(Aus der, Kgl. Universitäts-Kinderklinik zu Frankfurt a. M. [Direktor: Prof. v. Mettenheim.]

Zur Klinik und Ätiologie der Winckelschen Krankheit.

Von
Dr. F. Weihe.

(Eingegangen am 6. Juli 1918.)

Im Jahre 1879 beschrieb Winckel eine eigenartige, epidemisch unter den Neugeborenen des Dresdener Hebammeninstitutes auftretende Erkrankung, der er den Namen „Cyanosis afebrilis icterica cum Haemoglobinuria“ gab. Wie dieser Name sagt, handelte es sich fast immer um eine schnell tödlich endende, mit Cyanose und mehr oder weniger starkem Ikterus einhergehende Erkrankung. Die Cyanose erstreckte sich nicht nur auf Ohren, Lippen und Wangen, sondern auch auf den Rumpf und die Extremitäten. Beim Einritzen der Haut entleerte sich erst auf stärkeren Druck eine sirupähnliche, schwarzbraune Flüssigkeit, in der mikroskopisch neben einer merklichen Vermehrung der Leukocyten zahlreiche Körnchen nachweisbar waren. Der Urin hatte eine blaßbräunliche bis dunkelbräunliche Farbe. Im Sediment fanden sich Nierenbeckenepithelien, körnige Zylinder mit Blutkörperchen und Detritusmassen. Nur in einem Fall erhob sich einmal die Temperatur auf 38,1°, sonst verlief die Krankheit fieberlos. Seitens des Nervensystems zeigten sich häufig kurz vor dem Tode Benommenheit, nystagmusartige Zuckungen der Augen, Konvulsionen und Dyspnöe. Der Tod erfolgte durchschnittlich nach 32 Stunden, am langsamsten nach 4½ Tagen. Nur 4 von den 32 durchaus kräftigen und meist von den Müttern gestillten Kindern genasen. Birch-Hirschfeld, der die Fälle pathologisch-anatomisch untersuchte, stellte außer zahlreichen Ekchymosen im Darm, auf der Pleura und im Perikard Leberverfettung, Milztumor und Hämoglobinfarkt der Nieren fest. Die Nabelgefäße waren bis auf eine Ausnahme frei von entzündlichen Erscheinungen. Die Ätiologie blieb ungeklärt. Irgendwelche chemischen Gifte, wie Phosphor, chloresigsaures Kali und Arsen, konnten in den inneren Organen nicht nachgewiesen werden. Eine Vergiftung mit Carbolsäure war sicher auszuschließen. Der einzige schwache Verdacht einer chemischen Vergiftung war

in einem an organischen Bestandteilen und Ammoniak abnorm reichen Leitungswasser zu finden, von dem einzelne Kinder vor ihrer Erkrankung einen Tee zubereitet erhielten. Am wahrscheinlichsten schien eine septische Infektion vorzuliegen.

In der Folgezeit wurde über das Auftreten sporadischer Fälle und kleiner Epidemien von Winckelscher Krankheit mehrfach berichtet. Teils zeigen sie den typischen Winckelschen Symptomkomplex, teils weichen sie oft nicht unerheblich von ihm ab. So beschrieb Sandner einen vereinzelt Fall, der trotz fehlender Urinuntersuchung sicher der Winckelschen Krankheit zugerechnet werden muß. Kein Hämoglobin, sondern Hämatoidinkörnchen fand Epstein im Urin zweier daraufhin untersuchter Fälle. Eine für Winckelsche Krankheit typische Beobachtung ist die von Baginsky und Strelitz. Letzterer züchtete aus der Leiche Streptokokken, ohne aber von ihrer ätiologischen Bedeutung überzeugt zu sein. Eine epidemische Ausbreitung der Krankheit lag der Mitteilung von Wolczynski zugrunde. Innerhalb zweier Jahre erkrankten in zwei Epidemien je 6 Kinder. Wolczynski sah die Ursache der Epidemien in einer enterogenen Coliinfektion. Er stellte sich vor, daß mit dem verschluckten Badewasser oder durch das Mundauswischen der Neugeborenen mit nichtsterilem Wasser die Keime in den Magen-Darmkanal hineingelangt seien. Kamen züchtete in diesen Fällen, allerdings nicht *in vivo*, sondern aus der Leiche Colibacillen, die er für die Erreger der vermeintlichen Sepsis hielt. Finkelsteins Beobachtung eines der Winckelschen Krankheit nahestehenden Falles von Sepsis weicht in so wesentlichen Punkten von der Winckelschen Beschreibung ab, daß ihre Zugehörigkeit sehr fraglich ist. Im Urin wurde Hämoglobin vermißt. Vor allem aber traten Gangrän und an die Raynaudsche Krankheit erinnernde spastische Zustände mit Cyanose in den Extremitäten auf, Erscheinungen, die der Winckelschen Krankheit sonst fremd sind. In der Leiche fand Finkelstein post mortem Streptokokken. Franciani konnte bei einem bereits 26tägigen Kind, das unter den Merkmalen der Winckelschen Krankheit starb, *in vivo* ein Stäbchen nachweisen, das er als zur Pseudodiphtheriegruppe gehörig ansah. Daß die Krankheit nicht nur in Deutschland, sondern auch in Frankreich, teilweise schon vor Winckel beobachtet wurde, zeigt die kritische Würdigung dieser Zustände von Knöpfelmacher. Schon im Jahre 1873 beschrieben Laroyenne und Charrin eine der Winckelschen ähnliche Krankheit unter dem Namen „*Maladie bronzée hématique*“. Um die gleiche Zeit veröffentlichte Parrot ein

hierhergehöriges Krankheitsbild unter dem Namen „Tubulhémie rénale“. Ähnliche Beobachtungen liegen vor von Bar und Grandhomme und Baumel und Bogadjeff. Über ein epidemisches Auftreten von Ikterus und Cyanose berichten Lesage und Demelin. Sie faßten die Krankheit als eine Coliseptikämie auf, als deren Eintrittspforte sie den Darmkanal ansehen. Nobécourt und Merklen möchten als ätiologisches Moment für die Krankheit nicht nur eine Sepsis, sondern auch Intoxikationen gelten lassen. Daß auch in Rußland die Winckelsche Krankheit heimisch ist, lehrt eine Beobachtung von Ljwow, die Runge zitiert. Danach erkrankten in Kasan in einer Anstalt innerhalb zweier Monate 7 Neugeborene an dem Winckelschen Symptomkomplex. Unter die der Winckelschen Krankheiten verwandten Typen möchte v. Reuß die Beobachtung einer Cyanose einreihen, die bei 15 Neugeborenen einer Frauenklinik einen gutartigen Verlauf nahm. Dieser Umstand und das Fehlen von Hämoglobin im Urin läßt v. Reuß die Diagnose Winckelsche Krankheit zweifelhaft erscheinen. Eine Infektion hält v. Reuß in seinen Fällen für unwahrscheinlich. Er nimmt eine Intoxikation an, die aber nicht auf respiratorischem Wege erworben sein kann, da die Kinder in verschiedenen Zimmern räumlich getrennt waren. Wahrscheinlich ist der Verdauungstrakt die Eintrittspforte des Giftes gewesen.

Bei den mancherlei Unklarheiten, die das Bild der Winckelschen Krankheit trüben, und vor allem bei der Unsicherheit, die noch in bezug auf die Ätiologie herrscht, dürfte der folgende Fall ein Interesse beanspruchen:

Karl W. wurde am 30. IV. 1918 als zweites Kind gesunder Eltern geboren. Ein Kind war totgeboren. Das Kind erhielt nur die Brust. Am 6. V. bemerkte die Mutter am Halse des Kindes einen wenig ausgedehnten, bläschenförmigen Ausschlag, der nach der Beschreibung wohl als Pemphigus vulgaris zu deuten ist. Aus den Bläschen entleerte sich in den nächsten Tagen eine eiterige Flüssigkeit. Am 10. V. suchte die Mutter deswegen einen Arzt auf und holte sich auf dessen Rat aus der Apotheke eine Vaseline, mit der sie die erkrankten Stellen des Kindes an demselben Abend einrieb. Wie die später mitgebrachte Büchse zeigte, waren nur wenige Gramm von der Vaseline benutzt worden. Die Vaseline hatte einen scharf ätzenden, teils an Petroleum, teils an Formalin erinnernden Geruch. Am anderen Morgen, den 11. V., bemerkte die Mutter, daß die Finger des Kindes blau wurden. Während weniger Stunden wurde der ganze Körper von der Blausucht befallen. Auf Rat des zugezogenen Arztes erfolgte Aufnahme ins Krankenhaus.

Es handelt sich um einen kräftig entwickelten Säugling mit einem Gewicht von 3650 g und einer Temperatur von 37,2°. Sofort fällt die enorme Blausucht des Kindes auf. Besonders das Gesicht ist blau-schwarz. Am stärksten sind die Schleimhäute verfärbt, also die Lippen, Wangenschleimhaut usw. Auch der übrige Körper, Brust, Rücken und Extremitäten sind cyanotisch. Die Beine

haben allerdings einen etwas helleren Farbenton und lassen besonders auf Druck eine leicht ikterische Grundfarbe durchschimmern. Auch die Conjunctivae bulborum sind leicht ikterisch verfärbt. Bei näherer Betrachtung kann man die Körperfarbe am besten als schiefergrau oder bronzefarben angeben. Auffallend ist für die anscheinend vorhandene Herzschwäche die Agilität des Kindes und das kräftige Schreien. An der linken Halsseite besteht ein unbedeutender, teils mit Salbe verdeckter Hautausschlag. Das Corium liegt stellenweise frei. An den Rändern sieht man noch abgelöste Hautreste. Die Drüsen sind nirgends stärker angeschwollen. Das Herz erweist sich der Größe und den völlig reinen Herztönen nach als normal. Der Puls ist nicht besonders beschleunigt und gut zu fühlen. Über den Lungen hört man reines Vesiculäratmen. Der Bauch ist nicht aufgetrieben. Der Nabel weist äußerlich keinerlei Veränderungen auf. Es entleert sich auf Druck kein Eiter. Die Leber ist nicht palpabel. Dagegen überragt die Milz den linken Rippenbogen als derber Tumor um $1\frac{1}{2}$ Querfinger. Das Sensorium scheint nicht getrübt zu sein. Es bestehen keine Krämpfe. Die Pupillen sind ziemlich eng und reagieren auf Lichteinfall. Die Patellarreflexe sind auslösbar.

Das Blut läßt sich zur Untersuchung nur schwer gewinnen. Auf Druck entleeren sich nach Einstich einige Tropfen einer schokoladebraunen Flüssigkeit. Über die Zahlen der roten und weißen Blutkörperchen und ihre prozentuale Zusammensetzung während der Beobachtungszeit gibt die folgende Tabelle Aufschluß:

Datum	Hämoglobin	Erythrocyten	Leukocyten	Normoblasten	Lymphocyten	Monoocyten	Poly-nucleäre	Eosinophile	Myelocyten
13. V. 18.	100	5,0 Mill.	45 000	4	21	28	48	3	—
14. V. 18.	85	4,0 Mill.	41 000	15	29	18	50	3	—
15. V. 18.	65	2,7 Mill.	53 000	26	42	3	45	4	6

Es ergibt sich daraus innerhalb dreier Tage ein starker Sturz der Erythrocytenwerte und entsprechend ein Abfall des Hämoglobingehaltes. Der Farbeindex war immer 1. Das Anwachsen der Zahl der Normoblasten spricht für eine gute Regenerationsfähigkeit des Knochenmarkes. Die Zählung der Leukocyten war sehr erschwert. Ihre Werte dürften, da sich die Erythrocyten, wie nachher ausgeführt wird, gegen 1proz. Essigsäure als resistent erwiesen, zu hoch gezählt sein.

Schon im ungefärbten Präparat fallen in der Mehrzahl der roten Blutkörperchen eine oder mehrere kleine runde oder ovale Körperchen und Körnchen durch ihr starkes Lichtbrechungsvermögen auf. Das nach Pappenheim gefärbte Präparat zeigt starke Poikilocytose und Anisocytose. Die erhaltenen roten Blutkörperchen sind sehr kräftig gefärbt. Die Normoblasten sind meist polychromatophil. Fehlen von basophiler Punktierung. Zahlreiche Blutplättchen.

Mit dem größten Teil der Erythrocyten ist eine große Veränderung vor sich gegangen (siehe Abb). Ihr Stroma ist des Blutfarbstoffes fast vollständig beraubt, so daß nur schattenförmige Gebilde übriggeblieben sind. Den Vorgang der Auslaugung kann man an manchen Erythrocyten gut verfolgen. Auf einer Seite haben sie ihren Farbstoff schon vollständig eingebüßt, während die andere Hälfte noch kräftig gefärbt ist. Die ausgelaugten roten Blutkörperchen sind meist kleiner als die erhaltenen Erythrocyten. Manche stellen nur noch winzige Trümmer dar.

Nur in den ausgelaugten Blutschaten, nicht in den normal tingierten Erythrocyten sieht man die Körperchen und Körnchen, die schon vorher im frischen Präparat durch ihr starkes Lichtbrechungsvermögen aufgefallen waren, leuchtend rot gefärbt (Heinzsche Körperchen). Meist sind 2–3 größere Kügelchen vorhanden, die oft am Rande des Stromas liegen, außerdem sind noch zahlreiche kleine Körnchen staubförmig über den Blutschaten verteilt. Manche von den größeren Körperchen befinden sich auch, von einem Rest von Protoplasma umgeben, außerhalb der Zellen. Bei Anwendung von Vitalfärbung sind nur diese Körperchen und Körnchen gefärbt, während die Zelleiber keinen Farbstoff angenommen haben. Mit Methylviolett färben sie sich intensiv violett, mit

Brillanteresylblau hellblau. Deutlich sieht man aus den Zelltrümmern sich die leuchtend gefärbten Körperchen hervorheben. Viele von ihnen schwimmen auch im Serum frei umher.

Setzt man zum frischen Blut einige Tropfen Aqua destillata, so bleibt das Blut deckfarben; es wird nicht lackfarben. Die ausbleibende Hämolyse läßt auf eine vermehrte Resistenz der Erythrocyten schließen. Auch unter dem Mikroskop wird bei Zusatz von Aqua destillata zum frischen Blut eine Zerstörung der roten Blutkörperchen nicht beobachtet. Sowohl die Heinzschen Körperchen als auch die noch unveränderten Blutkörperchen bleiben intakt. Bei Vitalfärbung des mit Aqu. destillata versetzten Blutes sieht man die Heinzschen Körperchen deutlich blau-gefärbt und daneben die wohl erhaltenen Erythrocyten. Bei Zusatz von 1proz. Essigsäure erweisen sich die roten Blutkörperchen ebenfalls als resistent.

Der Urin war von braunschwarzer Farbe. Er bildet auf der Windel jedesmal einen dunkelgelben Hof. Beim Zentrifugieren behält das Serum die bräunliche Farbe des Methämoglobins. Die Reaktion war sauer. Alb. +. Die Terpenting-Guajakprobe auf Blut war stark +. Gallenfarbstoff war mittels der Gmelinschen Probe nicht nachzuweisen. Die Untersuchung auf Diazokörper und Aceton war negativ, ebenso auf Urobilin und Urobilinogen. Spektroskopisch sieht man einen intensiven Streifen im Orange zwischen den Fraunhoferschen Linien C und D, zwei schwache den Oxyhämoglobinstreifen entsprechende und einen breiten Streifen im Grün. Es ist also Methämoglobin vorhanden.

Im Sediment finden sich ganz vereinzelt Epithelien und saures, harnsaures Natron, außerdem körnige Detritusmassen. Lipoidkörperchen sind nicht nachweisbar.

Im Stuhl war die Terpenting-Guajakprobe auf Blut schwach +. Gallenfarbstoff und Urobilin sind im Stuhl stark vermehrt.

Im Ausstrich sieht man kleine gramnegative Stäbchen. (Coli.)

Die nächsten Tage brachten keine merkliche Veränderung im Krankheitsbild. Das Kind trank zunächst gut bei der Mutter, die jedesmal zum Stillen kam. Die Temperatur stieg einmal auf 37,8, war sonst immer normal. Das Kind nahm langsam um 80 g an Gewicht ab. Der Stuhl hatte zeitweise eine schwärzliche Farbe und war dünnbreiig. Am 13. V. erfolgte einmal Erbrechen. Am 14. V. trank das Kind schlechter bei der Mutter, so daß wir abgedrückte Frauenmilch zugaben. Sauerstoffinhalationen beeinflussten die Hautfarbe in keiner Weise. Am 15. V. stellten wir eine geringe Abnahme der Hautverfärbung fest. Die gelbe

Farbe drang stärker durch. Der Milztumor bestand unverändert fort. Gegen Mittag setzte eine Dyspnöe ein, eine Stunde später erfolgte, ohne daß das Kind Krämpfe gehabt hätte, der Exitus.

Die Sektion des Kindes erfolgte wegen polizeilicher Beschlagnahme leider erst so spät, daß bei der vorgeschrittenen Fäulnis eine sichere Diagnose nicht zu stellen war.

An den inneren Organen sind gröbere Anomalien nicht zu erkennen. Der Darm ist in Fäulnis übergegangen. Die Thymus ist nicht vergrößert.

Die Haut und die inneren Organe zeigen einen leicht braungelben Ton, doch ist wegen der vorgeschrittenen Fäulnis auch dieser nicht mit Sicherheit zu beurteilen.

Die mikroskopische Untersuchung hatte folgendes Ergebnis:

In der Leber finden sich kaum Spuren von Fett. Die Leberzellen sind groß und trübe. Die Capillaren sind reichlich mit Blut gefüllt. In diesen fallen große Leukocyten auf, die mit Erythrocyten oder deren Trümmern beladen sind. Keine sichere Vermehrung der Leukocyten. Die Sternzellen sind nicht geschwollen.

In den Nieren erweisen sich die Glomeruli als zellreich. Es findet sich Eiweiß in den Kapseln. Das Epithel ist geschwollen und trüb. Eiweiß ist überall im Lumen vorhanden. In den geraden Kanälchen gelbgraue körnige Massen, die an zusammengesinterte rote Blutkörperchen erinnern. In den Schaltsäcken und gewundenen Kanälchen gelegentlich große, körnchenbeladene Zellen frei im Lumen, auch desquamierte Epithelien und sichere Erythrocyten. Überall stark ausgeprägte Stauung. Herdweise leichte Epithelverfettung im Bereich der Schleifen.

Auffallend ist in diesem Falle die fehlende Leberverfettung. In den Nieren dürfte es sich um die Hämoglobinfarkte Birch - Hirschfelds handeln.

Wir gehen wohl nicht fehl, wenn wir den oben dargestellten Fall der Winckelschen Krankheit zurechnen. Das Krankheitsbild, das in den bisherigen Veröffentlichungen noch merkliche Lücken aufwies, hoffen wir in einigen Punkten ergänzen zu können. Besonders das Blutbild war bisher nur sehr oberflächlich bekannt und mit neueren Methoden gar nicht untersucht worden. Wir finden im Blutbilde unseres Kindes Veränderungen, wie sie bei bestimmten chemischen Vergiftungen beobachtet worden sind. Vor allem erregen die basophil färbbaren, im fixierten Präparat stark oxyphilen Körperchen und Körnchen unser Interesse. Ehrlich hat sie zuerst im fixierten Präparat gesehen und als „hämoglobinämische, sehr oxyphile Innenkörper“ charakterisiert. Sie

bestehen nach seiner Ansicht aus Hämoglobin in einer widerstandsfähigeren Form (Methämoglobin oder ein polymeres Hämoglobin). Verdienste um die Erkenntnis dieser Körperchen erwarb sich vor allem Heinz, nach dem sie benannt sind. Er fand sie nach Vergiftungen mit Acetyl-Phenylhydrazin (Pyrodin) und stellte ihre vitale Färbbarkeit mit Methylviolett fest. Als Synonym gebrauchte er den Namen „Blaukörnchen“. Heinz betrachtete diese farbstoffgerigen Körperchen als durch Phenylhydrazin abgetötetes Protoplasma, das von den Erythrocyten ausgestoßen wird. In der Folgezeit wurden die Heinzschen Körperchen auch bei Verwendung anderer Gifte gefunden. Huber sah sie bei Vergiftungen durch Nitrokörper, Ehrlich bei Binitrobenzol, Heinz später bei Anilin, Toluylendiamin, Hydroxylamin, Kunkel bei chloressaurem Kali. Friedstein betonte nochmals ihre Identität mit den von Ehrlich gefundenen hämoglobinämischen Innenkörpern und, wenn sie frei im Serum umherschwimmen, mit den Ehrlichschen Schizocyten. Pappenheim möchte sie nicht für Methämoglobin halten, wahrscheinlich für eine dem Methämoglobin nahestehende Stufe. Nach ihm handelt es sich um eine Verbindung oder Amalgamierung von vergiftetem, nekrobiotisiertem eiweißhaltigem, vielleicht auch eiweißfreiem Blutfarbstoff mit Stromalipoid. Auf dem Lipoid- (Cholestearin-) Gehalt dürfte wohl auch die Resistenz dieser Partikel gegenüber den betreffenden erythrocytolytischen Giften beruhen. Morawitz und Praët beobachteten bei Phenylhydrazinvergiftung eine Resistenzvermehrung der Erythrocyten selbst gegenüber dem destillierten Wasser und führen diesen Vorgang auf physikalische Vorgänge an den roten Blutkörperchen zurück (Pachydermie). Sie glaubten in dieser Resistenzvermehrung eine Schutzvorrichtung des Organismus zu sehen und schätzten deren Bedeutung sehr hoch ein. Auch Rosenthal hatte eine Resistenzvermehrung der mit Pyrodin vergifteten Erythrocyten gegen osmotisch hypotonische Lösungen festgestellt. Pappenheim und Sazuki erkannten an, daß die Stromamembran in vitro vergifteter Erythrocyten tatsächlich angegerbt, pachydermisch sei. Die in vivo vergifteten Erythrocyten hatten jedoch keine wesentlich erhöhte Resistenz gegenüber der Norm. Sie erkannten ihnen jedoch eine partielle Resistenz zu, die im Heinzkörperchen lokalisiert ist. Diese waren resistent gegenüber den stärksten Dosen von Saponin, gegenüber Äther, Aqua destillata und Ammoniak. In unserem Falle erwiesen sich die Erythrocyten als sehr resistent gegenüber Aqua destillata und 1proz. Essigsäure. Aber nicht nur die Blutschatten, in denen Heinzsche Körperchen lagen, widerstanden der Auf-

lösung, auch die noch nicht ausgelaugten Blutkörperchen, die frei von Heinzschen Körperchen waren, schienen pachydermisch geworden zu sein, da sie ihren Blutfarbstoff nicht hergaben. Immerhin scheint auch diese Widerstandskraft nur eine vorübergehende zu sein. Wir konnten schrittweise die Zertrümmerung der roten Blutkörperchen beobachten, die ein Bild selten schwerer Zerstörung darboten. Schließlich bleiben nur die von geringen Resten von Protoplasma umgebenen Heinzschen Körperchen von den Erythrocyten übrig.

Die Heinzschen Körperchen sind bisher nur nach chemischen Vergiftungen, vor allem mit einigen aromatischen Verbindungen, z. B. Nitrobenzol und Phenylhydrazin, beobachtet worden. Von anderen ähnlich wirkenden, nichtorganischen Verbindungen sei das chlorsaure Kali genannt. Nicht beobachtet sind die Heinzschen Vergiftungskörperchen bisher bei bakteriellen Infektionen, auch nicht bei der Vergiftung mit Saponin, das bekanntlich toxinähnliche Eigenschaften hat. Daß Winckel wahrscheinlich bereits vor Ehrlich die Heinzschen Körperchen gesehen hat, geht aus seiner Beschreibung des Blutbildes in seiner ersten Veröffentlichung im Jahre 1879 mit Deutlichkeit hervor und ist uns ein weiterer Beweis, daß wir mit Recht unseren Fall der Winckelschen Krankheit zurechnen dürfen. Die Stelle lautet: „Die Untersuchung des Blutes ergab erstlich eine merkliche Vermehrung der farblosen Blutkörperchen, zweitens eine Menge von einzelnen kleinen Körnchen, von denen ein Teil meiner Auffassung nach wohl als Detritus von farbigen Blutkörperchen anzusehen war, aber drittens nach den Untersuchungen von Birch-Hirschfeld kleine Körperchen molekulärer Bewegung.“ Berücksichtigen wir die primitive Untersuchungstechnik der vor-Ehrlichschen Ära, so gehen wir in der Annahme wohl nicht fehl, daß Winckel mit dieser Beschreibung die Heinzschen Körperchen gemeint hat. Die kleinen Körperchen von molekulärer Bewegung dürften wohl mit den Ehrlichschen Schizocyten identisch sein. Noch deutlicher wird Baginsky bei der Beschreibung des Blutbildes eines Falles aus dem Jahre 1889. Er schreibt: „Das Blut war von höchst merkwürdiger Beschaffenheit. Normale Blutkörperchen waren fast gar nicht vorhanden. Die Form der noch hämoglobinhaltigen Körperchen war ganz abnorm, oft keulenförmig, oder es fanden sich nur Trümmer von roten Blutkörperchen, ferner größere, anscheinend aus Blutkörperchen bestehende Schollen mit Resten und Spuren von Hämoglobin. Vor allem auffallend waren aber ganz außerordentlich große Mengen von hämoglobinfreien Blutkörperchen (Ponfiksche Blutkörperchenschat-

ten).“ Wir haben in unserem Falle von Winckelscher Krankheit also ein Blutbild, das nach unseren bisherigen Kenntnissen nur auf eine chemische, nichtbakterielle Vergiftung schließen läßt, da nur bei Vergiftung mit Chemikalien bisher die Heinzschen Vergiftungskörperchen gesehen wurden. Schon hieraus ist der Verdacht erlaubt, daß die Winckelsche Krankheit ätiologisch auf eine chemische Vergiftung zurückzuführen ist. Die Anamnese unseres Falles bringt nun einen Hinweis auf eine chemische Vergiftung. Die Krankheit trat im unmittelbaren Anschluß an die Verwendung einer anscheinend verunreinigten Kriegs-Vaseline auf. In der Literatur des vergangenen Jahres fanden wir über Vergiftungen mit Vaseline berichtet, die ähnliche Krankheitserscheinungen wie in unserem Falle hervorriefen. So sah Salomon bei einer älteren Dame nach längerer Anwendung von Vaseline Brechreiz, Herzbeklemmungen, Cyanose von Gesicht und Händen auftreten. Zwei Kinder, die an Eccema capitis litten und Ölkappen mit Vaseline erhielten, erkrankten schon nach einigen Stunden mit Brechreiz, Blaufärbung der ganzen Haut und Herzschwäche, so daß die Anwendung von Digitalis und Campher erforderlich war. Schloßmann sah nach dem Gebrauch von Vaseline zwei Kinder mit Verfall, Cyanose in Gesicht und Händen, Kleinheit und Beschleunigung des Pulses erkranken. Die Temperatur war normal. Die Kinder waren leicht benommen. Nach 24 Stunden trat Besserung des Befindens ein. Bei verschiedenen Kindern, die alle mit Vaseline oder einer Salbe, die Vaseline enthielt, behandelt waren, wiederholte sich der Symptomkomplex. Nachdem der Gebrauch des Vaseline untersagt war, wurde aus Versehen von der Schwester einem gesunden Brustkind am Kopf mit der verdächtigen Salbe einige Borken entfernt; die benutzte Menge war höchstens auf einige Kubikzentimeter zu schätzen. Am nächsten Tage erkrankte das Kind mit Cyanose des Gesichts, leichter Benommenheit und kleinem Puls. Schloßmann glaubt, daß es sich um eine Verunreinigung des Vaseline gehandelt habe. Die Art des schädigenden Agens durch Tierversuch festzustellen gelang nicht. Auch Birk beobachtete Schädigungen durch Gebrauch von Vaseline bei Säuglingen. Bei einer Frühgeburt kam es zu Hämoglobinurie, Milztumor und Blutveränderungen im Sinne einer experimentellen Leukämie (soll wohl heißen Anämie). Bei anderen Kindern verlief die Krankheit offenbar leichter. Auch wir haben uns bemüht, die Giftwirkung der Vaseline durch Tierversuch nachzuweisen. Wir spritzten ein junges Kaninchen subcutan mehrere Tage lang mit 1 ccm der durch Erwärmung verflüssigten Vaseline, ohne Veränderungen im Blut-

bild feststellen zu können. Auch mit 5 cm der Vaseline gelang eine Vergiftung nicht. Es ist dabei allerdings zu berücksichtigen, daß, wie Tallqvist für phenylhydrazinvergiftete Hunde nachgewiesen hat, sehr bald eine Immunität gegen das Gift eintritt. Tallqvist führt dies einmal auf eine größere Ausbreitung des roten erythroblastischen Knochenmarks auf weitere Partien des Skelettsystems zurück, außerdem hält er es für möglich, daß die Leukocyten im Verlaufe des Versuches die Fähigkeit gewinnen, das Gift unschädlich zu machen. Zur chemischen Untersuchung reichten leider die Mengen der uns zur Verfügung stehenden verdächtigen Vaseline nicht aus.

Trotz dieses negativen Tierversuches möchten wir in unserem Fall eine chemische Vergiftung durch die Vaseline annehmen und damit zugleich die Frage aufwerfen, ob nicht überhaupt die Winckelsche Krankheit eine chemische und nicht eine bakterielle Vergiftung sei, wie bisher behauptet wurde. Für die Vaselinevergiftung spricht das Krankheitsbild, das mit sicheren Vaselinevergiftungen anderer Autoren, besonders Birks, eine auffallende Ähnlichkeit hat, spricht ferner das Blutbild mit dem Befund der Heinzschen Körperchen und der Resistenzvermehrung der Erythrocyten, wie es bei der Methämoglobinvergiftung durch gewisse chemische Gifte gefunden wurde, sprechen schließlich auch manche Verlaufseigentümlichkeiten der Winckelschen Krankheit, die schon bei den älteren Autoren Zweifel an der septischen Ätiologie aufkommen ließen (Birch-Hirschfeld.) Schwer wollte sich der völlig afebrile Verlauf mit einer Sepsis vereinigen lassen. Merkwürdig war es, daß die Haupteintrittspforte der Eitererreger beim Neugeborenen, der Nabel, so gut wie immer frei von Entzündung gefunden wurde. Da auch das hervorstechendste Krankheitssymptom, die Hämoglobinurie, mit wenigen Ausnahmen, z. B. durch hämolytische Streptokokken, kein Analogon in den septischen Erkrankungen des Menschen hat, machte Heubner mit Recht auf eine gewisse Ähnlichkeit der Winckelschen Krankheit mit dem Texasfieber der Rinder aufmerksam. Weder findet man aber beim Texasfieber Veränderungen, die dem Auftreten der Heinzschen Körperchen entsprechen, die roten Blutkörperchen sind vielmehr normal, noch gelang es in unserem Fall, Pirosoomen oder ähnliche Krankheitskeime in den Erythrocyten zu finden. Das zeitweilig epidemische Auftreten der Winckelschen Krankheit muß nicht unbedingt im Sinn einer kontagiösen Noxe gedeutet werden. Die Anwendung eines Giftes in irgendwelcher versteckter Form auf einer Neugeborenenabteilung muß notwendig zur Erkrankung einer größeren

Zahl von Kindern führen. Die übrigens große Seltenheit der Winckelschen Krankheit spricht allerdings dafür, daß die Bedingungen für diese Vergiftung nur ausnahmsweise zustande kommen, zumal offenbar die Vergiftung, wenn einmal die Möglichkeit dazu gegeben ist, sehr leicht erfolgt. Man sollte nun annehmen, daß die bakteriellen Untersuchungen, auf die sich fast alle Autoren bei der Annahme einer septischen Ätiologie der Winckelschen Krankheit stützen, einwandfrei wären. Das ist aber keineswegs der Fall. Mit Recht macht v. Reuß darauf aufmerksam, daß trotz der relativ geringen Zahl der untersuchten Fälle nicht weniger als 3 verschiedene Erreger gefunden wurden. Finkelstein hält demgegenüber möglicherweise die Winckelsche Krankheit nur für einen Symptomkomplex, der durch die Infektion mit verschiedenen Bakterien erzeugt werden kann. Bei dieser Annahme bleibt freilich auffällig, daß der Winckelsche Symptomkomplex nicht häufiger bei der Sepsis der Neugeborenen gesehen wird. Finkelstein und Strelitz haben Streptokokken aus den Organen ihres Falles gezüchtet, ebenso Lesage und Demelin. In vivo war den letzten beiden Autoren der Nachweis nicht gelungen. Der postmortale Nachweis von Bakterien aus den Leichenorganen kann aber heutigentags nicht als genügend zur Begründung der Ätiologie einer Krankheit angesehen werden, es sei denn, daß es sich um die Erreger spezifischer Infektionskrankheiten handelt, wie Typhusbacillen. Nach Bondy scheinen sogar die Keime beim Säugling in der Agonie und post mortem rascher in die Blutbahn einzuwandern als beim Erwachsenen. Nur der negative Befund läßt mit Sicherheit eine Bakteriämie ausschließen (Jochmann). Deshalb wirkt auch der Nachweis von Pseudodiphtheriebacillen in vivo durch Franziani nicht überzeugend. Das betreffende Kind befand sich bereits anscheinend kurz ante mortem, es bestand bereits starke Dyspnöe. Die Beobachtungszeit des Verfassers erstreckte sich überhaupt nur über 36 Stunden. Am meisten Anklang scheint der Nachweis von Colibacillen in den Organen eines an Winckelscher Krankheit gestorbenen Kindes durch Wolczynski und Kamen gefunden zu haben. Runge hält es demnach kaum für zweifelhaft, daß der gefundene Bacillus die Krankheit veranlaßt hat. Wolczynsky und Kamen sahen die Ursache ihrer beobachteten Epidemie in verschlucktem Badewasser, das einem Brunnen entstammte, in dem Colibacillen gefunden wurden. Die aus den Organen gezüchteten Colibacillen hielt Kamen für identisch mit den im Brunnen gefundenen Bakterien. Damit scheint uns allerdings wenig gesagt zu sein. Daß ein Brunnen durch Coli verseucht wird und

durch verschlucktes Badewasser eine Invasion dieser Bakterien in den Säuglingsdarm erfolgt, ist zuzugeben. Daß aber die post mortem in den Organen gefundenen Colibacillen die Erreger einer Sepsis gewesen seien, scheint uns ein unzureichender Schluß zu sein. Der oben erhobene Einwand gegen postmortale Bakteriennachweise gilt ganz besonders für Colibacillen. Es dürfte sich in Kamens Fall um eine postmortale Colieinwanderung in die Organe gehandelt haben. Der Nachweis von Colibacillen im Blut in vivo glückte nicht. Ein überzeugender Nachweis des Erregers der Winckelschen Krankheit steht also noch aus.

Unserer Ansicht nach dürfte die Winckelsche Krankheit auf einer chemischen Vergiftung beruhen, nicht auf einer Sepsis. Über das hypothetische Gift bestimmte Mutmaßungen auszusprechen, scheint uns vorläufig zwecklos. Nach den Erfahrungen mit Vaselinevergiftungen scheinen jüngere Kinder besonders gefährdet zu sein. Möglicherweise ist den Neugeborenen schon infolge ihrer zarten Haut eine besondere Disposition eigen. Es ist nutzlos, retrospektiv Betrachtungen über eine etwaige Vergiftungsquelle in Winckels ersten Fällen anzustellen. Die subtilen chemischen Untersuchungen, die Winckel seinerzeit mit allem, was mit den erkrankten Neugeborenen in Berührung gekommen war, vornehmen ließ, verliefen resultatlos. Den Salben scheint Winckel seinerzeit keine Aufmerksamkeit zugewendet zu haben. Auffallend bleibt, daß Carbolsäure sowohl bei der Pflege von Winckels erkrankten Kindern als auch in dem Fall von Strelitz (Carbolsäureumschläge nach ritueller Circumcision) und bei den Fällen von Wolczynsky zur Anwendung kam. Winckel lehnte bereits eine derartige Vergiftungsmöglichkeit ab, und Birch-Hirschfeld brachte auch anatomische Argumente gegen eine Carbolsäurevergiftung vor. Es läge jedoch die Möglichkeit vor, daß in diesen Fällen die Carbolsäure verunreinigt gewesen sein könnte. Dieser Gedanke drängt sich auf, da Carbolsäure den hämolytischen Blutgiften, wie Phenylhydrazin und Nitrobenzol, chemisch nicht so fernsteht. Es ist nicht nötig, daß das Gift, auf das wir die Winckelsche Krankheit zurückführen, immer an eine verdorbene Salbe gebunden sein müsse. Es scheint sogar fraglich, ob das Gift in allen bisher beobachteten Fällen von Winckelscher Krankheit immer ein und dasselbe gewesen ist. Wir hörten, daß eine Reihe wohlbekannter chemischer Gifte im Tierexperiment ähnliche Krankheitserscheinungen auslösen kann. Vielleicht erklärt die Mannigfaltigkeit von Giften, die in Frage kommen, manche Verschiedenheiten im Ablauf der Krankheit.

Literaturverzeichnis¹⁾.

- Baginsky, Berl. klin. Wochenschr. 1889, Nr. 5.
 Birk, Diskussionsbemerkung zu Schloßmanns Vortrag. Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1917, XXXI.
 Birch-Hirschfeld, Deutsche med. Wochenschr. 1879, Nr. 36.
 Bondy, Ergebn. d. Chir. u. Orthopädie 7. 1913.
 Ehrlich, Charité-Annalen 10. 1885.
 Epstein, Prager med. Wochenschr. 1879, S. 343.
 Finkelstein, Berl. klin. Wochenschr. 1895, Nr. 23.
 — Lehrbuch der Säuglingskrankheiten. 1905, Bd. I.
 Friedstein, Fol. haematol. 12. 1911.
 Heinz, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 29. 1901.
 Heubner, Lehrbuch der Kinderheilkunde, 3. Aufl. 1911, Bd. I.
 Huber, Virchows Archiv 126. 1891.
 Kamen, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 14. 1893.
 Knöpfelmacher, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 5. 1910 (dort ausführlich die französische Literatur).
 Kunkel, Toxikologie.
 Pappenheim, Fol. haematol. 12, 289. 1911.
 — und Suzuki, Fol. haematol. 13. 1912.
 v. Reuß, Die Krankheiten des Neugeborenen. 1914.
 Runge, Die Krankheiten der ersten Lebenstage. 3. Aufl. 1906.
 Salomon, Münch. med. Wochenschr., Feldbeilage 1917, Nr. 15.
 Sandner, Münch. med. Wochenschr. 1885, Nr. 24.
 Schloßmann, Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 31. 1917.
 Strelitz, Archiv f. Kinderheilk. 11. 1890.
 Tallqvist, Über experimentelle Blutgiftanämien. Berlin 1900.
 Winckel, Deutsche med. Wochenschr. 1879, Nr. 24, 25, 33—35.
 Wolezynsky, Interne klin. Rundschau 1893, Nr. 26, 28.

¹⁾ Anmerkung bei der Korrektur: Herr Prof. Langstein macht uns auf eine Arbeit über diesen Gegenstand von Ylppö aus dem Jahre 1917 (diese Zeitschrift Bd. XVI) aufmerksam, die uns leider entgangen war. Der Autor löst darin den Winckelschen Symptomkomplex mehr oder weniger auf und weist die einzelnen Fälle der Sepsis zu, ohne offenbar über eigene Beobachtungen zu verfügen. Nach wie vor glauben wir an der Auffassung festhalten zu müssen, daß es sich um ein Krankheitsbild sui generis handelt.