



No. 21.

Berlin, den 23. Mai 1907.

33. Jahrgang.

Aus der Medizinischen Klinik der Universität in Straßburg.
(Direktor: Geh. Hofrat Prof. Dr. v. Krehl.)

Septische Erkrankungen und akute Leukämie.

Von Dr. W. Erb jun., weiland Assistenten der Klinik.¹⁾

Vor kurzer Zeit hat Türk (1) zwei außerordentlich interessante Fälle von septischen Erkrankungen mit lymphämischem Blutbefunde veröffentlicht. Das gibt mir Veranlassung, einen kürzlich auf der Klinik beobachteten Fall mitzuteilen, der in klinischer Beziehung den Beobachtungen Türks außerordentlich nahe kommt. Außerdem wird der Fall Gelegenheit geben, auf einige Fragen von allgemeinem Interesse einzugehen.

B. E., 38 Jahre alt, aus Gebweiler, wurde am 7. Februar in die Klinik aufgenommen.

Vorgeschichte: Heredität ohne Belang. Patient hat früher oft an Anginen gelitten, sonst ist er immer gesund gewesen. Seit acht Jahren verheiratet, Frau und vier Kinder sind gesund. Die jetzige Erkrankung begann Ende Dezember 1906, also vor etwa sieben Wochen, ziemlich akut mit Frösteln, Fiebersteigerungen und Schmerzen in der linken Seite. Erbrechen soll nicht bestanden haben. Seit dieser Zeit liegt Patient zu Bett. Sein Befinden hat sich langsam verschlechtert. Er fühlt sich sehr matt und elend und muß nachts viel schwitzen. Mehrmals traten Schluckbeschwerden ein. Der behandelnde Arzt soll dreimal vom Munde aus Inzisionen gemacht haben, wobei sich Blut entleerte. Seit ungefähr drei Wochen ist eine doppelseitige Schwellung der Halsdrüsen eingetreten. Der Urin war immer dunkel und trübe. Die jetzigen Klagen beziehen sich hauptsächlich auf allgemeine Schwäche, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Schwerhörigkeit und Schmerzen auf der Brust.

Befund am 7. Februar 1907: Mittelgroßer, grazil gebauter Mann in sehr schlechtem Ernährungszustande. Patient macht einen außerordentlich schwerkranken Eindruck, das Aussehen ist verfallen und kachektisch. Die bei der Aufnahme subnormale Temperatur steigt gegen Abend auf 40°, um sich dann dauernd auf dieser Höhe zu halten. Der Puls ist klein, regelmäßig, wenig gefüllt und gespannt, bewegt sich zwischen 100 und 120.

Die Haut ist gelblichblau. Auf der Haut des Rumpfes und der Oberschenkel, sowie am Unterarm finden sich zahlreiche, kaum

stecknadelkopfgroße Petechien. Keine Oedeme. Unter dem Kieferwinkel fühlt man beiderseits eine Reihe erbsen- bis mandelgroßer Drüsen, die nicht schmerzhaft sind. Auch die Cervical- und Inguinaldrüsen sind etwas vergrößert. Sonst keine Drüsenschwellungen. Sternum und Rippen sind auf Beklopfen sehr empfindlich, weniger die langen Röhrenknochen.

Das Nervensystem bietet nichts Besonderes. Keine Blutungen am Augenhintergrund. Zunge etwas belegt. Rachen gerötet, Tonsillen groß, mehrere mißfarbige Pfröpfe enthaltend. Die Organe der Brusthöhle bieten, abgesehen von einem leichten systolischen Geräusch an der Herzspitze, nichts Besonderes. Das Abdomen ist nicht aufgetrieben, die Milz überragt um einen Finger breit den Rippenbogen und ist von derber Konsistenz, die Leber ist nicht vergrößert. Der Urin ist frei von pathologischen Bestandteilen. Beim Stehen fallen massenhafte Harnsäurekristalle aus.

Die Blutuntersuchung ergibt folgendes (Mittelzahlen aus drei Untersuchungen): Erythrocyten 2 250 000, Leukocyten 26 700, Hämoglobin (Sahli) 45%. Tarierung der Leukocyten (nach Triacid und Jenner). Neutrophile polymorphkernige 6%, Eosinophile polymorphkernige 1%, Myelocyten 0,5%, Lymphocyten 91%, Kernhaltige rote 1,5%. Die Polymorphkernigen zeigen ziemlich schlecht ausgebildete und spärliche Granulationen, die Kerne sind meist wenig gelappt. Die Lymphocyten, die die weit überwiegende Mehrzahl aller Zellen bilden, gehören fast ausschließlich der großen Form an mit sehr blassem Kern, der bei Giemsa-Färbung zuweilen 1–2 Kernkörperchen erkennen läßt und zuweilen etwas gebuchtet ist, mit stark basophilem, retikulärem Protoplasma, ohne jede Andeutung von Granulationen.

Am 8. und 9. Februar wurden je 20 ccm Blut zur Züchtung auf Agar und in Bouillon entnommen. Auf jeder Platte gingen ungemein zahlreiche Kolonien von Streptococcus pyogenes longus auf (Dr. Blumenthal).

Die Temperatur blieb dauernd auf über 40°.

Am 8. Februar bemerkten wir eine sehr schmerzhaft Schwellung des linken Hodens. Patient expektorierete etwas sanguinolentes Sputum, in dem keine Tuberkelbacillen gefunden wurden.

Unter zunehmendem Kräfteverfall und starkem Pulsanstieg erfolgte am 10. Februar der Tod.

Klinische Diagnose: Lymphatische Leukämie, wahrscheinlich mit starker Beteiligung des Knochenmarks. Streptococcensepsis.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll (Prof. Dr. Chiari). Blasser, magerer Mann. Auf der Haut allenthalben zerstreut punktförmige Blutaustritte. Scrotum in seiner linken Hälfte vergrößert. Hirn und Hirnhäute ohne Besonderheit. Lymphdrüsen am Halse geschwollen, nur die oberen Cervicaldrüsen stärker intumesziert. Lymphdrüsen auf dem Durchschnitt blaß, rötlich grau. Spitze der Uvula nekrotisch und in Sequestration begriffen. Die beiden Gaumentonsillen deutlich vergrößert, partiell nekrotisch, die linke

¹⁾ Herr Dr. Walter Erb hatte den hier beschriebenen Krankheitsfall beobachtet und sich für seine Publikation Notizen gemacht. Dr. Morawitz hat die Aufzeichnungen unseres verstorbenen Freundes zusammengefaßt und die noch fehlenden Untersuchungen ergänzt.
L. Krehl.

auf dem Durchschnitt zum Teil jauchig zerfallend. Lunge und Herz bieten nichts Besonderes, die Herzklappen sind zart. Im Herzen geronnenes und flüssiges Blut von normaler Farbe. Leber wiegt 1190 g, bietet makroskopisch nichts Besonderes. Galle auffallend hell. Milz stark vergrößert, $22 \times 9 \times 6$ cm, Gewicht 445 g, Konsistenz vermehrt, Parenchym blaß, von rötlichgrauer Farbe. Nieren blaß; an ihrer Oberfläche mehrere bis zu 1 qcm große, undeutlich begrenzte, weißliche Stellen (leukämische Infiltrate). Im rechten Hoden mehrere bis $\frac{1}{2}$ ccm große, gelbliche, von einem roten Huf umgebene Herde. Im linken Hoden zahlreichere ähnliche Herde, darunter ein größerer, der etwa 4 ccm groß ist, von gelbroter Farbe und sehr weicher Konsistenz. Magen und Darm normal. Geringe Schwellung der retroperitonealen Drüsen. Das Mark des rechten Femur graurot, stellenweise von Blutungen durchsetzt. Das Sternalmark zeigt ein ähnliches Aussehen.

Zur mikroskopischen Untersuchung kamen Abstriche von Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark und Schnitte von diesen Organen, sowie von Leber, Niere und Hoden. Die Organe wurden mir von Herrn Prof. Chiari in liebenswürdigster Weise zur Verfügung gestellt. Die Abstriche wurden nach Jenner-May-Grünwald, Giemsa, Triacid und nach R. Blumenthals (2) Methylenblau-Eosinmethode gefärbt. Für die Färbung der Paraffinschnitte wurde die Acetonmethode von Schridde (3), Hämatoxylin-Eosin und van Gieson verwendet.

Die Untersuchung der Abstriche von den verschiedenen blutbildenden Organen gibt ein recht einförmiges Bild. In allen Präparaten finden sich massenhaft lymphocytenähnliche Zellen, die mit den im Blute gefundenen Lymphocyten völlig übereinstimmen. Granulocyten werden in Milz und Knochenmark erst nach längerem Suchen ganz vereinzelt gefunden, im Knochenmark etwas reichlicher als in der Milz. Diese ganz außerordentlich spärlichen Neutrophilen, Polymorphkernigen und Myelocyten können auf die Beimengung von Blut bezogen werden. Eosinophile Zellen werden nicht gefunden. Das erythroblastische Gewebe ist offenbar auch stark beeinträchtigt. Im Knochenmark finden sich nur ziemlich spärliche Normoblasten, in den Abstrichen von Milz und Lymphdrüsen keine.

Die Untersuchung der Schnitte läßt eine exquisite lymphomatöse Metaplasie aller blutbildenden Organe erkennen.

Das Knochenmark des Femur setzt sich aus unregelmäßig strangförmig angeordneten, mittelgroßen mononukleären Zellen ohne Granula und mit spärlichem Protoplasma zusammen. In den Spalten zwischen den einzelnen Zellreihen liegen ziemlich spärliche extravaskuläre Erythrocyten in kleinen Nestern beisammen. Das Bindegewebe ist nicht vermehrt und sehr zart, Gefäße finden sich nur sehr spärlich.

Die Struktur von Milz und Lymphdrüsen ist vollkommen verwischt und ähnelt durchaus in ihrer Zusammensetzung der des Knochenmarkes. Follikel und perifollikuläre Räume sind nicht zu unterscheiden. In der Milz finden sich ziemlich reichlich Blutgefäße, in deren Lumen sich neben Erythrocyten, auffallend reichlich mononukleäre Zellen finden, die den Zellen der Grundsubstanz durchaus ähneln. Die Lymphdrüsen sind sehr blutarm. In der Milz sind an einigen Stellen kleine Häufchen gelblichen, körnigen, scheinbar extracellulär gelegenen Pigmentes erkennbar. Das bindegewebige Gerüst ist in beiden Organen nicht verdickt. Zeichen myeloider Metaplasie fehlen. (Keine kernhaltigen Roten, keine Myelocyten.)

Ueber die Befunde in Leber und Niere kann kurz hinweggegangen werden. In beiden Organen finden sich interstitiell gelegene, zerstreute Häufchen mononukleärer Zellen, die in der Leber besonders um die Gefäße angeordnet sind.

Interessante Resultate ergibt die Untersuchung des Hodens. Die einzelnen Hodenkanälchen sind durch eine ziemlich mächtige, zellige Masse auseinandergedrängt, die aus ganz ähnlichen Zellen besteht wie Milz und Knochenmark. Abstriche zeigen, daß es sich auch hier um lymphocytenähnliche Zellen handelt. Das zellige Zwischengewebe besteht an den meisten Stellen ausschließlich aus diesen Lymphocyten. An mehreren Stellen finden sich aber dazwischen gelagert ziemlich reichlich rote Blutkörperchen. An den Partien, an denen mächtigere Herde von Erythrocyten sich finden, erkennt man schon mit schwacher Vergrößerung die Anwesenheit von körnigem Pigment. Mit starker Vergrößerung sieht man, daß das gelbliche Pigment zum größten Teil sich im Protoplasma von mononukleären Zellen befindet, die Aggregate von Körnchenzellen bilden. Unzweifelhaft sind es die lymphoiden Zellen des Zwischengewebes, die zu Körnchenkugeln werden; denn es lassen sich alle Uebergänge von einem körnchenfreien Lymphocyten zu einer ausgebildeten Körnchenkugel finden. Außerdem fehlen an den Stellen, wo sich reichlich noch erhaltene Erythro-

cyten und Pigment finden, die sonst überall vorhandenen Zellen des Zwischengewebes vollständig und sind durch Körnchenkugeln ersetzt. Das weist mit großer Wahrscheinlichkeit darauf hin, daß in der Tat die Zellen des zwischen den Hodenkanälchen gelegenen, lymphomatösen Infiltrats den roten Blutfarbstoff aufnehmen. In den abführenden Venen finden sich die Körnchenzellen überall in großer Menge.

Zum Schluß mag noch erwähnt werden, daß sich in den Abstrichen von Milz und Hoden spärliche gramfeste Streptococcenketten nachweisen lassen.

Wir haben es also in unserem Falle mit einer Kombination von Streptococcensepsis und Lymphomatose mit lymphämischem Blutbild zu tun. Es erhebt sich die Frage, welche Erkrankung wir als primär anzusehen haben. Es kann jetzt als sichergestellt angesehen werden, daß septische Erkrankungen zu einer Blutveränderung führen können, die der bei lymphatischer oder akuter Leukämie beobachteten entspricht. Schon in der älteren Literatur finden sich einige Angaben, die vielleicht in diesem Sinne zu verwerten sind.

So zitiert Lenhartz (4) einen Fall von Vagedes (5), bei dem es sich um eine ganz akut verlaufende Streptococcensepsis mit starker mononukleärer Leukocytose handelte. Aus neuerer Zeit liegt eine Mitteilung von Peter F. Holst (7) vor, die mir leider nur im Referat zugänglich war. Holst gelang es in drei Fällen von akuter Leukämie Streptococci aus dem Blute zu züchten; er glaubt für einen seiner Fälle die Streptococceninfektion als das primäre ansehen zu dürfen. Im Anschluß daran erwägt er die Möglichkeit, ob nicht septische Infektionen verschiedener Art zu dem Bilde akuter Leukämie führen können. Als beweisend im strengen Sinne des Wortes sind aber erst die Beobachtungen von Türk (1) anzusehen, auf die etwas näher eingegangen werden muß.

In dem ersten der Fälle von Türk handelte es sich um eine unter dem Bilde einer schweren Sepsis mit Hämorrhagien und Zahnfleischnekrosen verlaufende Erkrankung, die mit extremer Leukopenie einherging. Unter den Leucocyten fanden sich 90% große, blasse Lymphocyten, während die Granulocyten ganz zurücktraten. Aus einer Vesikatorblase wurden Staphylococci gezüchtet, Blutkulturen blieben steril. Nach dem klinischen Befunde mußte die Diagnose auf eine akute, sublymphämische Lymphomatose mit sekundärer Sepsis gestellt werden. Die Autopsie ergab aber neben einer septischen Endocarditis nur einen fast völligen Schwund der Granulocyten im Knochenmark, deren Stelle durch Lymphocyten eingenommen war, ohne daß jedoch von einer lymphomatösen Degeneration die Rede sein konnte.

Der zweite Fall von Türk unterscheidet sich von dem ersten vornehmlich durch das Bestehen einer Leukocytose mit 62% Lymphocyten. Auch in diesem Falle war eine septische Infektion nachgewiesen, und die Diagnose wurde auf Grund des Blutbefundes auf eine akute Lymphomatose mit sekundärer Sepsis gestellt. Der günstige Verlauf der Erkrankung ließ sich aber mit dieser Diagnose nicht in Einklang bringen und legte die Vermutung nahe, daß es sich um ähnliche Veränderungen gehandelt haben konnte wie in dem ersten Falle.

Die Türkschen Beobachtungen, besonders der zweite Fall, zeigen also klinisch eine weitgehende Uebereinstimmung mit unserem Fall, die sogar bis in die Einzelheiten des Blutbildes geht. Erst die anatomische Untersuchung unseres Falles ergibt, daß es sich dabei doch um ganz verschiedenartige Vorgänge handelt. In unserem Falle liegt der Erkrankung eine ausgedehnte Lymphomatose aller blutbildenden Organe zugrunde, während Türk in seinem ersten Falle nur eine mäßige Vermehrung der Lymphocyten konstatieren konnte; das Fettmark war in den langen Röhrenknochen erhalten.

Türk nimmt an, daß in seinen Fällen die septische Infektion als das primäre anzusehen ist und daß — bei einer schon von vornherein bestehenden Schwäche des Granulocytensystems — infolge erhöhter Inanspruchnahme durch die Infektion allmählich eine Erschöpfung und Atrophie dieses Systems eingetreten ist. Die durch den Schwund der Myelocyten und Polymorphkernigen frei gewordenen Stellen im Knochenmark werden durch Lymphocyten besetzt, ohne daß es zu einer eigentlichen Lymphomatose kommt.

In unserem Falle liegt nun aber eine wahre Lymphomatose vor, die wir geneigt sind, für die primäre Erkrankung zu halten. Es fragt sich aber doch, ob nicht auch echte Lymphomatosen auf dem Boden einer subakut verlaufenden, septischen Infektion entstehen können. In früheren Zeiten, bevor die Methoden der

Blutuntersuchung ausgebildet waren, wurden die meisten Fälle von akuter Leukämie unter die septischen Erkrankungen subsummiert. In der Tat drängt sich ja auch jedem, der Gelegenheit hat, mehrere Fälle von akuter Leukämie klinisch zu beobachten, die weitgehende Uebereinstimmung des Symptomenkomplexes dieser Affektion mit der Sepsis auf. Die Möglichkeit, daß septische Infektionen zu einer Lymphomatose führen können, ist jedenfalls nicht a priori abzulehnen. Man würde sich dann den Zusammenhang etwa so vorstellen können, daß durch Schädigung resp. Erschöpfung des Granulocytensystems eine exzessive Wucherung der Lymphocyten eintritt, daß die beiden Leukocyten-systeme sich also in einem gewissen Gleichgewichtszustande befinden, wie es K. Ziegler (8) kürzlich für die myeloide Leukämie zu beweisen versucht hat.

Bevor aber auf experimentellem oder klinischem Wege die Entstehung einer Lymphomatose auf dem Boden einer Sepsis erwiesen ist — und bisher liegen keine beweisenden Beobachtungen nach dieser Richtung vor — wird man geneigt sein, die bei akuter Leukämie zuweilen gefundenen, septischen Infektionen als sekundäre Komplikationen anzusehen.

Warum die an akuter Leukämie leidenden Kranken so stark zu septischen Infektionen hinneigen, ist nicht ganz klar. Es ist nicht unmöglich, daß in der Armut ihres Blutes an polymorphkernigen Leukocyten, den Mikrophagen Metschnikoffs (9), ein Moment gegeben ist, welches das Eindringen der Infektionserreger begünstigt. Am häufigsten dürften die Tonsillen die Eintrittspforte bilden, die ja bei der akuten Leukämie fast regelmäßig schwer zu erkranken scheinen.

Daß in der Tat die septische Infektion sich bei akuten Leukämien zuweilen erst sub finem vitae einstellt, zeigt ein anderer Fall unserer Klinik, der im vorigen Herbst zur Beobachtung kam.

Bei einem 36jährigen Kranken mit typischer akuter Leukämie wurde acht Tage vor dem Tode eine Züchtung aus dem Blute vorgenommen, die negativ ausfiel. Bei der Autopsie wurden in den Abstrichen der Milz Streptococci nachgewiesen.

Mit einigen Worten möchte ich zum Schluß noch auf den mikroskopischen Befund am linken Hoden in dem ersten Falle eingehen. In dem interstitiellen Gewebe fanden sich, wie oben bereits erwähnt worden ist, ausgedehnte lymphomatische Infiltrate, in die Blutungen erfolgt waren. Ob die Hämorrhagien septischen Ursprungs waren, konnte ich an meinen Präparaten nicht entscheiden. Soweit ich sehen konnte, waren die Gefäßwände intakt.

Sicher waren es die lymphoiden Zellen der Infiltrate, die sich mit dem Blutfarbstoff beladen hatten, also als Makrophagen im Sinne Metschnikoffs tätig waren. Das ist deswegen recht interessant, weil es bisher nicht einwandfrei entschieden zu sein scheint, welche Zellarten als Makrophagen wirken können. Nach Metschnikoff sollen, soweit ich verstanden habe, von den Blutzellen nur die „großen Mononukleären“ zur Phagocytose fähig sein, während die eigentlichen Lymphocyten niemals phagocytieren. Nägeli (10) dagegen spricht auch den größeren Lymphocyten des Blutes die Eigenschaft zu, als Makrophagen wirken zu können.

Unser Fall beweist, daß auch die lymphoiden Zellen der akuten Leukämie die Eigenschaft von Phagocyten annehmen können. Es handelt sich ja allerdings dabei sicher nicht um normale Lymphocyten. Immerhin wäre dieser Befund mehr im Sinne der Auffassung Nägelis zu verwerten.

Literatur: 1. Türk, Wiener klinische Wochenschrift 1907, No. 6. — 2. Blumenthal, Recherches expérimentales sur la genèse des cellules sanguines. Travail couronné. Bruxelles 1904. — 3. Schridde, Zentralblatt für allgemeine Pathologie 1905, Bd. 16, No. 19. — 4. Lenhartz, Die septischen Erkrankungen 1903, S. 176. — 5. Vagedes, Charité-Annalen Bd. 21, zitiert nach Lenhartz. — 6. Peter F. Holst, Akute Leukämie. Norsk. Magazin for Laegevidenskaben 1904, S. 1033, zitiert nach Folia haematologica I. 736. — 7. K. Ziegler, Experimentelle und klinische Untersuchungen über Leukämie. Jena, Fischer, 1906. — 8. Metschnikoff, Immunität bei Infektionskrankheiten. Uebersetzt von J. Meyer. Jena, 1902. — 9. Nägeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik I. 1907.