

**Dictionnaire des maladies
éponymiques et des observations
princeps : Fanconi (anémie de)**

**FANCONI, Guido. - Familiäre infantile
perniciöseähnliche Anämie.
(Pernizioses Blutbild und
Konstitution)**

*In : Jahrbuch fuer kinderheilkunde und physiche
erziehung, 1927, Vol. 117, pp. 257-80*

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Zürich [Direktor: Prof. Feer].)

Familiäre infantile perniziösaartige Anämie (perniziöses Blutbild und Konstitution).

Von

Privatdozent G. FANCONI,
Oberarzt der Klinik.

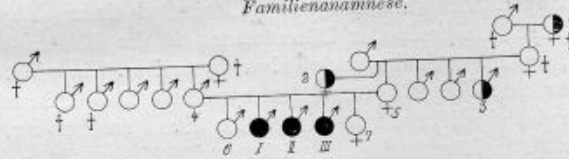
(Hierzu Tafel I.)

Die eigentliche Ursache der perniziösen Anämie (p.A.) ist uns noch unbekannt. Nur in vereinzelten Fällen hat man exogene Ursachen, wie Bothriocephalus, Lues, Gravidität und im Experiment auch gewisse Gifte, wie Phenylhydrazin, Nitrobenzol usw. nachweisen können. Wahrscheinlich sind dies aber nur Teilursachen, vielleicht die auslösenden Momente, nicht aber die Hauptursachen; denn sonst könnten wir uns nicht erklären, warum nur ein Bruchteil eines Prozentes der Bothriocephalus-träger (*Schaumann*) und nur ein kleiner Bruchteil eines Promilles der Graviden und Luetiker eine p.A. bekommen. Die Mehrzahl der Autoren (*Pappenheim*, *Naegeli*) nimmt eine Giftwirkung als das Primäre an; von der Natur und der Herkunft des Giftes weiß man aber noch recht wenig. Die Hypothese *Seyderhelms*, daß die Gifte von den Darmbakterien, bzw. von den Darmwürmern stammen und daß sie bei einer pathologischen Durchlässigkeit des Dünndarmes in die Blutbahn eindringen, bedarf noch des endgültigen Beweises. Ja, nicht einmal über den Angriffspunkt des hypothetischen Perniziösagiftes sind sich die Autoren einig. Die einen nehmen an, daß es vorwiegend hämolysierend wirke und rechnen die p.A. zu den hämolytischen Anämien (*Morawitz*), die andern (*Naegeli*), daß es in erster Linie ein Knochenmarksgift sei: „Es liegt der p.A. eine ganz charakteristische, einheitliche und scharf ausgeprägte Funktionsstörung des Knochenmarkes zugrunde, die freilich durch verschiedene Ursachen geschaffen werden kann.“

Von diesen Ursachen wird die ererbte *Konstitution* von den verschiedenen Autoren ganz verschieden bewertet. Die meisten

schreiben ihr nur eine untergeordnete Bedeutung zu, und zwar weil „das Leiden in der Jugendzeit sehr selten ist und nicht wie andere Konstitutionskrankheiten zu bestimmten Perioden der menschlichen Entwicklung einsetzt“ (Naegeli). Ferner sei das familiäre Vorkommen einer p.A. eine seltene Ausnahme. (Naegeli und Neuburger). Demgegenüber legen hauptsächlich nordische Autoren (Schaumann, Salzmann, Meulengracht, Martius) auf die Konstitution, auf die ererbte Anlage großes Gewicht. „Konstitutionelle Anomalien, die sich wahrscheinlich sowohl auf die endogenen Organe wie auf das Knochenmark beziehen, geben den Boden ab, auf dem die p.A. erwächst, während in den äußeren Schädlichkeiten lediglich auslösende Momente zu erblicken sind“ (Schaumann). Schaumann zählt 24 Familien auf, wo wenigstens zwei nahe Verwandte p.A. gehabt haben, Meulengracht sah vier Brüder und einen Neffen im Alter von 42 bis 63 Jahren, Decastello drei Schwestern im fünften Dezennium an p.A. erkranken. Martius fand unter den Verwandten von Perniziosakranken häufig Achylie, sein Schüler Weinberg bei Achylikern in einer Reihe von Fällen erhöhten Färbeindex und verminderte Zahl der Leukozyten. Stimmen diese noch spärlichen Angaben über familiäres Vorkommen von echter und rudimentärer p.A., dann läßt sich eine ererbte Anlage nicht mehr von der Hand weisen. Auch die vorliegende Arbeit, worin hauptsächlich über eine meines Wissens in der Literatur einzig dastehende Beobachtung einer familiären, infantilen, perniziosaartigen Anämie die Rede sein wird, soll einen Beitrag für die Auffassung liefern, daß eine ererbte abnorme Konstitution mit der Entstehung des perniziösen Blutbildes kausal oder koordiniert verknüpft ist.

Familienanamnese.



● — Angehörige mit Zeichen haemorrhagischer Diathese ● — von der perniziosaartigen Anämie befallene Kinder † — gestorben

1. Blasse Frau blutete sehr stark bei einer Zahnausräumung; es mußten mehrere Ärzte zugezogen werden.
2. Leidet viel an Nasenbluten.
3. Hatte einmal einen starken Blutabgang im Urin im Anschluß an ein kaltes Bad. (Hämoglobinurie?)

4. Vater, Lehrer von Beruf, geboren 1885, grazil gebaut, blaß, eher pastös, Kopfumfang 55,5 cm, Rumpel schwach +, Hämoglobin 76 Sahli, Rote 4,77 Millionen, Färbeindex (F.I.) 1, Leukozyten 9800 (Neutro 65,1, Eo. 0, Mono. 5,3, Lympho. 28,8, Mast. 0,8%) Gerinnungszeit etwas verzögert, Retraktion des Gerinnsels verzögert, aber ausgiebig.

5. Mutter ebenfalls eher klein und grazil, geboren 1888, war immer gesund, seit dem zweifunddreißigsten Jahr sind die Perioden sehr intensiv und von langer Dauer. Rumpel schwach +, Hämoglobin 82 Sahli, Rote 5,27 Mill., F.I. 0,98, Leukozyten 9400, Neutro. 68,1, Eo. 6,1, Mono. 4,8, Lympho. 20,6, Mast 0,4%, Plättchen 340000, Gerinnungszeit normal, Blutungszeit eine halbe Minute, Retraktion normal.

6. Bruder Ma., geboren 1913, zur Zeit der Untersuchung 11jährig, kräftig gebaut, Kopfumfang 54,5, keine abnorme Pigmentierung, Rumpel Spur, Retraktion des Gerinnsels normal, Plättchen 440000.

7. Schwester Er., geboren 1923, zur Zeit der Untersuchung 16 Monate alt; dickes, pastöses, etwas rachitisches Kind, Muskulatur schlaff, keine abnorme Pigmentierung, Kopfumfang 48,5 cm, Länge 77,5, Rumpel negativ, Hämoglobin 56 Sahli, Rote 5 Mill., F.I. 0,70, Weiße 11000, Neutr. 39, Eo. 3,6, Mono. 5,4, Lympho. 51,4, Mast. 0,6%) und Plättchen 680000.

Fall I: E., geboren den 27. 8. 1914, gestorben 24. 10. 1920, Geburtsgewicht 1,5 kg, gedieh ordentlich bis im Mai 1919, wo er an einer Pneumonie erkrankte, welche auch in der Rekonvaleszenz mit *profusem Nasenbluten* verlief. Am 16. 6. 1919 wurde Prof. *Bernheim* konsultiert, dem wir folgende Angaben verdanken: 5jähriger Knabe, Länge 99 cm (— 4), Gewicht 13,5 kg (— 4), *Kopfumfang 42,5 cm (— 7,5)*, Bauchhaut, Oberschenkel und besonders die Skrotalhaut weist eine *intensive braune Pigmentierung* auf, systolisches Geräusch, auf Arsen stieg in 3 Monaten das Hämoglobin von 40 bis auf 60 Sahli.

Im März 1920 wieder eine Lungenentzündung und seither alle 7 bis 8 Wochen *Fieberschübe* bis 39°, dabei wurde das Kind immer blässer, matter und appetitloser. Wegen der Herzgeräusche dachte man an Endokarditis. Am 23. 1. 1920 wurde Patient in das Bürgerspital Baden (Schweiz) aufgenommen, das uns in lebenswürdiger Weise eine gute Krankengeschichte zur Verfügung stellte.

Status: Auffallend blässer Knabe mit braunraugelblichem Hautkolorit, *Strabismus*, Mikrozephalie, geistig jedoch sehr regsam, Lymphdrüsen nirgends vergrößert, Herz nach links stark dilatiert, systolisches und diastolisches Geräusch, Milz und Leber nicht zu fühlen, Reflexe normal (?), *Blutstatus* am 27. 9.: Hämoglobin 14 Sahli, Rote 1,19 Mill. (?), Anisozytose, Poikilozytose, basophil gekörnte Erythrozyten, Weiße 3900, Neutro. 32, Eo. 0, große Lympho. (?) 7, Lympho. 61%. Patient fiebert bis 39,5°, will fast nichts essen.

13. 10. 11 Tage vor dem Tode Hämoglobin nicht mehr meßbar, Rote 0,57 Mill., Weiße 2400, Neutro. 9,6, Eo. 0, große Lympho. (?) 25,7, kleine Lympho. 65,4%. *Wassermann negativ*, Augenhintergrund: gelbe Flecken und Blutungen (*Retinitis?*).

Am 24. 10. unter zunehmender Erschöpfung, zuletzt vollständiger Benommenheit, Exitus.

Auszug aus dem Autopsiebericht, den wir der Prosektur des Aarauer Kantospitals verdanken:

Hochgradige Anämie aller Organe. Linker Ventrikel hypertrophisch, Myokard getigert, Leber sehr stark verfettet, gelblichbraun, mikroskopisch Verfettung der Azinuszentren, in den Leberzellbalken vielfach braunes, feinkörniges Pigment, Eisenreaktion nach Stieda nur sehr spärlich, ausschließlich in den Kupfferschen Sternzellen. Milz: Pulpa auffallend blaß, Lymphfollikel entsprechend groß, an der Pulpa zahlreiche Zellen in Gruppen gelagert, welche mit feinsten mit Sudan gefärbten Tröpfchen gefüllt sind. Knochenmark nicht untersucht.

Es wurde die Diagnose Anæmia perniciosa gestellt.

Fall II: H., geboren am 14. III. 1919, gestorben am 10. 7. 1926. Geburtsgewicht unternormal, wurde nicht gestillt, erste Zähne erst mit 14 Monaten.

Gehen mit 14 Monaten, außer Varizellen keine Kinderkrankheiten. War nie ernstlich krank. Die braune Hautpigmentierung fiel schon im zweiten Lebensjahr auf.

7 Wochen vor der Aufnahme ins Kinderspital (15. 9. 1924) Angina lacunaris und Fieber über 39°, 10 Tage lang. Patient wurde dabei blaß und auffallend matt. Das Hämogl. sank vom 16. 8. bis zum 9. 9. von 52 auf 29 Sahli.

Status am 15. 9. 1924: Patient ist 5¼jährig, Länge 102 (—5) cm, Gewicht 15,14 (—4,5) kg, Kopf 44,5 (—5,5) cm, Brust 51 cm. Gracil gebauter, ängstlicher, aber intelligenter Knabe, in gutem Ernährungszustand und Turgor.

Haut im Gesicht blaß-gelblich, auffallend ist eine intensive dunkelbraune Pigmentierung der Achselhöhlen, der Leistenbengen und besonders der Genitalien. Weniger intensiv pigmentiert sind Hals, Bauch, Kreuzbeingegend und Kniekehlen. Einige weiß gebliebene Varizellenarben kontrastieren stark gegen die dunkelbraune Umgebung. An den Unterschenkel einige bis fünfcentstückgroße bläuliche Sugillationen (*Blutungen*), Haupthaar dunkelbraun.

Lymphdrüsen: Am Hals einige bohnen große, die übrigen spärlich, kaum linsengroß.

Muskulatur schwächlich, eher hypotonisch.

Knochen gracil, keine Zeichen von Rachitis. Röntgenbild des Schädels: normal große Sella. *Impressiones digitatae* ähnlich wie bei Hydrozephalus deutlich ausgeprägt. Die Nähte sind deutlich als Zickzacklinien zu erkennen. Die Extremitätenknochen sind gut verkalkt. In der Handwurzel erst vier



Knochenkerne (entsprechend einem 3½-jährigen Kinde). In den Enden der Diaphysen mehrere quere Wachstumsstreifen.

Sinnesorgane: leichter *Strabismus convergens*. Iris braun, Pupillen o. B., Skleren weiß, Konjunktiven blaß, Augenhintergrund keine Blutungen.

Mund: An den kleinen, zum Teil spitz auslaufenden *Zähnen* viele Schmelzdefekte, starke Karies, Alveolarpyorrhoe, keine Zahnfleischblutungen, keine Pigmentierung der Wangenmukosa, Zunge rein, keine Glossitis, Tonsillen klein.

Thyreoidea nicht vergrößert.

Herz auch röntgenologisch etwas vergrößert, deutliches systolisches Geräusch, Nonnensausen positiv, Blutdruck: Riva-Rocci systolisch 116, diastolisch 65 mm Hg.

Lungen o. B.

Abdomen: Milz und Leber nicht zu fühlen.

Genitalien: klein, intensiv dunkelbraun pigmentiert, auffallend die *kleinen, kaum erbsengroßen Hoden*.

Nervensystem: Fazialis- und Peroneusphänomen —, *Patellar* + + +, *Fußklonus* +, Babinski —, *Triceps* + +, Bauchdecken +.

Urin: Albumen —, Zucker —, Indikar —, Urobilinogen —.

Von den zahlreichen Blutstaten seien nur einige wenige auf folgender Tabelle I zusammengestellt.

Therapie: Milcharme, gemüsereiche Kost, Fleischsaft, zwei Eigelb, Ferrum reductum dreimal 0,1, Arsazetin dreimal 25 mg. Am 17. 9. intramuskuläre Injektion von 12 ccm Menschenblut. Die vorher normale Temperatur steigt allmählich bis auf 40°, die Injektionsstelle schwillt an und wird äußerst dolent. Im Blute steigen am Tage nach der Injektion die Eo. auf 6,3%, die Weißen auf 3500, ferner treten viele polychromatische Makrozyten, Jollykörperchen und auf 150 Weiße 2 Normoblasten und ein Megaloblast (?) auf. Bereits am 22. 9. sind die kernhaltigen Roten wieder verschwunden und die Eo. auf 1% gesunken. Im Urin wird die Urobilinogenprobe vorübergehend + + +. Erst am 28. 9. ist die Fieberreaktion auf die Blutinjektion wieder abgeklungen und das Urobilinogen im Urin wieder negativ.

1. 10. Magenausheberung, nach 13 Stunden Fasten werden 150 g Czernysche Buttermehlnahrung gegeben, ¼ Stunden später werden 100 g ausgehebert: *freie Salzsäure* 10, *Gesamtazidität* 25. P. h. 3—4. Im Stuhle kein okkultes Blut, dagegen einige Askarideneier.

Intelligenzprüfung nach Binet: Der 5¼-jährige Knabe beantwortet alle Fragen des 5- und 6-jährigen, dazu noch viele des 7-jährigen.

4. 10. Intramuskuläre Injektion von 10 ccm Menschenblut, tags darauf 39,8°, am 7. 10. bereits abgefielert.

Seit Mitte Oktober steht Patient auf, ist munter und lustig, spielt und lacht trotz der hochgradigen Anämie. Vom 1. Oktober an bekommt Patient jeden zweiten Tag ein halbes Tubunic-Roche von Acidum arsenicosum (nach *Naegeli*) in steigenden Dosen von 0,5 auf 5 mg.

18. 11. Muß fast nach jeder Arseninjektion ein- bis mehrmals erbrechen, im Erbrochenen ist kein Arsen nachweisbar.

Am 17. 12. nach Hause entlassen. Durchschnittlich hat Patient 750 ccm Urin pro Tag gelöst, Urobilinogen im Urin ließ sich außer nach der ersten Blutinjektion nie nachweisen, die Milz war nie zu fühlen. Bei jedem leichten

Tabelle I.

	1924		1925		1926	
	16. IX.	25. IX.	16. XII.	16. I.	30. VI.	7. I.
Hämoglobin Sabli.	21	19	24	34	34	21
Rote in Millionen	1,08	0,97	1,1	2,03	2,03	1,07
Farbeindex ¹⁾	1,22	1,23	1,36	1,05	1,05	1,24
Kernhaltige Rote ²⁾	0	0	vereinzelte	0	0	0
Resistenz geg. hypotetische NaCl-Lösungen		0,38—0,32%	0,4—0,3%			
Leukozyten	3000	4900	2400	3400	5600	3900
Neutrophile	88	37,0	29,3	32	46,5	40,7
Eosinophile	2	0,8	0	0	0	0
Monozyten	1	4,9	8,5	4,0	8,7	0
Lymphozyten	39	54,9	61,6	42,6	44,7	3,9
Plasmazellen	0	1,6	0,6	0,4	0	55,5
Mastzellen	0	0,8	0	0	0	0
Plättchen	29 000	18 000	23 000	37 000	4'	37 000
Retraktion des Gerinnsels	mangelhaft		minimal		4'	0
Gerinnungszeit (Bärter)	normal		verlängert		2'	> 8'
Blutungszeit (Duke)	6'				Spur	++
Rumpel-Leede	+++					
Blut nach Bang						
Neutralfett						
freies Cholesterin						
Farbe	hellgelb	29 mg-% (normal 30)			hellgelb	hellgelb
Eiweiß	7,03%	14 mg-% (normal 40)			7,2%	7,16%
Bilirubin (nach Herzfeld)	12,5 mg-%	0,0035 (normal)				12,5 mg-%
Serum						
Lipasekonstante						

¹⁾ Berechnung des Farbeindexes (F.I.): $\frac{80 \text{ Hämoglobin Sabli unkor.}}{5 \text{ Millionen Rote}} = 1$; für ein gesundes Kind ist bei dieser Berechnung der Farbeindex 0,9 und nicht 1,0.

²⁾ Die Erythrozyten sind sehr gut gefärbt, weisen eine starke Anisozytose auf: intensiv gefärbte Mikro-, Makro- und auch sichere Megalozyten. Die Poikilozytose ist mäßig. Mehrere Normo- und Makrozyten sind polychromatisch. Ab und zu Jollykörperchen und basophil punktierte Formen. Kernhaltige Rote sind nur zeitweise vorhanden und auch dann sehr spärlich.

Anstoßen treten auf der Haut Hämorrhagien auf, auch an den Injektionsstellen.

Nachuntersuchung am 30. 6. 1925.

Viele Hautblutungen bis zu $1\frac{1}{2}$ cm im Durchmesser, Drüsen klein, in der Handwurzel immer noch nur vier Knochenkerne. Es wurden mehrere kariöse Zähne gezogen ohne auffällige Nachblutungen. Die zweiten Zähne sind stark gezackt, die Gingiva gereizt, aber nicht hämorrhagisch. Milz negativ, Kopf 45 cm, Länge 103,5, Gewicht $16\frac{1}{2}$ kg.

Nachuntersuchung vom 7. 1. 1926. Bis November 1925 ging es recht ordentlich. Im Anschluß an einen fieberhaften Katarrh wurde Patient allmählich blasser. Im November wurde ein Stockzahn ohne abnorme Blutung gezogen.

Status: Länge 107,5 (— 6,5) cm, Kopf 45 (— 6) cm, Gewicht 18,15 (— 5) kg. Gesicht zitronengelb, etwas gedunsen, an der Haut mehrere Sugillationen, Ernährungszustand gut, keine Ödeme. Zähne stark kariös, viele Schmelzdefekte auch an den zweiten Zähnen. Milz, Drüse und Leber negativ.

Nachuntersuchung vom 29. 6. 1926. Patient ist in den letzten Monaten immer blasser geworden. Seit einigen Tagen wird ihm ab und zu schwarz vor den Augen.

Status: Matt und mürrisch, Haut und Schleimhäute hochgradig blaß, Gesicht gelblich gedunsen, Hände und Füße geradezu zitronengelb. Die braun pigmentierten Partien fallen noch stärker auf, viele Hautblutungen, Zahnfleisch schmierig belegt, Herz stark dilatiert, lautes systolisches Geräusch, Puls 140 bei normaler Temperatur.

10. 7. 1926. *Exitus letalis* zu Hause.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll (Dr. Willi, Assistent am pathologisch-anatomischen Institut Zürich):

Unterhautzellgewebe zitronengelb, gut entwickelt, Muskulatur blaßgraurot, Leichenflecke fehlen.

Brusthöhle:

In den Pleurahöhlen wenig klare seröse Flüssigkeit, keine Verwachsungen. *Thymus*: 6:3:1 cm, blaßgelb, feingelappt. *Herz* bedeutend größer als die Faust, hat Kugelform, mißt von der Koronarfurche bis zur Spitze 8 cm, Spitze stark abgerundet, wird vom linken Ventrikel gebildet. Die Mitralis hat einen Umfang von 7 cm, die Trikuspidalis von 8 cm. Klappen und Sehnenfäden zart. Herzhöhlen stark erweitert, besonders links. Myokard mißt links im Mittel 11 mm, rechts 4 mm, ist auf Schnitt blaßgraurot und gelb getigert. Schilddrüsenlappen messen 3:3:1 $\frac{1}{2}$ cm, sind auf Schnitt blaßgraurot, feinschwammig gebaut transparent. Aorta thoracica 3 cm breit, Intima glatt blaß, subpleural finden sich vereinzelte kleine Blutpunkte. Von den normalen Lungen läßt sich klarer, schaumiger Saft in ziemlich großer Menge abstreifen. Die bronchialen, trachealen und zervikalen Lymphdrüsen sind vergrößert auf Schnitt leicht anthrakotisch, rotgelb transparent.

Bauchhöhle:

Milz $7\frac{1}{2}$: $3\frac{1}{2}$: $1\frac{1}{2}$ cm, ist auf Schnitt glatt, dunkelrot, Follikel unscharf, Trabekel deutlich, zahlreich, Pulpa mittelfest, Brüchigkeit nicht vermehrt. *Nebennieren* $5\frac{1}{2}$: 3 : $1\frac{1}{2}$ cm. Schichtung regelmäßig, Pigmentzone gut entwickelt, Mark mittelbreit blaß, grauweiß. *Nieren* blaß o. B., *Magenschleimhaut* äußerst blaß, zeigt zahlreiche kleine Blutpunkte. *Leber* mittel-

groß, Oberfläche gelbrot glatt, Kapsel zart. Auf Schnitt zeigt das Lebergewebe einen siena-braunen Grundton und zahllose hirsekorngroße ockergelbe Flecken. Azinuszzeichnung nicht zu erkennen. Eisenreaktion mit Schwefelammonium stark positiv. Konsistenz mittelfest, Brüchigkeit etwas vermehrt. In der Gallenblase gelbgrüne Galle. *Pankreas* blaßgraurot, lappig gebaut. Mesenteriale Lymphdrüsen vergrößert, bläulichrot und rotgelb, transparent (*Hämolympdrüsen*). *Darmschleimhaut* äußerst zart, dünn, blaß, weist vereinzelte kleine punktförmige Blutungen auf.

Knochenmark der Wirbelkörper: hellgelb wie gekocht.

Histologische Untersuchungen:

Knochenmark (Wirbel und Rippen). Es besteht zur Hauptsache aus regelmäßigem Fettgewebe; zwischen den Fettzellen liegen ungleichmäßig verteilt Blutbildungszellen, hier und da bilden sie kleine und größere Häufchen. Die leukozytären Elemente wiegen gegenüber den Erythroblasten vor. Es finden sich namentlich neutrophile Myelozyten und ziemlich zahlreiche Eosinophile. Von den Erythroblasten überwiegen die Normoblasten, die zuweilen die Hauptmasse der Zellelemente bilden. *Megaloblasten* sind auch häufig. Megakaryozyten sind spärlich, hämoglobino gene Pigmente fehlen fast völlig, Turbull-Blaureaktion fällt negativ aus.

Milz: Die Follikel sind zahlreich, ziemlich groß, Trabekel zart, in der Pulpa liegen zahlreiche kleine Anhäufungen von Myelozyten und Leukozyten. In der Umgebung der Follikel zahlreiche Eosinophile. In und außerhalb der Gefäße sieht man häufig Normo- und gar nicht selten *Megaloblasten* und hier und da *Megalozysten* mit Ringkörpern. Eisenpigment ist spärlich vorhanden; bei der Turbull-Blaureaktion sieht man vereinzelte, meist intrazelluläre kleine blaugrüne Partikelchen und Körner in der Pulpa, und zuweilen eine stärkere Anhäufung derselben in der Adventitia der Balkenarterien.

Hämolympdrüsen. Die Struktur ist etwas verwischt. Die der Kapsel direkt sich anschließenden Teile des lymphatischen Gewebes sind wenig verändert, in den zentralen Abschnitten ist das lymphatische Gewebe von einem helleren Gewebe ersetzt. Die Sinus enthalten viele rote Blutkörperchen und Erythroblasten, ferner zahlreiche polymorphkernige Leukozyten und Myelozyten, deren Granula bei der Oxydasereaktion sich tiefblau färben. Diese Zellen sind oft sehr dicht beisammen und bilden größere und kleinere Häufchen, Eisenpigment ist ziemlich reichlich und ungleichmäßig im lymphatischen Gewebe verteilt.

Herz: Fleck- und strichweise finden sich ausgedehnte fein- bis großtropfige Verfettung des Muskelfaserplasmas.

Lungen: Die Alveolen sind regelmäßig mittelweit, zum größten Teil mit Ödemflüssigkeit und desquamierten Epithelien ausgefüllt.

Nieren: Verfettung der Tubuli contorti und besonders der Tubuli recti, im Stroma vereinzelte feine Eisenpigmentpartikelchen.

Leber: Die Leberzellen sind in den zentralen und intermediären Azinusabschnitten großtropfig verfettet; die Zellen der peripheren Partien sind dicht mit feinen Eisenpigmentkörnern angefüllt, die eine positive Turbull-Blaureaktion geben. Sie liegen fast ausschließlich in den Drüsenzellen, und nur ganz selten sieht man sie in den Kupfferschen Sternzellen. Blutbildungsherde fehlen, die Glissonschen Scheiden sind schmal, mittelzellreich.

Thymus: Stark involviert, das stark reduzierte lymphatische Gewebe enthält viele sehr große, geschichtete, im Zentrum verkalkte Hassalsche Körperchen. Daneben breite zellarme Bindegewebssepten mit breiten kollagenen Fasern.

Hoden: Enthält viel Eisenpigment intra- und extrazellulär. Die normalen Drüsenzellen enthalten kein Pigment.

Schilddrüse, Pankreas, Nebennieren und Darm zeigen keine nennenswerten histologischen Veränderungen.

Pathologisch - anatomische Diagnose. Perniziöse Anämie. Starke Hämosiderosis der Leber. Geringe allgemeine Hämosiderosis. Schwellung der pulmonalen, trachealen und mesenterialen Lymphdrüsen. Blutbildungsherde in den Lymphdrüsen. Schwere Verfettung von Leber, Herz und Nieren. Petechiale, subepikardiale, subendokardiale und subpleurale Blutungen. Submuköse Blutungen des Magen-Darm-Traktus, flüssiges Blut, Lungenödem, exzentrische Herzhypertrophie, beiderseits, besonders links. Hypoplasie der Hoden. Starke Involution der Thymus. Starke Hautpigmentierung (Melanin).

Fall III: E., geboren 11. 1. 1921, gestorben 18. 12. 1926. *Geburtsgewicht zirka fünf Pfund*, nicht gestillt, gedieh gut, *erste Zähne mit 13 Monaten*, gehen gelernt mit 13 Monaten. Mit 2 Jahren erster Asthmaanfall, der 3 Tage dauerte. Seither wiederholten sich diese Anfälle fast alle Monate, im Sommer weniger als im Winter. Es seien schon oft Askariden abgegangen. Im Mai heftiges Nesselfieber, angeblich infolge Erdbeergenuß.

Status am 17. 10. 1924. (3¼jährig.) Sieht dem Bruder H. (Fall II) täuschend ähnlich. Länge 94 (- 3) cm, *Kopfumfang 42 (- 7,5) cm*. Lebhaftes, intelligentes Kind, Ernährungszustand und Turgor gut, graziler Körperbau, Haare dunkelblond, Haut und Schleimhäute von normaler Röte. An den exponierten Körperstellen mehrere bis 10 cm große gelblichblaue Flecken (*Hautblutungen*), intensive *braune Pigmentierung* derselben Hautpartien wie beim Bruder H.: von der Brustwarze abwärts bis in die Leisten-gegend, maximal um und an den Genitalien, Leisten-gegend, Innenseite der Oberschenkel, weniger in den Achselhöhlen, am Hals und an den Nagelfalten von Finger und Zehen. Deutlicher Epikanthus, leichter *Strabismus* convergens, Ohrmuscheln wenig modelliert, die Ohrläppchen fehlen fast ganz, Zähne gut entwickelt, aber klein mit weiten Diasthemen, beginnende Karies, Zunge o. B. Lymphdrüsen spärlich, höchstens linsengroß. Kein Herzgeräusch. Milz und Leber nicht palpabel. Penis von normaler Größe, die *Hoden auffallend klein*, kaum erbsengroß. Sehnenreflexe ++ bis +++, Fazialisphänomen negativ, im Urin geringe Spur Albumen, Urobilinogen negativ.

Nachuntersuchung am 3. 6. 1925. Patient hatte im Januar 1925 eine Lungenentzündung, die ihn stark mitgenommen hat. Es gehen ab und zu Askariden ab. Keine Asthmaanfälle mehr. Auf Erdbeergenuß bekam er einen Stropholus.

Blasser als vor ¼ Jahr, mehrere Hautblutungen, vereinzelt erbsengroße Lymphdrüsen am Hals, in der Handwurzel erst vier Knochenkerne (entsprechend einem 3½jährigen). Länge 99, Kopfumfang 42, Brust 50 cm, Gewicht 14,2 kg.

Therapie: Leichte Arsenmedikation, Solutio Pearsoni dreimal 3 Tropfen täglich.

Nachuntersuchung vom 7. 1. 1926. Es ging immer ordentlich, auf eine Chenosankur gingen 28 Askariden ab.

Länge 103 (— 1) cm, Kopf 42,5 (— 8) cm, Brust 51,5 cm, Gewicht 16,2 (— 2) kg; munter und unternehmend; rosige Wangen und Lippen; auf der Haut Petechien und Sugillationen bis einfrankstückgroß, Milz nicht zu fühlen, Herztöne rein.

Nachuntersuchung vom 27. 6. 1926. Patient ist immer munter und lustig, viele Hautblutungen.

Nachuntersuchung vom 13. 10. 1926. Seit einem Brechdurchfall im August wird Patient zusehends blasser, klagt über Schmerzen im Bauch und in den Beinen, sieht viel blasser aus, gedunsenes Gesicht, aber keine eigentlichen Ödeme, systolisches Geräusch mit Maximum über der Pulmonalis, Nonnensausen +, Milz nicht zu fühlen.

Röntgenaufnahmen: 1. Schädel: Sella normal, *Impressiones digitatae auffallend deutlich* zu sehen, Nähte deutlich.

2. Herz: Vergrößert, mitralkonfiguriert, Herzbreite: Lungenbreite = 10,2: 16,5 cm.

3. Handwurzel: 6 Knochenkerne, an der unteren Radiusmetaphyse mehrere Wachstunslinien.

Spitalaufnahme am 30. 11. 1926. Trotz Arsen und Eisen usw. verschlimmerte sich der Zustand, besonders im Anschluß an zweimaligem *heftigem Nasenbluten*.

Länge 110,5 (— 1,5) cm, Kopf 42,5 (— 8) cm, Brust 54 cm, Gewicht 15,2 (— 5) kg. Trotz der erschreckenden Blässe ist Patient lustig und munter, ißt gut, blaßgelbes Gesichtskolorit, die braune Pigmentierung am Körper erscheint noch intensiver als früher, auch der *Augenhintergrund* ist auffallend stark braun pigmentiert, in der Peripherie starke Tigerung, in der Nähe der linken Papille eine dunkelrote Blutung von zirka $\frac{1}{4}$ Papillengröße. Leichte Zahnkaries. Am beiderseits dilatierten Herzen ein deutlich systolisches Geräusch, an der Spitze ein leises diastolisches, zweiter Pulmonalton stärker als zweiter Aortenton, Milz und Leber nicht zu fühlen. *Die Hoden sind kleiner als bei einem normalen Säugling*, Patellar-, Achilles- und Trizepsreflex + + +, Fußklonus +, Babinski negativ, Bauchdecken + — + +, Wassermann negativ. Pirquet negativ, im Urin weder Albumen noch Zucker, noch Urobilinogen, Blutdruck 90 mm Hg. palpatorisch (Riva-Rocci).

Blutkörperchenvolumen (refraktometrisch nach Alder):

Fall III	Normal nach Alder	Kontrollkind gleich alt
144	88	89

Also sind die Blutkörperchen unseres Patienten mehr als um das Aundert-halb-fache vergrößert.

Im Gegensatz zum Bruder H. (Fall II) reagiert E. zunächst gar nicht auf die intramuskuläre Menschenblutinjektion (am 2. 12. und 6. 12. je 5 ccm) weder lokal noch allgemein.

11. 12. Da das Hämoglobin weiter sinkt, werden 2 mg Acidum arsenic. (Tubenic nach Naegeli) intramuskulär injiziert.

13. 12. Seit gestern Fieber um 39°, in der Nacht *heftiges Nasenbluten*, wobei mehrmals blutige Massen (zirka 150 ccm) erbrochen werden. Auf

Tabelle II. Zusammenstellung einiger Blutdaten.

Datum	1924			1925			1926		
	20. IX.	17. X.	30. VI.	7. I.	27. VI.	13. X.	30. XI.	18. XII.	
Hämoglobin Sahli	58	59	55	52	45	30	20	ca. 9	
Rote in Millionen	3-4	4,0	3,4	2,66		1,41	1,05	0,48	
Färbeindex ¹⁾		0,92	1,01	1,22	0	1,33	1,2	1,17	
Kernhaltige Rote ²⁾	0	0	0	0	0	0	0	mehrere	
Resistenz gegen hypotonische NaCl-Lösung							0,44-0,32		
Leukozyten.	6800	8700	6800	5500	5900	3100	3600	3600	
{ Neutrophile	19,7	46,4	19,0	22,7	24,0	19,3	30,1	71,1	
{ Eosinophile	37,2	13,7	15,5	16,4	12,4	12,9	0,7	2,6	
{ Monozyten	3,3	4,6	4,8	2,1	5,9	4,0	7,1	5,3	
{ Lymphozyten	30,1	35,3	60,7	58,1	57,1	62,1	61,9	21,0	
{ Plasmazellen				0,7	0,6	0,8			
{ Mastzellen						0,8			
Plättchen	85 000	110 000		66 000	0	83 000	29 000	0	
Retraktion des Gerinnsels	verzögert und unvollständig		mangelhaft	Spar	0		0		
Gerinnungszeit (Bürker)	normal		8'	7'	5'		4'		
Blutungszeit (Duke)	1		5'	3'			4 1/2'		
Rumpel-Leede	++	++	-	++			++		
Senkungsgeschwindigkeit ³⁾ der Roten						16 Strich	27 Strich	170	
Blutzucker (mg-%)				7,42		7,33	168		
{ Eiweiß (g%)							7,98		
{ Chloride (mg-%)							560		
{ Phosphate (mg-%)							3,64		
{ Bilirubin (mg-%)							12,5		
{ Kalzium (mg-%)							10,45		
Serum	hellgelb		hellgelb	hellgelb		wasserklar			

¹⁾ und ²⁾ wie bei Tabelle I. ³⁾ Nach der bei uns gebrauchten Methode beträgt die Senkung nach 30 Minuten bei einem gesunden Kind 4 Strich, also ist sie hier sehr stark gesteigert.

Koagulengasetamponade steht gegen Morgen die Blutung. Patient ist aber von Alabasterblässe, Puls 140, lautes systolisches Geräusch, Durosiezisches Doppelgeräusch, laute Arterientöne, Blutdruck ausc. 105/40 mm Hg. Atmung vertieft und beschleunigt.

17. 12. *Blutzucker nüchtern* 170 mg-%, 20 Minuten nach Genuß von 20 g Dextrose 265, im Urin kein Zucker.

18. 12. Die Mattigkeit hat zugenommen, Patient bricht ab und zu noch blutiges Zeug, ist aber noch vollständig beim Bewußtsein.

Da der Zustand hoffnungslos ist, entschließt man sich zur *Bluttransfusion*. Patient gehört der Blutgruppe II an, ebenso der Spender, ein gesunder 30-jähriger Assistent. Es werden abends 4 Uhr 100 ccm Blut mit zirka 40 ccm 2½% iger Natriumzitratlösung infundiert, dann noch 100 direkt aus der paraffinierten Spritze. Unmittelbar nachher wird das Gesicht des Patienten gedunsen, die Atmung beschleunigt (44), tief, mit deutlichem Nasenflügelatem. Wenige Minuten nach der Infusion schießt am Gesicht und an dem Unterschenkel ein großfleckiges urtikarielles Erythem auf, die Lippen und Ohren sind stark gerötet, gedunsen, ebenso die Hände. Zirka eine Viertelstunde später stellt sich ein heftiger Schüttelfrost ein, der in abwechselnder Stärke bis zum *Exitus* um 10 Uhr anhält. Der sofort nachher kathetrisierte Urin ist dunkelrot, lackfarben, ebenso das durch Herzpunktion gewonnene Serum.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll, das ich ebenso wie die sehr eingehenden histologischen Untersuchungen, dem Prosektor unseres anatomischen Institutes, Herrn Dr. v. Albertini, verdanke.

Schädelhöhle: Schädel symmetrisch, mittlere Dicke 2–3 mm. Diploe spärlich ausgebildet, Nähte schmal. In den Sinus flüssiges und sehr reichlich koaguliertes Blut, Innenfläche der Dura glatt und glänzend, das Gehirn ist relativ groß, die weichen Hirnhäute stark durchblutet, zeigen an zahlreichen Stellen Blutaustritte. Die Gyri sind mittelbreit, die Sulci schmal. Die Hirnsubstanz ist in gruppenförmig angeordneten Abschnitten von *flohstichartigen Blutungen* durchsetzt. Die Blutungen sitzen ausschließlich in der weißen Marksubstanz, nicht aber in der Rinde, Epiphyse und Hypophyse mittelgroß, Mittelohren trocken.

Brusthöhle: Das subkutane Fettgewebe an Brust und Bauch ist spärlich, die Muskulatur wenig kräftig blaßgraurot. Die Pleurahöhlen enthalten beiderseits zirka 20 ccm stark bluthaltigen Transsudates. *Thymus klein*, atrophisch. Das *Herz ist stark vergrößert*, bedeutend größer als die Faust der Leiche, das subepikardiale Fettgewebe ist mittelkräftig entwickelt. Im Herzen findet sich reichlich flüssiges, dunkelrotes Blut und sozusagen keine Geriansel. Der Klappenapparat ist zart; linker Ventrikel stark erweitert, die Wanddicke beträgt im Mittel 8 mm. Das Myokard, besonders in den Papillarmuskeln, ist deutlich *feinfleckig getigert*, stark getrübt.

Die Zunge zeigt einen glatten, zarten Rand mit einem bräunlichen Belag, Balgdrüsen und Tonsillen klein, im Larynx und Trachea reichlich schaumige, leicht blutige Flüssigkeit. Die Schilddrüse mittelgroß, feinschlappig gebaut, Epitelkörperchen lassen sich nur im unteren Pol der Schilddrüse auffinden. Die unteren zervikalen Lymphdrüsen sind etwas vergrößert, graurötlich auf Schnitt. Die Aorta thoracica hat einen mittleren Umfang von 2½ cm und zeigt eine glatte zarte Intima.

Die *Lungen* sind voluminös, über den Oberlappen auffallend hell, über den Unterlappen dunkelgraubraunrot. Auf Schnitt findet sich in den Oberlappen ein

stark emphysematöses Lungengewebe, besonders vorn. In den Unterlappen ist das Lungengewebe derb, von bräunlicher Farbe, nicht brüchig, von glatter Schnittfläche; es läßt sich reichlich in dünnen Schichten klarer, blut- und lufthaltiger Saft abstreifen, der ziemlich stark bräunlich gefärbt ist. In den Bronchien reichlich brauner, schaumiger Schleim, Bronchialdrüsen leicht vergrößert, von graubräunlicher Farbe.

Bauchhöhle: Serosa überall glatt und glänzend, Blase stark gefüllt, schimmert bläulich durch. Bei der Punktion bekommt man reichlich dunkelroten, blutigen Urin. Die *Milz* mißt 7:4:2 cm, die Kapsel ist zart, die Schnittfläche glatt, die Zeichnung der Follikel und Trabekel undeutlich. Die Pulpa ist graubräunlich-rötlich und läßt nur wenig Saft abstreifen. Die *Nebennieren* sind mittelkräftig, Mark und Rinde gut ausgebildet, letztere mäßig fetthaltig. Das sympathische Nervensystem zeigt makroskopisch keine Besonderheit, seine Ausbildung ist mittelkräftig. Die *Nieren* haben eine spärliche Fettkapsel, Rinde und Mark sind von herabgesetzter Transparenz, im *Magen* schleimig-flüssiger Inhalt, die Schleimhaut ist glatt, der follikuläre Apparat sehr klein. Das *Pancreas* ist mittelkräftig feinsappig gebaut. Die mesenterialen und retroperitonealen *Lymphdrüsen* sind ziemlich groß und grünlich verfärbt. Die *Leber* mißt 17:13:5 cm, die Kapsel ist graurot, glatt und glänzend, auf Schnitt ist das Lebergewebe bräunlich verfärbt. Die Zeichnung der Azini ist sehr undeutlich, es wechseln grünliche mit blutreicheren und hellgelbbraunlichen Stellen unregelmäßig ab. Die Glissonschen Scheiden sind schmal, die Konsistenz mittelderb, Brüchigkeit nicht vermehrt. In der Gallenblase reichlich dunkelgrüne, dünnflüssige Galle. Prostata o. B. *Hoden* und Nebenhoden auffallend klein. Die Schleimhaut des Jejunums ist grünlich verfärbt, im Ileum ist sie zart, der follikuläre Apparat mäßig ausgebildet. Meckelsches Divertikel von 5 cm Länge. Im Ileum ziemlich große Peyersche Plaques. Auch im Dickdarm sind die Follikel sehr deutlich gezeichnet.

Das *Knochenmark* im Femur ist von gallertiger Beschaffenheit, von braunroter Farbe. In den Wirbelkörpern braunrotes Mark (infolge der Hämolyse).

Histologische Untersuchung.

Knochenmark: Ausstrich: Er enthält vorwiegend Myelozyten, ein kleiner Teil von ihnen zeigt eosinophile Granula, Megakaryozyten fehlen fast vollständig. Normoblasten sind reichlich vorhanden, auch vereinzelte *Megalocyten*. *Megaloblasten* hingegen nicht nachweisbar. Im histologischen Markpräparat finden sich dieselben Zellen, diffus verteilt im *Fettmark*. Die myeloische Reaktion tritt herdförmig verstärkt auf. Außerdem kleine Hämosiderinschollen.

Lymphdrüsen: Die bronchialen sind o. B. Die retroperitonealen sind zum großen Teil *Hämolymphtdrüsen*. Rand und Intermediärsinus führen reichlich rote und spärlich weiße Blutkörperchen. In den Endothelien der Sinus ist reichlich feinkörniges Hämosiderin phagozytiert. Außerdem zeigen auch viele Endothelien bei der Eisenreaktion eine diffuse Blaufärbung. Erythrozytaphagie nicht nachweisbar. Die beschriebene Umwandlung der sogenannten Hämolymphtdrüsen findet sich, aber nur fleckweise, auch in den mesenterialen Drüsen.

Milz. Follikel zahlreich und ziemlich groß, weisen fast durchweg Keimzentren auf. Die ziemlich weiten Pulpamaschen enthalten weiße und vor-

wiegend rote Blutkörperchen, daneben reichlich Myelozyten. Erythrozytophagie läßt sich nicht nachweisen. Für Blutbildung in der Milz finden sich keine sicheren Anhaltspunkte. In der Pulpa ziemlich viel feinkörniges Hämosiderin, zum großen Teil intrazellulär. Außerdem zeigen zahlreiche Pulpazellen eine diffuse Durchsetzung mit eisenhaltiger Substanz.

Leber: Die Leberzellen vorwiegend der zentralen Azinusabschnitte zeigen eine ausgedehnte großtropfige *Verfettung*. *Hämosiderin* ist hingegen in den peripheren Azinusabschnitten in geringer Menge im Protoplasma der Leberzellen abgelagert. Das Blutplasma in allen Lebergefäßen ergibt eine diffuse Blaufärbung bei der Turbull-Reaktion (Hämolyse infolge der Transfusion). Die Glissonschen Scheiden sind schmal, nicht infiltriert. Blutbildungsherde fehlen, ebenso Erythrozytophagie. Die Kupfferschen Zellen sind mittelgroß und zeigen eine diffuse geringgradige Eisenreaktion (ebenso als Folge der akuten Hämolyse).

Haut: Die Basalschicht zeigt eine starke Pigmentierung. Es handelt sich um ein feinkörniges braunes Pigment, das im Protoplasma um die Kerne herum abgelagert ist. Viel ausgedehnter ist diese Pigmentablagerung in den Chromatophoren der Kutis. Das Pigment gibt keine Eisenreaktion, weder mit Berlinerblau, noch mit Turbullblau. Es handelt sich nach dem ganzen pathologisch-anatomischen Verhalten um ein *melanotisches Pigment*.

Herz: Muskelfasern mittelbreit. Ausgedehnte, fleckig angeordnete, feintropfige *Verfettung*.

Niere: Epithelien in den Haenleschen Schleifen und in den Ductus papillares ausgedehnt verfettet. Sonst o. B.

Großhirn: Zahlreiche punktförmige Blutungen mit perivaskulärer beginnender Nekrose. In der Peripherie Anreicherung der Gliakerne. Die Hirnsubstanz ist mit schlecht gefärbten Erythrozyten durchsetzt.

Schilddrüse: Feinlappig gebaut, zeigt histologisch sehr kleine Follikel mit kubischem Epithel, mit spärlichem Kolloid, das eosinophil ist und vereinzelt im Zentrum einen basophilen Kern aufweist. Das Interstitium ist nicht verbreitet; keine Lymphozytenherde.

Epithelkörperchen: Klein o. B.

Die *Hypophyse* zeigt einen kräftigen Vorderlappen mit auffallend vielen eosinophilen Zellen, daneben nur spärliche basophile und eine mittlere Zahl von Hauptzellen. Der Mittellappen ist wenig ausgebildet, der Hinterlappen kräftig mit mittelzellreicher Glia. In vereinzelt Ganglienzellen auffallend starke Pigmentierung.

Hoden: Tubuli contorti mittelweit, Epithellen regelmäßig, ohne Spermio-genese, das Zwischengewebe ist mittelbreit, es enthält stellenweise scholliges Hämosiderin, die Zwischenzellen sind nicht vermehrt.

Pankreas: Mittelkräftig mit einer mittleren Zahl von Langerhansschen Inseln.

Nebennieren zeigen stellenweise sehr kräftig entwickeltes Mark mit zahlreichen chromophilen Zellen. Die Rinde ist wenig fetthaltig, die Pigmente nicht ausgebildet.

Paraganglien ließen sich nicht nachweisen, die sympathischen Ganglien sind wenig zahlreich, aber gut entwickelt, mit kräftigen Ganglienzellen ohne braunes Pigment.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Familiäre Anaemia perniciosa mit Hämosiderosis, besonders im Knochenmark. Gallertiges Knochenmark, Hämorrhagische Diathese. Purpura cerebri. Dickdarmlutung, Schleimhautblutungen im Ösophagus, subendokardiale im Conus aortae. Schwere allgemeine Hämolyse nach Bluttransfusion. Hämoglobinämie und Hämoglobinurie, Lungenödem, schwere Myokard- und Leberverfettung, exzentrische Herzhypertrophie, besonders links. Hypoplasie der Hoden. Atrophie der Thymus.

Zusammenfassung.

Aszendenz: Eltern grazil gebaut, Vater hat eine leichte normochrome Anämie und eine leichte Lymphozytose, die Mutter einen hohen Hämoglobinwert und auffallend starke Perioden. Drei von den mütterlichen Verwandten weisen Symptome hämorrhagischer Diathese auf. Ein Bruder der drei Perniziosakinder ist gesund, eine 16 Monate alte Schwester hat eine leichte sekundäre Anämie vom chlorotischen Typus. Beide haben einen ganz anderen Körperbau als die drei kranken Brüder. Eltern und der gesunde Bruder haben einen schwach positiven Rumpel.

Alle drei Perniziosakinder haben eine ähnliche *Anamnese* und einen ähnlichen höchst eigentümlichen *Körperbau* und Physiognomie: Geringes Geburtsgewicht (1,5—2,5 kg). Auffallend verspätete Zahnung (13. und 14. Monat) bei rechtzeitiger Entwicklung der statischen und psychischen Funktionen. Im sechsten Lebensjahr zur Zeit der ersten Streckung setzt bei allen drei im Anschluß an fieberhafte interkurrente Erkrankungen eine rasch progrediente Anämie, welche beim Kind III in wenigen Monaten zum Exitus führt, bei I und II erst nach einer Remission, die das Leben um ca. 1 Jahr verlängert. Körpergewicht und -länge entsprechen einem um 1 bis 2 Jahren jüngeren Knaben. Ernährungszustand und Turgor bis zum Tode gut. Mikrozephalie (42,5, 44,5 und 42 cm Kopfumfang statt 50) bei guter Intelligenz. Intensive braune Pigmentierung, besonders der bedeckten Körperpartien mit Maximum an den Genitalien. Auch der Augenhintergrund ist stark pigmentiert (III) und weist ante exitum Retinablutungen auf (I und III). Wangenmukosa nicht pigmentiert. Leichter Strabismus convergens. Schlechte Zähne. Zur Zeit der Anämie Herzdilatation und Hypertrophie mit systolischem Geräusch. Blutdruck normal. Lymphdrüsen, Milz und Leber nicht vergrößert.

Auffallend kleine Hoden. Sehnenreflexe stark gesteigert, Babinski negativ. Im Urin weder Albumen noch Zucker noch Urobilinogen. Verdauung in Ordnung. Appetit nur bei Hämoglobinwerten unter 20 Sahli vermindert. Im Magensaft freie Salzsäure bei eher verminderter Gesamtazidität (II). Im Röntgenbild eine verzögerte Verknöcherung der Handwurzelknochen, am Schädel starke Ausprägung der Impressiones digitatae.

Die Neigung zu größeren Hautblutungen an exponierten Stellen besteht schon lange vor Ausbruch der Anämie. Bei Fall I und III häufige profuse Nasenblutungen. Rumpel-Leede meist stark positiv (im Fall III schon 26 Monate ante exitum).

Die Temperatur ist in den Anämiezeiten oft subfebril, gegen das Ende treten Fieberperioden bis über 39° auf.

Blutbefund: Ausgesprochene hyperchrome Anämie. Der hohe F.I. ist schon 26 Monate (Fall III) vor dem Tode bei fast normalem Hämoglobin nachweisbar. Das Volumen des einzelnen Erythrozyten ist mehr als das anderthalbfache vergrößert. Bei Hämoglobinwerten um 20 herum fühlen sich die Patienten ganz wohl, springen herum und spielen. Erst unterhalb 15 werden sie matt und schlechter Laune. Die Erythrozyten sind sehr gut gefärbt, stark aniso-, weniger poikilozytisch, Megalozyten, leichte Polychromasie, besonders der Makrozyten. Kernhaltige Rote sind nur zeitweise und auch dann nur spärlich vorhanden. Die Resistenz gegen hypotonische Kochsalzlösung ist eher leicht gesteigert.

Die Leukozyten sind immer erheblich vermindert (bis 2000). Die Verminderung betrifft besonders die Neutrophilen. Die Eosinophilen sind im Fall III vor dem Einsetzen der Anämie stark vermehrt (Asthmaanfälle, Askariden), auf der Höhe der Anämie fehlend oder stark vermindert. Die Monozyten sind auffallenderweise prozentual kaum vermindert, die Lymphozyten wenigstens prozentual vermehrt.

Die Blutplättchen sind lange vor dem Hämoglobinsturz schon stark vermindert und verschwinden fast oder ganz ante exitum. Die Retraktion des Gerinnsels ist immer mangelhaft, zuletzt fehlend, die Gerinnungszeit normal, die Blutungszeit meist erheblich verlängert.

Blutchemismus: In dem einzig daraufhin untersuchten Falle (III) bestand eine starke Erhöhung des Nüchternblutzuckerwertes (170 mg-%). Der Eiweißgehalt bewegt sich immer zwischen 7 und 7,5%, das Bilirubin stieg nie über 12,5 mg-%. Dementsprechend war die Serumfarbe immer hellgelb, einmal fast wasserklar.

Wassermann negativ, Pirquet negativ.

Therapeutisch versuchten wir Arsazetin, Ferrum reductum, intramuskuläre Injektionen von Menschenblut und von 0,5 bis 5 mg Acid. arsenic. (*Tubunic-Naegeli*). Beim Kind III (Blutgruppe II) wurden in extremis ca. 200 ccm Blut von einem Assistenten ebenfalls der Blutgruppe II transfundiert, worauf eine starke Hämolyse und Exitus nach 6 Stunden eintrat.

Pathologisch-anatomischer Befund: In allen drei Fällen bestand eine starke Verfettung der Organe (Tigerung des Herzens, zentrale Leberverfettung). Die Hämosiderosis war in der Leber immer positiv, weniger in den anderen Organen. Abgesehen von Hämolymphtdrüsen nirgends pathologische Blutbildungsherde. Das Knochenmark auch der kurzen Knochen bestand vorwiegend aus Fettgewebe, worin Blutbildungsherde eingestreut waren. Im Ausstrich vorwiegend neutrophile Myelozyten, Normo- und im Falle II auch Megaloblasten. Auffallend wenig Megacaryozyten. Die Hautpigmentierung ist durch Melaninen bedingt. Abgesehen von der Hypoplasie der Hoden und der Atrophie der Thymus waren die Drüsen innerer Sekretion normal.

Differentialdiagnose.

Angesichts der außerordentlichen Seltenheit der echten *Anaemia perniciosa* im Kindesalter (*Naegeli* sah erst zwei Fälle unterhalb des zehnten Lebensjahres, *Schaumann* von 520 ebenfalls nur zwei) müssen wir sehr kritisch sein bei der Beantwortung der Frage, ob in den beschriebenen drei Fällen wirklich eine echte p.A. vorliegt. Der tödliche Verlauf zweimal nach einer für die p.A. so typischen Remission, das Fehlen einer exogenen Ursache, der Befund an den Erythrozyten (hoher F.I., großes Volumen, Mikro-, Makro-, Megalo- und Poikilozyten, ab und zu Erythroblasten), die Verminderung der Weißen und der Plättchen und der pathologisch-anatomische Befund sind in ihrer Gesamtheit so charakteristische, bei keiner anderen Anämie vorkommende Symptome, daß wir entweder eine echte Perniziosa oder eine neue noch unbekannt konstitutionelle Anämie annehmen müssen.

Gewiß fehlen in unseren Fällen einige Symptome, die man regelmäßig bei der p.A. Erwachsener findet: die dunkelgelbe Farbe und der erhöhte Bilirubingehalt des Serums, die vermehrte Urobilinogenausscheidung im Urin und die Milzvergrößerung. Es sind dies lauter Symptome, die mit einem ver-

mehrten Erythrozytenzerfall zusammenhängen. In unseren Fällen tritt also die Hämolyse, der erythrotoxische Faktor gegenüber dem myelotoxischen zurück¹⁾. Auch das gelbe Knochenmark mit den relativ spärlichen Blutbildungsherden ist ein für die p.A. ungewöhnlicher Befund und zeigt, daß die Knochenmarkschädigung einen ganz ungewöhnlich hohen Grad erreicht hat.

Nach *Morawitz* müßten wir unsere Fälle von der Biermer'schen Anämie, die er zu den hämolytischen, durch vermehrten Blutverbrauch entstandenen Anämien rechnet, abtrennen und in die Gruppe der hypoplastischen, durch verminderte Blutbildung entstandenen Anämien plazieren. Es käme hier nur die *aplastische oder aregeneratorische Anämie* in Betracht, eine Diagnose, die wir ablehnen müssen, weil sowohl im Blute (Polychromasie, Erythroblasten usw.) als auch im Knochenmark (viele Myelozyten, Normo- und sogar Megaloblasten) einwandfreie Zeichen einer Blutregeneration vorhanden sind. Ferner trat in Fall II und III eine Remission ein, was bei der aregeneratorischen Anämie nicht vorkommen soll, und schließlich ist nach *Naegeli* und anderen die aregeneratorische Anämie nicht eine Krankheit an sich, sondern nur eine biologische Variante verschiedener Anämien, besonders der p.A., bei der man gelegentlich auch gelbes Knochenmark findet. Unsere Fälle unterstützen vielmehr die Auffassung *Naegelis*, daß für die Entstehung des perniziösen Blutbildes die Änderung der Erythropoiese viel charakteristischer sei als die auch sonst (hämolytische familiäre Anämie) vorkommende Hämolyse. Ja noch mehr, sie beweisen, daß ein typisches perniziöses Blutbild ohne pathologisch vermehrte Hämolyse sich ausbilden kann.

Auch die nur geringfügige Verminderung der Monozyten, welche nach *Naegeli* bei der p.A. Erwachsener fast oder ganz fehlen, paßt nicht in das Bild der gewöhnlichen p.A.; jedoch geben *Strauß* und *Rohnstein* an, daß sie Fälle von p.A. mit 13% Monozyten gesehen haben.

Zu allererst dachten wir wegen der auffälligen und frühzeitigen hämorrhagischen Diathese an eine aplastische Anämie

¹⁾ Allgemein wird angenommen, daß die Hämosiderosis der Organe durch den vermehrten Blutzerfall zustande komme. In unseren Fällen, wo die Hämolyse kaum vermehrt gewesen sein muß, ist die Siderosis trotzdem recht ausgesprochen. Um sie zu erklären, müssen wir annehmen, daß die in normaler Menge zerfallenden Erythrozyten durch die minderwertigen Blutbildungsorgane mangelhaft verarbeitet werden.

als letzten Akt einer *essentiellen Thrombopenie*¹⁾. Letztere aber kommt familiär nicht vor, ferner macht sie keine so tiefgreifenden Veränderungen der Erythropoiese. Von den familiären Formen der hämorrhagischen Diathese können wir sowohl die *Hämophilie* (Gerinnungszeit normal) als auch die noch umstrittene *Glanzmännische Thrombasthenie* (Plättchen andauernd vermindert, letaler Verlauf usw.) ablehnen. Die *familiäre hämolytische Anämie* kommt von vornherein nicht in Betracht, weil alle Zeichen gesteigerter Hämolyse fehlen und die osmotische Resistenz der Roten normal, ja sogar etwas gesteigert ist.

Es kann sich also in unseren Fällen nur um eine atypische p.A. handeln, bei der die erythrotoxische Komponente (Hämolyse) gegen die myelotoxische sehr stark zurücktritt. Oder wir müssen mit Naegeli, der einen unserer Fälle kurz im Konzilium sah, eine neue, noch nicht beschriebene, rein konstitutionell bedingte, perniziosaartige Anämie (Jahreskurse für ärztliche Fortbildung 1926, Heft 3, Seite 32) annehmen.

Perniziosaartige Anämien im Kindesalter.

Es ist schon lange bekannt, daß im Kindesalter Anämien mit perniziösem Blutbild vorkommen, die nicht perniziös verlaufen, sondern glatt ausheilen können. Man denkt dabei meist nur an die *Anaemia pseudoleucaemica infantum* mit der mächtigen Milz- und Leberschwellung, der starken Leukozytose, den massenhaften kernhaltigen Erythrozyten und den normalen Plättchenzahlen, eine Anämie, welche eigentlich nur den Rückfall der Erythropoiese in embryonale Bahnen mit der Perniziosa gemeinsam hat. Auch die Fälle von alimentärer Anämie mit hyperchromen Erythrozyten, die *Kleinschmidt* bei Säuglingen mit Milztumor und Rachitis beobachtete, sind wohl rudimentäre Fälle von *Anaemia pseudoleucaemica infantum* und zeigen nur, wie leicht die embryonale Erythropoiese sich beim Kleinkinde einstellt. Weniger bekannt ist, daß auch bei älteren Kindern Anämien mit einem durchaus perniziösen Blutbild (Megalozytose, spärliche Erythroblasten, Leukopenie) vorkommen; aber nicht immer letal verlaufen.

Holtz sah bei einem 12jährigen Mädchen mit schwerem **Herterschem Infantilismus** ein typisch perniziöses Blutbild, aber nur so lange (zirka

¹⁾ Beim Kinde III war bei der ersten Untersuchung 26 Monate vor dem Tode die Erythropoiese nur wenig, die Thrombozytopoiese dagegen schon schwer geschädigt, so daß man ohne Kenntnis des Schicksales der zwei älteren Brüder eine essentielle Thrombopenie hätte diagnostizieren müssen.

3 Monate), als der Allgemeinzustand schwer darniederlag (Hämoglobin 8 Sahli, Rote 0,554 Millionen, Weiße 2800, wochenlanges intermittierendes Fieber). Wie mit einémal das Allgemeinbefinden sich besserte, stellte sich eine lebhafte Blutregeneration ein, und bald war aus dem perniziösähnlichen Blutbild wieder dasjenige einer einfachen sekundären Anämie mit niedrigem F.I. geworden. Die Haut des Patienten war auffallend stark pigmentiert.

In einem andern von *Vischer* beschriebenen Falle fand sich neben dem Bild des Herterschen Infantilismus eine perniziösähnliche Anämie (Hämoglobin 8—10 Sahli, Rote 0,55 Millionen, Weiße 4200). Die Autopsie (*Hedinger*) ergab den für p.A. typischen Befund: Verfettung, Hämosiderosis, himbeergeleecartiges Mark.

Zu diesen zwei aus der *Feerschen* Klinik stammenden Fällen von Pseudoperniziösia möchte ich noch folgende zwei hinzufügen.

Fall IV. Dystrophia muscul. progressiva. E. Z., 12 Jahre alt. Nach Angaben des gesetzlichen Vaters soll der leibliche Vater, der Bruder der Mutter (Inzest) gewesen sein. Die Mutter starb, als Patient 1 Jahr alt war, an Tbc.; mehrere ihrer Verwandten sollen auch tbc. sein. Dagegen ist von Muskel- und Nervenkrankheiten nichts zu eruieren. Schon im vierten Lebensjahr fiel auf, daß der Knabe nicht recht gehen konnte. In den folgenden Jahren nahm die Schwäche der Muskulatur immer mehr zu. Auch in der Schule kam er nur mühsam vorwärts.

Status: Gewicht 24,18 (— 9) kg, Länge 120 (— 20) cm, Kopfumfang 48,5 (— 4) cm, Patient kann weder gehen noch stehen, hat Mühe, sich im Bett aufzusetzen.

Haut: Dünn, sukulent, mit starker Venenzeichnung, *auffallend stark pigmentiert*. Besonders auffällig ist die braune Pigmentation des Penis, der Linea alba und des Nagelfalzes, wo die Haut auffallend glatt und dünn ist.

Drüsen nicht vergrößert, Panikulus schlecht entwickelt.

Knochen: Unterkiefer stark vorspringend, untere Thoraxapertur erweitert.

Mund: Gut entwickelte Zähne, Wangenmukosa nicht pigmentiert.

Von der Tyreoidea ist nur der linke Lappen deutlich zu fühlen.

Atmung: Vorwiegend abdominal, Herz und Lungen o. B.

Abdomen etwas über Niveau, Leber und Milz nicht zu fühlen.

Genitalien: Hoden *bohnen* groß, also für das Alter viel zu klein.

Muskulatur: Überall von auffallender Schwäche, Pectoralis major kaum fühlbar, im Gegensatz dazu springen die Deltoidei und die Supraspinati mächtig vor (Pseudohypertrophie). Bizeps und Trizeps atrophisch, Vorderarmmuskulatur ordentlich entwickelt. Beim Stehversuch starke Lordose, die durch die hypertrophische Glutei noch akzentuiert wird. Gastrocnemii stark hypertrophisch.

Fazialis- und Peroneusphänomen negativ. Patellar- und Trizepsreflex negativ, Achillesreflex +, zeitweise ++. Babinski negativ, die große Zehe ist im Liegen meistens dorsal flektiert. Kremaster- und Bauchdeckenreflex negativ.

Sensibilität normal.

Intelligenzprüfung nach Binet: Entspricht derjenigen eines 9—10jährigen.

Urin: Albumen negativ, Zucker negativ, Urobilinogen nur einmal positiv.

Pirquet positiv, Wassermann negativ.

Röntgenaufnahmen: Sella eher klein. Osteoporose mäßigen Grades. In den Handwurzeln erst sieben Knochenkerne, was einem 5—6jährigen entspricht.

Im Stuhle keine Wurmeier.

Tabelle III.

Datum	1926				
	4. VIII.	7. VIII.	12. VIII.	31. IX.	25. IX.
Hämoglobin Sahli	60	57	65	81	80
Rote in Millionen	3,84 ¹⁾ (?)	2,95	3,32	3,94	4,0 ²⁾
Färbeindex	0,98 (?)	1,21	1,22	1,27	1,25
Blutkörperchenvolumen normal 88 n ³⁾			111 n ³⁾	100 n ³⁾	
Resistenz gegen hypotonische NaCl-Lösung . .		0,44—0,32%			
Leukozyten	4900	5300	4000	8100	10 100
in { Neutrophile ⁴⁾	54	40	44,5	63	54,1
Eosinophile	7 ²⁾ / ₃	7 ²⁾ / ₃	10,5	8,5	8,3
Prozen- { Monozyten ⁵⁾	8 ³⁾ / ₃	6	7	5,5	9,6
Lymphozyten	29 ²⁾ / ₃	45	37	22,5	26,7
Plasmazellen	0	2 ³⁾ / ₃	0	0	1,3
Mastzellen	0	2 ³⁾ / ₃	1,0	0,5	
Plättchen			450 000		
Gerinnungszeit (Bürker) .			5'		
Blutungszeit (Duke) . . .			3'		
Retraktion des Gerinnsels			prompt		
Körpergewicht (kg)	24,18	25		26,5	29,0
Blutzucker (mg-%)			141	108	
Serum { Eiweiß (%)	7,57	7,63			
	Chloride (mg-%)	585			
	Kalzium (mg-%)	10,5	9,9		
	Phosphate (mg-%)	4,32	4,54		
	Bilirubin (nach Herzfeld) (mg-%)		9,3		

Auf Sonnenbäder wird die Haut viel rascher und intensiver pigmentiert als bei den andern Kindern auf derselben Veranda. Patient gedieh in der Freiluftbehandlung des Spitals sehr gut, nahm von 24,18 auf 30,4 kg zu (in 3 Monaten). Die statischen Funktionen blieben aber unverändert.

Fall V. Paroxysmale Hämoglobinurie. P. Z., 3jährig, kommt ins Spital wegen einer zum erstenmal auftretenden, starken Hämoglobinurie, die am Tage nach einer Fahrt im offenen Auto im Februar, wobei der Knabe stark fror, auftrat. Der Urin war 4 Tage (16.—19. 2.) lang dunkelrot lackfarben, mit einigen Leukozyten und granulierten Zylindern, aber keine Erythrozyten

¹⁾ Makro-, Mikro- und Orthochromatische Megalozyten, Basophile Punktierung, Jollykörperchen.

²⁾ Nur noch mäßige Anisozytose.

³⁾ Viskosimetrisch bestimmt.

⁴⁾ Stark segmentiert.

⁵⁾ Zuerst auffällig granuliert.

im Sediment. Das Serum war am 20. 2. noch deutlich hämolytisch, am 25. 2. nicht mehr, die Skleren in den ersten Tagen subikterisch. Die Haut ist stark pigmentiert, und zwar besonders stark am Halse, in den Achselhöhlen, an den Fingerspitzen und an den Genitalien. Körperbau eher grazil, Milz während des ganzen Spitalaufenthaltes nicht palpabel. Pirquet negativ, Wassermann auch bei den Eltern und der 2jährigen Schwester negativ.

Der Donath-Landsteinersche Hämolyseversuch ergibt, daß sowohl das Serum des Patienten als auch dasjenige der ebenfalls stark pigmentierten Mutter und Schwester (alle drei gehören zur Blutgruppe IV) ein Kältehämolysin enthalten, welches nur in Gegenwart von Komplement wirkt. Das Serum des zur Blutgruppe II gehörenden Vaters enthält kein Kältehämolysin. Durch kalte Fußbäder gelang es uns bei dem Knaben, eine nur chemisch nachweisbare Hämoglobinurie zu erzeugen. Wir führen diesen Fall an, weil während der Rekonvaleszenz eine pleiochrome Erythropoiese sich einstellte.

Tabelle IV.

Datum	1927			
	21. II.	28. II.	2. III.	12. III.
Hämoglobin Sahli	55	65	65	65
Rote (in Millionen)	3,49	3,4 ¹⁾	3,7	4,78 ²⁾
Färbeindex	0,99	1,20	1,10	0,93
Leukozyten	11 300	10 000	9000	12 900
Resistenz der Roten gegen hypotonische NaCl-Lösungen	0,44—0,36 ‰			

In allen vier Fällen also ein mehr oder weniger ausgesprochenes perniziosaartiges Blutbild, als „zufälliger Nebentbefund“ von Erkrankungen, die an und für sich mit p.A. nichts zu tun haben: zweimal eine chronische Verdauungsinsuffizienz (*Hörter*), einmal eine schwere progrediente Muskeldystrophie, einmal eine familiäre Hämoglobinurie, also lauter auf einer konstitutionellen Minderwertigkeit beruhende Leiden.

Konstitution und perniziöses Blutbild.

Haben die beschriebenen sieben Fälle mit so verschiedenartigen Erkrankungen irgend etwas Gemeinsames, was die gleichartige, perniziosaartige Blutreaktion erklären könnte? Exogene Ursachen, wie Lues, Würmer usw. kommen gar nicht in Betracht. Dagegen drängen sich die endogenen, konstitutionellen Faktoren mit überzeugender Gewalt auf. Die Grundleiden in den Fällen von *Hotz*, *Vischer*, IV und V sind zweifelsohne Kon-

¹⁾ Starke Anisozytose der gut gefärbten Erythrozyten; intensiv gefärbte Mikro-, große, zum Teil polychromatische, zum Teil orthochromatische Makrozyten (Megalozyten?).

²⁾ Nur noch leichte Anisochromasie.

stitutionskrankheiten. Ferner ist sechsmal eine abnorm starke Hautpigmentierung verzeichnet, am stärksten bei den letal verlaufenden Fällen I bis III; im Falle *Vischer* fehlen Angaben darüber in der Krankengeschichte. Viermal bestand eine Mikrocephalie, viermal (von fünf Knaben) eine Hypoplasie der Hoden, in den drei daraufhin untersuchten Fällen ein starkes Zurückbleiben der Verknöcherung der Handwurzel (II, III und IV). In den Fällen I bis III ist das konstitutionelle Moment ganz offensichtlich: Das familiäre Vorkommen, das Einsetzen der Anämie zu einer bestimmten Periode der Entwicklung, ferner die stereotyp auftretenden hochgradigen Abnormitäten im Körperbau. Wir können nicht anders als ein *Vitium primae formationis*, eine ererbte Minderwertigkeit der Anlage, also der Konstitution annehmen. Die weitere Annahme liegt auf der Hand, daß auch die *Knochenmarkdysfunktion*, die zum perniziösen Blutbild führt, nur eines den eben erwähnten koordiniertes Minderwertigkeitszeichen ist.

Man hat vielfach die p.A. mit **Störungen der inneren Sekretion** in Beziehung gebracht (*Türk, Schaumann*). In der Tat lenken in unseren Fällen die Hautpigmentierung, die Hyperglykämie in den zwei daraufhin untersuchten Fällen (III und IV), die Hypoplasie der Hoden, die starke Involution der Thymus (Fall II und III) die Aufmerksamkeit auf die endogenen Drüsen, ohne daß wir ein bestimmtes Drüsensystem verantwortlich machen könnten. Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung der Fälle I bis III erwiesen sich Nebennieren, chromaffines System, Pankreas, Epithelkörperchen, Epi- und Hypophyse als normal. Die Schilddrüse war leicht vergrößert, was in der Schweiz fast ubiquitär ist. Einzig die Hoden waren hochgradig hypoplastisch, histologisch aber von normalem Aufbau, und die Thymus im Verhältnis zum nicht sehr reduzierten Ernährungszustand stark involviert.

Schlußsätze.

1. Beschreibung einer familiären, zur Zeit der ersten Streckung (5.—7. Jahr) ausbrechenden, letal verlaufenden, perniziösaartigen Anämie bei drei Brüdern mit Mikrocephalie, guter Intelligenz, intensiv brauner Hautpigmentierung, Hautblutungen, Hypoplasie der Hoden, Strabismus convergens und stark gesteigerten Sehnenreflexen. Bei einem typisch perniziösen Blutbild fehlen alle Zeichen einer gesteigerten Hämolyse.

2. Beschreibung eines Falles von Dystrophia musculorum progressiva, Mikrocephalie, Hautpigmentierung und Hodenhypoplasie mit vorübergehendem, typisch perniziösem Blutbild.

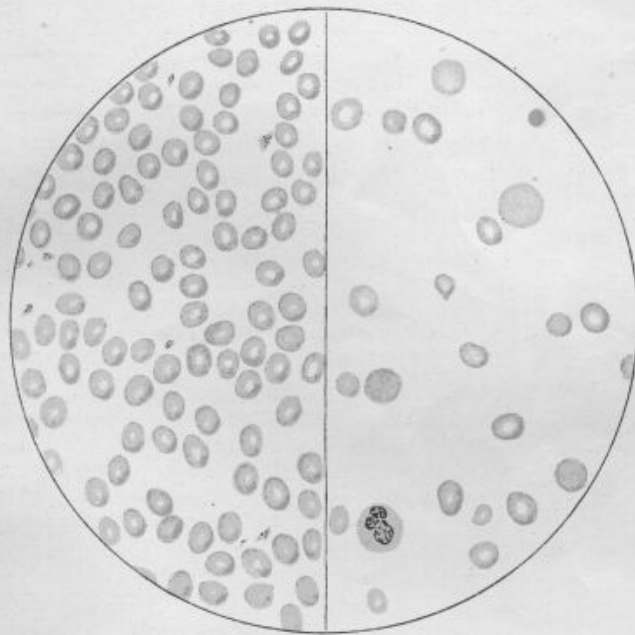
3. Beschreibung eines Falles von familiärer Kältehämo-globinurie mit pleiochromer Blutregeneration.

4. Das perniziöse Blutbild kommt nicht nur beim Kleinkinde (Anaemia pseudoleucaemica infantum), sondern auch im Schulalter und auch hier ohne perniziösen Verlauf vor (Pseudoperniziosa).

5. Alle unsere sieben Fälle mit perniziösem Blutbild zeichnen sich durch eine Reihe von Konstitutionsanomalien aus. Die Knochenmarksdysfunktion, die zum perniziösen Blutbild führt, ist wahrscheinlich auch nur ein Zeichen einer erbten Minderwertigkeit.

Literaturverzeichnis.

- Decastello*, Wiener klin. Wschr. 1923. S. 258. — *Glanzmann*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 88. — *Holz*, ibidem Bd. 105. — *Kleinschmitt*, ibidem Bd. 83. — *Martius* zitiert nach *Naegeli*. — *Meulengracht*, Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 14. S. 256. — *Morawitz*, Handb. d. inn. Med. v. *Mohr* und *Stachelin*. Bd. 4. 2. Aufl. — *Naegeli*, Blutkr. u. Blutdiagnostik. 4. Aufl. — *Neuburger*, D. med. Wschr. 1925. S. 1557. — *Pappenheim*, *Kraus* und *Brugsch*, Spez. Path. Bd. 8. — *Schaumann* und *Salzmann*, Handb. d. Krankheiten d. Blutes usw. herausgeg. v. *Schittenhelm*. Bd. 1. — *Seydenhelm*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh. Bd. 21. — *Sternberg*, Handb. d. spez. pathol. Anatomie v. *Henke* und *Lubarsch*. Bd. 1. S. 38. — *Srauß* und *Rohnstein*, zitiert n. *Schaumann*. — *Türk*, zit. n. *Schaumann*. — *Vischer*, Schweiz. med. Wschr. 1923. S. 1104.



normal

Familiäre infantile
perniciosoartige Anämie

Fanconi

Verlag von S. Karger, Berlin