

stigen vorher meist hochgradigen gastrischen Beschwerden zuzuschreiben, und der Gedanke, daß durch die Operation ein den Verdauungskanal irritierendes endogenes Gift beseitigt oder reduziert wird, drängt sich um so mehr auf, als dieser überraschende Erfolg auch bei den Fällen 2 und 3 unmittelbar auf die Operation folgte, obwohl hier die Besserung im Blutbild erst viel später erkennbar wurde, und als die späteren Magenuntersuchungen bei allen Fällen das Fortbestehen der Achylie nachwiesen. Es erscheint charakteristisch, daß gerade bei Fall 3, bei dem die Zeichen erhöhten Blutzerfalles fort dauerten, auch in der Folge Anfälle von Erbrechen, Diarrhoe und Glositis mehrmals wieder auftraten. Bei dem am längsten beobachteten Fall 1 hat sich diese Wiederherstellung nunmehr bereits durch neun Monate aufrecht erhalten.

Die subikterische Nuance der Hautfarbe ist bei allen Patienten innerhalb zwei Wochen verschwunden, auch bei Fall 3, trotz Fortbestandes der Urobilinurie. Bei den übrigen ging auch diese nach und nach bis zum Verschwinden der Aldehydreaktion zurück, ist allerdings bei 1 und 4 gegenwärtig wieder etwas deutlicher geworden. Die Leberanschwellung ging durchwegs (auch bei Fall 3) auf ein normales Volumen zurück. Alimentäre Galaktosurie war bei keinem der Fälle weder vor noch nach der Operation in pathologischem Maße nachweisbar.

Auch die anämischen Veränderungen am Herzen und im Augenhintergrund schwanden durchwegs.

Von seiten des lymphatischen Apparates ist nur bei Fall 1 eine deutliche Größenzunahme der Zungengrundfollikel seit etwa dem sechsten Monat nach der Operation ohne Hyperplasie der Tonsillen zu verzeichnen.

Im Blutbild ist in allen vier Fällen eine Besserung eingetreten, allerdings in sehr verschiedenem Maß und nach zwei durchaus verschiedenen Typen.

Bei Fall 1 und 2 nähert sich das Blutbild unter Rückgang der Anisozytose und Absinken des Färbeindex rasch der Norm und erreicht diese bei Fall 1 nach 4—5 Monaten tatsächlich. Hier ist also der pathologische Typus der Marktätigkeit rückgängig geworden, freilich nicht auf die Dauer, wie die weitere Beobachtung lehrt, die bei Fall 1 gegenwärtig ein neuerliches Hervortreten der Megalozytose und Hyperchromie ergibt.

Ganz anders bei Fall 3. Hier bleibt die Erythrozytenzahl wochenlang unverändert und wird dann (wahrscheinlich unter Mitwirkung von Arsen) ein wenig in die Höhe getrieben; das Hämoglobin aber nimmt vom Moment der Operation an stetig zu und erreicht 70 %. Der durchschnittliche Hämoglobingehalt des einzelnen roten Blutkörperchen steigt dabei auf das Doppelte der Norm, die Menge und Größe der Megalozyten nimmt in ungewöhnlichem Grade zu.

Trotzdem macht sich auch eine qualitative Besserung in der Blutbereitung geltend, denn die Megaloblasten, die Ringkörper und die intensiv polychromatischen Erythrozyten verschwinden.

Es tritt hier also zwar der megalozytär-hyperchrome Bluttypus immer mehr hervor, aber seine kompensatorische Bedeutung wird gerade durch diesen Fall klar bewiesen: Die Insuffizienz des Knochenmarks in bezug auf die Neubildung von Zellen wird durch Zunahme der Zellgröße und des Hämoglobingehaltes ausgeglichen, und die Patientin findet bei $1\frac{1}{2}$ Millionen Erythrozyten mit ihren 70 % Hämoglobin ihr volles Auskommen für immerhin nennenswerte körperliche Leistungen, gleichzeitig ein Beweis für die volle Funktionstüchtigkeit des Hämoglobins der hyperchromen Anämie.

Schon in meiner früheren Mitteilung habe ich auf das massenhafte Auftreten von kernhaltigen Erythrozyten nach der Splenektomie aufmerksam gemacht. Es ist seither von mir und anderen in jedem Fall wahrgenommen worden. Ich fand dabei stets nur Normoblasten beteiligt, während die Megaloblasten regelmäßig abnahmen und in 3—4 Wochen aus dem Blut verschwanden.

Die Normoblasten bieten dabei ein sehr buntes Bild durch alle möglichen Abstufungen in der Breite des Zelleibs, Zerklüftung und Zerbröckelung des Kernes, sowie im Hämoglobingehalt resp. der Polychromasie sowie Tüpfelung des Protoplasmas. Sie vermehren sich schon erkennbar

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität in Wien.
(Vorstand: Hofrat N. Ortner.)

Ueber den Einfluß der Milzexstirpation auf die perniziöse Anämie.

Von Priv.-Doz. Dr. Alfred v. Decastello,
Assistenten der Klinik.

(Schluß aus Nr. 13.)

II. Zusammenfassung der Resultate.

Die Splenektomie war bei allen vier Ueberlebenden von einer raschen Hebung des Ernährungs- und Kräftezustandes gefolgt. Diese ist wohl zum großen Teil dem fast augenblicklichen Schwinden der Appetitlosigkeit und son-

in den ersten 24 Stunden, erreichen innerhalb 2—3 Tagen ihr Maximum (meist über 5000 im mm³) und nehmen dann mit Schwankungen verschieden rasch wieder ab. Manchmal (Fall 3) können sie aber andauernd in großer Zahl — bis 9000 — vorhanden bleiben.

Es scheint, daß diese Normoblastenkrisen nach Splenektomien bei nicht Perniziösanämischen nicht in diesem Maß beobachtet werden, und es ist in dieser Hinsicht bemerkenswert, daß diese Erscheinung unter den 28 Splenektomien in der Arbeit von Griffies¹⁾ nur bei jenem Fall verzeichnet ist, der als „mutmaßlich atypische Perniziosa“ aufgefaßt wird. (Ich möchte übrigens erwähnen, daß ich eine derartige Normoblastose vor Jahren mit Biedl nach Splenektomie an Hunden mehrmals beobachtet habe.)

Dagegen scheint das massenhafte Auftreten der Jolly-Schurschen Körperchen, kleiner Kernreste in Erythrozyten, auch sonst nach Milzexstirpation häufig zu sein (Roth, Huber). Auch ich fand sie noch $\frac{1}{2}$ Jahr nach der Operation bei einer ikterischen kongenitalen Splenomegalie. Sie finden sich bei meiner Erstoperierten auch jetzt noch bei etwa 5 % der Erythrozyten und beweisen, daß der Entkernungsvorgang noch lange Zeit nach der Splenektomie abnormal bleibt. Klemperer und Hirschfeld erblicken in der Normoblastose und den Jollyzellen einen Hinweis darauf, daß die Erythropoëse nach Entfernung der Milz dauernd unter dem Einfluß eines abnormen Reizes steht, und ich möchte dem beistimmen.

Das numerische Verhalten der Leukozyten weist klar auf das Parallelgehen der erythroplastischen und der leukoplastischen Funktion des Knochenmarks hin. Bei den ersten beiden Fällen ist die Zunahme der Erythrozyten mit Wiederherstellung normaler (vorübergehend erhöhter) Leukozytenweite verbunden, bei den anderen beiden drückt sich die Insuffizienz der Zellbildung auch in der fortbestehenden Leukopenie aus, und zwar charakteristischerweise bei 3 stärker als bei 4.

Zum Schluß möchte ich noch auf das Verhalten der Blutplättchen hinweisen. Sie zeigten nach der Operation stets Zunahme der Menge. Während diese aber bei Fall 1 und 2 als geradezu exzessiv bezeichnet werden muß und auch mit Vergrößerung dieser Gebilde verbunden war, ist sie bei 3 und 4 nicht bedeutend. Es liegt also ein nicht uninteressanter Parallelismus mit der zytoplasmatischen Leistungsfähigkeit des Knochenmarks vor. Doch läßt sich gerade wegen dieses Parallelismus aller Erscheinungen daraus kein Schluß auf die genetische Beziehung der Plättchen zu den Erythrozyten, Leukozyten oder Megakaryozyten ableiten.

Die Erythrozytenresistenz war vor der Operation bei 1 und 4 leicht erniedrigt (bei Fall 1 nur vorübergehend), bei 5 leicht erhöht, bei 2, 3 und 4 normal. Nach der Operation zeigte sich schließlich bei Fall 1, 2 und 3 eine leichte Resistenzzunahme. Sie betrifft zuerst die Maximal-, später auch die Minimalresistenz.

III. Ueber die Bedeutung der Splenektomie bei der perniziösen Anämie.

Seit Eppingers und meiner ersten Mitteilung ist die Splenektomie bereits an einer nicht unbeträchtlichen Zahl von Fällen perniziöser Anämie ausgeführt worden.

So von Mosse²⁾, Klemperer und Hirschfeld³⁾, Huber⁴⁾. Ferner weiß ich durch mündliche Mitteilung von je einem Fall von Türk, und v. Jagie in Wien. Auch Antonellis⁵⁾ bereits vor 1½ Jahren operierter Fall, ob nun typische Perniziosa oder nicht, ist als megalozytäre Anämie jedenfalls mitzuzählen.

Das sind mit Eppingers und meinen Fällen bereits an 20 Splenektomien. Davon starben 3 nach der Operation (2 von mir, 1 von Klemperer und Hirschfeld), bei den übrigen scheint durchwegs ein mehr oder minder weitgehender Erfolg erzielt worden zu sein.

Wenn sich nun auch die Grenzen dieses Erfolges bisher noch nicht völlig überblicken lassen, so möchte ich es doch bereits für wahrscheinlich halten, daß die Splenektomie die perniziöse Anämie nicht zur Heilung, sondern nur zur Remission bringt. Denn in den meisten Fällen bleibt der perniziöse Typus

des Blutbildes erkennbar, und in meinem am längsten verfolgten Fall 1, bei dem er tatsächlich geschwunden war, kommt er gegenwärtig bereits wieder zum Vorschein.

In Anbetracht dieser Erfahrungen möchte ich mich bezüglich der endlichen Prognose keinen allzugroßen Erwartungen mehr hingeben.

Immerhin muß man es als einen unbestreitbaren Gewinn bezeichnen, nunmehr in dieser Operation die Möglichkeit zu besitzen, selbst dort noch fast mit Sicherheit eine Remission zu erzielen, wo die übrigen Mittel vollständig versagen.

Es drängt sich natürlich die Frage auf, wie dieser Erfolg der Splenektomie zustande kommt.

Wir können es als sichergestellt betrachten, daß bei der perniziösen Anämie und bei den Formen des hämolytischen Ikterus in verschiedenen Organen, regelmäßig in der Milz und Leber, mitunter auch in den Nieren, Lymphdrüsen und im Knochenmark, gesteigerter Zerfall von Erythrozyten durch Pigmentanhäufung oder auch Erythrophagie erkennbar ist, daß diese lebhafte Erythrololyse die unmittelbare Grundlage der Anämie und des Ikterus solcher Fälle abgibt und daß nach der Milzexstirpation der Ikterus, die erhöhte Urobilinausscheidung und die Anämie verringert oder beseitigt werden.

Ueber die Entstehung der gesteigerten Hämolyse aber sind die Ansichten geteilt: Ehrlich erblickt den Ausgangspunkt der perniziösen Anämie in einer primären toxischen Schädigung des Knochenmarks, die zur Produktion defekter Erythrozyten führt, andere in einer Läsion der zirkulierenden Erythrozyten durch ein hämolytisches Gift, andere, und zwar gegenwärtig wohl die Mehrzahl der Forscher, in einer koordinierten Schädigung des Knochenmarks und des zirkulierenden Blutes. Die Knochenmarksveränderungen werden dabei zum Teil als regenerativer, zum Teil degenerativer Natur angesehen.

Allen diesen Anschauungen ist die Vorstellung gemeinsam, daß der gesteigerte Blutzerfall in den Organen die Folge einer vorausgegangenen Schädigung der Blutkörperchen, aber nicht einer besonderen, über die Norm gesteigerten hämolysierenden Potenz der betreffenden Organe sei.

Es hat nun zuerst Minkowski¹⁾ und mit ihm Chauffard²⁾ die Ansicht ausgesprochen, daß der kongenitale splenomegalische Ikterus haemolyticus seine Entstehung einer primären Milzerkrankung verdanke. Diese Auffassung erschien durch die therapeutischen Erfolge der Splenektomie durch Banti, Micheli u. a. bei erworbenem hämolytischen Ikterus, neustens auch Kahns bei der familiären Form³⁾, aufs beste gestützt. Auch für die perniziöse Anämie wird sie nunmehr durch Eppinger auf das entschiedenste vertreten, und dieser unternahm erst jüngst den Versuch,⁴⁾ den Mechanismus der pathologischen Milzhämolyse auf Basis der histologischen Darlegungen Weidenreichs im Detail klarzustellen.

Eine Gefäßerkrankung führe zur Verengung des Lumens der Pfortader, sodaß das Blut gezwungen werde, in erhöhtem Maß den Weg durch die intrafollikulären Kapillaren in die Interstitien der Pulpa zu nehmen. Durch die Berührung mit den Pulpazellen werde die Erythrololyse eingeleitet.

Aehnliche Vorstellungen hat Guizzetti⁵⁾ für den kongenitalen hämolytischen Ikterus geäußert.

Sind wir nun tatsächlich berechtigt, den Beweis für die splenische Genese der hämolytischen Anämien als bereits erbracht anzusehen?

In der histologischen Beschaffenheit der Milz solcher Fälle ist ein entscheidender Hinweis auf primäre Hyperaktivität nicht gegeben. Denn die Pigmentvermehrung und Erythrophagie sind eben nur der Ausdruck gesteigerten Blutzerfalls, sagen aber nicht, ob dieser durch primäre Erythrozytenlabilität oder durch Erhöhung einer hämolytischen Tätigkeit des Organs erfolgt.

Die, wie es scheint, regelmäßig vorhandene Kongestion der Milzpulpa sowie die Befunde von Gefäßverdickung sind verschiedenen Deutungen zugänglich. Die myeloische Metaplasie der Pulpa kommt bei so verschiedenen Krankheits-

¹⁾ l. c. — ²⁾ B. kl. W. 1913 Nr. 45. — ³⁾ Ther. d. Gegenw. 1913 Nr. 9. — ⁴⁾ B. kl. W. 1913 Nr. 47. — ⁵⁾ l. c.

¹⁾ v. d. XVIII. Kongr. f. Inn. M. 1900. — ²⁾ l. c. — ³⁾ Vh. d. XXX. Kongr. f. Inn. M. 1913. — ⁴⁾ B. kl. W. 1913 Nr. 52. — ⁵⁾ Ziegler's Beitr. 52, 1912.

prozessen vor, daß man ihr eine besondere Bedeutung für die perniziöse Anämie (Huber) unmöglich beimessen kann. Auch die zahlreichen Versuche, in Milzextrakten hämolytische Substanzen in vitro nachzuweisen, müssen als mißlungen bezeichnet werden.

So käme für die Entscheidung der Frage nur der empirische Erfolg der Splenektomie als solcher in Betracht. Aber auch dieser ist bereits einer Deutung in anderer Richtung unterzogen worden.

Klemperer und Hirschfeld haben die Aufmerksamkeit auf mehrere Beobachtungen gelenkt, in denen nach der Splenektomie allmählich Hyperglobulie zur Entwicklung gelangt ist. Teils handelte es sich dabei um Fälle mit splenomegalischer Anämie, teils um gesunde Personen mit traumatischer Milzruptur. Die Autoren erwägen die Frage, ob die Milz nicht eine regulierende Hemmung auf das Knochenmark ausübe, etwa „durch eine Art von Hormon“, sodaß nach der Entfernung der Milz unter Umständen sogar eine übermäßige Aktivität des Markes platzgreifen könne. Dieses Moment wäre somit auch für die Wirkung der Splenektomie bei der Perniziosa in Erwägung zu ziehen, wo die postoperative Normoblastose und Jollykörperproduktion auf einen dauernden Reizzustand des Knochenmarks hinweisen.

Es läßt sich in der Tat nicht bestreiten, daß sich angesichts jener Fälle Erwägungen in dieser Richtung aufdrängen müssen. Wenn man aber Umschau hält, welche Faktoren nach der Milzexstirpation wohl als Stimulans für das Knochenmark dienen könnten, so erscheint mir etwas anderes näherliegend als der Wegfall eines hemmenden Hormons.

Durch die Splenektomie wird der physiologische Mechanismus gestört, durch den die normal abgenutzten oder pathologisch geschädigten Erythrozyten in der Milz abgefangen, abgebaut und ihre Bestandteile der Leber zugeführt werden, um von dieser verarbeitet und zum Teil mit der Galle in den Darm ausgestoßen zu werden. Der Zerfall der Erythrozyten wird dadurch zeitlich, örtlich und vielleicht selbst qualitativ geändert, die Ausscheidung ihrer Schlacken durch die Leber vermindert.¹⁾ So erscheint es möglich, daß es eben diese Erythrozytenbestandteile selbst sind, die als nutritiver Reiz auf das Knochenmark durch Zufuhr des eigenen Zellmaterials einwirken, seine Funktion steigern und der Norm nähern und zur Produktion widerstandsfähigerer Erythrozyten, ja selbst zur Ueberproduktion führen können. Ich möchte hier auf das Verhalten meines Falles 3 und 4 hinweisen, bei denen die ungewöhnliche Zunahme der Hyperchromie daran denken läßt, daß hier Material zur Hämoglobulinbildung in besonders großer Menge oder besonders leicht verwertbarer Form geboten war. Es würde sich auf diese Weise eine Analogie zwischen der Wirkung der Splenektomie und der Bluttransfusionstherapie der Anämien ergeben.

Wie immer aber der Zusammenhang sei — die Tatsache, daß auch bei normalen Individuen die Entfernung der Milz mitunter von einer Ueberfunktion des Knochenmarks gefolgt ist, läßt die Möglichkeit offen, auch die Besserung der Perniziosa anders als durch primären Hypersplenismus zu erklären.

Da man sich bei dieser Auffassung aber die primäre, das Mark schädigende Noxe als fortwirkend vorstellen muß, so wäre mit der Zeit ein neuerliches Erlahmen des Organs zu erwarten. Dies scheint auch tatsächlich durch die Erfahrung bestätigt zu werden.

Prüft man verschiedene Erfahrungstatsachen unvoreingenommen sowohl vom Standpunkt der primären Markschädigung als von dem des Hypersplenismus, so scheint mir manches im ersteren Sinn sogar leichter verständlich zu sein. So die graduelle Verschiedenheit des Erfolges der Splen-

ektomie in den einzelnen Fällen. Bei Voraussetzung primärer Myelopathie kann sie leicht durch verschiedene Intensität der Erkrankung bzw. verschiedene Restitutionsfähigkeit erklärt werden. Im Sinne des Hypersplenismus ist man aber genötigt, die Erscheinungen fortdauernder Hämolyse nach der Milzexstirpation in weniger einfacher Weise einer wechselnden Mitbeteiligung anderer Organe an dem pathologischen Blutzerstörungsprozeß zuzuschreiben.

Ebenso verhält es sich mit dem neuerlichen Auftreten der Anisozytose und Urobilinurie nach vorübergehendem Schwinden. Es erscheint auch hier die Vorstellung einfacher, daß das durch die Splenektomie zunächst noch einmal erstarkte Knochenmark der fortwirkenden Noxe schließlich aufs neue unterliegt, als daß zunächst durch die Entfernung der Milz die Hämolyse unterbrochen, später aber durch andere, vorher inaktive Organe wieder aufgenommen wird.

Auch andere Erfahrungen über die therapeutische Beeinflussbarkeit der perniziösen Anämie sind nicht leicht mit der splenischen Genese in Einklang zu bringen, denn die Wirkung des Arsens, der Nahrungsregulierung, der Bluttransfusion bereitet in diesem Fall dem Verständnis sicher größere Schwierigkeiten als bei der Vorstellung, daß diese Faktoren die Blutbeschaffenheit durch ihren direkten Einfluß auf das Knochenmark verbessern.

Wollte man aber geltend machen, daß sie tatsächlich in diesem Sinn wirken und so die gesteigerte Milzaktivität kompensieren, so wäre es unverständlich, daß während der Remissionen Ikterus und Urobilinurie abnehmen und nicht vielmehr zunehmen, wo doch nun der Milz noch viel mehr Material zur Hämolyse zufließt.

Ich will solche Erwägungen nicht auch noch auf die Hämolyseintheorie der Perniziosa ausdehnen, da ja fast alle Vertreter derselben mit einer gleichzeitigen Markschädigung rechnen und sich somit eine ähnliche Gegenüberstellung gegen den Hypersplenismus ergibt.

Zusammenfassung. Die Splenektomie bewirkt bei perniziöser Anämie fast mit Sicherheit Besserung des Blutbildes und des gesamten Kräftezustandes, mitunter bis zur Herstellung normaler Verhältnisse. Diese Besserung ist aber nach den bisherigen Erfahrungen wahrscheinlich nicht als Heilung, sondern als Remission zu deuten. Wir sind daher noch nicht berechtigt, es als bewiesen anzunehmen, daß wir mit der Milz die eigentliche Krankheitsursache entfernen und daß die perniziöse Anämie durch eine primär gesteigerte hämolytische Tätigkeit der Milz (primärer Hypersplenismus) hervorgerufen wird. Die Wirkung der Operation kann vielmehr auch auf einer nutritiven Reizung des Knochenmarks durch Stoffwechselveränderungen beruhen, die durch die Entfernung der Milz ausgelöst werden, wobei in erster Linie an die Modifikation der Erythrozytenverarbeitung zu denken sein dürfte.

Wien, am 7. Januar 1914.

¹⁾ Bei Fall 2 blieb das Blutbild nach der Splenektomie bezüglich E und Hb durch fast zwei Wochen unverändert, (E am 3. IX. 1485000, Hb 45%) während die Urobilinogenausscheidung in dieser Zeit bereits unter die Norm gesunken war. Die Splenektomie hat hier also Zerstörung und Neubildung der Erythrozyten allem Anschein nach nicht sofort quantitativ geändert, wohl aber die Elimination der zugrunde gehenden Erythrozyten. Der Rückgang der Urobilinausscheidung nach der Milzexstirpation scheint demnach nicht unter allen Umständen mit Rückgang der Hämolyse zu identifizieren zu sein.