VIII.

Ueber malignes Lymphom.*) (Recurrirendes Fieber, Secundärinfection; Tuberculose.)

Von

Dr. F. Fischer

I. Assistent der chirurg. Klinik und Privatdocent.

(Mit 1 Abbildung und Tafel I.)

Die Erkrankung der Lymphdrüsen, das maligne Lymphom, ist nicht ausschliesslich dem Forschungsgebiete der Chirurgie zugewiesen, es steht das maligne Lymphom auf dem Grenzgebiete, da wo die innere Klinik mit der chirurgischen sich berührt, und nur durch das Zusammenwirken der beiden Disciplinen ist unsere Kenntniss über diese Krankheit vielfach erweitert und geläutert worden, wenn auch noch manches Räthsel zu lösen, noch manche Controverse hier zu schlichten bleibt. —

Die Beobachtungen, welche ich bei Kranken, die an malignem Lymphom litten, in der Strassburger chirurgischen Klinik anstellen konnte, bewegen sich ebenfalls auf diesem Grenzgebiete — ich kann hier keinen Bericht über grossartige Operationen und deren Erfolg geben —, und bin ich mir wohl bewusst, dass ich bei den Untersuchungen mehrfach die engen Grenzen der chirurgischen Klinik überschritten, dass ich Untersuchungen angestellt habe, wie sie gewöhnlich in der inneren Klinik ausgeführt werden. Ich fühlte mich aber doch zu solchen Untersuchungen berechtigt, vor Allem deshalb, weil meine Erfahrungen über das maligne Lymphom zum grössten Theil durch die Untersuchungen von Chirurgen herrühren, und eine Behandlung, die, wenn auch nicht stets von Erfolg gekrönt, wieder von Chirurgen vorgeschlagen ist, ich meine die von Billroth¹⁾**) eingeführte Arsenikbehandlung.

*) Nach einem Vortrage, gehalten im naturwissenschaftlich-medicinischen Verein zu Strassburg i. E.

**) Die kleinen Zahlen beziehen sich auf das Literaturverzeichniss am Schluss der Arbeit.

Die Stellung, welche man dem malignen Lymphom in der pathologischen Anatomie gegeben hat, ist auch bisher noch keine fest präcisirte. Durch die Entdeckung der Leukämie von Virchow²⁾ im Jahre 1845 wurde die bei dieser Krankheit vorkommende Vergrösserung der Lymphdrüsen als bedingt durch eine Erkrankung des Blutes erkannt. Schon zwölf Jahre vorher hatte Hodgkin³⁾ eine Reihe von Krankheitsfällen veröffentlicht, bei welchen er eine allgemeine Vergrösserung der Lymphdrüsen beobachtet hatte; über die Krankheit selbst aber sprach sich Hodgkin nicht klar aus und sind auch die von ihm beschriebenen Fälle nicht völlig einwurfsfrei, da er keine scharfe Trennung von Tuberculose, Carcinom und Hypertrophie der Drüsen machte, und ist es deshalb auch nicht befremdend, dass anfänglich diesen Beobachtungen wenig Gewicht beigelegt wurde.

Es ist selbstverständlich hier nicht der Ort, im Detail auf die geschichtliche Entwicklung der Leukämie und des malignen Lymphoms, der Pseudoleukämie, näher einzugehen, nur an das sei noch erinnert, dass Bonfils⁴⁾ im Jahre 1856 einen Fall beschrieb, in welchem er eine Vergrösserung der peripheren und inneren Lymphdrüsen beobachtete, ohne dass eine leukämische Beschaffenheit des Blutes vorhanden war. In Deutschland war es Wunderlich,⁵⁾ der unter dem Namen der „progressiven multiplen Drüsenhypertrophie“ Fälle von enormer Anschwellung der Lymphdrüsen mit gleichzeitigem Vorkommen von lymphatischen Tumoren in inneren Organen mittheilte, bei welchen ebenfalls eine Vermehrung der weissen Blutkörperchen im Blute fehlte. Diesen Beobachtungen folgte eine grosse Zahl von anderen, so dass es mir fast unmöglich erscheint, die Literatur, die sich über das maligne Lymphom angesammelt hat, völlig zu beherrschen. In Frankreich beschäftigte sich vor Allem Trousseau⁶⁾, in England Wilks⁷⁾ mit dieser Krankheit. Wie wenig man diese Erkrankung der Lymphdrüsen als eine einheitliche auffasste, beweisen am besten die verschiedenen Bezeichnungen, die man für dieselbe vorgeschlagen hat; so nannte sie Wilks⁷⁾ Hodgkin zu Ehren die Hodgkin'sche Krankheit, Trousseau⁶⁾ schlug den Namen Adenie, Cohnheim⁸⁾ Pseudoleukämie, Billroth und Winiwarter⁹⁾ malignes Lymphom, Virchow¹⁰⁾ Lymphosarkom vor. Wir möchten den von Billroth und Winiwarter eingeführten Namen beibehalten, weil durch denselben der klinische Charakter der Erkrankung am besten gekennzeichnet und nichts weiter über die Beschaffenheit der Tumoren gesagt ist, als dass unsere Therapie gegen dieselben ziemlich machtlos ist. —

Es ist wohl gerade die von Billroth vorgeschlagene Arsenik-

behandlung, welche die Kranken mit malignem Lymphom mehr der inneren Klinik zugeführt hat, da ja die Exstirpation dieser Tumoren meistens wenig Aussicht auf Erfolg verspricht, das Recidiv sehr bald nach der Operation beobachtet wird, wenn auch in der jüngsten Zeit der Exstirpation dieser Tumoren wieder sehr das Wort geredet wurde; wenigstens hat Humbert¹¹⁾ in der Pariser chirurgischen Gesellschaft die frühzeitige Exstirpation der befallenen Lymphdrüsen, bevor die Generalisation der Tumoren eingetreten ist, warm empfohlen, und will Humbert auch gute Resultate von seinen Operationen beobachtet haben.

Erst in der Mitte der 80er Jahre hat man bei dem malignen Lymphom ein wichtiges, zuweilen vorkommendes Symptom beobachtet, das sogenannte recurrirende Fieber, das chronische Rückfallfieber. In Deutschland hat Pel¹²⁾ im Jahre 1885 einen derartigen Fall publicirt; von dieser Zeit ab sind eine Reihe ähnlicher Beobachtungen in der Literatur niedergelegt; so ist besonders von Ebstein¹³⁾ ein Fall genauer beobachtet und beschrieben worden, weitere Fälle sind von Renvers¹⁴⁾, Hauser¹⁵⁾, Völkers¹⁶⁾, Klein¹⁷⁾, Barbock¹⁸⁾, Kast¹⁹⁾ mitgetheilt; in England scheint die Erkrankung der Drüsen mit der genannten Complication, mit dem Rückfallfieber, häufiger vorzukommen; es sind von Muchinson²⁰⁾ und Gowers²¹⁾ mehrere Fälle der Art mitgetheilt. — Auch wir haben in der Strassburger chirurgischen Klinik einen Fall von malignem Lymphom mit häufigen Fieberanfällen zu beobachten Gelegenheit gehabt und glaube ich, dass es sich verlohnt, die Resultate, zu welchen wir bei der Untersuchung des Falles, besonders über das Fieber, gekommen sind, mitzutheilen.

Es handelte sich in dem Falle um einen 34jährigen Italiener, der schon längere Zeit in Deutschland lebte. Die Anamnese des Kranken ist ausserordentlich kurz: er stammte aus gesunder Familie und war bis zu Anfang des Jahres 1889 stets gesund gewesen. Zu dieser Zeit bemerkte er, ohne dass ein Grund dafür angegeben werden konnte, eine Schwellung an der rechten Seite des Halses, die allmählich an Grösse zunahm, seit April 1889 trat ein schnelleres Wachsthum der Geschwulst ein. Von dieser Zeit ab constatirte er auch eine Schwellung in der rechten Achselhöhle und an der linken Seite des Halses. Die Beschwerden, welche den Kranken in die Klinik führten, waren schnell zunehmende Schwäche, Appetitlosigkeit und Behinderung in der Bewegung des Kopfes und des rechten Armes. — Ueber vorausgegangenes Fieber konnte der Kranke keinerlei Angaben machen, besonders betonen möchte ich noch, dass er nicht an Malaria gelitten hat. — Der Mann war ein sehr anämisch aussehender Mensch von schlaffer Musculatur. Besonders in die Augen fallend war eine Geschwulst zur rechten Seite des Halses, die vom Unter-

kiefer bis zur Clavicula reichte, die Mitte des Halses etwas überschritt und bis zur Nackengegend sich erstreckte. Der Tumor bot ein höckeriges Aussehen dar, die Haut über demselben war normal; wie die Palpation lehrte, bestand die Geschwulst aus einer Reihe von wallnussgrossen Lymphdrüsen, die sich leicht gegen einander verschieben liessen; Druck auf dieselben war nicht schmerzhaft. In der Achselhöhle rechts sind ähnliche Tumormassen, ebensolche befinden sich am linken Unterkieferwinkel; die linke Achselhöhle war frei von Tumoren (s. Photographie). — Die

Untersuchung der Brust- und Bauchorgane ergab normale Verhältnisse, vor Allem bestand keine Vergrösserung der Milz und der Leber. Die Blutuntersuchung zeigte, dass keine Vermehrung der weissen Blutkörperchen bestand. Bei der Zählung der rothen und weissen Blutkörperchen mit dem Zeiss-Thoma'schen Apparate wurden folgende Zahlen gefunden: 5,182,000 rothe, 8650 weisse Blutkörperchen; bei einer später im Januar 1891 vorgenommenen Zählung 4,950,000 rothe, 9200 weisse Blut-

körperchen, im Februar 4,930,000 rothe und 9100 weisse Blutkörperchen in 1 Cmm. Blut, sicherlich also keine Vermehrung der weissen Blutkörperchen. Im Urin kein Eiweiss.

Aus der Krankengeschichte des Patienten, der vom 26. Mai 1889 bis 4. Juni 1890 in der Klinik beobachtet wurde, sei Folgendes, ausser den noch näher zu besprechenden Fieberanfällen, hervorgehoben. Während der ersten Monate der Behandlung schien Patient sich bei einer Arsenikcur etwas zu erholen; das Arsenik wurde in der Form der Sol. arsen. Fowleri innerlich und subcutan in der bekannten Weise gegeben. Arsenikinjectionen in die Drüsen selbst wurden nicht gemacht. Trotz der längere Zeit fortgesetzten Arsenikcur, welche der Kranke eine Zeit lang sehr gut vertrug, war schon Ende September ein Wachsthum der Tumoren zu beiden Seiten des Halses zu constatiren, besonders auf der linken Seite des Halses hatten sich die Drüsen sehr vergrössert; auch in der linken Achselhöhle war jetzt eine Anschwellung der Lymphdrüsen nachweisbar. — Von Ende November an stellte sich bei dem Kranken, der seit September fast stets zu Bette lag — nur in den fieberfreien Intervallen stand er für einige Stunden des Tages auf —, eine Erschwerung der Athmung mit viel Husten und Auswurf ein; es entwickelten sich die bekannten Symptome der Bronchostenose und des Mediastinaltumors links, welche auch bei der Section bestätigt wurden. Von Ende Februar konnte Patient die Rückenlage nicht mehr einnehmen, da sich dann sofort Dyspnoe und Hustenreiz einstellte, der Kranke sass meist aufrecht, etwas vornübergebeugt da. Der Auswurf wurde sehr reichlich, Patient entleerte pro Tag 120—160 Ccm. eines katarrhalischen Sputum, dem zuweilen, besonders in der letzten Zeit, etwas Blut beigemischt war. Die recht häufig vorgenommene Untersuchung des Sputum auf Tuberkelbacillen ergab stets ein negatives Resultat, wohl aber waren in dem Sputum sehr reichlich Leukocyten nachweisbar; mit Alauncarmin liess sich in diesen ein deutlicher Kern nachweisen, und erinnerten die Leukocyten sehr an die später in den Alveolen der Lunge gefundenen gefärbten Leukocyten; elastische Fasern habe ich niemals in dem Auswurfe finden können. Das Allgemeinbefinden des Kranken verschlechterte sich mehr und mehr, von Anfang März ab trat ein schneller Verfall der Kräfte ein. Dyspnoe und Cyanose nahmen zu, es entwickelte sich ein Erguss in den linken Pleurasack, der, ohne dem Kranken Erleichterung zu verschaffen, mehrfach punctirt wurde. Unter zunehmendem Marasmus, Oedem der Knöchel, des linken Vorderarmes und Handrückens erfolgte der Exitus am 4. Juni 1890.

Ueber die Blutuntersuchung, die recht häufig vorgenommen wurde, ist noch nachzutragen, dass bei frischen und gefärbten Präparaten stets ein normales Verhalten der rothen Blutkörperchen gefunden wurde, niemals eine Vermehrung der weissen. Im späteren Verlaufe der Krankheit waren die rothen Blutkörperchen etwas blass, sonst aber in ihrer Form gut erhalten, die weissen hatten später ungleiche Grösse und waren zum Theil etwas granulirt. Einschlüsse von Mikroorganismen in den Blutkörperchen habe ich nie gesehen; ebensowenig konnte eine Verminderung der rothen Blutkörperchen, wie sie Geigel fand, constatirt werden.

Bei der Section, die von Herrn Prof. von Recklinghausen gemacht wurde, wurde ein typisches malignes Lymphom gefunden mit Metastasen in der Lunge, Mediastinum anticum und posticum, der Milz und dem Knochenmark. Die Mesenterialdrüsen, Darm, Leber und Niere waren frei von Metastasen. Besonders hervorzuheben ist, dass in keiner der Drüsen oder in einem anderen Organe irgend etwas von Verkäsung oder Nekrose gefunden wurde.

Wir hatten also in unserem Falle ein typisches malignes Lymphom vor uns, mit Metastasen in Lungen, Milz und Knochenmark. Von den vergrösserten Drüsen ist noch zu bemerken, dass die schon längere Zeit bestehenden, die an der rechten Seite des Halses und in der rechten Achselhöhle derb und fest, dass die später ergriffenen Lymphdrüsen weicher und flüssigkeitsreicher waren. Es beweist also auch dieser Fall wieder, dass die scharfe Trennung in eine harte und weiche Form des malignen Lymphom, wie sie von Langhans²²⁾ und vielen Anderen beschrieben ist, nicht besteht, dass beide Formen gleichmässig neben einander vorkommen können. —

Von der mikroskopischen Untersuchung der vergrösserten Drüsen ist hier zu erwähnen, dass ich in denselben nichts von Riesenzellen oder epitheloiden Zellen, und nichts von nekrotischen Processen habe finden können; nichts war vorhanden, was auf Tuberculose hätte hindeuten können. An den Gefässen innerhalb der Drüsen erschien die Muscularis etwas dicker als normal, längs der Gefässe waren hyaline Veränderungen nur in sehr geringem Grade zu finden, nur eben angedeutet. Kerntheilungsfiguren sind nur ausserordentlich wenig in den Zellen der Drüsen zu finden. —

Die bacteriologische Untersuchung der Lymphdrüsen, Färbungen nach Gram und Weigert, blieb resultatlos; ich fand auch intensiv gefärbte Körnchen, welche bei schwacher Vergrösserung als Kokken imponiren konnten, die aber, wie dies schon Kutzner²³⁾ in seiner Dissertation hervorhebt, bei stärkerer Vergrösserung und bei genauem Zusehen sich als „grobkörniger Inhalt von grösseren Zellen, wohl Mastzellen“ herausstellten. — Das Suchen nach Tuberkelbacillen war ein völlig resultatloses.

Bei der Untersuchung der Lungen wurden in diesen charakteristische Tumormassen nachgewiesen, die um die Bronchien herum gewuchert waren. Zwischen dem Epithel der Bronchiolen und der Alveolen konnte ich Rundzellen nachweisen, die ich als lymphoide, als Tumorzellen ansprechen möchte, da sie in directem Zusammenhang mit den Tumormassen standen; in den Alveolen selbst fand ich grössere Mengen von diesen Rundzellen, die ebenso, wie die im Aus-

wurfe vorher beschriebenen Zellen, einen deutlich gefärbten Kern, wenig Protoplasma nachweisen liessen und auch dieselbe Grösse hatten, wie die Zellen des Auswurfes; ich glaube deshalb annehmen zu können, dass die intra vitam im Auswurfe gefundenen Zellen aus den Alveolen stammen, dass die Tumormassen in die Alveolen durchgewuchert sind.

Doch kommen wir endlich zu den Fieberanfällen, welche wir bei unserem Kranken beobachten konnten. Der Mann war 314 Tage lang in der Klinik, während dieser Zeit sind 10 Fieberanfälle, die 10—21 Tage lang dauerten, beobachtet worden; die fieberfreien Intervalle waren von 9—21 tägiger Dauer; in der letzten Zeit der Beobachtung waren die Anfälle nicht mehr so charakteristisch, wie in der ersten Zeit. Trotzdem wir uns häufig bei dem Kranken nach vorausgegangenem Fieber erkundigten, konnten wir niemals Angaben von demselben erhalten, die auf Fieberanfälle vor der Aufnahme in die Klinik zu beziehen waren; es hat dies wohl darin seinen Grund, dass das Fieber, wie wir es oft in der Klinik beobachten konnten, ohne jeden Vorläufer, wie Frost, Schweisssecretion oder Unbehagen u. s. w., ganz allmählich sich einstellte. Die Temperatur stieg auch bei unserem Kranken, wie die meisten Autoren es angeben, staffelförmig in die Höhe, es bestand dann verschieden lange Zeit ein continuirliches Fieber, oft sogar mit sehr geringen Morgenremissionen; während der Fieberanfälle war das Sensorium völlig frei, die Appetitlosigkeit, die schon in der späteren fieberfreien Zeit vorhanden, steigerte sich noch. Die Temperatur ging in keinem der beobachteten Fälle über 40° (in anderen Fällen sind Temperaturen von 40,5 bis 41,5 beobachtet worden). Sehr oft war der Abfall der Temperatur ein kritischer, nach diesem Abfallen blieb dann die Temperatur für verschieden lange Zeit normal (s. Taf. I). — Während des Fiebers wurde an den vergrösserten Lymphdrüsen nichts Abnormes bemerkt, niemals haben wir eine auffallende Schwellung oder Veränderung in der Consistenz der Drüsen beobachten können, wie dies von Pel¹²⁾, Klein¹⁷⁾, Muchinson²⁶⁾ so besonders betont wird. Erscheinungen von Seiten des Digestions- und Respirationstractus, welche in Beziehung zu dem Fieber gesetzt werden konnten, haben wir nicht gesehen; die Milz war während der Anfälle nicht nachweisbar vergrössert, nicht druckempfindlich. Ich hebe dies besonders noch hervor, weil Ebstein¹³⁾ in seinem Falle eine Vergrösserung der Milz bei jedem Fieberanfall nachweisen konnte. Auch ist das Fieber nicht in Beziehung mit dem Arsenikgebrauche zu bringen. Winiwarter⁹⁾ macht in seiner Arbeit auf das Auftreten von Fieber

nach Arsenikbehandlung aufmerksam; wir haben während der Monate September und October das Arsenik ausgesetzt, und doch wurden die Fieberanfälle beobachtet.

Die bisherigen Publicationen über das sogenannte recurrirende Fieber bei malignem Lymphom, bei der Pseudoleukämie, haben keine directe Ursache für das periodisch auftretende Fieber ergeben; es wurde das Fieber erklärt als ein Befund bei Infectiouskrankheiten, „als eine besonders infectiöse Form der Pseudoleukämie“ wie Pel¹²⁾ sich ausdrückt. Man glaubte sich zu dieser Annahme berechtigt, da ja Cohnheim⁴⁾ die Pseudoleukämie als Infectiouskrankheit auffassen will, wenn auch der specifische Erreger dieser Krankheit bisher noch nicht gefunden ist; denn die Beobachtungen von italienischen Forschern, von Maffucci²⁴⁾, der in den Lymphdrüsentumoren Kettenkokken, von Majocchi und Picchini²⁵⁾, die Staphylokokken fanden, sind doch wohl nicht völlig einwurfsfrei. Baumgarten²⁶⁾ sagt in seinem Referate über diese Arbeiten ausdrücklich, dass nach seiner Ansicht die genannten Kokken nicht im Stande sein könnten, heteroplastische Processe zu erzeugen, und wird auch dieser Kokkenbefund wohl mit Baumgarten als Secundärinfection aufzufassen sein. — Auch der Fall von Roux und Lannois²⁷⁾, der von Manchen zu dem malignen Lymphom, der Pseudoleukämie, gezählt wird, ist, wie diese Autoren selbst sagen, zu der sogenannten infectiösen Adenitis zu stellen. Die Untersuchung der Drüsen, der Lungen, Nieren u. s. w. lehrte, dass es sich wohl um eine infectiöse Krankheit handelte, um eine richtige Pyämie, und ist es doch wohl noch sehr fraglich, ob die von Barth²⁸⁾ aufgestellte Form der Adénie infectieuse mit dem malignen Lymphom irgend etwas Gemeinsames hat. — Ebstein¹³⁾ will aus dem Symptom des recurrirenden Fiebers eine ganz besondere Form der Pseudoleukämie aufstellen und schliesst sich der Eintheilung von Gowers²¹⁾ an, der zwei verschiedene Formen des malignen Lymphom unterscheidet, von denen die eine mit dem sogenannten recurrirenden Fieber verläuft, die andere entweder völlig fieberlos oder mit atypischem Fieber verbunden ist. — Von anderen Autoren, so von Barbock¹⁸⁾, Kast¹⁹⁾, auch Puritz²⁹⁾, der zwar nicht über malignes Lymphom, sondern über Sarkom der Leber mit sogenanntem chronischem Rückfallfieber berichtet, wird das Fieber aufgefasst als bedingt durch die Tumormassen selbst; wie man bei schnell wachsendem Sarkom und Carcinom zuweilen Fieber beobachtet, so kann auch bei dem malignen Lymphom das Fieber durch die Tumormassen selbst bedingt sein, „der wechselnde Verlauf des Fiebers wird“ nach Barbock und

Kast¹⁹⁾ „einem schubweisen Wachsthum der lymphatischen Elemente zugeschrieben“; der Organismus soll mit Tumorgewebsmassen gleichsam überschwemmt werden, und diese schubweise Ueberschwemmung soll das Fieber bedingen. —

Bisher ist es nur Hewelke³⁰⁾ und den vorhin genannten italienischen Forschern gelungen, im Blut oder den vergrösserten Lymphdrüsen von Kranken, die an malignem Lymphom litten, Kokken zu finden. Hewelke³⁰⁾, der ebenfalls einen Fall von sogenanntem chronischem Rückfallfieber untersuchte, fand im Fieber und während des fieberfreien Stadiums den *Staphylococcus pyogenes* im Blut, zog aber aus diesem Befunde keine weiteren Schlüsse.

Ich habe nun aus dem Blute und aus dem Lymphdrüsensaft unseres Kranken in den Fieberanfällen zweimal zu verschiedenen Zeiten (im September, zur Zeit als kein Arsenik gegeben wurde, und im December) einen positiven Befund von Mikroorganismen erbringen können. Unter den bekannten Cautelen wurde von dem Kranken Blut abgeimpft, durch Einstich mit der Pravaz'schen Spritze aus den Lymphdrüsen selbst Saft gewonnen; mit beiden wurde Agar, Gelatine und Bouillon geimpft, von Agar und Gelatine Platten gegossen. In den drei genannten Nährböden entwickelte sich jedesmal eine Reincultur von *Staphylococcus*, und zwar war es der hier zu Lande etwas seltener zu beobachtende *Staphylococcus pyogenes aureus*. Mit diesen Staphylokokken habe ich Impfversuche bei Thieren angestellt: für weisse Mäuse, welche in die Rückenhaut und in die Bauchhöhle geimpft wurden, war der Coccus pathogen, die Thiere gingen nach 2 Tagen zu Grunde; aus dem Blute der Thiere liess sich derselbe Coccus wieder cultiviren und auch mikroskopisch in demselben nachweisen. Bei Kaninchen erzeugte der Coccus, in das Auge geimpft, Panophthalmitis, die Thiere magerten etwas ab, erholten sich aber wieder von dem Eingriffe; auch aus dem Bulbus liessen sich dieselben Kokken wieder cultiviren. — Die mit dem Blute und dem Drüsensaft angestellten Versuche während der fieberfreien Periode ergaben in 2 Controlfällen kein positives Resultat, Agar, Gelatine und Bouillon blieben völlig steril.

Wir haben bei der Beschreibung des mikroskopischen Befundes der Lymphdrüsen vorher hervorgehoben, dass trotz aller angewendeten Methoden und Mühe wir keine Mikroorganismen in den Drüsen nachweisen konnten. Wir haben selbstverständlich auch bacteriologische Untersuchungen mit den Drüsen angestellt. 2½ Stunden nach dem Exitus des Kranken konnten wir unter allen aseptischen Cautelen Lymphdrüsen aus der Achselhöhle exstirpiren, sowohl länger

bestehende aus der rechten Achselhöhle, als auch später entwickelte aus der linken, und haben mit diesem Materiale Culturen auf Agar und Gelatine angelegt, die aber sämmtlich steril blieben; ebenso verlief das Thierexperiment resultatlos; es wurden Meerschweinchen und Kaninchen kleine Stücke der Drüsen in die Bauchhöhle implantirt, die Thiere blieben Monate lang am Leben, und als sie nach Verlauf von 4 Monaten getödtet wurden, waren in der Bauchhöhle keine besonderen Veränderungen nachweisbar. — Ich glaube, dass wir dies als einen genügend sicheren Beweis ansehen dürfen, dass in den Drüsen keinerlei Mikroorganismen enthalten waren, vor Allem, dass wir den Tuberkelbacillus ausschliessen dürfen.

Aus den eben angeführten Beobachtungen glaube ich für unseren Fall eine Erklärung für das periodisch auftretende Fieber ableiten zu dürfen, wenn ich mir auch wohl bewusst bin, dass diese Versuche noch viel ausgedehnter und vielfach modificirt hätten angestellt werden können, um als sicherer Beweis für die Erklärung des Fiebers angesprochen zu werden.

Das Fieber ist, meiner Ansicht nach, in unserem Falle als Mischinfection aufzufassen, es ist der Ausdruck einer Secundärinfection. Eine Ansicht, die von Hauser¹⁵⁾ schon für das sogenannte chronische Rückfallfieber ausgesprochen ist, ohne aber dass es diesem Autor gelungen wäre, einen positiven Beweis für seine Ansicht zu erbringen. — Ich glaube mich berechtigt, die Ansicht aufzustellen, dass das Fieber durch den gefundenen *Staphylococcus pyogenes aureus* bedingt war, der ja auch, wie das Experiment lehrte, für das Thier pathogen war, und vor Allem noch deshalb, da während der fieberfreien Intervalle es nicht gelang, aus dem Blute, noch aus dem Drüsensaft eine Cultur der genannten Organismen zu erhalten, da auch die post mortem vorgenommene Untersuchung der Drüsen keinerlei Mikroorganismen bacteriologisch noch mikroskopisch nachwies und bei der Autopsie keine verborgenen Eiterherde im Körper des Kranken gefunden wurden. Weiter möchte ich die Ansicht als nicht bewiesen zurückweisen, dass die Kokken, wie dies Majocchi und Pecchini²⁵⁾ wollen, als Erreger der Krankheit aufzufassen sind. — Als Eingangspforte für die Mikroorganismen in den Körper können wir, da bei dem Kranken intra vitam und auch bei der Autopsie keine besonderen Krankheitsherde gefunden wurden, wohl nur den Mund und den Digestionstractus ansehen; Stätten, die ja, wie bekannt, normaler Weise den *Staphylococcus pyogenes* ausserordentlich häufig aufweisen. Warum das Fieber ein secundäres, periodisch intermittirendes ist, dies zu erklären, ist nicht ganz leicht. Vielleicht handelt es

sich in den fieberfreien Intervallen um eine Immunitätsperiode. Ist ein durch den Staphylococcus bedingter Fieberanfall vorüber, dann tritt, wie nach so vielen Infectionen, eine Immunität ein, aber hier keine dauernde, sondern nur eine temporäre, kurze Zeit anhaltende. Ist diese temporäre Immunität wieder geschwunden, so kann eine neue Infection mit dem Staphylococcus mit Leichtigkeit vor sich gehen. — Ein derartiges Verhalten des Staphylococcus pyogenes ist ja an und für sich keineswegs etwas Merkwürdiges; wissen wir doch von dem Streptococcus pyogenes und erysipelatis, dass derselbe eine kurze, 2 bis 3 Monate dauernde Immunität bedingt. Wir wollen uns aber nicht verhehlen, dass diese Erklärung des intermittirenden Fiebers beim malignen Lymphom, so bestechend sie auch klingen mag, doch sehr noch den Stempel der Hypothese trägt. — Wir kommen also zu dem Schlusse, dass das Fieber bei malignem Lymphom, in unserem Falle, etwas Secundäres ist; es handelt sich nicht, wie Ebstein¹³⁾ und Pel¹²⁾ wollen, um eine besondere Krankheitsgruppe, um eine besonders schwere Form einer Infectionskrankheit.

Der zweite Fall, über welchen ich noch berichten möchte, betrifft einen Knaben im Alter von 6 Jahren, der nur kurze Zeit in der Klinik beobachtet wurde. — Nach der Anamnese soll die Drüsenschwellung, welche sich zu beiden Seiten des Halses befand, nach Typhus entstanden sein, welchen das Kind im December 1890 durchmachte. Das Kind bot das bekannte Bild des weit vorgeschrittenen malignen Lymphoms dar; es bestand hochgradige Blässe des Körpers, Appetitlosigkeit und Apathie. Zu beiden Seiten des Halses waren grosse Drüsenpackete, die Drüsen hatten die Grösse eines Taubeneies bis zu einer Wallnuss, liessen sich leicht von einander isoliren und gegen einander verschieben. Die Consistenz der Drüsen war derb, Druck auf dieselben nicht schmerzhaft. In beiden Achselhöhlen waren wallnussgrosse Drüsenanschwellungen nachweisbar, hier war die Consistenz weicher als die der Drüsen am Halse, sie hatten sich auch später entwickelt. Auf den Lungen waren die Zeichen eines weitverbreiteten Katarrhes nachweisbar, keine besondere Dämpfung, keine besonderen auscultatorischen Phänomene. Die Respiration war etwas beschleunigt, bei leichten Anstrengungen trat Dyspnoe ein. Milz und Leber waren nicht vergrössert, im Abdomen sonst keine Drüsenanschwellungen nachweisbar, nur oberhalb des Lig. Pouparti links war ein kinderfaustgrosser Drüsentumor von harter Beschaffenheit. In dem reichlichen Auswurfe konnten nach längerem Suchen spärliche Tuberkelbacillen nachgewiesen werden. Das Kind klagte spontan über Schmerzen in der linken Tibia und im linken Oberarme, Knochenauftreibung war nicht zu fühlen. Das Blut war etwas blass, wässrig, hatte nur wenig Neigung zum Gerinnen. Die rothen Blutkörperchen hatten normale Gestalt und Grösse, kernhaltige rothe Blutkörperchen habe ich nicht gefunden; die weissen waren an der Zahl nicht vermehrt und boten auch nichts Besonderes dar. Die Zählung mit dem Zeiss-Thoma'schen Apparate ergab in 1 Cmm. 3,300,000 rothe und 7200 weisse Blutkörperchen.

Von besonderem Interesse ist der ausserordentlich geringe Hämoglobingehalt des Blutes. Herr Prof. Hoppe-Seyler hatte die Güte, die Hämoglobinmenge zu bestimmen, und konnte nur 4,87 Proc. Hämoglobin nachweisen. — Im Urin war ausserordentlich viel Urobilin, kein Eiweiss, die Bestimmungen auf Milchsäure u. s. w. sind leider nicht gemacht worden. — Vom 27. Juli 1891 ab war bei dem Kinde die Temperatur etwas erhöht. Das Kind lag völlig apathisch da, schlief viel, die Kräfte verfielen sehr schnell, es traten unstillbare Durchfälle ein, 3 Tage vor dem Exitus konnte an der linken Thoraxseite hinten eine schmale Dämpfungszone nachgewiesen werden.

Bei der Autopsie konnte Herr Prof. v. Recklinghausen folgenden interessanten Befund feststellen: „Die Lungen waren mit zahlreichen weissen Knötchen durchsetzt; in dem linken oberen Lappen war ein kugelförmiger Herd von käsiger Beschaffenheit, in dessen Mitte eine Caverne, der zu dieser Caverne führende Bronchus war stark geröthet, weisse Knötchen auf der Schleimhaut, Ulceration und Durchbruch desselben.“ „Im Jejunum und Ileum waren Ulcerationen, an deren Rändern sich weisse Knötchen befinden, die zu der Ulceration gehörenden Lymphdrüsen zeigen weisse Herde von nicht markiger Beschaffenheit. In der Milz eine Gruppe weisser Knötchen von markiger Beschaffenheit. In der Tibia, Humerus, Femur in der Mitte der Diaphyse weisse, gegen das rothe Mark sich scharf abgrenzende Tumoren.“ Die anatomische Diagnose lautete, um kurz zu sein: „Malignes Lymphom der Cervicaldrüsen, vergrösserte Mediastinaldrüsen, Käseherd in der linken Lunge, Perforation des Bronchus“. Mikroskopisch liessen sich in den Lungen, in den Bronchialdrüsen deutliche Tuberkelbacillen nachweisen, ebenso in den vergrösserten Mesenterialdrüsen.

Die Cervical-, Axillar- und Inguinaldrüsen boten das charakteristische Bild des malignen Lymphoms dar, nirgends habe ich in diesen Drüsenumoren, trotzdem ich recht viele Schnitte untersucht habe, irgend etwas von Nekrose oder Verkäsung nachweisen können, keine Riesenzellen, kurz nichts, was als der Tuberculose verdächtig hätte angesprochen werden können. Bei der Färbung der Lymphdrüsen nach Ehrlich, nach Ziel-Nelsen wurden keine Tuberkelbacillen gefunden, ebensowenig gelang es nach der Gram'schen oder Weigert'schen Methode, andere Mikroorganismen in den Drüsen nachzuweisen.*)

Wir haben also in diesem Falle das interessante Zusammentreffen von malignem Lymphom und Tuberculose vor uns, ein Befund, welcher in der letzten Zeit häufiger constatirt wurde. Es ist auch deshalb das maligne Lymphom in nahe Beziehung zu der Tuberculose gebracht worden; so hat Askanazy³¹⁾ einen Fall von Tuberculose der Lymphdrüsen beschrieben, der unter dem Bilde der fieberhaften Pseudoleukämie verlief; andere Fälle sind von Wätzold³²⁾, Claus³³⁾, Brentano und Tangel³⁴⁾ publicirt worden. Wenn auch die beiden letzten Autoren keinen directen Zusammenhang zwischen

*) Die so wichtige Arbeit von Goldmann, „Beitrag zur Lehre vom malignem Lymphom“. Centralbl. f. allg. Pathologie u. s. w. 1892. S. 665 wurde mir erst, nachdem die mitgetheilten Untersuchungen abgeschlossen waren, bekannt. Ich werde später noch auf diese Arbeit näher einzugehen haben.

Tuberculose und malignem Lymphom haben aufstellen können, so hat es doch den Anschein, dass sie zu der Ansicht neigen, das maligne Lymphom in ursächlichen Zusammenhang mit der Tuberculose zu bringen, wenn sie sagen, „dass gewisse Formen von tuberculöser Drüsenerkrankung unter dem klinischen Bilde einer Pseudoleukämie mit einfacher hyperplastischer Wucherung der Drüsensubstanz, aber ohne Tuberkelbildung verlaufen können“.

Dass in unserem Falle die Drüsentumoren am Halse nichts mit der Tuberculose gemein haben, beweist ausser dem negativen mikroskopischen Befunde noch das Thierexperiment. Von den vergrösserten Drüsen am Halse wurden kleine Stückchen, die 2 Tage vor dem Exitus des Kindes unter den bekannten Cautelen exstirpirt waren, zwei jungen Schweinen in die Bauchhöhle implantirt. Wir wählten diese Thiergattung vor Allem deshalb, weil Schweine besonders zu Lymphdrüsenerkrankungen disponirt sind; wir hatten die Hoffnung, dass die exstirpirten Drüsentumoren wachsen würden, dass wir so malignes Lymphom experimentell erhalten könnten. Wenn auch diese Hoffnung zu Schanden geworden ist, so ist doch das Resultat des Thierexperimentes wichtig genug, um hervorgehoben zu werden. Die Thiere wurden längere Zeit (4 und 5 Monate lang) am Leben erhalten, und trotzdem junge Schweine bei Stallfütterung besonders leicht an Tuberculose erkranken, wie Fröhner und Friedberg³⁵⁾ dies besonders hervorheben, so war bei der nach dieser Zeit vorgenommenen Tödtung der Thiere das Impfresultat ein vollkommen negatives: die Mesenterial- und die anderen Drüsen zeigten absolut keine Vergrösserung, malignes Lymphom hatte sich also nicht gebildet; aber auch von Tuberculose war bei den Thieren nicht das Geringste zu sehen, auch bei der mikroskopischen Untersuchung der Drüsen haben wir nichts, was wir als Tuberculose hätten ansprechen können, gefunden.

Ich lege einen besonderen Werth und Nachdruck auf diesen negativen Befund besonders deshalb, weil trotz der Lungen und Darmtuberculose, an welcher das Kind ja auch gelitten hatte, auch durch das Thierexperiment nachgewiesen wurde, dass die Cervicaldrüsen frei von Tuberculose waren.

Von den exstirpirten Drüsen haben wir auch Culturen auf die bekannten Nährböden angelegt, das Resultat war ebenfalls ein völlig negatives, die Nährböden blieben sämmtlich steril; ebenso blieben die Nährböden steril, die mit intra vitam gewonnenem Blute beschickt waren.

Wir glauben unseren zweiten Fall so deuten zu dürfen, dass zuerst das maligne Lymphom sich ausgebildet hat und erst später sich die Tuberculose der Lunge und des Darms hinzugesellte; dass also

auch in diesem Falle eine Mischinfection vorhanden war, da die Tuberculose sicherlich jüngeren Datums war, als die krankhafte Veränderung in den Lymphdrüsen, und ist es ja auch nicht gerade wunderbar, dass ein schon geschwächter Organismus noch nachträglich von einer anderen Krankheit befallen werden kann.

Literaturverzeichniss.

1. Billroth, Multiple Lymphome. Wiener med. Wochenschr. 1871. Nr. 44. —
2. Virchow, Weisses Blut. Frorieps's Notizen. November 1845. Nr. 780. —
3. Hodgkin, On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. Med. chir. Transact. Bd. XVII. p. 68. 1832. — 4. Bonfils, Réflexions sur un cas d'hypertrophie ganglion. génér. Soc. méd. de Paris 1856. — 5. Wunderlich, Zwei Fälle von progressiven multiplen Lymphdrüsenhypertrophien. Archiv für Heilkunde. Bd. VII. S. 531. — 6. Troussseau, Adénie. Medic. Klinik Hôtel Dieu. Bd. III. S. 449. Uebersetzt von Culmann. — 7. Wilks, Hodgkin's Disease. — Anaemia lymphatica. Guy's Hospit. Rep. 3. ser. Vol. II. 1856. — 8. Cohnheim, Ein Fall von Pseudoleukämie. Virchow's Archiv. Bd. XXXIII. S. 452. — 9. Winiwarter, Ueber das maligne Lymphom und Lymphosarkom mit besonderer Rücksicht auf ihre Behandlung. Langenbeck's Archiv. Bd. XVIII. S. 98. — 10. Virchow, Die krankhaften Geschwülste. Bd. II. S. 728. — 11. Humbert in der Discussion über Reclus' Vortrag. Bull. de la soc. de chirurg. de Paris 1890. Séance du 20. XI. — 12. Pel, Zur Symptomatologie der sogenannten Pseudoleukämie. Berliner klin. Wochenschrift 1885. Nr. 1, und Pseudoleukämie oder chronisches Rückfallfieber? Ebenda 1887. Nr. 35. — 13. Ebstein, Das chronische Rückfallfieber; eine neue Infektionskrankheit. Berliner klin. Wchschr. 1887. Nr. 31 u. 45. — 14. Renvers, Ueber Lymphosarkomatose mit recurrirendem Fieberverlaufe. Deut. med. Wochenschrift 1888. Nr. 37. — 15. Hauser, Ein Fall von „chronischem Rückfallfieber“ (Ebstein). Berliner klin. Wochenschrift 1889. Nr. 31. — 16. Völkers, Ueber Sarkom mit recurrirendem Fieberverlaufe. Ebenda 1889. Nr. 36. — 17. Klein, Ein Fall von Pseudoleukämie nebst Lebercirrhose mit recurrirendem Fieberverlaufe. Ebenda 1890. Nr. 31. — 18. Barbock, Ueber Pseudoleukämie mit recurrirendem Fieberverlaufe. Inaug.-Diss. Kiel 1890. — 19. Kast, Ueber Rückfallfieber mit multipler Sarkombildung und über das Verhalten der Körpertemperatur bei malignen Tumoren im Allgemeinen. Jahrbuch der Hamburger Staats-Krankenanstalten. Bd. I. S. 174. — 20. Muchinson, Case of „lymphadenoma“ of the lymphatic system, spleen, liver, lungs, heart etc. Transact. of the path. soc. of London. Vol. XXI. 1870. — 21. Gowers, Hodgkin's Disease in Reynolds system of medicin. London 1879. Vol. V. p. 337. — 22. Langhans, Das maligne Lymphosarkom (Pseudoleukämie). Virchow's Archiv. Bd. LIV. S. 509. — 23. Kutzner, Zur Casuistik und Histogenese der Lymphosarkome. Inaug.-Dissert. Greifswald 1889. — 24. Maffucci, Contribuzione alla dottrina infettiva dei tumori etc. Napoli 1888. — 25. Majocchi und Pechini, Osservazioni cliniche e ricerche mikropathologiche intorno alla patogenesi della malattia di Hodgkin. Giornali internazionale delle scienze mediche 1886. fasc. 3. — 26. Baumgarten, Jahresbericht über die Fortschritte in der Lehre der pathogenen Mikroorganismen. Bd. IV. S. 91. — 27. Roux und Lannois, Sur un cas d'adénie infectieuse due au staphylococcus aureus. Revue de médecine. Décembre 1890. p. 1011. — 28. Barth, De l'adénie etc. Lyon méd. 1888. — 29. Puritz, Ueber Sarkom mit sogenanntem chronischen Rückfallfieber. Virchow's Arch. Bd. CXXVI. S. 312. — 30. Hewelke in Kronika lekarska 1889. XII. (cit. nach Klein). — 31. Askanazy, Tuberculöse Lymphome unter dem Bilde der febrilen Pseudoleukämie verlaufend. Ziegler-Nauwerk, Beiträge zur pathologischen Anatomie. Bd. III. S. 411. — 32. Wätzold, Pseudoleukämie oder chronische Miliartuberculose? Centralblatt für klin. Medicin 1890. Nr. 45. — 33. Claus, Ueber das maligne Lymphom mit besonderer Rücksicht der Combination mit Tuberculose. Inaug.-Dissertat. Marburg 1888. — 34. Brentano und Tangel, Beitrag zur Aetiologie der Pseudoleukämie. Deut. med. Wochenschrift 1891. Nr. 17. — 35. Fröhner und Friedberg, Lehrbuch der speciellen Pathologie und Therapie der Hausthiere. Stuttgart 1887.