Aus der I. Medizinischen Abteilung des Allerheiligen-Hospitals in Breslau. (Primärarzt: Prof. Dr. R. Stern.)
Akute Leukämie und Streptococcensepsis.

Von Dr. Hermann Eppenstein, Sekundärarzt.

Als weiterer Beitrag zu den in jüngster Zeit vielfach diskutierten Beziehungen zwischen akuter Leukämie und septischen Erkrankungen dürfte die folgende Beobachtung einer Mitteilung wert sein.

Krankengeschichte. P. N., 21jähriger Schuhmachergeselle. Aufnahme abends am 30. September 1906. Vater wahrscheinlich an Schwindsucht gestorben. Erst seit 6 Wochen Mattigkeit und Krankheitsgefühl. Zunehmende Blässe. Seit 14 Tagen „Herzstechen“ und Anschwellung der linken Halsgegend. Trotzdem bis zum 28. September gearbeitet. Erst am Aufnahmetage holt der Bruder einen

1) Verhandlungen der ophthalmologischen Gesellschaft zu Heidelberg. 1907

2) Einfach wäßrige Lösungen halten sich, auf Eis aufbewahrt, etwa 5—6 Tage klar und gebrauchsfähig.

3) Die rein wäßrigen Lösungen sowohl wie die mit Thymol-, resp. Borsäurezusatz sind durch die Schwan-Apotheke, Hamburg, Dammthorstr., zu beziehen.

Arzt, da N. ihn nicht mehr erkennt. Ueber eine vorangegangene Verletzung ist nichts festzustellen.

Ziemlich kräftiger Körperbau. Extreme Blässe; keine Blutungen an Haut oder Schleimhäuten. Sensorium ziemlich frei; Euphorie. Links am Halse ein fast faustgroßes, kaum verschiebliches Lymphdrüsenpaket; rechts, sowie in den Achsel- und Leistenbeugen kleinere Drüsenanschwellungen, die verschieblich, weich und schmerzlos sind.

Temperatur 39,6; Puls 108, klein, wenig gespannt. Atmung stark beschleunigt. Herz: absolute Dämpfung, bis ein Querfinger über den rechten Sternalrand reichend. Töne rein. Lungen ohne krankhaften Befund. Abdomen: leichter Meteorismus. Milz bis über drei Querfinger unter dem linken Rippenbogen als derber Tumor zu palpieren, nach oben bis zur siebenten Rippe reichend. Leber etwa zwei Querfinger vergrößert. Urin ohne Eiweiß und Zucker; Indikan nicht vermehrt; Diazoreaktion negativ. Patellarreflexe nicht auslösbar. Die Pupillen reagieren prompt auf Licht, Augenhintergrund frei.

2. Oktober 1906. Fieber seit gestern zwischen 40 und 41°. Puls sehr frequent, um 140. Patient leicht delirant, in euphorischer Stimmung.

Im Urin Spur Eiweiß; Drüsen, Milz, Leber unverändert.

Blutuntersuchung: Erythrocyten 1080000 p. ccm. Leukocyten etwa 50000 p. ccm. Hämoglobin (Fleischl-Miescher) 2,1%. Das Blut ist sehr hell und dünnflüssig; Viskosität mit dem Hirsch-Beck-schen Apparat gemessen: $\eta = 1,1$; (normal etwa 4,9) (Dr. Winter). Im Ausstrichpräparat (Jennerfärbung) deutliche Poikilocytose der Erythrocyten; vereinzelte kernhaltige rote Blutkörperchen. Sehr zahlreiche „große“ und „kleine“ Lymphocyten, recht spärliche polynukleäre Zellen mit schlecht färbbaren neutrophilen Granulis. Prozentual: Polynukleäre Leukocyten 2,1%, große Lymphocyten 50,9%, kleine Lymphocyten 45,8%, große Mononukleäre (Ehrlich) 1,2%.

Die bakteriologische Untersuchung des Venenblutes ergibt massenhaft hämolytisch wachsende Streptococcenkolonien auf jeder der Blutagarplatten.

Abends erfolgt unter zunehmender Herzschwäche der Tod.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll (Prof. Dr. Winkler). Bei Eröffnung der Brusthöhle beide Lungen frei beweglich und gebläht; auf der Pleura, besonders der Unterlappen, punktförmige Blutungen. Im übrigen Pleura glatt, nur rechts einige ältere Verwachsungen zwischen Ober- und Mittellappen. Im Herzbeutel etwa 80 ccm trüber, gelblicher, mit einigen Flocken vermischter Flüssigkeit. Beide Blätter des Perikards getrübt und durchsetzt mit massenhaften punktförmigen Blutaustritten, namentlich im rechten Herzohr und Vorhof. Herz von gewöhnlicher Größe. Das Blut zum größten Teil flüssig, Klappen und Endokard glatt und zart. Klappen schlußfähig. Muskulatur blaßgelb gefärbt, weich. Aorta und Aeste zart. Linke Lunge: Oberlappen gut lufthaltig, Schnittfläche entleert reichlich schleimig blutige Flüssigkeit. Unterlappen sehr bluthaltig, jedoch Luftgehalt nicht verändert. Schleimhaut der Bronchien auffällig blaß, fast weißgelb. Rechte Lunge: Ober- und Mittellappen sehr reichlich mit Flüssigkeit durchtränkt, im Parenchym zahlreiche, unregelmäßig begrenzte Blutungen; Unterlappen: Blutgehalt reichlicher, im übrigen wie links. Das Fettgewebe (Thymusreste) in der oberen Thoraxapertur ist außerordentlich derb infiltriert, sodaß es ein tumorartiges, annähernd dreieckiges Gebilde von 1½ cm Dicke darstellt. Rachenschleimhaut blaß, die Follikel sehr stark vergrößert, besonders am Zungenrande. Längs der Carotis vom Kieferwinkel bis zur Clavicula massenhaft stark vergrößerte Drüsen, auf dem Durchschnitt von blaßgelber Farbe. Oesophagus, Trachea auffällig blaß, sonst ohne Besonderheiten. Milz: 49:19:14 cm. Oberfläche leicht gerunzelt, auf dem Durchschnitt von braunroter Farbe; die Pulpa läßt sich als dicker Brei von der Fläche abstreifen. Follikel und Trabekel als solche nicht mehr voneinander zu unterscheiden. Nebennieren ohne Besonderheiten. Nieren: Oberfläche glatt, weißgelb. Gefäße stark gefüllt, Rinden- und Marksubstanz gleichmäßig sehr blaß, Zeichnung verwischt. Leber nur wenig vergrößert, Farbe blaß braun, azinöse Zeichnung undeutlich. Lymphdrüsen am Hilus und der Umgebung des Cholelithus stark vergrößert, Gallenwege frei. Magenschleimhaut: massenhaft punktförmige Blutungen. Pankreas weich, Farbe sehr blaß. Harnblase: Schleimhautgefäße reichlich injiziert, sonst unverändert. Knochenmark: Im Sternum ausgesprochen dunkelrote Verfärbung; im linken Oberschenkel gleichmäßig rot gefärbt; in der Mitte finden sich drei scharf abgegrenzte, rundliche Herde, die durch ihre dunkelrote Farbe und die mehr gallertartig aussehende Farbe des Markes auffallen. Gehirn: Rindenschicht sehr blaß, sonst ohne Besonderheiten.

Die mikroskopische Organuntersuchung, die Herr Professor Dr. Winkler vorgenommen und deren Resultate er mir freundlichst zur Verfügung gestellt hat, ergab: Milz: reichliche Vermehrung des interstitiellen Gewebes, daneben ziemlich gleich-

mäßige Anhäufung lymphoider Zellen. Stellenweise ist diese so massenhaft, daß die eigentliche Struktur des Milzgewebes mehr und mehr in den Hintergrund tritt. Allenthalben sieht man Anhäufungen roter Blutkörperchen, die als unregelmäßig begrenzte Extravasate in einzelnen Schnitten einen großen Teil des Gesichtsfeldes einnehmen. Die Gefäße der Milz zeigen durchweg starke Blutfüllung, sind im übrigen aber ohne Veränderung. Die Leber enthält fleckenweise verfettete Partien, die dann und wann von kleinen Extravasaten unterbrochen werden. Größere Anhäufungen lymphatischer Elemente sind nicht vorhanden. Gallengänge und Gefäße bieten keine Veränderungen. Nieren ohne bemerkenswerten Befund. Lymphdrüsen durchweg vergrößert und mit mannigfachen Abweichungen von der Norm: Im Vordergrunde steht auch hier der hochgradige Gehalt von Lymphocyten, die sich besonders im Sinus und im Netzwerk der Follikel reichlich vorfinden. Nicht selten wird durch die enorme Anhäufung dieser Blutelemente die typische Struktur der Drüsenfollikel verdeckt. Hier und da Blutungen, jedoch nicht allzu häufig und von geringer Ausdehnung. Ueberhaupt ist die Größe der Drüsenveränderungen in den einzelnen Präparaten sehr verschieden.

Im Knochenmark fällt in erster Linie die ungeheure Vermehrung der Rundzellen auf, die meistens so reichlich auftreten, daß die übrigen zelligen Bestandteile des Knochenmarkes völlig verdeckt werden. Daneben trifft man rote Blutkörperchen zwischen die Markzellenhaufen eingesprenkt, auch untermischt mit verfetteten degenerierten Zellen.

Der Herzmuskel ist überall von normalem Aussehen.

Die von mir vorgenommene bakteriologische Organuntersuchung ergab aus Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark Streptococcenwachstum in Reinkultur; auch in dem pericardialen Exsudate, das übrigens auffallend viel Lymphocyten enthielt, waren schon im Ausstrichpräparat massenhaft Streptococcenkette zu sehen.

Nach dem gesamten klinischen und autopsischen Befunde scheint mir an der Diagnose einer akuten lymphatischen Leukämie mit Streptococcensepsis kein Zweifel zu sein. Daß vielleicht einige Fälle von akuter, myelogener Leukämie fälschlich der lymphatischen Form zugerechnet worden, ist kürzlich von Ziegler und Jochmann¹⁾ vermutet worden; in der Tat sehen ja die „großen Lymphocyten“, die in unserem Falle 50,9% der weißen Zellen ausmachen, vielfach den ungranulierten großen Markzellen (Myeloblasten Naegeli's) ähnlich. Aber abgesehen von dem Umstande, daß auch sonst im Blutbilde unseres Falles die weißen Zellen des Knochenmarkes ganz zurücktreten, spricht das biologische Verhalten der eben erwähnten Zellen für die Zugehörigkeit zu der lymphatischen Reihe: Es wurden mit den weißen Blutkörperchen unseres Falles und ebenso mit dem Knochenmark Verdauungsversuche gegenüber Gelatine bei 37° (vgl. Stern und Eppenstein)²⁾ und Loeffler-serum bei 55° (vgl. Müller und Jochmann)³⁾ angestellt. Sie fielen negativ aus, wie dies bei lymphatischer Leukämie bisher stets der Fall war.⁴⁾

Gegen ein rein zufälliges Zusammentreffen der akuten Leukämie mit Streptococcensepsis spricht zunächst der Umstand, daß die akute Leukämie meistens unter dem Bilde einer akuten Infektionskrankheit verläuft; dann aber hat man, eben unter dem klinischen Eindruck einer septischen Erkrankung, wiederholt bakteriologisch untersucht und tatsächlich in einer relativ großen Anzahl von Fällen im Blute oder den Organen Mikroorganismen, meist Staphylo- oder Streptococcen nachgewiesen (Vagedes,⁵⁾ A. Fränkel,⁶⁾ Jousset,⁷⁾ Holst,⁸⁾ Ziegler und Jochmann,⁹⁾ Erb jun.¹⁰⁾ Auch bei einer chronischen, lymphatischen Leukämie sah Nägeli¹¹⁾ zum Schluß eine Streptococcensepsis auftreten, bei der sehr zahlreiche „Makrophagen“ mit ganzen Streptococcenkette im Blute nachgewiesen wurden.

Bemerkenswert scheint mir bei unserem Falle noch zu sein, daß sich auch bei der Autopsie kein Anhalt für die Eintrittspforte der Streptococcen gezeigt hat; auch die Tonsillen,

1) Deutsche medizinische Wochenschrift 1907, No. 19. — 2) Vortrag in der Schlesischen Gesellschaft für vaterländische Kultur, 29. Juni 1906, ref. in der Allgemeinen medizinischen Zentralzeitung 1906, No. 29, sowie Münchener medizinische Wochenschrift 1906, No. 45. — 3) Vgl. Müller und Jochmann, Münchener medizinische Wochenschrift No. 29 und 31. — 4) Dieses Verhalten widerspricht der Vermutung Pappenheims (Fol. haem. Bd. 3, S. 691, Bd. 4, S. 199), daß die „großen Lymphocyten“ der akuten Leukämie Träger eines proteolytischen Fermentes sein müßten. — 5) Zitiert nach Lenhartz, Septische Erkrankungen, Wien 1903, S. 176. — 6) Deutsche medizinische Wochenschrift 1895, S. 677. — 7) Zitiert nach 8). — 8) Ref. Fol. haematol. Bd. I, S. 736. — 9) Deutsche medizinische Wochenschrift 1907, No. 19. — 10) Ebenda 1907, No. 21. — 11) Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, Leipzig 1907, S. 139.

die meist bei akuter Leukämie schwerere Veränderungen aufweisen, waren in unserem Falle intakt.

Daß septische Infektionen zu einem lymphämischen Blutbilde führen können, hat jüngst Türk¹⁾ an zwei Fällen gezeigt, von denen der eine auffälligerweise in Heilung überging. Die Vermutung, daß auch echte lymphatische Leukämie auf diesem Wege entstehen könnte, erscheint bei dem häufigen Zusammenreffen dieses Krankheitsbildes mit Sepsis nicht ganz unberechtigt. Andererseits liegt die — auch von Erb mit Recht hervor gehobene — Möglichkeit nahe, daß Kranke mit akuter lymphatischer Leukämie deshalb leichter an Sepsis erkranken, weil ihnen bei der geringen Anzahl der gewöhnlichen polynukleären Zellen (Mikrophagen Metschnikoffs) ein Teil der Schutzkräfte fehlt, die dem Körper gegenüber bakteriellen Infektionen zur Verfügung stehen. Wenn man in Betracht zieht, daß bei den doch recht häufigen akuten Staphylo- und Streptococcen-Infektionen des Menschen eine auch nur relative Vermehrung der lymphatischen Elemente des Blutes gewöhnlich vermißt wird, — wie ich dies auch nach eigenen Untersuchungen aussagen kann —, so muß die zuletzt erwähnte Möglichkeit als entschieden wahrscheinlicher bezeichnet werden. Zur klinischen Entscheidung dieser Frage sind freilich Fälle wie der vorliegende und ebenso die bisher in der Literatur beschriebenen nicht geeignet, weil sie erst im letzten Stadium der Krankheit in genaue Beobachtung gekommen waren.

Zusammenfassung. In einem Falle akuter lymphatischer Leukämie wurden intra vitam aus dem Blute, post mortem aus Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark Streptococcen in Reinkultur gezüchtet. Wahrscheinlich handelte es sich hier um eine sekundäre septische Infektion.

Die isolierten weißen Blutkörperchen und das Knochenmark dieses Falles zeigten keine verdauende Wirkung auf Gelatine oder Blutserum. Da hier die „großen Lymphocyten“ die Hälfte aller weißen Blutkörperchen bildeten, so spricht dieser Befund gegen die von anderer Seite geäußerte Vermutung, daß die großen Lymphocyten der akuten Leukämie Träger eines proteolytischen Fermentes wären.