner teil und dem anschließenden Duodenalabschnitt stärker gerötet.

Die nun folgenden Abschnitte des *Duodenum*, *Jejunum* und *Ileum* frei von Veränderungen und nur an wenigen Stellen etwas gerötet, in der Gegend der Ileocöcalklappe, im angrenzenden Teil des Ileum und im gesamten *Dickdarm* wieder überall bis über linsengroße, vorwiegend auf die Follikel beschränkte Nekroseherde mit wallartig erhabenem Rand und glattem Grund, größtenteils kreisrund und grau bis schwärzlich gefärbt. In der Gegend der Ileocöcalklappe und auch im Blinddarmabschnitt zusammenfließend und hier bis zu pennistückgroß (s. Abb. 3).

*Mastdarmschleimhaut* schmutzig grau-gelblich. Unmittelbar oberhalb des Afters ein kleiner umschriebener, oberflächlicher glatter Herd von 1 cm Durchmesser.

*Milz* ziemlich groß. Gewicht 310 g. Ihre Kapsel gespannt, Oberfläche glatt. Auf dem Schnitt eigentümlich schmutzig graue bis dunkelrötliche Farbe; weiche Konsistenz.

*Gallenblase* in ein 21 cm langes und auffallend schmales, wurstartiges Gebilde umgewandelt, mit ihrer Kuppe bis in das keine Becken hinunterreichend, mit farbloser, dünnschleimiger Flüssigkeit gefüllt. Im Anfangsteil des Ductus cysticus ein etwa haselnußgroßer Stein durchföhlbar.

*Leber* 2350 g. Ihr rechter Lappen schmal und lang von oben nach unten ausgezogen; sein unterer Teil durch eine Schnürfurche abgegrenzt. Schnittfläche blaß, stellenweise schmutzig grau. Läppchenzeichnung gut erkennbar.

*Histologischer Befund.* Die von verschiedenen Knochen gefertigten *Knochenmarkspräparate* lassen in den Maschen eines Fettmarkes neben reichlichen Knochenmarksriesenzellen vorwiegend kleine einkernige Rundzellen von einwandfrei lymphatischem Charakter erkennen. Polymorphkernige Leukocyten nicht nachweisbar. Außerdem große Zellen mit hellem, nicht ganz homogenem Protoplasma und mannigfaltigen Bildern

von Kerndegeneration, von Pyknose und Kernwandhyperchromatose bis zur Karyorrhexis; sie entsprechen den von *Oppikofer*, *Petri* und *Rotter* beschriebenen und als toxisch geschädigte Myeloblasten und Myelocyten gedeuteten Zellen.

In den Abstrichen von den *Ganmenmandeln* eine starke Bakterienflora von Streptokokken, Staphylokokken, feinsten gramnegativen Stäbchen (*Bacterium coli*?) u. a. Auch soorähnliche Hefezellen erkennbar. Kulturell allerdings auf den

verschiedensten Nährböden (Agar, Bouillon, Maltosebouillon, Pflaumenbrühagar, Kartoffelnährböden) keine Hefen, insbesondere kein Soor züchtbar.

In der *Speiseröhre* die Schichten der Muskulatur von diffusen, aber auch herdförmigen Infiltrationen mit einkernigen Zellen, größtenteils Lymphocyten und histiocytären Wanderzellen, durchsetzt. Nirgends granulierte Leukocyten. Die oberste Schicht der Unterschleimhaut nekrotisch, läßt aber noch Schatten von Infiltrationszellen erkennen. In der vollkommen von der Muskulatur abgehobenen, ganz kernlosen Schleimhaut vom eigentlichen Gewebsbau fast nichts mehr zu sehen. Das ganze von Fibrin und massenhaften Bakterien durchsetzt.

Die Herde im *Darm* zeigen eine leichte wallartige Verdickung um eine zentrale Dellung herum, in deren Bereich die Schleimhaut fast vollkommen nekrotisch ist



Abb. 3. Fall von Agranulocytose mit dreiwöchiger Krankheitsdauer. (Marburg, Pathologisches Institut, Sekt.-Nr. 32/31, 53jährige Frau.) Umschriebene Nekrosen im Bereich der Peyerschen Plaques oberhalb der Valvula ileocecalis und der Solitärfollikel besonders des Coecum (vgl. Abb. 2).

und oberflächlich von Fibrinauflagerungen bedeckt wird. In der darunterliegenden Unterschleimhaut eine reichliche Infiltration mit lymphocytären Zellen, hin und wieder auch Plasmazellen, Polyblasten und Abkömmlingen des Reticuloendothels. Oxydasereaktion bestätigt das vollkommene Fehlen granulierter Leukocyten.

*Milz* sehr blutreich. Ihre Pulpazellen deutlich vermehrt. Keine Absterbevorgänge.

Ebenso auch in der *Leber* keine Nekroseherdchen nachweisbar. Läppchen in der Mitte grobtropfig, an den Rändern mehr feintropfig verfettet. Auch die *Kupfferschen Sternzellen* zeigen Fettstoffablagerungen.

*Anatomische Diagnose.* *Agranulocytosis. Amygdalitis necroticans bilateralis. Oesophagitis gravis dissecans cum necrosi totali telae mucosae et submucosae. Ulcera compluraria superficialia telae mucosae ventriculi. Enteritis necroticans nodosa disseminata intestini crassi et partis finitimae intestini ilei. Intumescencia lienis. Icterus levis et anaemia universalis integumenti organorumque. Hydropericardium. Suleus atrophicus lobi dextri hepatis compressione effectus. Calculus biliaris solitarius in ductu cystico. Hydrops vesicae felleae permagnus. Cicatrices veteres tuberculosae lobi superioris pulmonis utriusque. Uterus myomatosus.*

Diese beträchtliche Ausbreitung der Nekrosen, die wir von der Mundhöhle bis zum After im gesamten Verdauungsschlauch vorfinden, namentlich in der Speiseröhre, wo die ganze Schleimhaut nekrotisch und bis zur Kardia hinunter von der Muskulatur abgehoben ist, veranschaulicht ganz besonders die völlige Widerstandslosigkeit des in seinem Granulocytensystem geschädigten Körpers.

Es ist einleuchtend, daß an denjenigen Körperstellen, welche einer Ansteckung am häufigsten ausgesetzt sind, sich diese Widerstandslosigkeit am deutlichsten ausprägen muß. Sehen wir von der besser geschützten äußeren Haut ab, so gilt dieses besonders von den schon normalerweise mit mannigfachen Mikroorganismen besiedelten Schleimhäuten der Mundhöhle und des Rachens, der Speiseröhre und des Magens, des unteren Dünn- und gesamten Dickdarms. Bei einer Störung der Abwehrkräfte des Körpers gewinnen diese Keime die Oberhand, entfalten pathogene Eigenschaften, und es wird entsprechend dem Störungsgrad zu einer serösen oder pseudomembranösen Entzündung oder zur völligen Nekrose kommen.

Ferner darf das mechanische Moment zur Erklärung dieser Lagerungen der Nekrosen nicht außer acht gelassen werden, worauf schon *Reye* hingewiesen hat, und was ja auch für den Verdauungsschlauch in mancher Hinsicht zutreffen dürfte.

*W. Koch* hat eine ähnliche schwere Speiseröhrenveränderung geschildert und abgebildet, die aber zum Teil auf die heftige verwickelnde Soorinfektion zurückgeführt werden muß. Auch *Froboese* berichtet über einen entsprechenden Befund mit massenhaften Soorpilzen und Streptotricheenbündeln. Wir konnten in unserem Falle auf den verschiedensten Nährböden keine Hefen züchten, so daß es sich bei diesen Nekrosen wohl um eine reine Agranulocytosefolge handeln dürfte, eine Feststellung, welche die farbige Wiedergabe der in diesem Ausmaße offenbar sehr seltenen Veränderungen rechtfertigt.

Außer von *Koch* und *Froboese* sind noch von *Fuld*, *Petri*, *Schnaase*, *Schultz* u. a. ausgedehntere Nekrosenbildungen im Magen-Darmschlauch oder in der Speiseröhre mitgeteilt worden. Die von *Rotter* und *Schultz* gemachte Beobachtung des deutlichen Gebundenseins der Nekrosen an die Lymphknötchen des Darms, welche auch von *Siegmund* in seinem Handbuchartikel über: „Spezifische Entzündungen des Darmrohres“ durch eine Zeichnung festgehalten worden ist, konnte von uns bestätigt werden.

Dem Gallenblasenbefund wird keine ursächliche Bedeutung zuzumessen sein, wenn auch einige Forscher sich dahingehend geäußert haben (*Peritz*, *Koch*, *Schäfer* u. a.). Ebenso bieten Leber, Milz und Nebennieren keine besonderen pathogenetischen Anhaltspunkte. Die von *Schäfer* 1926 gehegte Vermutung, daß „etwa in einem Viertel der bekannten Agranulocytosen krankhafte Veränderungen erheblicher Natur in Leber oder

Gallenblase“ vorhanden seien, kann durch das heute vorliegende Material von über 248 Fällen nicht mehr bestätigt werden. Denn ich finde hier nur 23 pathologische Leberbefunde und 12 Gallenblasenschädigungen im Sinne einer Cholelithiasis und Cholecystitis erwähnt.

Wichtig erscheint die Vorgeschichte unseres Falles. Im Schrifttum sind bislang 6 Mitteilungen von Agranulocytose im Anschluß an Zahnentfernung veröffentlicht worden; hierunter befinden sich 2 Fälle von *Hill* mit normalem Blutbefund vor der Entfernung von 2 bzw. 8 Zähnen! Ferner hat *Seiferth* im vergangenen Herbst über einen Fall von Agranulocytose nach Tonsillektomie mit kurz vorausgehender Hyperleukocytose berichtet und auf eine ähnliche Beobachtung von *Brogsitter* und von *Kreß* verwiesen. In unserem Falle ist ein Blutbefund vor dem Ausziehen des ersten Zahnes nicht erhoben worden. Somit läßt sich nicht sicher ausschließen, daß der Granulocytendefekt und damit die Widerstandslosigkeit der Gewebe schon länger bestehen, wenn auch die Eiterbildung in den Alveolen für ein reichlicheres Vorhandensein von Leukocyten zu sprechen scheint.

Unter den 248 Agranulocytosen des Schrifttums geht 40mal, d. h. in 16%, vorgeschichtlich ein infektiöser Vorgang oder operativer Eingriff voraus, von dem der Kranke sich nicht mehr erholt, sondern fiebert, so daß wir hier die Quelle einer Allgemeininfektion wohl annehmen dürfen. In 37 weiteren Fällen ist der Zusammenhang zwischen vorausgehender Infektion und dem Auftreten der Agranulocytose nicht ganz eindeutig. Ich komme somit zu einem geringeren Prozentsatz als *Hüber*, der 1930 unter 79 Agranulocytosen 31 Anamnesen mit dem Hinweis einer allgemeinen infektiösen Ursache der Erkrankung zusammenstellte.

Es ist gewiß schwer, bei den sich findenden Angaben nach beiden Seiten genügend kritisch zu bleiben. Man kann aber kaum auf der einen Seite sämtliche Vorgeschichten mit fieberfreien Zwischenräumen bis zu  $\frac{1}{2}$  Jahr zwischen der vermeintlichen primär infektiösen Herderkrankung und dem Ausbruch der Agranulocytose oder mit einem seit längerer Zeit bestehenden Krankheitsgefühl mit unbestimmten Anzeichen, leichter Ermüdbarkeit, Müdigkeit und Schwäche für septisch erklären, wenn auch Fälle mit jahrelang ruhender Infektion bekannt sind, die noch spät zur Katastrophe führten. Ebensowenig darf man andererseits wirklich fieberhafte Vorgeschichten ausschließen. Vielfach sind die Mitteilungen je nach Einstellung der Verfasser verschieden gedeutet worden.

Hier liegt der Einwand nahe, daß diese in 16% der Fälle gefundene anscheinend primäre Sepsis auch schon durch eine bereits vorhandene Widerstandslosigkeit des Körpers infolge Granulocytenmangels bedingt sein kann, also ebenfalls sekundärer Natur ist. Dem widersprechen

aber 8 Beobachtungen mit normalem Blutbild vor oder bei Beginn der septischen Erkrankung (*Bantz, Chevallier*, angef. von *Kommerell, Dwyer* und *Helwig*, *Ehrmann* und *Preuß*, *Hill*, *Landé*, *Nipperdey*). In 2 weiteren Fällen bestand bei der ersten Blutuntersuchung schon eine gewisse Störung des weißen Blutbildes, die immerhin auf ein vorausgehendes normales Blutbild schließen lassen kann (*Weiß*, *Georgopoulos*).

Wir haben somit 8 sichere und 2 wahrscheinliche Anhaltspunkte dafür, daß die Sepsis bei der Agranulocytose nicht nur sekundär durch die Nekrosepforten ihren Eingang findet oder durch vorausgehenden Granulocytenmangel begünstigt wird, sondern auch die primäre Schädigungsursache bilden kann. Dabei handelt es sich keineswegs nur um hochtoxische Sepsisformen, bei denen der Reiz in eine Lähmung des Knochenmarks, d. h. die Hyperleukocytose in die prognostisch ungünstige Leukopenie umschlägt. Von den 8 erwähnten Fällen gingen 4 nach leichterem Verlauf in Heilung über (*Ehrmann* und *Preuß*, *Hill*, *Landé* und *Nipperdey*).

Warum tritt nun nicht häufiger eine Verminderung bzw. ein Fehlen der Granulocyten bei den septischen Erkrankungen ein?

*Lenhartz* konnte an der *Schottmüllerschen* Klinik bei 160 sicheren Sepsisfällen weder eine Blutveränderung im Sinne stärkster Leukopenie noch hochgradiger Lymphocytose feststellen. Ferner sind Fälle beobachtet worden, wo im Laufe der klinischen Behandlung irgendeiner zweiten Erkrankung erst zufällig das agranulocytotische Blutbild entdeckt wurde. *Reye* beschreibt, wie eine 45jährige Näherin mit nur 1800—700 Leukocyten und 15—7% Granulocyten monatelang mit stets völlig normalen Temperaturen nicht im Bett zu halten war, ja, schließlich wegen absoluten Wohlbefindens nach Hause entlassen werden mußte. Es erscheint daher nicht berechtigt, die Agranulocytose als eine spezifisch septische Komplikation aufzufassen. Diese Tatsachen drängen vielmehr zu der Annahme, daß hier wie bei jedem Lebensgeschehen neben der örtlichen Veranlassung eine besondere Bereitschaft des Organismus, bzw. eine konstitutionelle Abartung, eine maßgebende Rolle spielen muß.

In meiner Dissertation: „Über die ursächlichen Bedingungen der sog. Agranulocytose unter gleichzeitiger Mitteilung von drei einschlägigen Fällen“ wurden deshalb nochmals sämtliche 317 Mitteilungen des Schrifttums einer eingehenden Prüfung unterzogen. Dabei konnte für eine Reihe von Fällen eine gewisse Veranlagung des myeloischen Systems auf Grund ererbter oder erworbener Faktoren eindeutig nachgewiesen werden. Besonders die rein toxischen Agranulocytosen nach Salvarsan, Radium, Wismut und anderen Arzneimitteln bestätigen diese Annahme. Da sich das agranulocytotische Blutbild verhältnismäßig sehr selten im Verlauf der heutzutage außerordentlich häufigen Salvarsanbehandlung



einstellt und es sich in den geschädigten Fällen keineswegs um besonders hohe Salvarsangaben handelt, muß eine gewisse Bereitschaft der so erkrankenden Individuen angenommen werden. Wir würden sonst viel häufiger derartigen Fällen begegnen müssen.

In einem kleineren Teil der Berichte finden sich allerdings keinerlei Anhaltspunkte für diese Auffassung. Das gilt besonders für die Fälle mit normalen Granulo- und Leukocytenwerten vor und nach der Erkrankung und für die 16 Beobachtungen des Zurückpendelns des leukopenischen Blutbildes in eine Hyperleukocytose.

Man kann zur Erklärung anführen, daß nicht nur ein Versagen des Knochenmarks ohne deutliche Verschiebung der Leukocytenwerte im strömenden Blute durchaus denkbar ist, sondern auch ein solches Knochenmark zwar so weit geschädigt sein kann, daß es von dem ersten Ansturm der Schädlichkeit überrannt wird, bei nachlassender Giftwirkung sich aber erholt und mit einer Hyperleukocytose unreifer Zellen antwortet. Immerhin hat eine solche Annahme im Hinblick auf die verhältnismäßig größere Anzahl dieser Fälle und die zum Teil starken und langdauernden Hyperleukocytosen etwas Gezwungenes.

In diesem Zusammenhang gewinnen die Bestahlungserfolge von *Friedemann*, *Starlinger* und *Neidhardt* eine besondere Bedeutung. Die geringe Gabe von  $\frac{1}{20}$  H.E.D. wird ein noch einigermaßen reaktionsfähiges Knochenmark im Kampfe gegen die toxische Wirkung der uns unbekannten Schädigungsursachen weitgehend unterstützen können, während diese Hilfe bei einem von vorneherein konstitutionell und konditionell geschwächten Granulocytenapparat versagen muß. Es wäre deshalb wesentlich, einmal die erfolgreich und erfolglos bestrahlten Fälle in ihren Vorgeschichten zu vergleichen. Uns fehlen hierfür die genaueren Angaben in den *Friedemannschen* Mitteilungen.

Verschiedene Schädigungen scheinen demnach zusammentreffen zu müssen, um das Krankheitsbild der Agranulocytose hervorzurufen. Aufgabe der weiteren Forschung muß es sein, diesen Fragen nachzugehen, um nicht Gefahr zu laufen, durch Überwertung äußerer Krankheitsursachen wichtige innere Gründe zu übersehen.

### Zusammenfassung.

Im Anschluß an einen Fall von Agranulocytose mit ausgedehnten Nekrosebildungen im Verdauungsschlauch werden hinsichtlich der gesamten Agranulocytosefrage folgende Schlüsse gezogen.

Unter 317 mit der Diagnose „Agranulocytose“ im Schrifttum mitgeteilten klinischen und pathologisch-anatomischen Berichten können 248 als eindeutige „reine“ Agranulocytosefälle hingestellt werden. Von diesen 248 Fällen zeigen 40, d. h. 16 %, in der Vorgeschichte einen Hinweis auf eine allgemein-infektiöse Ursache der Erkrankung. Aus 37 weiteren

Krankengeschichten geht der Zusammenhang zwischen vorausgehender Infektion und dem Auftreten der Agranulocytose nicht einwandfrei hervor. In 8 Mitteilungen wurde ein normaler Blutbefund vor oder bei Beginn der septischen Erkrankung erhoben und somit ein Anhaltspunkt dafür gewonnen, daß eine Sepsis die Agranulocytose auslösen kann.

Für den größeren Teil der Agranulocytosefälle muß auf Grund der von mir aus dem Schrifttum zusammengestellten 317 Berichte eine besondere Bereitschaft des myeloischen Systems infolge erblicher, bzw. erworbener Faktoren angenommen werden.

### Schrifttum.

Es werden nur die im Text erwähnten Arbeiten angeführt. Ein ausführliches Verzeichnis von 233 Agranulocytose-Berichten findet sich in meiner Dissertation: „Über die ursächlichen Bedingungen der sog. Agranulocytose unter gleichzeitiger Mitteilung von drei einschlägigen Fällen.“ Marburg a. d. L. 1932.

Baltzer, H.: Beitrag zur Kenntnis der Agranulocytose. Virchows Arch. **262**, 681 (1926). — Bantz, R.: Beitrag zur Frage der Agranulocytose. Münch. med. Wschr. **1925**, Nr 29, 1200. — Berblinger: Sitzgsber. Med. Ges. Jena, 24. Juni **1931**. Münch. med. Wschr. **1931**, Nr 50, 2142. — Brogsitter u. v. Krefß: Über die Agranulocytose-Krankheit. Eine Kritik der Kasuistik und eigener klinischer Beobachtungen. Virchows Arch. **276**, 768 (1930). — Chevallier: La maladie de Werner Schultz. Le sang **1929**, Nr 3, 317. — Christoph, N.: Agranulocytose im Säuglingsalter. Wien. klin. Wschr. **1929** **I**, 335. — Dwyer and Helwig: Agranulocytic angina. Amer. J. Dis. Childr. **35**, Nr 6, 1014 (1928). — Ehrmann u. Preuß: Über Leukopenie und Schwund der Granulocyten bei Sepsis (Agranulocytose). Klin. Wschr. **1925**, Nr 6, 267. — Fahr: Sitzgsber. ärztl. Ver. Hamburg, 2. Juni **1931**. Münch. med. Wschr. **1931**, Nr 36, 1542. — Friedemann u. Elkeles: Die Röntgenbehandlung der Agranulocytose. Dtsch. med. Wschr. **1930**, Nr 23, 947. — Froboese: Pathologisch-anatomische Vorweisung eines Falles von sog. Agranulocytose. Münch. med. Wschr. **1928**, Nr 11, 501. — Fuld, H.: Zur Kenntnis der sog. Agranulocytose. Dtsch. Arch. klin. Med. **170**, 100 (1931). — Georgopoulos, M.: Zur Ätiologie der Aleukia haemorrhagica und der Agranulocytose. Dtsch. Arch. klin. Med. **170**, H. 5/6, 621 (1931). — Gerlach, W.: Neue Krankheiten. Jkurse ärztl. Fortbildg. Januarh. **1931**. Hill, P. H.: Acute leukemia and agranulocytic angina associated with or following the removal of teeth. Rep. cas. Californ. a. Western Med. **25**, Nr 5, 609 (1926). — Hüber, W.: Beitrag zur Frage der Agranulocytose. Frankf. Z. Path. **1930**, Nr 40, 312. — Koch, W.: Beitrag zum anatomischen Bild der Agranulocytose. Zbl. Path. **48**, Nr 11, 355 (1930). — Kommerell, B.: Ein Beitrag zur Klinik der Agranulocytose. Med. Klin. **1929**, Nr 47, 1816. — Landé, K.: Der agranulocytotische Symptomenkomplex bei Infekten. Klin. Wschr. **1930**, Nr 43, 2015. — Lenhartz: Über die lymphatische Reaktion bei Angina unter besonderer Berücksichtigung der Differentialdiagnose. Dtsch. Arch. klin. Med. **159**, H. 1/2, 13 (1928). — Leon, A.: Über gangränisierende Prozesse mit Defekt des Granulocytensystems (Agranulocytose). Dtsch. Arch. klin. Med. **143**, 118 (1923). — Leuchtenberger, R.: Beitrag zur Frage der Agranulocytose. Fol. haemat. (Lpz.) **39**, 63 (1930). — Neidhardt: Zur Therapie der Angina agranulocytotica. Münch. med. Wschr. **1931**, Nr 17, 711. — Nipperdey, W.: Zur Frage der Agranulocytose. Dtsch. med. Wschr. **1930** **II**, 1997. — Petri, E.: Über schwere Veränderungen des gesamten Verdauungstractus bei der

sog. Agranulocytose. Dtsch. med. Wschr. **1924**, Nr 30, 1017. — *Reye, E.*: Zur Frage der Agranulocytose. Med. Klin. **1929**, Nr 7, 257. — *Rotter, W.*: Beitrag zur pathologischen Anatomie der agranulocytären Erkrankungen. Virchows Arch. **258**, 17 (1925). — *Schäfer, R.*: Zur Differentialdiagnose der Agranulocytose. Dtsch. Arch. inn. Med. **151**, H. 3/4, 191 (1926). — *Schnaase, M.*: Die Bedeutung des Proteolysenversuches mit Knochenmark für die postmortale Feststellung der Agranulocytose. Klin. Wschr. **1928**, 2342. — *Schultz, W.*: Sitzgsber. Berl. Ver. inn. Med., 3. Juli **1922**. Dtsch. med. Wschr. **1922**, Nr 44, 1495. — Die akuten Erkrankungen der Gaumenmandeln. Berlin 1925, 109. — *Seiferth, L. B.*: Agranulocytotische Sepsis nach Tonsillektomie. Dtsch. med. Wschr. **1931**, Nr 46, 1930. — *Siegmund*: Spezifische Entzündungen des Darmrohres. *Henke-Lubarsch*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 4, 3. Teil, S. 411. — *Starlinger*: Sitzgsber. Med. Ges. Freiburg, 31. Jan. **1928**, Nr 15, S. 602. — *Stockinger, W.*: Zellbilder und Zellformen des Blutes. I. Veränderungen des Blutbildes während der Ausheilung einer Agranulocytose. Z. exper. Med. **65**, 27 (1929). — *Versé, M.*: Sitzgsber. Berl. Ver. inn. Med., 3. Juli **1922**. Dtsch. med. Wschr. **1922**, Nr 44, 1495. *Weiß, J.*: Über die gegenseitigen Beziehungen zwischen *Schultzschem* Symptomenkomplex, akuter Leukämie und septischem Infekt. Wien. Arch. inn. Med. **1927**, Nr 14, 303.

---