

DEUTSCHE MEDICINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Mit Berücksichtigung der öffentlichen Gesundheitspflege und der Interessen des ärztlichen Standes.

Achter Jahrgang.

Redacteur Dr. P. Börner.

Druck und Verlag von G. Reimer in Berlin.

I. Aus der medicinischen Poliklinik zu Greifswald.

Paroxysmale Haemoglobinurie.

Von

Dr. P. Strübing, Assistenzarzt.

Wenn die Lehre von der periodischen resp. paroxysmalen Haemoglobinurie in den letzten Jahren auch werthvolle Bereicherungen erfahren hat, so sind doch unsere Kenntnisse von dem Krankheitsbilde, namentlich was seine Genese anbetrifft, noch unvollkommen und lückenhaft. Unklar sind uns die näheren Bedingungen, unter denen der einzelne Anfall, der Paroxysmus der Krankheit, als Ausdruck pathologischer Vorgänge in den blutbereitenden Organen sich entwickelt und nklar sind die Verhältnisse, welche die Differenzen bedingen, die in einigen Symptomen des Anfalls zu Tage treten. Denn wenn die verschiedene Intensität einzelner Erscheinungen, so des initialen Frostes, des Hitze- und nachfolgenden Schweißstadiums auch abhängig gedacht werden kann von der Quantität der in den Blutbahnen zerfallenden rothen Blutkörperchen und vor Allem von der grösseren oder geringeren Schnelligkeit, mit welcher dieser Zerfall vor sich geht, so zeigen die einzelnen Fälle doch in anderen Punkten Abweichungen. So wurde z. B. die Temperatur während des Anfalls bald subnormal (Murri¹), Med. Times 1879, vol. 1, pag. 215), bald normal, bald erhöht (bis 40,8 Murri) gefunden.

Meist sehen wir die einzelne Attacke unter dem Einfluss und der Einwirkung der Kälte auftreten (Erkältungshaemoglobinurie). Nur ausnahmsweise wurden andere ätiologische Momente, so in dem Falle des ungenannten Autors in der Med. Times (s. o.) psychische Anfragungen, als directe Ursache des einzelnen Anfalls beobachtet. Im letzteren Falle, sowie in dem von Kuessner²) zuletzt mitgetheilten erfolgten die Attacken aber auch bisweilen, ohne dass sich eine bestimmte Ursache für sie hätte in Anspruch nehmen lassen.

Im November 1880 kam in die Behandlung der med. Poliklinik des Herrn Prof. Mosler ein Fall von paroxysmaler Haemoglobinurie, der sich, sowohl was das Auftreten der Anfälle, als auch die Aetologie derselben anbetrifft, als wesentlich von den bisher veröffentlichten Fällen³) verschieden erwies.

Die Krankengeschichte ist zunächst folgende:

Carl G., Stellmachermeister, 29 Jahre alt, aus gesunder Familie stammend, überstand in seiner Kindheit die Masern und litt im Alter von 19 Jahren an Herpes Zoster. Am Ende seiner Militärzeit, im Frühling 1876 acquirirte er sich ein Ulcus penis, welches aber im Verlauf von wenigen Tagen bei Bleiwasserumschlägen ohne ärztliche Behandlung heilte. Erscheinungen, welche auf eine luetische Infection hätten schliessen lassen können, will G. nicht gehabt haben. Im Sommer desselben Jahres fiel es dem Patienten zuerst auf, dass seine bisher rothe, blühende Gesichtsfarbe blass wurde und ein graugelbliches Colorit annahm. — Im Jahre 1878 verletzte sich G., mit dem Einlegen einer Leiche in den Sarg beschäftigt, an der rechten Hand. Unter- und Oberarm schwellen ihm darauf an, mehrere Incisionen wurden in den Unterarm gemacht und auch die Drüsen in der Achselhöhle mussten incidirt werden; die Wunden heilten schwer und langsam.

G. selbst führt sein jetziges Leiden auf seine Soldatenzeit zurück, speciell auf die mit dem Dienst verbundenen starken körperlichen An-

strengungen und auf die vielfachen Durchnässungen bei erhitztem Körper, denen er während dieser Zeit ausgesetzt war. Nach seiner Entlassung aus dem Dienste, im Sommer 1876, bemerkte er, dass sein Urin zuweilen dunkelbraun, ja schwarz ansah. Diese Farbenveränderung zeigte sich stets nur bei dem, am Morgen nach dem Aufstehen gelassenen Urin und spätestens bis Mittag hatte derselbe wieder seine gewöhnliche gelbe Farbe angenommen. Gleichzeitig wurde, wie schon oben bemerkt, die Gesichtsfarbe blass und nahm ein graugelbliches Colorit an.

Im Laufe der letzten Jahre hat G. an Körperkräften ausserordentlich verloren. Er klagt jetzt hauptsächlich über Mattigkeit, leichte Ermüdung nach körperlicher Anstrengung und über Schmerzen in der Milzgegend.

Stat. praes. vom 3. Januar 1881. Patient hat einen kräftigen Knochenbau und mässig entwickelte Musculatur; das Fettpolster ist gering, die Hautfarbe ist blass, mit einem leichten Stich in's Graugelbe. Die Lymphdrüsen im Nacken, in der Achselhöhle und Ellenbogenbeuge sind nicht vergrössert. Die Temperatur = 37,2. Die Sinnesorgane sind gesund, der Augenhintergrund ist normal. Die Zunge ist nicht belegt, der Appetit sehr stark, das Epigastrium auf Drück leicht empfindlich. Der Stuhlgang erfolgt augenblicklich regelmässig täglich einmal; nach stärkeren Anfällen finden binnen 24 Stunden mehrere (2—3) Darmentleerungen statt.

Bei der Percussion der Lungen ist der Schall nirgends verändert; bei der Auscultation ist L.H. und R.H. unterhalb des Angulus scapulae verschärftes Inspirium und verlängertes Expirium mit leichtem Giemen und Pfeifen. Die Lungengrenzen sind normal. Die Herzdämpfung ist nicht vergrössert, der Spitzenstoss ist an normaler Stelle und nicht verbreitert. Die Herztöne sind rein. An der rechten Jugularvene leichte Venengeräusche.

Die Percussion des Sternums ist in der Höhe der 5. u. 6. Rippe schmerzhaft. Die Leber ist nicht vergrössert.

Die Milz misst in der hinteren Axillarlinie 10 Cm., in der mittleren ebenfalls 10 Cm. und überragt letztere um 5 1/2 Cm. Die Milz ist bei der Percussion schmerzhaft.

Der Urin ist in der anfallsfreien Zeit von gelber Farbe, ohne Eiweiss und Zucker. Die Nierengegend ist auf Druck leicht empfindlich. —

Der Patient, welcher seit November 1880 in der Behandlung der medicinischen Poliklinik ist, während welcher Zeit der Urin täglich untersucht wurde, entleert den dunkeln, haemoglobinhaltigen Urin stets am Morgen. Keine Vorboten machen sich während des Tages oder am Abend bemerkbar, die auf einen kommenden Anfall schliessen lassen. Während G. aber gewöhnlich ein bis zwei Mal während der Nacht uriniren muss, schläft er in denjenigen Nächten, nach welchen er am Morgen den pathologisch veränderten Urin entleert, falls er nicht durch äussere Momente gestört wird, ruhig bis zum Morgen, ohne dass ein Bedürfniss zur Urinentleerung sich einstellt.

Die Stärke der Beschwerden, welche der Kranke nach dem Anfall am Morgen verspürt, sind natürlich der Stärke des Anfalls entsprechend. Zu den constantesten Erscheinungen gehören Schmerzen in der Milzgegend, die durch die Percussion sehr gesteigert werden, geringere Schmerzen in der Lebergegend, Kurzatmigkeit, Herzklopfen, bisweilen Flimmern vor den Augen, Ohrensausen, Schwindel und Mattigkeit. Die Nierengegend ist nach dem Anfall bei der Percussion empfindlich, bisweilen stellt sich nach stärkeren Anfällen Druck in der Blasengegend ein.

Ist der Anfall nur leicht gewesen, so ist die Alteration des Allgemeinbefindens gering und nur leichte Stiche in der Milzgegend stellen sich ein, während dagegen nach starken Attacken die ganze Reihe der oben geschilderten Erscheinungen auftritt. Niemals verspürt der Patient im Anschluss an die Anfälle Frost oder Hitze. (Die Temperatur bewegte sich Morgens zwischen 36,6 und 37,2.) Auch bei starken Anfällen, wenn der am Morgen entleerte Urin fast schwarz ist, schläft G., wie schon oben bemerkt, ruhig die Nacht hindurch bis zum Morgen und erst

¹) Della Emoglobinuria da freddo. Bologna 1880. Centralblatt für die klinische Medicin. 1. Jahrg., pag. 610

²) Paroxysmale Haemoglobinurie. Deutsche med. Wochenschrift 1879, pag. 476.

³) Die Arbeit von Fleischer: „Ueber eine neue Form von Haemoglobinurie beim Menschen“, Berl. klin. Wochenschrift No. 47, ging mir leider erst zu, als meine bereits zum Drucke fertig gestellt war. Der Fleischer'sche Fall zeigt mit dem unsrigen in ätiologischer Beziehung manches Verwandte.

beim Erwachen machen sich die Beschwerden bemerkbar. Eine Eruption von Quaddeln etc. wurde bisher im Anschluss an die Anfälle nicht beobachtet.

Was die ursächlichen Momente der einzelnen Attacken anbetrifft, so liess sich ein directer Einfluss der Kälte nicht nachweisen. Der Kranke, welcher selbst angiebt, dass er die Anfälle im Sommer ebenso oft und ebenso stark wie im Winter gehabt habe, ging bei erhitztem Körper während der strengen Kälte des letzten Winters in der leichten Kleidung, die er bei der Arbeit trug, auch in's Freie und besorgte in derselben Kleidung oft seine Geschäftsgänge, ohne irgend welchen nachtheiligen Einfluss zu verspüren. Er bekam in der Zeit der strengen Kälte, während welcher seine Werkstatt nur ungenügend erwärmt war, die Anfälle nicht häufiger als in Tagen des Frühlings und des Sommers. Auch Aetherbestäubungen des ganzen Körpers sowie das in anderen Fällen [Rosenbach¹⁾, Murri²⁾] wirksame kalte Bad riefen keinen Anfall hervor. Dagegen liess sich meist nachweisen, dass der Patient an dem Tage vor der Nacht, in der ein Anfall erfolgte, aussergewöhnliche körperliche Anstrengungen überstanden hatte, mochten dieselben nun in einer schwereren Arbeit oder in einer starken körperlichen Bewegung bestanden haben. Auch reichlicher Alkoholenuss und Gemüthsbewegungen unangenehmer Art schienen beim Patienten von Einfluss auf das Zustandekommen eines Anfalls zu sein, namentlich schreibt der Kranke selbst den letzteren eine Bedeutung zu. Oft aber liess sich auch absolut keine Schädlichkeit nachweisen, die als Ursache der Anfälle hätte in Anspruch genommen werden können.

Die Untersuchung des Blutes konnte natürlich nur Morgens, also immer nur zu einer Zeit vorgenommen werden, in welcher der Anfall entweder schon vollständig sein Ende erreicht und der Urin bereits wieder seine normale Farbe angenommen hatte, oder in welcher — bei schweren Attacken — der Auflösungsprocess der rothen Blutkörperchen doch wenigstens seinem Ende sich nahte. Waren auch viele Blutuntersuchungen³⁾ deshalb resultatlos, so zeigte sich doch einige Male ein Theil der rothen Blutkörperchen verändert: diese waren gefaltet, ihre Conturen waren unregelmässig, gezackt, ein Theil der Blutkörperchen war auffallend blass. (Schatten, Ponfick.) Ferner fanden sich Micro- und Poilocythen.

Die Beantwortung der Frage, ob das Serum während des Anfalles durch gelöstes Haemoglobin roth gefärbt sei, stiess in unserem Falle aus dem oben angeführten Grunde auf Schwierigkeiten, weil eben der acute Auflösungsprocess der rothen Blutkörperchen am Morgen, wenn der Patient mit dem pathologisch veränderten Urin in der poliklinischen Sprechstunde sich einfand, entweder völlig oder doch beinahe sein Ende erreicht hatte. Dem entsprechend lieferte das mit dem Schröpfkopf entleerte und in concentrirter Glaubersalzlösung aufgefangene Blut meist normales, und nur ein Mal, als die Haemoglobinurie auch noch am Vormittag bestand, leicht rothlich gefärbtes Plasma.

Der Urin ist je nach der Stärke der Anfälle von rother bis braunrother bis schwarzbrauner Farbe und hat ein reichliches Sediment. Letzteres besteht bei der mikroskopischen Untersuchung aus feinkörnigem, gelbblichbraunem Detritus, aus feinkörnigen Cylindern von gleicher Farbe und spärlichen hyalinen Cylindern, die zum Theil mit der gelbbraunen feinkörnigen Masse, zum Theil mit Nierenepithelzellen besetzt sind. Weiterhin finden sich im Sediment freie, gelbbraun gefärbte Nierenepithelien, einzelne Blasenepithelien, Krystalle von Harnsäure und von oxalsaurer Kalk und wiederholt zeigten sich, namentlich nach stärkeren Anfällen, nadelförmige Haematoidinkrystalle und fuchsigelbrothe Schollen von Haematoidin. Einzelne ausgelaugte rothe Blutkörperchen liessen sich im Sediment nur nach stärkeren Anfällen nachweisen. Der Urin enthält nach den Anfällen Erweiss, welches beim Kochen im Reagensglase als braunes Gerinnsel theils zu Boden sinkt, theils an der Oberfläche schwimmt. Der Urin giebt weiter die Heller'sche Blutprobe und spektroskopisch untersucht die Absorptionsstreifen des Methaemoglobins⁴⁾.

Während der Anfälle zeigte sich, und oft in beträchtlichem Maasse, der Indicagehalt des Urins vermehrt.

Bei unserem Falle von periodischer Haemoglobinurie liess sich also ein directer Einfluss der Kälte, wie schon oben bemerkt, nicht nachweisen. Der Patient entleerte den dunkeln Urin während der bisherigen Beobachtungsdauer entweder nur Morgens, nach dem Erwachen, event.

¹⁾ Berliner klinische Wochenschrift 1880 No. 10.

²⁾ l. c. pag. 611.

³⁾ Dieselben wurden stets in der Weise vorgenommen, dass auf die Hautpartie, welcher das Blut entnommen werden sollte, vorher ein Tropfen Pacini'scher Flüssigkeit gebracht und durch diesen hindurch in die Haut mit einer Nadel gestochen wurde. (Landois-Lehrbuch d. Physiologie. 2. Aufl. pag. 24.)

⁴⁾ Die spektroskopische Untersuchung wurde im physiologischen Institut des Herrn Professor Landois ausgeführt, dem ich für die gütige Unterstützung bei derselben, sowie für die lebenswürdige Bereitwilligkeit, mit welcher er mir wiederholt seinen Rath zu Theil werden liess, zu besonderem Danke verpflichtet bin.

noch am Vormittage, oder während der Nacht dann, wenn er bereits geschlafen hatte und durch äussere Momente im Schlafe gestört war.

Eine möglicherweise während der Nachtzeit erfolgte zufällige Abkühlung des Körpers in Folge mangelhafter Bedeckung lässt sich von der Hand weisen, da der Patient auf unsere Veranlassung während des Winters in einem gut erwärmten Zimmer schlief.

Die Auflösung der rothen Blutkörperchen muss in unserem Falle entweder während der Nacht, also während des Schlafes erfolgen, oder, wenn sie bereits am Abend vor sich geht, so findet doch die Ausscheidung des Blutfarbstoffs aus den Blutbahnen während der Nacht statt. Die Auflösung geht laugsam und allmählich von Statten, da Erscheinungen, welche eine schnellere Auflösung der rothen Blutkörperchen zu begleiten pflegen (Schüttelfrost, Hitze, Temperaturveränderungen [Lichtheim¹⁾, Koberl-Küssner²⁾, Küssner³⁾, Rosenbach⁴⁾, Murri⁵⁾] nie beobachtet wurden.

Auch in dem von Lépine⁶⁾ mitgetheilten Falle traten die Anfälle ebenfalls des Nachts auf. Bei diesem Patienten bestand neben der Polyurie eine chronische Nephritis und Herzhypertrophie, und Lépine macht das Nierenleiden für die beim Patienten nach Excessen in Venere et Baccho auftretende Haemoglobinurie verantwortlich. Die an der Ursprungsstelle der Harnwege auftretenden rothen Blutkörperchen würden, meint Lépine, durch den dort ausgeschiedenen sehr verdünnten Urin sofort aufgelöst.

Bei unserem Kranken müssen wir diese Aetiologie der Haemoglobinurie deswegen von der Hand weisen, weil der Verdacht einer Nephritis nicht gerechtfertigt ist. Die nach den Anfällen auftretenden Erscheinungen von Nierenreizung, die Empfindlichkeit der Nierengegend auf Druck, welche bei rascher Aufeinanderfolge der einzelnen Attacken auch wohl in der Zwischenzeit bestehen bleiben kann, ist ein zu constantes Symptom bei der paroxysmalen Haemoglobinurie [Lichtheim⁷⁾] und ist durch die Circulationsstörungen bedingt, die nach den Anfällen in der Niere auftreten, welche mit den Zerfallsprodukten der rothen Blutkörperchen überschwemmt wird. Das Serumeiweiss und die Nierenepithelien im Urin nach den Anfällen lassen sich ebenfalls nicht zur Diagnose einer Nephritis verwerten, denn ihr Auftreten ist durch die Ernährungsstörungen bedingt, welche die Nierenepithelien durch die Anfälle erleiden [Küssner⁸⁾, Murri⁹⁾].

Die zeitweiligen Resultate der Blutuntersuchung lassen es ausserdem als unzweifelhaft erscheinen, dass in unserem Falle die Auflösung der rothen Blutkörperchen bereits in den Blutbahnen erfolgt. Welches sind nun aber die Schädlichkeiten, welche diese Auflösung dort herbeiführen? Als hauptsächlichstes ätiologisches Moment, welches für das Zustandekommen der Anfälle von Bedeutung zu sein scheint, haben wir oben andauernde starke Muskelanstrengung kennen gelernt. Diese Aetiologie lässt bei dem in unserem Falle im Uebrigen so dunklen Entstehungsmodus der einzelnen Attacken wenigstens den Versuch einer Erklärung zu.

Wir wissen aus den Untersuchungen von Landois¹⁰⁾, dass die rothen Blutkörperchen sich in CO₂ haltigem Blut am leichtesten auflösen. „Gewisse Agentien, welche noch nicht im Stande sind, das mit den anderen Gasen (O und CO) geschwängerte Blut zu lösen, bringen im CO₂ haltigen Blut schon momentan eine vollendete Lackfarbe hervor¹¹⁾.“ Ist nun in Folge einer Erkrankung der blutbildenden Organe die Widerstandsfähigkeit der rothen Blutkörperchen eine geringere, so wird auch ein gesteigerter, jedoch für die normal widerstandsfähigen rothen Blutkörperchen nicht schädlicher CO₂ Gehalt des Blutes, nachtheilig einwirken können. Während der Muskelarbeit häufen sich allmählich die Zerfallsprodukte des Stoffwechsels der Muskeln im Blute an, und je grösser im Verhältniss zur durchschnittlichen Leistungsfähigkeit des Organismus die geleistete Arbeit war, desto grösser ist auch die Aufspeicherung dieser, ja auch die Ermüdung herbeiführenden Stoffe¹²⁾. Je

¹⁾ Ueber period. Haemoglobinurie. Sammlung klin. Vorträge von Volkmann. No. 134 p. 1157.

²⁾ Fall von periodischer Haemoglobinurie. Berliner klin. Wochenschrift. 1878 p. 636.

³⁾ Paroxysmale Haemoglobinurie. Deutsche med. Wochenschrift. 1879 p. 476.

⁴⁾ Berliner klin. Wochenschrift. 1880 No. 10.

⁵⁾ l. c. p. 611.

⁶⁾ Contribution à l'étude de l'hémoglobinurie paroxystique. Revue mensuelle de méd. et de chir. 1880 No. 2 p. 723.

⁷⁾ l. c. p. 1165.

⁸⁾ l. c. p. 477.

⁹⁾ l. c. p. 613.

¹⁰⁾ Landois, Lehrbuch der Physiologie des Menschen 2. Auflage p. 25 und: die Transfusion des Blutes p. 164.

Auch Lépine kommt zu demselben Resultat, dass die Blutkörperchen des mit O gesättigten Blutes widerstandsfähiger sind, wie die des venösen. Compte rendu des travaux du laboratoire de clinique médicale. (Revue mensuelle de méd. et de chir. 1880 No. 12. Centralblatt für die med. Wiss. 1881 p. 471.)

¹¹⁾ Landois, Transfusion etc. p. 164.

¹²⁾ Ranke, Physiologie, 4. Aufl. p. 714.

reicher nun das Blut an CO_2 ist, desto günstiger sind die Verhältnisse zur Auflösung der widerstandslosen Blutkörperchen, auf deren Integrität vielleicht auch noch die anderen Stoffe, wie Milchsäure etc., die unter dem Einfluss der starken Muskelthätigkeit sich in einer relativ grossen Menge gebildet haben, schädlich einwirken. Vielleicht handelt es sich in unserem Falle von Haemoglobinurie nur um eine zeitweise gesteigerte Einwirkung derjenigen Factoren, die auch unter normalen Verhältnissen direct oder indirect den Untergang der rothen Blutkörperchen veranlassen. Während aber sonst bei normaler Beschaffenheit der Blutkörperchen und bei normaler Widerstandsfähigkeit derselben eine solche Steigerung dieser Factoren keine in's Auge fallenden Störungen bedingt, wird sie für die Oekonomie des Körpers verderblich, wenn die Blutkörperchen in Folge ihrer geringeren Lebensenergie schneller und leichter und in grösserer Menge zu Grunde gehen. Die pathologischen Zustände in den blutbereitenden Organen sind vielleicht auch nicht immer die vollständig gleichen. Der Grad der Widerstandsfähigkeit der zu verschiedenen Zeiten gebildeten rothen Blutkörperchen würde ein damit wechselnder werden und von ihm könnte indirect das Zustandekommen der einzelnen Anfälle abhängig sein.

Die achttägige Darreichung von Milchsäure (7,5 pro die) zeigte wie bei Fleischer (l. c. p. 693) in Bezug auf das Auftreten der Anfälle keinen Effect, ebensowenig die gleich lange Darreichung der Oxalsäure (0,75 pro die) und Phosphorsäure (5,0 pro die). Auch grossen Dosen Natr. bicarb., welche gegeben wurden, um event. den CO_2 Gehalt des Blutes zu erhöhen, waren ohne Einfluss. Die Anfälle kamen während der ganzen Versuchszeit nicht häufiger oder stärker wie sonst.

Murri¹⁾ sieht das Wesen der Erkältungs-Haemoglobinurie darin, dass die rothen Blutkörperchen in Folge eines krankhaften Zustandes der dieselben bildenden Organe dem Blute in einem Zustande mitgetheilt werden, der sie gegen eine mässige Einwirkung der Kälte und des im Uebermaasse im Blut enthaltenen CO_2 widerstandsunfähig macht. In Folge einer weiterhin bestehenden abnormen Erregung der vasomotorischen Nerven durch das Reflexcentrum kommt nun, wie Murri meint, wenn ein Kältereiz die thermischen Nerven der extremen Körpertheile trifft, eine Erweiterung des Gefässsystems und eine Verlangsamung des Blutstroms zu Stande. Diese bewirkt ihrerseits, dass in den „vom Herzen entfernten und kleineren Körpertheilen, die weniger Wärme erzeugende Gewebe (Muskeln) haben und daher der Kältewirkung stärker ausgesetzt sind, das Blut kälter und an CO_2 reicher wird; eine Folge davon ist die Decomposition der weniger widerstandsfähigen rothen Körperchen“²⁾.

(Fortsetzung folgt.)