Aus der Universitäts-Augenklinik in Freiburg i./Br.
(Direktor: Geh.-Rat Axenfeld.)

Ueber Polyzythämie als vererbare Störung der inneren Sekretion.

Von Dr. E. Engelking, Assistent der Klinik.

Obwohl bereits nicht unbedeutende Gruppen von Tatsachen über die Pathogenese der symptomatischen wie der „primären“ Polyglobulie vorliegen, die zunächst das wesentlich im Sinne einer Vermehrung der Erythrozyten veränderte Blutbild, dann aber auch die sonstigen Symptome verständlich zu machen suchen, ist eine befriedigende Lösung bisher nicht gewonnen.

Für die „Polyzythämie“ (Vaquez'sche Krankheit) wird nicht einmal die veränderte Funktion des erythroblastischen Apparates von allen als das Wesentliche anerkannt. Behr z. B. erörtert an Hand klinischer und pathologisch-anatomischer Augenbefunde, ob nicht ursprüngliche Atonie der Gefäße und Kapillaren die charakteristische Veränderung des Blutes veranlasse, während von anderen (z. B. Saundby) umgekehrt „vasomotorische Störungen mit Kontraktion der kleinsten Arterien und Kapillaren“ angenommen werden, die zur „Behinderung des Kreislaufs“ führen sollen. Korányi, Kuhn usw. halten die vermehrte Tätigkeit der Blutbildung, die von vielen als

Störung der Knochenmarksfunktion auf unbekannte Reize hin aufgefaßt wird, für abhängig vom Sauerstoffmangel der Körpergewebe.

Für die sekundären Polyglobulien, z. B. die durch Höhengraufhalt, Herzfehler oder durch Vergiftungen, liegen die Verhältnisse günstiger, da sie dem Experimente leichter zugänglich sind. Es steht fest, daß hier wie bei der Polyzythämie nicht nur Eindickung oder verschiedene Verteilung des Blutes im Gefäßsystem vorliegt, sondern wirkliche Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen und der gesamten Blutmenge, denn die spezifische Schwere des Serums ist nicht erhöht (Zuntz, Jaquet, Miescher u. a.), was bei Eindickung als Ursache der Blutveränderung zu erwarten wäre. Ferner wird oft rotes Knochenmark gefunden. Beweisend für gesteigerte Neubildung ist auch das bei solchen Polyglobulien nicht seltene Auftreten von kernhaltigen Erythrozyten, von Mastzellen und Myeloblasten. Für die Höhenpolyglobulie ergaben Gesamthämoglobinbestimmungen bei Tieren in der Höhe und Tiefe eine wesentliche Differenz zugunsten der Höhentiere, die überdies in der Regel tätiges Knochenmark aufweisen. Wasserverarmung kann diese Tatsache nicht erklären. Nach Untersuchungen von Kuhn u. a. bewirkt bei den meisten Polyglobulien O_2 -Mangel die Reaktion des Knochenmarks. Verlangsamung des Stromes durch Stauung, Herabsetzung des O_2 -Bindungsvermögens, z. B. durch Einwirkung von Blutgiften, Steigerung der Viskosität und Aufenthalt im Höhenklima stellen die wichtigsten Bedingungsmodalitäten dar. Der O_2 -Bedarf des Körpers muß dann durch Beschleunigung des Blutlaufes oder Vermehrung der Zahl der Erythrozyten gedeckt werden. Die vermutete Wirkung des Sauerstoffmangels auf die Erythropoëse ist auch experimentell geprüft worden: Bei Tieren und Menschen, die unter einer Sauerstoffmaske künstlichem O_2 -Mangel ausgesetzt wurden, steigt nach längerer Anwendung die R-Zahl beträchtlich. Man fand Vermehrung um 2–3 Millionen pro Kubikmillimeter noch Wochen nach der letzten Behandlung. Bei gleichzeitiger O_2 -Atmung dagegen blieb nach Kuhn diese Zunahme aus, ja es wurde sogar eine Reduktion der Blutkörperchen beobachtet, „und zwar im Laufe der Zeit allmählich zunehmend und auch jedes einzelne Mal nach der Maskenatmung“ (D. m. W. 1907 S. 1959). Die so belegte Bedeutung des Sauerstoffmangels ist von Kuhn in gleicher Weise für alle sekundären Polyglobulien und selbst die Polyzythämie in Anspruch genommen worden. Obgleich nicht erklärt wird, wie die reaktive Veränderung des Knochenmarkes, vor allem des erythroblastischen Apparates gedacht werden soll, hat diese Anschauung z. B. für die angeborenen und erworbenen Herzfehler manches Ueberzeugende, denn daß hier Sauerstoffmangel herrscht, kann gegenüber den stets vorliegenden Kompensationsstörungen nicht bezweifelt werden.

Anders aber liegen die Dinge für die Polyzythämie. Hier ist von O_2 -Mangel oft nichts erkennbar. Senator hält es sogar auf Grund eigener Beobachtungen wie der Literatur für erwiesen, „daß bei der Vaquezschen Krankheit der Gesamtgehalt des Blutes an Sauerstoff die Norm überschreitet“. Ein Schluß von sekundären Polyglobulien aus würde danach nur dann statthaft sein, wenn, wie Kuhn meint, „mit der größten Wahrscheinlichkeit für alle bisher bekannten Blutvermehrungsmittel die verminderte Sauerstoffspannung der Gewebe von ausschlaggebender Bedeutung für die Blutneubildung ist“. Nach klinischen und experimentellen Studien verschiedener Autoren, ich erwähne schon hier z. B. Bertelli, Falta, Schweeger und Naegeli, ist das aber keineswegs der Fall. Ihre, wie unsere eigenen Beobachtungen deuten vielmehr auf ganz andersartige Zusammenhänge.

Wir hatten Gelegenheit, einige sekundäre und primäre Polyglobulien zu untersuchen. Letztere boten gewisse Besonderheiten, die sie für die Pathogenese der Polyzythämie wichtig erscheinen lassen. Zunächst war nämlich auffallend, daß es sich um eine ganze Polyzythämiefamilie handelt, in der die Krankheit drei Generationen hindurch aufgetreten ist. Auf die ausführliche Wiedergabe der Krankengeschichte darf ich hier verzichten, da sie an anderer Stelle (Kl. M.-Bl. f. Aughik. 63 1920 S. 644) vorzüglich auch vom Standpunkte des Ophthalmologen aus beschrieben ist. Erwähnt sei nur, daß fünf Geschwister Symptome der Polyzythämie zum Teil mit höchstgradigen Blutveränderungen aufwiesen, außerdem die Mutter und Großmutter. Die Vererbung ist eine direkte und, wie es scheint, auf beide Geschlechter gleichmäßige, denn unter den Geschwistern sind zwei Knaben. Mit der Vererbbarkeit der Störung hängt wohl zusammen, daß wir Kranke in ungewöhnlich jungem Alter vorfinden. Das älteste Kind, 19 Jahre alt, soll, wie alle Verwandten, die das Leiden haben, seit etwa dem 5. Lebensjahre „blau“ aussehen. Die Mutter will am schwersten in den Entwicklungsjahren erkrankt gewesen sein. Die nach Angabe der Verwandten zweifellos auch polyzythämische Großmutter ist im Alter von 24 Jahren kurz nach der Geburt des 2. Kindes gestorben. Bei allen liegt also die Krankheit weit vor dem für die Polyzythämie charakteristischen Alter (35–55 Jahren). Die Erythrozytenzahl war stets sehr hoch (bis 13,6 Millionen). Der Hgb.-Gehalt, wenn auch stark vermehrt, blieb relativ hinter der R-Zahl zurück, der Farbeindex war also kleiner als 1. Ueberall bestand die typische, als „vollblütig“ zu bezeichnende, zyanoseähnliche Farbe der Haut und Schleimhäute, die Milz war in einigen Fällen mäßig vergrößert; überall fehlte ein Herzfehler, und verwendbare Angaben über O_2 -Mangel liegen nicht vor. Die Nieren waren gesund. Bedeutungsvoll scheint, daß alle erkrankten Geschwister einen ausgesprochen infantilen Bau zeigten und daß wenigstens bei den Älteren auch anderweitige Störungen der inneren Sekretion nachweisbar waren.

Bei dem 19jährigen Mädchen z. B., das eine geringe Kyphoskoliose der Lendenwirbelsäule aufwies, begannen die Menses sehr spät und sind stets unregelmäßig geblieben. Die 15jährige Schwester hatte zur Zeit der Untersuchung noch niemals die Regel gehabt; auch bei der Mutter trat sie spät und unregelmäßig auf. Einige Familienglieder zeigten mäßige Kropfbildung.

Für einen Vergleich dieser primären mit sekundären Polyglobulien, insbesondere mit dem „Morbus coeruleus“, sind auch unsere Augenbefunde von Wichtigkeit. Das Gefäßsystem des Augenhintergrundes gestattet wegen seiner charakteristischen Anordnung und der Möglichkeit, es intra vitam unter gewisser Vergrößerung zu untersuchen, Schlüsse über den Zustand der einzelnen Gefäße, die mit solcher Exaktheit an anderen Organen nicht möglich sind. Die Augenuntersuchung spielt deshalb mit Recht in der Kasuistik der Polyzythämie eine gewisse Rolle. In unseren Fällen lagen typische Bindehaut- und Hintergrundsveränderungen vor. Dabei muß sogleich betont werden, daß von einer Atomie der größeren und mittleren Netzhautgefäße keine Rede sein konnte. Bei der Spiegeluntersuchung galt bisher für alle Polyglobulien in gleicher Weise starke Schlingelung, allgemeine oder partielle Erweiterung und Varikositätenbildung der größeren und kleineren Retinavenen als Regel. Ein Vergleich der Fundusveränderungen, die ich beim Morbus coeruleus beobachtet habe, mit unsern Polyzythämiefällen hat jedoch ergeben, daß diese Identifizierung der beiden Krankheitsbilder des Augenhintergrundes nicht zulässig ist. Hinsichtlich des Morbus coeruleus kann ich die Befunde früherer Autoren, z. B. von Kraemer oder Baquis, bestätigen. Insbesondere fand auch ich dabei die größeren Venen stark geschlängelt und erweitert. Dagegen zeigen meine Polyzythämiker an der Netzhaut ein nach Gefäßform und -anordnung annähernd normales Bild, wenn auch die Venen, wie das bei der hochgradigen Veränderung des Blutbildes nicht auffallend ist, sehr dunkel und mit verhältnismäßig deutlichen Reflexstreifen ausgestattet waren. Die Papillen waren stark zyanotisch, der ganze Augenhintergrund weniger, aber doch deutlich. Die kleinsten, eben noch im aufrechten Bilde wahrnehmbaren Gefäße, die bereits den Kapillaren nahestehen, erschienen vermehrt bzw. weiter als normal. Die polyzythämischen Fundusveränderungen sind also anders als die beim Morbus coeruleus, wenn auch hinsichtlich der kleinsten Gefäße eine gewisse Uebereinstimmung zu herrschen scheint. Das allgemeine Interesse solcher Differenz der Befunde scheint mir nun darin zu liegen, daß auch sie dazu führt, die Polyzythämie von sekundären Polyglobulien zu unterscheiden. Freilich liegt es im Charakter der Funduserscheinungen als sekundärer Veränderungen, daß sie Uebergänge bieten müssen, und zwar vor allem dann, wenn man es bei der Polyzythämie neben einem hochgradig gestörten Blutbilde mit einem vorgeschrittenen oder im Gefäßsystem sonstwie geschädigten Fall zu tun hat, der also ähnliche Bedingungen zeigt, wie sie für den Morbus coeruleus die Regel bilden. Trotzdem bleibt die Polyzythämie bezüglich ihrer Augenbefunde wie dem allgemeinen Symptomenkomplex nach etwas Eigenartiges gegenüber den sekundären Polyglobulien. Will man für die letzteren eine reduzierte O_2 -Spannung der Gewebe als auslösendes Moment anerkennen, so ist also hinsichtlich der Polyzythämie trotzdem nichts erklärt. Es ist nicht recht einzusehen, worin bei ihr der Sauerstoffmangel begründet sein sollte: Herzfehler fehlen, und das O_2 -Bindungsvermögen, das man früher für herabgesetzt hielt, ist später von den meisten, ich nenne nur Morawitz und Römer, normal gefunden worden. Auch eine primär vermehrte Zerstörung roter Blutkörperchen läßt sich nicht bestätigen und darf jetzt abgelehnt werden. In unsern Fällen ist weder aus der Anamnese noch dem Befunde ein Anhaltspunkt für herabgesetzte O_2 -Spannung der Gewebe zu gewinnen. Die Erweiterung der Kapillaren ist so leicht als Ausdruck und Folge der vermehrten Blutmenge verständlich, daß es gesucht erscheint, dieses Symptom allein zum Ausgangspunkt des ganzen Leidens machen zu wollen. Die Wirkung des Sauerstoffmangels auf die Blutbildung ist, soweit das nach den bisherigen Erfahrungen beurteilt werden kann, rein quantitativ. Bei einer so enormen Vermehrung der roten Blutkörperchen, wie unsere Patienten sie aufweisen — es sind mit die höchsten überhaupt beobachteten Ziffern! — müßte also leicht etwas davon nachweisbar sein; statt dessen hat man, wenn man sich an die Forderung gebunden hält, die auftretenden Erscheinungen als stofflich bedingt vorauszusetzen, im Gegenteil den Eindruck umfangreicher Wirkungen durch minimale Substanzmengen — und das ist geradezu die Definition der hormonalen Funktion.

Seit längerer Zeit bereits ist eine Reihe von Möglichkeiten bekannt, die Blutbildung künstlich zu beeinflussen, und zwar nicht nur „durch Zerstörung kleiner Blutmengen und dadurch bedingten akuten Sauerstoffmangel“, sondern auch als unmittelbare Anregung des Knochenmarkes durch Stoffe, die Organen mit innerer Sekretion entstammen. Bertelli, Falta und Schweeger fanden bei Hunden nach intravenöser oder subkutaner Injektion von Adrenalin enorme Steigerung der Erythrozytenzahl (40–100%). Das Spcg. war erhöht, der Hgb.-Gehalt nicht so auffallend; doch bestand neben Hypo- bzw. Aneosinophilie eine starke Leukozytose bis zum 5fachen der Norm, und das ist von Interesse, weil sie nicht als Reaktion auf Sauerstoffmangel gedeutet werden kann. Uebrigens wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß „die gesamte in Zirkulation befindliche Blutmenge in gleicher Weise ihren Erythrozytengehalt vermehrt hat“. Die Ursache wird einerseits in einer gewissen Eindickung des Blutes durch Austritt von

Plasma ins Gewebe gesehen, also nicht in echter Vermehrung, dann aber doch auch in „vermehrter Produktion bzw. Ausschwemmung“ roter Blutscheiben. Imchanitzky hat diese Versuche bestätigt. Auch Loeper (zit. nach Biedl) deutet beim Kaninchen die Wirkung des Adrenalins als Einfluß auf die hämopoëtischen Organe. Er sah zunächst in großer Menge Myelozyten im Knochenmark und Erythroblasten auftreten, dann Verminderung derselben, während nun Lymphozyten und Plasmazellen vermehrt erschienen. Nach Biedl erzeugen „Substanzen, welche eine bedeutende Tonuserhöhung in den Erfolgsorganen der rein sympathischen Nerven bewirken, wie z. B. das Adrenalin, durch einen intensiven Knochenmarksreiz langdauernde neutrophile Hyperleukozytose mit Hypo- bzw. Aneosinophilie“. Erst chronische Adrenalisierung führt nach Loeper, Crouson u. a. zu stärkerer Zerstörung der roten Scheiben; hier erfolgt dann aber auch eine Abnahme der R-Zahl. Das Pilokarpin, als Antagonist des Adrenalins, beeinflußt das Blut im Sinne einer Eosinophilie und Lymphozytose. Ähnliche Veränderungen wie durch Adrenalin sind durch Verabreichung von Pituitrinum infundibulare festgestellt worden. Die erythrozytensteigernde Wirkung war nicht so regelmäßig, oft aber hochgradig und von langer Dauer. Der Hgb.-Gehalt war vermehrt. Auch hier fand sich neben der Neubildung roter Blutkörperchen eine Zerstörung in größerem Umfange.

Es kommt nicht so sehr darauf an, nachzuweisen, daß gerade eine Vermehrung von Erythrozyten im Blute durch Hormone vorkommt, obwohl auch das ja bestimmt der Fall ist, als vielmehr überhaupt den bedeutsamen Einfluß solcher Stoffe auf die Blutbildung im allgemeinen, und da ist auch die Tatsache der erhöhten Leukopoëse von Interesse, weil hier die Vermutung, reduzierte Sauerstoffspannung der Gewebe sei das maßgebende Moment, nicht auftauchen kann und weil bei der Polyzythämie in der Regel ja auch der leukoblastische Apparat verändert erscheint. Es darf also auch an die Erscheinungen bei der Chlorose erinnert werden, die nach Morawitz u. a. bei Minderwertigkeit der blutbildenden Organe auf einer „Störung der Wechselbeziehungen der innersekretorischen Organe“ beruht. Breuer und v. Seiller kastrierten Hündinnen im Beginn der Geschlechtsreife. Ergebnis: Starkes Absinken der Zahl der Erythrozyten und des Hgb.-Gehaltes. Reparation trat erst nach einigen Monaten ein. Auch hier also eine zweifelloste Hormonwirkung auf die Blutbildung. Schließlich erzeugt auch das Chonin, eine Substanz, die z. B. in Nebenniere, Schilddrüse, Thymus, Ovarium usw. vorkommt, neben andern Wirkungen eine ausgesprochene Aenderung der Leukopoëse. Es ist also nicht mehr von der Hand zu weisen, daß Hormone verschiedener Art oder ihre Wechselwirkung für die Tätigkeit des hämatopoëtischen Systems von maßgebender Bedeutung sind. Naegeli hat neuerdings sehr überzeugend den gleichen Gedanken durch Aufweisung einer regelmäßigen Abhängigkeit des Blutbildes, insbesondere des relativen Verhaltens der weißen Zellen von der Entwicklungsphase des Individuums, ausgeführt und an anderer Stelle zugleich auf die weitgehende Analogie der Polyzythämie zur leukämischen Myelose hingewiesen, die bereits als primäre Erkrankung des Knochenmarkes aufgefaßt zu werden pflegt.

Man könnte daran denken, sich die Wirkungsweise der erwähnten Stoffe so vorzustellen, daß sie zunächst zur Hamolyse und so auf dem Umwege über verminderte O_2 -Spannung der Gewebe zur Vermehrung der Erythrozyten führen, doch stößt das auf Schwierigkeiten: übereinstimmend wird die Zerstörung der roten Blutkörperchen als erst im weiteren Verlauf auftretend angegeben; es wird auch die Leukopoëse — ja diese noch gesetzmäßiger — beeinflußt; bei der Chlorose ist die Schädigung des Hämoglobins nicht gleichwertig mit der der Zellen. Schließlich bleibt eine wichtige Frage, deren Lösung durch unsere Anschauungen angebahnt wird, gänzlich unbeantwortet: woher es kommt, daß die Erythrozytose bei der „Polyzythämie“ eine dauernde ist. Wenn es sich lediglich um kompensatorische Neubildung von Zellen handelt, muß diese allmählich den normalen quantitativen Verhältnissen zustreben, oder die Zerstörung der Blutkörperchen muß fortwährend sehr stark sein. Beides ist nicht der Fall. Man muß also doch wohl eine innersekretorische Regulationsstörung annehmen.

Für unsere Fälle ergibt sich nun die Frage, ob sie Symptome bieten, die eine Entstehung der Polyzythämie aus Störungen der inneren Sekretion wahrscheinlich machen. Obwohl eine spezielle Konstellation, die für den Symptomenkomplex verantwortlich zu machen wäre, nicht angegeben werden kann, scheint diese Möglichkeit durch den oben erbrachten Nachweis verschiedener Anzeichen hormonaler Disharmonie, wie Infantilismus, Störungen der Keimdrüsenfunktion (ausgebliebene bzw. verspätete und unregelmäßige Menstruation), Kropfbildung, Störungen im Knochenwachstum, nahegerückt. Daß es sich nicht um von außen empfangene Noxen, sondern um eine vererbte fehlerhafte Konstitution handelt, geht aus dem familiären Auftreten hervor, das deshalb ein besonderes Interesse beanspruchen darf. Bedenkt man, daß die innersekretorischen Funktionen, genau so wie alle konstitutionellen Eigentümlichkeiten der Organe, nach Art und Ausmaß von bestimmten Erbinheiten direkt oder indirekt abhängig sein müssen, so liegt in dieser Auffassung der Polyzythämie als einer vererbten Störung der inneren Sekretion nichts Befremdliches mehr. Damit soll nicht gesagt sein, daß sie stets eine vererbte Erkrankung des Knochenmarkes sei, denn das läßt sich bisher durch die Erfahrung nicht stützen. Es bleibt vielmehr möglich, daß Beziehungen der Hormone, die zur Ueberschüß-

bildung im hämatopoëtischen, speziell im erythroblastischen Apparat, als zum Bilde der Polyzythämie führen, auf verschiedene Art zustandekommen.

L. Adler, Arch. f. Gyn. 95 1911 S. 349. — Bertelli, Falta, Schweeger, Zschr. f. klin. M. 71 1910 S. 23. — Bence, D. m. W. 1906 Nr. 36 u. 37. — Biedl, Innere Sekretion 2. Aufl. Berlin. — Breuer u. v. Seiller, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 50 1903 S. 169. — Cohnstein u. Zuntz, Arch. f. d. ges. Physiol. 42. — R. Heß, D. Arch. f. klin. M. 95 1909 S. 482. — N. Imchanitzky, Diss. Berlin 1911. — Kuhn, M. m. W. 1907 Nr. 16 u. 35 1911 S. 1876; D. m. W. 1906 Nr. 37 u. 1909 Nr. 45. — Lommel, D. Arch. f. klin. M. 87 u. 92. — Masing u. Morawitz, D. Arch. f. klin. M. 98 1910. — G. Morelli, Zschr. f. klin. M. 67 1909 S. 154. — Morawitz u. Römer, D. Arch. f. klin. M. 94 1908 S. 542. — E. Münzer, Zschr. f. exper. Path. u. Ther. 5 1909 S. 429. — Reckzeh, Zschr. f. klin. M. 57 S. 214. — Rominger, D. m. W. 1920 Nr. 6 S. 168. — Türk, W. kl. W. 1904 Nr. 6 u. 7. — Weintraut, Zschr. f. klin. M. 55 — Zuntz, Löwy, Müller u. Caspari, Bongs Verlags-haus 1906. — Weitere Angaben Klin. Mbl. f. Aughkl. 63 1920 S. 662.