

(Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Kopenhagen
[Direktor: Prof. J. Fibiger].)

Über die histo-bakteriologische Diagnose der Meningokokkensepsis.

Von

Privatdozent Dr. med. Poul Møller,
Prosektor am Institute.

(Eingegangen am 27. Januar 1923.)

Nach den zahlreichen Untersuchungen der letzten Jahre, speziell epidemiologischer und serologischer Art, wird jetzt die Zusammengehörigkeit der altbekannten Meningitis mit der mild verlaufenden „abortiven“ Meningokokkeninfektion und der furibunden Meningokokkensepsis allgemein anerkannt.

Diese Abstufungen ein und derselben Infektion treten aber nicht nur in Epidemien auf, wo die Aufmerksamkeit ganz besonders auf sie gerichtet ist; es können auch sporadische Fälle von Zeit zu Zeit vorkommen, und speziell der septische Typus mit seinem ungestümen Verlauf und oft tödlichem Ausgang wird dann auf das diagnostische Vermögen des Arztes berechtigte überaus große, fast unerfüllbare Ansprüche machen. Die wahre Erkenntnis der Natur der Erkrankung ist nicht nur für den Fall selbst, sondern auch für die Nachforschung der Ansteckungsquelle und für die hinsichtlich der Bacillenträger erforderlichen Maßregeln von größter Wichtigkeit. Jedes Hilfsmittel muß deshalb verwertet werden. Ich soll im folgenden meine Aufmerksamkeit einem solchen widmen, welchem in den letzten Jahren trotz seiner leichten Anwendbarkeit wenig Achtung beigemessen wurde, einem Hilfsmittel, das entschieden in gewissen Fällen der einzige gangbare Weg zur Diagnose sein kann.

Untenstehende 3 Kranken- und Sektionsberichte werden dies zeigen und werden zugleich zu dem unheimlichen und rätselhaften Bild der Meningokokkensepsis einen Beitrag leisten.

Fall 1. Asta P., 9 Jahre alt, Tochter eines Typographen, Kopenhagen. Am 28. XII. 1921 in die Abteilung B des „Rigshospitals“ aufgenommen und gestorben. $\frac{1}{2}$ Jahr alt Keuchhusten. 6 Jahre alt Influenza ohne Komplikationen. 7 Jahre alt Anschwellung der Halsdrüsen, die spontan wieder schwand.

Am 15. XII. 1921 hat die Patientin geklagt, sich „schlecht“ zu befinden, Appetit jedoch ausgezeichnet, keine Schmerzen. Am 17. XII. um $11\frac{1}{2}$ Uhr abends erwachte sie mit Schmerzen im Epigastrium und Fieber. Kein Schüttelfrost,

keine Brustschmerzen, keine Kurzatmigkeit, Cyanose oder Krämpfe. Am nächsten Morgen heftiges Erbrechen, wonach sie wieder einschlief. Um 1 Uhr nachmittags am 18. XII. erwachte sie mit steif starrendem Blick, Nackenstarre, Schaumbildung und einem „eigentümlich steifen“ Ausdruck um den Mund, beginnender Cyanose und unwillkürlichen Abgang von Stuhl und Harn.

Sie wurde dann gleich in die Abt. B des „Rigshospitals“ aufgenommen, war bei der Ankunft bewußtlos und stark cyanotisch mit trachealen Rasselgeräuschen. Puls 120, klein, weich. Trotz Stimulantia wurde der Puls bald unzählbar. Temperatur 42,5. Kein Belag im Rachen. Über beiden Lungen sehr zahlreiche grobe und feine feuchte Rasselgeräusche. Der Leib nicht eingezogen, keine „défense“. Am Hals, an den Ober- und Unterextremitäten sowie am Abdomen zerstreute, kaum linsengroße, bläulich violette Fleckchen, die beim Andrücken nicht schwanden, ferner subconjunctivale Blutungen. Sie war ganz schlaff, nur ab und zu Spasmen in den Kaumuskeln. Die Cyanose nahm schnell zu, die Atmung wurde oberflächlich, der Puls fast unfühlbar. Um 1 Uhr 45 nachmittags starb sie ruhig, eine halbe Stunde nach dem Eintritt ins Spital.

Klinische Diagnose: Septicaemia, Insufficientia cordis, Oedema pulmonum.

Die am 19. XII. um 11 Uhr vormittags in dem *Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Kopenhagen* unternommene *Sektion* ergab:

Überall in der Haut punktförmige Petechien und größere bis linsengroße Ecchymosen, die beim Andrücken nicht schwanden. Hyperämie der Rachen-schleimhaut. Das lymphatische Gewebe der Zunge etwas angeschwollen, starke Anschwellung der Tonsillen, deren Grübchen kleine tiefgelagerte Nekrosen enthielten. Auch die Schleimhaut von Kehlkopf und Luftröhre war stark angerötet und geschwollen ohne Belag; die Lungen ödematos und hyperämisch, keine makro- oder mikroskopischen Pneumonien. An der Oberfläche des Herzens einige kleine Ecchymosen und im linken Ventrikel verbreitete subendokardiale Blutungen, keine Endokarditis. Die Bauchorgane boten nichts Besonderes dar, die Milz etwas vergrößert, weich und stark rot. Dura mater normal. Die weichen Hämpe am Gehirn und Rückenmark hyperämisch und etwas ödematos verändert, ohne eigentliches Exsudat. Groß- und Kleinhirn etwas ödematos. Die Windungen abgeplattet, keine Blutungen, kein Hydrocephalus.

Es geht aus dem Obigen hervor, daß die Sektionsdiagnose in Übereinstimmung mit den klinischen Beobachtungen in diesem Fall auf akute Sepsis gestellt werden mußte: Hyperaemia meningealis, Ecchymoses pericardii, endocardii, cutis. Oedema pulmonum. Hyperplasia lienis acuta.

Man hatte die Aufmerksamkeit speziell auf die Möglichkeit gerichtet, daß eine Meningokokkensepsis vorliegen könnte; es gelang aber nicht, bei der Untersuchung von Ausstrichpräparaten aus mehreren Gebieten der Hirnhäute Meningokokken oder überhaupt Mikroben irgendwelcher Art nachzuweisen.

Eine nähere histologische Untersuchung des Gehirns (mehrere Gebiete des Groß- und Kleingehirns) und des Rückenmarks nebst dessen Häuten wurde dann eingeleitet. Mehrere Hautstückchen mit Ecchymosen wurden gehärtet und in Paraffin eingebettet. Während aber die Untersuchung des Zentralnervensystems nur das Vorhandensein von Hyperämie und Ödem ohne ausgesprochene Entzündungserscheinungen oder Mikroben ergab, enthielten die Hauteccchymosen gramnegative

Diplokokken, deren Form und Lagerung typischen Meningokokken entsprach.

Fall 2. Valdemar H., 6 Jahre alt, Sohn einer Fabrikarbeiterin, Kopenhagen. Am 12. IV. 1922 in die Abt. G des „Rigshospitals“ aufgenommen und gestorben.

Mit 2 Jahren hatte der Knabe Röteln, $5\frac{1}{2}$ Jahre alt, Diphtherie, vorher immer gesund. Am Tage des Spitäleintritts erkrankte er plötzlich, lag ganz schlaff da und hatte mehrmaliges Erbrechen. Am Vormittage Schielen, kein Zahneknirschen, Stuhlentleerung im Laufe des Tages. Nachmittags ein Krampfanfall mit Zucken an Armen und Beinen. Kein Kopfweh.

Der Knabe wurde nachmittags in die Abt. G des „Rigshospitals“ aufgenommen. Nach Stimulantien erholt er sich etwas, der Puls war aber schlecht, weich und sehr schnell. Atmung 48. Temperatur 40,6. Kein Nasenflügelatmen. Pupillen dilatiert. Nystagmus. In Ohren, Nase und Rachen nichts Abnormes. Keine Nackenstarre, dagegen Kernigs und Brudzinskys Erscheinungen vorhanden. Die Stethoskopie des Herzens ergab normale Befunde. Keim Dämpfung über den Lungen, keine Respirationsveränderungen oder Rasselgeräusche. Abdomen weich.

In der Annahme, daß es sich um eine Meningitis handelte, wurde um 6 Uhr nachmittags Lumbalpunktur vorgenommen. Das Punktat war völlig klar ohne Vermehrung der Zellenzahl und ohne Bakterien. Im Katheterharn ein wenig Albumen, kein Zucker.

Im Laufe des Abends nahm die Kurzatmigkeit zu, Respiration 60. Er wurde nun, als einzelne Rasselgeräusche über der linken Lunge vermutet wurden, im Dampfzelt untergebracht. Um 10 Uhr abends ein kleines bluthaltiges Erbrechen. Er starb ruhig um 10 Uhr 45 abends. Es wurde gleich nach dem Tode Aussaat des Herzblutes auf Ascitesagar vorgenommen. Kein Wachstum.

Klinische Diagnose: Sepsis.

Die am 13. IV. um 11 Uhr vormittags im *Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Kopenhagen* vorgenommene *Sektion* ergab:

Es fanden sich stellenweise (am Schulter, Unterleib, Schenkel) ganz vereinzelt gruppierte kleine Petechien in der Haut, die größten kaum hanfsamen groß. Die Schleimhaut der Trachea und der Bronchien hyperämisch, die Luftröhre enthielt eine reichliche Menge eitrigen Schleimes. Die Lungen blutreich, etwas vergrößerte Konsistenz und etwas herabgesetzter Luftgehalt, an mehreren Stellen kleine Blutungen. Auch die Lymphknoten der Lungen hyperämisch, angeschwollen. Bei der mikroskopischen Untersuchung fanden sich in den Lungen kleine seröse und desquamative lobuläre Pneumonien. Das Herz bot nichts Pathologisches dar. Im Magen und Darmtraktus zahlreiche kleine Blutungen der Schleimhaut. Die Nebennieren etwas vergrößert, blutreich, fast hämorrhagisch infarciert. In der Milz, Leber und Nieren keine sicheren Veränderungen. Dura normal, die weichen Häute hyperämisch, aber ohne Exsudat. Am Boden des 4. Ventrikels mehrere ziemlich große oberflächliche Blutungen, im übrigen keine pathologischen Veränderungen im Gehirn und Rückenmark, kein Hydrocephalus. Ausstrichpräparate von den Gehirnhäuten enthielten keine Mikroben.

Auch in diesem Fall war die Diagnose sowohl nach den klinischen Aufschlüssen als auch nach den Sektionsergebnissen Sepsis acuta (Hæmorrhagiae multiplices pulmonum, ventriculi, intestini, glandulae suprarenalis utriusque, encephali, cutis. Tracheobronchitis mucopurulenta).

Die Möglichkeit einer Typhussepsis wurde erwogen und Kulturen demnach von dem Knochenmark und der Milz angelegt. Daß der sep-

tische Zustand durch Meningokokken verursacht sein sollte, war natürlicherweise wenig wahrscheinlich, da es nicht gelang, weder bei Untersuchung der Lumbalpunkturflüssigkeit noch in Kulturen vom Herzblute noch in Ausstrichpräparaten der Meninges Meningokokken nachzuweisen.

Die vereinzelten kleinen Petecchien der Haut wurden jedoch herausgeschnitten, und bei der mikroskopischen Untersuchung derselben wurden hier wie im oben zitierten Fall gramnegative Diplokokken vom typischen Aussehen der Meningokokken nachgewiesen. Dagegen ergab die mikroskopische Untersuchung des Gehirns und der Hirnhäute wie im Fall 1 keine sicheren Entzündungserscheinungen und keine Mikroben. Die Untersuchung auf Typhusbacillen war gleichfalls negativ. (Das Serum-institut des dänischen Staats.)

Fall 3. Axel Georg Aa., 30 Jahre, Schneider, Kopenhagen. Am 8. IX. 1922 in die Abt. B des „Rigshospitals“ aufgenommen und daselbst an demselben Tag gestorben. Sein Name und Beruf ging aus einem in seiner Tasche gefundenen Paß hervor. Übrigens keine Aufschlüsse, als daß er in seinem Zimmer bewußtlos gefunden worden war. Eine an seinem Bett befindliche Schachtel mit Veronal-pulver hatte den Verdacht erweckt, daß er Veronal genommen hätte. Er wurde sofort im Ambulanzwagen nach dem Spital gebracht, bei der Ankunft war er bewußtlos, die Atmung beschleunigt und schnarchend. Die Pupillen mäßig kontrahiert, auf scharfes Licht mit weiterer Kontraktion reagierend. Übrigens war er völlig reaktionslos, sämtliche Reflexe, sogar der Hornhautreflex waren nicht vorhanden. Der Puls fast unfühlbar, etwa 145. Lungen- und Herzstethoskopie zeigte nichts Abnormes. In gewissen abhängigen Gebieten, die als gedrückt aufgefaßt wurden (rechte Seite des Kopfes gerade hinter dem Ohr, Scapularregion, Nates, rechter Knöchel und linke Ferse sowie die Lateralseite des rechten Schenkels), fanden sich entfärbte Bezirke, die bei der Aufnahme ins Spital bläulich rot und bald darauf schwarzblau waren. Der Harn enthielt Eiweiß, aber kein Blut.

Im Hinblick auf Vergiftung wurde sofort Magenausspülung mit 12 l Wasser gegeben. Das Spülwasser war gallenfarbig mit einzelnen Schleimflocken. Patient wurde dann mit Campher, Digalen, Coffein stimuliert, wodurch sich der Puls besserte. Er starb ruhig um 11 Uhr 15 abends, ohne zum Bewußtsein gelangt zu sein.

Klinische Diagnose: Veneficium cum veneno ignoto. Pneumonia. (Steigende Temperatur.)

Bei der gerichtlichen Leichenbesichtigung scheint die Polizei die Todesursache als „Selbstmord durch Gift“ aufgefaßt zu haben, gerichtliche Obduktion wurde nicht verlangt.

Die am 11. IX. um 11 Uhr vormittags (etwa 60 Stunden post mortem) im Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Kopenhagen vorgenommene Sektion ergab:

Am oberen Teil des Rückens fanden sich in der Haut zahlreiche kleine und größere, bis stecknadelkopfgroße, ziemlich blasses Petecchien und konfluierende Gruppen derselben. Außerdem mehrere zerstreute hämorragische Streifen und Fleckchen, die am ehesten als postmortale Druckerscheinungen aufzufassen waren. Die Schleimhaut des Rachens war nicht hyperämisch, die Tonsillen nicht anschwellen, dagegen fand sich die Schleimhaut von Kehlkopf und speziell von Lufttröhre angerötet und angeschwollen, und ihr Lumen enthielt eitriges Sekret. Die

Lungen waren sehr blutreich, der Luftgehalt besonders nach unten und nach hinten stark herabgesetzt. Der rechte untere Lappen schien vollständig pneumonisch mit fast konfluierenden hämorrhagischen Gebieten, im linken unteren Lappen zum Teil ähnliche Veränderungen. Im rechten oberen Lappen eine kleine Gruppe erbsengroße kalkige Nekrosen. Zerstreut auf der Oberfläche beider Lungen zahlreiche punktgroße Blutungen; nach unten an dem pneumonischen Lungenabschnitt dünner, frischer fibrinöser Pleurabeleg. In den mittelgroßen und kleineren Bronchien, besonders an der rechten Seite fand sich blutig seröse und eitrige Flüssigkeit. Die Lymphdrüsen der Lungen antrakotisch, etwas feucht und angeschwollen. Die Oberfläche des Herzens trug zahlreiche kleine und größere Petecchien; im linken Ventrikel ganz vereinzelte subendokardiale kleine Blutungen. Übrigens nichts Pathologisches am Herzen. Die Bauchorgane boten fast keine anatomischen Veränderungen dar; nur fanden sich in den Nierenbecken zahlreiche kleine Petecchien der Schleimhaut, in den Harnleitern und -blase war die Zahl derselben nicht so groß. Genitalien normal ohne Zeichen von venerischer Erkrankung. Das Zentralnervensystem bot nichts Abnormes dar; in Pia und Arachnoidea zweifelhafte Hyperämie ohne Exsudat.

Im Hinblick auf die Möglichkeit einer Vergiftung wurden bei der Sektion nicht nur der Magen und Darm, sondern auch der Inhalt derselben und Stückchen von den parenchymatösen Organen zwecks einer toxikologischen Untersuchung aufbewahrt. Eine solehe zeigte sich jedoch bald unnötig. Die Sektionsdiagnose wurde dann: *Pneumonia lobularis suppurativa. Pleuritis fibrinosa. Ecchymoses multiplices pleura, endocardii, pericardii, pelvis renis, ureteris, vesicae urinariae, cutis. Hyperæmia meningum.*

Doch ließ sich die Möglichkeit einer Vergiftung nicht ausschließen, und die Pneumonie, die zwar eine vollgültige Todesursache war, ließ sich sehr wohl als eine während der Vergiftung entstandene sekundäre Erscheinung auffassen.

Im Hinblick auf die beiden früheren Fälle von Meningokokkeninfektion und die nur schwach begründete Vermutung einer Vergiftung war indessen bei der Sektion die Aufmerksamkeit auch auf das Vorhandensein einer Meningokokkensepsis gerichtet gewesen. In Ausstrichpräparaten der Gehirnhäute wurden keine Mikroben nachgewiesen; zugleich wurden der Rückenhaut mit den undeutlichen Petecchien Stückchen entnommen, in welchen wie in den früher beobachteten Fällen zahlreiche Mikroben vom Aussehen der Meningokokken vorgefunden wurden.

Wie aus dem Obigen hervorgeht, fanden sich in allen 3 Fällen klinische Zeichen von einer plötzlichen Allgemeininfektion ohne Anschluß an eine Epidemie, die zur richtigen Diagnose hätten führen können.

Der erste Patient bot im wesentlichen Zeichen von akutem Lungenödem dar, und erst agonale entstanden die cutanen und subconjunctivalen Blutungen, die den Gedanken auf eine Septicämie hinlenkten. Im zweiten Fall fand sich zwar klinischer Verdacht von Meningitis; es wurden aber weder bei der Lumbalpunktion noch bei der postmortalen Aussaat des Herzblutes irgendwelche Beweise von einer Meningokokkeninfektion dargebracht. Es ließ sich indessen nicht mit Sicherheit ausschließen, daß der vorhandene Nährboden, Ascitesagar, unzulänglich frisch gewesen sei, um ein sicheres Resultat geben zu können. Aussaat vom Schlunde wurde nicht vorgenommen. Was schließlich den dritten Fall betrifft, ließ sich eine Pneumonie mit steigender Temperatur klinisch nachweisen, und eine Vergiftung war zu vermuten. Das

nicht typische Exanthem wurde am ehesten als Druckerscheinung aufgefaßt.

Bei der postmortalen Untersuchung wurden bei beiden Kindern Zeichen von einer Infektion durch die Respirationsorgane, bei dem erwachsenen Patienten zugleich vollentwickelte pneumonische Lungenveränderungen nachgewiesen. Es fanden sich dagegen bei keinem der Patienten Zeichen von Meningitis. Ödem und Hyperämie des Gehirns und der Hirnhäute ließen sich am ehesten als Zeichen einer Allgemeininfektion auffassen. Meningokokken waren in diesen Geweben nicht nachweisbar.

In der Tat wurde die wahre Diagnose nur durch die mikroskopische Untersuchung der Hautpetecchien erreicht, eine Untersuchung, die das Vorhandensein von Mikroben feststellen sollte.

In den Fällen 1 und 3 wurden in verschiedenen Hautstückchen verbreitete Blutungen in Corium und Subcutis beobachtet. Im Fall 2 erstreckten sich die kleinen Blutungen nicht über das Corium hinaus. Die Zahl der Leukocyten in diesen Blutungen und benachbarten Gefäßen und um dieselben schien etwas vermehrt, es fanden sich jedoch keine sicheren Entzündungserscheinungen. Gramnegative Diplokokken von dem Aussehen typischer Meningokokken wurden in allen Fällen in großer Menge vorgefunden. In den Fällen 1 und 3 waren die Mikroben in den Endothelzellen der kleinen Hautgefäßse deutlich gelagert, im Fall 2 schien dies nicht so deutlich zu sein. Es fanden sich aber zugleich nicht wenige unzweifelhafte Leukocyten mit gelappten Kernen, deren Protoplasma zahlreiche Kokken enthielten. Im Fall 1, wo die Blutungen verhältnismäßig groß waren, wurden die mikrobenhaltigen Leukocyten besonders außerhalb der Gefäßse, im Fall 2 fast ausschließlich innerhalb derselben nachgewiesen. In allen 3 Fällen fanden sich Mikroben im Gewebe oder in den Gefäßen frei gelagert, allein nur vereinzelte. Die mikrobenhaltigen Gefäßse lassen sich ganz oberflächlich in Corium dicht unter Epidermis beobachten, am deutlichsten sind aber die beschriebenen Verhältnisse im lockeren fettreichen Gewebe in der Tiefe des Coriums und gerade unter demselben. Trotzdem bei der Sektion 21, 12 und im 3. Fall sogar etwa 60 Stunden nach dem Tode verlaufen waren, traten die Mikroben (Meningokokken) in Schnittpräparaten der Haut mit großer Deutlichkeit hervor.

Nach diesem Nachweis von Bakterien konnte in dem Fall 1 kaum Zweifel bestehen, daß der Patient an einer Meningokokkensepsis gestorben sei. Der Krankheitsverlauf und der Sektionsbefund entsprachen ganz genau früheren Beobachtungen von dieser Erkrankung. Nur der Nachweis von Mikroben mußte die Diagnose endgültig sichern.

Was den Fall 2 betrifft, schwand jeder Zweifel hinsichtlich der Identität der Mikroben, als es später bekannt wurde, daß ein 9jähriger

Bruder des Patienten am folgenden Tage mit Zeichen von einer akuten Infektion erkrankt war, und daß man im „Blegdamshospital“, wo er sofort Aufnahme fand, nicht nur aus seiner Nasen-Rachenschleimhaut, sondern auch aus dem Blute Meningokokken (Typus A) zu züchten imstande gewesen war. Der Krankheitsverlauf war durch Kopfschmerzen, Erbrechen, Halsübel, Rötung der Rachenschleimhaut und zerstreute rote roseolaähnliche Fleckchen in der Haut sowie Fieber (40°) charakterisiert. Schon am Abend des Tages seines Spitäleintritts war die Temperatur $38,6^{\circ}$, am folgenden Morgen $36,9^{\circ}$, und er ist seither gesund gewesen. Normale Temperatur. Er war lange Zeit Meningokokenträger, wurde erst am 25. VII. 1922 aus dem Spital entlassen.

Es handelte sich also hier um eine äußerst kurze universelle Meningokokkeninfektion, die dieser Patient glücklich überstanden hatte, während sein 6 jähriger Bruder, der der Krankheit unterliegen mußte, entschieden derselben Infektion ausgesetzt gewesen ist.

Auch im Fall 3 schien die Identität der Meningokokken zweifellos. Wenn von dem nur schwach begründeten Verdacht von Vergiftung abgesehen wird, welcher die klinische Auffassung des Falles irregeführt zu haben scheint, entspricht das Krankheitsbild sehr gut einer Meningokokkensepsis. Die pneumonischen Veränderungen waren sowohl klinisch als auch anatomisch stärker ausgesprochen als in den beiden anderen Fällen, was entschieden mit dem mehr protrahierten Verlauf dieses Falles in Verbindung steht. Der Nachweis von Meningokokken gibt in der Tat eine sehr natürliche Erklärung des sonst etwas rätselhaften Krankheitsbildes.

Wenn die Meningokokken in keinem der beschriebenen sezierten Fälle im Gehirn oder in den Hirnhäuten nachgewiesen werden konnten, mag dies vielleicht auf den schnellen postmortalen Zerfall dieser Mikroben beruht haben. Vielleicht ist aber die Erklärung eher in der von früheren Fällen von universeller Meningokokkeninfektion bekannten Tatsache zu suchen, daß nur sehr wenige oder keine Meningokokken in den genannten Geweben beim Eintreten des Todes vorhanden gewesen sind.

Wie in den meisten inneren Organen, sind die Meningokokken auch schon längst bei krankhaften Vorgängen in der Haut nachgewiesen worden; so hat z. B. *Herford* sie in Herpesblasen, *Dieudonné*, *Wöscher* und *Würdinger* sie in Furunkelreiter gefunden. Der Nachweis derselben in den Petechien bei Meningokokkensepsis, von dessen ausschlaggebender Bedeutung die hier mitgeteilten Krankenberichte Zeugnis ablegen, ist jedoch erst *Handa* und *Nanjo* und später *Benda* (1916) gelungen, nachdem *Umber* und andere auf das fast vergessene Auftreten von petechialem Exanthem bei epidemischer Cerebrospinalmeningitis aufs neue die Aufmerksamkeit hingelenkt hatten. In einer kleinen Mit-

teilung bespricht *Benda* 5 Fälle von schnell verlaufender Meningokokkeninfektion ohne ausgesprochene Meningitiserscheinungen, alle aber mit Exanthem. *Benda* schrieb den cutanen Blutungen keine praktische Bedeutung zu und sah sie als kein ernsthaftes Prognostikum an. Er fand die Blutungen auf Corium beschränkt, besonders um die kleinen Arterien, in jeder Blutung einen kleinen Entzündungsherd mit Thromben in einigen Gefäßen, und in einem der Fälle wurden Meningokokken — vorzugsweise mit intravasculärer Lagerung — in den Blutungen nachgewiesen. *Benda* beschreibt die Mikroben als gramnegative, häufig intravasculär gelagerte und tetradenbildende Kokken, die weniger dicht gestellt als Staphylokokken sind. Er erwähnt die Bedeutung des Bakteriennachweises für die Diagnose bei gleichzeitig auftretender Flecktyphusepidemie, ist aber der Ansicht, daß die Diagnose der Meningokokkeninfektion durch bakteriologische Blutuntersuchung schneller erreicht wird.

Ungefähr gleichzeitig mit *Benda* teilten *Pick* und *Babes* mit, daß sie Meningokokken in den Hautpetecchien beobachtet hatten.

Von *Pick* wurden die Mikroben in 2 Fällen vorgefunden. In seiner Abhandlung findet die Differentialdiagnose dem Flecktyphus gegenüber besondere Besprechung, und der histologische Befund wird sehr eingehend beschrieben. Die Polymorphie wird besonders hervorgehoben. *Pick* meint, zwischen den Exanthemen dieser beiden Krankheiten histologische Verschiedenheiten nachgewiesen zu haben, so hat er z. B. in den Meningitispeticchen keine Nekrosen der Gefäßwand beobachtet. Doch scheint ihm der Nachweis der Mikroben von größerer Bedeutung, und er hebt hier die Kaffeebohnenform der Meningokokken als Charakteristikum hervor. Gleichzeitig fand er jedoch atypische Formen, vermutlich Zerfallstypen.

Babes hat die Meningokokken in einem Fall, und zwar in der basalen Schicht des Epithels, vermutlich in den Lymphspalten nachgewiesen.

In *Grubers* und *Kerschensteiners* ausführlicher Abhandlung aus 1917 und in *Aschoffs* Lehrbuch der pathologischen Anatomie (1919) wird das Auftreten der Mikroben in der Haut erwähnt, man findet da auch einige Abbildungen davon. *Jores* gibt hier das histologische Bild der bei der Cerebrospinalmeningitis vorkommenden petechialen Exantheme als wechselnd an, es sollen oft Wandnekrosen in den kleinen Hautarterien vorkommen. In dem von *Kraus* und *Brugsch* herausgegebenen Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie (1919) werden die Meningokokken in den Hautpetecchien natürlich auch von *Knöpfelmacher* beschrieben. Trotzdem er aber die mit der Diagnose der Meningokokkensepsis verbundenen Schwierigkeiten (u. a. die Differentialdiagnose dem Flecktyphus gegenüber und die besonderen Schwierigkeiten bei sporadischen Fällen) wiederholentlich erwähnt und betont, daß die fast regelmäßigen Blutungen in der Haut den Gedanken in die

richtige Richtung hinlenken können, scheint er der intravitalen oder postmortalen histo-bakteriologischen Untersuchung der Petecchien keine Bedeutung beizumessen.

In den zitierten Abhandlungen sind die histologischen Verhältnisse im wesentlichen klargelegt worden. Die Differentialdiagnose dem Flecktyphus gegenüber scheint jedoch trotz der vielfach erörterten Verschiedenheiten noch immer unsicher. Ich werde mich im folgenden auf den — meiner Ansicht nach — wichtigeren Nachweis von Mikroben und dessen Wert beschränken, und zwar um so mehr, als ich keine Gelegenheit gehabt habe, über die histologischen Befunde beim Flecktyphus vergleichende Untersuchungen anzustellen.

Eine der größten Arbeiten über die Meningokokkeninfektion aus den spätesten Jahren, die Abhandlungen von *Oluf Thomsen* und *Ferd. Wulff* (von 1917, 1919, 1920) sind notwendigerweise vorwiegend von serologisch-epidemiologischer Art. In vielen Fällen ist mikroskopische Untersuchung von der Haut entnommenen Petecchien angestellt worden, teils von lebenden Patienten, teils gleich nach dem Tode. Die Verff. fanden in mehreren Fällen Resultate, die denjenigen früherer Unter sucher völlig entsprechen, d. h. perivascular im Corium gelagerte, entzündliche Rundzellenanhäufungen sowie rote Blutkörperchen in großem Umfang. Auch Thrombosen wurden nachgewiesen, dagegen nie Nekrose der Gefäßwände. Außerdem fanden sich in zahlreichen Zellen um die Gefäße und in denselben gramnegative Kokken, zum Teil deutliche Diplokokken. Den früher bekannten Verhältnissen fügen die Verff. die Beobachtung zu, daß die Meningokokken vorzugsweise oder ausschließlich in den Endothelzellen der kleinen Gefäße gelagert sind, eine Beobachtung, die ich aus meinen Fällen (s. oben) bestätigen kann. Im Fall 1 und 2 fand ich jedoch zugleich eine ziemlich große Menge zweifel loser Leukocyten, die Mikroben enthielten. Es gelang in den von *Thomsen* und *Wulff* beobachteten Fällen unzweifelhaft typische Meningokokken zu züchten teils aus dem Gewebssaft der Petecchien, teils aus dem zirkulierenden Blute, so daß „vernünftigerweise kein Zweifel bestehen konnte, daß auch die in den histologischen Präparaten nachgewiesenen Kokken Meningokokken waren“.

Thomsen und *Wulff* haben in 20 Fällen (S. 227) von Meningokokkensepsis ohne Ausnahme unzweifelhafte und typische Meningokokken direkt aus den Petecchien züchten können.

Wenn es also jetzt festgestellt ist, daß die Meningokokken vorhanden und mit großer Sicherheit in den Schnitten von den Petecchien nachzuweisen sind (sogar in Ausstrichpräparaten von einem scarifizierten, leicht hämorragischen Roseolafleckchen entnommenem Gewebssaft gelang es *Thomsen* und *Wulff*, in einem Fall gramnegative Diplokokken, deren Aussehen den Meningokokken entsprach [l. c. S. 248], nachzu-

weisen), wird man sich darüber wundern können, daß diese Untersuchungsmethode bisher nur ausnahmsweise benutzt worden ist. Die Erklärung liegt auf der Hand: Die modernen Beobachtungen von Meningokokkensepsis sind von neuem Datum, so daß es dem Untersucher darum zu tun gewesen ist, teils die Zusammengehörigkeit dieses Leidens mit der Cerebrospinalmeningitis festzustellen, und zwar mit einer Sicherheit, die nur durch Kenntnis von den Wachstums- und Vergräungsverhältnissen der Mikroben erreicht werden kann, — teils durch weitere Agglutinationsproben eine Einteilung der Meningokokken in verschiedene Typen zu versuchen, um über das wechselnde Bild der Infektionen klar zu werden.

Für die Auseinandersetzung dieser Fragen ist aber der mikroskopische Nachweis der Mikroben in Schnittpräparaten völlig unzulänglich. In der Voraussetzung, daß durch diese Methode Mikroben in der Haut als Meningokokken identifiziert werden können, scheint die mikroskopische Untersuchung dagegen von großer diagnostischer Bedeutung. *Thomsen* und *Wulff* (1919) führen dann auch an, daß die histo-bakteriologische Untersuchung mitunter das einzige Mittel sein kann, um die Differentialdiagnose zwischen Meningokokkensepsis und anderen septischen Formen sichern zu können, und 1920 teilt *Sven Kiaer* 2 Fälle mit, in welchen die klinisch gestellte Diagnose: Meningokokkensepsis, durch mikroskopische Untersuchung und Züchtung aus den Petechien verifiziert wurde. Wenn man wie in meinen Fällen sich allein mit der histo-bakteriologischen Untersuchung begnügen muß, sind die Möglichkeiten einer fehlerhaften Diagnose beim Vorhandensein anderer ähnlicher Mikroben in der Haut vor allem klarzulegen.

Indem es dann berechtigt sein wird, die Untersuchung auf septische Zustände mit petechialem oder ähnlichem Exanthem zu beschränken, wo überhaupt von einer Verwechslung die Rede sein kann, stellt sich heraus, daß eben solche Erkrankungen durch Mikroben (Kokken) verursacht werden, die in Schnittpräparaten vom Gewebe den Meningokokken sehr ähnlich sein können. Streptokokken spielen hier die größte Rolle, in zweiter Linie kommen die Pneumokokken und Staphylokokken sowie seltener *Bacillus anthracis*, *Bacillus pyocyaneus* und *Pneumobacillen* (*Rasch*, v. *Lingelsheim*). Sowohl einzelne in Teilung begriffene Kokken als auch Gruppen von Staphylokokken oder kurze Streptokokkenketten sind nach der Form mit Meningokokken leicht zu verwechseln; wie auch eine intracellulare Lagerung der Mikroben sehr häufig ist. Dessenungeachtet ist man jedoch imstande, die genannten Kokken von den Meningokokken zu unterscheiden, indem die erstgenannten alle mittels Grams Methode zu färben sind (v. *Lingelsheim*, l. c. S. 455; *Neisser*, *Neufeld* und *Händel*), während die letzteren sich konstant entfärben (*Kutscher*, *Ferd. Wulff*, l. c. S. 5).

Von gramnegativen Diplokokken, die sowohl morphologisch als auch farbenmäßig mit Diplokokken verwechselt werden können, nennt *Ferd. Wulff* (l. c. S. 4), eine ganze Reihe. Die Mehrzahl dieser Mikroben, die durch Impfung aus dem Nasenrachen gewonnen werden, ist dagegen — soweit mir bekannt — niemals weder in der Haut noch als Ursache universeller Infektionen nachgewiesen worden.

Anders verhält sich der Gonokokkus, der nach *Ferd. Wulff* (l. c. S. 3) „derjenige der gramnegativen Diplokokken ist, welcher dem Meningokokken am nächsten steht“, und dessen allgemein bekanntes mikroskopisches Bild der zitierten Beschreibung der in Gewebepräparaten gefundenen Meningokokken völlig entspricht.

Bei gonorrhoeischer Allgemeininfektion kann auch die Haut der Sitz der Gonokokken werden, und man hat dann erythematige und hämorragische Eruptionen (*Lesser*) beobachtet. Selbst, wenn diese Vorgänge als Regel teilweise purulent und vorzugsweise auf das subcutane Bindegewebe beschränkt sind (*Jos. Koch*), werden jedoch Fälle von Gonokokkeninfektion vorkommen können, die fehlerhaft als Meningokokkensepsis gedeutet werden könnten, falls man sich ausschließlich der mikroskopischen (histologischen und bakteriologischen) Untersuchung der Haut bediente.

Dies wird jedoch nie der Fall sein. Die gonorrhoeische Allgemeininfektion wird vermutlich nie einen so heftigen Verlauf wie die Meningokokkeninfektion aufweisen und wird immer von typischen lokalen Manifestationen ausgegangen sein, die der klinischen Untersuchung nicht entgangen sein werden. Es muß aber zugegeben werden, daß hier eine — wenn auch nur äußerst geringe — Möglichkeit des Fehldeutens vorliegt, auf die der Mikroskopiker im gegebenen Fall die Aufmerksamkeit gerichtet haben muß.

Alles in allem sei dann festgestellt, daß die histo-bakteriologische Untersuchung der Hautpetecchien ein wertvolles Hilfsmittel zur Erkenntnis der Meningokokkensepsis darstellt. Ihre Leistungsfähigkeit ist zwar beschränkt, sie vermag höchstens die Bakterienart anzugeben. Es sei jedoch in diesem Zusammenhang erwähnt, daß in allen Fällen, wo es gelang, Mikroben aus Hautpetecchien zu züchten, wie oben erwähnt im ganzen in 20 Fällen, sie dem „Typus A“ angehörten.

Die Untersuchung läßt sich sowohl durch Biopsie an Hautstückchen von dem lebenden Patienten als auch durch Sektion ausführen. Nicht selten stellt sich heraus, daß der Nachweis von Meningokokken in der Spinalflüssigkeit direkt oder durch Züchtung mißlingt, weil die Mikroben während der für den Transport nach der Untersuchungsstelle erforderlichen Zeit Autolyse erlitten haben. Und am häufigsten wird der Arzt in der beschränkten Zeit, die ihm der Krankheitsfall für die Untersuchung übrig läßt, nicht imstande sein, sich geeigneten Nähr-

boden zur Züchtung der Mikroben mittels Aussaat vom Schlunde, Blute von der Spinalflüssigkeit oder evtl. von scarifizierten Petecchien zu verschaffen. Schließlich werden auch Fälle vorkommen können, wo erst die postmortale Untersuchung die Meningokokkeninfektion vermuten läßt, wie z. B. in dem ersten der oben beschriebenen Fälle, und wo es dann zu spät sein wird, Züchtungsversuche anzustellen, selbst wenn geeigneter Nährboden gleich zur Verfügung steht.

In allen diesen Fällen kann die histo-bakteriologische Untersuchung der Hautpetecchien der einzige Weg zur Diagnose sein. Es sei hier betont, daß die Meningokokken wahrscheinlicherweise in der Haut mikroskopisch nachweisbar sein können, so lange nach dem Tod des Patienten, daß jede Möglichkeit ihrer Züchtung ausgeschlossen ist. In einem meiner Fälle wurden sie jedenfalls 60 Stunden nach dem Tode nachgewiesen, während Züchtung spätestens bis 20 Stunden post mortem durchführbar gewesen ist (*Thomsen und Wulff*, 1920).

Wie aus meinem Fall 2 hervorgeht, können die Petecchien so gering an Zahl und so wenig hervortretend sein, daß sie bei der klinischen Untersuchung übersehen und bei der Sektion am ehesten für kleine Angiome oder Merkmale von Insektstichen gehalten werden. Die Musterung der Haut muß daher äußerst minutiös sein. Das Verfahren ist übrigens sehr einfach. Der dem Patienten oder der Leiche entnommene Hautstreifen, auf welchem etwas vom subcutanen Gewebe gelassen werden muß, wird sofort in absolutem Alkohol oder 4 proz. Formalinalkohol gehärtet. Falls die Untersuchung nicht auf der Stelle vorgenommen werden kann, wird das Präparat in der Härtungsflüssigkeit dem Mikroskopiker zugeschickt. Ihm wird es natürlich darum zu tun sein, das Verhalten der evtl. vorhandenen Mikroben der *Gramschen Färbung* gegenüber zu prüfen, übrigens sind aber die Meningokokken schnell durch Färbung mit Carbol-Methylgrün-Pyronin (*Unna-Pappenheim*) nachzuweisen, bei welcher Methode sie schön rotgefärbt erscheinen. Man erkennt durch diese Färbung leicht die oben besprochenen morphologischen Einzelheiten in Form und Lagerung der Mikroben. Sie sind oft in größeren Mengen um die Gefäße oder in denselben und als Regel in der Blutung selbst gelagert. Es finden sich jedoch Blutungen ohne nachweisbare Mikroben und stellenweise Meningokokken außerhalb der Petecchien.

Wenn *Benda* schreibt, daß die Diagnose am lebenden Patienten schneller durch bakteriologische Blutuntersuchung als durch Untersuchung von Hautschnitten gestellt werden kann, soll hervorgehoben werden, daß der geübte Mikroskopiker bei der Anwendung der modernen histologischen Technik im Verlaufe weniger Stunden fertige Schnittpräparate herstellen kann. Was die Schnelligkeit betrifft, steht diese Untersuchungsmethode dann nur dem direkten Nachweis im Ausstrichpräparat von Eiter oder Gewebssaft nach.

Ich bitte die Professoren *Faber*, *Bie* und *Bloch* für die Erlaubnis, das klinische Journalmaterial zu benutzen, meinen Dank entgegenzunehmen. Meinem Chef, Prof. Dr. *J. Fibiger*, danke ich auch hier für seine gütige Anregung zu dieser Arbeit.

Literaturverzeichnis.

- Babes*, Bull. de la section scientifique de l'acad. roumaine. Bucarest 1915—16, Nr. 10, S. 368. — *Benda*, Berl. klin. Wochenschr. 1916, S. 449. — *Dieudonné*, *Wöscher* und *Würdinger*, Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 1715. — *Gruber*, *Georg B.* und *Kerschensteiner*, *Fanny*, Ergebni. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1917, S. 413. — *Handa* und *Nanjo*, Zeitschr. f. Militärärzte. Tokio 1913. Zit. nach Gruber und Kerschensteiner. — *Herford*, Klin. Jahrb. 19. 1908. — *Jores*, Aschoff, Lehrbuch der pathologischen Anatomie 1919, S. 1094. — *Kiaer*, *Sven*, Ugeskrift f. Laeger 1920, S. 1204. — *Knöpfelmacher*, Kraus und Brugsch, Spez. Path. u. Ther. 1919. — *Koch*, *Jos.*, Kolle und Wassermann, Handb. d. path. Mikroorg. Bd. IV, S. 701—702. 1912. — *Kutscher*, Ibid. S. 593. — *Lesser*, Geschlechtskrankheiten, 12. Ausgabe, Leipzig 1906, S. 76. — *v. Lüngelsheim*, Kolle und Wassermann, Handb. d. path. Mikroorg. Bd. IV, S. 479. 1912. — *Neisser*, Ibid. S. 356. — *Neufeld* und *Händel*, Ibid. S. 518. — *Pick*, Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 33. — *Rasch*, Hudens Sygdomme og deres Behandling. København 1909. S. 306. — *Thomsen*, *Oluf* und *Wulff*, *F.*, Medd. fra Statens Seruminst. Bd. IX. Festbind for Carl Julius Salomonsen. København 1917. — *Thomsen*, *Oluf* und *Wulff*, *F.*, Hospitals-tidende 1919, S. 449; Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1920, S. 701. — *Umber*, Med. Klin. 1915, Nr. 7, S. 187. — *Wulff*, *E.*, Undersøgelser over Meningococcyper. Disp. København 1921.
-