(Aus der Universitäts-Hautklinik zu Breslau [Direktor: Geh.-Rat Jadassohn].)

Über Lymphogranulomatose mit Hauterscheinungen.

Von

Dr. Franz Bacher,

Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 2. Februar 1921.)

In einer ausführlichen Arbeit aus der Berner dermatologischen Klinik hat Dössekker (1919) im Anschluß an die Beschreibung eines in seinem klinischen Verlauf außerordentlich merkwürdigen Falles von Lgr.¹⁾ der Haut eine Zusammenstellung der früher veröffentlichten Fälle dieser Erkrankung gegeben. Gleichzeitig äußerte sich Kren in einem kurzen Referat bei der Darstellung eines dem Dössekkerschen in mancher Beziehung ähnlichen Falles über den gegenwärtigen Stand der Frage. Aus beiden Arbeiten geht hervor, daß sowohl das klinische wie das pathologisch-anatomische Bild der Hautmanifestationen in vielen Punkten noch wesentlicher Klärung bedarf, so daß die Veröffentlichung weiterer hierher gehöriger Fälle gerechtfertigt erscheint. Aus diesem Grunde möchte ich im folgenden über vier in der Breslauer dermatologischen Klinik in den Jahren 1917/20 beobachtete Fälle von Lgr. mit Hauterscheinungen berichten.

Fall 1. K. H. 76jähriger Waldarbeiter. Aufnahme 12. XII. 1918, gestorben 11. I. 1919.

Familienanamnese o. B. Seit Oktober 1918 Leistendrüsenschwellung. Angeblich erst seit einer Woche heftiges Jucken an den Unterschenkeln, später auch am ganzen Körper einschl. Gesicht und Bart, ferner Schlaflosigkeit, Hitzegefühl.

Aufnahmebefund: Schlechter Ernährungszustand, Hals- und Brustorgane o. B. Leber etwas vergrößert, Milz eben fühlbar. Leichte Ödeme beider Unterschenkel, starkes Ödem des Penis, besonders der Vorhaut. Urin: Alb. —, Sacch. —, Spez. Gew. 1017, 24stünd. Menge 1000 ccm.

Inguinaldrüsen walnußgroß, hart, glatt, nicht druckempfindlich, Axillardrüsen kirschgroß, sonstige Drüsen o. B.

Die gesamte Körperhaut weist diffuse braunrötliche Farbe, stärkere Spannung und oberflächliche Infiltration, ferner kleinlamellöse Schuppung und feine Fältelung auf. Von dem rötlichen Grund heben sich vielfach eingestreute, kleine, dunkelrote, hämorrhagische Fleckchen ab. Die behaarte Haut ist ebenfalls befallen, besonders starke Schuppung im Bart. Nägel, Schleimhäute o. B. WaR. negativ. Temperatur 36,5. Blutbefund: Hämoglobin 80% (Sahli). R. Blutk. 5 356 000,

¹⁾ Lymphogranulomatose.

w. Blutk. 10 200, davon 45% neutrophile, 10% eosinophile Leukoc., 40% Lymphoc. und 5% Mononukl. und Übergangsformen.

Krankheitsverlauf: 12. XII. Excision eines Hautstückchens aus dem Oberarm und einer Axillardrüse von weicher Konsistenz, saftreicher, graugefärbter, glasiger Schnittfläche.

Behandlung: Bolusbäder zweimal wöchentlich, Zink-, dann Liqu. carb. deterg.-Trockenpinselung, Acid. arsenicos. 0,003 tägl. intramusk. Zunahme der Diurese: 1500 ccm, spez. Gew. 1015.

17. XII. Staffelförmiger Temperaturanstieg auf 39,6. In der Unterhaut der Kniee und der Glutäen große Abscesse, die sich in den nächsten Tagen spontan entleeren. Kulturell: Staphylokokken. Aussetzen der Hautbehandlung und der As.-Medikation.

21. XII. Lytischer Temperaturabfall zur Norm. Rückgang der Eiterung und Schwellung an den Knie- und Glutäusabscessen. Urin: Alb. in Spuren, mikr. Cylindroide, vereinzelte hyaline und Epithel-Cylinder, Leukocyten und Epithelien. Innere Organe sonst o. B. (Mediz. Poliklinik). Temperatur in den nächsten Tagen dauernd normal. Die Hautabscesse sind entleert und in Heilung begriffen. Hautbild unverändert, Juckreiz, seit 4 Tagen bereits geringer geworden, ist nunmehr nach Angabe des Pat. vollständig geschwunden. Behandlung: Teils Zinkpaste, teils Zinktrockenpinselung. Röntgenoberflächenbestrahlung der gesamten Haut mit je $\frac{1}{3}$ N.D. bei $\frac{1}{2}$ mm Al. F. Acid. arsenicos. 0,004—0,01 g täglich intramusk. Pirquet völlig negativ, desgl. 0,1 A.T. (1 : 5000 und 1 : 1000) intradermo.

4. I. 19. Röntgentiefenbestrahlung der Inguinaldrüsen: bds. je 1 N. D. bei 3 mm Al. F.

6. I. Blutbefund: w. Blutk. 4900, davon 13% Mononukl., sonst o. B. Plötzlicher abendlicher Temperaturanstieg auf 40°, große Hinfälligkeit, Puls 120, etwas arhythmisch. Lungen: L. h. u. kleinblasiges Rasseln, keine Dämpfung, kein Bronchialatmen. Urin: Alb. —. Digalen, Mixt. solv., Brustumschlag. In den nächsten Tagen zunehmende Entkräftung, Kurzatmigkeit, zeitweise Unbesinnlichkeit. Ödem des l. Fußes und Unterschenkels bis über das Knie reichend. Schmerzhafte Schwellung im Verlauf der V. saph. magna am linken Unterschenkel. Hochlagerung, feuchter Verband. Excitantien, Argochrom 0,1 i. v.

10. I. Über dem linken Unterschenkel Zunahme der Schwellung, Abhebung der Haut in kirschgroßen, serös gefüllten, z. T. geplatzten Blasen. An der l. Scrotalseite ebenfalls Blasenbildung.

Verlegung nach der chirurgischen Klinik. In Äthernarkose Vornahme zahlreicher Scarifikationen der Haut und des Unterhautzellgewebes am linken Unterschenkel. Nirgends Eiterentleerung.

11. I. Exitus letalis.

Die Sektion ergab makroskopisch keine für Lgr. charakteristischen Befunde an den inneren Organen; eine mikroskopische Untersuchung der letzteren ist nicht vorgenommen worden, da das Material nicht mehr auffindbar war.

Der histologische Befund der intra vitam exzidierten Lymphdrüse zeigt jedoch die Ausbildung des typisch lgr.¹⁾, polymorphzelligen Granulationsgewebes mit ein- und mehrkernigen Sternbergschen Zellen und eosinophilen Leukocyten. Die mikroskopische Untersuchung der Oberarmhaut weist im Epithel außer einer geringen Parakeratose Durchsetzung der mittleren Schichten mit mäßig vielen polynukleären Leukocyten und erheblich vermehrte Mitosenbildung in den Basalzellen auf. Im Stratum subpapillare neben starker Injektion der Gefäße diffuse Infiltration, bestehend aus Lymphocyten, Fibroblasten, Plasmazellen, vereinzelt Riesenzellen von Langhansschem Typus und in der Umgebung der letzteren

¹⁾ lymphogranulomatös.

aus Epitheloidzellen. In den tieferen Cutisschichten, z. T. perifollikulär angeordnet, scharf abgesetzte Infiltrate, in denen gewucherte Fibroblasten überwiegen, daneben Mastzellen und vereinzelte Lymphocyten. Tbc.-Bacillen weder in der Drüse noch in der Haut nachweisbar.

Es handelte sich also bei dem 76jährigen Patienten um eine recht akute Entwicklung einer stark juckenden universellen Erythrodermie mit Hauthämmorrhagien bei schon vorher aufgetretenen unbedeutenden Schwellungen der Achsel- und Leistendrüsen. Der anfängliche Blutbefund einer mäßigen Hyperleukocytose und einer relativen Eosinophilie von 10% mußte auf die Möglichkeit des Vorliegens einer Lgr. hinweisen, die mit Sicherheit jedoch erst aus dem Ergebnis der histologischen Drüsenuntersuchung diagnostiziert wurde. Der mikroskopische Befund an der Haut, wo neben unspezifischen, chronisch-entzündlichen Veränderungen Langhanssche Riesenzellen ohne sonstige Merkmale tuberkuloider Gewebstruktur gefunden wurden, erscheint zwar sehr ungewöhnlich gegenüber den sonst bei Lgr. beschriebenen banalen Hautveränderungen (Bruusgaard, Bloch, Kreibich, Kren, Ziegler), läßt sich aber, auch mit Rücksicht auf die negativen Tuberkulinreaktionen, durchaus nicht im Sinne des viel diskutierten, bisher immer noch nicht geklärten Zusammenhanges zwischen Tuberkulose und Lgr. irgendwie verwerten. In einer vor kurzem erschienenen Arbeit berichtet Strandberg bei der Beschreibung eines Falles, der klinisch mit den Fällen von Grosz, Bruusgaard und Nobl große Ähnlichkeit aufweist, über das reichliche Vorkommen Langhansscher Riesenzellen in Haut und Drüsen neben solchen von Sternbergschem Typus; er glaubt, daß dieser Umstand in Verbindung mit der außerordentlich stark positiven Tuberkulinreaktion bei seinem Patienten zugunsten eines tuberkulösen Prozesses spricht. Hinsichtlich des klinischen Verlaufes unseres Falles wäre noch als Besonderheit hervorzuheben, daß unmittelbar nach einem mehrtägigen Fieber, welches durch das Auftreten multipler Hautabscesse hervorgerufen wurde, der bis dahin sehr heftige Juckreiz ganz plötzlich verschwand und sich nicht wieder einstellte. Die in den letzten Tagen vor dem Tode aufgetretenen Symptome standen mit der Grundkrankheit in keinem direkten ursächlichen Zusammenhange, sondern sind als Folgeerscheinungen der zunehmenden Herzinsuffizienz aufzufassen.

Fall 2: H. M. 45jähriger Bergmann, vom 7. I.—10. V. 19 in klinischer Behandlung.

Anamnese: Plötzlicher Beginn der Erkrankung Ende August 18. Rötung der Haut und Jucken, sonst keine Beschwerden. Wenig später Schuppung und Spannung der Haut, mehrmonatige Krankenhausbehandlung, Bäder, Salben, Höhensonne-Bestrahlungen. Nach kurzdauernder geringer Besserung abermals Verschlimmerung.

Aufnahmebefund: Mittelgroßer, mäßig genährter Mann von kräftigem Körperbau. Gewicht 59 kg. Die Haut des gesamten Körpers mit Ausnahme der

Handteller, Fußsohlen und Eichel trocken, gleichmäßig großlamellös schuppend, dunkel-rötlichbraun, diffus infiltriert, so daß die Gelenkbewegungen, besonders in den Kniegelenken nicht unwesentlich behindert sind.

Innere Organe o. B. Sämtliche tastbaren Lymphdrüsen mäßig vergrößert, am meisten die der Leisten und Fossae ovals, die Pflaumengröße erreichen, am geringsten die des Halses. Sichtbare Schleimhäute frei. Urin, Magen und Darm o. B. WaR. negativ, Temperatur 36,7. Blutbefund: Hämoglobin 95% (Sahli), r. Blutk. 6 008 000, w. Blutk. 12 200, davon neutrophile 78%, eosinophile Leukoc. 3%, Lymphoc. 16%, Mononukl. und Übergangsformen 3%.

Pirquet (auch bei Wiederholung) negativ, ebenso Intradermoreaktion (A.T. 1 : 5000 und 1 : 1000). Röntgenaufnahme des Thorax ergibt vergrößerten Hilusschatten.

Krankheitsverlauf: 8. I. Excision einer Axillardrüse und eines Oberhautstückchens.

16. I. Beginn des 1. Röntgen-Turnus (Oberflächenbestrahlungen der gesamten Körperhaut mit je $\frac{1}{3}$ N. D. bei $\frac{1}{2}$ mm Al. F.), ferner Acid. arsenicos. 0,003—0,01 tägl. intramusk. Einfettungen der Haut mit verschiedenen anti-ekzematischen Mitteln (Thigenol, Ichthyol, Tumenol, Anthrarobin) in Form von Salben, Pasten und Tinkturen.

29. I. Zunahme der Pigmentierung am Körper; Drüsen unverändert. Beginn des 2. Röntgen-Oberflächenturnus.

7. II. Erste Tiefenbestrahlung der Leistendrüsen (1 N. D. 3 mm Al. F.).

Die Schuppung hat bisher nur an den Beinen nachgelassen, übriger Befund, auch Juckreiz unverändert. An der 1. Wangenschleimhaut linsengroße Pigmentierung.

20. II. As.-Injektionen abgesetzt. Gesamtdosis 0,287 Acid. arsen. Am Körper Einfettungen mit 1% Cignolin- und 1% Chrysarobin-Salbe.

25. II. Blutbefund: Hämogl. 105%, r. Blutk. 6 408 000, w. Blutk. 5 440, davon neutrophile 63%, eosinophile Leukoc. 9%, Lymphoc. 20%, Mononukl. und Übergangsformen 8%. Körpergew. 55 kg. Die Haut zeigt immer noch überall dieselbe derbe, lederartige Beschaffenheit, ferner Rauigkeit und oberflächliche Schuppung; letztere besonders im Gesicht, am behaarten Kopf und Rücken, etwas geringer an den übrigen Körperteilen ausgeprägt.

4. III. Excision einer bohnen großen Drüse aus der 1. Ellenbeuge. Beginn einer Neosalvarsankur mit 0,15 Anfangsdosis i. v.

15. III. Beginn des 3. Röntgen-Turnus. Zustand der Haut im wesentlichen unverändert. Langsame Aufhellung der dunklen Färbung, an den oberen Rückenpartien noch starke Schuppung.

26. III. Blutbefund: Hämogl. 110%, w. Blutk. 5717, davon neutrophile 72%, eosinophile Leukoc. 8%, Lymphoc. 13%, Mononukl. und Übergangsformen 7%.

29. III. Steigerung der Cignolin- und Chrysarobin-Salben-Behandlung auf 4%.

31. III. Zweite Tiefenbestrahlung der Leistendrüsen (1 N. D. 3 mm Al. F.).

1. IV. An beiden Armen, am Oberschenkel, Rumpf, Hals und besonders im Gesicht Auftreten vereinzelter in der Haut gelegener, etwa linsengroßer, derber, glatter Knötchen, Excision eines Knötchens der Sternalgegend.

5. IV. Juckreiz besteht unvermindert fort, besonders am Rücken, wo Infiltration und Schuppung noch am stärksten ist. Postauriculare und occipitale Drüsen sind größer geworden. Übriger Drüsenbefund unverändert.

16. IV. Beendigung der Neosalvarsankur. Gesamtdosis 2,5 g.

21. IV. Infiltration, Schuppung und Pigmentierung der Haut wesentlich zurückgegangen. Juckreiz besteht noch. Knötchen nur noch im Gesicht. Körpergewicht 63 kg.

24. IV. Beginn des 4. Röntgenturnus.

2. V. 3. Tiefenbestrahlung der Leistendrüsen (1 N. D. 4 mm Al. F.).

Blutbild: 3850 w. Blutk., davon neutrophile 65%, eosinophile Leukoc. 9%, Lymphoc. 12%, Mononuel. und Übergangsformen 13%, Mastzellen 1%.

10. V. 19. Gebessert entlassen. Entlassungsbefund: Hautfarbe bedeutend heller geworden. Auch die Pigmentation an der Wangenschleimhaut ist verschwunden. Die Infiltration ist fast überall vollkommen zurückgegangen, nur an den Streckseiten beider Oberarme und Oberschenkel besteht noch geringe Derbheit, am behaarten Kopf, an beiden Ellenbeugen und in der Kreuzbeingegend noch geringe Schuppenbildung. Von den Knötchen nur noch unbedeutende Überreste im Gesicht. Drüsen: l. noch eine walnuß- und eine kirschgroße Schenkeldrüse, r. mehrere haselnußgroße Schenkeldrüsen. Axillardrüsen: l. haselnußgroß, r. kleiner, hinter beiden Ohren halberbsengroße Drüsen, Körpergewicht 65,5 kg. Gesamtzunahme während der klinischen Behandlung 6,5 kg.

18. VIII. 20. Pat. weist bei der heutigen Vorstellung im wesentlichen denselben Drüsenbefund wie bei der Entlassung, dagegen keinerlei Hautveränderungen mehr auf, auch die Pigmentierung ist vollständig zurückgegangen. Blutbefund: Hämogl. 100%, r. Blutk. 4 880 000, w. Blutk. 3700, davon neutrophile 69%, eosinophile Leukoc. 5%, Lymphoc. 17%, Mononuel. und Übergangsformen 9%.

Das Allgemeinbefinden ist seit der Entlassung aus der Klinik dauernd ungestört gewesen, so daß Pat. als Bergarbeiter vollkommen erwerbsfähig ist.

Histologische Befunde.

1. Oberarmhaut: Im Epithel stellenweise geringe Hyper- und Parakeratose, Akanthose, starkes Ödem der oberen Retschichten, besonders inter-, weniger intraepithelial. Pigment in der Epidermis vermehrt, stellenweise in streifen- und netzförmiger Anordnung. Im Papillarkörper massige Pigmentanhäufungen, ferner Vermehrung der fixen Bindegewebszellen und circumscripte, meist perivascularäre Zellanhäufungen, die größtenteils aus Lymphocyten, wenigen Plasma- und Pigmentzellen sowie aus vereinzelt Zellen von epitheloidem Typus bestehen. Gleichartige Infiltrate auch in der Umgebung der Follikel und Schweißdrüsen nachweisbar.

2. Axillardrüse: Die Drüsenstruktur ist infolge starker Ausbildung eines polymorphzelligen Granulationsgewebes nahezu vollständig verwischt. Dieses setzt sich aus Lymphocyten, Fibroblasten, Plasmazellen und eigentümlich großen, z. T. mehrkernigen Zellen mit mehr oder weniger stark gefärbtem Protoplasma und hellen, runden oder ovalen Kernen zusammen, die meist mehrere (nach Unna-Pappenheim stark rot gefärbte) Kernkörperchen enthalten. In letzteren Zellen liegen vielfach zwischen Kern und Protoplasma kleinere, rundliche sowie größere, unregelmäßig geformte Pigmentschollen von hell- bis dunkelbräunlicher Farbe, die bei genügender Größe die Zellstruktur stellenweise vollkommen verdecken. Perlssche Reaktion negativ. Eosinophile nicht nachweisbar.

3. Cubitaldrüse: Die Anhäufung von Pigment ist erheblich größer als in der Axillardrüse, sowohl hinsichtlich der Gesamtmenge als auch, was den Umfang der einzelnen Ablagerungen angeht. Das die Drüse ebenfalls durchsetzende Granulationsgewebe weist gegenüber dem in der Axillardrüse beschriebenen folgende Unterschiede auf: Am meisten in die Augen springend ist der enorme Reichtum an z. T. mehrkernigen Plasmazellen, die stellenweise wie ein Mantel die ebenfalls massigeren Ansammlungen der bereits oben erwähnten großen Zellen umgeben. Letztere zeigen stärkere Färbbarkeit des Protoplasmas, deutlichere Chromatinzeichnung ihrer meist mehrfach vorhandenen Kerne, größere Kernkörperchen und sehr viel mehr in Teilung begriffene Kerne als in der Axillardrüse.

Typische Sternbergsche Zellen nicht nachweisbar, ebensowenig Tbc.-Bacillen in beiden Drüsen.

4. Knötchen der Brusthaut: Im Epithel geringe Akanthose, stellenweise Parakeratose und Auflockerung der Hornschicht, ferner Pigment in der Epidermis vermehrt, teilweise in derselben Anordnung wie in dem Oberarmhautstückchen; subpapillär ebenfalls reichliche Pigmentanhäufung, die fast bis zur Mitte der Cutis reicht. In den tieferen Cutisschichten liegen teils streifenförmig-diffuse, teils mehr umschrieben-kompakte Zellanhäufungen, die ein ziemlich mannigfaltiges Gemisch der verschiedensten Elemente erkennen lassen. Neben Lymphocyten, Plasma-, Mastzellen und gewöhnlichen Fibroblasten finden sich zahlreiche Übergangsformen der letzteren in Zellen mit breiterem Protoplasmasaum und chromatinreicherem Kerngerüst, bisweilen auch mit freilich nicht sehr großen Kernkörperchen. Dazwischen auch Mitosen. Ebenfalls eine Umbildung im Sinne dieser Zellen von epitheloidem Typus zeigen die stellenweise gewucherten Endothelien der vielfach stark erweiterten Capillaren des Corium.

Klinisch stand auch hier wie im Fall 1 das Bild einer nahezu universellen exfoliativen Erythrodermie mit sehr starkem Juckreiz im Vordergrund, die Drüenschwellungen waren ebenfalls von geringem Umfange und verursachten keinerlei Beschwerden. Im Gegensatz zu Fall 1 wurde Fieber während der gesamten klinischen Behandlung niemals beobachtet. Der Blutbefund wies neben normalen, später sogar gesteigerten Hämoglobin- und Erythrocytenwerten nur anfangs eine mäßige absolute Leukocytose mit ziemlich gleichbleibender, unbedeutender, relativer Eosinophilie und Monocytose auf. Auch der mikroskopische Befund des zuerst untersuchten Oberarmhautstückchens, in welchem nur banal-entzündliche Veränderungen gefunden wurden, brachte uns in der Diagnose nicht weiter. Das histologische Bild der Axillardrüse mit einem aus mannigfachen Zellelementen bestehenden Granulationsgewebe, in welchem solche von epitheloidem Typus bei weitem überwogen, sprach schon mehr für Lgr. Was nun endlich den in der Cubitaldrüse erhobenen Befund angeht, so würde jemand, der geneigt ist, die von Sternberg zuerst beschriebenen und nach ihm benannten Zellformen für eine *conditio sine qua non* bei der Diagnose der Lgr. zu halten, zweifellos zu einer Ablehnung der letzteren kommen müssen, um so mehr als auch andere häufige Kriterien wie Eosinophilie und partielle Nekrosen nicht nachweisbar waren. Ohne den großen diagnostischen Wert der Sternbergschen Zellen bestreiten zu wollen, halte ich es doch nicht für berechtigt, im vorliegenden Falle wegen des Fehlens dieser Zellformen die Annahme einer Lgr. abzulehnen, denn die in der Cubitaldrüse nachgewiesenen ein- und mehrkernigen großen Zellen entsprechen in jeder Hinsicht den Abbildungen und Beschreibungen jener Zellen, die Grosz als charakteristisch für Lgr. erachtet. Neben diesem positiven Befund wird man aber auch *per exclusionem* zu der Diagnose gedrängt. Denn — was ich hier nicht näher auszuführen brauche — keine andere der bekannten Lymphdrüsenkrankungen kann histologisch in Frage kommen.

Was das sonstige mikroskopische Bild der Lymphdrüsen betrifft, so verdient die außerordentlich starke Pigmentanhäufung besonders hervorgehoben zu werden, zumal da ein analoger Befund, soweit mir die einschlägige Literatur zugänglich war, bisher nirgends bei den histologischen Untersuchungen lgr. Drüsen erhoben worden ist. Der Fall von Barrenscheen, wo bei der Sektion vereinzelt große Zellen mit eisenhaltigem Pigment nachgewiesen wurden, gehört nicht hierher, da in unseren Drüsen die Hämosiderinreaktion ein negatives Ergebnis hatte. Jadassohn hat bereits 1892 bei Fällen von Pityriasis rubra Hebrae und Ekzemen auf eine Pigmentverschleppung aus der Haut in die Drüsen aufmerksam gemacht, und die von ihm dort beschriebenen Befunde stimmen hinsichtlich der morphologischen Beschaffenheit des Pigments mit den vorliegenden im wesentlichen überein. Außer einer Bestätigung der Jadassohnschen Untersuchungen durch Schmorl (1893) habe ich weder in der dermatologischen noch in der pathologisch-anatomischen Literatur einen weiteren Beitrag zu dieser Frage auffinden können. Betreffs der Pathogenese des Pigmenttransportes nahm Jadassohn an, daß die Pigmentmassen aus der reichlich Pigmentzellen enthaltenen Cutis statt in die Epidermis, die er vollkommen pigmentfrei fand, nach innen in die Drüsen gelangten. Die in meinem Fall angestellte Blochsche Dopareaktion ergab übrigens in einem Präparat von der Brusthaut ein positives Resultat, und zwar zeigte das epidermidale Pigment schwarze, das kutane bräunliche Färbung. Der Pigmentgehalt des Epithels spricht aber natürlich nicht gegen die Verschleppung des kutanen Pigments in die Lymphdrüsen.

Die im weiteren Krankheitsverlauf des Falles an Rumpf und Extremitäten disseminierte Knötchenaussaat kann nach dem oben mitgeteilten Ergebnis der Biopsie einer Efflorescenz von der Brusthaut keineswegs zu den spezifisch-lgr. Eruptionen gerechnet werden. Immerhin läßt die Polymorphie der im Infiltrat vorhandenen Zellformen sowie die starke Fibroblasten- und Endothelienwucherung die Vermutung gerechtfertigt erscheinen, daß es sich hier um die in den ersten Anfängen stehende Ausbildung eines Granulationsgewebes handelt, dessen spätere Entwicklungsformen sich dann in den Gewebsschnitten der beiden untersuchten Lymphdrüsen manifestieren.

Schließlich ist noch besonders bemerkenswert, daß bei dem Pat. nach völligem Rückgang der Hautsymptome und erheblicher Besserung des Drüsenbefundes seine volle Arbeitsfähigkeit als Bergmann während der 1 $\frac{1}{4}$ jährigen Beobachtungszeit keinerlei Einbuße erlitten hat.

Fall 3. A. Sch. 47jähriger Landwirt. Aufnahme 16. I., gest. 2. VI. 20.

Anamnese: Abgesehen von einer Verschüttung im Felde und noch bestehenden nervösen Störungen (Impotenz, Tremor) stets gesund gewesen. Seit

1½ Jahren allgemeine schmerzlose Drüenschwellung, besonders am Hals. Seit etwa 5 Wochen juckender Ausschlag zuerst an Hals und Brust, später auch an den Extremitäten. Augenblicklich Jucken am ganzen Körper, besonders abends.

Aufnahmebefund: Kräftiger Mann in mäßigem Ernährungszustand. Seitliche Halsdrüsen bds. zu indolenten, prallelastischen Paketen von fast doppelter Faustgröße angeschwollen, oberflächliche kleinere Knoten von den tieferen gut abgrenzbar, verschieblich und mit der Haut nicht verlötet. Axillar kirschgroße, cubital l. erbsen-, r. bohngroße, inguinal bohngroße Drüsen. Haut am ganzen Körper sehr trocken, kleinförmig schuppig mit massenhaft disseminierten, größtenteils zentral aufgekrazten, stechnadelkopf- bis hirsekorngroßen geröteten Knötchen bedeckt. Daneben zahlreiche bis linsengroße Pigmentflecke. Über den Halsdrüsenpaketen bds. umschriebene stärkere Pigmentierung. Innere Organe, Urin, Schleimhäute, Nägel o. B. WaR. negativ. Temperatur 38,1.

Blutbefund: Hämogl. 85% (Sahli), r. Blutk. 5 700 000, w. Blutk. 4120, davon neutroph. 32%, eosinoph. Leukoc. 4%, Lymphoc. 60%, Mononuel. und Übergangsformen 4%.

Krankheitsverlauf: Während der ersten 14 Tage remittierendes Fieber zwischen 38 und 39°, dauernder Juckreiz vorhanden. Excision einer Paramammillardrüse r. (21. I.) und eines Hautstückchens vom Rücken mit Knötchen (28. I.) Acid. arsen. intramuskulär, steigend bis 0,01 tägl. Blutbefund zunächst unverändert. Pirquet +, A. T. (1 : 5000, 0,1 i. d.) +. Ende Jan. Beginn mit Röntgentiefenbestrahlungen der Halsdrüsen (1 N. D. 3 mm Al. F.). Nach einem plötzlichen Temperaturanstieg auf 40,4 und steilem Abfall am nächsten Tage sofortiges Nachlassen des Juckreizes (Anf. Febr.) und Abheilung der alten Kratzeffekte mit bis linsengroßen Pigmentflecken, subjektives Wohlbefinden trotz subfebriler Temperaturen. An einer mit Moroscher Tuberkulinsalbe eingeriebenen Stelle des l. Oberschenkels, wo sich noch geringe Überreste von pruriginösen Efflorescenzen befanden, treten nach 7 Tagen einige hirsekorngroße, licheninfizierte, plane Knötchen von leicht hämorrhagischem Aussehen auf. Excision von dieser Stelle am 17. II. Beginn mit Röntgenoberflächenbestrahlung der gesamten Körperhaut (⅓ N. D. 1 mm Al. F.). Blutbefund (20. II.): Hämogl. 63%, r. Blutk. 3 164 000, w. Blutk. 3250, davon neutrophile Leukoc. 20%, Lymphoc. 40%, Mononuel. und Übergangsformen 40%. Haut des gesamten Körpers in letzter Zeit dunkler geworden, besonders über den sonst unveränderten Halsdrüsentumoren Bronzefärbung; an der r. Wangenschleimhaut mehrere unscharfe, bräunliche Pigmentflecke. Zunahme der allgemeinen Schwäche. Innere Organe o. B. Ende Febr. langsamer Abfall der Temp. zur Norm. Besserung des Allgemeinbefindens. Blutbefund (4. III.) unverändert. Haut an Hals und Genitalien noch stärker pigmentiert, sonst unverändert. Vergrößerung der r. Inguinaldrüsen. Kirsch- bis pflaumengroße Schenkeldrüse r. Röntgentiefenbestrahlungen beider Leisten (1 N. D. 3 u. 4 mm Al. F.). Blutbefund (20. III.): Hämogl. 55%, r. Blutk. 2 348 000, w. Blutk. 1560, davon neutroph. Leukoc. 23%, Lymphoc. 64%, Mononuel. und Übergangsformen 13%. As.-Injektionen abgesetzt, Gesamtdosis 0,5 Acid. arsen. Drüsenbefund unverändert. Pigmentierung der Wangenschleimhaut auch l. nachweisbar. Ende März Milz eben palpabel, Leber um 2 Querfinger den r. Rippenbogen überragend. Beide leicht druckempfindlich. 9. IV. Beginn einer Neosalvarsankur mit 0,1 i. v. Ende April Allgemeinbefinden erheblich gebessert. 3 kg Gewichtszunahme in 3 Wochen. Innerer Organbefund unverändert. Hautfarbe an den unteren Extremitäten heller geworden, weniger an Brust und Rücken; über den Halsdrüsentumoren noch starke Dunkel-

färbung. Status ichthyosiformis an der Haut des Rumpfes und der Extremitäten. Blutbefund (3. V.): 75% Hämogl., r. Blutk. 3312000, w. Blutk. 4780, davon neutroph. 12%, eosinoph. Leukoc. 1%, Lymphoc. 70 (45 gr. und 25 kl.) %, Mononuc. und Übergangsformen 17%.

Am 8. V. Auftreten eines stark juckenden Exanthems, bestehend aus kleinen, bis linsengroßen, blaßrötlichen, flachen, strobilusähnlichen Efflorescenzen mit zentraler, punktförmiger Excoriation. An den Palmae, in geringerer Menge an den Plantae blaßbräunliche, bis linsengroße Pigmentflecke. Blutbefund (10. V.): w. Blutk. 10100, davon neutroph. 10%, eosinoph. Leukoc. 1%, Lymphoc. 87 (76 gr. und 11 kl.) %, Mononuc. und Übergangsformen 2%. Am r. Handrücken an der Stelle eines vor mehreren Wochen entstandenen und zu einem schmerzlosen, etwa bohnen großen Infiltratzurückgebildeten Furunkels hat sich allmählich eine halbkugelige, bläulich-rötliche Prominenz mit leicht eingesunkenem Zentrum und peripherer Furchung entwickelt. Teilexcision davon am 12. V. An den Fingernägeln im distalen Drittel dunkle Pigmentierung, an den Daumnägeln außerdem deutliche Beausche Furchen mit Auflockerung und Brüchigkeit der Nagelsubstanz. An den übrigen Nägeln letztere Veränderungen nur leicht angedeutet. Pigmentierungen der Wangenschleimhaut r. unregelmäßig, landkartenartig, l. mehr streifenförmig. Neosalvarsaninjektionen abgesetzt, Gesamtdosis 1,75 g. Allgemeinbefinden nicht gestört, kein Fieber. Im Laufe einer Woche Rückbildung des Exanthems an den Armen unter allmählichem Nachlassen des Juckreizes, stellenweise unter Infiltration und blaurötlicher Verfärbung. Zu gleicher Zeit (15. V.) an beiden Fußrücken und an den Zehen Auftreten ebensolcher hämorrhagisch verfärbter, hirse- bis schrotkorn großer, derb infiltrierter Knötchen, die sich in den nächsten Tagen stark vermehren, daneben auch stecknadelkopf- bis linsengroße Petechien, z. T. flächenhaft konfluieren; auch die Pigmentflecke der Fußsohlen werden infiltriert und hämorrhagisch. Ferner tritt unter entzündlicher Schwellung der l. Gesichtshälfte an der Wange eine erbsengroße, trübseröse Blase auf. (Kulturell hämolytische Streptokokken nachweisbar.) Bald danach auch am harten Gaumen mehrere, z. T. miteinander konfluierende, von geplatzten Blasen herrührende, flache Erosionen, die sich schnell wieder epithelisieren. Am Hinterhaupt und an den oberen Extremitäten, zumeist an Residuen alter Follikulitiden, ferner an einer 7 Wochen alten Stelle einer intradermalen Injektion mit A. T., die immer noch linsengroße Infiltration aufwies, stellen sich livide Verfärbungen ein; im Verlauf der nächsten Tage kommt es unter entzündlicher Anschwellung zur Erosion dieser Knoten und Krustenbildung. Am dritten Tage des Bestehens der hämorrhagischen Diathese Fieber bis 39,2, allgemeine Schwäche, Schluckbeschwerden, diffuse Bronchitis im linken Unterlappen, sonstiger Befund der inneren Organe und Lymphdrüsen unverändert. Blutbefund (18. V.): weiße Blutk. 40875, davon neutroph. 3,5%, eosinoph. Leukoc. 2%, Lymphoc. 94 (92 gr. u. 2 kl.) %, Mononuc. 0,5%. Thromboeyten 212 000.

Nach einigen Tagen intermittierenden Fiebers zwischen 38 und 38,3 Temperaturanstieg auf 39,4, Querchopneumonie im l. Unterlappen, Ausbreitung der Petechien von den Oberschenkeln auch auf Stamm und Gesicht, starkes Nasenbluten, frische Schleimhautblutungen am harten Gaumen, Zungenrücken und an der Wangenschleimhaut. Blutbefund (26. V.): Hämogl. 60%, r. Blutk. 2 484 000, w. Blutk. 107 800, davon neutroph. Leukoc. 1,5 %, Lymphoc. 97,5 (96 gr. u. 1,5 kl.) %, Mononuc. 1%. Milz: 2 Querfinger den Rippenbogen überragend, hart, gelappt. Sonstiger Organbefund unverändert. An der linken Wange nach Rückbildung der am 17. V. aufgetretenen Blase Wiedererscheinen einer neuen ebenso beschaffenen Blase, daneben diffuse Sugillation des l. Unterlides. In den folgenden Tagen

zunehmende Kachexie. Dyspnöe, profuse Durchfälle, Somnolenz. Blutplatten steril. Unter dem Bilde der Herzinsuffizienz Exitus letalis am 2. VI. 20.

Die Sektion im Pathologischen Institut (Dr. Mathias) ergibt folgendes: Hämorrhagische Pleuritis sowie Peri- und Epikarditis, alte Lungenspitzen-Tbc. Hals-, Mediastinal-, Lungenhilus- und Präaortaldrüsen zu erheblichen, dicht aneinandergelagerten Knoten vergrößert. Schnittfläche teils markig weiß, teils leicht gelblich gefärbt, in den Randzonen einige hämorrhagische Stellen. Anthrakose und Verkalkung der Hilusdrüsen. Gaumenmandeln bds. vergrößert, von markiger und rötlich gesprenkelter Schnittfläche. Epiglottis am Rande geschwollen, an der r. Kante viele Nekrosen, ein Schleimhautdefekt und schmierige Beläge. Leber diffus vergrößert, um 4 cm den Rippenbogen überragend, von rötlich-brauner Schnittfläche, acinöse Zeichnung verwischt. Milz mäßig vergrößert, ziemlich hart, auf der Schnittfläche von gelblich-grünlichen Einsprengungen mit hämorrhagischem Hof durchsetzt. Im Netz und Peritoneum sowie in der Magen- und Duodenalschleimhaut zahlreiche petechiale Blutungen. Oberhalb und hinter dem Magen, an Leber- und Nierenhilus sowie längs der großen Gefäße reichliche Ketten großer, meist weißlicher Drüsen von 1–5 cm Durchmesser. Die größeren Drüsen sind auf der Schnittfläche weiß, die kleineren zeigen hämorrhagische Flecke. Die übrigen Abdominalorgane einschließlich der Nebennieren o. B., desgleichen Knochenmark.

Mikroskopisch: In einigen Lungenhilusdrüsen ist eine durch Riesenzellen und Epitheloidzellentuberkel charakterisierte Tbc. mit weitgehender Nekrose vorhanden. Die übrigen vergrößerten Drüsen des Halses und Abdomens zeigen größtenteils das Bild einer unspezifischen Nekrose, die auch in den Milzherden vorliegt. Einige makroskopisch rötlich aussehende Drüsen sowie die Leber weisen das unzweifelhafte Bild der lymphatischen Leukämie auf.

Histologische Befunde.

1. Die am 21. I. excidierte Lymphdrüse zeigt eine fast völlige Durchwucherung mit einem polymorphzelligen Granulationsgewebe, bestehend aus zahlreichen Plasmazellen, ferner Lymphocyten und den eigentümlich großen, ein- und mehrkernigen Zellen mit denselben morphologischen und tinktoriellen Eigenschaften wie die von Grosz beschriebenen; an letzteren stellenweise Degenerationszeichen (Kernschrumpfungen, Protoplasmazerfall).

2. Prurigoähnliches Knötchen der Rückenhaut (28. I.): Im Epithel stellenweise mäßige Parakeratose, ferner inter- und intrazelluläres Ödem, geringe Durchwanderung von Leukocyten, unbedeutende Akanthose. In der Cutis neben starker Gefäßerweiterung und Vermehrung der fixen Bindegewebszellen, in den oberen Schichten meist diffuse, z. T. perivaskuläre, in den tieferen perifolliculäre Infiltration mit Fibroblasten, Rundzellen, neutrophilen Leukocyten und vereinzelt Plasmazellen.

3. Knötchen der Oberschenkelhaut (17. II.): Epithel im wesentlichen normal. In der Cutis und Subcutis in der Umgebung der erweiterten Blutgefäße und der Schweißdrüsen kompakte Infiltrate von Fibroblasten, Lymphocyten, Plasmazellen, auch zweikernigen, ferner von Mastzellen und den charakteristischen großen Zellen wie in der Lymphdrüse. Blutgefäßendothelien stellenweise auch im Sinne der letzteren gewuchert. Talgdrüsen nicht nachweisbar.

4. Knoten und Handrücken (12. V.): Die Schnitte, die nur das Epithel nebst den oberen Cutisschichten umfassen, zeigen außer mäßiger Spongiose erheblich in die Tiefe gewucherte Epithelzapfen, ferner starke Hyperkeratose und Erweiterung der Follikeltrichter; in einem Hornpfropf der letzteren Staphylokokken nachweisbar. Im Papillarkörper und den angrenzenden Cutisschichten stellenweise

ein unentwirrbares Konvolut stark gefärbter, pyknotischer Kerne im Sinne der Unnaschen Chromatotexis. Wo dies nicht der Fall ist, läßt sich eine starke Infiltration des Gewebes mit vereinzelt Plasmazellen, mäßig vielen lymphoiden Elementen und zahlreichen, z. T. gewucherten Fibroblasten erkennen. Von letzteren finden sich Übergänge zu den auch in mehrkernigen Exemplaren vorhandenen Groszschen Zellen. In der Umgebung einer Follikelwand mehrere Langerhanssche Riesenzellen nachweisbar. Talgdrüsen nirgends auffindbar.

Eosinophile Zellen in 1—3 nicht nachweisbar, Tbc.-Bacillenbefund in 1 und 4 ebenfalls negativ.

Klinisch lag in dem eben beschriebenen Falle ein Krankheitsbild vor, das von vornherein den Verdacht auf Lgr. erwecken mußte. In diesem Sinne sprach die starke Vergrößerung der seitlichen Cervikaldrüsen, von denen nach Ziegler in 50% der Fälle die Erkrankung ihren Ausgang nimmt, ferner die remittierenden Fieberbewegungen und schließlich das atypisch pruriginöse Exanthem, welche die am häufigsten beobachtete Hautmanifestation unter den „unspezifischen“ Eruptionen darstellt. Die im Blute festgestellte absolute und relative Leukopenie mit entsprechender Lymphocytose gehört allerdings zu den bei Lgr. seltener vorkommenden Befunden (Fabian). Die histologische Drüsenuntersuchung, deren Ausfall ja erst den Schlußstein für die Diagnose liefert, hatte, abgesehen von der Pigmentanhäufung, im wesentlichen dasselbe Ergebnis wie in Fall 2, so daß es wohl genügt, auf meine dortigen Ausführungen (S. 36) zu verweisen. Jedenfalls glaubten wir uns auch hier berechtigt, das Vorliegen einer Lgr. als das weitaus Wahrscheinlichste annehmen zu dürfen. Hierin bestärkte uns auch, nach dem in der zuerst untersuchten „pruriginösen“ Efflorescenz nur banal-entzündliche Veränderungen gefunden worden waren, das Ergebnis der Biopsie des aus dem Oberschenkel exzidierten Knötchens. Zeigt doch das hier vorliegende histologische Bild schon eine erhebliche Annäherung an die Struktur des in der Lymphdrüse ausgebildeten Granulationsgewebes. Auch der mikroskopische Befund des einige Monate später aus der tumorartigen Bildung am Handrücken entnommenen Hautstückchens schien uns nicht anders als in diesem Sinne verwertbar zu sein.

Aus dem weiteren klinischen Verlauf des Falles verdient zunächst das Verhalten des Blutes eine eingehendere Besprechung. Während der ersten 4 Monate hielt sich die absolute und relative neutrophile Leukopenie und die Lymphocytose auf einer Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen von 5560—1560, wobei die neutrophilen Leukocyten mit 35—12, die Lymphocyten mit 40—78, die Mononucleären nebst Übergangsformen mit 4—40, die Eosinophilen mit 0—4% vertreten waren. Die Erythrocytenzahl schwankte in dieser Zeit zwischen 5,7 und 2,3 Millionen, der Hämoglobingehalt (nach Sahli) zwischen 85 und 55%. In den letzten 3 Wochen vor dem Exitus trat nun eine plötzliche enorme Vermehrung der Lymphocyten auf 87—97 sowie ein Zurückgehen der Leukocyten auf 10—1,5% bei einer Gesamtzahl von 10 100—107 800 w. Blutkörperchen ein. Nachdem auch schon vorher die Anzahl der kleinen Lymphocyten erheblich hinter der der großen

zurückgeblieben war, zeigte sich nunmehr ein fast völliges Verschwinden der ersteren, und gleichzeitig traten überwiegend pathologische Formen mit mehreren Kernen und abnormer Kernlappung, sogenannte Riederformen, ferner solche mit Vakuolenbildung und Azurgranulationen auf. Dieser Befund wurde mir von Herrn Prof. Frank, der die Liebenswürdigkeit hatte, die Blutausstriche anzusehen, bestätigt.

Auf Grund dieses Verhaltens der Formelemente des Blutes sowie mit Rücksicht auf die hämorrhagische Diathese, die ja bei Lgr. nur sehr selten beobachtet worden ist (Hippel), dagegen als Komplikation der akuten lymphatischen Leukämie häufig auftritt, wurde das Vorliegen der letzteren Erkrankung von innerer Seite bereits in den letzten Tagen vor dem Tode für sehr wahrscheinlich gehalten. Diese Vermutung wurde dann auch durch die Autopsie hinreichend bestätigt.

Trotzdem lassen sich die von uns intra vitam erhobenen histologischen Befunde mit der Annahme einer damals schon vorliegenden leukämischen Erkrankung durchaus nicht in Einklang bringen; denn bei dieser zeigen doch die spezifischen Infiltrate aller befallenen Organe das eintönige Bild des Lymphocytems, so daß sich irgendwelche differential-diagnostische Schwierigkeiten gegenüber der Abgrenzung von dem polymorphzelligen Lgr. Granulationsgewebe wohl niemals ergeben können. In einer neueren Arbeit haben Ceelen und Rabinowitsch unter dem Begriff der Hämoblastosen verschiedene Erkrankungen des hämatopoetischen Systems zusammengefaßt, und zwar je nach dem Blutbefund als leukämische und aleukämische Hämoblastosen. Innerhalb der letzteren Gruppe unterscheiden sie eine hyperplastische Form, zu der sie das maligne Lymphom (und Myelom) rechnen, und eine chronisch-entzündliche Form, die Lgr. Aber auch sie betonen, daß die beiden Formen sich makroskopisch zwar häufig sehr ähnlich sehen, mikroskopisch aber verschieden sind, insofern als bei dem malignen aleukämischen Lymphom das polymorphe Zellbild der Lgr. fehlt und fast ausschließlich die lymphocytären Elemente das Feld beherrschen. Herr Prof. Henke, dem ich an dieser Stelle für die freundliche Durchsicht unserer Drüsen- und Hautpräparate meinen besonderen Dank ausspreche, schloß sich ebenfalls unserer Ansicht an, daß die in diesen Schnitten vorhandenen Gewebsveränderungen keinerlei Anhaltspunkte für Leukämie darbieten. Eine Tuberkulose, die man ja deswegen in Erwägung ziehen könnte, weil bei der Sektion tuberkulöse Hilusdrüsen gefunden wurden, läßt sich wohl ebenfalls durch das völlig davon abweichende mikroskopische Bild der von uns untersuchten Lymphdrüse ohne weiteres ausschließen. Da in der einschlägigen Literatur, soweit sie mir zugänglich war, über eine Kombination von Lgr. mit akuter lymphatischer Leukämie nirgends berichtet wird, so scheint es sich in unserem Falle um eine bisher völlig vereinzelt dastehende Beobachtung zu han-

deln. Erwähnt sei noch eine vor kurzem erschienene Arbeit von Sternberg. In dieser kommt Sternberg zu dem Schlusse, daß es eine akute Form der chronischen lymphatischen Leukämie überhaupt nicht gibt, und daß der so bezeichnete Symptomenkomplex keine echte Leukämie, sondern eine Allgemeininfektion mit leukämoidem Blutbefund und entsprechender Reaktion des hämatopoetischen Apparates ist. Obwohl in unserem Falle weder klinisch noch pathologisch-anatomisch septische Veränderungen nachweisbar waren, so könnte doch vielleicht die Sternbergsche Auffassung von dem Wesen der akuten lymphatischen Leukämie geeignet sein, unsere Beobachtung in einem anderen Lichte erscheinen zu lassen.

Fall 4. H. K. 70jähriger Landarbeiter. Vom 29. IX.—2. XII. 17 in klinischer Behandlung.

Anamnese: Früher stets gesund gewesen. Familienanamnese o. B. Beginn des jetzigen Hautleidens von 2 Monaten am Rücken, allmähliche Ausbreitung über den ganzen Körper. Augenblicklich außerordentlich heftiger Juckreiz, infolgedessen stark gestörter Schlaf; Appetit und Durstgefühl gesteigert.

Aufnahmebefund: Nahezu die gesamte Körperhaut zeigt mäßige Infiltration und lockere Schuppung, an einzelnen Stellen von psoriasiformem Aussehen, daneben diffuse bräunliche Pigmentierung, von der sich kleinere und größere, oberflächliche Knötchen mit dunkelbraunrotem Farbenton abheben. Überall Kratzeffekte. An den Beinen bestehen auf stark ödematöser Haut erbsengroße, einkammerige Blasen mit hell-serösem Inhalt und dünner Epitheldecke. Kein Nikolskisches Phänomen. Am behaarten Kopf Vitiligo und Poliosis mit starker Pigmentierung des übrigen Haarbodens in multiplen Herden. Nägel, Schleimhäute, Brust-, Bauchorgane, Urin o. B. Axillar- und Inguinaldrüsen bis Bohnengroße geschwollen. WaR. negativ. Temperatur 36,5. Blutbefund: Hämogl. (Sahli) 70%, r. Blutk. 5 276 000, w. Blutk. 25 000, davon neutroph. 29%, eosinoph. Leukoc. 58%, Lymphoc. 10%, Mononuel. und Übergangsformen 2%, Mastzellen 1%.

Krankheitsverlauf: Nach mehrtägiger Behandlung mit Tumenol-Zinkwismutsalbe Nachlassen des Juckens und schneller Rückgang der Schuppung. An den Unterschenkeln keine Ödeme mehr, Reinigung des Grundes der Blasen in dieser Gegend. Die Haut läßt sich an den bisher infiltrierten Partien, jetzt leicht in größeren Falten abheben und weist dabei neben einer leichten allgemeinen Atrophie stellenweise blaß-rotbraune, wenig erhabene, derbe Knötchen auf, die Halblinsengröße nicht überschreiten. Behandlung: Innerlich Acid. arsen., ferner Vlemingkbäder und Salbe wie oben.

13. X. Ein Behandlungsversuch mit Steinkohlenteer und Chrysarobin an den Beinen, besonderes letzteres hat eine starke Reizung bewirkt und zu Ödemen sowie Bildung von Blasen bis Erbsengröße geführt, die durch Erosion z. T. zu stark nässenden Herden von hellrotem Grunde konfluieren sind. Im Blaseninhalt nur wenig Zellen, sämtlich eosinophile nachweisbar. Die jetzt stark juckenden Knötchen prominieren stärker und zeigen einen etwas helleren braunroten Farbenton, so daß sie mehr an eine urtikariaähnliche Eruption erinnern. 16. X. An den Beinen zahlreiche eitrige Follikulitiden. Behandlung innerlich und äußerlich weiter wie vorher. 20. X. In den letzten Tagen häufig Temperatursteigerung und Frostgefühl. Wiederzunahme des Juckreizes. Pigmentierung an Brust und Rücken. 22. X. Im Gesicht, namentlich an den Augenbrauen frische Eruption von Bläschen mit sehr dünner Decke und hell-serösem Inhalt, der bald austritt

und zu hellgelben Borken eintrocknet. An der Mundschleimhaut keine Blasen nachweisbar. Zunge leicht geschwollen und gerunzelt, an Lingua scrotalis erinnernd. 24. X. Blutbild: Neutrophile 54%, eosinoph. Leukoc. 26%, Lymphoc. 19%, Mononuc. und Übergangsformen 1%. Beginn mit Röntgenoberflächenbestrahlungen der Haut ($\frac{1}{2}$ N. D. $\frac{1}{2}$ mm Al. F.). Acid. arsen. innerlich weiter. 3. XI. Beendigung der Röntgenoberflächenbestrahlungen. Hautstatus gebessert, Juckreiz geringer, keine neuen Efflorescenzen. Temp. noch erhöht. Blutbild: Eosinophilie von 21%. 7. XI. Sichtliche Besserung des Allgemeinbefindens. Schlaf, Appetit gut. Knötchen resorbiert, Schuppung nur noch stellenweise angedeutet, Infiltration, Ödem geschwunden. Zunahme der Pigmentation. Beginn des 2. Röntgenturnus mit Oberflächenbestrahlungen. 12. XI. An den Füßen und Unterschenkeln neue Eruption erbsengroßer hell-seröser Blasen. Geringes Unterschenkelödem. 2. Röntgenturnus beendet. 16. XI. Blasen unter indifferenten feuchten und Salbenverbänden abgeheilt, Hautstatus auch sonst gebessert. Abendl. Temperatursteigerung über 38°. Fieberhafte Bronchitis. 25. XI. Wohlbefinden bei außergewöhnlicher Ebflust, nur noch geringer Juckreiz, die Pigmentierung der Haut ist in den letzten Tagen noch intensiver geworden; ausgespart sind mehrfache, scharf abgesetzte, fast kreisrunde Stellen, so z. B. rings um die Brustwarzen, ferner die Fußsohlen und Handteller, Inguinal- und Axillardrüsen etwas vergrößert. Temp. dauernd um 38°.

Am 2. XII. geht Pat. „für einige Tage“ auf Urlaub nach Hause. Von dort trifft bald darauf ein Schreiben ein, in dem über eine wesentliche Verschlimmerung infolge der Reisedstrapazen berichtet wird, so daß eine Rückkehr in die Klinik unmöglich ist.

Histologischer Befund eines am 13. X. excidierten Hautknötchens: Epithel an einer Stelle erodiert unter Bildung einer blutig-eitrigen Kruste, in der Umgebung davon starke Durchsetzung der Epidermis mit neutrophilen Leukocyten. Sonst nur vereinzelte eosinophile Leukocyten im Epithel. Stellenweise starke Parakeratose und mäßige Spongiose. Durchweg erhebliche Akanthose und außerordentlich reichliche Vermehrung der Mitosen im Stratum basale. Pigment reicht bis in die mittleren Epidermisschichten hinauf. Ebenso in der Cutis Vermehrung der Pigmentzellen, ferner intra- und subpapilläres, perivaskuläres Infiltrat, das neben Lymphocyten und z. T. gewucherten Fibroblasten zahlreiche eosinophile Leukocyten enthält.

Ich habe diesen 4. Fall nur wegen der besonderen Eigenart des klinischen Krankheitsbildes mit angeführt und bin mir wohl bewußt, daß der Beweis für die Diagnose nicht vollständig erbracht ist, da die histologische Untersuchung der nur unbedeutend vergrößerten Drüsen fehlt. Bis zu einem gewissen Grade charakteristisch ist, wie aus der Dössekkerschen Zusammenstellung der Hautveränderungen bei Lgr. hervorgeht, ihre außerordentliche Polymorphie und das häufig kombinierte Auftreten der verschiedensten Exantheme neben- und nacheinander. Dies trifft in vollstem Maße auch bei unserem Fall zu; denn im Anfang bestand neben einem bullösen Exanthem mit Hautödem an den Beinen eine fast universelle exfoliative Erythrodermie. Nach schnellem Rückgang der letzteren trat ein atypisch pruriginöses, später mehr urtikarielles Exanthem (ähnlich den in Fall 2 und 3 beobachteten) auf, während die blasigen Eruptionen schubweise an verschiedenen Körpergegenden rezidierten. Ein Befallensein der Schleimhäute,

wie es bei dem von Bloch, Hoffmann und Königstein beschriebenen pemphigusähnlichen Affektionen bei Lgr. angegeben ist, wurde in unserem Falle vermißt. Ferner unterscheidet sich klinisch von den Fällen dieser Autoren der unserige durch seine erhebliche Bluteosinophilie, die im Anfang bei 25 000 Leukocyten 58% betrug und später bis auf 21% zurückging. Nach dem heute allgemein vertretenen Standpunkt (Hirschfeld, Naegeli, Ziegler), wonach es eine für Lgr. durchaus typische Blutveränderung nicht gibt, haben wir hier den am häufigsten erhobenen Befund einer Leukocytose mit einer allerdings ungewöhnlich starken Eosinophilie vor uns. Im Anschluß hieran verdient auch hervorgehoben zu werden, daß wir im Blaseninhalt wie auch besonders reichlich in dem mikroskopisch untersuchten Hautstückchen, das im übrigen nur unspezifische Entzündung zeigte, eosinophile Zellen nachweisen konnten. Was das gleichzeitige Auftreten lokaler und allgemeiner Eosinophilie angeht, so steht die relativ geringe Anzahl der Fälle mit Bluteosinophilie in starkem Gegensatz zu den mitgeteilten Befunden massenhafter lokaler Ansammlung eosinophiler Zellen in dem erkrankten Gewebe besonders in den Lymphdrüsen (Schwarz).

Betrachtet man auch daraufhin unsere übrigen 3 Fälle, so ergibt sich allerdings, daß wir in keinem eine Eosinophilie in den untersuchten Hautschnitten feststellen konnten, daß eine Drüseneosinophilie nur in Fall 1 und schließlich eine mäßige Bluteosinophilie in Fall 1 und 2 vorlag.

Der Übersichtlichkeit halber seien hier noch einmal die Hautveränderungen der Fälle 1—3 kurz zusammengestellt:

Fall 1: Erythrodermie, fleckförmige Hauthämmorrhagien.

Fall 2: Erythrodermie, papulöses Exanthem.

Fall 3: Pruriginöses Exanthem. (Die nach Einsetzen der hämorrhagischen Diathese bei leukämischem Blutbefund in Erscheinung getretenen Hautsymptome bleiben wohl besser unberücksichtigt.)

Daraus ersieht man, daß die bereits bei Besprechung des Falles 4 oben erwähnte Polymorphie der Hautmanifestationen bei Lgr. auch für die Fälle 1 und 2 zutrifft.

Was das Lebensalter der an Lgr. erkrankten Pat. betrifft, so gibt Ziegler als Durchschnitt 20—35 Jahre an, und nach Fabians Statistik über 205 Fälle ist ebenfalls das 3. und 4. Jahrzehnt am häufigsten befallen. Aus diesem Grunde hält Strandberg das hohe Alter seines Pat. (68 Jahre) für besonders ungewöhnlich. Ich habe jedoch unter meinen 4 Fällen einen von 70 und sogar einen von 76 Jahren aufzuweisen.

Über das histologische Ergebnis der untersuchten Hauteffloreszenzen wäre noch zusammenfassend zu bemerken, daß mir nirgends der Nachweis typischer Sternbergscher Zellen gelungen ist, auch da

nicht, wo es sich wie bei dem Brustknötchen von Fall 2 und dem Knoten des Handrückens von Fall 3 mit großer Wahrscheinlichkeit um lgr. Prozesse handelt. Auch Dössecker hob das Fehlen der Sternberg'schen Zellen in der Haut bei seinem Fall als merkwürdig hervor. Während er jedoch letztere wenigstens in seinen Lymphdrüsen in großer Zahl fand, habe ich sie trotz eifrigen Bemühens auch in den Drüsenschnitten der Fälle 2 und 3 nicht nachweisen können. Nur die großen, ein- und mehrkernigen Zellen, wie Grosz sie beschreibt, waren allenthalben in Haut und Drüsen anzutreffen.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich auf die Definition jener Zellen, wie Sternberg sie ursprünglich (1905) beschrieben hat, und wie der größte Teil der späteren Untersucher sich mit ihnen abfindet, etwas ausführlicher eingehen. Sternberg hat bekanntlich als Charakteristikum der lgr. die weiterhin nach ihm benannten Elemente als „größere, protoplasmareiche Zellen mit großem, dunkelgefärbtem, rundem, ovalem oder gelapptem Kerne“ bezeichnet. Demgegenüber äußert sich Grosz (1906) in seiner Publikation über eine bis dahin noch nicht beschriebene lgr. Erkrankung der Haut hinsichtlich der in Haut, Lymphdrüsen und inneren Organen gefundenen Zellen folgendermaßen: „Sie charakterisieren sich durch einen sich sehr intensiv färbenden Protoplasmaleib, der häufig mit plumpen Fortsätzen versehen ist. Der Kern, sofern er einfach geformt und in der Einzahl vorhanden ist, zeigt ein zartes, lockeres Chromatingerüst mit einem oder mehreren großen Kernkörperchen, meist jedoch enthält eine solche Zelle polymorphe, unregelmäßig gelappte Kerne, deren einzelne Anteile gelegentlich selbständig werden, so daß eine echte Mehrkernigkeit zustande kommt.“ Zwischen diesen beiden Schilderungen besteht also insofern eine Diskrepanz, als Grosz den Kern, welchen Sternberg als intensiv färbbar bezeichnet, seinerseits als chromatinarm schildert; diese letztere Eigenschaft erklärt dann auch das stärkere Hervortreten der Kernkörperchen. Da die Obduktion des Grosz'schen Falles in dem Paltauf'schen Institut von Sternberg selbst vorgenommen worden ist, so kann man wohl als selbstverständlich annehmen, daß er diesem Strukturunterschied keine prinzipielle Bedeutung hinsichtlich der Rubrizierung des Falles beimessen hat. Immerhin bleibt es auffallend, daß Sternberg trotzdem in einer späteren Mitteilung (1912) seine oben angeführte Definition unverändert beibehält. Auch in den dermatologischen Veröffentlichungen von Hecht (1909), Bruusgaard, Nobl (1911), deren Charakterisierung der Sternberg'schen Zellen im wesentlichen mit der von Grosz gegebenen übereinstimmt, findet sich kein Hinweis auf den eben besprochenen Unterschied der Kernbeschaffenheit. Erst Arndt (1912) berührt diesen Punkt; nach ihm ist die Kernmembran stets scharf ausgeprägt, das Chromatin meist in Form eines engmaschigen,

mit unregelmäßig verteilten knötchenförmigen Auftreibungen versehenen Netzes angeordnet; seltener zeigen die Chromatinfäden eine mehr lockere Anordnung, so daß die Kerne in diesem Falle heller erscheinen, während sie meist intensiv dunkel gefärbt sind. Allerdings sind die Abbildungen in der Arndtschen Arbeit nicht geeignet, seine Ausführungen im Text zu illustrieren, wie auch Dössekker und Strandberg hervorheben.

Auch die bisher außer acht gelassenen Pigmentanomalien bedürfen hier noch einer zusammenfassenderen Besprechung. Fall 4 wies bei der Aufnahme diffuse bräunliche Hautpigmentierung auf, die allmählich sehr intensiv wurde, und zwar unter Aussparung von Handtellern wie Fußsohlen sowie anderer umschriebener kreisrunder Körperstellen. Bei Fall 2 bestand ebenfalls anfangs eine diffuse Braunfärbung der Haut, die im Laufe der Beobachtung zunahm, um dann nach Besserung der übrigen Symptome zurückzugehen. Ferner wurde an der Wangenschleimhaut vorübergehend ein circumscripiter Pigmentfleck nachweisbar. Fall 3 zeigte, abgesehen von den unter Pigmentationen abgeheilten Kratzeffekten, zunächst nur über den Halsdrüsentumoren eine stärkere Dunkelfärbung, die sich später auch diffus über den übrigen Körper ausbreitete. Ferner traten dann an der Wangenschleimhaut ebenfalls bräunliche Pigmentierungen von streifenförmigem und landkartenähnlichem Aussehen auf. Gleichzeitig wurden linsengroße Pigmentflecke an *Palmae* und *Plantae* sowie Braunfärbung im distalen Teil der Fingernägel festgestellt. Der in 2 Fällen erhobene Befund der Mundschleimhaut-Pigmentationen gehört im Gegensatz zu den bei Lgr. häufig beschriebenen Hautverfärbungen bisher durchaus nicht zum Bilde dieser Erkrankung. Ziegler hebt sogar ausdrücklich das konstante Fehlen dieses Symptoms auch bei Fällen, die in ihrer starken Dunkelfärbung ganz an Morbus Addison erinnern, als auffällig hervor. Eine Veränderung der Nebennieren war jedoch auch mikroskopisch bei der Sektion von Fall 3 nicht nachweisbar. Wir werden aber wohl nicht fehlgehen, wenn wir diese Schleimhautpigmentierungen mit den bei dem Addison wie bei der *Melanoderma e pediculis* beobachteten analogisieren; auch bei den letzteren ist die Pathogenese noch ganz unklar.

Die Therapie, die wir bei unseren Pat. anwandten, war die übliche und bestand neben lokaler Applikation der verschiedensten Antipruriginosa in Darreichung von *Arcid. arsen.* per os oder in intramuskulären Injektionen. Außerdem wurden ausnahmslos Röntgenoberflächenbestrahlungen der Haut, und, wo größere Drüenschwellungen vorlagen (wie in Fall 2 und 3), auch Tiefenbestrahlungen derselben vorgenommen. Abgesehen vielleicht von Fall 4 führte diese kombinierte Behandlung zu keiner offensichtlichen Besserung der Haut- und Drüsenveränderungen.

Bei dem 2. Patienten, der als einziger eine sich auf $1\frac{1}{4}$ jährige Beobachtungszeit erstreckende Remission im Krankheitsverlauf zeigte, hatte man den Eindruck, daß die günstige Beeinflussung des objektiven Status und des Allgemeinbefindens im Anschluß an eine Neosalvarsankur eintrat. Hervorzuheben ist noch, daß der heftige Juckreiz, der ja bei allen vier Patienten im Vordergrund ihrer Beschwerden stand, ebenso, wie es schon bei Fall 1 erwähnt wurde, auch in Fall 3 nach einem plötzlichen, hohen Temperaturanstieg sehr schnell verschwand. Dabei ist zu beachten, daß es sich bei dem ersten Patienten um eine einmalige Fiebersteigerung infolge einer mit der Lgr. wohl nicht zusammenhängenden Komplikation handelte, während bei den anderen vor- und nachher ein unregelmäßig remittierendes Fieber mittlerer Höhe bestand. Man könnte aus diesen Beobachtungen vielleicht in therapeutischer Beziehung Nutzen ziehen, indem man bei geeigneten Fällen mit qualvollem Jucken gelegentlich einen Versuch mit Injektionen von Milch oder anderen fiebelerzeugenden Mitteln macht.

Über die Frage der ätiologischen Bedeutung der Tuberkulose für das Zustandekommen der Lgr. ist seit den Sternbergschen Untersuchungen im Jahre 1898 eine sehr große Anzahl von Arbeiten erschienen, und doch ist bis heute dieses Problem noch keineswegs endgültig gelöst. Auch zwei neuere Veröffentlichungen über dieses Thema enthalten diametral entgegengesetzte Ergebnisse. Weinberg glaubt, durch zahlreiche positive Tierversuche die tuberkulöse Ätiologie der Lgr. erwiesen zu haben, während Ceelen und Rabinowitsch ebenfalls auf Grund eines großen Materials die Ansicht vertreten, daß in den Fällen, wo sowohl Lgr. als Tuberkulose nachgewiesen werden, eher ein Nebeneinandergehen beider Prozesse vorliegt als ein Ineinanderübergehen. Ich bin nicht in der Lage, zu diesem Gegenstand aus Eigenem viel beizusteuern, da nur von dem dritten meiner Fälle Lymphdrüsenmaterial auf Meerschweinchen verimpft worden ist, und zwar mit negativem Ergebnis. Tuberkelbacillen konnten ebenfalls weder in den Drüsen noch in den Hautschnitten nachgewiesen werden. Die Tuberkulinreaktionen waren in Fall 1, bei dem auch die Autopsie nichts von Tuberkulose ergab, negativ, desgleichen in Fall 2. Dagegen fiel bei dem dritten Patienten die Pirquetsche Cutan- und die Intradermoreaktion bei mehrfacher Wiederholung stets positiv aus; letztere zeigte dabei eine ungewöhnlich lange bestehende Infiltration an der Injektionsstelle. Besondere Erwähnung verdient aber das Verhalten dieses Patienten gegenüber der Applikation von Moroscher Tuberkulin-Lanolin-Salbe. Mit dieser wurden zwei symmetrische Bezirke beider Oberschenkel eingerieben, und zwar rechts als Kontrolle eine unveränderte Hautstelle, links eine solche mit Residuen des pruriginösen Exanthems. An letzterer traten nun nach Verlauf einer Woche mehrere plane, leicht

hämorrhagisch gefärbte Knötchen auf, die histologisch ein mit größter Wahrscheinlichkeit als lgr. anzusprechendes Gewebe zeigten. Daß es sich hierbei um einen reinen Zufall gegenüber dem früher in der Haut erhobenen Befund einer unspezifischen Entzündung handeln sollte, ist kaum anzunehmen. Dagegen spricht auch, daß diese Moro-Knötchen sich klinisch ganz wesentlich von den früheren Efflorescenzen unterschieden. Der Hautreiz allein erklärt das Zustandekommen ebenfalls nicht, da andere Reizungen, wie Kantharidenpflaster und Trichophytin-Lanolin-Salbe diese Wirkung auf Reste früherer Efflorescenzen nicht hervorriefen. Es bleibt also die Tatsache bestehen, daß bei den auf Tuberkulin allergisch reagierenden Patienten, der bei der Sektion auch tuberkulöse Prozesse der Lungenspitzen und Hilusdrüsen aufwies, nach Einreibung Moroscher Salbe unspezifische Hautefflorescenzen sich im Sinne spezifisch-lgr. Veränderungen umwandelten. Es liegt mir natürlich fern, hieraus einen Schluß auf die tuberkulöse Natur der lgr. Hautveränderungen zu ziehen. Die Frage, ob die histologisch unspezifischen Hautprozesse nicht doch wenigstens z. T. Vorstadien der spezifischen bilden können, ist ungelöst. Vieles spricht dafür, daß auch bei der Lgr. unspezifische Reize provokatorisch spezifische Prozesse bedingen können, wie das z. B. bei dem auf dem Boden eines Furunkels entstandenen Hautknoten meiner Beobachtung der Fall zu sein schien (vgl. S. 39). In diesem Sinne provokatorisch könnten auch gelegentlich die unspezifischen Veränderungen der Lgr. selbst wirken. Die Tuberkulinreaktion kann als länger bestehender Reiz an der durch die vorausgegangene Efflorescenz schon vorbereiteten Hautstelle die Umwandlung der unspezifischen Reste dieser Efflorescenz in spezifische bedingt haben. Erst weitere Versuche in dieser Richtung könnten eine Klärung bringen.

Zusammenfassend möchte ich aus unseren Beobachtungen nur einige Schlüsse aufstellen.

1. Sie bestätigen die Polymorphie der Hautbilder der Lgr.
2. Sie beweisen die oft uncharakteristische histologische Struktur der Hautefflorescenzen.
3. Sie weisen auf die nicht sehr selten bestehende Schwierigkeit des Auffindens der typischen Sternbergschen Zellen selbst in den Lymphdrüsen hin.
4. Bemerkenswert ist die starke Remission in Fall 2, der anscheinende Übergang in akute lymphatische Leukämie in Fall 3, die zum ersten Male bei Lgr. beobachteten Schleimhautpigmentierungen bei Fall 2 und 3 und schließlich in Fall 3 die durch Tuberkulinapplikation provozierte Umwandlung banal-entzündlicher Efflorescenzen in solche von spezifisch-lgr. Charakter.

Literatur.

Bezüglich ausführlicher Literaturangaben verweise ich auf die Arbeiten von Fabian, *Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* **22**, 145. 1911. — Ziegler, *Die Hodgkinsche Krankheit*. Jena 1911. — Dössekker, *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis* **126**, 596. 1919.

Außer diesen sind im Text folgende Autoren zitiert: ¹⁾ Arndt, *Virchows Archiv.* **209**, 342. 1912. — ²⁾ Barrenscheen, *Wien. klin. Wochenschr.* 1912, S. 295. — ³⁾ Bloch, *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis* **87**, 287. 1907. — ⁴⁾ Bruusgaard, *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis* **106**, 105. 1911. — ⁵⁾ Ceelen und Rabinowitsch, *Zeitschr. f. Tuberkulose* **27**, 175. — ⁶⁾ Grosz, *Zieglers Beiträge z. pathol. Anat. u. allg. Path.* **39**, 405. 1906. — ⁷⁾ Hecht, *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis* **98**, 107. 1909. — ⁸⁾ Hippel, *Münch. med. Wochenschr.* 1910, S. 384. — ⁹⁾ Hirschfeld, *Lehrbuch der Blutkrankheiten*. Berlin 1918. — ¹⁰⁾ Hoffmann, *Dtsch. med. Wochenschr.* 1915, S. 1117. — ¹¹⁾ Jadassohn, *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis* **24**, 464. 1892. — ¹²⁾ Königstein, *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis* **119**, I. Teil, 107. 1914. — ¹³⁾ Kreibich, *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis* **89**, 43. 1908. — ¹⁴⁾ Kreibich, *Verhandl. d. Dtsch. Dermatol. Gesellschaft*. 1908. X. Kongreß, S. 351. — ¹⁵⁾ Kren, *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis* **119**, 287. 1915. — ¹⁶⁾ Kren, *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis* **125**, 561. 1919. — ¹⁷⁾ Naegeli, *Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik*. Berlin u. Leipzig 1919. — ¹⁸⁾ Nobl, *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis* **110**, 487. 1911. — ¹⁹⁾ Schmorl, *Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* **4**, 218. 1893. — ²⁰⁾ Schwarz, *Ergeb. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* (Lubarsch-Ostertag) 1914. 17. Jahrg., I. Abt., S. 566. — ²¹⁾ Sternberg, *Ergeb. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* (Lubarsch-Ostertag) IX. Jahrg., II. Abt. 1903, ersch. 1905. — ²²⁾ Sternberg, *Verhandl. d. Dtsch. Pathol. Gesellschaft* 1912, **15**, 22. — ²³⁾ Sternberg, *Wien. klin. Wochenschr.* 1920, S. 553. — ²⁴⁾ Strandberg, *Akta Dermato-Venereologica*. Upsala **1**, 214. 1920. — ²⁵⁾ Weinberg, *Zeitschr. f. klin. Medizin* **85**, 99. 1917.