(Aus dem Städtischen Krankenhaus Düren, Innere Abteilung [Oberarzt Dr. G. Liebermeister].)

Über Sepsis tuberculosa gravisima bei einem Falle von Polycythämie.

Von

Dr. Karl Rennen.

(Eingegangen am 28. Mai 1922.)

Der Fall¹⁾, der zu dieser Veröffentlichung Anlaß gibt, ist folgender:

A. B., 67 Jahre. Aufgenommen 19. III. 1922, 4 Uhr p. m., gestorben 20. III. 1922, 11 Uhr p. m.

Soweit es sich ermitteln läßt, stammt Pat. aus gesunder Familie. Er ist von Beruf Kaufmann, niemals ernstlich krank gewesen, sehr korpulent, soll aber im letzten halben Jahre angeblich über 40 Pfund abgenommen haben. Etwa seit Mai 1921 hat er einen hochroten Kopf, der der Umgebung als etwas ganz Eigenartiges auffiel. Schon in früheren Jahren blutete er bei geringfügigen Verletzungen heftig. Gefahrdrohend wurde die Blutung vor kurzem nach einer Zahnextraktion. In den letzten Tagen traten heftige, fast unstillbare Blutungen aus Nase und Zahnfleisch ein.

Wird wegen des Verdachtes einer Leukämie dem Krankenhaus zur Bestrahlung zugeführt.

Befund: Guter Ernährungszustand, reichliches Fettpolster, hochrote Färbung des ganzen Gesichtes und des Halses mit leichter Cyanose der Ohren, kein Ikterus, dicke Brocken eingetrockneten Blutes an Nase und rechtem Mundwinkel, Konjunktiven stark gerötet, sichtbare Schleimhäute dunkelrot.

Atemfrequenz etwas beschleunigt, angestrengt, über den Lungen diffuse Rasselgeräusche, leichtes Trachealrasseln. Herz ohne krankhaften Befund.

Leib: Weich, Milz überragt gut handbreit den Rippenbogen, fühlt sich hart und derb an. In der rechten Seite eine deutliche druckempfindliche Resistenz, die für die vergrößerte Leber gehalten wird, sich aber bei der Obduktion als eine profuse Bauchdeckenblutung herausstellt.

Reflexe regelrecht.

Im **Urin** eine Spur Albumen, vereinzelte Erythrocyten und Leukocyten, kein Zucker. Temperatur 38,5°.

Blutausstrich: Auffallend viele Erythrocyten im Vergleich zu den Leukocyten, Makro- und Mikrocytose.

Am anderen Morgen starkes Trachealrasseln, leichte cyanotische Färbung des hochroten Gesichtes. Puls klein. Excitantien.

Blutbild: 130% Hgb. 8 600 000 Erythrocyten, 13.400 Leukocyten.

92,4% Leukocyten, 2,5% Lymphocyten, 0,9% Mononucleäre, 0,5% Eosinophile, Mastzellen und Myeloblasten, 1 kernhaltiger Erythrocyt, leichte Polychromasie, Mikro- und Makrocytose. Es wurden 500 weiße Zellen ausgezählt.

In den nächsten Stunden tritt starkes Lungenödem auf, ein Aderlaß von 200 ccm bringt keine Erleichterung. Das Blut gerinnt nicht zu einem Blutkuchen, sondern die roten Blutkörperchen setzen sich klumpig zu Boden, das Serum ist hell und außerordentlich dünnflüssig.

¹⁾ Unter Mitbenutzung eines Vortrages von Herrn Dr. G. Liebermeister in der Rheinischen Gesellschaft f. Natur- u. Heilkunde. 8. V. 1922. Ref. Dtsch. med. Wochenschr.

Der Zustand verschlimmert sich schnell, und trotz Sauerstoff, Adrenalin und Campher tritt abends 11 Uhr der Tod ein.

Sektionsbefund: Leiche mit reichlichem Fettpolster, jedoch deutlichen Zeichen starker Abmagerung. Die abhängigen Partien an Kopf, Hals und Schultern sind tiefschwarz gefärbt, was der Leiche ein unheimliches Aussehen gibt. An den Schultern und auf der Brust zahlreiche stecknadelkopfgroße Hämorrhagien. Lippen und Zahnfleisch mit schwarzblauen Belägen. An der rechten Bauchseite dunkelblaue Färbung vom Rippenbogen bis zur Leisten-gegend.

Rechts, vom Rippenbogen ausgehend, starke Blutung, die sich nach unten einen Weg durch das Fettpolster gebahnt hat und über der Symphyse ein mächtiges Hämatom bildet.

Beiderseits hinten Pleuraverwachsungen, die sich mit einiger Mühe lösen lassen, rechts starke Verwachsungen mit dem Zwerchfell. *Lungen* kollabieren nur wenig, lufthaltig, schwer, stark blutgefüllt, besonders in den abhängigen Partien schwärzliche Infiltrate von weicher Konsistenz, Bronchien stark mit schaumigem rötlichen Exsudat gefüllt. Die Schleimhaut der Trachea ist stark gerötet, enthält schleimige, blutig-schaumige Flüssigkeit.

Im *Herzbeutel* zwei Eßlöffel leicht hämorrhagische Flüssigkeit. Das *Herz* entspricht der Leichenfaust, keine Hypertrophie, Vorhöfe und Kammern sehr stark mit dicken Cruormassen gefüllt, Klappen glatt und zart, in der Aorta vereinzelte gelblichweiße Infiltrate.

Milz groß, 1900 g schwer, Kapsel verdickt, auf dem Durchschnitt zahlreiche gelblichweiße Knötchen von Erbsen- bis Stecknadelkopfgröße, teilweise verkäst. Im Milzbett eine Unzahl miliarer gelblich-weißer Knötchen.

Linke *Niere* von normaler Größe, weicher Konsistenz, löst sich überraschend leicht aus der etwas verdickten Kapsel, Oberfläche leicht höckerig, ganz vereinzelt eben sichtbare Knötchen. Mark und Rinde scharf abgegrenzt, starke Blutfüllung. Die rechte Niere zeigt dasselbe Bild, nur ist eine erbsengroße Cyste in der Rinde, eine im Parenchym.

Leber: Etwas vergrößert, 2150 g schwer, Oberfläche kleinhöckerig, braun. Beim Durchschneiden kein Knirschen, Parenchym brüchig, zerklüftet, vereinzelte eben sichtbare gelblich-weiße Knötchen. Gallenblase o. B.

Magen reichlich mit schwärzlichen, dünnflüssigen Massen erfüllt, Schleimhaut stark gerötet.

Darm: Schleimhaut stark gerötet, sonst ohne Besonderheit.

Knochenmark: (Femur) Hochrot.

Gehirn: Beim Einschnitten der Dura fließt reichlich Liquor ab, Pia stark ödematös, Venen prall mit Blut gefüllt. Auf der Schnittfläche des Hirns zahlreiche Blutpunkte, sonst ohne Besonderheit.

Die Untersuchung der *mikroskopischen Schnitte* ergab folgendes:

Dura etwas verdickt, stark hyperämisch, Gefäße prall gefüllt, keine Tuberkel, keine Nekrosen, kein Exsudat. Keine säurefesten Stäbchen im Schnitt.

Großhirn: Enorme Hyperämie. Alle Gefäße prall gefüllt, besonders werden zahlreiche Capillaren sichtbar, keine Blutungen, keine Zellinfiltrate, auch nicht in den Gefäßcheiden. Im Schnitt keine Tuberkelbacillen.

Kleinhirn: Starke Hyperämie.

Plexus chorioideus: Alle Gefäße prall mit Blut gefüllt und erweitert, mehrere Psammkörperchen.

Lunge: Sehr starke Blutfüllung, Alveolarwände verdickt, zahlreiche starke Blutungen, die die Gewebsstruktur verwischen. Keine histologische Tuberkulose, ganz vereinzelte, nur mikroskopisch sichtbare nekrotische Herde, die sich als hellere scharf umschriebene Stellen hervorheben und nur Zellkerne der verschiedensten Größen erkennen lassen. Am Rande dieser Herde ganz vereinzelt kleine Lymphocytenhaufen. Keine Riesenzellen. In diesen Herden massenhaft säurefeste Bacillen, sonst keine.

In einem Stück aus der Nähe des Hilus ist das Lungengewebe vollständig durch Bindegewebe ersetzt mit starker Hyperämie und vereinzelter Blutungen. Ein nekrotischer Herd mit kleiner Rundzelleninfiltration an einer Stelle; darin zahlreiche Tuberkelbacillen. In der Bindegewebsnarbe keine Tuberkelbacillen.

Hilusdrüsen: Das Lymphgewebe ist fast völlig von den Erythrocyten erdrückt, so daß nur ganz vereinzelte typische Lymphfollikel erkennbar sind. An einer Stelle, nahe der

Oberfläche Nekrose mit Lymphocytenwall dem äußeren Rande zu. In einer anderen Lymphdrüse histologische Tuberkulose und Riesenzellen; ganz vereinzelt Bacillen. In einem anderen Schnitte Narbengewebe ohne Bacillen.

Herzmuskel: Bindegewebe etwas vermehrt, Muskelfasern etwas auseinandergedrängt, fast neben jeder Muskelfaser läuft eine mit roten Blutkörperchen vollgepfropfte Capillare, keine Tuberkel, keine Bacillen.

Leber: Von mäßig vielen unregelmäßigen Bindegewebszügen mit geringer Gallengangneubildung durchsetzt. Die Leberzellen sind reihenweise auseinandergedrängt, die Zwischenräume mit Blut gefüllt. Die Zellen sind teils hypertrophisch, teils durch die Größe und Anzahl der Gefäße oder durch Blutungen zusammengepreßt. Die ganze Leber ist von nur mikroskopisch sichtbaren Nekrosen durchsetzt, die sich scharf ohne jede Zellinfiltration gegen das übrige Gewebe abheben, zum Teil mit starken Blutungen. An einer Stelle Verkäsung mit Riesenzellen. In den Herden massenhaft Tuberkelbacillen.

Milzbett: Zahlreiche nekrotische Stellen mit Kernzerfall ohne Lymphocytenwall, ohne Riesenzellen. Sehr starke Hyperämie, auch des angrenzenden Fettgewebes, zahlreiche Bacillen.

Milz: Milzgewebe völlig durch die Erythrocyten verdrängt, keine Follikel, auch nur andeutungsweise erkennbar; reichliche Verkäsungen, noch mehr aber Nekrosen mit Kernzerfall in allen Stadien, die sich scharf gegen die mit Erythrocyten überschwemmte Pulpa abheben. In den Nekrosen, nicht in den käsigen Partien, massenhaft Tuberkelbacillen, die sich auch in den bluthaltigen Räumen feststellen lassen. Ein geimpftes Meerschweinchen geht nach 4 Tagen ein. An der Impfstelle Phlegmone mit Tuberkelbacillen und anderen Bakterien.

Nieren: Starke Blutfüllung, vereinzelt größere Blutungen, ganz vereinzelt kleine nekrotische Stellen mit Kernzerfall und zahlreichen Tuberkelbacillen.

Knochenmark: Sehr viele Megacaryocyten, zahlreiche Normoblasten, viele Eosinophile. Vereinzelt Nekrosen mit zahlreichen Bacillen.

Die Frage, ob eine *Polycythaemia vera* vorgelegen hat, muß zunächst klar gestellt werden, da sonst der Einwand erhoben werden könnte, die Vermehrung der Erythrocyten wäre erst in der Agone entstanden oder die ausgebreitete Tuberkulose wäre ihre Ursache gewesen.

Wir gründen die *Diagnose der Polycythämie* auf die sehr charakteristische Haut- und Schleimhautfärbung, die enorme Ausbildung der Totenflecken, die Blutungen in Zahnfleisch, Lippen und Bauchwand, das rote Knochenmark und vor allem auf den Blutbefund mit 8,6 Millionen Erythrocyten, die leichte Leukocytose, die ausgesprochene Lymphopenie und das helle, dünnflüssige Serum. Daß die Gerinnung vermindert war, spricht nicht gegen die Diagnose, dafür aber der enorme Blutreichtum aller Organe.

Eine *Lebercirrhose*, die von andern Autoren als Ursache der Polycythämie angesprochen wird, ließ sich *nicht nachweisen*, wenn auch eine leichte Vermehrung des interacinösen Gewebes vorhanden war. *Mosse*¹⁾ hält die Veränderungen in der Leber für sekundär und drückt sich vorsichtig aus, wenn er sagt „in der Leber Zeichen von Cirrhose“. Auch dort, wo eine Cirrhosis hepatis gefunden wurde, konnte ein Zusammenhang mit der Erkrankung des Blutes nicht bewiesen werden. *Türk*²⁾ versucht, die Polycythämien mit Lebercirrhose als „Erythrocytosen“ als ein besonderes Krankheitsbild abzutrennen. Er glaubt, die Erythrocytenvermehrung träte erst sekundär auf, kann aber keinen Anhaltspunkt dafür finden, weshalb die Cirrhose einmal eine Anämie, ein andermal und zwar sehr selten, eine Hyperglobulie hervorruft. *Lommel*³⁾ kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schlusse, „daß die Annahme, daß chronische Blutstauungen in einem größeren Kreislaufgebiet, hier im Pfortaderkreislauf,

Polycythämie erzeugen könne, höchstwahrscheinlich geworden ist“. Er gibt aber zu, daß es sich noch völlig unserer Kenntnis entzieht, auf welche Art und Weise die *Erythrocytenvermehrung* zustande kommt. Er erkennt der „lymphoiden“ Knochenmarksveränderung eine sehr wesentliche Bedeutung zu, will aber diese Veränderung nicht als primär ansehen und führt als Beweis die Formen von Polyglobulie an, die durch langdauernde Zirkulationsstörungen bedingt sind und auch ein rotes Knochenmark zeigen. Dem kann ich nicht beipflichten, sondern halte solche Polyglobulien für Kompensationserscheinungen, um dem chronischen Sauerstoffmangel durch Oberflächenvergrößerung abzuhelpen.

Weder die Leberveränderungen, die sich in einigen Fällen bis zu cirrhose-ähnlichen Bildern steigern können, noch Pfortaderstauungen dürften also an sich als Ursache der Polycythämie angesehen werden, sondern wir müssen eine Systemerkrankung der innersekretorischen Organe annehmen, die primär auf das Knochenmark einwirken und den Regulationsmechanismus stören, wie Naegeli⁴⁾ dies in gleicher Weise auch für die Leukämien beschrieben hat.

Viel wichtiger aber ist in unserm Falle die *Tuberkulose* und ihre Erscheinungsform.

Zunächst ist bei der nachgewiesenen Allgemeintuberkulose vor allem die *Lokalisation* merkwürdig. Als *Primärkomplexe* haben wohl die oben beschriebenen narbigen Stellen im Lungenparenchym und in einem Hilusknoten zu gelten, da Residuen eines andern Primäraffektes und vor allem verkäste oder verkreidete Lymphknoten nirgends zu finden waren. Die Lunge war im ganzen frei von Tuberkulose; es fehlten jede makroskopisch sichtbaren Tuberkuloseherde, die mikroskopischen Nekrosen sind Teilerscheinungen der frischen Allgemeintuberkulose.

Das am stärksten befallene Organ war die Milz. Daß von hier aus die *Dissemination* zustande gekommen ist, ersieht man aus der Größe der Käseherde, der starken Ausbreitung der Knötchen im Milzbett und aus dem Befund von säurefesten Bacillen in den Bluträumen der Milz.

Die *Allgemeinaussaat* betrifft in allererster Linie die Milz und die Leber; alle übrigen Organe, einschließlich Lunge, Nieren und Knochenmark enthalten nur ganz vereinzelte Nekroseherde, die als frischeste Metastasen zu deuten sind. Nieren und Lungen sind an der Metastasierung ganz auffallend wenig beteiligt im Gegensatz zu den gewöhnlichen Fällen von der akuten allgemeinen Miliartuberkulose.

Diese auffallende Lokalisation läßt verschiedene Erklärungen zu. Im Anfang dachten wir, es läge gewissermaßen eine Tuberkulose des hämatopoetischen Systems vor, für dessen Schädigung ja das Vorhandensein des polycythämischen Symptomenkomplexes spricht. Dem ist aber die Spärlichkeit der Nekrosen im Knochenmark entgegenzuhalten, die als auslösende Ursache gar nicht in Betracht kommen, sondern auf gleiche Linie mit der Erkrankung aller übrigen Organe zu stellen sind. Das vorwiegende Befallensein der Leber neben der Milz ist rein mechanisch durch die massenhafte Einstreuung von Bacillen in die Milzvene und damit in die Pfortader erklärbar. Der Hauptherd der ganzen tuberkulösen Erkrankung ist die Milz, was sich daraus ergibt, daß sie das einzige Organ ist, in dem größere verkäsende Tuberkuloseherde festgestellt werden konnten

und daß in der direkten Umgebung der Milz makroskopisch sichtbare Ausbreitung *per contiguitatem* vorhanden war. Wie es zu erklären ist, daß gerade die Milz das hauptsächlich befallene Organ ist, soll weiter unten angedeutet werden.

Es ist aber nicht nur die Lokalisation der Herde, sondern auch das *mikroskopische Bild* ganz auffallend. Fast durchweg stellen die mit bloßem Auge nicht sichtbaren tuberkulösen Herde *einfache Nekrosen ohne Reaktion des umgebenden Gewebes und ohne Exsudation* dar. Es fehlen also eine Reihe von Zeichen, die zum Bilde des echten Tuberkels gehören. Die Herde in der Leber sehen in der Mehrzahl ähnlich wie *Typhusnekrosen* aus, während nur ganz wenige in ihrem Bau tuberkelähnlich sind und nur ganz vereinzelt *Langhanssche Riesenzellen* bei Durchsicht einer größeren Anzahl von Schnitten festgestellt wurden. Auch die Herde in der Milz stellen größere oder kleinere Nekrosen ohne Gewebsreaktion und ohne Infiltration dar. Dabei enthalten alle diese Nekroseherde *im Schnitt massenhaft Bacillen*.

Der Fall bietet demnach weder das Bild der akuten allgemeinen Miliartuberkulose noch das der gewöhnlichen disseminiert metastasierenden Tuberkulose. Auf der andern Seite unterliegt es keinem Zweifel, daß die tuberkulösen Herde in der Mehrzahl *hämato-genen* Ursprungs sind. Das Bild reiht sich unter die Befunde ein, die *Landouzy*⁵⁾ als *fièvre bacillaire pré-tuberculeuse (prégranulique) à forme typhoïde* oder kürzer mit dem irreführenden Namen *Typhobacillose* bezeichnet.

Solche Fälle sind in Deutschland bis jetzt nur selten beobachtet. Der prägnanteste Fall aus der Literatur, den wir ausfindig machen konnten, ist der von *Scholz*⁶⁾ aus der *Schottmüllerschen* Abteilung veröffentlichte. Bei ihm war *klinisch* eine *Miliartuberkulose* diagnostiziert worden, während bei der Autopsie *makroskopisch nichts* davon gefunden wurde. Erst die mikroskopische Untersuchung von Milz und Leber deckte *massenhafte Nekroseherde* auf, in denen *große Mengen säurefeste Bacillen* gefunden wurden. *Scholz* schlägt vor, diese Fälle als *Sepsis tuberculosa acutissima* zu bezeichnen, wobei der Begriff Sepsis im Sinne der *Lenhartzschen* Schule als Bakteriämie mit ihren Folgezuständen aufgefaßt wird. Diese Nomenklatur der septischen Erkrankungen hat, wie es scheint, in der Klinik allgemeinen Eingang gefunden, und in diesem Sinne ist die Auffassung des *Scholz*schen Falles als Seps. tb. acutissima durchaus berechtigt. Für unsern Fall paßt dieser Ausdruck ebenfalls sehr gut, wenn wir die *letzte Bacillenaussaat* mit den ganz frischen Nekroseherden berücksichtigen; wenn wir aber die größeren Käseherde in der Milz in die Namengebung mit einbeziehen wollen, müssen wir doch eine etwas längere Krankheitsdauer als bei der Sepsis tuberculosa acutissima annehmen und besser einfach von einer *Sepsis tuberculosa gravisimia* sprechen.

Durch diesen Fall aufmerksam gemacht, haben wir einige hundert mikroskopischer Präparate von Fällen von Meningitis tuberculosa mit Miliartuberkulose durchgesehen und nur ganz vereinzelt ähnliche nekrotische Herde gefunden neben massenhaften typischen Tuberkeln.

Dem unseren ähnliche Fälle sind noch von *Reiche*⁷⁾ und *Neumann*⁸⁾ beschrieben worden. Den Fall von *Krokiewicz*⁹⁾ lehnt *Scholz* wohl mit Recht ab.

Schwierig zu entscheiden ist die Frage, inwiefern die *Polycythämie mit der Tuberkulose zusammenhängt*. Mehrfach sind Fälle in der Literatur (*Rendu et Vidal, Mouton-Martin et Lefas, Lefas*¹⁰⁾, bei denen die Autopsie *Milztuberkulose* ergab. Bei den meisten *Polycythämiefällen*, die bis jetzt veröffentlicht sind, fehlt aber dieser Befund, und im allgemeinen wird bei *Organ- und Miliartuberkulose keine Polycythämie* gefunden. Dagegen ist zu erwähnen, daß *Hegler*¹¹⁾ bei einem Fall von akuter Miliartuberkulose 23 Tage vor dem Tode 4,9 Millionen Erythrocyten und 80% Hb, 13 Tage vor dem Tode 6,3 Millionen Erythrocyten mit 110% Hb nachgewiesen hat. Es ist also zuzugeben, daß unter Umständen, wenn auch äußerst selten, unter dem Einfluß einer Allgemeintuberkulose ein polycythämisches Blutbild, vielleicht durch den starken Flüssigkeitsverlust, entstehen kann. Bei unserm Falle aber gründet sich die Diagnose Polycythämie nicht nur auf den Blutbefund, sondern auch auf die übrigen typischen Krankheitserscheinungen.

Wir möchten es daher mit Vorbehalt für wahrscheinlicher halten, daß die nach der Anamnese doch schon mindestens $\frac{3}{4}$ Jahre stark hervortretende *Polycythämie vor der tuberkulösen Dissemination* bestanden hat. Der Befund einer *terminalen allgemeinen Tuberkulosemetastasierung* wird ja auch bei *Leukämie* und bei der *Hodgkinschen Krankheit* in nicht ganz seltenen Fällen erhoben. Speziell bei Leukämie hat *Mönckeberg*¹²⁾ neben reichlichen tuberkulösen Veränderungen in verschiedenen Lymphknotengruppen, in dem Oberlappen der linken Lunge, in der linken Pleura und in der Leber ähnliche *tuberkelbacillenhaltige Nekrosen in der Milz und in dem myeloischen Gewebe* mikroskopisch nachgewiesen. Nimmt man in unserm Fall die Polycythämie als zuerst bestehend an, so wäre die *Milz als Locus minoris resistentiae* anzusehen, an dem sich die die Sepsis erregende tuberkulöse Erkrankung festgesetzt hat.

Wir halten diese Auffassung vorläufig für die wahrscheinlichste; doch erscheint es sehr wünschenswert, daß besonders Polycythämien mit Milztumor weiterhin genau auf Nekroseherde und Bacillen im Schnitt mikroskopisch untersucht werden, um so mehr als der *Scholz'sche Fall* deutlich zeigt, daß die *tuberkulöse Allgemeinerkrankung der makroskopischen Erkennung entgehen kann*.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Mosse*, Zeitschr. f. klin. Med. 72 und Spez. Pathol. (Krauss-Brougsh) 8. — ²⁾ *Türk*, Wien. klin. Wochenschr. 1904. — ³⁾ *Lommel, D.*, Arch. f. klin. Med. 87 u. 92. — ⁴⁾ *Naegeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik 1919. — ⁵⁾ *Landouzy*, zit. nach Scholz. — ⁶⁾ *Scholz*, Die Formen der durch Tuberkelbacillen verursachten Sepsis: Sepsis tuberculosa acutissima (Typhobacillose Landouzy) und Miliartuberkulose. Inaug.-Diss. 1918. — ⁷⁾, ⁸⁾ u. ⁹⁾ Cit. nach Scholz. — ¹⁰⁾ Zit. nach Naegeli. — ¹¹⁾ *Hegler*, Handbuch der Tuberkulose. Bd. 4, S. 276. — ¹²⁾ *Mönckeberg* Path. Gesellschaft 1912. Verhandlungen S. 42.