DIE LUNGENSCHWINDSUCHT

AUF GRUNDLAGE
KLINISCHER UND EXPERIMENTELLER
HÄMATOLOGISCHER UNTERSUCHUNGEN

MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER SICH IN DIAGNOSTISCHER, PROGNOSTISCHER UND THERAPEUTISCHER HINSICHT (SPEZIELL MIT BEZUG AUF DIE TUBERKULINBEHANDLUNG) ERGEBENDEN GESICHTSPUNKTE.

VON

PRIVATDOZENT DR. JOSEPH ARNETH,
I. ASSISTENZARZT DER MEDIZ. KLINIK AM KÖNIGL. JULIUSSPITALE ZU WÜRZBURG.
(VORSTAND: GEHEIMRAT PROFESSOR DR. VON LEUBE.)

MIT ZWEI TAFELN.

LEIPZIG.
VERLAG VON JOHANN AMBROSIUS BARTH.
1905.

Zum Abonnement empfohlen:

Zeitschrift

für

Tuberkulose und Heilstättenwesen

Unter Mitwirkung der Herren

Prof. Arloing (Lyon), Prof. Babes (Bukarest), Minister Baccelli (Rom), Prof. Bang (Kopen hagen), Dr. Leo Berthenson (St. Petersburg), Geh. Reg.-Rat Bielefeldt (Berlin), Geh. Ober Med.-Rat Bollinger (München), Prof. Bouchard (Paris), Sir William Broadbent (London Prof. Brouardel (Paris), Prof. Dr. Cozzolino (Neapel), Prof. A. Chauveau (Paris), Pro Cornet (Berlin), Geh. Med.-Rat Curschmann (Leipzig), Geh. Med.-Rat Flügge (Breslau O. Gaebel, Präsident des Reichs-Vers.-Amtes (Berlin), Gebhard, Direktor der Hanse atischen Vers.-Anstalt (Lübeck), Geh. Med.-Rat Heubner (Berlin), Dr. Hirsch, Leibarz S. M. des Kaisers von Rußland (St. Petersburg), Ober-Med.-Rat Johne (Dresden), Di S. A. Knopf, (New York), Wirkl. Geh. Ober-Reg.-Rat Köhler, Präsident des Kaiser Gesundheits-Amtes (Berlin), Prof. Dr. von Koranyi (Budapest), Prof. Landouzy (Paris Prof. Lannelongue (Paris), Dr. v. Printzsköld (Stockholm), Dr. Pye-Smith (London Dr. Ransome (Bournemouth), Geh. Reg.-Rat Rietschel (Berlin), Prof. A. Sata (Osaka Japan Generalarzt Schjerning (Berlin), Baurat Schmieden (Berlin), Hofrat Prof. v. Schrötte (Wien), Dr. E. L. Trudeau (Saranac Lake, New York), Hofrat Turban (Davos), Geh. Ra Prof. M. Wolff (Berlin), Sir Hermann Weber (London)

herausgegeben von

Prof. Dr. B. Fränkel, Geh. Med.-Rat E. v. Leyden

und

Prof. Dr. A. Moeller.

6 Hefte bilden einen Band. Lex.-8°.

à Bd. M. 20.—.

Band I erschien 1900. Der VII. Band ist im Erscheinen begriffen. Di Zeitschrift ist für Originalarbeiten aller Art aus dem Gebiet der Tuberkulose-Krank heit und deren Bekämpfung geöffnet. Wissenschaftliche Forschungen, klinische Be obachtungen, Prophylaxe und Therapie, die Bedeutung der Heilstätten, deren Ba und Einrichtungen, ihre ökonomische Interessen und ihre soziale Bedeutung – dieses alles kommt darin zur Verhandlung. Alle Arbeiten, die selbständig od in Journalen anderwärts veröffentlicht sind, werden referiert, so daß die Zeitschri dem Leser ein vollständiges Bild der Weltliteratur der Tuberkulose bringt.

Die Zeitschrift dürfte daher für jeden Mediziner und Sozialpolitiker unentbeh lich sein, aber auch für jeden Laien, der durch Beruf oder Neigung an der Förderun des Volkswohls teilnimmt, ist sie von größtem Interesse.

DIE LUNGENSCHWINDSUCHT

AUF GRUNDLAGE

KLINISCHER UND EXPERIMENTELLER HÄMATOLOGISCHER UNTERSUCHUNGEN

MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER SICH IN DIAGNOSTISCHER, PROGNOSTISCHER UND THERAPEUTISCHER HINSICHT (SPEZIELL MIT BEZUG AUF DIE TUBERKULINBEHANDLUNG) ERGEBENDEN GESICHTSPUNKTE.

VON

PRIVATDOZENT DR. JOSEPH ARNETH,
I. ASSISTENZARZT DER MEDIZ. KLINIK AM KÖNIGL. JULIUSSPITALE ZU WÜRZBURG.
(VORSTAND: GEHEIMRAT PROFESSOR DR. VON LEUBE.)

MIT ZWEI TAFELN.

LEIPZIG.
VERLAG VON JOHANN AMBROSIUS BARTH.
1905.

Inhalt.

[1]) Im Anschlusse daran Besprechung der Resultate.

Einleitung und Methodik.

Unter den verschiedensten Krankheitsformen, auf die sich meine Blutuntersuchungen ausdehnten, mußte die Tuberkulose der Lungen, entsprechend der eminenten Bedeutung, die ihr in der Pathologie des Menschen zukommt, von vornherein eine hervorragende Stellung beanspruchen.

Es wurden daher von mir im Laufe der letzten beiden Jahre an einer größeren Anzahl von Phthisikern Untersuchungen angestellt und zwar in allen Stadien des akuten, subakuten und chronischen Verlaufes der so wechselvollen Erkrankung (inklusive der Miliartuberkulose). Die Untersuchungen waren teils einmalige, teils reihenweise, welch letztere wieder in kürzeren und in längeren Intervallen zur Ausführung kamen.

Ich habe des weiteren versucht, am Tierkörper (Kaninchen) die Wirkungsweise des Tuberkulins und der Tuberkelbazillen bei subkutaner bezw. intravenöser Injektion auf das Blutleben zu studieren.

Zuletzt war es mein Bestreben, bei einer Anzahl ausgewählter Patienten, die sich einer Tuberkulinkur unterzogen, an der Hand fortlaufender Blutuntersuchungen zu versuchen, einen Einblick in die bei dieser Gelegenheit sich im Blut abspielenden Vorgänge zu gewinnen.

Ein kleiner Bruchteil der hierher gehörigen Untersuchungen ist schon in anderem Zusammenhange veröffentlicht worden; im folgenden soll der Versuch gemacht werden, **alle** von mir bis jetzt auf dem Gebiete der Tuberkulose angestellten Untersuchungen mit Beziehung auf diese selbst zu besprechen und zu sehen, welche Schlußfolgerungen sich etwa für die Auffassung dieser wichtigsten aller Volksseuchen von einem rein hämatologisch-morphologischen Standpunkte aus nach den verschiedenen in Betracht kommenden Richtungen ergeben.

Die bei meinen Blutuntersuchungen zur Anwendung gelangte Methodik ist von mir ausführlich in meiner größeren Arbeit[1]) über die akuten Infektionskrankheiten genau beschrieben und auch bereits öfters gelegentlich anderer Publikationen[2]) skizziert worden.

---

[1]) Die neutrophilen weißen Blutkörperchen bei Infektionskrankheiten. Gustav Fischer, Jena 1904.

[2]) a) Weiterer Beitrag zum Verhalten der neutrophilen Leukocyten bei Infektionskrankheiten. Münch. med. Wchschr. 1904, Nr. 25. — b) Die agonale Leukocytose. Münch. med. Wchschr. 1904, Nr. 27. — c) Die Leukocytose in der Schwangerschaft, während und nach der Geburt und die Leukocytose bei Neugeborenen. Arch. f. Gynäkol. 1904, Bd. 74, Heft 1. — d) Die „kachektische" Leukocytose. Das Verhalten der neutrophilen Leukocyten beim Karzinom. Ztschr. f. klin. Med. 1904, Bd. 54, Nr. 3 u. 4. — e) Experimentelle Untersuchungen zum Verhalten der weißen (und roten) Blutkörperchen bei Infektions- und Intoxikationsversuchen, sowie nach Einverleibung von Eiweißkörpern u. Heilseris; ein hämatologisch untersuchter Fall von Katheterfieber beim Menschen. Münch. med. Wchschr. 1904, Nr. 45. (Die ausführliche Arbeit wird in der Ztschr. f. klin. Med. erscheinen.) — f) Entgegnung zu dem Artikel von E. Hiller in No. 2 der Folia haematologica 1905. — g) Blutuntersuchungen bei der Tuberkulose der Lungen und bei der Tuberkulinkur. Münch. med. Wchschr. 1905. Nr. 12. — h) Beiträge zum Verhalten der weißen Blutkörperchen bei der Leukämie und zu ihrem Verhalten bei Behandlung derselben mit Röntgenstrahlen. (Erscheint voraussichtlich im Deutschen Archiv für klinische Medizin.)

Die Art des Erscheinens der vorliegenden Arbeit macht es jedoch notwendig, auch an dieser Stelle eine kurze Beschreibung und Erläuterung der benutzten Untersuchungsmethode vorauszuschicken.

Die Methode beruht auf der kernmorphologischen Analyse der neutrophilen Leukocyten, die die Hauptmasse der weißen Blutzellen des Menschen ausmachen.

Schon normalerweise machen sie bekanntlich ca. 75 % aller weißen Blutzellen aus. Unter pathologischen Verhältnissen, besonders bei den Formen der sogen. entzündlichen Leukocytose, ist dagegen unter Umständen ihr Prozentverhältnis noch ein viel höheres. In besonders ausgesprochenen Fällen, wie dies auch von mir schon öfters beobachtet wurde, kann es sogar bis sehr nahe an 100 % herangehen.

Ein einfaches Rechenexempel sagt uns, daß wir bei einem gesunden Erwachsenen bei der Annahme von 6 l Blut und bei einer Gesamtleukocytenzahl von 6000 pro cmm mit 27 Milliarden solcher neutrophilen Blutzellen und demgemäß z. B. bei einer Leukocytose von 20000 pro cmm und 90 % Neutrophilen, was, wie erwähnt, durchaus ein gewöhnliches und tagtägliches Vorkommnis ist, mit 108 Milliarden im Blute zu rechnen haben.

Wenn aber den weißen Blutzellen überhaupt die Aufgaben im Körper zukommen, woran wohl niemand heutzutage mehr zweifelt, die sie zu den allerwichtigsten und allerbeschäftigsten im Gesamtorganismus stempeln, so muß dies natürlich nach den auseinandergesetzten Mengenverhältnissen in allererster Linie gerade von den neutrophilen Leukocyten gelten.

In ihre ungeheuren Zellmassen hat man bis jetzt keine annähernde Ordnung zu bringen vermocht.

Meine Untersuchungen stellten sich die Aufgabe, hier so gut als möglich Ordnung zu schaffen. Es dürfte mit Hülfe kernmorphologischer Studien und einer darauf beruhenden Einteilung gelungen sein, dies Ziel in einer relativ einfachen Weise bis zu einem gewissen Grade zu erreichen.

Notwendig war dazu die Anlegung von Bluttrockenpräparaten und die Färbung derselben mit Ehrlichscher Triacidlösung, die ja für die neutrophile Granulierung spezifisch ist; notwendig war außerdem in jedem Falle die Zählung der Gesamtleukocyten; sie wurde mit dem Thoma-Zeißschen Zählapparat ausgeführt, der sich durch eine große Handlichkeit und Einfachheit auszeichnet und von dem ich behaupten möchte, daß er dem Geübten sehr zuverlässige Resultate gibt.

Die Verwertung der auf diese zweifache Weise erhaltenen Untersuchungsresultate, wobei einstweilen auf das genauere Leukocytenmischungsverhältnis zunächst noch nicht näher eingegangen wurde, war in allen Fällen imstande, wie sich gezeigt hat, genaueren Aufschluß über viele bis dato fast unbekannte, meist umfangreiche und darum wohl auch wichtige Geschehnisse innerhalb der in Frage stehenden wichtigsten Leukocytenfamilie zu geben.

Im speziellen wurden an gut gelungenen Triacidpräparaten je 100 neutrophile Zellen mit Hülfe des verschiebbaren Objekttisches an der Hand von folgenden Gesichtspunkten, die für alle neutrophilen Zellen ohne Ausnahme angepaßt und ausreichend sind, nach Klassen geordnet und in Tabellen wie unten eingetragen.

Auf die Wiedergabe einer in unserer Monographie in großem Umfange benutzten etwas umständlicheren, anderweitigen, tabellarischen Registrierung ist hier verzichtet worden; zur genaueren bildlichen Illustration der in Frage stehenden Kernverhältnisse sind aber am Schlusse der Arbeit 2 größere lithographische Tafeln beigefügt, die durch Abzeichnung von 100 Zellen und durch ihre Anordnung nach den sogleich zu besprechenden Gesichtspunkten entstanden sind. (Die erste Tafel enthält 2 normale Blutbilder. Die andere entspricht dem Befunde des Falles 2 [Miliartuberkulose]. Beide Tafeln sind verkleinert wiedergegeben.

Es wurde eine Einteilung der Gesamtmenge der Neutrophilen auf Grund ihrer Kernbeschaffenheit in folgende Klassen gemacht:

Klasse 1: Neutrophile Leukocyten mit einem Kern; ist derselbe völlig rund, so werden diese Zellen als Myelocyten bezeichnet. Wir unterscheiden in derselben Klasse aber weiterhin noch Zellen mit wenig und solche mit tief eingebuchtetem Kerne; letztere Sorte von Zellen setzt sich in der Hauptsache aus den von manchen Autoren speziell mit dem Namen „polymorphkernigen" belegten Leukocyten zusammen.

Klasse 2: Neutrophile Leukocyten mit zwei Kernen bezw. Kernteilen. Diese Kernteile können entweder die Schlingenform oder die runde Kernform aufweisen.

Klasse 3: Neutrophile Leukocyten mit drei Kernteilen.

Klasse 4: Neutrophile Leukocyten mit vier Kernteilen.

Klasse 5: Neutrophile Leukocyten mit fünf und mehr Kernteilen. In jeder dieser drei Klassen (3, 4, 5) kann der Kern wiederum nur aus Schlingen oder nur aus runden Kernteilen bestehen oder aus Schlingen und runden Kernteilen gemischt zusammengesetzt sein.

Die auf Grund dieser Einteilung angelegten Tabellen (s. u.) führen folgende Abkürzungen: Die Bezeichnungen M, W, T bedeuten **M**yelocyten, Zellen mit **w**enig und Zellen mit **t**iefgebuchteten Kernen der Klasse 1. Die Abkürzungen K und S in den anderen Klassen (2, 3, 4, 4) bedeuten runder **K**ernteil bezw. **S**chlingenteil; es würde also z. B. unter einer Zelle 3K1S eine solche mit einem aus drei runden Kernteilen und einem Schlingenteile zusammengesetzten Kerne zu verstehen sein etc.

Da wie erwähnt die Gesamtzahl aller Zellen immer 100 beträgt, so stellen die Zahlenangaben gleichzeitig auch die Prozentangaben dar. Die folgende Mustertabelle gibt das auf diese Weise erhaltene neutrophile Blutbild beim gesunden Erwachsenen wieder (Mittel aus 15 Einzeluntersuchungen) und macht eine weitere Erklärung überflüssig. (Näheres enthält unsere ausführliche Monographie).

Normales neutrophiles (Durchschnitts-) Blutbild:

	1			2			3				4					5 und mehr				
	M	W	T	2K	2S	1K1S	3K	3S	2K1S	2S1K	4K	4S	3K1S	3S1K	2K2S	5K	4K1S	3K2S	4K2S	3K3S
Mittel aus 15 Untersuchungen	—	0,20	5,00	0,27	23,46	11,60	2,27	5,60	16,66	16,40	3,80	0,07	6,40	1,60	4,73	1,00	0,40	0,40	0,07	0,07
Summe	5,2 %			35,33 %			40,93 %				16,6 %					1,94 %				
Abgerundet	5 %			35 %			41 %				17 %					2 %				

Leukocytenzählungen am gesunden erwachsenen Menschen ergaben, daß die Gesamtzahl, wenn sie in dessen nüchternem Zustande oder kurz vor der Mittagsmahlzeit bestimmt wird, sich um die Werte von 5000—6000 pro cmm herum bewegt.

Unter pathologischen Verhältnissen gehen nun sowohl Blutbild als Leukocytenzahl schwere Veränderungen ein. Die Vermehrungen der Leukocytenzahl werden heutzutage als Hyperleukocytosen, die Verminderungen als Hypoleukocytosen bezeichnet.

In bezug auf das Blutbild bezeichnen wir selbst eine Hyperleukocytose dann als eine Iso-Hyperleukocytose, wenn dabei das Blutbild völlig normal beschaffen ist, und als eine Aniso-Hyperleukocytose, wenn dasselbe pathologisch verändert ist. Ebenso unterscheiden wir eine Iso- und Aniso-Hypoleukocytose. Aber auch bei völlig normaler Leukocytengesamtzahl kann das Blutbild schwer verändert sein; wir mußten also dafür den Begriff einer Aniso-Normoleukocytose einführen. Mit Rücksicht auf letztere eigentlich widersprüchliche Ausdrucksweise und behufs möglichster Kürze der notwendig gewordenen neuen Bezeichnungen überhaupt stellten wir nun mit Weglassung des „Leuko" aus Leukocytose folgende „Cytosenarten" auf, die bei allen unseren Blutuntersuchungen immer wiederkehren:

1. Hypercytosen (vermehrte Leukocytenzahl):
   a) Isohypercytose (mit normalem neutrophilen Blutbilde),
   b) Anisohypercytose (mit pathologisch verändertem neutrophilen Blutbilde),
2. Normocytosen (normale Leukocytenzahl):
   a) Isonormocytose (mit normalem neutrophilen Blutbilde),
   b) Anisonormocytose (mit pathologisch verändertem neutrophilen Blutbilde),
3. Hypocytosen (verminderte Leukocytenzahl):
   a) Isohypocytose (mit normalem neutrophilen Blutbilde),
   b) Anisohypocytose (mit pathologisch verändertem neutrophilen Blutbilde).

In unseren Arbeiten haben wir alle soeben aufgeführten Möglichkeiten bereits aufgefunden; die häufigsten gewöhnlichsten Veränderungen sind 1 b, 2 a und 2 b und 3 b, während 1 a und 3 a zu den selteneren Erscheinungen unter pathologischen Verhältnissen gehören.

Die Veränderungen des Blutbildes können alle Grade aufweisen. Es kann soweit gehen, daß seine Ordnung völlig auf den Kopf gestellt zu sein scheint. Durch Anlegung von Tabellen ist dies jeweils ersichtlich.

Im einzelnen besteht die pathologische Veränderung des Blutbildes darin, daß die Verteilung der Zellen über die fünf Klassen eine andere geworden ist; es kann z. B. der Fall eintreten, daß alle Zellen aus der dritten, vierten und fünften Klasse verschwinden und daß sich in der ersten Klasse gleich 70 und mehr Prozent Zellen finden. Die reiferen älteren Zellen mit den entwickelteren Kernen, die von uns als die leistungsfähigsten angesehen werden, können also dann vollständig aus dem Blute ausgetilgt und durch in der Kernentwickelung

höher stehende, also durch jugendlichere und darum wohl weniger leistungsfähige ersetzt sein. Es ist dabei gleichzeitig bald eine normale, bald eine verringerte, bald eine vermehrte Gesamtleukocytenzahl vorhanden; die Kombination aller Veränderungen ergibt für jedes reine Krankheitsbild eine bestimmte, zwar notwendig innerhalb gewisser Grenzen schwankende, aber doch bis zu einem gewissen Grade typische Blutbeschaffenheit.

Es ist uns bereits experimentell gelungen,[1]) am Kaninchen alle wesentlichen Veränderungen, die wir zunächst im Blute des Menschen gelegentlich der akuten Infektionskrankheiten an den Neutrophilen vorfanden, auch experimentell durch künstliche Infektion und Intoxikation an dessen Eosinophilen,[2]) die ja den Neutrophilen des Menschen entsprechen, zu erzeugen. Wir haben sogar konstatieren können, daß sich diejenigen wenigen menschlichen Infektionskrankheiten, die wir selbst vom ersten Momente ihres Einzuges in den Körper ab zu beobachten in der Lage waren, in dem Verhalten ihres Blutlebens den von uns experimentell am Tier erzeugten Veränderungen gegenüber (vice versa) absolut gleichartig verhielten. Es ist der Beweis über die Analogie der in Frage stehenden Vorgänge im menschlichen und tierischen Blutleben unserer Ansicht nach geschlossen und kein Zweifel darüber möglich, daß die je nach dem günstigen oder ungünstigen Verlaufe charakteristischen und immer wiederkehrenden Verhältnisse an den neutrophilen Leukocyten des Menschen aufs innigste und kausaliter mit den Abwehr- und Schutzbestrebungen des Körpers im Zusammenhange stehen.

Angesichts der deutlichen Sprache der Blutbilder kann es auch kaum mehr bezweifelt werden, daß die aus dem Blute verschwindenden Zellen zugrunde gehen. Wir glauben damit eine sichtbare Bestätigung für die Anschauung gefunden zu haben, daß die Schutzstoffe aller Art, die der menschliche Körper gegen die verschiedenen Giftstoffe und die verschiedenen Infektionserreger entwickelt, nicht zum geringsten Teile, vielleicht sogar ausschließlich (dafür sprechen die kolossalen, leicht ausrechenbaren Umsetzungen) durch Zerfall der Phagocyten (speziell ihrer Hauptmasse, der neutrophilen Zellen) frei werden.

Nicht bei allen Infektionskrankheiten des Menschen besteht aber etwa ein gleichmäßiges Beteiligtsein der Neutrophilen. Bei den einen haben sie sich als allein, bei den anderen nur als mehr oder weniger stark und bei wieder anderen als so gut wie gar nicht beteiligt gezeigt. Es kommen dann wohl die roten Blutkörperchen oder die anderen Arten von weißen Blutkörperchen oder schließlich auch andere Körperzellen für die Rolle der angegriffenen, geschädigten und darum sich wehrenden Zellen in Betracht.

Wie aus der unten folgenden Literaturübersicht und besonders aus unseren Untersuchungen selbst hervorgeht, sind nun speziell bei der Lungentuberkulose die neutrophilen Zellen des Blutes in einer ganz besonderen Weise engagiert. Es ist darum unsere Untersuchungsmethode, wenn irgendwo, so gerade hier am Platze, um einen Blick in die so außerordentlich wichtige Funktion dieser

[1]) Ztschr. f. klin. Med. 1905; s. auch Münch. med. Wchschr. 1904, Nr. 45.

[2]) In dieser Arbeit ist die ältere Bezeichnung „eosinophil" gegenüber den neueren „pseudoeosinophil" und „amphophil" beibehalten worden.

Wehr- und Schutzzellen des Körpers bei der Bekämpfung menschlicher Infektionskrankheiten und speziell der Lungentuberkulose zu werfen.

Wir treten nun in den ersten größeren Teil unserer Arbeit ein, in dem die Blutbefunde bei 4 Fällen von Miliartuberkulose, sowie die bei einer Anzahl von Lungentuberkulosen verschiedener Stadien und verschiedenen Verlaufes analysiert werden sollen.

Für die Überlassung der Krankengeschichten bin ich Herrn Geheimrat von Leube und Herrn Kollegen Dr. F. Rosenberger, auf dessen Abteilung die meisten Patienten, speziell alle, die in dem Jahre 1904 zur Untersuchung kamen, lagen, zum allerbesten Danke verpflichtet.

I. Blutuntersuchungen bei Lungentuberkulösen.

Kurze Übersicht der Literatur.[1])

In keiner anderen Krankheit ist das Mißverhältnis zwischen dem Aussehen des Kranken und dem Zustande des Blutes so groß wie bei der Lungenschwindsucht. Dies gilt insbesondere bezüglich des Hämoglobingehaltes und der Zahl der roten Blutkörperchen, zum Teil aber auch, was uns hier allein interessiert, bezüglich der Leukocyten.

Halla (zit. nach Rieder) fand meist, wenn der Prozeß Fortschritte machte, eine mehr oder weniger hochgradige Vermehrung der farblosen Blutkörperchen; da damit Fieber gewöhnlich verbunden ist, so trifft Fieber und Leukocytenvermehrung meist zusammen.

Auch Reinert (l. c.) fand mitunter Leukocytose.

Rieder (l. c.) hat sehr schwankende Zahlenwerte gefunden, bei vorgeschrittener Tuberkulose, besonders wenn sie mit Fieber einherging, im allgemeinen höhere Werte (leichte Leukocytose) als bei beginnender oder fieberloser Erkrankung (normale Leukocytenzahl). Die Untersuchung solcher Kranken, die mit Kochschem Tuberkulin behandelt wurden, ergab in der Höhe des Reaktionsstadiums gewöhnlich — aber nicht immer — Vermehrung der weißen Blutzellen. Bei Miliartuberkulose (2 Fälle) und bei chronischer Tuberkulose der Lungen, die mit lobulärer Pneumonie und Chlorose (je 1 Fall) kompliziert

[1]) Ausführlichere Literaturangaben finden sich bei:
1) Reinert, Die Zählung der Blutkörperchen etc., Leipzig 1891.
2) H. Rieder, Beiträge zur Kenntnis der Leukocytose etc. 1892. F. C. W. Vogel, Leipzig.
3) R. v. Limbeck, Grundriß einer klinischen Pathologie des Blutes. G. Fischer, Jena 1896.
4) Cornet, Die Tuberkulose. Nothnagels Sammelwerk, Hölder, Wien 1899.
5) H. Strauß und R. Rohnstein, Die Blutzusammensetzung bei den verschiedenen Anämien. Hirschwald, Berlin 1901.
6) E. Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. O. Enslin, Berlin 1902.

waren, wurde die Leukocytenzahl normal, bei einem Falle von Lungentuberkulose, der mit Pleuritis einherging, vermehrt gefunden.

Stein und Erbmann[1]) fanden bei beginnenden Phthisen und bei auf die Lungenspitzen beschränkten vorgeschrittenen Fällen ohne Kavernenbildung normale Zahlen. Hämoptoë ging meist mit mäßiger Leukocytose einher. Vermehrung der Leukocyten fand sich bei Kavernenbildung, chronischen Eiterungen, bei kariösen Prozessen, bei terminalen exsudativen Entzündungsprozessen und bei Hyperplasie der Lymphdrüsen ohne weitgehenden Zerfall.

Ihre Folgerungen diagnostischer Art sind: Leukocytose ohne chronische Eiterung und ohne exsudativen Entzündungsprozeß beweist einen ulzerösen Zerfall in der Lunge; der Beginn eines Zerfallsprozesses wird durch die von einem gewissen Momente ab im Vergleiche zu den vorher immer normal gefundenen Zahlen eintretende Steigerung der Leukocytenzahl markiert. Normale Leukocytenzahlen lassen meist das Bestehen und die Bildung einer irgendwie erheblichen Kaverne ausschließen.

Gestützt auf diese Befunde haben die Autoren bezüglich der Entstehung der Leukocytose die Anschauung, daß die eiterige Einschmelzung in den Lungen den primären Vorgang und die Leukocytose den sekundären, durch den Untergang der Kavernenelemente bedingten Prozeß darstelle.

v. Limbeck (l. c.) spricht sich aus wie folgt: Die rein tuberkulöse Infektion bedingt an sich nicht Leukocytose. Hierfür sprechen besonders die Befunde von tuberkulöser Meningitis und miliarer Peritonealtuberkulose, welche auch zurzeit hohen Fiebers stets normale Zahlen für die weißen Blutkörperchen ergeben. Das Bestehen einer Leukocytose bei Meningitis spricht nur insolange für die eiterige Natur derselben, als jede anderweitige Quelle ausgeschlossen ist. Auch bei der akuten Miliartuberkulose der Lungen vermißt man stets eine Zunahme der Leukocyten, sie zeigt gewöhnlich Werte zwischen 7000 und 10000. Bei der chronischen Lungentuberkulose kommt, abgesehen von Blutverlusten, starken Schweißen und Diarrhöen außer der Tuberkel- noch die Mischinfektion mit Eiterpilzen in Betracht. Darum wird bei Kavernenbildung nie eine Leukocytose vermißt. Hämoptoë bei initialer Phthise ist wie ein Aderlaß, von einer oft nur geringgradigen Leukocytose gefolgt. Drüsentuberkulose zeigt meist, besonders bei Zerfall, mäßige Leukocytose. Abweichend von dem angeführten scheint sich die sogenannte infiltrierte Form der Lungentuberkulose zu verhalten. Nach den Besonderheiten der Fälle findet man Normalwerte, aber auch mächtige Leukocytosen, ähnlich wie bei der kroupösen Pneumonie (eine Differenzierung auf Grund des Blutbefundes ist nicht möglich). Tuberkulininjektionen verursachen bei tuberkulösen Individuen eine Leukocytose, gleichzeitig auch eine Zunahme der Eosinophilen.

Strauß und Rohnstein (l. c.) fanden in 5 von 7 untersuchten Fällen zum Teil eine recht beträchtliche Vermehrung. Sie gehen dann ausführlich auf die Literatur ein und ziehen den Schluß, daß sich bezüglich der Zahl der Leukocyten in den drei Stadien der Lungentuberkulose einheitliche Resultate bis

[1]) Stein u. Erbmann, Zur Frage der Leukocytose bei tuberkulösen Prozessen. Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 56, Heft 3 u. 4.

jetzt nicht ergeben haben. Es sei besonders auch bisher für kein Stadium fieberfreier Tuberkulose eine bestimmte Änderung der Leukocytenmenge einwandsfrei nachgewiesen. Strauß führt dann (p. 77, 78) 11 Autoren auf (nähere Literaturangaben siehe dort), die eine Vermehrung der Leukocyten bei der chronischen Tuberkulose als solcher gefunden haben.

Die Beziehungen zwischen der Schwere des Falles und dem Grade der Leukocytenvermehrung sind besonders von Häberlein, Strauer und Grawitz diskutiert worden. Eine einheitliche Regel hat sich aber bisher noch nicht aufstellen lassen, indem sich die Untersuchungsbefunde widersprechen.

Bezüglich der Mischungsquotienten ergibt sich bei der chronischen Lungentuberkulose aus der Literatur und den Beobachtungen von Strauß und Rohnstein eine größere Gleichheit insofern, als sich niemals eine Erhebung des uninukleären Mischungsquotienten (i. e. Prozentsatz der Uninukleären) über die Norm, wohl aber oft ein Sinken desselben bis zu ganz abnorm niedrigen Werten gefunden hat. Als Mittelwerte stellten Strauß und Rohnstein 80,8 % Multinukleäre, 17,2 % Uninukleäre mit 13,1 % Lymphocyten fest. Ausnahmen gibt es jedoch auch hier (s. o.). Strauß und Rohnstein erwähnen dann, daß sie auf Grund ihrer eigenen Fälle den Eindruck gewonnen haben, daß mit dem Fortschreiten des tuberkulösen Prozesses der uninukleäre Mischungsquotient eine Neigung zum Sinken zeigt; wenigstens fand sich in den leichtesten Fällen der höchste Gehalt, in den schwersten der niedrigste Gehalt an Uninukleären.

Die eosinophilen Zellen waren durchweg multinukleäre; vermehrt waren sie in keinem Falle, zweimal fehlten sie ganz. — Myelocyten wurden in 2 Fällen zu Bruchteilen eines Prozentes gesehen. — Die großen uninukleären Zellen betrugen im Mittel 3,4 % (0,8 % im Minimum, 7,5 % im Maximum), waren also im allgemeinen etwas vermindert.

Grawitz (l. c.) unterscheidet (auf Grund von mit O. Strauer ausgeführten Untersuchungen) drei Phasen der Blutbeschaffenheit, wenn zunächst von allen Komplikationen der chronischen Lungentuberkulose abgesehen wird. Bezüglich der uns hier nur interessierenden Verhältnisse bei den weißen Blutkörperchen bezeichnet er in der ersten Phase, der beginnenden Spitzenaffektion ohne Kavernen, deren Zahl als eine unregelmäßige; in der zweiten Phase, dem chronischen Stadium der Kavernenbildung ohne oder mit nur geringem Fieber, gibt er die Zahl der weißen zwischen 5 und 10000 in cmm an; in der dritten Phase, als welche er die Stadien mit hektischem Fieber (stärkere remittierende und intermittierende Fieber) bezeichnet, findet er die weißen häufig vermehrt, aber sub finem vitae sich meist progressiv vermindernd.

Bei akuten Formen, schnellem Zerfalle des Lungengewebes und hohem Fieber sind die Zahlen stärker herabgesetzt, manchmal bis zu abnorm niedrigen Werten.

Cornet (l. c.) führt aus, daß man nach v. Limbeck in Fällen, die mit hektischem Fieber einhergehen, und bei denen sicher eine septische Mischinfektion besteht, Leukocytose selten vermißt, während sie immer fehlt, „wenn das Fieber auf einen akuten, miliaren oder submiliaren Nachschub

zurückgeführt werden muß." Cornet erklärt dies Moment als wichtig für die Differentialdiagnose. Bei der chronischen Sepsis der Phthisis besteht meist eine geringe, bei der infiltrierten Form, der sogenannten käsigen Pneumonie, oft eine hochgradige Leukocytose, bei der miliaren Lungentuberkulose fehlt sie dagegen, so daß er auf Grund seiner Untersuchungen eine Leukocytose bei fieberhafter Tuberkulose in der Mehrzahl der Fälle als einen Indikator für Mischinfektion ansieht.

Blum[1]) fand in 40 Fällen von Tuberkulose meist hohe Leukocytenzahlen; von 15 vorgeschrittenen Tuberkulösen wiesen 9 Leukocytenwerte über 10000 auf.

Zwei weitere Arbeiten aus der amerikanischen Literatur sind mir durch Referate zur Kenntnis gekommen.

Holmes[2]) studierte in 100 Fällen von Tuberkulose das Verhalten der Leukocyten und fand, daß man sowohl den Grad der tuberkulösen Veränderung, als auch den Grad der Regenerationsfähigkeit aus ihrem Verhalten abschätzen kann. Der erstere soll in direkter Beziehung stehen zur Abweichung vom normalen Prozentgehalte an jeder Zellvarietät und von der Stärke der Zellauflösung bei jeder Varietät. Der letztere sei direkt proportional der Färbekraft der Kerne, dem Prozentgehalte der unveränderten Leukocyten, einem relativ hohen Gehalt an jungen Zellen und dem Reichtum an eosinophilen, stark granulierten Zellen.

Swan[3]) fand im I. Stadium eine geringe Herabsetzung der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins; im II. Stadium rote Blutkörperchen und Hämoglobin häufig normal, polynukleäre Leukocytose; im III. Stadium rote Blutkörperchen verändert, Leukocytose, hoher Hämoglobingehalt; Eosinophilie gibt günstige Prognose. Niemals Jodreaktion.

Das Fazit, das wir aus all den Angaben über die Zahl der Leukocyten bei der Tuberkulose der Lungen ziehen müssen, muß also lauten, daß mit bestimmten Verhältnissen, die miliare akute Form der Tuberkulose ausgenommen, bei ihr nicht zu rechnen ist; es sind Regeln wohl angegeben worden, wir finden sie aber voller Ausnahmen, ähnlich wie wir es auch sonst (am ausgesprochensten bei der kroupösen Pneumonie) gesehen haben.

Mit Hilfe unserer Untersuchungsmethode ist es uns nun auch bei der Lungentuberkulose, wie aus dem Folgenden hervorgehen wird, gelungen, für alle Blutbefunde einen Zusammenhang und eine innere Erklärung zu geben, so daß keine Schwierigkeiten mehr für eine einheitliche Auffassung der so außerordentlichen variablen Verhältnisse bestehen dürften.

---

[1]) Über leukopenische Befunde bei Infektionskrankheiten. Wien. klin. Wchschr. 1899, Nr. 15; s. Centralbl. f. inn. Med. 1899, p. 1290.

[2]) A. M. Holmes, New York Med. Record, March 1897, L. I, 2, p. 369. Ref. in Schmidts Jahrbüchern, Bd. 261, p 200.

[3]) Swan, Journ. of Amer. Med. Assoc. 1904, no. 11. Ref. Dtsch. med. Wchschr. 1904, Nr. 15, p. 562.

* * *

Fälle:

a) Miliartuberkulose.

1. L. Magdalene, 21 Jahre; Dienstmädchen. Eintritt am 2. I. 04, † am 19. I. 04, 3 Uhr früh.

War 1899 und 1903 bereits kurz im Spitale, ohne daß auf den Lungen ein pathologischer Befund zu erheben war. Am 31. XII. 03 und 2. I. 04 hatte sie je einen Schüttelfrost, nachdem Husten, sowie Müdigkeit und Abgeschlagenheit angeblich schon seit längerer Zeit bestand. Am 2. I. 04 5 mal Durchfall, auch an den folgenden Tagen häufiger, so besonders am 11. I. und am 12. I.; dazwischen auch feste Stuhlgänge.

Auf der Brust ist zunächst nichts als ein über die ganze Lunge verbreiteter, meist trockener Katarrh zu konstatieren, allerdings mit besonderer Lokalisation in den Spitzen. Milz palpabel. Diazoreaktion positiv, kein Eiweiß; kein Auswurf zunächst; erst am 4. I. hat Patientin eine Flocke Sputum, in der reichlich Tuberkelbazillen nachgewiesen werden können. Eine zweifelhafte Roseole am 11. I; im Augenhintergrund wird (Universitäts-Augenklinik) am 7. und 11. normaler Befund erhoben; die Agglutination auf Typhusbazillen bleibt von Anfang bis zu Ende negativ, die Diazoreaktion verschwindet bald; dafür sind vom 12. I. ab Albumen und alle Sorten von Zylindern nachweisbar. Die Leber ist vom 10. I. ab etwas geschwollen zu fühlen, die Milz andauernd palpabel. Am 14. ist LHO Dämpfung mit Bronchialatmen zu konstatieren, im übrigen während des ganzen Verlaufes nur Katarrhsymptome, die noch dazu ad finem vitae nicht einmal so intensiv ausgebildet sind wie zuerst. Seit 12. ist eine sehr hochgradige Cyanose und eine besonders starke und immer stärker werdende Dyspnoë zu verzeichnen; auch die Cyanose nimmt jetzt mit jedem Tage immer noch mehr zu. Sauerstoffinhalationen verschaffen nur temporäre Besserung. Am 16. starker Kollaps; es schwindet das Bewußtsein

Fiebertabelle.

	2. I.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
Früh	38,7°	39,8°	39,9°	39,8°	39,8°	39,7°	39,7°	39,7°
Abends	40,0°	40,0°	40,4°	40,2°	39,9°	39,3°	38,9°	40,7°

	10. I.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.
Früh	39,6°	40,2°	39,7°	39,1°	39,7°	40,3°	39,1°	40,1°	38,8°
Abends	39,9°	39,0°	40,0°	40,0°	39,3°	41,2°	37,5°	38,0°	39,4° †

Pulsfrequenztabelle.

	2. I.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.
Früh	112	112	128	128	120	120	88	110	128	128	120	108	120	132	136	118	140
Abends	124	128	128	112	132	92	92	136	120	120	124	128	132	120	140	140	†

immer mehr; am 18. Agone, die sehr protrahiert zum Exitus letalis führt (am 19. I. 04, 3 Uhr früh). Die beigefügten Tabellen veranschaulichen die Verhältnisse bezüglich Temperatur und Puls.

Die Sektionsdiagnose (pathologisches Institut) lautete: Peritonitis tuberculosa sanata diffusa. Tuberculosis miliaris et Bronchitis et Peribronchitis disseminata acuta pulmonalis utriusque. Tuberculosis chronica caseosa disseminata pulmonum, lienis, hepatis et renum. Cavernae parvae apicis pulmonis utriusque. Tuberculosis caseosa glandularum bronchialium et retroperitonialium. Tuberculosis acuta miliaris hepatis, lienis et renum. Hepatitis et Nephritis parenchymatosa acuta. Tuberculosis miliaris tractus intestinalis praecipue ilei. Ulcera tuberculosa intestini crassi. Intumescentia lienis.

Leukocytenzählungen:

5. I. 04, 1^{30} mittags . . . 4900
14. I. 04, 12^{00} mittags . . . 4800
Sehr starke Cyanose, Blut schwarzrot.

9. I. 04, 12^{30} mittags . . . 4400
18. I. 04, 9^{45} früh . . . 6700
Höchster Grad von Cyanose
18. I. 04, 7^{00} abends . . . 6500
In Agonie bewußtlos.

Neutrophile Blutbilder:

Fall 1	1			2			3				4					5 u. m.				
	M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S	3K 2S	4K 2S	3K 3S
5. I. 04			31		32	28		1	5	2				1						
9. I. 04		1	35		24	32		2	3	3										
14. I. 04			29		27	28	4		9	3										
18. I. 04, 9^{45} M.		2	40	3	23	27	3		2											
18. I. 04, 7^{00} A.		1	41	6	23	22	4		3											

Wir erkennen in unserem ersten Falle eine vollständige Perversion des neutrophilen Blutbildes gegenüber der Norm; fast alle Zellen sind in die Klassen 1 und 2 zusammengedrängt, fast nur mehr ganz jugendliche Elemente stehen dem Körper zu seinem Schutze zur Verfügung, Zellen mit wenig tief gebuchteten Kernen treten gehäufter auf, die älteren Klassen 3, 4 und 5 sind so gut wie völlig verwaist und ausgeraubt. Den ganzen Verlauf hindurch kehrt dies Verhältnis mit fast mathematischer Genauigkeit wieder, und es ist weiterhin mit jeder Zählung eine neue Verschlechterung des Blutbildes zu ersehen, usque ad finem vitae, ganz entsprechend dem Verlaufe.

Alle diese gewaltigen Verschiebungen vollziehen sich also bei einer nach den bisherigen Anschauungen zunächst leukopenischen und dann bei einer völlig normalen Gesamtzahl der Leukocyten.

Daran lag es zum Teile, daß diese und andere sehr wichtige Verhältnisse, die auch sonst immer und immer wiederkehren, bis jetzt vollständig sich der Kenntnis entzogen und bis auf den heutigen Tag wie ein Hemmschuh für die Auffassung der so verschiedenen Leukocytenzählresultate wirkten.

Es handelt sich demnach nach unserer Ausdrucksweise in unserem Falle

um eine schwere Anisocytose, die zunächst als leichte Hypo-, dann wahrscheinlich als Normo- (Zählungen zwischen dem 14. und 18. I. fehlen) und zuletzt als allerleichteste Hypercytose auftrat.

2. E. Franz, 32 Jahre; Erdarbeiter. Eintritt am 24. X. 02. Keine hereditäre Belastung, mittelkräftige Konstitution; Erkrankung am 20. X. mit Schüttelfrost; in den nächsten Tagen öfters Wiederholung. Exquisites, reichliches, blutig-pneumonisches Sputum. Über dem rechten Unterlappen und Mittellappen die charakteristischen physikalischen Symptome der Pneumonie, auch links später Auftreten einer Infiltration. Gegen eine Pneumonie sprach lokalisiertes und sich erhaltendes Auftreten von Rasselgeräuschen auch an anderen Stellen und der verschiedene Charakter derselben, die anfänglichen, ziemlich beträchtlichen Remissionen des Fiebers; es kam dann im Verlaufe hinzu, daß eine Krise nach 1, 2, 3 Wochen nicht eintrat, daß die Allgemeinsymptome immer schwerer wurden, das Fieber immer höher stieg, so daß nur durch Bad oder Antipyreticum die Temperatur unter 39,0° und 40,0° heruntergedrückt werden konnte. Bis zum 13. XI. wurde täglich die Temperatur von 40,0° erreicht. Ab 12. XI. Somnolenzeintritt, vom 13. XI. abends bis 14. XI. Bewußtlosigkeit; 15. XI. Agone; um 4⁰⁰ nachmittags Exitus letalis.

Leukocytenzählungen.

1. 8. XI. 02, 12⁰⁰ mittags: 7300. (Um 9³⁰ früh Bad.) 2. 14. XI. 02, 7³⁰ abends: 4200.

Pathol.-anatom. Diagnose: Tuberculosis chronica apicis utriusque pulmonis praecipue sinistri; Caverna parvula apicis sinistri; Bronchitis caseosa loborum superiorum; Tuberculosis miliaris utriusque pulmonis; Pneumonia crouposa lobi superioris partim in statu hepatisationis griseae, partim in statu resolutionis; Intumescentia lienis; Cyanosis hepatis; Nephritis acuta parenchymatosa; Myocarditis acuta; Hypertrophia modica ventriculi dextri; Pleuritis adhaesiva bilaterialis, praecipue dextra; Gastritis chronica; Hyperaemia mucosae jejunalis; Calcificatio partialis glandularum bronchialium; Bronchitis; Soor.

Neutrophile Blutbilder:

Fall 2	1			2			3				4					5 u. m.	
	M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
8. XI. 02[1])		1	30	1	25	21	3	2	11	2	1		1	1	1		
14. XI. 02[1])	1	13	53		13	16	1		2	1							

3. J. Georg, 30 Jahre alt, † am 21. V. 02.

Bei dem Patienten, der mehrfach klinisch vorgestellt wurde, und bei dem längere Zeit die Diagnose zwischen Typhus und Miliartuberkulose schwankte, wurde am 15. V. 02 eine Blutuntersuchung gemacht, die 2500 weiße Blutkörperchen ergab (12⁰⁰ mittags).

Die pathol.-anatom. Diagnose lautete: Tuberculosis miliaris pul-

[1]) Für beide Zählungen wurden ausführliche, große Tabellen angefertigt (Tafel II), die mit den Tabellen auf Tafel I (Blutbilder von 2 gesunden Erwachsenen) verglichen werden mögen.

monum, hepatis, renum, pericardii, pleurarum, peritonei; Myodegeneratio cordis; Nephritis, Hepatitis parenchymatosa. Tuberculosis miliaris meningum, praecipue in loco gyri frontalis III. sinistri. Ulcus inveteratum tuberculosum laryngis; Laryngitis, tracheitis acuta. Ulcera intestini recti, cicatrices duo intestini ilei; Pleuritis pericardiaca sinistra inveterata.

Neutrophiles Blutbild:

Fall 3	1			2			3				4					5 u. m.	
	M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
15. V. 02	1		39	2	25	29	1		2	1							

4. R. Anna, 9 Monate; 4. XII. 02—17. XII. 02. (†).

Ein Fall von allgemeiner Miliartuberkulose bei einem 9 monatlichem Kinde; seit Eintritt bewegt sich das Fieber um 39,0° ohne besondere Remissionen, in den letzten 8 Tagen meist über 39,0°. Zuletzt meningitische Symptome. Die Sektion erweist alle Organe als durchsetzt mit miliaren Tuberkeln und als Primärherde finden sich beiderseits verkäste Bronchialdrüsen mit Kavernenbildung am Hilus; Kommunikation einer Kaverne rechts mit dem Hauptbronchus.

Zählung der weißen Blutkörperchen am 15. XII. abends 8^{30}, nachdem das Kind schon $^3/_4$ Tag nichts mehr zu sich genommen hat: 9400.

Neutrophiles Blutbild:

Fall 4	1			2			3				4					5 u. m.	
	M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
15. XII. 02.		3	44	4	12	29	5			3							

Der Fall 1 ist schon oben besprochen worden.

Der Fall 2 unterscheidet sich insofern von Fall 1, 3 und 4, als es sich bei ihm nur um eine allein über die beiden Lungen ausgebreitete Miliartuberkulose handelt, die die schwerste Infektion der übrigen Organe bedingte, während die anderen Fälle allgemeine Miliartuberkulosen im eigentlichen Sinne des Wortes darstellen.

Alle vier Fälle sind in den meisten Punkten gleichwertig, bezw. nur graduell verschieden.

Von dem zweiten Falle stammen 2 Blutuntersuchungen; bei der ersten fanden sich 7300, bei der zweiten nur noch 4200 Leukocyten; wir ersehen daraus, daß bei einer akuten Miliartuberkulose der Lungen allein zunächst (wie in unserem Falle bis 8 Tage vor dem Tode) noch keine direkte Leukopenie vorhanden zu sein braucht, eine stärkere Leukocytose allerdings aber auch nicht vorhanden ist; erst sub finem vitae, hier 14 Tage vor dem Tode, ist dann eine Leukocytenveränderung zu verzeichnen. Auch das neutrophile Blutbild ist 8 Tage vor dem Tode noch nicht besonders stark verändert, obwohl schon

ein über 2 Wochen dauernder, äußerst schwerer Verlauf vorausgegangen war. Um so stärker ist dies aber einen Tag vor dem Tode der Fall; nicht weniger als 53 % Zellen T, 13 % W und 1 % M sind zu verzeichnen, wobei besonders auf die hohe Zahl von W hinzuweisen wäre.

Im dritten Falle, ebenfalls bei einem Erwachsenen, haben wir schon 6 Tage vor dem Tode eine viel hochgradigere Leukopenie (2500) als bei letzterem. Auch hier ist in Übereinstimmung mit der starken Leukopenie die Veränderung des neutrophilen Blutbildes eine sehr bedeutende; es finden sich — beim Falle 2 erst einen Tag vor dem Tode — hier schon 5 Tage vorher nur noch 4 % der Zellen in Klasse 3, 4 und 5. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß sich in den letzten Tagen das Blutbild noch schwerer als beim Fall 2 verändert hat.

Was den vierten Fall, ein 9monatliches Kind, anlangt, so ist hier allerdings als Leukocytenwert 5 Tage vor dem Tode eine Zahl von 9400 gefunden worden; wenn man aber bedenkt, daß bei derartigen kleinen Kindern schon normalerweise die Leukocytenzahl viel höher als beim Erwachsenen liegt, daß sie nach den Autoren sogar meist die Zahl 10000 überschreitet, und daß sonst die Kinder außerordentlich leicht auf Schädlichkeiten mit Steigerung der Leukocytenzahl reagieren, so kann kein Zweifel obliegen, daß die Zahl 9400, wenn auch keine hochgradige, so doch immerhin eine Leukopenie bei dem kleinen Kinde bedeutet und im gleichen Sinne wie in den obigen Fällen aufgefaßt zu werden verdient.

Leider haben wir uns bei der Beobachtung zweier unserer Fälle, die weiter zurückliegen (Miliartuberkulosen kommen natürlich selbst bei großem Materiale selten genug zur Beobachtung) mit einer nur einmaligen Untersuchung begnügt. Wir hatten damals noch nicht die Einsicht in die Bedeutung dieser Verhältnisse. Um so genauer wurde aber der zuletzt beobachtete Fall 1 verfolgt; er dürfte wohl imstande sein, uns das Experiment am Menschen völlig zu ersetzen.

Die beiden Untersuchungen des Falles 2 wurden zu großen Tabellen verarbeitet (s. am Schlusse).

Wie wir in unserer ausführlichen Arbeit die Leukocytenzählresultate in Zusammenhang mit den neutrophilen Blutbefunden für jede der so verschiedenen menschlichen Infektionskrankheiten in harmonierender Weise entwickeln konnten, so macht dies auch hier keine besonderen Schwierigkeiten.

Da bei der Miliartuberkulose die Tuberkelbazillen das Blut überfluten, nachdem sie in der nämlichen Weise wie bei einer intravenösen Injektion in dasselbe eingedrungen sind, so müssen gerade die Fälle von Miliartuberkulose einen hervorragenden Platz in der Reihe derjenigen menschlichen Infektionskrankheiten beanspruchen, die infolge möglichst einwandfreier Ätiologie einen guten Einblick in die Genese der durch direkte Invasion der Erreger im Blute ausgelösten morphologischen Veränderungen gewähren.

Wir sind in unserer ausführlichen Arbeit durch eine Reihe von Beobachtungen am Menschen zu dem Schlusse gekommen, daß wohl das zirkulierende belebte Gift durch seine Anwesenheit und seine fortwährende Ver-

mehrung, durch seine giftigen Stoffwechselprodukte und seine nicht minder giftigen, freiwerdenden Leibessubstanzen einen ununterbrochenen Kampf mit den ja ebenfalls im Blute zirkulierenden und durch den innigen Kontakt die besten Bedingungen zu einem Nahkampfe erfüllenden Schutzzellen zur Folge haben muß; wir sahen, daß infolgedessen in einem fort diese Zellen in Unmassen verbraucht werden, und schlossen, daß dies der Modus für die Bildung der nötigen Schutzstoffe sei. Auf gleicher Basis suchten wir dann auch die hypocytotischen Werte der Zählungen und die gleichzeitige schwere Schädigung des neutrophilen Blutbildes bei denjenigen Infektionskrankheiten zu erklären, bei denen der Nachweis der zirkulierenden lebenden Mikroorganismen im Blute bereits geglückt ist.

Erst mit der Abtötung der Mikroorganismen kommt es augenscheinlich zu der Möglichkeit, daß sich die Gesamtzahl hebt, zu hypercytotischen Werten ansteigt, da nunmehr der Neuproduktion der verschiedenen giftigen Substanzen ein Ziel gesetzt ist und für die Zellen nur mehr die Aufgabe besteht, die bereits zirkulierenden Giftstoffe unschädlich zu machen. Dies scheint aber im Falle der Genesung meist auf dem Wege einer sich anschließenden Hypercytose zu geschehen, die der Ausdruck nicht nur einer kolossal gesteigerten Neuproduktion, sondern auch der eines riesigen Verbrauches von Zellen ist.

Bei so gut wie allen unseren bakteriellen intravenösen Injektionen am Tiere kam es denn in der Tat auch immer zunächst zu einer kürzer oder länger dauernden Hypocytose, der dann die Hypercytose auf dem Fuße folgte.

In den Fällen, wo die Tiere infolge der tödlichen Dosis der injizierten lebenden Bakterien zugrunde gingen, fanden wir (in Übereinstimmung mit anderen Autoren) eine sukzessiv bis zum Tode sich steigernde Abnahme der Gesamtleukocytenanzahl.

Wir haben aber auch im Experimente ähnliche Verhältnisse bezüglich der injizierten unbelebten Giftstoffe aufgefunden, indem wir sofort nach der Injektion (nach intravenösen Injektionen wieder am deutlichsten) eine gewaltige Verminderung der Gesamtleukocytenzahl und bei nicht tödlichem Ausgange erst konsekutiv wieder eine Vermehrung konstatierten.

Die entsprechenden Blutbilder klären, wie erwähnt, diese eigentümlichen Reaktionen, für die eine Reihe von Hypothesen auch schon von anderer Seite aufgestellt worden sind, dahin auf, daß es sich dabei um ein Verschwinden, i. e. höchstwahrscheinlich um ein Zugrundegehen der Leukocyten handelt, und daß die dies anzeigende, oft gewaltige Schädigung der Blutbilder entweder eine progressive usque ad mortem ist (wir haben dies besonders schön in einem Falle intravenöser Staphylokokkeninfektion am Tiere zeigen können) oder über die hypercytotischen Werte zur Genesung führt. Der Grund für die rasche Entwickelung der Hypercytose im Anschlusse an die Abtötung der eingespritzten Bakterien muß wohl in der Bekämpfung der alsdann freigewordenen giftigen Bakterienleibessubstanzen gesucht werden, die, auch für sich allein injiziert, die gleichen Veränderungen wie die zu ihnen gehörigen lebenden Kulturen auslösen. Daß bei Injektion von lebenden Bakterien die Veränderungen im Blutleben und damit die Erkrankung gewöhnlich eine viel schwerere sein wird, liegt bei der dabei auftretenden kombinierten Einwirkung von Toxinen und Proteïnen auf der Hand.

Nur zu oft sehen wir aber ferner, daß auch durch reine Toxinwirkung ein tödlicher Ausgang hervorgerufen wird.

Die in unseren experimentellen Versuchen verwandten relativ kleinen Toxindosen führten nicht zur Tötung des Versuchstieres, wir werden daher später die entsprechenden Untersuchungen mit stärkeren, tödlichen Toxindosen nachzuholen haben. Ob der reine Toxintod im Experiment auf der Höhe einer Hypercytose eintritt, wird sich alsdann zeigen müssen.

Unsere Erfahrungen am Menschen lehren, daß bei reinen Toxinerkrankungen desselben, z. B. bei der Diphtherie (auch Pneumonie, Erysipel, Meningitis u. a. gehören wohl größtenteils hierher) eine usque ad mortem anhaltende Hypercytose besteht. Wie vorsichtig aber die hier in Betracht kommenden Verhältnisse beim Menschen gegenüber dem Versuchstiere zu beurteilen sind, geht daraus hervor, daß beim Menschen oft ganz andere Momente für den Exitus letalis verantwortlich gemacht werden müssen als die Intoxikation, die unter Umständen gar nicht stark zu sein braucht, aber doch genügt, um einem nach der einen oder andern Richtung bereits schwer geschädigten, kranken Organismus vollends den Todesstoß zu geben. Dann wird natürlich zur Zeit der Hypercytose, wo die Giftbekämpfung den Höhepunkt erreicht hat, der Exitus erfolgen können, ja er wird, wie wir an einem Pneumoniefalle 2 Tage nach eingetretener Krisis hämatologisch verfolgen konnten, selbst bei bereits normaler Temperatur und schon in Genesung begriffenem Blutbefunde möglich sein. Es wurde in dem erwähnten Falle eine Fragmentatio myocardii als Ursache gefunden. Hierher würden z. B. auch die Diphtherietodesfälle in der Rekonvaleszenz durch Herzlähmung zu zählen sein.

Die beständigen Gift- und Proteïnwirkungen, und deswegen mußten wir den vorstehenden Exkurs auf unsere anderweitigen Untersuchungen machen, sind aber ohne Zweifel in unseren Fällen von Miliartuberkulose nicht die einzigen Faktoren, die uns die so gewaltige usque ad mortem immer mehr und mehr anwachsende Schädigung des neutrophilen Blutlebens zu erklären vermögen, obwohl wir uns natürlich damit an und für sich zufrieden geben könnten.

Die pathologische Anatomie lehrt, daß zu der Entwickelung der Unzahl von miliaren Tuberkeln, die im Körper nach Invasion der Bazillen anhebt, ganz ungeheuere Mengen von Leukocyten disponibel gemacht werden müssen.

Wir sehen somit hier in klassischer Weise, was sich bei anderen intravenösen bakteriellen und sonstigen Injektionen ebenfalls hat auffinden lassen,[1]) wie und zu welchem Zwecke die aus dem Blutbilde verschwindenden und dadurch die Hypocytose im Blute bedingenden Leukocyten benötigt werden. Bei den anderen Injektionen mit unbelebten Giftstoffen und auch mit solchen belebten, die sofort nach der Einverleibung im Körper zur Abtötung gelangen, geht derselbe Prozeß augenscheinlich mehr in der großen Säftemasse vor sich, es handelt sich ja dort nicht um ansässig gewordene Einzelorganismen, sondern um leblose in der ganzen Säftemasse zirkulierende, gelöste Substanzen.

[1]) Es ist bei diesen eine kolossale Vermehrung des Leukocytengehaltes aller parenchymatösen Organe (bes. der Lunge und Leber) auf Schnitten und Abstrichpräparaten von einer Reihe von Autoren gefunden worden.

Bei der natürlichen intravenösen Injektion von Tuberkelbazillen beim Menschen (= der Miliartuberkulose) liegen aber deswegen zur Illustration des vom Körper gegen die invadierenden Mikroorganismen inszenierten Kampfes besondere Verhältnisse vor, weil es hier den Leukocyten nicht oder nur teilweise gelingt, die lebenden Tuberkelbazillen abzutöten. Die Bazillen sterben also — vielleicht zum größten Teile — nicht ab, sondern werden ansässig und breiten sich aus. Deutet dies Verhalten nicht darauf hin, daß die Leukocyten den lebenden Tuberkelbazillen gegenüber weniger Macht besitzen als wir dies sonst bei ihnen zu finden gewöhnt sind? Häufen sie sich deswegen vielleicht mehr mechanisch als lebendiger Schutzwall um die Bazillen an? Wir können dies nicht annehmen, da wir durch die pathologisch-anatomischen Untersuchungen von Kosternich und Wolkow über die Entwickelung des miliaren Tuberkel (zit. nach Cornet, p. 53 l. c.) wissen, daß die zu Anfang der Entwickelung des Tuberkels aufgetretene Anhäufung von polynukleären Leukocyten alsbald (in einigen Tagen) von ihrem Untergang gefolgt ist. Es ist also von pathologisch-anatomischer Seite der Nachweis für das Zugrundegehen der Zellen im Tuberkel bereits geliefert, eine willkommene Bestätigung unserer aus dem Blutbefunde abgeleiteten Anschauungen. Die Destruktionskraft der Tuberkelbazillen ist aber damit, wie bekannt, noch nicht abgeschlossen; denn es kommt späterhin auch zur Abtötung aller Zellen, die durch Reaktion der fixen Gewebszellen zur Bildung des spezifischen Granuloms geführt haben. Nach der Degeneration und Nekrose des Tuberkels springen aber alsdann die polynukleären Leukocyten zum zweiten Male in Form einer massenhaften Anhäufung ein.

Als ein Hauptgrund für den riesigen Verbrauch von neutrophilen Leukocyten bei der akuten Miliartuberkulose, wie er aus unseren Blutbefunden hervorgeht, kommt sicherlich auch noch der Umstand in Betracht, daß mit der Dissemination der Bazillen zugleich auch giftige Leibessubstanzen und Toxine ins Blut übertreten, die zum Teile wohl dem Primärherde und zum Teile dem Bruchteile der mit der Dissemination gleichzeitig zugrunde gehenden Bazillen entstammen. Sowie die Bazillen sich im Blute und im Körper aber ausgebreitet haben, tritt die Giftsekretion der im Blute zirkulierenden oder bereits soffilen und nun ins Blut sezernierenden Bazillen hinzu.

Wenn wir zu vorstehendem noch hinzufügen, daß bei der Miliartuberkulose infolge Überschwemmung des Blutes mit Bakterien der Mischinfektion gleichzeitig eine Septikämie (merkwürdigerweise aber fast nie von pyämischen Erscheinungen begleitet) eintreten kann, so ist wohl das Maß dessen erschöpft, was man überhaupt bezüglich einer Erklärung des in unseren Fällen konstant zutage getretenen allerschwerst veränderten Blutbefundes verlangen kann.

b) Ein subakut verlaufener, nicht miliarer Fall von Lungentuberkulose.

5. W. Karl, 32 Jahre; Kaminkehrer; Eintritt am 16. XII. 02, † am 10. II. 03.

Der hereditär unbelastete, kräftige, bis dato immer gesunde Patient erkrankte vor 14 Tagen mit Frösten, angeblich hohem Fieber, Kurzatmigkeit, schwerem Krankheitsgefühl. Beim Eintritt ist selbst bei peinlichster Unter-

suchung auf den Lungen kaum eine Veränderung zu konstatieren, dagegen finden sich massenhaft Tuberkelbazillen im spärlichen Auswurf.

Febris continua continens zwischen 39,0° und 40,0° i. a. bis zum 6. I. 03, von da ab inter- und remittierendes, in den letzten Tagen 38,0° nicht mehr überschreitendes Fieber.

Die auskultatorisch und perkutorisch manifeste Entwickelung der Tuberkulose der Lungen setzt einige Tage nach Eintritt in beiden Spitzen und über den linken Unterlappen ein.

Am 22. XII. Beginn einer linksseitigen Pleuritis; ab 5. I. weitere Ausbreitung des tuberkulösen Prozesses auf den rechten Unterlappen.

Anfangs hatte Patient wenig Auswurf, der sich jedoch weiterhin rasch vermehrte; einen Monat lang (vom 20. XII. bis 20. I.) täglich mindestens $^1/_2$ Spuckschale (zu 500 ccm Inhalt) fast rein eiteriger Auswurf; von da ab weniger; Anfang Februar nur mehr $^1/_6$ der früheren Menge.

Auf Grund der klinischen Beobachtung und der unten folgenden pathologisch-anatomischen Diagnose kann kein Zweifel bestehen, daß wir es zunächst hauptsächlich mit einer akuten käsigen Pneumonie des linken Oberlappens zu tun hatten, deren Zerfallsmassen bis Mitte Januar ausgehustet wurden; gleichzeitig Pleuritis links. Dann bezw. parallel mit der beschriebenen Entwickelung folgte die Ausbreitung des Prozesses rasch auf der rechten und linken Lunge in der Hauptsache in Form einer Bronchitis und Peribronchitis tuberculosa etc.; daneben lokale miliare Eruptionen.

Die Blutuntersuchungen mit 4. I. würden in die erste Periode, die anderen in die zweite zu rechnen sein.

Leukocytenzählungen:

1.	18. XII. 02:	5 900	weiße Blutkörperchen;		12^{00}	mittags
2.	23. XII. 02:	5 900	„	„	12^{00}	„
3.	28. XII. 02:	6 900	„	„	12^{00}	„
4.	4. I. 03:	9 800	„	„	12^{45}	„
5.	11. I. 03:	11 000	„	„	12^{30}	„
6.	19. I. 03:	8 400	„	„	12^{30}	„
7.	26. I. 03:	6 600	„	„	12^{30}	„
8.	3. II. 03:	?	„	„	12^{00}	„
9.	8. II. 03:	10 000	„	„	12^{00}	„
10.	10. II. 03:	16 500	„	„	12^{00}	„ (in Agone).

Am 10. II. um 1^{00} Exitus letalis; nur durch Druck bei sehr tiefem Einstich ist in der Agone dunkelrotes Blut zu erhalten gewesen.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Pleuritis serofibrinosa haemorrhagica sinistra cum atelectasi partis imae lobi inferioris ex compressione. Caverna permagna lobi sup. sin. Peribronchitis tub. disseminata lobi inf. sin. Tuberculosis peribronchialis disseminata pulmonis dextr. Tubercula miliaria pleurae dextrae. Bronchopneumonia recens disseminata dextra, praecipue lobi inf. dextr. Degeneratio adiposa myocardii haemorrhagica. Nephritis parenchymatosa. Ulcera nonnulla intestini ilei tuberculosa.

Wie aus der Krankengeschichte hervorgeht, konnte der Verlauf von Anfang bis Ende beobachtet werden; ebenso vollständig dürften auch die vorstehenden bis zum Exitus — selbst in der Agone noch — ausgeführten Blutuntersuchungen sein.

Die Erkrankung setzte mit einer käsigen Pneumonie des linken Oberlappens ein; ganz im Gegensatze nun zu dem, wie wir es früher bei der kroupösen und katarrhalischen Pneumonie gefunden haben, trat hierbei nicht nur keine Leukocytose über 10000 auf, sondern das Fehlen derselben hielt sogar für die ganze Dauer des kontinuierlich hohen Fiebers an. Dabei wurden in dieser ganzen ersten Zeit tagtäglich große Mengen eiterigen Sputums ausgeworfen.

Neutrophile Blutbilder:

Fall 5	1			2			3				4					5 u. m.	
	M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
18. XII. 02			18		32	26	3	1	9	8	1		1		1		
23. XII. 02			6		29	17	4		22	15			5		2		
28. XII. 02			7	1	28	23	1		18	13	4		3			1	1
4. I. 03		1	5	1	30	19	1	6	16	16	1		3			1	
11. I. 03			9	1	36	14		4	8	14	1		3		8	2	
19. I. 03			15		36	14		8	5	13		1	6	1	1		
26. I. 03			7		32	22	1	3	12	18	2		1		2		
3. II. 03			13		37	16	1	6	6	18				3			
8. II. 03			11		30	24	1		15	13	1		4		1		
10. II. 03			45		30	22		1	1	1							

Noch eigentümlicher berührt der Befund in den vorstehenden neutrophilen Blutbildern. Nur ganz am Anfange (18. XII.) ist eine ziemliche Verdrängung der Zellen nach links zu verzeichnen; dagegen lassen die Tabellen vom 23. XII., 28. XII., 4. I., die in die Zeit des schwersten Fieberverlaufes fallen, nur eine ganz geringe oder kaum das normale neutrophile Blutbild verändernde Verschiebung erkennen; wir haben somit den unerwarteten Befund, daß die akute käsige Pneumonie bei der Tuberkulose der Lungen (ohne Mitwirkung von Mischinfektion?) in ihrer Wirkung auf die Neutrophilen hier nur eine relativ geringe Veränderung sowohl morphologisch, wie auch in bezug auf die absolute Zahl auszulösen vermochte. Wir müssen diese Erscheinung zum Teile wohl mit der anfangs noch sehr guten Leistungsfähigkeit des Reservedepots bei dem mitten aus der Gesundheit herausgerissenen Patienten zu erklären versuchen.

Wie wohl jedem, der durch längere Zeit hindurch hochfiebernde Phthisiker zu beobachten Gelegenheit hatte, schon aufgefallen ist, pflegt bei diesen selbst sehr hohes Fieber — und bei unserem Patienten war dies die ganze Zeit vom Eintritt bis Anfang Januar der Fall — nur eine relativ unbedeutende Wirkung auf das Sensorium, das Allgemeinbefinden, das Herz, die übrigen Organe und

nicht zuletzt auf den gesamten Ernährungszustand auszuüben. Keine Pneumonie, kein Typhus oder sonst irgend eine Erkrankung wird bei gleich hohem und langdauernden Fieberverlaufe so relativ wenig an dem Bestande des Körpers zehren und so wenig dessen Organe intoxizieren, als gerade derartige hochfieberhafte Tuberkulosen. Bei keiner der oben erwähnten Infektionskrankheiten haben wir aber auch, wie wir nunmehr wissen, eine so geringe Veränderung an dem Bestande und den Formen der neutrophilen Leukocyten zu verzeichnen. Es ist wohl hier der Platz, auf diese überraschende Koinzidenz zu verweisen.

Es scheint ferner, daß in der ersten Hälfte der Erkrankung (während der akuten käsigen Pneumonie) der Blutbefund nur deswegen so relativ geringfügige Veränderungen aufwies, weil in diesem Teile des Verlaufes eine Mischinfektion noch kaum vorgelegen hat. Es wäre speziell damit auch erklärlich, warum gerade zu Anfang, beim Einzuge der Pneumonie, der Leukocytenbedarf ein etwas höherer war als in den nächstfolgenden Wochen. Diese Periode, in der wir vielleicht nur eine ausschließliche Einwirkung des Tuberkelbazillus und seiner Produkte auf das Blutleben anzunehmen haben werden, datiert bis zum 11. I. Von da ab tritt wohl die Mischinfektion in ihre Rechte, und mit ihr erscheinen die schwereren Veränderungen im Blutleben. (Die Reservekräfte beginnen sich mit dem steigenden Bedarf zu erschöpfen). Wir werden in dieser Anschauung durch unsere früheren Untersuchungen bestärkt, die uns bezüglich der Bakterien der Mischinfektion einmütig lehren, daß sie in Krankheiten, in denen sie ihrerseits selbständig als eigene Krankheitserreger auftreten (z. B. bei der Septikopyämie, dem Erysipel, bei akuten infektiösen Eiterungen, Anginen etc.), ganz gewöhnlich schwere Veränderungen an dem neutrophilen Blutbilde des Menschen herbeiführen.

Nicht uninteressant dürfte auch im Hinblick auf die gewiß im allgemeinen sehr verschiedene Ätiologie des Fiebers die Feststellung sein, daß bei unserem Falle (galoppierende Schwindsucht in der ersten Periode des Verlaufes) trotz der relativ unbedeutenden Veränderungen des Blutlebens der Neutrophilen ein anhaltendes, kontinuierlich sehr hohes Fieber bestand, das dann mit diesen ebenfalls erst späterhin seinen Typus änderte.

Wir werden daher durch die Analyse dieses Falles zu der Anschauung gedrängt, daß in solchen Fällen für die Schwere des Blutbefundes der Tuberkelbazillus selbst und seine Produkte nur in relativ untergeordneter Weise in Betracht kommen und die Hauptschuld der Schädigung des Blutlebens wohl der sich hinzugesellenden Mischinfektion zuzuschreiben sein wird. Von da ab macht sich auch die Konsumption des Körpers mehr geltend.

Das neutrophile Blutbild ist von eben da ab, wie erwähnt, im allgemeinen höher eingestellt. Während am 23. XII., 28. XII. und 4. I. niemals 60% in Klasse 1 und 2 erreicht wurden, haben wir am 19. I., 26. I., 3. II. und 8. II. nie unter 60% in diesen Klassen. Das in den Tabellen zum Ausdrucke kommende etwas sprunghafte Verhalten des Blutbefundes hängt wohl mit dem ebenfalls sprunghaften Ausbreitungsmodus (z. T. in Form lokaler miliarer Dissemination des Prozesses) zusammen.

Erst mit Eintritt der Agone sehen wir die maximale Veränderung an den Blutbildtabellen des Falles erfolgen, indem die Klassen 1 und 2 auf 97 % hinaufschnellen; gleichzeitig hat sich eine Leukocytose von 16 500 entwickelt. Aber auch in der Agone ist die Schädigung des Blutlebens der Neutrophilen noch nicht so hochgradig, daß wir etwa besonders viele M- und W-Zellen auffinden könnten. Vereinzelt sind sie aber natürlich auch hier wie immer bei einem derartig schwer verändertem Blutbilde zu finden.

c) Chronische Lungentuberkulose.[1])

1. Fieberlose und subfebrile Fälle (möglichst der Schwere nach geordnet).

6. M. Felix, 32 Jahre; Tüncher, Eintritt am 17. V. 04. Keine hereditäre Belastung; früher angeblich 4mal Lungenentzündung überstanden. Seit Herbst 1903 lungenkrank. Abgekürzte Tuberkulinkur im Frühling 1904. Ziemlich starke Abmagerung. Beide Oberlappen sind hinten gedämpft, links umfangreicher; hier auch amphorisches bezw. bronchiales Atmen; vorne Tympanie. Rasseln beiderseits und auch sonst über der Lunge. Reichlich Albumen, Leber etwas vergrößert. Seit Eintritt wurde nie 38,0° erreicht, 37,5° nur hie und da abends überschritten. Auswurf in letzter Zeit: 1/4 Spuckschale in 24 Stunden.

Neutrophiles Blutbild:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
16. XI. 04	8³⁰ früh	12000	1	1	30		40	16			3	8	1						

7. W. Marie, 16 Jahre; Maschinistentochter. Eintritt am 27. IX. 04. Hereditär nicht belastet. Seit 1/4 Jahr lungenkrank. Anämisch aussehendes, ziemlich abgemagertes Mädchen. Die ganze linke Lunge ist gedämpft, die Seite bewegt sich so gut wie nicht bei der Atmung; Bronchialatmen, reichliches feuchtes, zeitweise metallisches Rasseln. Rechte Lunge: in der Spitze bronchiales Exspirium und mittelgroß blasiges, feuchtes Rasseln. Seit einem Monat abends keine Temperaturen über 37,8°, in den letzten acht Tagen unter 37,0°. Auswurf: 1/4 Spuckschale voll in 24 Stunden.

Neutrophiles Blutbild:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
8. XI. 04	9⁰⁰ früh	13600		1	21		51	11		1	8	7							

8. F. Oskar, 18 3/4 Jahre; Ausläufer. Hereditäre Belastung. Seit Juni 1903 krank. Vier Monate Sanatoriumsaufenthalt (bis November 03); 14 kg Gewichtszunahme in dieser Zeit; Februar 04 Rückfall, Spitaleintritt am 8. III. 04.

[1]) In allen Fällen vorliegender Arbeit ist der Tuberkelbazillennachweis gelungen; es ist dies nicht in jedem Einzelfalle wiederholt.

Vom 12. IV.—29. V. eine teilweise Tuberkulinkur. Zurzeit sind beide Spitzen in großer Ausdehnung gedämpft mit Bronchialatmen; klingendes Rasseln spärlicher als früher, besonders links. Ernährungszustand ist ein ausgezeichneter geworden. Seit 3 Monaten Temperaturen unter 37,8° abends, gewöhnlich bis zu 37,5°. Gelegentliche Hämoptoën. Auswurf: Boden der Spuckschale in 24 Stunden bedeckt.

Neutrophile Blutbilder:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
5. XI. 04 [1])	11^{30} mitt.	18400			24	1	32	15	1	3	6	14	1		2	1			
6. XI. 04 [2])	9^{45} früh	16800			20		42	10		6	4	13	1		1		3		

9. Sch. Karl, 33 Jahre; Schneider. Eintritt am 20. X. 04. Keine hereditäre Belastung. 1901 Hämoptoë; dann Sanatoriumsaufenthalt (3 Monate); seit Frühjahr 1904 heiser; Verschlimmerung seit VIII. 04. Mäßig guter Ernährungszustand. Rechts hinten oben starke ausgedehnte Dämpfung, rechts vorn gedämpft tympanitischer Schall mit metallischen Phänomenen. Rasseln sonst. Kehlkopfgeschwür. Temperaturen seit Eintritt nur 2 mal über 37,2°. Auswurf: $^1/_2$ Spuckschale in 24 Stunden.

Neutrophiles Blutbild:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
6. XI. 04	9^{15} früh	9300			32		42	15		1	4	5			1				

10. B. Franz Joseph, 36 Jahre alt, Schuhmacher. 17. VII. 02—18. III. 03. Beiderseitige chronische Spitzentuberkulose, links schon weiter entwickelt, Ausbreitung seit $^3/_4$ Jahr völlig stille stehend. (Näheres siehe Fall 30); seit Eintritt fieberfrei. Wenig Auswurf.

Neutrophile Blutbilder:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
1. XII. 02	12^{00} mitt.	8500			6		31	18		5	13	19			6		2		
17. II. 03	12^{00} mitt.	9500			4		49	14		6	9	14			4				
15. III. 03	12^{30} mitt.	6900			3	1	29	20	3	3	21	10	3		3	1	3		

11. B. Henriette, 24 Jahre, Kindermädchen. Eintritt am 9. VIII. 04. Hereditäre Belastung. Seit März 1904 lungenkrank. Ernährungszustand relativ

[1]) Um 7 Uhr früh Kaffee mit Mundbrot, um 9 Uhr 5 rohe Eier und 1 Tasse Milch, um 10 Uhr ein großes rohes Beefsteak.

[2]) Nur um 7 Uhr früh Kaffee mit einem Mundbrot.

gut, gesundes Aussehen. Linke Spitze ist gedämpft; reichlich knatternde Rasselgeräusche; rechts leichte Dämpfung hinten oben mit wenig Rasseln. Die Temperaturen haben seit 2 Monaten 37,4° abends nicht überschritten und sind meist sogar unter 37,0° geblieben. Auswurf: $^1/_4$ Spuckschale; ziemlich reichlich Husten, besonders des Morgens. Unbedeutende Gewichtsabnahme.

Neutrophiles Blutbild:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
8. XI. 04	9^{15} früh	12800		1	26		41	15	2	1	3	11							

12. K. Markus, 21 Jahre alt, leidet an einer chronischen Tuberkulose des linken Oberlappens; starke Dämpfung, klingendes Rasseln; vor kurzer Zeit $^1/_4$ Jahr lang in einem Sanatorium; seit langem fieberfrei; Ernährungszustand relativ gut; wenig Auswurf.

Neutrophiles Blutbild:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
1. XII. 02	12^{30} mitt.	6600			15		35	25	1	5	6	11			2				

13. G. Otto; Drechsler, 20 Jahre; Eintritt am 17. XI. 04. Hereditäre Belastung. Seit Anfang 1902 lungenleidend; war seitdem 1 mal in einem Sanatorium und öfters länger im Krankenhause. Ernährungszustand leidlich. Rechts vorne und hinten ist der Schall kürzer als links, hauchendes Exspirium, mäßig reichliche, nicht sehr laute, klingende Rasselgeräusche. Temperaturen: unter 37,0°. Auswurf: geringe Mengen.

Neutrophiles Blutbild:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
24. XI. 04	8^{15} früh	10500			13		33	15		11	8	12	1		2	4	1		

14. G. Franz, 21 Jahre; Steinhauer; 17. IX. 04—8. XI. 04. (Eintritt in das Sanatorium zu Lohr). Gut genährter junger Mann, der nur ein verschärftes und verlängertes Exspirium auf der rechten Lungenspitze, hinten mit etwas Schallabkürzung, aufweist. Keine Nebengeräusche. Nie Fieber während des ganzen Spitalaufenthaltes; Auswurf: 2—3 mal in 24 Stunden. (Tab. p. 28.)

In den meisten vorstehenden Beispielen fieberlosen Verlaufes, zu denen noch die Mehrzahl unserer später bei dem Kapitel der Tuberkulinkur aufgeführten Fälle zu rechnen ist, liegt der außergewöhnliche Befund vor, daß trotz mangels jeglicher nennenswerten Temperaturerhöhung und trotz meist

Neutrophile Blutbilder:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
5. XI. 04 [1])	11^{45} mitt.	10200	1	1	11		39	18	1	2	13	7	1		3	1	2		
6. XI. 04 [2])	9^{30} früh	8600			16		43	20		3	6	11			1				

relativ guten, ja sogar sehr guten Allgemeinbefindens der Patienten ein meist schwerer geschädigtes Blutleben der Neutrophilen besteht.

Damit verzeichnen wir eine Tatsache, die uns in diesem Umfange, in ihrer Ausdehnung auf so viele Monate und event. auch Jahre bisher noch bei keiner anderen der von uns untersuchten Infektionskrankheiten entgegengetreten ist.

Wir haben es demnach mit einem ganz außerordentlichen Verhalten der Neutrophilen bei vielen fieberfreien, aber schon weiter fortgeschrittenen Fällen von Lungentuberkulose zu tun, das dieselben auch noch charakterisiert in Zeiten relativer Ausheilung und zeitweisen Stillstandes des Prozesses.

Dieser Fund dürfte auch praktisch wichtige Konsequenzen insofern nach sich ziehen, als wir jetzt aus dem neutrophilen Blutbefunde, so lange er nicht zur Norm zurückgekehrt ist, wenigstens den direkten Schluß ziehen können, daß von einer Ausheilung des Falles noch keine Rede sein kann.

Umgekehrt wird auch in dem einen oder anderen Falle der Schluß naheliegen, daß die Schädigungen der neutrophilen Leukocyten schon zu schwer sind, um eine Ausheilung, bei der doch wohl den Hauptschutzzellen des Körpers eine bedeutende Rolle zufallen müßte, noch erwarten zu dürfen.

Aber auch der allgemeine Schluß, daß die Tuberkulose eben deswegen, weil sie in ihrem Verlaufe zu so außerordentlich schwerer Schädigung der neutrophilen Leukocyten führt, eine so schwer ausheilbare Krankheit darstellt, drängt sich bei dieser Sachlage von selbst auf.

Wir müssen ferner auch in therapeutischer Richtung die Forderung aufstellen, daß eine zweckmäßige Behandlung alle diejenigen Mittel aufzubieten haben wird, die geeignet sind, die Kräftigung und Sanation der neutrophilen Schutzzellen herbeizuführen und damit ihre Schutzkraft qualitativ und quantitativ zu verbessern.

Wir werden im letzten Teile unserer Arbeit, bei der Besprechung der Resultate der Tuberkulinkur auf die Frage, ob wir Mittel, die derartiges bewirken können, zur Verfügung haben und inwieweit bereits heutzutage aus Gründen der reinen Empirie unserem Desiderate mit mehr oder weniger Erfolge Rechnung getragen wird, näher einzugehen haben.

Wenn wir nun fragen, welche Faktoren es wohl sein mögen, die in den Fällen fieberlosen Verlaufes die so starke Verschiebung des neutrophilen Blutbildes bedingen und unterhalten, so ist da wohl zunächst in vielen Fällen der Umstand zu berücksichtigen, daß bei diesen tagtäglich meist ein massen-

[1]) Nachdem Patient um 9^{00} früh Milch und um 10^{00} ein großes rohes Beefsteak zu sich genommen hatte.

[2]) Nur Kaffee um 7^{00} früh genossen.

hafter Auswurf entleert wird (siehe die Notizen in den Krankengeschichten), der mehr oder weniger rein eiterig ist, also fast nur aus neutrophilen Leukocyten oder ihren Zerfallsprodukten besteht. Wir haben in unserer Monographie Fälle von chronischer Eiterung (p. 118—120) beschrieben, die unseren Befunden hier an die Seite gestellt werden können, da dort ebenfalls kein Fieber, aber ein ebenso schwer geschädigtes Blutbild bestand. Wir sind also wohl daraut angewiesen, diesen täglichen Verlust von Millionen von neutrophilen Zellen in dem eiterigen Auswurfe für die Schädigung des neutrophilen Blutlebens in mehr oder weniger ausschlaggebendem Maße verantwortlich zu machen.

Wenn z. B. alle Leukocyten[1]) eines Sputums von nur $^1/_4$ l reinem Eiter (wir haben oft mit außerordentlich viel mehr Sputum zu rechnen) in Vergleich gesetzt werden mit der Menge der Gesamtleukocyten des Blutes überhaupt (zu 6000 pro cmm angenommen bei 6 l Gesamtblutmenge) so ergibt sich, wenn man den Durchmesser eines weißen Blutkörperchens nur zu 0,005 annimmt und in die Kugelformel $^4/_3 r^3 \pi$ einsetzt, das Verhältnis von 477 zu 36 Milliarden. Es müßten also täglich ca. 13 mal soviel Leukocyten mehr produziert werden als überhaupt beim normalen Menschen im ganzen im Blute zirkulieren. Wir ersehen daraus, welche fieberhafte Tätigkeit der hämatopoëtischen Organe selbst dann noch, wenn wir die Hälfte und noch mehr des Wertes bei Seite lassen würden, angenommen werden muß, um den Abgang an Leukocyten zu ersetzen. Wir dürfen als Ausdruck dieses riesigen Zellenbedarfes und der riesigen Neuproduktion wohl entsprechende reparative Veränderungen im Knochenmarke erwarten.

Nun ist aber bekanntlich bei chronischen Eiterungen das Gewebe selbst von ausschlaggebender Bedeutung für die Produktion der Zellen. Selbst wenn wir daher auch in dieser Richtung noch eine weitere größere Subtraktion machen. so bleibt doch immer noch ein von den Leukocyten des Blutes zu stellendes ungeheueres Kontingent von Eiterzellen im Auswurf übrig.

Wenn wir weiterhin bedenken, welche Massen von Neutrophilen in der Umgebung der Krankheitsherde tagtäglich benötigt werden, so wird uns die schwere Schädigung noch mehr verständlich.

Die vorstehenden Ausführungen treffen für die Mehrzahl der angeführten Tuberkulosefälle zu; es sind dies die Fälle 6, 7, 8, 9, 11. Wir finden aber auch unter ihnen Blutbefunde, die in bezug auf ihre Schwere in der Mitte stehen. Zu diesen rechnen die Beispiele 12, 13, 14. Ganz normal bezüglich des neutrophilen Blutlebens verhält sich nur der Fall 10, wie die dreimalige in langen Zwischenräumen bei ihm ausgeführte Untersuchung ergibt.

Wir konstatieren damit aber die Möglichkeit aller Blutbefunde in ihren verschiedenen Gradabstufungen, vom schweren bis herab zum normalen. Zur Illustration dieses Verhaltens eignen sich in gleicher und besonderer Weise auch die Fälle, an denen wir im Abschnitte II die Veränderungen bei der Tuberkulinkur beschreiben werden, für deren Ausführung ja die Fieberlosigkeit Grundbedingung ist.

Die dortigen Fälle 35, 36, 37, 38, 39 weisen schwer veränderte Blutbilder auf, die Fälle 31, 32, 33, 34, die drei letzteren nur zu Anfang der

[1]) Der Wert solcher Ausrechnungen dürfte allerdings sehr beschränkt und zweifelhaft sein.

Tuberkulinkur, stehen in der Mitte, die Fälle 30, 10, 32, 33, 34, die drei letzteren nur gegen Ende der Tuberkulinkur, besitzen ein fast normales Blutbild.

Wenn wir die Leukocytengesamtzahlen unserer sämtlichen untersuchten fieberlosen Fälle in Rücksicht auf die Zählresultate ordnen, so ergibt sich folgende Übersicht:

Zählresultate											
bei schwer verändertem Blutbilde				bei mittelschwer verändertem Blutbilde				bei fast normalem oder normalem Blutbilde			
Fall	Zählresultate	Fall	Zählresultate	Fall	Zählresultate	Fall	Zählresultate	Fall	Zählresultate	Fall	Zählresultate
6	12000	37	9700	12	6600	34	10100	10	8500		
7	13600		8700	13	10500		7000		9500		
9	9300		10800	31	9300		7200		6900		
11	12800	38	8800		7300		5800				
14	10200		6400		8000		7500	Außerdem gehören hierher die letzten Zählresultate der Fälle 32, 33, 34 aus dem mittleren Felde.			
8	18400		6100		8500		5600				
	16800		10600		8800		7400				
35	6700		13400		9200	36	7400				
	7600		9100		10400		5400				
	8000	39	14600		7000		6000				
	8200		8900	32	6400		5700				
	9600		8000		6500		6200				
	8500		12300		7800		6700				
37	8400		12000		5300		6700				
	7200				6000		8900				
	10200				7100		5700				
	5700			33	6200		6100				
	9800				5700		6700				
	8700				6800		7800				
	6000				7400		6800				

Es geht aus diesen Zusammenstellungen bezüglich der Leukocytengesamtzahlen hervor, daß wir bei den schwer geschädigten Blutbildern alle Werte antreffen von der normalen Menge bis zu einer mäßigen Hypercytose. Unter diesen dürfen wir wohl wieder die mit relativ am meisten geschädigtem Blutbild und einer der normalen am nächsten stehenden Gesamtzahl als die ungünstigsten betrachten, da bei ihnen die Produktion der Zellen der Konsumption nur gleichen Schritt zu halten vermag, aber nicht imstande ist, sie zu überflügeln und damit hypercytotische Werte zu erzeugen.

Diese letzte Forderung ist in den Fällen mit leukocytotischen Zählwerten erfüllt; wir müssen daher diese als günstiger situiert beurteilen.

Ähnliche Überlegungen gelten für die anderen Eventualitäten, die zwischen den beiden Grenzfällen liegen und für die mittelschweren Fälle. Wir werden auch berechtigt sein, im Verlaufe längerer Kontrolluntersuchungen ein Steigen der Blutkörperchenzahl als prognostisch günstig zu bezeichnen, um so mehr, wenn gleichzeitig eine Besserung des Blutbildbefundes eintritt. Unsere Tuberkulinfälle (siehe später) lassen derartige Verhältnisse teilweise erkennen.

Man muß aber natürlich bei einer so außerordentlich feinen Untersuchungsmethode, deren Resultate notgedrungen infolge des so wechselvollen Verlaufes der Lungentuberkulose sich nicht völlig nach Art einer mathematischen

Gleichung entwickeln lassen werden, mehr die Gesamttendenz der Blutbefundentwickelung nach der einen oder anderen Richtung beurteilen und nicht zu sehr an den einzelnen Blutbefunden selbst haften; diese können innerhalb engerer oder weiterer Grenzen Schwankungen aufweisen.

Wenn wir die Gesamtleukocytenzahlen der 3. Abteilung (mit normalen oder fast normalen Blutbildern) und größtenteils auch die der 2. mit denen der 1. Abteilung vergleichen, kommen wir zu dem weiteren Ergebnisse, daß in den Abt. 2 und 3 eine Erhebung der Gesamtzahl über 10000 hinauf sich nicht vorfindet. Wir erblicken dies als ein Zeichen, daß hier die Bilanz zwischen Ausgabe und Einnahme wieder mehr geordneten Verhältnissen entspricht. Daraus aber, wie es bis jetzt immer geschehen ist, ein Recht für die Auffassung der Zahlen von 6000—10000 im Sinne eines völlig normalen Blutlebens abzuleiten, wäre nach unseren Untersuchungen völlig verfehlt. Gerade in dieser Breite vollziehen sich die allermeisten Verschiebungen, die nur deswegen, weil sie mehr geringfügiger aber darum durchaus nicht etwa unwichtiger Natur sind, bis jetzt nicht beobachtet wurden. Wegen ihrer außerordentlichen Häufigkeit unter physiologischen (in besonders hohem Grade) und allen pathologischen Verhältnissen müssen sie eigentlich unser Interesse an erster Stelle beanspruchen.

Eine Erklärung für das Zustandekommen des normalen oder fast normalen Blutbefundes (die Zahl ist meist doch etwas erhöht) trotz deutlicher, wenn auch geringgradiger Lungenerscheinungen, und trotz Tbc. im Auswurfe zu geben, ist nicht schwierig. Die wenigen hierhergehörenden Patienten hatten keinen oder fast keinen Auswurf, oder er verschwand parallel zur Besserung des Blutbefundes. Es bestand daher fürs erste in dieser Richtung kein Abfluß von Zellen; dann aber war bei allen der Prozeß ein weniger ausgedehnter, im hohen Maße chronischer, und zeigte die Tendenz zur Ausheilung und Abkapselung; die Fälle, die hierher gehören, sind auch in der Tat bezüglich des Lungenbefundes später als mehr oder weniger gebessert entlassen worden. Unter solchen Umständen wird natürlich einerseits von großem Leukocytenbedarf in der Umgebung der tuberkulösen Herde und andererseits von einem Übertritt infektiösen bakteriellen Materiales (Toxine und Proteïne) ins Blut und damit wiederum von einem Leukocytenverbrauche keine besondere Rede gewesen sein können.

Es ist zum Schlusse vielleicht noch der Hinweis am Platze, daß wir beim Vergleich der Fälle fieberlosen Verlaufes mit schwer verändertem Blutbefunde (es sind dies fast ohne Ausnahme Phthisiker des letzten Stadiums) mit den oben angeführten Beispielen von Miliartuberkulose bei beiden ein so gut wie völlig gleichgeartetes neutrophiles Blutbild antreffen; nur der wichtige Unterschied besteht, daß es sich bei der Miliartuberkulose um eine gleichzeitige Verminderung der Leukocytengesamtzahl (also um eine Anisohypocytose), in den anderen Fällen dagegen um eine Erhöhung derselben (also um eine Anisohypercytose) handelt; denn so gut wie immer ist in den weit vorgeschrittenen Fällen ohne Fieber die Leukocytenzahl von 10000 überschritten.

Die wesentliche Verschiedenheit des Zustandekommens beider Prozesse, dem wir im vorstehenden nachzuspüren versucht haben, kommt rein äußerlich betrachtet zum Ausdruck: in der Schwere des Ergriffenseins des Allgemein-

befindens und dem hohen Fieber bei der Miliartuberkulose einerseits und in dem subjektiven Wohlbefinden und dem fieberlosen Verhalten der hier angezogenen Phthisiker des Endstadiums andererseits.

2. Fälle mit mäßigen und leichten Fieberbewegungen (möglichst der Schwere nach geordnet).

15. E. Matthias, 28 Jahre; Erdarbeiter; Eintritt am 11. VII. 04. Hereditär belastet. Seit Frühjahr 1904 Heiserkeit und Husten mit Auswurf. Ziemlich starke Abmagerung, große Schwäche. Links vorne große Kavernen (metall. Phänomene). Hinten beiderseits Dämpfung und Bronchialatmen, klingendes Rasseln. Exsudative Pleuritis rechts (Dämpfung ab VI. Dorsalwirbel). Ausgedehnte Larynxphthise. Fieber: im Oktober zwischen 38,0 und 40,0°; seit $2^1/_2$ Wochen um 38,0° schwankend. Auswurf in letzter Zeit: Gut $^1/_2$ Spuckschale in 24 Stunden.

Neutrophiles Blutbild:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
10. XI. 04	9^{15} früh	12500			52		28	9		1	5	4					1		

16. R. Johann, 20 Jahre; Hausknecht. 6. XI. 02—16. I. 03 (†).

Letztes Stadium mit großen Kavernen; große Mengen eiterigen Auswurfes, Cyanose, Lufthunger, nur geringes Fieber.

1. 28. XI. 02 erste Blutuntersuchung (Auswurf: 1 Spuckschale voll reinen, münzenförmigen Eiters).

2. 7. I. 03, unverändert, ca. $^1/_2$ Spuckschale eiteriger Auswurf, besonders des Morgens.

Pathol.-anat. Diagnose: Adhaesiones fibrosae utriusque pulmonis; Bronchiectasia diffusa cum cavernis bronchiectaticis tuberculosis pulmonis dextri; Cirrhosis et retractio pulmonis dextri; Emphysema vicarians pulmonis sinistri; Caverna bronchiectatica et caseosa lobi superioris sinistri; Peribronchitis diffusa tuberculosa lobi inferioris sinistri. Hypertrophia et dilatatio cordis dextri; Dislocatio cordis in latus dextrum. Hyperplasia lymphatica lienis; Hepar et renes cyanotici.

Neutrophile Blutbilder:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
28. XI. 02	12^{00} mitt.	14600		1	22		27	32	2		7	6	2						1
7. I. 03	11^{15} mitt.	21800			27	2	29	27	2		6	5	1		1				

17. K. Ursula, 28 Jahre; Maurersfrau; hereditär belastet. War vom 22. II. bis 24. VII. im Spitale. (Damals Tuberkulinkur; siehe Fall 37.) Neueintritt am 3. XI. 04. 6 kg Gewichtsabnahme seit Austritt; bedeutend anämisch, Larynxulkus. Hinten oben auf der Lunge beiderseits Dämpfung, links hinten Dämpfung auch über dem Unterlappen, besonders in den unteren Partien. Auch vorn

oben beiderseits gedämpft. Bronchialatmen überall über den Dämpfungen mehr oder weniger laut, wenig Rasseln. Temperatur seit Neueintritt zwischen 37,4° und 37,8°. Auswurf: $^1/_4$ Spuckschale in 24 Stunden.

Neutrophiles Blutbild:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
7. XI. 04	8^{45} früh	10800			49		35	11		1		4							

18. G. Babette, 26 Jahre; Arbeiterin; Eintritt am 27. II. 04. Nicht hereditär belastet. Seit Anfang des Jahres krank. Sehr anämisches Mädchen, phthisischer Habitus, mittelmäßiger Ernährungszustand. Linker oberer Lungenlappen gedämpft, Bronchialatmen, klingende, mäßig reichliche Rasselgeräusche. Rechts ähnliche Verhältnisse, nur nicht so stark ausgebreitet. Temperaturen schwanken seit einem Monate zwischen 36,6°—37,9°, anfänglich bestand stärkeres Fieber; gelegentlich Albumen. Auswurf: ca. $^1/_4$ Spuckschale täglich, morgens am reichlichsten. 3 kg Gewichtszunahme während des bisherigen Spitalaufenthaltes.

Neutrophiles Blutbild:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
8. XI. 04	9^{15} früh	9300			26		35	19		2	10	4	1		2		1		

19. D. Johann, 40 Jahre; Bügler; eingetreten am 17. VIII. 04. Seit länger lungenleidend. Hereditäre Belastung. Sehr reduzierter Ernährungszustand, blasses Aussehen. Beiderseitige Spitzendämpfung, links Rhonchi, rechts fast bronchiales Atmen, rechts hinten unten nur Katarrhsymptome. Über der rechten Darmbeinschaufel seit ca. 10 Jahren sich nicht schließende Fisteln. Fieber in den letzten Wochen zwischen 37,5° und 38,5°. Sputum in letzter Zeit: Kaum mehr $^1/_4$ Spuckschale in 24 Stunden.

Neutrophiles Blutbild:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
10. XI. 04	12^{30} mitt.	7800			32		33	20	3		4	3	2		2	1			

20. W. Creszentia, 36 Jahre; Köchin; war vom 22. I.—8. VI. 04 im Spitale und hat damals eine Tuberkulinkur durchgemacht (siehe Fall 38). Am 8. XI. Neueintritt. Sie war nach Austritt 4 Wochen auf dem Lande und hat dann bis November gearbeitet. Rechts vorn und hinten gedämpft, Bronchialatmen und wenig leises Rasseln; ähnlich ist der Befund links, nur nicht so ausgedehnt. Abendtemperaturen anfangs bis 37,6°; später (nach der Blutuntersuchung) unter 37,0°. Auswurf: $^1/_4$ Spuckschale im Tag.

Neutrophiles Blutbild:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
10. XI. 04.	8^{30} früh	9100			34	1	38	21			3	3							

21. T. Marie, 17 Jahre; Dienstmädchen. Eintritt am 22. V. 04. Hereditär belastet. Will schon seit 7 Jahren an Husten leiden; seit $^1/_4$ Jahr Zunahme der Lungenbeschwerden. Blasses, grazil gebautes Mädchen von mäßigem Ernährungszustande. Schallabkürzung über beiden Spitzen hinten oben, stärker rechts, verschärftes bezw. unbestimmtes Atmungsgeräusch; links auch vereinzeltes leises Rasseln. Eine teilweise Tuberkulinkur im Sommer 1904. Temperaturen seit einem Monate ständig unter 37,0°, zu Anfang des Spitalaufenthaltes mehrmals über 38,0°. Auswurf: $^1/_4$ Spuckschale, ziemlich viel Husten. Keine Gewichtszunahme bis zum Untersuchungstermin.

Neutrophiles Blutbild:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
7. XI. 04	9^{00} früh	8600			29	1	36	17		2	7	7			1				

22. K. Michael; Steinhauer, 35 Jahre; Eintritt am 13. IX. 04. Keine hereditäre Belastung, hustet seit Januar 1904; viel Auswurf. Empyem vor vielen Jahren mit Rippensekretion. Guter Ernährungszustand. Die linke Spitze weist Dämpfung und schwaches Bronchialatmen auf. Auswurfmenge in letzter Zeit: der Boden der Spuckschale bedeckt.

Die Abendtemperaturen schwanken seit 3 Wochen zwischen 37,5°—37,8°.

Neutrophiles Blutbild:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
16. XI. 04	9^{45} früh	13100			11		33	19		6	10	16	1		3		1		

23. D. Katharina, 25 Jahre; Köchin; befindet sich mit unbedeutenden Unterbrechungen seit 3 Jahren im Spitale wegen eines chronischen, äußerst schweren Darmkatarrhs mit Abscheidung von sehr viel Schleim und Membranen. Gleichzeitig immer Fieberbewegungen, für die eine Ursache nicht aufzufinden war. Abnorm starke Braunfärbung der Haut am ganzen Körper (Adisson?). Ernährungszustand dabei immer ein relativ guter.

Im Januar 1904 entwickelte sich eine beiderseitige leichtere tuberkulöse Spitzenaffektion. (Mittelgroßblasiges Rasseln, besonders rechts und Schall abkürzung). Zurzeit ist noch leichte Dämpfung rechts oben vorn und hinten nachweisbar, Atmungsgeräusch nur verschärft, kein Auswurf, so daß mit Wahr-

scheinlichkeit der Prozeß als ausgeheilt zu bezeichnen ist. Auch die Darmerscheinungen sind seltener. Der Ernährungszustand hat sich bedeutend gehoben. Auswurf fehlt seit ca. 4 Monaten völlig. Die Temperaturen schwankten in den letzten beiden Monaten zwischen 37,5° und 38,2°, waren jedoch gewöhnlich unter 38,0°. Zeitweise etwas Albumen.

Neutrophiles Blutbild:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
7. XI. 04	8³⁰ früh	5700			10	1	44	14	2	8	5	9			3	1	3		

24. M. Karl, 22 Jahre, Schlosser; eingetreten am 15. XI. 04. Nicht hereditär belastet. Fühlt sich erst seit einigen Tagen krank; Ernährungszustand etwas reduziert. Auf der rechten Lungenspitze ist vorn das Exspirium verschärft und hinten der Schall etwas kürzer; links ist rauhes, verschärftes Atmen hinten oben zu hören und der Schall etwas tympanitisch. Temperaturen zwischen 37,2° und 38,2°. Auswurf: ganz unbedeutend.

Neutrophiles Blutbild:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
24. XI. 04	8⁴⁵ früh	9100			51		32	14		1		1			1				

3. Chronische Lungentuberkulosen mit bedeutenderem Fieber (möglichst der Schwere nach geordnet).

25. R. Nikolaus, 30 Jahre, Schneider; Eintritt am 16. XI. 04. Hereditär unbelastet. Im Kindesalter angeblich kariöses Knochenleiden. Seit Juni 1904 lungenleidend, seit Ende Oktober heiser. Starke Abmagerung, starke Dyspnoë, Larynxphthise. Rechte Lunge komplett gedämpft, oben tympanitisch-gedämpft; Bronchialatmen bezw. amphorisches Atmen. Auch der linke Oberlappen ist hinten oben gedämpft, daselbst Bronchialatmen mit klingenden Rasselgeräuschen. Nachtschweiße. Intermittierendes Fieber (bis 39,0° abends). Auswurf.

Neutrophiles Blutbild:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
25. XI. 04	8⁴⁵ früh	11000			59		28	5		2	3	2					1		

26. F. Johann, 23 Jahre, Schuhmacher; Eintritt am 22. VIII. 04. Schwere hereditäre Belastung; seit 7 Jahren lungenleidend; bereits öfterer Spitalaufenthalt; beträchtliche Abmagerung. Beide Spitzen vorn und hinten gedämpft, bes. links; Bronchialatmen und klingendes Rasseln rechts, einfach katarrhalisches

Rasseln auch über der anderen Lunge. Fieber anfangs mehr hektisch, in letzter Zeit mehr remittierend (Temperaturen: abends fast immer bis zu 39,0° oder nahe daran). Auswurf: 2 Spuckschalen voll in 24 Stunden.

Neutrophiles Blutbild:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
6. XI. 04	8⁴⁵ früh	10000		1	31		36	10		6	4	10			1		1		

27. G. Heinrich, 18 Jahre, Schreiner; Eintritt am 2. III. 04. Keine hereditäre Belastung. Ende 1903 erkrankt, bis Eintritt 17 kg Gewichtsabnahme. Hämoptoëen. Seit Eintritt immer mehr progredienter Prozeß. Tuberkulinkur s. Fall 39. Zurzeit der Untersuchung: linke Lunge hinten total gedämpft, vorn mit tympanitischem Beiklang; amphorisches Atmen; oben viel Rasseln, teils metallisch. Leber hart geschwellt. Temperaturen anfangs unter 38,0°, dann Perioden höheren remittierenden Fiebers, zuletzt intermittierend (zwischen 37,5—39,0°). Reichlich Albumen, starke Durchfälle, Amyloid (?). Auswurf: $^3/_4$ Spuckschale in 24 Stunden.

Neutrophiles Blutbild:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
6. XI. 04	9⁰⁰ früh	13600			44		28	18		3	3	4							

28. R. Cäcilie, 18 Jahre, Fabrikarbeiterstochter; Eintritt am 8. XI. 04. Hereditär belastet. Als Kind Operation wegen Empyems. Seit Mai 1904 Husten, Auswurf, Nachtschweiße. Schlechter Ernährungszustand. Anämie. Rechts vorn und hinten ist gedämpft tympanitischer Schall mit amphorischem Atmen und wenig Rasseln. Links ist der Schall vorn und hinten gedämpft, Bronchialatmen, reichliche klingende Rasselgeräusche. Sonst Katarrh, besonders links hinten nach unten, wo auch der Schall kurz ist. Fieber zwischen 38,0° und 39,9°. Auswurf: 1 Spuckschale voll in 24 Stunden.

Neutrophiles Blutbild:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
10. XI. 04	9⁰⁰ früh	17300			37		31	13	1		5	12			1				

29. G. Andreas, 46 Jahre, Zimmermann; Eintritt am 8. I. 03, † am 9. II. 03.

Keine hereditäre Belastung; Patient, der sonst noch nie krank gewesen sein will, leidet seit $1^1/_2$ Jahren an Husten, Erbrechen, Bluthusten, Frösten und

Nachtschweißen. Seit ca. 3 Wochen fühlt er sich besonders schlecht, will stärker abgemagert sein; seitdem reichlicher grüner, zuweilen etwas blutiger Auswurf. Es ist ein manifester, chronischer Prozeß bei Eintritt in den beiden Oberlappen zu konstatieren (Dämpfung, Bronchialatmen, klingende Rasselgeräusche, geballtes Sputum). Das Fieber war zunächst 9 Tage eine Febris continua continens um 40,0°, dann inter- und remittierend; die Menge des Sputums belief sich anfangs auf $^1/_2$ Spuckschale täglich, dann mit der Ausbildung größerer Kavernen Steigerung bis zu 1 Spuckschale (= 500 ccm); es war meist rein eiterig, luftleer, münzenförmig.

Vom 26. I. 03 ab verfiel Patient in einen Zustand der Somnolenz und des Phantasierens, in dem er bis zum Tode verharrte; zuletzt traten auch noch leichte Zuckungen in den Extremitäten auf. Er bot das Bild der protrahiertesten Agone, das seit langer Zeit in der Klinik zur Beobachtung kam. Daher rühren die größere Reihe von Blutuntersuchungen gerade ab 26. I. 03, denn es war beabsichtigt, möglichst kurz vor dem Eintritt des Exitus letalis ein Resultat zu erzielen. Leider ist durch den Todeseintritt zur ungünstigen Zeit dies trotzdem nicht ganz erreichbar gewesen.

Im Zusammenhalt mit dem Sektionsbefund ergibt sich auch hier, daß nach vorausgegangenem Zerfall der Infiltrationsherde in den Oberlappen sich die Tuberkulose nach unten auf dem Bronchialwege in Form einer ausgebreiteten Bronchitis und Peribronchitis (stellenweise schon bis zur Pneumonie) und auch durch partielle miliare Dissemination ausbreitete. Dem Alter der Veränderungen nach konnte der Wechsel in der Fieberkurve mit dem Eintritt der Bronchialausbreitung völlig übereinstimmen.

Es handelt sich also hier um einen Fall chronischer Lungentuberkulose, der sich ziemlich akut verschlimmerte und nun in ähnlich rapider Weise zum Exitus führte, wie der zuerst (ab p. 21) beschriebene subakute Fall, bei dem zu Beginn gar keine Spitzenveränderung oder nur eine minimale nach dem Untersuchungsbefund angenommen werden konnte.

Pathol.-anat. Diagnose: Tuberculosis pulmon. chronica. Pleuritis adhaesiva sinistra. Caverna permagna lobi sup. sin. Bronchitis et Peribronchitis tub. disseminata paene totius lobi inf. sin. Infiltratio pneumonica et tubercula miliaria lobi inf. sin. Tuberculosis miliaris pleurae dextrae. Pleuritis fibrinosa circumscripta dextra. Pleuritis fibrosa adhaesiva regionis apicis dextri. Caverna apicis dextri. Bronchitis et Peribronchitis tub. lobi sup. dextri cum Tuberculosi miliari. Peribronchitis tub. disseminata lobi inf. dextr. Hepar cyanot. et adiposum. Myodegeneratio fusca cordis. Renes cyanotici. Ulcera tub. nonulla intestini ilei. Ulcera tub. epiglottidis. Oedema piae matris.

Der vorstehende Fall, der durch einen Monat hindurch verfolgt werden konnte, lehrt in schöner Weise, wie die Verschlechterung des Blutlebens von Stufe zu Stufe im Verlaufe progrediert, obwohl sich an der Leukocytenzahl eigentlich nichts verändert. Dieselbe ist vielmehr im ganzen Verlaufe eine fast völlig normale geblieben, und wir sind in der Lage, hier wieder einmal in einem besonders ausgesprochenen Falle die vollkommene Unzulänglichkeit der Verwertung einfacher Zählresultate bei Blutuntersuchungen zu beleuchten.

Neutrophile Blutbilder:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
11. I. 03	1^{00} mitt.	5400			23		25	27	2	1	14	5	2		1				
19.	12^{30} „	4400			19		35	30	2	3	3	5	2		1				
26.	12^{00} „	6400			30		29	27		1	5	6			1		1		
29.	1^{00} „	6700			28		37	21	2	1	5	5			1				
1. II. 03	11^{00} „	8400			38		37	19			4	2							
3.	12^{15} „	7300			—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
6.	11^{00} „	6200			49		31	15		1	1	3							

An dem Falle, dessen Blutbild sich bis zu dem terminalen, maximal veränderten immer mehr zersetzt, sehen wir trotz der hochgradigen Verschiebung nach links unter den 600 gezählten Zellen keine einzige M- oder W-Zelle. Wenn wir auch die Tabellen aller anderen Fälle dieses Abschnittes daraufhin ansehen, so fällt uns eine ähnliche Erscheinung auch dort auf; nur ganz vereinzelt findet sich ein Auftreten von solcher noch höher in der Entwickelung stehender Zellen verzeichnet. Wir gehen kaum fehl, wenn wir hierin einen Fingerzeig dafür erblicken, daß die Inanspruchnahme und Reizung des Markes bis zuletzt in bezug auf die Neutrophilen bei der Phthisis pulmonum doch nicht die allerhöchsten Grade erreicht, wie wir sie sonst bei einem im übrigen ähnlichen Blutbefunde im Verlaufe anderer Infektionskrankheiten angetroffen haben. Es muß aber betont werden, daß es trotzdem unserer Erfahrung nach fast immer gelingt, in solchen schwer veränderten Blutbildern bei entsprechendem Suchen M- oder W-Zellen in einzelnen Exemplaren anzutreffen. Es besteht also nur ein Unterschied in der Häufigkeit, indem sie bei manchen Infektionskrankheiten, wie dies aus den vielen Tabellen unserer Monographie auch hervorgeht, besonders zahlreich, bei anderen, zu denen oben die Phthisis pulmonum gehört, spärlicher angetroffen werden. Umgekehrt lernen wir aber auch gleichzeitig aus diesem Verhalten, daß das Auftreten von Myelocyten allein nicht die Schwere eines Blutbefundes zu charakterisieren braucht, es kann auch ohne Myelocytenanwesenheit eine fast totale Verschiebung in der Ordnung der Zellklassen bestehen, die uns ohne unsere detaillierte Untersuchungsmethode vollkommen entgehen würde. Wir haben dies Verhältnis auch deutlich genug schon in unserer Monographie betont (p. 165).

In bezug auf das Auftreten von Myelocyten bei Infektionskrankheiten hat C. Schindler[1]) eine ausführliche, mühevolle Studie in der allerletzten Zeit erst veröffentlicht. In seinen Resultaten erblicke ich eine ausgezeichnete Bestätigung meiner schon vor nunmehr einem Jahre publizierten Untersuchungen,[2]) die in vielen Tabellen einen detaillierten Aufschluß großen Maßstabes bei den meisten Infektionskrankheiten über dieses Kapitel enthalten. Schindler hat

[1]) C. Schindler, Untersuchungen über das Auftreten der Myelocyten im Blute. Ztschr. f. klin. Med. 1904, Bd. 54, Heft 5 u. 6.

[2]) Die neutrophilen weißen Blutkörperchen bei Infektionskrankheiten. 200 p. Verlag von Gustav Fischer, Jena 1904.

meine sehr ausführlichen Resultate nicht berücksichtigt, wahrscheinlich weil seine Arbeit, wie aus den Zeitangaben in den Krankengeschichten zu schließen ist, fast schon abgeschlossen war, als die meinige erschien. Seine Resultate decken sich, wie erwähnt, in vielen Punkten mit den meinigen, in anderen sind sie aber bereits durch meine Arbeit überholt und richtiggestellt.

Wenn wir einen rein äußerlich vergleichenden Blick auf die sämtlichen Blutbildtabellen dieses Abschnittes werfen und nach in dieser Richtung allen Tabellen gemeinsamen Merkmalen suchen, so fällt uns zunächst ein Merkmal auf, das durchgängig ohne Ausnahme vorhanden ist, nämlich das bedeutende Überwiegen der Zellen 2 S über die Zellen 1 K 1 S in der Klasse 2. Es ist dies das Verhältnis, wie es auch beim normalen anzutreffen ist.

Weitere gemeinsame, rein äußerlich zu konstatierende Eigentümlichkeiten sind, daß von den Zellen der 4. Klasse sich gewöhnlich am längsten die Zellen 3 K 1 S und 2 K 2 S erhalten, sowie daß in der 3. Klasse die Zellen 2 K 1 S und 2 S 1 K gewöhnlich die meisten Exemplare aufweisen. Ihr gegenseitiges Mengenverhältnis wechselt.

Die wichtigsten Veränderungen spielen sich aber in der Klasse 1 ab, die fast in allen Fällen eine mehr oder weniger starke Vermehrung ihrer Angehörigen (meist nur der T-Zellen) aufweist.

Es erübrigt die Hauptfrage, der wir jetzt näher zu treten versuchen müssen, auf welche Weise das Zustandekommen der Blutbefunde bei den Phthisikern der letzten beiden Abteilungen am besten seine innere Erklärung findet.

Bei allen Phthisikern mit Fieber über 38,0° finden wir ohne Ausnahme ein schweres, bis sehr schwer verändertes Blutbild; bei den weniger fieberhaften nähert sich dasselbe nur in zweien der Fälle (Nr. 22 und 23), die besonders günstig dem Befund nach gelagert sind, dem normalen. Wir müssen in allen diesen Fällen auf eine besondere Resorption von fiebererzeugenden Stoffen schließen, die ihren Ursprung entweder haben aus den Produkten der Mischinfektion oder aus den Stoffwechselprodukten und Proteïnen des Tuberkelbazillus selbst. Meist dürften natürlich beide Faktoren in Kombination anzunehmen sein; welcher von beiden der wirksamere ist, wird aber für jeden einzelnen Augenblick kaum zu entscheiden sein; es wird wohl bald der eine und bald der andere überwiegen. Nach unseren z. B. bei den durch Strepto- und Staphylokokken bedingten Infektionskrankheiten des Menschen an dessen Neutrophilen erhobenen Befunden ist, wie wir schon einmal erwähnt haben, jedenfalls den Produkten der Mischinfektion ein sehr bedeutender Einfluß auf die Beschaffenheit des neutrophilen Blutbildes einzuräumen. Inwieweit dies von dem Glyzerinextrakte der Tuberkelbazillen, dem Tuberkulin, gilt, werden wir im dritten Teile unserer Arbeit zu untersuchen haben.

Natürlich spielen hier — und zwar in besonders hohem Grade — auch die anderen Faktoren bei dem Zustandekommen des Blutbefundes mit, die wir bereits oben bei unseren fieberfreien Fällen ausführlich gewürdigt haben, Faktoren, die mit dem rein lokalen Bedarf an Leukocyten in den Lungen selbst, sowie mit dem Verlust von Zellen durch das Sputum zusammenhängen.

Eine besondere Besprechung erfordert noch der Fall 24, der bei seinen geringen Veränderungen auf der Lunge ein auffallend sehr schwer verändertes Blutleben aufweist. Der Patient war wegen seines geringfügigen Befundes bereits für das Sanatorium zu Lohr angenommen, als die Verschlimmerung des Leidens einsetzte mit Fieber (bis über 39,0°), schweren Hämoptoëen, Ausbreitung des Lokalherdes, rascher Körperverfall. Der Fall stellt somit unserer Untersuchungsmethode auch nach der prognostischen Richtung ein gutes Zeugnis aus, indem unser Blutbefund schon zu einer Zeit uns über die versagende Widerstandskraft des Körpers und seiner Schutzzellen Aufschluß gab, wo wir mit den üblichen klinischen Hilfsmitteln nur prognostisch günstige Anhaltspunkte zu gewinnen in der Lage waren.

II. Die Tuberkulinkur.

Es wurde von mir experimentell am Kaninchen gezeigt,[1]) wie sich die weißen Blutzellen dieses Tieres (speziell dessen Eosinophile,[2]) die den Neutrophilen des Menschen entsprechen) bei der Einspritzung einer Reihe von Substanzen, im besonderen solcher bakterieller Provenienz, verhalten, und wie sich die an denselben zu beobachtenden gesetzmäßigen Vorgänge augenscheinlich als entscheidend für den Ablauf der auf die Einverleibung folgenden Reaktion erweisen. Die in Frage stehenden Substanzen sind erfahrungsgemäß geeignet, die Bildung der verschiedensten Antikörper im Tierorganismus herbeizuführen (Antitoxine, Agglutinine, Immunkörper, Präzipitine etc.), und wir mußten darum im allgemeinen annehmen, daß die mit und durch derartige Injektionen an den eosinophilen Leukocyten der Tiere direkt ausgelösten, mit dem Auge und damit auch quantitativ übersehbaren Umsetzungen auch kausal mit der Bildung dieser Antikörper in Zusammenhang zu bringen sind. Jedenfalls muß ein derartiger inniger Zusammenhang für den größten Teil der von uns benutzten Substanzen auf Grund der erhobenen Befunde angenommen werden.

Aber wir haben noch lange nicht mit allen Typen der Bakterien und noch weniger mit allen verschiedenen Produkten bakteriellen Ursprunges experimentiert, um diesen Satz ausnahmslos verallgemeinern zu können.

Eine Einschränkung erfährt die ausgesprochene Anschauung schon an und für sich durch den Umstand, daß wir bei unseren Untersuchungen, wenn schon mit dem numerisch den Ausschlag gebenden, so doch immer nur mit einem Teile der Gesamtleukocyten operierten. In bezug auf die Feststellung des Verhaltens der anderen Zellmassen bleibt gewiß noch viel zu tun übrig.

Einzelne der erhaltenen Untersuchungsresultate weisen aber zum Teil auch selbst darauf hin, daß in bestimmten Fällen ein Zusammenhang im obigen Sinne in der Tat vollkommen zu fehlen scheint.

Wenn wir die von uns bei menschlichen und tierischen Infektions- und Intoxikationsvorgängen gemachten Erfahrungen daraufhin in ihrer Gesamtheit über-

[1]) Ztschr. f. klin. Med. Jg. 1905.
[2]) Siehe hierzu die Bemerkung auf p. 9.

blicken, so fanden wir eine solche eklatante Ausnahme beim Menschen eigentlich nur beim Tetanus traumaticus, bei einer in 3 Tagen zum Exitus letalis führenden Landryschen Paralyse und in einem Falle akuter Demenz, also bei Erkrankungen, denen allen dreien der Angriffspunkt im Zentralnervensystem gemeinsam, bezüglich derer aber bis jetzt nur für den Tetanus traumaticus die infektiöse Natur erwiesen ist.

Die Ausnahmen bei unseren Kaninchenversuchen waren nur partielle und erstreckten sich auf die Einspritzungen von Streptokokkenmaterial und auf die im III. Teile unserer Arbeit ausführlich behandelten Tuberkulin- und Tuberkelbazilleninjektionen selbst.

Wir können am Menschen nicht direkt experimentieren und alle am Tiere festgestellten Ergebnisse dürfen gerade auf dem vorliegenden Gebiete nur sehr mit Vorsicht auf denselben übertragen werden.

Es gibt dagegen eine Reihe von Eingriffen, die am Menschen nicht experimenti causa, sondern aus therapeutischen Gründen tagtäglich vorgenommen werden und die uns daher die Rolle von Experimenten am Menschen völlig ersetzen können. Wohl mit die am meisten ausgeführten Operationen in dieser Beziehung sind die aktiven Immunisierungen,[1]) wie sie z. B. gegen die Pest, gegen Typhus, Cholera und vor allem auch gegen die Tuberkulose ausgeführt werden.

Aktive Immunisierungen können bekanntlich auf verschiedene Weise ausgeführt werden; uns interessiert hier bei der Lungentuberkulose ausschließlich diejenige Methode, die dies Ziel mit Hülfe der aus den Bakterienleibern gewonnenen Giftstoffe zu erreichen sucht, denn wir wissen, daß das Tuberkulin Kochs, dessen Wirkungen auf die Neutrophilen des Menschen bei der Tuberkulinkur wir hier untersuchen wollen, nichts anderes ist als das wasserlösliche, mit Glyzerin eingeengte Tuberkulosegift, das aus den Bazillenleibern in die Flüssigkeit übergeht.

Maragliano[2]) hat, nebenbei bemerkt, neuerdings ein Vakzinationsverfahren gegen Tuberkulose angegeben, das im wesentlichen darin besteht, daß er einen peripheren Tuberkuloseherd ohne lebende Tuberkelbazillen (Injektion von abgetöteten Tuberkelbazillen) erzeugt, um auf aktivem Wege die Bildung von Schutzstoffen hervorzurufen. Der örtliche Herd besteht sehr lange, und mit dem Bestehen desselben erfolgt eine progressive Zunahme antituberkulöser Schutzstoffe, sowohl antitoxischer, wie baktericider und agglutinierender. Die Zunahme ist nachweisbar (am Tiere können lebende Bazillen intravenös injiziert werden, ohne mehr schädliche Wirkung auszuüben). Dieses Impfschutzverfahren geschieht wie das Jennersche am Arm; es macht wie dieses ein geringes, schnell vorübergehendes Fieber. Die Heilung des Herdes nimmt indessen viel mehr Zeit in Anspruch. Maragliano hält diesen Weg für sicher und gangbar zu einem allgemeinen Impfschutzverfahren gegen die Tuberkulose.

[1]) Über die passiven Immunisierungen werden ähnliche Untersuchungen anzustellen sein. Über die Einverleibung des Tetanus- und Diphtherieheilserums sind übrigens bereits einige Tierversuche sowie auch einige Beobachtungen am Menschen von mir veröffentlicht worden.

[2]) E. Maragliano, Die spezifische Therapie und die Vakzination der Tuberkulose. Berl. klin. Wchschr. 1904, Nr. 24.

Wright[1]) benutzt als Tuberkelvakzine in ähnlicher Weise sterilisierte und in ihrer Stärke genau bestimmte Suspension von Tuberkelbazillen zur Immunisierung.

Auf der hiesigen medizinischen Klinik wurde im Jahre 1903 und 1904 auf Veranlassung Herrn Geheimrates von Leube durch Herrn Kollegen Dr. F. Rosenberger die Tuberkulinbehandlung der Phthisiker (im wesentlichen nach der vorsichtigen Methode von Goetsch) an einer größeren Reihe von Patienten durchgeführt. Dadurch bot sich mir die Gelegenheit, nach der hämatologischen Seite Beobachtungen darüber anzustellen, wie sich bei dieser Kur das Blutleben gestaltet, soweit die Hauptmasse der Leukocyten, die Neutrophilen, in Frage stehen, d. h. also zu untersuchen, ob etwa durch die Tuberkulinkur besondere Vorgänge an diesen wichtigen Zellen ausgelöst werden, die uns wenigstens nach der morphologischen Seite hin einige Aufschlüsse über den Mechanismus der sich im Verlaufe der Tuberkulinkur angeblich entwickelnden Immunität zu geben imstande sind.

Die von mir aus der Zahl der „gespritzten" Phthisiker ausgewählten Fälle entsprechen so ziemlich allen Stadien, von den leichten angefangen bis zu schwereren, so daß ich hoffe, in dieser Beziehung ein ziemlich abgerundetes Bild von der Kur entwerfen zu können.

Die besonders in den letzten Jahren bezüglich der Anwendung des Tuberkulins zu diagnostischen (altes Tuberkulin) und therapeutischen (altes und neues Tuberkulin) Zwecken stark in Fluß sich befindlichen Anschauungen sind noch immer nicht geklärt, wie überhaupt das Kapitel der Tuberkulose ganz im Gegensatze zu seiner enormen Anzahl von Bearbeitern auch noch in manch anderer Richtung mit zu den schwankendsten der Pathologie gehört; es sei nur an die gegensätzliche Stellungnahme gerade der namhaftesten Forscher z. B. in bezug auf ihre Ätiologie und Prophylaxe, wie sie besonders in den letzt verflossenen Jahren zutage getreten ist, erinnert. Auch auf dem Gebiete der Therapie herrscht ein ziemlicher Grad von Verwirrung.

Wenn wir von dem hygienisch-diätetischen Grundstocke der Behandlung absehen, der wohl kaum mehr wesentliche Veränderungen eingehen wird, so ist alles andere noch ziemlich unsicher. Wir sehen dabei ganz ab von der Legion der tagtäglich immer wieder von neuem angepriesenen medikamentösen Mittel. Leider erstreckt sich diese Unsicherheit aber auch zum Teil auf diejenigen, die den Forschungen und Fortschritten auf dem Gebiete der Serum- und Immunitätsforschung ihre Entstehung und Empfehlung verdanken.

Von den verschiedenen Heilseris, die zur Einspritzung gekommen sind, sind heutzutage die bekanntesten das Maraglianosche und das Marmoreksche Tuberkuloseheilserum;[2]) auch Friedmann (näheres s. später) hat ein solches in Aussicht gestellt.

Ihnen reihen sich eine Anzahl von anderen, ebenfalls bei Lungenschwindsucht empfohlenen Heilseris an, die aber die Bekämpfung der Mischinfektion

[1]) A. E. Wright, Die Inokulationsbehandlung der Tuberkulose. Clinical Journ., 9. XI. 04.

[2]) Günstige Resultate mit diesem Serum sind bereits veröffentlicht worden von Latham (Lancet 9. IV. 04), Jacquerod (Revue de méd., Mai 1904) und Frey (Münch. med. Wchschr. 1904, Nr. 44).

zum Gegenstande haben. Die bekanntesten von diesen sind das Aronsonsche, das Tavelsche und das Menzersche Serum.

Dazu käme noch die aktive Immunisierung mit Hülfe der verschiedenen Tuberkuline, sowie die Behandlung mit dem Tuberkulocidin und dem Antiphthisin von Klebs.[1]) Auch mit jedem dieser Mittel sind von einzelnen oder mehreren gute Erfolge erzielt und ihre Anwendung daher empfohlen worden. Auf Grund dieser Empfehlungen könnte man dazu kommen, die Phthisiker gleichzeitig mit verschiedenen Seris zu behandeln, d. h. also sie einerseits vor der Einwirkung der Giftstoffe der Tuberkelbazillen und der Bakterien einer eventuellen Mischinfektion zu schützen, und andererseits sie gleichzeitig aktiv zu immunisieren. Man könnte sogar daran denken, auf irgendeine Weise die Eigenschaften der verschiedenen Präparate in einem einzigen Injektionsmittel zu vereinigen zu suchen. Ob dieser Weg schon beschritten wurde, ist mir nicht bekannt.

Die Fragen nach dem Mechanismus der Angriffsweise der Tuberkulosegifte im Körper, die Frage nach dem Mechanismus der sogen. Autotuberkulinisation, die Frage nach der Natur der Vorgänge bei der künstlichen aktiven und passiven Immunisierung selbst sind Probleme, die uns das lebende Protoplasma in ihrem Wesen noch verhüllt, denn was wir darüber wissen, ist weiter nichts als mehr oder weniger gut fundierte Hypothese.

Darüber herrscht aber wohl allgemeine Übereinstimmung, daß die weißen Blutkörperchen bei diesen eigentlichen ausschlaggebenden protoplasmatischen Vorgängen eine ganz außerordentlich hervorragende, wenn nicht die einzige und wichtigste Rolle spielen.

Unsere auf kernmorphologischen Kriterien aufgebaute Untersuchungsmethode der großen neutrophilen Leukocytenmassen des Menschen dürfte uns nun in viel exakterer Weise als dies bisher möglich war, einen genaueren Einblick in die Funktionen wenigstens dieser einen Zellenart auf Grund von Veränderungen erlauben, die in qualitativer und quantitativer Richtung mit dem Auge bei den erwähnten Vorgängen an ihnen zu verfolgen sind.

Die diesbezüglichen, gelegentlich der aktiven Immunisierung, i. e. bei der Tuberkulinkur zu beobachtenden Erscheinungen, sowie die übrigen Umstände, mit denen eine Tuberkulinkur in dieser Richtung zu rechnen hat, kennen zu lernen, müssen wir als die Aufgabe der folgenden Untersuchungen bezeichnen.

Fälle.[2])

Sämtliche Angaben über die einzelnen Fälle entstammen wiederum den von Herrn Kollegen Dr. F. Rosenberger angelegten und mir gleichfalls liebenswürdigst überlassenen Krankengeschichten.

30. B. Franz Joseph, 36 Jahre; Schuhmacher; Eintritt am 17. VII. 02 bis 18. III. 03. Keine hereditäre Belastung; seit $^1/_2$ Jahr Husten mit Schmerzen auf der Brust, mäßig viel Auswurf seitdem. Keine Nachtschweiße bis jetzt. Es besteht eine bedeutende Schallverkürzung links hinten oben und vorn, aus-

[1]) Das Tuberkulocidin von Klebs ist ein Tuberkulin, aus dem durch Alkaloidreaktion die Toxalbumose entfernt ist und nur die Sozalbumose enthält; es ist angeblich giftfrei.

[2]) Die Fälle wurden fortlaufend nummeriert.

kultatorisch klingendes Rasseln. Auch rechts hinten oben vereinzeltes feines Rasseln. Massenhaft Tb. im Auswurfe, der in mäßiger Menge rein eiterig ist. Ein kleines Geschwür an der Hinterwand des Kehlkopfes. Ernährungszustand mittelmäßig.

Nachdem der Patient fast 5 Monate ohne jede Fieberbewegung im Spitale verweilt hatte, wobei sein Körpergewicht von 51,5 kg auf 60,0 gestiegen, der Lungenbefund sich aber nicht verändert hatte, wurde am 1. XII. 02 mit einer Tuberkulinkur begonnen. Vor Beginn wurde eine Blutuntersuchung ausgeführt. Die Einspritzungen wurden mit $^1/_{500}$ mg Tuberkulin TR begonnen und bis zu 1,0 Alttuberkulin fortgesetzt. Bis zu 0,0002 Tuberkulin TR am 7. XII. trat nie eine besondere Reaktion auf. Am 9. XII. wurde zu 0,0003 Alttuberkulin übergegangen; auf diese Dosis trat nach Ablauf von $6^1/_2$ Stunden Kopfschmerz und Frost, dann Erbrechen auf; Patient konnte nicht schlafen. Am 10. XII. früh 6^{00} 38,7°, abends 37,5°. Große Müdigkeit, schlechter Appetit, Auswurf nicht vermehrt, weniger Kopfschmerz. Am 13. XII. wurden 0,0003 Tuberkulin ohne Reaktion vertragen. Bei 0,0007 (am 18. XII.) und bei 0,001 (am 23. XII.) war ganz schwache Reaktion zu verzeichnen, im wesentlichen leichte Temperaturerhöhungen bis höchstens 37,5° am Morgen nach der am Abend vorher ausgeführten Injektion und leichte Störungen des Allgemeinbefindens ähnlicher Art, wie oben schon einmal angegeben. So schritt die Kur vorwärts bis zu der Injektionsdosis von 0,5 Tuberkulin; die Menge des Auswurfes und der Gehalt an Tuberkelbazillen war bedeutend zurückgegangen. Auf 0,5 Tuberkulin morgens waren die Temperaturen: 37,8° mittags und 38,3° abends. Am 11. II. 0,7 Tuberkulin. Vom 13. II. bis 18. II. hatte Patient 5 bis 9 mal in 24 Stunden Auswurf. Am 17. II., also 6 Tage nach der Injektion von 0,7 Tuberkulin wurde eine zweite Blutuntersuchung gemacht. Am 19. II. wurde um 12^{00} mittags von einer verzögert eingetroffenen neuen Sendung Tuberkulin 1,0 injiziert. Um 4^{00} nachmittags plötzlich heftiges Erbrechen, Kopfschmerz, Patient fühlt sich sehr schlecht, 39,2° in axilla, Schmerzen in der linken Seite. Am anderen Morgen (20. II.) nach schlechtem Schlafe 2 mal Erbrechen, 39,2° in axilla, sehr schlechtes Allgemeinbefinden; Patient hat das Gefühl, daß in der linken Brusthälfte etwas vorgeht; Diazoreaktion positiv, kein Sedimentum lateritium. Auswurf nicht vermehrt (8 mal), Kurzatmigkeit, Durchfälle. Um 6^{00} nachmittags wurde eine Blutuntersuchung ausgeführt, also über 24 Stunden nach der Injektion; sie wurde wegen der Schwere der Reaktion so lange hinausgeschoben. Während der Reaktion bestand eine sehr profuse Salivation. Eine weitere Injektion wurde nicht mehr ausgeführt. Abends 37,4°; Puls 108, klein; Patient fühlt sich noch sehr schlecht, viel Schweißausbrüche. Schlaf in der Nacht befriedigend. Ab 21. II. fieberfrei; langsames Verschwinden aller Beschwerden; im Urin noch Diazoreaktion und Urobilin in größerer Menge; 17 mal etwa Auswurf, in 2 Präparaten ein einziger zweifelhafter Bazillus.

Das Körpergewicht, das zu Beginn der Kur auf 60,0 kg stand, hielt sich bis zum 30. XII. über 60,0 kg, fiel dann ab bis auf 57,0 (am 9. I. 03), stieg wieder bis 58,5 (3. II.) war am 24. II. auf 56,2 gefallen und betrug am 10. III. (Entlassung, also 1 Monat nach Aussetzen der Injektionen) wieder 60,0 kg.

Der Lungenbefund ist nach dem Befund am 25. II. ungefähr der gleiche wie zu Anfang geblieben, nur die Rasselgeräusche waren geringer und die Auswurfmenge blieb dauernd eine gegen Anfang verschwindende; Tb. spärlicher im Auswurfe wie zu Anfang.

Späteres Schicksal: Im Oktober 1904 noch arbeitsfähig bei relativ gutem Ernährungszustande.

Neutrophile Blutbilder:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
1. XII. 02	12⁰⁰ mitt.	8500			6		31	18		5	13	19			6		2		
17. II. 03	12⁰⁰ mitt.	9500			4		49	14		6	9	14			4				
20.	6⁰⁰ ab.	13400			32	2	22	31		2	7	4							
15. III. 03	12³⁰ mitt.	6900			3	1	29	20	3	3	21	10	3		3	1	3		

Die Reaktion, die hier bei 1,0 Tuberkulin erzielt wurde und die zu sehr alarmierenden Allgemeinerscheinungen geführt hat, war unbeabsichtigterweise durch den Neubezug und somit Wechsel des Tuberkulinpräparates bedingt, nachdem 8 Tage vorher 0,7 des bis dahin zur Kur verwendeten Präparates ohne jede Reaktion vertragen worden war.

Die Blutuntersuchung am 17. II. gibt Aufschluß über den Blutbefund bei den Neutrophilen, 2 Tage vor der Injektion der großen Dosis von 1,0. Neben einer leicht leukocytotischen Zahl (9500), die auch schon zu Beginn der Kur sich vorfand (wie nach dem ersten Teil unserer Arbeit immer bei solchen Fällen) finden wir ein Blutbild, das im Vergleiche mit dem vor Beginn der Kur (1. XII. 02) erhaltenen kaum höher steht. Beide Blutbilder sindjedoch an und für sich nur relativ wenig von dem normalen Durchschnittsbefunde entfernt. Wenn wir nun damit das Blutbild vergleichen, das wir 24 Stunden nach Ausführung der Tuberkulininjektion erhielten, so ist ersichtlich, daß durch die Injektion eine kolossale Verschiebung Platz gegriffen hat, indem jetzt sich 32% der Neutrophilen gegenüber 4 und 6% in der ersten Zellklasse zusammendrängen. Gleichzeitig war eine Leukocytose von 13 500 zu konstatieren. Wegen der Prostration des Patienten konnten leider vorher keine Untersuchungen ausgeführt werden, es ist aber wohl sicher anzunehmen, daß auf der Höhe der Reaktion (zurzeit der Untersuchung hatte Patient schon wieder 37,4°), die Alteration des Blutlebens noch eine viel, viel schwerere gewesen war. Es ist somit als Resultat dieser Beobachtung zu konstatieren, daß durch die Tuberkulininjektion entsprechend der Schwere der Reaktion eine sehr schwere Schädigung des neutrophilen Blutlebens auftrat, die sich dann späterhin mit dem Aussetzen der Tuberkulininjektionen wieder vollkommen zurückbildete, nach unseren sonstigen Erfahrungen wahrscheinlich schon in den nächsten Tagen. Jedenfalls haben wir ca. 1 Monat nach Beendigung der Kur (am 15. III.) einen Blutbefund zu verzeichnen, der sich wieder völlig in den richtigen Bahnen bewegt. Ein weiterer Vergleich gestaltet sich aber ebenfalls lehrreich. Es wurde schon oben konstatiert, daß die Leukocytengesamtzahl und zugleich auch

das neutrophile Blutbild vor Beginn der Kur (1. XII.) und noch mehr im Verlaufe derselben (17. II.) gegenüber der Norm etwas zu hoch gestellt sind; es darf nun vielleicht als ein Effekt der Tuberkulinkur in Beziehung auf das Blut gedeutet werden, wenn wir nach Ablauf derselben die Leukocytenzahl und auch das Blutbild bedeutend näher dem normalen Durchschnitte vorfinden. Der Effekt der Kur, der momentan immerhin nicht unbedeutend war und vor allem auch als ein Dauererfolg bis zu einem gewissen Grade in Betracht kommt (siehe oben), würde damit insofern in Harmonie zu bringen sein, als wir eben aus einem normalen Blutbefunde (nach unseren Ausführungen im ersten Teile) berechtigte Schlüsse auf den Grad der mit dem tuberkulösen Prozesse im Körper verbundenen Leukocytenabsorption und der derselben zugrunde liegenden aktiven oder inaktiven Prozesse ziehen dürfen.

Aus diesem Falle wurde übrigens, nebenbei bemerkt, für die weitere Ausführung der Tuberkulinkur bei anderen Patienten die Lehre gezogen, beim Wechsel eines Tuberkulinpräparates immer mit bedeutend (z. B. um das zehnfache) niedrigeren Dosen als zuletzt injiziert wurden, zu beginnen, um so von vornherein der Möglichkeit einer verschiedenen Wirkung desselben vorzubeugen. In den meisten Fällen war es jedoch nicht mehr notwendig, da von nun ab größere, weit ausreichende Mengen von Tuberkulin im voraus bezogen wurden.

Dieser Fall und ein zweiter mit ähnlich starker Reaktion waren auch die Ursache, daß auf Veranlassung Herrn Geheimrates v. Leube in allen späteren Tuberkulinkuren, und zu diesen gehören alle weiteren von mir untersuchten Fälle, die Dosis nur mehr bis 0,1 Tuberkulin gesteigert wurde, womit dann immer die Kur als zunächst beendigt angesehen und abgebrochen wurde.

Wenn nun auch in diesem Falle die Reaktion aus den angeführten Gründen besonders hochgradig ausfiel, so bewegte sie sich doch im allgemeinen in denselben Grenzen, wie sie auch bei kleinsten Dosen gelegentlich bei sehr tuberkulinempfindlichen Patienten beobachtet wird, und ist somit in ihrem Wesen auf dieselbe Stufe zu stellen. Leider, oder besser glücklicherweise, konnte ich keine Blutuntersuchungen bei solchen schweren Reaktionen, die auf kleine Dosen (z. B. auf 0,001) eintreten, ausführen, da sie eben infolge der großen Vorsicht bei den von uns ausgeführten Injektionen von selbst vermieden wurden. Ich habe selbst vor 4 Jahren einmal eine ähnlich allerschwerste und eminent stürmische Reaktion bei einer Lupuskranken, die nur $^1/_2$ mg Tuberkulin erhalten hatte, beobachtet.

Es ist meiner Ansicht nach so gut wie sicher, daß diesen Injektionen kleinster Dosen an tuberkulinempfindlichen Individuen ein ähnlich schwerer Prozeß im Blute zugrunde liegt, wie wir ihn an unserem an Tuberkulin gewöhntem Falle nach Injektion einer zu großen Dosis beobachtet haben.

In dem folgenden Falle habe ich im Gegensatze dazu versucht, den Vorgang bei einer Einzeltuberkulininjektion, deren reaktionsloser Verlauf bei einer Patientin im voraus zu erwarten war, festzustellen. Die Krankengeschichte des Falles ist abgekürzt folgende:

31. G. Sophie; Dienstmädchen, 24 Jahre. 25. VII. 03—28. XI. 03. Hereditär nicht belastet. Vor 3 Monaten Niederkunft. Kräftig gebautes Mädchen;

schlaffe Muskulatur, stark reduziertes Fettpolster. Beide Spitzen gedämpft; Rasselgeräusche beiderseits, schwaches Bronchialatmen, besonders rechts.

Die Tuberkulinkur wurde mit 0,00001 begonnen am 8. VIII., nachdem keine besonderen Temperatursteigerungen bis dahin aufgetreten waren. Die Kur wurde langsam und mit großer Vorsicht weitergeführt, wobei es vom 8. VIII. bis zum 11. X., in welcher Zeit nur von 0,00001 bis auf 0,0009 gestiegen werden konnte, 28 mal zu Temperatursteigerungen von über 38,0° (davon 5 mal bis über 39,0°) kam. Vom 11. X. ab wurde 38,0° nie mehr erreicht und die Kur bis zum 24. XI. (Injektion von 0,1 g) zu Ende geführt (im ganzen 50 Injektionen).

Vom 15. XI. bis 26. XI. wurden mehrere Butuntersuchungen ausgeführt (siehe unten Tabelle).

Das Körpergewicht der Patientin stieg von 58,3 kg beim Eintritt auf 63,6 kg (20. XI.); sie hatte beim Austritte schon seit Wochen keinen Auswurf mehr; dem entsprechend waren auf den Lungen die direkten katarrhalischen Erscheinungen verschwunden, der übrige Befund natürlich nur unwesentlich verändert.

Neutrophile Blutbilder:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
12. XI. 04	6⁰⁰ ab.		0,03 Tuberkulin; einmal Auswurf in 24 Stunden																
15.	11³⁰ mitt.	9300			14		23	12	5	3	15	15	4	1	1		6	1	
15.	11⁴⁵ „	—	0,04 Tuberkulin (linker Oberschenkel; schwache Massage)																
15.	12 „	7300			14		30	19	1	2	10	12	5		5	2			
15.	12⁴⁵ „	8000			12	1	38	15	3	5	11	7	2		1		3	1	1
15.	5⁴⁵ ab.	8500			12	1	35	21	2		12	10	7						
16. XI. 04	9³⁰ früh	8800			8	1	29	16	3	6	24	10	1		1			1	
16.	abends 0,06 Tuberkulin																		
18.	12¹⁵ mitt.	8800			8	1	31	12	2		16	22	2		4		2		
21.	12 „	9200		1	8	1	36	13	4	2	16	9	3		5		2		
21.	abends 0,08 Tuberkulin																		
24.	12¹⁵ mitt.	10400		1	7		37	16	4	2	11	16	2		3	1			
24.	abends 0,1 Tuberkulin																		
26.	11³⁰ mitt.	7000			9		28	21	1	2	16	12	2		6		3		

Es war wie ersichtlich am 12. XI. 0,03 Tuberkulin injiziert worden. Die Beobachtung erstreckt sich auf die im Anschlusse an die nächsthöhere Dosis von 0,04 zu erwartenden Blutveränderungen. Kurz vor der Injektion wurde gezählt und eine Leukocytose von 9300 gefunden bei einem Blutbefunde, wie er ebenfalls nach unseren Ausführungen im ersten Teile nach der Natur des Falles zu erwarten war. Wenn wir die auf die Injektion von 0,04 Tuberkulin eingetretenen Verschiebungen betrachten, so ergeben sich eigentlich genau dieselben Verhältnisse wie bei unseren subkutanen Tuberkulininjektionen am Tiere (siehe später); weder bei Mensch noch bei Tier ist eine bedeutendere Reaktion auf die angewandten Dosen zu verzeichnen. Nach 15 Minuten besteht nur

eine Verminderung der Gesamtzahl von 9300 auf 7300, und im Blutbilde ist eine Verschiebung nach links deutlich, die jedoch so geringgradig ist, daß schon nach einigen Stunden das Gleichgewicht sich wieder hergestellt hat, wobei es auch (mit der Erholung des Blutbildes) wieder zur Erhöhung der Gesamtleukocytenzahl kommt. Am 16. und 18. etc. bewegt sich Gesamtzahl und Leukocytenzahl wiederum auf einem Niveau, das dem Ausgangsniveau völlig nahesteht. Die geschilderten Verhältnisse sind vor allem auch an dem Bestand in der Klasse 4 erkenntlich, wie ein Blick auf die Tabelle zeigt.

Es folgt nun ein Fall, bei dem die Tuberkulinkur von Anfang bis Ende ohne jede Unterbrechung bis zu 0,3 Tuberkulin durchgeführt werden konnte; es kam nie zu Temperatursteigerungen, höchstens zu geringen Störungen des Allgemeinbefindens, die jeweils in der Tabelle vermerkt sind. Um ein gleichmäßiges Resultat zu erhalten, wurden die Untersuchungen (auch in den folgenden Fällen) immer so ausgeführt, daß sie kurz vor die Ausführung der neuen Tuberkulindosisinjektion zu liegen kommen; es liegt also immer mindestens eine Pause von $1^1/_2$—2 Tagen zwischen der letzten Injektion und einer Blutuntersuchung. Auf diese Weise mußte sich der Maßstab, der bei der Beurteilung der Untersuchungsresultate anzulegen war, einfach gestalten, indem so nur mit den Schlußresultaten nach den einzelnen Injektionen zu rechnen war. Wären die Blutuntersuchungen fortlaufend, direkt nach oder zu einer bestimmten kürzeren Zeit nach den einzelnen Injektionen, ausgeführt worden, so wäre es wohl nicht möglich gewesen, eine relativ gleichmäßige Beurteilung der Befunde auszuführen. Es hätte sich bei den verschiedenen Dosen immer um eine verschiedene — bald stärkere — bald schwächere — Beeinflussung der zu vergleichenden Resultate handeln müssen. Es wäre somit nur ein Vergleich der Reaktionsstärke des Blutes nach den einzelnen Injektionen (nach einer gewissen Zeit post injectionem) möglich gewesen, der allerdings wohl auch interessante Resultate ergeben hätte. Aber es hätte sich ein derartiger Plan, da die Injektionen meist abends ausgeführt wurden, mit Rücksicht auf diese Zeit von uns schlecht ausführen lassen, während in der von uns beliebten Anordnung die Blutuntersuchung immer zur Mittagszeit des Injektionstages, also auch nach anderer Richtung unter gleichmäßigeren Bedingungen leicht auszuführen war. So kam es wohl, daß unsere Resultate ein sehr gleichmäßiges Gepräge an sich tragen und größere Sprünge eigentlich gar nicht hervortreten.

32. D. Joseph, 25 Jahre, Kaminkehrer; 9. XI. 03—3. II. 04. Keine hereditäre Belastung, zweimal Lungenentzündung rechts (1882 und 1896); Mai 1902 und seit Juni 1902 fast alle 14 Tage ziemlich reichlich Hämoptoë. Wenig Husten und Auswurf, keine Nachtschweiße.

Status: Mäßig guter Ernährungszustand; Muskulatur ziemlich fest. Thorax breit (85—88,5 cm Umfang) rechts vorn und hinten ist der Schall verkürzt und klingendes Rasseln zu hören; auch links hinten oben besteht leichte Schallverkürzung und feines Rasseln. Katarrhalische Geräusche auf der übrigen Lunge, trocken und feucht.

Da fieberfrei, nach 2 Tagen Beginn der Tuberkulinkur (Alttuberkulin) mit 0,00001 am 11. XI.

Tabelle der ausgeführten Injektionen.

Datum	Injizierte Tuberkulin-dosis	Gewicht (kg)	Zähl-resultat	Datum	Injizierte Tuberkulin-dosis	Gewicht (kg)	Zähl-resultat
11. XI. 03	0,00001	58,2	—	20. XII. 03 [4]	—	—	—
13.	0,00002	—	—	21.	0,01	—	5700 [3]
15.	0,00004	—	—	22.	—	—	—
17.	0,00006	57,3	—	24.	0,02	—	—
19.	0,00008	—	—	27.	0,03	—	—
21.	0,0001 [1]	—	6400 [3]	28.	—	59,2	—
23.	0,0002	58,7	—	30.	0,04	—	4000 [3]
25.	—	—	6500	3. I. 04	0,05	—	—
27.	0,0004	—	—	5.	—	60,0	—
29.	—	—	7800	6.	0,06	—	6900 [3]
1. XII. 03	0,0006	58,0	—	8.	0,07	—	—
3.	0,0007 [2]	—	5300 [3]	12.	0,08	—	—
5.	0,0008	—	—	13.	—	—	6500 [3]
7.	0,001	59,2	6000 [3]	15.	0,1	—	—
9.	0,002	—	—	19. [5]	0,3	61,2	—
11.	0,003	—	—		Ende der Kur		
13.	0,003	—	7100 [3]	20.	—	—	7400
15.	0,005	60,0	—	25.	—	—	6200
17.	0,007	—	—	26.	—	62,5	—
19.	0,008	—	—	3. II. 04 [6]	—	—	8000

Späteres Schicksal: Arbeitsfähig einige Monate, dann Eintritt in ein Sanatorium, jetzt angebliches Wohlbefinden.

[1]) $3^1/_2$ Stunde nach der Injektion starker Schweißausbruch, starker Hustenreiz, jedoch kein Auswurf; Stechen in der rechten Seite; kein Fieber.
[2]) 6 mal Auswurf in 24 Stunden.
[3]) Vor der Einspritzung gezählt.
[4]) 3 mal Auswurf in 24 Stunden.
[5]) Im spärlichen Auswurf keine Tbc.
[6]) Agglutination von Tuberkelbazillen bei 1 : 24 in 24 Stunden positiv (Dr. Rosenberger).

Neutrophile Blutbilder:

Datum	Tageszeit	Zähl-resultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
21. XI. 03	11^{45} mitt.	6400			7	1	28	21	2	4	18	15			3		1		
23.	12^{00} „	6500			12	1	35	13	4	2	17	14	1		1				
29.	12^{15} „	7800			12		24	20	7	2	16	13	2		4				
3. XII. 03	12^{15} „	5500			15	5	25	22	3	4	15	8			3				
7.	1^{00} „	6000			11	2	30	10		4	15	19	3		4		2		
13.	12^{30} „	7100			8		31	12	3	2	14	21	2		5		2		
21.	1^{15} „	5700	1		4	3	21	23	10		26	9	1		2				
30.	12^{45} „	4000			15		30	9	1	2	19	20	3		1				
6. I. 04	12^{30} „	6900			9		42	8	1	8	14	14	1		1	1	1		
13.	12^{00} „	6500		1	9		28	16	2	5	16	18	2		1		1		1
20.	12^{30} „	7400			11		29	19		6	12	17	1		2	1	1		1
25.	12^{15} „	6200			6		24	16	1	8	10	26	2	1	2	1	3		
3. II. 04	11^{45} „	8000			2		28	6		10	17	10	6		11	1	9		

Die Leukocytengesamtzahlen liegen in der Mehrzahl zwischen 6000—8000, sind also meist ganz leicht leukocytotisch; das Blutbild ist zu Anfang, wie es wiederum nach der Lage des Falles zu erwarten war, etwas nach links verrückt. Es ist besonders aus den 3. und 4. Klassen zu ersehen, wie sich hier im Verlaufe der Kur das Blutbild ganz langsam mehr und mehr entfaltet, indem die Zahlen der Zellen reichlicher werden. Das Blutbild strebt also im Laufe der Kur seiner Gesundung zu; ganz speziell ist dies in den letzten beiden Untersuchungen deutlich, von denen die eine 6 Tage nach Beendigung der Kur und die andere 15 Tage darnach ausgeführt wurde. Das Blutbild vom 25. I. (6 Tage nach Schluß der Kur) hat sich vermutlich deswegen, weil jetzt die Tuberkulinwirkung und damit die besondere Inanspruchnahme der neutrophilen Zellen ausblieb, in dieser Zeit weiter nach rechts begeben können und 16 Tage nach Aussetzung der Injektionen ist es wohl aus demselben Grunde bereits vollkommen dem eines völlig gesunden Individuums gleich. Daß die Leukocytengesamtzahl dabei noch 8000 betrug, wundert uns unter diesen Verhältnissen nicht, da ja die Zellen gewissermaßen im Überschusse zur Disposition standen, und daher auch Zeit hatten, völlig auszureifen.

Wir gehen wohl kaum fehl, wenn wir ein derartiges Resultat als das mit einer Tuberkulinkur in bezug auf das neutrophile Blutleben überhaupt erstrebbare bezeichnen, und den Effekt einer solchen Kur aus einem derartigen Resultate zu erkennen suchen. Wir schließen weiterhin aus dem Falle, daß, wenn Untersuchungen einige Zeit nach der letztmaligen Injektion nicht ausführbar sind (wie es in unseren folgenden Fällen wegen des Austrittes der Kranken gewöhnlich zutraf), es für die Beurteilung des Effektes der Kur in dieser Richtung unter Umständen genügt, zu sehen, ob das Anfangsblutbild sich gegenüber dem am Ende der Einspritzungen wenigstens nicht verschlechtert hat; dann ist bei Aussetzung der Injektionen zu erwarten, daß der Kurerfolg bezüglich des neutrophilen Blutlebens sich in einer Besserung desselben in den nächsten Tagen bemerkbar machen wird.

Um vieles günstiger wird aber das Resultat natürlich erscheinen, wenn schon im Verlaufe der Kur selbst diese Gesundung ganz oder teilweise gegenüber dem Ausgangsbefunde eingetreten ist.

Für den ersteren Fall, daß der Blutbefund im Verlaufe einer günstigen Kur, wenn schon er hochgestellt ist, sich nicht zu verändern braucht, werden weiter unten Beispiele aufgeführt werden können. Die beiden folgenden werden mit Fall 32 die zweite oben erwähnte Eventualität illustrieren, die wir als die günstigste bezeichnen mußten, und die darin besteht, daß sich schon im Verlaufe der Kur selbst eine Besserung des Blutbildes einstellt.

33. L. Therese, 23 Jahre, Dienstmädchen; 11. XI. 03—29. V. 04. Hereditär belastet; mit 12 Jahren Lungenspitzenkatarrh und dann 4 mal Lungenentzündung. Patientin ist gut genährt, etwas anämisch. Auf beiden Spitzen besteht ein Katarrh; rechts viel stärker als links. Rechts ist auch der Schall kürzer wie links.

Am 20. XI. wird die Tuberkulinspritzkur (Alttuberkulin) begonnen (mit 0,00002); bis dahin nie Fieber. Am 15. XII. acquiriert Patientin ein Erysipel

des Gesichtes, das bis zum 23. XII. abgelaufen ist. Am 25. I. Wiederaufnahme der Tuberkulininjektionen (mit 0,0001 beginnend). Von da ab keine Störung bis zu Ende am 23. V. 04 (mit 0,07 g Tuberkulin). Im ganzen Verlaufe wurde nie 38,0° erreicht, alle Injektionen fast reaktionslos vertragen. Nur einige Male stieg die Temperatur am Abend des anderen Tages nach einer Injektion auf 37,8° in axilla.

Das Körpergewicht war zu Beginn 60,1 kg, fiel dann infolge des Erysipels auf 57,3 kg und war am Ende der Kur 62,0 kg.

Auf den Lungenspitzen ist am Ende der Kur nur verschärftes Atmen zu hören; kein Rasseln, der Auswurf ist äußerst spärlich (2—3 mal im Tag).

Späteres Schicksal: Bis jetzt wieder einige Male Hämoptoëen.

Die Blutuntersuchungen und Injektionen sind in folgender Tabelle enthalten:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
21. III. 04	abends 0,006 Tuberkulin																		
22.	12^{15} mitt.	6200			10		30	27	1	2	11	13			1	1	4		
5. IV. 04	abends 0,006 Tuberkulin																		
7.	12^{45} mitt.				12		36	22	2	5	6	11	1		4		1		
20.	abends 0,008 Tuberkulin																		
21.	12^{15} mitt.	5700			4		36	8	1	11	8	24	1				7		
22.	abends 0,009 Tuberkulin; — etc.																		
20. V. 04	abends 0,06 Tuberkulin																		
23.	12^{15} mitt.	6800			8		32	8		6	15	25	2		1		3		
23.	abends 0,07 Tuberkulin, Ende der Kur																		
29.	11^{45} mitt.	7400			7		28	14	1	9	16	16	1		3		5		

Es wurden hier nicht für die ganze Kurdauer die Blutuntersuchungen ausgeführt, sondern nur für die letzte Zeit von $1^1/_4$ Monat, in der die größeren Dosen zur Anwendung gelangten; es ist aus den Tabellen ersichtlich, wie die Besserung, die ca. 20 % ausmacht, sich langsam entwickelt, so daß eigentlich schon bei der Injektion von 0,008 die Sanation des neutrophilen Blutlebens so gut wie beendet ist. In dem Schlußbefunde (6 Tage nach Beendigung der Kur) ist die Verteilung der Zellen über die Tabelle eine sehr gleichmäßige.

Auch der nächste Fall gehört hierher; auch bei ihm sind nur in der letzten Zeit der Kur (1 Monat lang), auf welchen Zeitraum sich ja gewöhnlich der Haupteffekt der Kur (zugleich mit der Anwendung der stärkeren Dosen) zusammendrängt, Untersuchungen ausgeführt worden.

34. Schm. Emil, Kaminkehrer, 33 Jahre. Spitalaufenthalt vom 1. VIII. bis 14. X. 03 und vom 20. X.—23. XII. 03. Keine hereditäre Belastung.

Bei seinem ersten Eintritt litt Patient gleichzeitig an einem ausgesprochenen akuten Gelenkrheumatismus, der die direkte Veranlassung für ihn war, das Spital aufzusuchen. Husten und Auswurf sollen seit einer Erkältung im Winter 1902

bestanden haben. Starkes Potatorium wird zugegeben. Der Ernährungszustand und das Aussehen bei Eintritt waren gut, die Muskulatur mäßig kräftig entwickelt. Über der linken Spitze bestand eine starke Dämpfung, die besonders auch hinten weit nach unten reichte. Es war dort zunächst nur abgeschwächtes Atmen zu hören; am 1. IX. kam dann Bronchialatmen und klingendes Rasseln hinzu. Da Patient bis zum 7. VIII. kein Fieber aufwies, Einleitung einer Tuberkulinkur (Alttuberkulin 0,0001). Die Schwellung und Rötung der vom Rheumatismus befallenen Gelenke war um diese Zeit vorüber; rezidivierende Schmerzen in den verschiedenen Gelenken zogen sich jedoch noch über $1\frac{1}{2}$ Monat hin. Patient erhielt ziemlich viel Aspirin deswegen. Eine Pleuritis sicca und im Anschlusse daran eine Pleuritis exsudativa bestanden vom 2. IX. ab auf der rechten Seite. Die Temperaturen überstiegen infolgedessen oft 38,0° und bewegten sich in der übrigen Zeit immer nahe an 38,0°; in den letzten 14 Tagen wurde, nachdem die rechtsseitige Pleuritis zurückgegangen und auch die rheumatischen Schmerzen vollständig verschwunden waren, 38,0° nicht mehr überschritten. Es war möglich, bis zu dem Termine des ersten Austrittes am 14. X. trotz aller Komplikationen die Tuberkulininjektionen bis zu einer Dosis von 0,03 zu steigern (am 12. X.), auf die eine nennenswerte schwerere Reaktion nicht erfolgte. Beim Austritt bestand noch ziemlich reichliches Sputum, eine 3 Querfinger hohe Dämpfung rechts hinten unten und die obige Dämpfung links vorn und hinten mit sehr reichlichem feinblasigen und auch klingendem Rasseln sowie Bronchialatmen. Eine Blutuntersuchung wurde in diesem ersten Spitalaufenthalt nicht ausgeführt.

Nach 6 Tagen trat Patient wieder ins Spital ein, er will zu Hause zu Bett gelegen haben. Auch auf der rechten Lunge war nunmehr Rasseln zu hören, das pleuritische Exsudat stand am 8. Dorsalwirbelfortsatz.

Die Tuberkulinkur, die in diesem Falle also bei gleichzeitiger tuberkulöser Pleuritis versucht wurde, und bei der infolgedessen auf die Temperaturverhältnisse nicht in dem Maße wie sonst bei unkomplizierten Phthisen Rücksicht genommen werden konnte, wurde am 25. X. mit 0,005 wieder aufgenommen (Auswurf 23 mal um diese Zeit in 24 Stunden) und nun bis zu 0,1 am 21. XII. glatt durchgeführt.

Bis zum 25. XI. stieg die Temperatur noch öfters abends über 38,0° (bis 38,3°), von da ab wurde 37,6° nur 3 mal mehr erreicht. Es fielen in diese Zeit vom 25. XI. bis zum 21. XII. gerade die größten Injektionsmengen, nämlich die Dosen von 0,01—0,1. Allein in dieser letzten Zeit, also der einzigen völlig fieberfreien Periode im Verlaufe der ganzen Injektionskur, wurden Blutuntersuchungen ausgeführt, die daher auch eine ziemlich eindeutige Erklärung zulassen dürften. — Späteres Schicksal: Geht heute noch seinem Berufe als Kaminkehrer nach.

Es ist aus der umstehenden Tabelle zu ersehen, daß sich eine merkliche Besserung des Blutlebens in dem letzten Monate der Kur vollzieht, indem das Schwergewicht der Tabelle mehr nach rechts, vor allem in die 3. und auch in die 4. Klasse der Zellen rückt und die Verteilung der Zellen auf die einzelnen Unterklassen eine gleichmäßigere wird.

Tabelle der Injektionen und der neutrophilen Blutbilder:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
25. XI. 03	12⁰⁰ mitt.	10100		1	12		38	19	1	4	14	7	1		3				
25.	abends 0,01 Tuberkulin																		
28.	abends 0,02 Tuberkulin; 18 mal Auswurf in 24 Stunden																		
30.	12³⁰ mitt.	7000			19		21	22	3	2	16	11	4		2				
30.	abends 0,03 Tuberkulin																		
6. XII. 03	12¹⁵ mitt.	7200			8		36	20	2	10	11	10			1		2		
6.	abends 0,05 Tuberkulin; 14 mal Auswurf in 24 Stunden																		
12.	12⁰⁰ mitt.	5800			10		35	24	1	3	14	8	2		2		1		
15.	12³⁰ mitt.	7500			13		39	16	4		9	13	2		2		1		1
15.	abends 0,07 Tuberkulin																		
18.	11⁴⁵ mitt.	5600			6	1	34	26	5	1	13	11	1		2				
18.	abends 0,08 Tuberkulin																		
21.	1⁰⁰ mitt.	7400			5	2	24	19	3	2	22	15	3		3	1	1		
28.	Achtmal Auswurf in 24 Stunden. Im Sputum vereinzelte Tuberkelbazillen. Auf der linken Spitze vorn und hinten Bronchialatmen; etwas Giemen. Rechts hinten und vorn unten pleuritisches Knarren, hinten unten eine einige Zentimeter hohe Schwarte. Das Körpergewicht betrug beim zweiten Eintritt 61,0 kg, beim Austritt 62,0 kg.																		

Aus den letzten beiden Fällen ist auch als ein vielleicht bemerkenswertes Resultat ersichtlich, daß bei ihnen, wo sich schon während der Ausführung der Injektionen die Blutbilder besserten, eine Reaktion auf die Einspritzungen auch nicht andeutungsweise mehr auftrat.

In den folgenden Fällen konnten wir zum Teil die Beobachtung machen, daß, wenn sich eine Besserung nicht im Verlaufe der Kur einstellt, ein zweitklassiges Resultat doch insofern noch erreicht werden kann, als wenigstens eine Verschlimmerung des Leidens durch die Kur hintanzuhalten ist. In diesen Fällen ist dann mit besonderer Vorsicht die Ausführung der Kur zu überwachen, weil an und für sich um so mehr mit der Möglichkeit einer Reaktion gerechnet werden muß, je höher das neutrophile Blutbild eingestellt ist.

Für die Beurteilung des Effektes einer Tuberkulinkur ist, wie oben schon angeführt, auch die Untersuchung einige Zeit nach Beendigung derselben von Wichtigkeit. Wir können aus dieser Untersuchung eventuell ersehen, ob in dem betreffenden Fall eine erneute Kur zwecks der Erreichung einer weiteren Besserung des neutrophilen Blutbildes indiziert ist (Etappenbehandlung) oder sich erübrigt.

Ist das Blutbild normal geworden, so fragt es sich, ob nicht trotzdem eine erneute Kur (dann mit größeren Dosen) einige Zeit später ein gutes Training für die Schutzzellen abgeben dürfte. Hierüber später.

In den bis jetzt angeführten Fällen hat die Tuberkulinkur, obwohl es sich von vornherein um keineswegs sehr günstig gelagerte Fälle handelte, ein ersichtlich erfolgreiches Resultat gehabt, korrespondierend den günstigen Veränderungen innerhalb der wichtigsten Klasse der weißen Blutzellen. Man wird natürlich, nachdem dies festgestellt ist, einen ähnlichen Maßstab für alle zur

Behandlung und Heilung der Tuberkulose empfohlenen Mittel anwenden und ebenso den Blutbefund allein schon als Indikator für den Wert dieser oder jener Behandlung und als wichtig für die Prognose des Einzelfalles betrachten können. Wir werden auch darauf weiter unten noch näher einzugehen haben.

Daß bei unseren Tuberkulinkuren die allerleichtesten Fälle fehlen, ist zum Teile, wie bemerkt sein möge, dadurch bedingt, daß dieselben meist bald nach dem Spitaleintritt in das Sanatorium zu Lohr transferiert werden konnten. Zum Teile liegt der Grund darin, daß es von vornherein unsere Absicht war, zu allen unseren Untersuchungen überhaupt nur manifeste Tuberkulosen mit gelungenem Bazillennachweis zu verwerten. Wir wollten zunächst ein möglichst einwandfreies Material für die Beurteilung der Kur gewinnen. Für die Masse der allerleichtesten Fälle, die nur feinste perkutorische oder auskultatorische Veränderungen aufweisen und die ja zu den größten Hoffnungen für eine Ausheilung bei entsprechendem Verhalten berechtigen, sowie für Disponierte und Prophylaktiker müßte natürlich von unserem Standpunkte aus die Tuberkulinkur, da sie in jedem Falle mit einer künstlichen Schulung der Leukocyten einhergeht, theoretisch als besonders günstig erscheinen. Dem scheint auch die in der Literatur über diesen Punkt niedergelegte Erfahrung zu entsprechen.

In dem Abschnitte I der vorliegenden Arbeit wurde ausführlich an vielen Fällen auseinandergesetzt, inwieweit wir bei den Phthisikern mit einem schwer veränderten Blutbild zu rechnen haben und gesehen, daß dies besonders in vorgeschrittenen fieberfreien und in den fieberhaften Fällen aller Stadien anzutreffen ist.

Auf die ersteren Fälle mit schwer verändertem Blutleben, die gleichzeitig fieberfrei sind, müssen wir nun unser besonderes Augenmerk richten, denn sie kommen eben wegen ihrer Fieberfreiheit gleichfalls für die Ausführung der Tuberkulinkur in Betracht.

Es folgen nun die an fieberfreien Phthisikern des weiter vorgeschrittenen Stadiums zur Ausführung gelangten Tuberkulinkuren.

35. B. Heinrich, 25 Jahre, Schneider; 28. IV. 03—17. X. 03. 2 Geschwister ebenfalls lungenkrank. Es handelte sich bei dem kräftig gebauten, ziemlich gut genährten Manne um eine seit 2 Jahren bestehende, schon vorgeschrittenere Affektion. Hämoptoëen vorausgegangen; Nachtschweiße; Rippenfellentzündung; Kehlkopftuberkulose. Beiderseits Dämpfungsbezirke und klingende Rasselgeräusche.

Patient hat am 17. V. eine exsudative Pleuritis mit Fieber durchgemacht; vom 3. VI. ab blieb die Temperatur unter 38,0°, am 8. VI. wurde eine Tuberkulininjektionskur begonnen (mit 0,00002); bis zum 30. VIII. (Injektion von 0,03) wurde nur 3 mal 38,0° überschritten.

Vom 16.—25. IX. wurden einige Blutuntersuchungen ausgeführt, deren nähere Umstände aus untenstehenden Angaben ersichtlich sind. Die Kur wurde bis zum 12. X. (Injektion von 0,3) fortgesetzt, wegen der bei den höheren Dosen eintretenden Reaktionen (mit Fieber über 38,0°) zuletzt nur sehr vorsichtig.

Das Körpergewicht stieg im Laufe der Kur mit Schwankungen (einmal war 63,5 kg schon erreicht) von 60,0 kg auf 62,2 kg. Auf den Lungen

kam es im Verlaufe der Kur zu einem bedeutenden Rückgang der katarrhalischen Erscheinungen und damit der Menge des Auswurfes (zuletzt 9 mal im Tage). Außerdem wurde die Kehlkopftuberkulose fast vollkommen behoben, so daß Patient wieder mit lauter Stimme sprechen konnte.

Späteres Schicksal: Soll 9 Monate nach der Kur angeblich noch arbeitsfähig gewesen sein; weiteres unbekannt.

Tabelle der Injektionen und der neutrophilen Blutbilder:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
16. IX. 03	abends 0,003 Tuberkulin																		
18.	12^{30} mitt.	6700		2	49	2	22	17		2	3	3							
18.	abends 0,05 Tuberkulin; 26 mal Auswurf in 24 Stunden																		
19.	9^{00} früh	7600			48	1	25	22			1	3							
21.	abends 0,07 Tuberkulin; früh 36,3, abends 36,8°																		
22.	früh 38,1, mittags 39,4, abends 38,2°; Stimme heiserer als sonst; Einstichstelle schmerzhaft. Tbc. reichlich im Sputum																		
23.	Temperatur normal. In 24 Stunden 16 mal Auswurf. Einstichstelle stärker gerötet, auch etwas geschwollen																		
24.	10^{30} früh	8000			30		36	23	1		7	3							
24.	11^{00} früh 0,07 Tuberkulin; keine Reaktion!																		
24.	1^{15} mitt.	8200			33		41	19	1	1	3	1	1						
24.	6^{15} ab.	9600		1	35		40	15	2	1	6								
25.	11^{15} mitt.	8500			37		35	22			5	1							
26.	0,08 Tuberkulin ohne Reaktion																		
29.	16 mal Auswurf in 24 Stunden.																		

Wie ersichtlich ist, finden wir in diesem Falle selbst noch in dem Zeitpunkte, in dem die Tuberkulinkur schon fast so gut wie beendet war, ein schwer geschädigtes Blutbild vor, wie wir es z. B. bei einer Reihe von akuten Infektionskrankheiten auffanden. Und dabei hatte der Patient nicht nur an und für sich keine Spur von Fieber, sondern auch keinen besonderen Auswurf mehr. Dagegen war er empfindlich gegen die Injektionen, die wegen der leicht eintretenden Reaktionen mit großer Vorsicht ausgeführt wurden.

Es weist dies demnach darauf hin, daß ein gewisser Zusammenhang zwischen der Beschaffenheit des neutrophilen Blutbildes und der größeren oder geringeren Empfindlichkeit des Organismus auf die Injektionen angenommen werden muß. Es ist aber bemerkenswert genug, daß die Injektionskur trotz der so hohen Einstellung des Blutbefundes — wenn auch mit größerer Vorsicht als bei den anderen Fällen ohne diese Blutbildschädigung — bis zum Ende durchgeführt werden konnte.

Da vor Beginn der Kur und einige Zeit nach der Beendigung keine Untersuchungen gemacht wurden, so können auch keine bestimmten Betrachtungen im Sinne unserer obigen Ausführungen über den Effekt der Kur auf das neutrophile Blutleben angestellt werden; jedenfalls wird dasselbe, nach der

Schwere der Schlußbefunde zu urteilen, nur als ein zweitklassiges bezeichnet werden dürfen.

Die Untersuchungen sind in diesem Falle lediglich gemacht worden, um genauer eine Einzeltuberkulininjektion (es wurde 0,07 injiziert) beim Bestehen eines schwer veränderten Blutbildes zu studieren. Es war eine allgemeine Reaktion erwartet, sie trat aber nicht ein; dementsprechend war an den Blutbildern in den verschiedenen Zeitpunkten nach der Injektion fast keine Verschiebung zu konstatieren.

Der folgende Fall, der in extenso verfolgt wurde, steht bezüglich der Schwere der Veränderung des Blutbildes eine Stufe weiter nach rechts, gehört aber ebenfalls hierher.

36. Sch. Jakob, 27 Jahre, Dienstknecht; 8. XI. 03—15. II. 04. Hereditär sehr schwer belastet. Mit 19 und 23 Jahren Lungenentzündung. Seit 3 Wochen Husten mit wenig Auswurf; Brustschmerzen; Mattigkeit; keine Hämoptoë; keine Nachtschweiße. — Schwächlicher Körperbau; mäßig guter Ernährungszustand und gute Muskulatur. Die linke Lungenspitze zeigt vorn und hinten abgekürzten Perkussionsschall, rauhes verlängertes Exspirium und wenige Rhonchi. Auswurf fehlt zunächst fast, später gelegentlich mehr (und Tbc.).

Nachdem nie eine Fieberbewegung vorlag, Beginn der Tuberkulinkur am 17. X. mit 0,00002 g (Alttuberkulin). Am 28. XI. wurde (nach 0,0002 am 27. XI.) 37,6° abends gemessen.

Zur Erläuterung der von nun ab in Intervallen ausgeführten Blutuntersuchungen sind folgende Tabellen angelegt worden (p. 57).

Aus der ersteren ist zu ersehen, daß ziemlich oft Reaktionen auftraten, aus deren Anordnung wiederum hervorgeht, daß zu Anfang der Kur die Reaktionsfähigkeit des kranken Organismus dann am intensivsten ist, wenn die Dosen zu einer etwas beträchtlicheren Höhe überzugehen, und daß gegen Ende der Kur sich die Empfindlichkeit des Organismus immer mehr mit dem Seltenerwerden der Reaktion abstumpft. Im Blutbilde hat sich keinerlei Veränderung im Verlaufe der Kur eingestellt, wenn wir dasselbe mit den nötigen Kautelen betrachten. Es können nämlich nur die Untersuchungen vom 25. I.—11. II. mit dem Anfangsbefunde verglichen werden, da nur diese sich an reaktionsfreie Injektionen anschlossen. Die Untersuchungen vom 18. XII.—18. I. gehören einer Periode der Kur an, wo fast bei jeder Injektion sich eine mehr oder minder heftige Reaktion einstellte, und darum ist wohl das Blutbild um beträchtliches höher stehend als bei den anderen Untersuchungen. Die letzte Untersuchung am 16. II. wurde, weil Patient austrat, nicht erst am zweiten Tage, sondern schon 24 Stunden nach der Injektion der (größten) Dosis gemacht, das Blutbild ist daher auch, wie nicht verwunderlich ist, noch etwas relativ hoch gestellt. Der Fall wies einen besonderen momentanen Erfolg der Kur auf (14,5 kg Gewichtszunahme).

Quoad Blutleben identifizieren wir nach unseren obigen Ausführungen den Heilwert der Kur in den letztbeschriebenen Fällen damit, daß der Blutbefund zum mindesten in seiner sonst erfahrungsgemäß zunehmenden Verschlechterung aufgehalten und so ein Stützpunkt geschaffen wurde, von dem aus die weitere Bekämpfung der Erkrankung für den Körper mit günstigeren Aussichten verbunden war.

Tabelle der ausgeführten Injektionen.

Datum	Injektionsdosis	Bemerkungen
4. XII. 03 ab.	0,0004	—
6.	0,0005	—
7.		38,0° abends, starker Kopfschmerz
8.	0,0005	Am 9. XII. früh 1 mal Durchfall
10.	0,0006	Keine Reaktion
12.	0,0007	—
14.	0,0008	Am 15. abends etwas Kopfschmerz u. 38,0°
16.	0,0008	Ohne Reaktion
18.	0,001	19. XII. leicht. Kopfschmerz, Brechreiz; 38,5° am Abend
20.	0,001	21. XII. abends 38,8°; Kopfweh, Brechreiz, Brennen auf der Brust; etwas Dyspnoë
22.	0,001	Ohne Reaktion
24.	0,002	25. XII. abends 37,8°
26.	0,002	—
30.	0,003	Ohne Reaktion
1. I. 04 ab.	0,004	2. I. ab. 37,4°; leicht. Kopfweh, sonst Wohlbefinden
3.	0,005	4. I. abends 38,5°; geringe Kopfschmerzen, Brechreiz; Gefühl von Unruhe im Körper u. Schmerzen a. d. Brust
5. I. 04 ab.	0,005	—
7.	0,006	—
9.	0,007	10. I. abends Stechen auf der Brust, etwas Auswurf
11.	0,008	—
13.	0,01	Schlechter Schlaf; 14. I. 37,9° früh, 37,1° ab.
15.	0,01	—
17.	0,02	18. I. abends 38,0°; Kopfschmerz
21.	0,02	Im Sputum keine Tb.
23.	0,03	—
26.	0,04	27. I. 1 Stunde Kopfschmerz, Müdigkeit; abends 38,1°
29.	0,04	Ohne Reaktion
1. II. 04 ab.	0,05	Ohne Reaktion
4.	0,06	5. II. 37,5° abends
7.	0,06	Ohne Reaktion
10.	0,075	—
13.	0,1	Keine Reaktion

Ganz gewöhnl. waren bei den Reaktionen auch Durchfälle (ein- oder mehrmals) zu verzeichnen

Körpergewichtszunahme 14,5 kg.

Bei Austritt wurde der Schall über der linken Spitze als noch etwas verkürzt gefunden; das Atemgeräusch war abgeschwächt; kein Rasseln zu hören. — Späteres Schicksal: unbekannt.

Neutrophile Blutbilder:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
6. XII. 03	12^{00} mitt.	7400			15		39	16	2	4	15	5	3				1		
12.	11^{45} „	5400			20	2	30	28	1	1	11	7							
18.	12^{00} „	6000			22		29	31		2	9	5	1				1		
22.	1^{15} „	5700			19		38	24	1	2	9	7							
28.	12^{00} „	6200		1	26		32	24		9	6						1		1
5. I. 04	1^{15} „	6700			36	1	33	17	1	1	7	4							
14.	1^{00} „	6700			29	2	33	24	1		8	2	1						
18.	12^{00} „	8900			25	1	41	17	1	3	6	5	1						
25.	12^{30} „	5700			16		32	24	1	4	9	9	4		1				
1. II. 04	12^{00} „	6100			11		41	29	1		12	4			1		1		
10.	12^{30} „	6700			14		41	21	3	1	10	7	2				1		
11.	12^{15} „	7800			14		37	17	4	1	16	9			1		1		
16.	12^{30} „	6800			11		48	23	1		8	8			1				

Die folgenden drei Fälle kennzeichnen den Typus von bei noch schwereren Blutbefunden ausgeführten Tuberkulinkuren.

37. K. Ursula, 28 Jahre, Maurersfrau; 22. II. 04—24. VII. 04. Hereditär belastet. Ist seit Winter 1902/03 lungenkrank. Im Laufe des Jahres 1903 zunehmende Abmagerung, Winter 1903/04 viel Nachtschweiße. Viel Auswurf und viel Husten. Patientin ist ziemlich abgemagert, stark anämisch; es besteht eine Kehlkopftuberkulose. Der Schall über der linken Lungenspitze ist vorn und hinten etwas gedämpft, hinten stärker; auskultatorisch ist feines und mittelgroßblasiges Rasseln vorhanden. Da Patientin kein Fieber hat, Beginn mit der Tuberkulinkur am 24. II. (0,00002 Alttuberkulin). Die Kur wird ohne Unterbrechung durchgeführt; während der ganzen Dauer ihres Spitalaufenthaltes hat Patientin nur 2 mal mehr als 38,0° in ax., nämlich 1) 38,1° am 13. IV. abends nach Injektion von 0,0005 eines frisch bezogenen Tuberkulins am 12. IV. Abends; Patientin hatte am 10. IV. bereits 0,002 Tuberkulin von der vorausgegangenen Sendung ohne jegliche Reaktion vertragen. 2) 38,1° am 20. V. morgens nach Injektion von 0,04 am 19. V. abends. Stärkere Störungen des Allgemeinbefindens.

Reaktionen mit Temperaturen von über 37,3° in ax.—38,0° und damit Hand in Hand gehende leichtere Störungen des Allgemeinbefindens wurden öfters erhalten.

Die Kur wurde beendet am 31. VI. mit der Injektionsdosis von 0,1.

Das Körpergewicht hatte im Verlaufe der Kur um einige Kilogramm zugenommen; auch die Kehlkopfaffektion hatte sich gebessert, sodaß Patientin, die stockheiser eintrat, zeitweise mit tönender Stimme reden konnte. Dies war besonders manchmal an den Tagen der Injektionen sehr deutlich. Hämoglobingehalt: 61 % bei Entlassung. Auf der linken Lungenspitze sind nur mehr vereinzelte knackende und andere Rasselgeräusche zu hören.

Späteres Schicksal: siehe Fall 17.

Die zu unseren Blutuntersuchungen gehörigen Angaben bezüglich der ausgeführten Injektionen sind:

Datum	Injektionsdosis	Bemerkungen	Datum	Injektionsdosis	Bemerkungen
22. III. 04 ab.	0,0005	Ohne Reaktion	22. V. 04 ab.	0,04	Ohne Reaktion
6. IV. 04 ab.	0,001	Ohne Reaktion	15. VI. 04 ab.	0,05	16. VI. Patientin kann heute mit tönender Stimme reden
22.	0,003	Ohne Reaktion			
19.	0,04	Schlaf schlecht, starker Kopfschmerz; in der Nacht Erbrechen; Auswurf vermehrt; Epiglottis stark geschwellt, desgleichen Schleimhaut der Arygegend u. Stimmbänder. 38,1° früh.	18.	0,06	
			31. VI. 04 ab.		Ende der Kur

Wir treten zunächst auch hier der Erscheinung gegenüber, daß die Tuberkulinkur glatt durchführbar war, obwohl eine schwere Alteration des neutrophilen Blutlebens bestand. Nach Beendigung der Kur, 8 und 17 Tage nach-

Neutrophile Blutbilder:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
24. III. 04	1^{00} mitt.	8400			28		35	19		1	7	9			1				
7. IV. 04	12^{15} „	7200			25	1	44	20	1		3	4	1		1				
23. IV. 04	12^{15} „	10200			29		38	21	2	1	4	3			2				
22. V. 04	12^{30} „	5700			29	2	37	19	1	2	4	5			1				
16. VI. 04	12^{00} „	9800			27		44	18			3	8							
18. VI. 04	12^{30} „	8700			26		36	24			8	6							
1. VII. 04	12^{00} „	6000			27		41	16	2	3	6	4			1				
7. VII. 04 [1])	12^{00} „	9700			30		39	24			5	2							
17 VII. 04 [2])	11^{30} „	8700			26		40	15	1	1	5	10			1	1			
	Austritt am 24. VII. 04; Wiedereintritt am 3. XI. 04.																		
7. XI. 04 [3])	8^{45} früh	10800			49		35	11		1		4							

Bemerkungen: 1) 8 Tage, 2) 17 Tage und 3) ca. $3^1/_4$ Monate nach Beendigung der Kur.

her, ist aber trotzdem noch keine Besserung in der Beschaffenheit des neutrophilen Blutlebens zu verzeichnen, und auch im Verlaufe der Kur selbst war nichts davon zu bemerken. Wir durften diesen Umstand von vornherein als ein wenig günstiges Zeichen für den weiteren Verlauf annehmen. Die Patientin verließ zwar am 24. VII. bedeutend gebessert das Spital, als sie aber am 1. X. wieder eintrat, zeigte sie, wie vermutet, mit der bedeutenden Verschlechterung ihres Zustandes auch eine weitere mächtige Verschlimmerung des neutrophilen Blutlebens. Näheres über den Befund beim Neueintritt ist oben unter Fall 17 beschrieben. Wir haben an die Tabellen des ersten Spitalaufenthaltes (Tuberkulinkur) den neutrophilen Blutbefund beim Neueintritt des Vergleiches halber angereiht.

Ein Effekt in dem oben ausgeführten Sinne einer Verbesserung des Blutbildes ist somit hier weder direkt im Verlaufe der Kur noch auch späterhin aufgetreten, obwohl die relativ leichte Durchführbarkeit der Tuberkulinkur die Erwartung dazu erweckt hatte. Allerdings war die Patientin in ihre ungünstigen häuslichen Verhältnisse zurückgekehrt. Hätte sie das Spital nicht verlassen und die Behandlung mit den anderen Kurmitteln des Krankenhauses fortgesetzt oder wäre es ihr z. B. möglich gewesen, eine hygienisch-diätetische Kur in einem Sanatorium anzuschließen, so wäre vielleicht doch der Effekt der Kur nachträglich noch zum Durchbruch gekommen; denn darüber war kein Zweifel, daß der Verlauf der Erkrankung am Ende der Kur wenigstens zu einem gewissen Stillstande gekommen war. Für solche Fälle besteht meiner Ansicht nach eine Indikation, recht bald von neuem mit einer Tuberkulinkur zu beginnen (Etappenbehandlung), die so oft zu wiederholen sein dürfte, bis die Kontrolle des Blutlebens befriedigende Resultate ergibt. Um so mehr dürfte natürlich dann ein Erfolg zu erwarten sein, wenn auch alle anderen Heilfaktoren gleichzeitig, und soweit dies möglich ist, auch in den Intervallen zur Anwendung gelangen.

Für den folgenden Fall, der aber hinsichtlich seines Lungenbefundes noch

schwerer ist als der vorausgehende, gelten alle vorstehenden Überlegungen ohne Ausnahme.

38. W. Kreszentia, 36 Jahre, Köchin; 22. I. 04—8. VI. 04. Vater an Lungenleiden gestorben.

Im Winter 1899/1900 hatte Patientin starken Husten und fieberte; Nachtschweiße; kein Bluthusten. Dann fühlte sie sich wohl bis Januar 1904; um diese Zeit stellten sich Husten, Kurzatmigkeit, Auswurf, starke Schmerzen auf der Brust, Nachtschweiße ein; ab 17. I. konnte sie nicht mehr arbeiten.

Patientin ist sehr abgemagert, stark dyspnoisch, leicht cyanotisch, schwitzt stark. Thorax schmal, mäßiger Grad von Pectus carinatum. Rechter Oberlappen gedämpft, besonders über der Spitze; hinten oben Bronchialatmen; großblasiges, klingendes Rasseln, auch zeitweise Reiben, links vorn verschärftes Atmen. Sonst Katarrh. Kehlkopf normal.

Da Patientin bis zum 16. III. nie fieberte, trotz fortbestehender leichter Cyanose und Abmagerung, Einleitung einer Tuberkulinkur. Auswurfmenge zu Beginn der Kur: täglich $^1/_2$ Schale (schleimig-eiterig).

Beginn mit 0,00001 Alttuberkulin am 16. III. Nie im ganzen Verlaufe der Kur, die bis zur Injektion von 0,1 ccm in sehr vorsichtiger Weise durchgeführt wurde, war eine Temperatur von über 37,5° in ax. oder eine besondere Reaktion zu verzeichnen. Die Kur konnte mit im ganzen 24 Injektionen zur Durchführung gelangen.

Blutuntersuchungen wurden ausgeführt:

am 24. III., nach Injektion von 0,00004 g Tuberkulin am 22. III. 04 abends
„ 7. IV., „ „ „ 0,0003 „ „ „ 5. IV. 04 „
„ 21. IV., „ „ „ 0,0005 „ „ „ 19. IV. 04 „
„ 22. V., „ „ „ 0,05 „ „ „ 19. V. 04 „
„ 8. VI. 8 Tage nach der letzten Injektion von 0,1 g Tuberkulin (am 1. VI. 04), am 2. Tage der Menses.

Das Körpergewicht war vor Beginn der Kur von 31,3 kg bis 33,0 kg gestiegen, und stieg dann bis zu Ende derselben auf 38 Kilo. Der Auswurf der Patientin war am Ende fast ganz verschwunden, das Aussehen und Allgemeinbefinden ein gutes, Körperbewegungen (z. B. Treppensteigen) wurden leicht und ohne besondere Atemnot ausgeführt. Die Cyanose war so gut wie ver-

Neutrophile Blutbilder:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
24. III. 04	12^{45} mitt.	8800			23	1	38	18	2	1	11	5					1		
7. IV. 04	12^{30} „	6400			35		29	26	1	1	4	4							
21.	12^{30} „	6100			30		31	29	1	1	3	5							
22. V. 04	12^{45} „	10600			26	1	26	35	1	1	4	5			1				
8. VI. 04	12^{30} „	13400			24		33	15		3	7	15	2				1		
		Austritt																	
10. XI. 04	8^{30} früh	9100			34	1	38	21			3	3							

schwunden. Rechts hinten und vorn bestand noch die Dämpfung, das Atmen war unbestimmt, mäßig reichlich klingendes Rasseln noch vorhanden.

Späteres Schicksal: siehe Fall 20.

Auch hier ist also die Tuberkulinkur fast ohne Reaktion bei einem stark geschädigten Blutbild durchführbar gewesen, so daß man wohl daran denken könnte, bei diesen vorgeschrittenen fieberlosen Fällen eine vielleicht bis zu einem gewissen Grade bestehende Giftfestigkeit (Autotuberkulinisation?) zu vermuten.

Hier wie im letzten Falle handelte es sich zunächst um einen relativ sehr günstigen Effekt der Kur, große Gewichtszunahme, starke Besserung des Lungenbefundes. Aber auch hier sehen wir unter den ungünstigen äußeren Verhältnissen wieder bald die Verschlimmerung eintreten. Es ist wohl wahrscheinlich, daß beide Patientinnen, wenn sie in günstigen äußeren Verhältnissen ihrer Gesundheit hätten weiter leben können, durch die Tuberkulinkur für ihre weitere Ausheilung einen sehr großen Vorteil gewonnen hätten.

Wir lernen aus diesen beiden Fällen, daß auch schwerkranke, bettlägerige Phthisiker unter Umständen durch eine Tuberkulinkur im Krankenhause eine mächtige Besserung erfahren können und so zur Durchführung und Anschließung einer Sanatoriumskur befähigt werden können. Ist dies aber nicht möglich, so kann ja auch im Krankenhause eine Etappenbehandlung mit Tuberkulin eintreten. Wenn wir bedenken, welche große Menge der bemitleidenswerten Patienten überhaupt und wie viele gerade in diesem Stadium auf die Krankenhausbehandlung ausschließlich angewiesen sind, so haben wir allen Grund, über dieses Resultat erfreut zu sein.

Durch die Blutkontrolle scheint aber nicht nur ein zuverlässiger Maßstab für den Effekt der Tuberkulinkur, sondern auch für den aller anderen unserer therapeutischen Bestrebungen gegeben zu sein.

Es ist schließlich noch die Frage aufzuwerfen, ob man bei Fällen, die wie die beiden vorliegenden soeben beschriebenen gelagert sind, eben weil sie das Tuberkulin so gut vertragen, nicht bis zu viel höheren kurativen Dosen gehen muß, wie sie gewöhnlich bei der Ausführung der Tuberkulinkur zur Anwendung gelangen. Wir glauben dies nach den gemachten Erfahrungen bejahen zu dürfen, jedenfalls werden aber die bei durchgeführter Etappenbehandlung später verabreichten Dosen die höchsten Werte erreichen müssen.

39. Cl. Adam, 17 Jahre, Dienstknecht; 22. X. 02—5. III. 03 und 8. I. 04 bis 20. V. 04. Beide Eltern an Lungentuberkulose gestorben. Hat bereits seit 2 Jahren sein Leiden. Bei seinem zweiten Eintritt ist der Lungenbefund noch fast genau so wie bei seiner ersten Entlassung.

Mäßig entwickelte, jedoch ziemlich straffe Muskulatur, Ernährungszustand mittelmäßig. Die linke Thoraxhälfte bleibt besonders in den unteren Partien ziemlich bei der Atmung zurück, ist auch sichtlich eingezogen gegenüber rechts. Die linke Seite ist hinten von oben bis unten gedämpft, unten mehr als oben; ebenso vorn; tympanitischer Schall besonders hinten unten. Links hinten oben Bronchialatmen, nach unten zu exquisit amphorisches Atmen und metallische

mittel- und großblasige Rasselgeräusche. Rechts überall verschärftes Atmen. Auswurf spärlich, zäh.

Bis zum 8. II. 04 war Patient fast täglich außer Bett und hatte nur selten Temperaturerhöhungen bis 37,6° in axilla.

Am 8. II. Beginn einer Tuberkulinkur mit 0,00002; (es war schon bei seinem ersten Spitalaufenthalte eine Tuberkulinkur angefangen und bis 0,0004 geführt, aber aus äußeren Gründen wieder abgebrochen worden.)

Die Normaltemperatur wurde im Verlaufe der Kur unter folgenden Verhältnissen überschritten:

13. II. 04	Injektion von	0,00004	Tuberkulin.	Am 14. II. abends	37,8° in ax.
17. II. 04	„ „	0,00005	„	„ 18. II. „	37,5° „ „
21. II. 04	„ „	0,00006	„	„ 22. II. „	37,6° „ „
				(Kopfschmerz und mehr Auswurf)	
2. III. 04	„ „	0,0002	„	Am 3. III. abends	38,0° in ax.
6. III. 04	„ „	0,0003	„	„ 7. III. „	37,6° „ „

dann nie mehr Fieber bis zum 27. IV. (Injektion von 0,05 g). Am 18. IV. früh 37,8° in axilla.

Am 12. V. Beendigung der Kur mit 0,1 (ohne Reaktion). Das Körpergewicht stand zur Zeit des zweiten Eintrittes auf 44,0 kg, bei Beginn der Tuberkulinkur auf 46,0 kg. Es fiel dann bis zum 28. III. auf 45,2 kg und stieg weiterhin langsam auf 49,1 (Ende der Einspritzungen). Bei Austritt (20. V. 04) war es 50,2 kg.

Am Lungenbefund hat sich kaum etwas verändert; der Auswurf wurde im Laufe der Einspritzungen geringer und hörte schließlich eine Zeit lang ganz auf; gegen Ende der Kur trat er wieder etwas mehr zutage.

8 Monate später, so viel bekannt wurde, Wohlbefinden.

Neutrophile Blutbilder:

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
25. III. 04	12^{45} mitt.	14600			35		38	15	1		4	5	1				1		
8. IV. 04	12^{45} „	8900			37		28	23		3	5	3				1			
25.	12^{15} „	8000	1		23		36	25	1	3	4	7							
13. V. 04	11^{45} „	12300			21		39	22	1	8	5				1		2		1
19.	12^{45} „	12000			24		37	16	2	5	7	9							

Der Fall steht mit den beiden vorausgehenden in der gleichen Reihe, er beansprucht aber unser besonderes Interesse deswegen, weil es sich bei ihm um einen besonders schweren Fall mit größten Kavernen handelt, die aber ohne alles Fieber und mit relativ wenig Auswurf seit langer Zeit schon bestanden. Das neutrophile Blutbild gehört mit zu den schwersten, die wir bei unseren fieberlosen Fällen überhaupt angetroffen haben.

Wenn wir einen Blick auf die Leukocytengesamtzahlen besonders der Fälle 35—39 werfen, so ersehen wir wieder einmal recht deutlich, welcher Riesenfehler bis jetzt dadurch gemacht wurde, daß man sich bei der Beurteilung der Reaktion der weißen Blutkörperchen hauptsächlich an ihre Zahl

klammerte. Die Zählresultate, für deren Schwankungen wir jetzt leicht ersichtliche Gründe ins Feld führen können, wären nämlich nach den bisherigen Anschauungen zum überwiegenden Teile als normal — soweit 10000 nicht überschreitend — zu betrachten gewesen!

Der Fall 39 weicht insofern etwas von den vorausgehenden Beispielen ab, als er (wenn schon wir uns nur auf einen Teilabschnitt [den wichtigsten] der Kur beziehen können), zweifellos eine allmähliche Besserung, die wir in den letztbeschriebenen 2 Fällen vermißten, in seinen Blutbildern deutlich verrät. Die Kur hatte aber auch bei dem Patienten einen in Anbetracht der Lage des Falles als außerordentlich günstig zu bezeichnenden Erfolg.

In diesem Falle hat uns also die Kontrolle des Blutlebens wie in den eingangs beschriebenen Fällen ein relativ günstiges Resultat schon im Verlaufe der Kur ergeben. Wir dürfen aber dabei nicht übersehen, daß trotz scheinbarer Genesung, trotz anscheinend glänzender äußerer Kurresultate die definitive Genesung des Blutlebens noch in sehr hohem Grade zu wünschen übrig läßt. Wir müssen daher alle Patienten mit derartigen Blutbefunden trotz brillantesten Ernährungszustandes, trotz bedeutender Besserung des Lungenbefundes vom rein morphologisch-hämatologischen Standpunkte aus immer noch als gefährliche Explosionsherde bezeichnen, als die sie sich in der Praxis leider nur zu oft erweisen.

Auch die Erfolge der Sanatoriumsbehandlung und überhaupt alle behaupteten und nicht behaupteten Kurerfolge werden auf diese Weise eine objektive Prüfung zulassen können.

40. G. Heinrich, 18 Jahre, Schweizer; 2. III. 04—XII. 04 (†). Keine hereditäre Belastung; erst seit $^1/_2$ Jahr krank, vorher ganz gesund. Hämoptoëen, Nachtschweiße etc.

Schwächlich gebauter, schlecht genährter Mann; wenig Fettpolster; dürftige, schlaffe Muskulatur; mäßige Anämie; tiefliegende Augen; paralytischer Thorax. Gruben stark eingesunken. Linke Spitze hinten und vorn gedämpft, bleibt bei der Atmung zurück. Auch die rechte Spitze gibt abgekürzten Schall. Links lautes Bronchialatmen und mittelgroßblasiges Rasseln, rechts unbestimmtes verschärftes Atmen, mit verlängertem Exspirium. Links hinten unten mittelfeinblasiges Rasseln.

Am 6. III. wurde trotz hochgradiger Schwäche und trotz des Mißverhältnisses zwischen Puls und Temperatur (108—37,2°) vorsichtig eine Tuberkulinkur eingeleitet, nachdem Patient die Temperatur 38,0° in den ersten 4 Tagen nicht überschritten hatte. Es würde zu weit führen, hier alle mit der größten Vorsicht ausgeführten Injektionen der sich bis zum 6. VII. hinziehenden Kur aufzuführen; die Kur konnte trotz dieses großen Zeitraumes nur bis zur Injektion von 0,001 (am 6. VII.) weitergeführt werden und wurde dann wegen Eintritt höheren, anhaltenden Fiebers und einer damit auftretenden exsudativen Pleuritis abgebrochen. Zu Anfang der Kur nahm das Körpergewicht rasch zu, das Allgemeinbefinden wurde besser.

Die zu unseren Blutuntersuchungen gehörenden Injektionen waren folgende: (s. p. 64.)

Der vorstehende Fall ist von Anfang an ein graver gewesen, von mehr

Datum	Injektionsdosis	Bemerkungen
30.III.04 früh	0,00003	Ab.38,3°. 31.III. munter
6.IV.04 „	0,000035	Abends: 37,5°
24. „	0,00004	
16.VI.04 „	0,0006	17.VI. abends: 37,6°
6.VII. 04	0,001	Letzte Injektion

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
1. IV.04	12^{45} mitt.	9800	2	1	36		34	14		3	3	6			1				
8.	1^{00} „	14300	2		16		40	19		5	7	8	1	1			1		
25.	11^{45} „	18700	1		26		36	22	2	2	5	4			1		1		
28. V. 04	1^{00} „	13200	1		22	1	46	19		2	5	4							
18. VI. 04	1^{00} „	15900			26	1	37	15		3	8	9					1		
9. VII. 04	11^{45} „	14500			31		30	27		1	10	1							
		Pause																	
6. XI. 04	9^{00} früh	13600			44		28	18		3	3	4							

subakutem Verlaufe; es wurde, da der Fall im übrigen völlig aussichtslos erschien — um das letzte Mittel erschöpft zu haben — eine Kur versucht. Leider mußte die Kur aus oben ersichtlichem Grunde abgebrochen werden; sie ist anfänglich gar nicht aussichtslos gewesen, wie aus den Angaben in der Krankengeschichte, aber auch aus dem Blutbefunde hervorgeht; denn wir sehen, daß die Myelocyten und die W-Zellen bei Abbruch der Kur aus dem Blutbilde bereits verschwunden waren. Nach Abbruch der Kur verschlechterte sich das Blutbild wieder, ein am 6. XI. angelegtes Blutbild ist am Schluß angefügt; der Patient ist dann im Dezember 1904 gestorben.

Die Sektionsdiagnose lautete: Tuberculosis pulmonum praecipue pulmonis sinistri cum cavernis. Adhaesiones pleuriticae lobi superioris sinistri; Pyopneumothorax ex perforatione multiplice lobi inferioris sinistri; Tuberculosis laryngis exulcerans; Tuberculosis intestini praecipue intestini coli. Degeneratio parenchymatosa renum; Oidium albicans oesophagi; Infiltratio amyloidea hepatis, lienis et jejuni.

41. W. Andreas, 19 Jahre; Mechaniker. 29. II. 04—2. VI. 04 (†).

Keine hereditäre Belastung. Von diesem Fall ist nur kurz zu erwähnen, daß es sich um einen sehr weit fortgeschrittenen Fall beiderseitiger Oberlappentuberkulose mit Infiltration und Kolliquation handelte; stärkste Kehlkopftuberkulose; das Fieber hatte bis zum 18. III. die Höhe von 38,5° nicht überschritten. Nur weil Patient noch ziemlich bei Kräften und noch leidlich gut ernährt war, wurde bei ihm eine Tuberkulinkur, aber in der allervorsichtigsten Weise begonnen (am 18. III. Beginn mit 0,000001 ccm und Steigerung nur bis zu 0,000006 ccm am 10. IV.); die Injektionen hatten keine merklichen Reaktionen zur Folge; das Fieber wurde immer stärker, der Lungenprozeß

progredienter und darum dann die Injektionen unterbrochen. Die injizierten kleinsten Dosen sind wohl überhaupt nicht zu berücksichtigen bei der Frage nach einer etwaigen Beeinflussung des Blutbefundes, der am 31. III. (am 29. III. 0,000004) erhoben wurde. Es kam am 2. VI. 04 zum Exitus letalis.

Neutrophiles Blutbild.

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
31. III. 04		16100			46	1	23	25			3	2							

Im vorliegenden Falle, der ein sehr schweres Blutbild aufwies, wurde nur wegen seiner sonstigen absoluten Aussichtsslosigkeit der Versuch mit einigen allerkleinsten Tuberkulineinspritzungen gemacht, um überhaupt etwas unternommen zu haben. Der Prozeß ließ sich aber nicht aufhalten.

Der Fall hätte ebensogut oben bei unseren fieberhaften Lungentuberkulosen Platz finden können, bezw. die dortigen Fälle könnten alle hier Verwertung finden, um zu zeigen, wie das Blutbild bei denjenigen Phthisikern beschaffen ist, bei denen an und für sich aus rein empirischen Gründen eine Kontraindikation für die Ausführung einer Tuberkulinkur aufgestellt wurde. Der Reiz, der in den fieberhaften Fällen für die Produktionsstätten der Neutrophilen besteht, ist nach unseren Blutbefunden meist intensiver als bei den fieberlosen Tuberkulosen, da eben wohl auch der Verbrauch als ein viel stürmischer anzusehen ist. Es werden darum die Organe der Leukocytenproduktion bei den fieberfreien Kranken einer erhöhten Inanspruchnahme (durch die Tuberkulineinspritzungen) relativ leichter gewachsen sein, als die an und für sich schon intensiver arbeitenden der fieberhaften (besonders der hochfieberhaften) Fälle. Damit ist uns die für die letzteren bestehende Kontraindikation der Tuberkulinbehandlung auch hämatologisch verständlicher geworden. Es läßt sich also auf Grund dieses Falles, der hier nur aufgeführt wurde, um die Stufenleiter unserer Tuberkulinkur von leichten zu schweren Fällen zu vervollkommnen, und der anderen oben (Abschnitt I) angeführten Paradigmen ein besserer Einblick in die der bisher mehr empirischen Indikationsstellung zugrunde liegenden wesentlichen Momente gewinnen.

Bei der Bedeutung, die dem neutrophilen Blutleben bei der Tuberkulose und der Tuberkulinkur nach allem zukommt, drängt sich aber von selbst weiterhin die Frage auf, ob nicht auf Grund des neutrophilen Blutbefundes eine Erweiterung der Grenzen für die Anwendung der Tuberkulinkur auf diejenigen Fälle gestattet sei, die zwar fiebern (und daher bis jetzt von der Kur ausgeschlossen waren), aber nur ein relativ weniger geschädigtes neutrophiles Blutleben aufweisen. Wir glauben dieser Erweiterung der Indikationsstellung auf Grund unserer hämatologischen Studien zustimmen zu dürfen und zwar um so mehr, als unser obiges Paradigma Nr. 34 einen solchen Fall darstellt, der, wie dort ersichtlich ist, zu einem ganz günstigen Resultate führte.

III. Injektionsversuche
mit Tuberkulin (Koch) und lebenden Tbc.-Bazillen am Kaninchen.

Die Untersuchung des Blutes beim Kaninchen ergibt, daß dessen weiße Blutkörperchen zu einem meist um die Hälfte sich bewegenden Prozentsatze aus eosinophilen[1]) Zellen bestehen. Sie scheinen im allgemeinen beim Kaninchen die gleichen Funktionen in dessen Blutleben zu besitzen, wie die Neutrophilen beim Menschen.

Wenn man in ähnlicher Weise wie für die Neutrophilen des Menschen nach unserer Untersuchungsmethode eosinophile Blutbilder beim Kaninchen anlegt, so ergibt sich, daß auch bei den eosinophilen Zellen dieses Tieres die gleiche Zellordnung, das gleiche Blutbild unter normalen Verhältnissen zu gewinnen ist, wie bei den Neutrophilen des Menschen, mit dem einzigen Unterschiede, daß das Blutbild im ganzen in der Tabelle durchschnittlich um mehrere Prozent weiter nach links gerückt ist, seine Entwickelung also etwas höher steht.[2])

Um die Einwirkung des Tuberkulins, das seiner Natur nach das Glyzerinextrakt der Tuberkelbazillen darstellt und somit deren giftige wirksame Substanzen enthält, auf die Eosinophilen des Tieres studieren zu können, wurden von uns subkutan und intravenös große Dosen dieses Präparates Tieren einverleibt, und gleichzeitig die an den eosinophilen Zellen vorsichgehenden Umwälzungen fortlaufend studiert. Dasselbe geschah auch mit einer Reinkultur von Tuberkelbazillen, die einem Tiere intravenös einverleibt wurde.

a) Tuberkulineinspritzungen.

Das Tuberkulin wurde den Tieren subkutan ohne weiteres in Dosen zu 0,5 und 1,0 ccm, sowie intravenös zu 1,0 ccm einverleibt, da es schon seit langem bekannt ist, daß die Kaninchen sich selbst gegen sehr hohe Dosen dieses Giftes als so gut wie unempfindlich erweisen.

Nachdem wir im vorausgehenden Teile dieser Arbeit auf der einen Seite gesehen haben, wie grav die Veränderungen sind, die die Neutrophilen des Menschen bei einer Tuberkulininjektion eingehen, wenn dieselbe von einer schweren Reaktion gefolgt ist, und auf der anderen Seite, mit wie geringen, kaum auffallenden Umsetzungen die Injektionen ohne Reaktion von dem Organismus abgetan werden, so wird es gewiß interessieren, zu untersuchen, wie sich die Zellen des selbst gegen sehr hohe Dosen des Giftes fast unempfindlichen Kaninchens verhalten, um mit diesen Dosen so leicht fertig zu werden.

(Versuchstabellen siehe nächste Seite.)

Aus diesen beiden Einspritzungen folgt in Übereinstimmung, daß nach denselben zunächst nur eine Verminderung der Gesamtzahl um ca. $^1/_4$ eintritt, die aber in jedem Falle rasch wieder in wenigen Stunden verschwindet und

[1]) Hierzu die Bemerkung auf p. 9.
[2]) Näheres erscheint in der Ztschr. f. klin. Med., Jg. 1905.

1. Versuch. Eosinophile Blutbilder.

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
28. XI. 03	10^{45} früh	8200			7	3	24	20	3	6	20	11	2		3		1		
28.	2^{45} nachm.		Injektion von $^1/_2$ ccm Tuberkulin in die Bauchhaut																
28.	3^{30} „	6100			7		33	27		1	14	14			1	1	2		
28.	5^{10} „	8900			13		42	26		3	8	7			1				
28.	10^{15} ab.	6400			14	2	17	29	6	1	15	9	1		1		3	1	1
29. XI. 03	10^{00} früh	8900			8	2	36	20	1	1	21	8	1		1		1		
29.	7^{00} ab.	7300			8	2	33	22	4	3	14	5	2		6		1		
30. XI. 03	4^{30} nachm.	6900			8	1	35	25	4	3	14	9			1				

2. Versuch. Eosinophile Blutbilder.

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.		
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S	7K 1S
28. XI. 03	11^{00} früh	8200			3		21	14	8	3	21	15	2		9		3	1		
		Injektion von 1 ccm Tuberkulin subkutan (Bauchhaut) um 2^{30} nachmittags																		
28.	2^{50} nachm.	6500			6		24	19	2	3	16	19	3		4		4			
28.	4^{35} „	7700			6	1	27	21	5	1	16	13	4		2		3	1		
28.	9^{35} ab.	10300			4	1	27	23	7	2	14	13	5		1		1	1		1
29. XI. 03	9^{30} früh	9100			5		25	21	2	4	17	12	3		8		3			
29.	7^{15} ab.	12600			8	4	23	15	9	3	16	13	3		2		2	1	1	
30. XI. 03	4^{15} nachm.	7200			6	3	23	15	4	5	21	6	5		8		3	1		

im zweiten Falle (1 ccm) sogar von einer leichten Leukocytose (ungefähr 24 Stunden lang) gefolgt ist.

Das eosinophile Blutbild des ersten Kaninchens, das schon vor Beginn der Versuche etwas höher als beim zweiten Tier eingestellt war, hat sich im Anschluß an die Injektion für kurze Zeit etwas stärker nach links verschoben (Differenz bis zu ca. 20 %). Nach den Tabellen war die Verschiebung um 5^{10} nachmittags am stärksten (also $2^1/_2$ Stunden nach der Injektion).

Das zweite Tier, das die größere Dosis von 1 ccm erhalten hatte, dessen eosinophiles Blutleben aber eine reifere Entwickelungsstufe von Anfang an aufwies, zeigt dagegen in bezug auf sein Blutbild nur eine kaum zu berücksichtigende Verschiebung. Ob in diesem Verhalten nur ein zufälliges Zusammentreffen gelegen ist oder nicht, läßt sich aus diesen zwei Versuchen zunächst nicht entscheiden.

Es scheint nach den beiden Beobachtungen, als ob trotz der außerordentlich geringen Tuberkulinempfänglichkeit der Gesamtheit der Kaninchen die Einzeltiere doch ihrerseits wieder eine geringe graduelle Verschiedenheit in ihrer Empfänglichkeit aufweisen. Vielleicht spielt auch die Raschheit der Reaktion von dem Unterhautzellgewebe aus, die verschieden schnell vor sich gehen kann, eine Rolle dabei.

Korrespondierend den unbedeutenden Umsetzungen bei den eosinophilen Leukocyten zeigte sich auch das Allgemeinbefinden der Tiere so gut wie nicht geändert. Leichte Schwankungen der Gesamtzahl um die Norm mit nur kurz dauernden, geringen Veränderungen des Blutbildes wie hier treten aber unseren Erfahrungen nach immer nur dann auf, wenn die Aufgabe, die an die Zellen herantritt, eine für dieselbe relativ unbedeutende ist, wenn der Verbrauch an Zellen nur bescheidene Dimensionen erreicht, wenn also schon beim Zerfall von relativ wenig Zellen genügend Schutzstoffe frei werden, um den Körper vor Schaden zu bewahren. In anderem Falle, wenn dies nicht genügt, kommt es, wie wir bei allen unseren Untersuchungen am Menschen und am Tier immer wieder sahen, zur Erkrankung des Körpers und Hand in Hand damit entweder zu bedeutenden Veränderungen der Gesamtzahl bei gleichzeitig schwerer geschädigtem Blutbilde oder, wenn die Normalzahl bestehen bleibt (als Resultante der auf die Leukocytenzahl gleichzeitig vermindernd und vermehrend einwirkenden Kräfte) wenigstens zu alleiniger und verschieden hochgradiger Schädigung des Blutbildes.

Wenn wir zurückblicken auf unsere beim Menschen bei der Tuberkulinkur gemachten Erfahrungen, so finden wir hier bis zu einem gewissen Grade ein Analogon zu denselben; denn auch beim Menschen hatten wir nach Tuberkulininjektionen, wenn sie von keiner Reaktion gefolgt waren, nur kleine Verschiebungen in der Gesamtzahl und im neutrophilen Blutbilde. Der gewaltige Unterschied besteht aber darin, daß beim Tiere selbst die größten Dosen in dieser Weise vertragen werden, während der Mensch, auch wenn er gesund ist, schon bei einigen Milligrammen unter Umständen eine schwere Reaktion zu gewärtigen hat. Seine Empfindlichkeit kann nur auf dem Wege einer aktiven Immunisierungskur gemindert werden, während die des Kaninchens angeboren ist.

Nach der von uns gemachten Beobachtung ist beim Menschen, je stärker die Reaktion ist, desto schwerer auch die Schädigung des Blutlebens nach den bekannten Richtungen.

Bei der Frage nach dem Warum dieses verschiedenen Verhaltens von Mensch und Tier dem Tuberkulin gegenüber, kommen wir, wenn wir nur unsere hämatologischen Beobachtungen zur Beantwortung derselben verwenden, dazu, in letzter Instanz die verschiedene Wertigkeit der bei Mensch und Tier in Anspruch genommenen Zellenarten verantwortlich zu machen. Da diese Verschiedenheit in Anbetracht der morphologisch gleichen Kernverhältnisse nur in der Granulation der beiden Zellklassen begründet sein kann, so bleibt der Schluß, daß die mit dem Verbrauche der eosinophilen Zellen des Kaninchens frei werdenden Substanzen eine andere und viel größere, individuell aber wohl wieder verschiedene Wertigkeit als Antikörper dem Tuberkulin gegenüber besitzen, als die entsprechenden beim Zerfall der Neutrophilen des Menschen. Diese Annahme von der verschiedenen Wertigkeit der in den verschiedenen Zellgranulis und Zellleibern enthaltenen Stoffe in ihrer Verwendung als Antikörper, die eben wegen des chemisch und damit tinktoriell so verschiedenen Verhaltens der Granulationen und Zellleiber plausibel genug erscheint, würde

in ihrer allgemeinsten Anwendung eine große Lücke ausfüllen, die bisher in der Auffassung der Bedeutung der Zellgranulationen und Zellarten bestanden hat. Man könnte vielleicht auch daran denken, in therapeutischer Richtung eine Nutzanwendung dieser Erkenntnis, wenn sie sich bestätigt, zu ziehen, indem man zur Bekämpfung der menschlichen Infektionskrankheiten in irgend einer Weise nur die Zellarten derjenigen Tiere verwendet, die sich gegenüber dem betreffenden Virus im Experiment als möglichst vollwertig erwiesen haben.

Nach den Resultaten unserer Untersuchungen dürfen wir wohl im allgemeinen annehmen, daß unsere aktiven Immunisierungsmethoden einen planmäßig längere Zeit sich wiederholenden Leukocytenverbrauch, der wiederum eine entsprechende Neuproduktion auslöst, zur Grundlage haben. Es würde sich aber auch in gleicher Weise der therapeutische Effekt der passiven Immunisierungsversuche (mit Heilseris) auf diejenigen Stoffe zu beziehen haben, die mit dem Zerfall der Zellen bei den das Heilserum liefernden, zu diesem Behufe aktiv immunisierten Tieren frei werden.

3. Versuch. Eosinophile Blutbilder.

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.	
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S
28. XII. 03	12^{30} mitt.	8700		1	13		33	18	3	4	16	8	2		2				
28.	3^{15} „	Injektion von 1 ccm Tuberkulin intravenös (Vena jugularis)																	
28.	3^{32} „	4300		1	24		34	23		3	12	3							
28.	4^{45} ab.	10200			12	1	33	28	2	1	10	9			2	1	1		
28.	6^{15} ab.	13300			15	1	31	27	6	1	8	9	1		1	1			
28.	9^{15} ab.	9300			13		26	30	3	2	15	7	2		1		1		
29. XII. 03	9^{30} früh	7700			6	1	22	33	5	3	25	4	6		3		2		
29.	7^{00} ab.	9000			5	1	27	26	8	2	13	14			2		1	1	

Zu dem oben beschriebenen Verhalten der eosinophilen Leukocyten nach subkutaner Tuberkulininjektion paßt nun auch ihr Verhalten nach der intravenösen Einspritzung, die an einem weiteren Tier ausgeführt wurde. 17 Minuten nach der Injektion der großen Dosis von 1 ccm steht allerdings die Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen um die Hälfte tiefer als vor derselben, und es sind augenscheinlich infolge des mit der Injektion verbundenen starken Verbrauches an Eosinophilen unter den 4300 Zellen pro cmm sogar nur mehr 300 der eosinophilen Zellart vertreten, während die übrigen 4000 aus Lymphocyten bestehen; aber schon $1\frac{1}{2}$ Stunden später ist mit einer bis jetzt noch nicht bei unseren anderen intravenösen Injektionen (von Pepton, Nukleïn, Bakterienproteïnen, -kulturfiltraten, lebenden Bakterien[1]) angetroffenen Schnelligkeit die Gesamtzahl wieder auf 12 200 gestiegen, welche Zahl schon wieder zu ca. $\frac{4}{5}$ aus Eosinophilen besteht. Auf dieser Höhe bleibt sie aber — und dies wiederum im Gegensatze zu unseren anderen Versuchen — nur einige Stunden; darauf bewegt sie sich gegen die Norm zurück. Es ist also in 24 Stunden die Ge-

[1]) Ztschr. f. klin. Med. (erscheint demnächst).

samtreaktion des Blutes, denn auch das Blutbild gehorcht ähnlichen Gesetzen, auf die ganze große Menge von Tuberkulin abgeklungen. Wir vermögen aber trotzdem im großen und ganzen, wenn auch in abgekürzter Form, denselben Typus für die Entwickelung und den Verlauf der Veränderungen wiederzuerkennen, wie er ausführlich an anderem Orte von uns bezüglich der oben zitierten Injektionsversuche beschrieben wurde. Es liegt somit nur ein graduell verschiedener Prozeß vor, dessen Umfang in der Natur und der Menge der injizierten Substanzen und in der mehr oder weniger stark entwickelten natürlichen Resistenz der benützten Tiere begründet erscheinen dürfte.

Unsere Untersuchungen, die uns über die sich im Blute des Kaninchens an dessen Eosinophilen abspielenden zellulären Vorgänge belehren, sind daher, um dies nochmals zu betonen, wohl geeignet, die bestehende Resistenz des Tieres gegen Tuberkulin mit den den eosinophilen Blutzellen desselben innewohnenden spezifischen Eigenschaften in engeren, direkten Zusammenhang bringen zu lassen.

b) Intravenöse Injektion von lebender Tuberkelbazillenkultur.

Unter den von uns bis jetzt ausgeführten Bakterienkulturinjektionen nimmt eine besondere Stellung der vorwürfige Injektionsversuch ein, der ein von unseren anderen Resultaten abweichendes Verhalten zeigt, das aber wiederum die besondere Stellung des Kaninchenorganismus gegenüber dem menschlichen Tuberkelbazillus zu beleuchten vermag.

Es ist zu bemerken, daß das Tier vor Beginn der Einspritzungen völlig gesund erschien, daß sich aber bei der Sektion eine Anzahl von Coccidium-oviforme-Herden in der Leber vorfanden. Es ist wohl nicht anzunehmen, daß diese zufällige chronische parasitäre Affektion den Verlauf der durch die Injektionen ausgelösten Blutveränderungen beeinträchtigte, zumal auch der Blutbefund vor Beginn des Versuches ein nach jeder Hinsicht normaler war.

Im Anschlusse an die erste Injektion am 30. XII. fehlt augenscheinlich die Verminderung der Leukocytenzahl, wie wir sie bei Bakterieninjektionen sonst als charakteristisch und durch mehr oder weniger lange Zeit hindurch anhaltend angetroffen haben. Es setzt vielmehr sofort eine leichte Vermehrung der Leukocytenzahl ein mit einer schwachen Verschiebung des Blutbildes nach links, wie sie für die leichtere Form der Anisohypercytose bezeichnend ist. Mit einer Remission am Morgen des 31. XII. hält diese leichte Form der Anisohypercytose über 2 Tage an. Am 1. I. 04 schiebt sich nun die zweite Injektion ein, die ebenfalls von keiner bedeutenderen Leukocytenverminderung gefolgt ist und wieder nur für die nächste Stunde nach der Einspritzung (wie bei der ersten Injektion) das Blutbild in nennenswerter Weise nach links verschiebt. Auch jetzt sehen wir die leichte Anisohypercytose, die aber (wie nach der ersten Injektion) einigemale bereits M- und W-Zellen aufweist, mehrere Tage lang andauern (bis zum 4. I.). Nach diesem Zeitpunkte (in der Tabelle erst vom 7. I. ab ersichtlich), von wo ab eine Einwirkung von anders her (z. B. von der [übrigens glatt geheilten] Operationswunde) wohl auszuschließen ist, hebt nun eine Spätreaktion im Blutleben an, die in einer ziemlich schweren Schädigung des eosinophilen Blutbildes ihren Ausdruck findet. Während diese

Datum	Tageszeit	Zählresultat	1			2			3				4					5 u. m.		
			M	W	T	2K	2S	1K 1S	3K	3S	2K 1S	2S 1K	4K	4S	3K 1S	3S 1K	2K 2S	5K	4K 1S	3K 2S
30. XII. 03	12^{15} mitt.	9900			7	1	19	24	3	3	8	21	6		3	2	3			
30.	3^{10} nachm.	Injektion von 1 ccm homogen wachsender Bouillontuberkelbazillenkultur in die eine Vena jugularis; Kultur von Hrn. Dr. F. Rosenberger																		
30.	3^{22} „	11600			13	3	33	22	1	4	10	11					2		1	
30.	4^{10} „	12200			9	3	36	22	2	2	11	13			1		1			
30.	7^{15} ab.	15700			7	1	20	16	2	4	20	19	2	1	4		4			
31. XII. 03	8^{00} früh	8500			6	1	17	16	1	5	19	19	1		8	4	2		1	
31.	7^{00} ab.	12100	1	1	9	2	23	19	4	6	10	13	3		6		3			
1. I. 04	2^{15} nachm.	14000	1		7	1	26	24	4	1	19	14	1		2					
1.	3^{00} „	Injektion von 1 ccm einer opaleszierenden Flüssigkeit, die durch Verreiben des Oberflächenwachstums einer Glyzerinagar-Tuberkelbazillenkultur mit Aq. dest. erhalten war, in die andere Vena jugularis.																		
1.	3^{10} „	10900			6		37	27		3	9	13	1		1		3			
1.	6^{45} ab.	14700			9		23	26	1	5	20	9	1		5	1				
2.	8^{15} früh	13200	1	1	8	3	22	24	1	2	15	17	1		4	1				
2.	7^{15} ab.	10400			9	3	18	20			18	19	2		4	1	5			1
3.	2^{30} nachm.	12400		2	5	2	22	22	2		20	14	5		5		1			
4.	7^{15} ab.	12600			10	2	31	20	6	2	14	7	3		5					
7.	1^{15} mitt.	8600		2	29	5	16	26	3	1	12	6								
8.	7^{30} ab.	6200		1	38	8	20	24	2		4	1	2							
9.	1^{00} mitt.	6500	1	1	29	8	18	38	3		2									
10.	1^{00} „	7000		2	29		27	27			10	5								
11.	12^{00} „	5900		1	28	1	26	30	3	1	3	6	1							
12.	9^{00} ab.	5500			25		29	30			11	4				1				
13.	9^{15} ab.	11300			28	1	25	28	1		11	5			1					
14.	9^{00} ab.	8900		1	11	2	27	22	5	1	17	11			2			1		
15.	8^{30} ab.	8400			15		29	23		2	12	11	2		3	1	1		1	
16.	8^{30} ab.	7900		1	17	2	22	29	6	1	10	8	1		3					
17.	9^{45} ab.	6600		1	16	3	24	24	4	3	10	9			4	1	1			
18.	9^{15} ab.	7600			28	4	26	19	1	2	14	6								(3S 2K)
20.	9^{30} ab.	12000			12	4	23	23	6	3	16	9	1		1		1			1

Schädigung sich entwickelt, fällt auch die Zahl der vorher vermehrten Gesamtleukocyten zu normalen Werten und schließlich sogar zu für das Kaninchen hyponormalen. Es handelt sich also in dieser Zeit um Anisonormo- und Anisohypocytosen. Wie die Feststellung der Mischungsquotienten ergab, sind von der Verminderung hauptsächlich die Eosinophilen betroffen gewesen. Am 12. I. waren z. B. unter den 5500 Gesamtleukocyten nicht weniger als 4400 Lymphocyten zu verzeichnen. Es ist also um diese Zeit das Blut in bezug auf die Eosinophilen fast ausgeraubt und unter diesen spielen wieder die jüngeren Elemente die Hauptrolle.

Nachdem der Höhepunkt der Veränderungen überschritten ist, folgen eigentlich normale Leukocytenzahlen und weniger stark veränderte Blutbilder, und es scheint auch aus dem Schlußbefunde am Todestage, der sogar eine leichte Leukocytose mit einem etwas besseren Blutbild wieder aufweist, daß die Krise für die weißen Blutkörperchen eigentlich überstanden war.

Nach dem bei den roten Blutkörperchen zu erhebenden Befunde kann dagegen kaum bezweifelt werden, daß bei diesen die Ursache für den Untergang des Tieres zu suchen ist. Das Tier, das fast die ganze Zeit, auch schon von der ersten Injektion ab, nichts mehr fraß und vielfach an Diarrhöen litt, magerte rasch in einer erschreckenden Weise ab, und das Blut wurde in einer fast von Tag zu Tag schon mit dem bloßen Auge leicht zu beurteilenden Weise immer hämoglobinärmer und immer dünnflüssiger; es machte sich dies Verhalten besonders hochgradig erst von der zweiten Injektion ab bemerkbar, und sind von dieser Zeit ab auch rote kernhaltige Blutkörperchen in wechselnder Zahl sowie auch die übrigen Veränderungen (Poikilo-, Anisocytose etc.) an den Roten aufgetreten, wie wir sie sonst bei einer starken und vor allem chronischen Inanspruchnahme dieser Art von Blutzellen zu finden gewohnt sind. Das Blut war in den letzten 8 Tagen vor dem Tode so eminent wässerig, daß man schon mit dem bloßen Auge die Trennung von Serum und Blutkörperchen (rote streifige Massen) vornehmen konnte.

Bei unseren anderen Bakterieninjektionen haben wir bei den Fällen akufesten Verbrauches von roten Blutkörperchen direkt im Anschlusse an die Injektion eine Blutkrise verzeichnet, die sich in einem massenhaften Erscheinen von kernhaltigen Roten mit einem Anstieg, einer Akme und einem Abfall präsentierte. Hier, wo der stärkste Bedarf langsam und erst später einsetzte, handelt es sich — und das scheint nach allem, was uns auch sonst über die Veränderungen der Roten bei Krankheiten bekannt ist, überhaupt die Regel bei mehr chronischer Inanspruchnahme und Erschöpfung des rote Blutzellen bildenden Markes zu sein — nur um das Auftreten weniger Normoblasten, dafür aber um so schwerere Veränderungen in der Form und in der Größe der Blutzellen und in bezug auf den Schwund des Hämoglobins. Während wir bei unseren anderen ausgesprochen verlaufenen Bakterieninjektionen die Hauptkrise bei den weißen Blutkörperchen so gut wie gleichzeitig mit der Krise bei den roten haben verlaufen sehen, ist hier die Krise bei den roten eine protrahierte und eine Spätkrise; sie beginnt sich einige Tage nach der zweiten Injektion erst recht zu entwickeln, während wir sie doch sogleich nach der Injektion erwartet hatten.

Es handelt sich demnach bei unserer Tuberkelbazilleninjektion eigentlich nur um eine veränderte, nämlich um eine verspätete und darum mehr chronische Form der an den weißen und roten Blutkörperchen durch die Injektion ausgelösten Reaktion, die bezüglich der weißen Blutkörperchen, wie nach den Resultaten der Tuberkulininjektionen wohl schon zu erwarten war, vielleicht einen günstigen Ablauf genommen haben würde, wenn nicht die Organisation der roten Blutkörperchen unterlegen und darum zum tödlichen Ausgange geführt hätte.

Beim Menschen, wo wir in unseren Fällen eine sukzessive Zunahme der Schädigung der Neutrophilen bei der Miliartuberkulose bis zum Todeseintritt verfolgen konnten, ohne daß die roten Blutkörperchen (wie überhaupt auffallenderweise bei der Tuberkulose des Menschen) nennenswert geschädigt waren, sind wir in umgekehrter Weise dazu gezwungen, ein Unterliegen der weißen

Blutkörperchen für den Todeseintritt mit verantwortlich zu machen, wie wir oben in ausführlicher Weise dargetan haben.

Mit diesen Feststellungen müssen wir der Einwirkung der menschlichen Tuberkelbazillen unter den von uns bereits ausgeführten Bakterieninjektionen (von Staphylococcus, Streptococcus pyogenes, Bac. typhi, Bact. coli) eine ganz besondere Stellung in bezug auf ihre Wirkung auf den Kaninchenorganismus einräumen.

Der Befund bei der Sektion ergab in sehr auffälliger Weise, abgesehen von dem oben erwähnten Nebenbefunde und der außerordentlichen Abmagerung des Tieres, das sich in den letzten Tagen nicht mehr auf den Beinen halten konnte, keine makroskopisch in die Augen springenden Veränderungen der Organe. Leber und Niere schienen fast normal, die Milz war nur etwas vergrößert, vor allem war die Lunge makroskopisch gesund.

Das Resultat unserer intravenösen Tuberkelbazillenemulsioninjektion in bezug auf ihre Allgemeinwirkung deckt sich eigentlich vollkommen mit den Veränderungen, die nach Strauß und Gamaleia (zit. nach Cornet l. c. p. 36) bei den Injektionen sehr reichlicher Mengen toter Bazillen eintreten. Nach diesen Autoren zeigen sich unmittelbar nach der Injektion keine besonderen Symptome (vergleiche unsere Latenzstadien im Blute im Anschlusse an jede der beiden Injektionen). Erst nach einigen Tagen beginnt das mit sehr reichlichen toten Bazillen injizierte Tier langsam abzumagern und verliert während der nächsten 10 Tage 4—500 g an Gewicht. Entweder erfolgt schon dann der Tod, oder das Tier erleidet nach einer wenige Tage währenden Erholung (Überwinden der Krise bei den Eosinophilen?) neuerdings eine rapide Gewichtszunahme und geht, nachdem es vielleicht die Hälfte seines ursprünglichen Gewichtes eingebüßt, 3—4 Wochen nach der Injektion zugrunde. Der Tod ist nach der Ansicht der beiden Autoren bedingt durch eine Art von Intoxikation mit progressiver Kachexie.

Über die von uns verwendeten Tuberkelbazillen können wir in bezug auf ihre Virulenz keine näheren Angaben machen; der erste Stamm war jedenfalls sehr alt, er stellt die von F. Rosenberger[1]) beschriebenen homogen wachsenden Tuberkelbazillen dar, während zur zweiten Injektion, nachdem die erste scheinbar keine Wirkung entfaltet hatte, eine gewöhnliche Glyzerinagartuberkelbazillenkultur ebenfalls älteren Datums verwendet wurde. Es ist daher wohl möglich, die Wirkung dieser beiden, von Menschen stammenden älteren und wohl sehr schwach virulenten Kulturen auf das Kaninchen sich in ähnlicher Weise wie die nach Injektion großer Mengen toter Bazillenleiber auftretenden Veränderungen zu erklären.

Ein erwähnenswerter Vergleich läßt sich zum Schlusse noch nach einer anderen Richtung anstellen. Wir haben oben in unseren Fällen von Miliartuberkulose das Auftreten einer Leukopenie (resp. das Vorhandensein normaler Leukocytenzahlen) bei gleichzeitig schwerst geschädigtem Blutbefunde verzeichnet. Ein ganz ähnlicher Zustand bestand nun auffallenderweise auch

[1]) F. Rosenberger, Über homogen wachsende, säurefeste Bazillen. Ztschr. f. klin. Med., Bd. 53. (Riegel-Festschrift.)

bezüglich der Eosinophilen des Kaninchens im Verlaufe unseres Tierversuches. Es handelt sich hauptsächlich um die Periode des Versuches vom 8. mit 12. I. 04, wo die Schädigung im Blutleben der Eosinophilen sich qualitativ und quantitativ vollkommen mit der Schädigung des neutrophilen Blutlebens bei unseren Fällen von Miliartuberkulose des Menschen deckt (Anisohypocytose).

Hätten wir bei dem Tiere mit der Injektion die Entwickelung einer allgemeinen disseminierten Miliartuberkulose veranlaßt, wie es z. B. beim Meerschweinchen immer der Fall ist, so wäre vielleicht der Tod auf der Höhe dieser Anisohypo- bezw. -normocytose ähnlich wie bei der Miliartuberkulose des Menschen zu erwarten gewesen.

Im Prinzip müssen wir also das Zustandekommen der beiden Blutbefunde bei Mensch und Tier verschieden beurteilen. Während es sich in unserem Kaninchenversuche, da keine Entwickelung von miliaren Tuberkeln sich anschloß, wohl nur um eine Proteïnwirkung der im Körper zugrunde gehenden und sich auflösenden Bazillen handeln kann, haben wir bei der Miliartuberkulose des Menschen zu dieser Wirkung und der Wirkung der mit den Tuberkelbazillen gleichzeitig ins Blut geratenen Bakterien der Mischinfektion noch den oben ausführlicher gewürdigten Bedarf an Leukocyten bei der Entwickelung der ungezählten miliaren Tuberkel hinzuzurechnen. Bei der künstlichen Miliartuberkulose des Meerschweinchens nach intravenöser Injektion werden die gleichen Verhältnisse wie beim Menschen erwartet werden dürfen, nur daß dann im Experiment natürlich die eventuelle Beeinflussung des Blutlebens durch die Bakterien der Mischinfektion im Sinne der Sepsis wegfallen wird.

Je nach der Natur des in die Blutbahn durchgebrochenen Herdes wird übrigens die Mitwirkung der Bakterien der Mischinfektion auch bei der Entwickelung der Miliartuberkulose des Menschen völlig fehlen können. Es ist auffallend genug, daß wir bei der Miliartuberkulose eigentlich nie pyämische Herde im Körper auffinden (ich selbst habe außer den 5 oben beschriebenen Fällen noch weitere 4 Miliartuberkulosen auf dem Sektionstische ohne solche gesehen), wie es doch wohl zu erwarten wäre, wenn z. B. in dem einen oder anderen Falle besonders große Massen von Eiterbakterien ins Blut gelangten. Die Entwickelung der pyämischen Eiterherde geht nach den sonstigen Erfahrungen doch wohl viel rascher vor sich, als der meist sich etwas hinausziehende Verlauf selbst sehr akuter Miliartuberkulosen Zeit beansprucht. Cornet erwähnt in dieser Richtung nur, daß er selbst in zwei Fällen, wo er im Sputum den Pyocyaneus bezw. den Pyogenes aureus nachgewiesen hatte, dieselben Bakterien auch in den miliaren Tuberkeln der Leber, Milz und Niere feststellte.

Auch Koch, Babel, Kossel, Sata, Heller (zit. nach Cornet) hatten Mischinfektion bei akuter Miliartuberkulose konstatiert.

Aus den Publikationen der letzten Zeit scheint überhaupt im allgemeinen hervorzugehen, daß die bakteriellen Invasionen in das Blut eine viel größere Bedeutung beanspruchen als dies bislang der Fall war. Bei vielen, besonders den Infektionskrankheiten, ist der Nachweis in geeigneten Fällen bereits gelungen. Auch für die inneren Organe, speziell das Knochenmark, ist ihre Anwesenheit vielfach schon bewiesen.

Die Schutzkraft des Organismus, die sie meist glatt bewältigt, ist angesichts der oft ungeheueren Menge der gefährlichen Mikroorganismen bewundernswert genug.

Wir haben nun denjenigen Teil des dabei in Frage kommenden Mechanismus, der die Tätigkeit der wichtigsten Leukocytenklasse angeht, und der sicher einen mächtigen Faktor in der Reihe der Abwehrbestrebungen des Körpers überhaupt ausmacht, durch das Studium vieler Infektionskrankheiten des Menschen und an Hand einer Anzahl von Infektionsversuchen am Tiere in weitem Umfange kennengelernt.

IV. Schluß.

Mit der Lungentuberkulose sind eine Reihe von Fragen verbunden, zu denen wir zum Schlusse auf der Basis der im Vorstehenden niedergelegten hämatologischen Untersuchungsbefunde Stellung zu nehmen versuchen müssen, um so mehr als diese Fragen zum größten Teil gegenwärtig auch in den Mittelpunkt des allgemeinen Interesses gerückt sind, wenigstens so weit sie die Diagnose und Therapie der Lungentuberkulose zum Gegenstande haben.

Bevor wir dazu übergehen, seien noch einige Bemerkungen über die Beziehungen eingeschaltet, die sich infolge der ungemeinen Häufigkeit der Tuberkulose für die Bewertung der Blutuntersuchungsresultate überhaupt ergeben.

Nach den pathologisch-anatomischen Untersuchungen insbesondere von Naegeli, Lubarsch-Ostertag und Burkhardt-Schmidt hält die Tuberkulose bekanntlich bei so gut wie allen Menschen wenigstens einmal ihren Einzug. Trotzdem fällt ihr aber nur ein gewisser Prozentsatz zum Opfer. Wir dürfen sie daher schon lediglich auf Grund dieser einzigen Tatsache als die de facto heilbarste aller Volksseuchen bezeichnen, wenn ihr auch infolge der immerhin noch sehr großen Anzahl von Opfern, die sie jahraus jahrein fordert, Schrecken genug anhaften.

Für Blutuntersuchungen, die sich wie die unserigen auf die Zahl und Beschaffenheit der weißen Blutkörperchen erstrecken, kann dieser Umstand, daß die allermeisten Menschen tuberkulöse Herde mehr oder weniger latenter Natur in sich beherbergen, unter Umständen gewiß von ziemlicher Bedeutung für das Untersuchungsresultat werden; denn wir haben gesehen, daß die tuberkulöse Erkrankung sowohl einen Einfluß auf die Leukocytenzahl als auch auf die Qualität und Mischung der Blutzellen in allen unseren Fällen zur Folge hatte. Wenn diese Veränderungen bei den allergeringsten tuberkulösen Affektionen unserer Erfahrung nach auch nur relativ unbedeutend sein können, so müssen sie doch dazu beitragen, uns überhaupt bezüglich der Auffassung eines Blutbefundes als „normal“ vorsichtig zu machen.

Eine Reihe von anderen möglichen Schädlichkeiten, die ebenfalls den Menschen deswegen noch nicht als „erkrankt“ erscheinen zu lassen brauchen,

gesellen sich außerdem dazu. So vor allem leichte Infektionen aller Art, Katarrhe, Erkältungen, weiterhin körperliche Anstrengungen, Störungen im Stoffwechsel, in der Darmtätigkeit, ferner Autointoxikationsprozesse und vor allem der Einfluß der verschieden wirkenden Nahrungs- und Genußmittel.

Bei Berücksichtigung aller dieser Eventualitäten, von denen selbst die gesündesten Menschen nach irgend einer Beziehung nicht ganz frei zu sein pflegen und die alle, wie zum Teil auch schon nachgewiesen ist, auf die weißen Blutkörperchen einen Einfluß ausüben, ist es verständlich, daß auch beim anscheinend völlig gesunden und normalen Menschen in qualitativer und quantitativer Richtung ein gewisser Spielraum in ihrer Zusammensetzung bestehen muß, den wir aber als innerhalb der normalen Breite des Blutbefundes gelegen auffassen dürfen, solange er sich nicht viel nach oben und unten von der Leukocytengesamtzahl von 5—6000 im cmm (nüchtern oder vor der Mittagsmahlzeit) und der von uns als Mittel eingangs angegebenen Zusammensetzung des neutrophilen Blutbildes entfernt. Alle anderen Befunde bei „normalen" Menschen sind unserer Anschauung nach sehr mit der nötigen Kritik aufzufassen. Für diese Kritik wird aber nach den tagtäglichen Erfahrungen neben den oben angeführten Faktoren in bezug auf seine Wichtigkeit sich vor allem auch die Frage in den Vordergrund drängen, ob nicht die Möglichkeit einer mehr oder weniger latenten, für den klinischen Nachweis nicht genug manifesten Tuberkulose gegeben ist.

Diese Fälle haben in neuerer Zeit auch eine diagnostische Untersuchungsmethode sehr in Schwung gebracht, deren Besprechung auf hämatologischer Grundlage im folgenden Abschnitt erfolgen soll.

Es handelt sich um die Einspritzung des Tuberkulins von R. Koch zu diagnostischen Zwecken.

a) Zur diagnostischen Bedeutung des Tuberkulins und damit zusammenhängende Fragen.

Die diagnostische Bedeutung des Alttuberkulins hatte sich in dem letzten Jahrzehnt einer ausgedehnten Bearbeitung zu erfreuen.

Die sogenannte probatorische Tuberkulininjektion ist ohne allen Zweifel in unserem diagnostischen Apparat zu einer festen Position gekommen und wird heutzutage wohl tagtäglich in Anwendung gezogen.

In den „offenen" Fällen von Lungentuberkulose macht das Auftreten von Tuberkelbazillen im Auswurf natürlich jede Tuberkulindiagnostik überflüssig. Es handelt sich daher bei der probatorischen Tuberkulininjektion ausschließlich um die geschlossene Form der Erkrankung, um abazilläre Fälle, und unter diesen gewöhnlich nur um die allerersten Anfänge der sich entwickelnden Erkrankung.

Die eminente Bedeutung der probatorischen Tuberkulininjektion müßte aber, angenommen, daß sie uns zur richtigen Diagnosestellung in allen Fällen zu verhelfen in der Lage wäre, darin gesucht werden, daß alsdann gerade die die besten Aussichten auf Erfolg versprechenden Anfangsstadien des Leidens der entsprechenden Behandlung entgegengeführt werden könnten.

Ohne auf näheres Detail einzugehen, seien im folgenden die wichtigsten Daten nach dem Stand der Veröffentlichungen in den allerletzten Jahren über

die Frage der Verwendung des Tuberkulins zu diagnostischen Zwecken den weiteren Ausführungen vorausgeschickt.

Die R. Kochsche Vorschrift (aus dem Jahre 1901) für die probatorische Tuberkulininjektion geht dahin, daß dieselbe nur bei Patienten mit unter 37,0° Temperatur ausgeführt werden soll. Man injiziert 0,1—1 mg in die Rückenhaut; wenn keine Temperatursteigerung auftritt, so erfolgt die Injektion der doppelten Dosis am übernächsten Tage; wenn dagegen auch nur $^1/_4$° Temperaturerhöhung sich anschließt, wird noch einmal dieselbe Dosis verabreicht. Sehr oft ist nach Koch die Reaktion bei der zweiten Injektion stärker als bei der ersten, eine nach Koch für die Anwesenheit einer tuberkulösen Erkrankung ganz besonders charakteristische Erscheinung.

Nach Freymuth[1]) kann man bei kleinsten Dosen (ca. 0,1—0,3 mg) einmalige Temperaturausschläge von 1—1$^1/_2$° als sicher beweisend ansehen, ebenso solche von $^1/_2$—$^3/_4$°, wenn sie mehrmals eintreten. Je höher die injizierte Dosis ist, um so höher wird auch die Reaktion sein müssen. Ganz allgemein läßt sich nach Freymuth sagen, daß die Reaktion um so sicherer und kräftiger eintritt, je weniger der Körper bereits Zeit gehabt hat, sich im Kampfe mit dem Tuberkulosegifte eine spezifische Resistenz zu erwerben. Daher tritt die Reaktion mit größter Regelmäßigkeit bei frischen und fortschreitenden Infektionen auf. Wird der Prozeß stationär oder heilt er, so geht der Organismus, ob immer stellt Freymuth dahin, durch ein Stadium der verminderten Toxinempfänglichkeit zu dem der aufgehobenen über.

Moeller und Kayserling[2]) fanden, daß bei frischen Erkrankungen auf kleine Dosen meist mittelstarke bis starke Reaktionen auftraten, während bei älteren Erkrankungen erst auf größeren Dosen schwache bis mittelstarke Reaktionen erfolgten.

Nach Löwenstein und Rappoport[3]) ist 10 mg die höchste Dosis, der noch ein diagnostischer Wert zukommt. Sie fanden, daß bei geschlossenen Tuberkulosefällen mit dem Fortschreiten des Erkrankungsprozesses die Größe der minimalen Reaktionsdosis sinkt. Es kommt also durch die Überempfindlichkeit des tuberkulösen Organismus die Spezifität der Reaktion zum Ausdruck. In Tierversuchen stellten sie fest, daß diese Überempfindlichkeit nach Infektion mit 0,15 mg virulenter Reinkultur erst nach 11—13 Tagen (gegenüber dem Tuberkulin) eintritt; sie kommen daher zur Annahme einer Inkubationszeit. Sie erhielten desgleichen auch am Menschen durch vorausgehende Injektionen von Alttuberkulin eine nachfolgende Überempfindlichkeit gegen Alt-, aber auch gegen Neutuberkulin; darum weisen die diagnostisch vorher injizierten Patienten eine größere Überempfindlichkeit für die nachfolgende therapeutische Tuberkulinbehandlung auf als die nicht vorher mit Tuberkulin injizierten; besonders überempfindlich sollen diejenigen Patienten sein, die $^2/_{10}$—2 mg Tuberkulin (diagnostisch) vorher erhalten hatten, bedeutend weniger die mit 3 mg injizierten.

[1]) Diagnostische Erfahrungen mit Tuberkulin an Lungenkranken. Münch. med. Wchschr. 1903, Nr. 19, p. 901.

[2]) Siehe p. 79.

[3]) E. Löwenstein u. E. Rappoport, Über den Mechanismus der Tuberkulinimmunität. Ztschr. f. Tuberkulose etc. 1904, Bd. 5, Heft 6, p. 485 und Dtsch. med. Wchschr. 1904, Nr. 23, p. 835.

Bei den manifest Tuberkulösen (von 91 solcher boten 85 die typische Reaktion auf Tuberkulin dar, 4 waren im Stadium der Ausheilung und wiesen darum dieselbe nicht mehr auf, bei 2 wurde nur 1 mg injiziert) war der Verlauf der Überempfindlichkeitsperiode ein ganz kurzer, höchstens 3 Wochen umfassender, während bei den geschlossenen Tuberkulosen diese Zeit die Regel war; es liegt daher nach den Autoren die Erklärung nahe, daß die bereits im Stadium der Überempfindlichkeit befindlichen manifesten Tuberkulösen leichter das Stadium der Überempfindlichkeit überwinden, als die geschlossenen, bei denen erst durch die ersten Injektionen das Stadium der Überempfindlichkeit manifest werde. Die Überempfindlichkeit ist ein Stadium der Immunität.

Die Frage, ob ausgeheilte Fälle eine positive Reaktion geben, ist noch nicht definitiv entschieden. Nach Grünewald[1]) läßt sich dieselbe noch nicht mit Sicherheit beantworten.

Nach Bandelier,[2]) der bei 60 % der Entlassenen, die bei der Aufnahme positiv reagiert hatten, am Schlusse der Behandlung keine Reaktion mehr fand, ist diese Reaktionslosigkeit das sicherste Mittel zur Diagnose „Heilung". Pickert[3]) konnte ebenfalls bei einer Reihe von Patienten, die bei Beginn der hygienisch-diätetischen Kur auf Tuberkulininjektionen reagiert hatten, am Ende einer erfolgreichen Kur eine hohe Tuberkulinfestigkeit konstatieren. Umgekehrt war bei 3 vor 6, 10 und 14 Monaten mit Dosen von 10 mg erfolglos injizierten Patienten, nachdem im Verlaufe allem Anscheine nach eine Verschlechterung des Zustandes der Lungen eingetreten war, eine Reaktion schon auf Dosen von 2,5 bezw. 5 mg zu beobachten.

Pickert schließt bei dieser Sachlage die Möglichkeit einer Autotuberkulinisation aus und erklärt die Erscheinungen nur durch den nach der einen oder anderen Seite hin veränderten Zustand des lokalen Prozesses.

Pickert beschreibt auch eine sehr schwere Reaktion nach Injektion von 0,5 mg und erklärt darum, daß wir trotz aller Vorsicht und trotz Verwendung von kleinen Dosen durchaus nicht die Bestimmung der Größe der Reaktion in den Händen haben. Er hält mit der Anerkennung des hohen diagnostischen Wertes des Tuberkulins durchaus noch nicht die Frage für entschieden, ob es notwendig ist, in den Heilstätten für Tuberkulose überall dort die Diagnose durch Injektion von Tuberkulin zu sichern, wo der einzige absolut sichere Beweis, der Nachweis der Bazillen, nicht zu erbringen ist. Noch in der letzten Sitzung der Tuberkuloseärzte in Berlin (25. und 26. XI. 04) hat er die diagnostische Impfung mit Tuberkulin als überflüssig bezeichnet und verworfen, weil die klinischen Untersuchungsmethoden seiner Ansicht nach zur Diagnose völlig genügen.

Auf der gleichen Versammlung[4]) wurde auch ausgesprochen, daß die negative Tuberkulinreaktion nicht als Kriterium der Heilung gelten könne.

---

[1]) Th. Grünewald, Über die Verwendung des alten Kochschen Tuberkulins zur Erkennung der Lungentuberkulose. Münch. med. Wchschr. 1903, Nr. 43, p. 1870.

[2]) Bandelier, Über d. diagn. Bedeutung d. alten Tuberkulins. Dtsch. med. Wchschr. 02, Nr. 20.

[3]) M. Pickert, Über den Wert der Tuberkulindiagnostik für die Lungenheilstätten. Münch. med. Wchschr. 1903, Nr. 43, p. 1872.

[4]) Referat in Dtsch. med. Wchschr. 1904, Nr. 50, p. 1872.

In allerletzter Zeit haben Löwenstein und Rappoport (l. c. p. 77) angegeben, daß nach spontaner, nicht durch spezifische Mittel erfolgter Ausheilung des tuberkulösen Herdes die diagnostische Reaktion, die früher positiv war, ausblieb.

Mit der Ausführung der diagnostischen Tuberkulininjektion sind nach anderen Autoren keine besondere Gefahren verbunden. Es findet sich nach Grünewald (l. c.) unter den vielen Tausenden von probatorischen Injektionen, die in der Literatur niedergelegt sind, kein einziger sichergestellter einwandfreier Fall, in dem sich für den Kranken ein dauernder Schaden daraus ergeben hätte. Auch Freymuth (l. c.) hält mit Beck und Brieger, die ihrerseits nach einem Materiale von 2000 Fällen urteilen, die diagnostische Reaktion für ungefährlich. Adler[1]) erklärt sie für gefahrlos. Moeller und Kayserling[2]) haben schädliche Nachwirkungen oder gar Nachteile für die Gesundheit bei über 3000 Tuberkulininjektionen nicht beobachtet. Pickert[3]) hält sie für ganz ungefährlich, desgleichen Freymuth,[4]) der über 10000 subkutane Injektionen verfügt.

Demgegenüber sind auch einige gegenteilige Stimmen zu erwähnen. So betont u. a. Schüle[5]) in letzter Zeit ihre Gefährlichkeit und Kürer[6]) berichtet über 1 Todesfall nach 0,0004 Tuberkulin intravenös bei einem kräftigen, leicht tuberkulösen 20jährigen Manne.

Köhler[7]) bezeichnet alle drei Arten des Tuberkulins als im hohen Grade differente Mittel, mit denen man sehr vorsichtig zu Werke gehen müsse. Er erklärt das oft unberechenbare Verhalten der Reaktion mit einer Art Idiosynkrasie, deren Natur sich noch nicht analysieren und erklären lasse. Smidt (l. c.) hat über 2 Todesfälle aus dem Eppendorfer Krankenhause berichtet. Zu diesen und dem Falle von Kürer hat sich Adler[8]) geäußert.

Auf die zahlreichen Veröffentlichungen, die zu einer Empfehlung der probatorischen Tuberkulininjektion kommen, gehe ich nicht weiter ein.

Wie verhält es sich mit der Verwertung der probatorischen Injektion, wenn wir die damit erhaltenen mehr oder weniger negativen Resultate etwas genauer betrachten?

Am ungünstigsten fielen für ihre Bedeutung im Sinne eines untrüglichen Diagnostikums bei beginnender Lungentuberkulose wohl die Resultate aus, die der österreichische Stabsarzt Franz[9]) bei der Injektion des Mittels an 400 gesunden bosnischen Soldaten (ohne Auswahl) erhalten hat. Zunächst wurde allen 400 Soldaten 0,001 injiziert, dann die auf diese Dosis bereits

[1]) R. Adler, Die therapeutische und diagnostische Verwertung des Tuberculinum vetus. Münch. med. Wchschr. 1902, Nr. 46, p. 1941.

[2]) A. Moeller u. A. Kayserling, Über die diagnostische und therapeutische Verwendung des Tuberkulins. Ztschr. f. Tuberkulose etc. Bd. III, Heft 4.

[3]) Pickert, Zur Tuberkulindiagnose in der Heilstätte. Ztschr. f. Tuberkulose etc. Bd. 4, Heft 1.

[4]) Freymuth jr., 76. Vers. Dtsch. Naturf. u. Ärzte in Breslau 1904; Referat in Münch. med. Wchschr. 1904, Nr. 40, p. 1805.

[5]) Schüle, Über die probatorische Tuberkulininjektion. Beiträge z. Klinik d. Tuberkulose 1903, Bd. 2, Heft 1; siehe hierzu auch Heft 3.

[6]) A. Kürer, Med. Korresp.-Blatt d. Württemb. ärztl. Landesvereins 1904, Nr. 18.

[7]) F. Köhler, Zur Tuberkulinfrage. Ztschr. f. Tuberkulose etc. 1904, Bd. 5, Heft 3, p. 233.

[8]) Prag. med. Wchschr. 1904, Nr. 30.

[9]) K. Franz, Wiener Brief. Med. Wchschr. 1902, Nr. 7, p. 302.

reagierenden ausgeschieden und den übrigen nicht reagierenden 0,003 bezw., wenn eine zweifelhafte Reaktion auf 0,001 eingetreten war, nur 0,002 eingespritzt. Nur bei einigen erfolgte zum dritten Male eine Injektion, und zwar mit der Dosis von 0,005 Tuberkulin. Das Resultat war: 61 % positive Reaktion, 2,5 % blieben zweifelhaft, 36,5 % zeigten nach der Dosis von 0,003 (bei einzelnen 0,005 g) keine Reaktion.

Im Anschlusse an diese Untersuchungen von Franz sei die Stellungnahme von Schmidt[1]) zu der Frage erwähnt. Da nach pathologisch-anatomischen Untersuchungen das Befallensein der meisten Menschen von Tuberkulose festgestellt ist, so muß nach seiner Ansicht eine Grenze zwischen den wirklich „aktiv" Tuberkulösen = Behandlungsbedürftigen, und den anderen, die vom praktisch-ärztlichen Standpunkte aus als durchaus gesund zu bezeichnen sind, gezogen werden. Schmidt glaubt, daß diese Grenze nicht mit der diagnostischen Tuberkulininjektion feststellbar ist (nur der negative Ausfall ist von Bedeutung für die Gesundheit des Individuums), da eben auch die anderen, wie nachgewiesen ist, auf die zur probatorischen Tuberkulininjektion verwendeten Dosen reagieren. Die Fehlerquelle, die also bei den vielen positiv Reagierenden gelegen ist, bestimmt Schmidt, zur Sicherung der Diagnose wieder die alten klinischen Methoden mehr zu empfehlen (siehe auch oben p. 78).

Schlüter[2]), der, wie nebenbei bemerkt sei, ein ziemlich ausführliches Verzeichnis der wichtigsten Literatur über das vorliegende Kapitel, insbesondere auch soweit der Ausfall der Reaktion bei Gesunden in Frage kommt, gibt, stellt an eine brauchbare Tuberkulinmethode zu diagnostischen Zwecken folgende Anforderungen: 1) Manifest Tuberkulöse und aktiv latent Tuberkulöse müssen reagieren; 2) latent inaktive und 3) völlig tuberkulosefreie Fälle dürfen nicht auf die üblichen Dosen reagieren. Schlüter hat diese Punkte bei 100 Injektionen geprüft und gefunden, daß nicht tuberkulöse Personen und solche mit inaktiven alten Herden auf die üblichen kleinen Dosen nicht reagieren, oder daß dies wenigstens als eine große Seltenheit angesehen werden darf. Ferner sprechen seine Erfahrungen an aktiv Tuberkulösen dafür, daß auf kleine Dosen fast ausnahmslos nur wirklich „aktiv Tuberkulöse" reagieren. Er kommt daher seinerseits zu einer Empfehlung der Tuberkulininjektion.

In der Literatur finden sich zahlreiche Angaben, nach denen die Injektion zu trügerischen Resultaten führte. Es gaben teils Gesunde (wie oben), teils aber auch anderweitig erkrankte Individuen, bei denen eine Tuberkulose intra vitam nicht nachweisbar war, in einer Anzahl von Fällen sogar post mortem durch die Sektion ausgeschlossen werden konnte, eine positive Reaktion. Noch in diesem Jahre (1904) hat H. Smidt[3]) neue Beiträge in dieser Richtung gebracht.

Von geschwächten, nicht tuberkulösen Individuen hat auch von Leyden

[1]) A. Schmidt, Bemerkungen zur Diagnose der Lungenschwindsucht. Dtsch. med. Wchschr. 1903, Nr. 40, p. 713.

[2]) R. Schlüter, Über den diagnostischen Wert der Tuberkulininjektion. Dtsch. med. Wchschr. 1904, Nr. 8, p. 272.

[3]) H. Smidt, Beiträge zur Beurteilung der Tuberkulinreaktion. Münch. med. Wchschr. 1904, Nr. 18.

betont, daß sie auf kleine Dosen hoch reagieren können. Behrend[1]) hat gegenüber den eingangs erwähnten Untersuchungen von Franz an 96 ganz jungen Kindern in keinem einzigen Falle eine positive Tuberkulinreaktion bekommen, trotzdem sich darunter sehr schwächliche Individuen und Abkömmlinge von Eltern mit manifester Tuberkulose befanden, und trotzdem er in der Dosierung bis zu 1 cg stieg.

Bezüglich der Resultate an anderweitig Erkrankten seien beispielshalber nur die Resultate Becks, der mit dem großen Materiale des Institutes für Infektionskrankheiten operierte, angeführt. Beck fand, daß von 106 Influenzakranken 63,2 %, von 66 Bronchitikern 43,9 %, von 36 Chlorotischen 50 %, von 56 Typhusrekonvaleszenten 46 % bei Ausführung der Injektion nach Kochscher Vorschrift positiv reagierten. Auch mit Lepra, Aktinomykose, Lues Karzinom behaftete Kranke, sowie Rekonvaleszenten von Infektionskrankheiten reagierten positiv. Romani[2]) erhielt bei allen von ihm untersuchten Fällen serofibrinöser Pleuritis (14 Fälle) ein positives Resultat. (Er hält, nebenbei bemerkt, mit seinem Chef Patella [Siena] das alte Tuberkulin für ein sicheres Diagnosticum der Tuberkulose. Auch aus der Klinik Neapels wird der Tuberkulinanwendung zu diagnostischen Zwecken von Baeri[3]) Lob gespendet.)

Dagegen weist Smidt (l. c. p. 80) darauf hin, wie vorsichtig man bei der Beurteilung der Resultate der Tuberkulinreaktion sein muß; er erhielt angeblich auch mit H_2O-Injektion, ja auf den Einstich allein eine Reaktion.

* * *

Wenn wir die Beobachtungen der Autoren überblicken, so müssen wir leider eingestehen, daß bei der üblichen Methodik der diagnostischen Tuberkulininjektionen eine positive Reaktion schließlich in allen Fällen möglich sein kann: bei Gesunden, bei anderweitig Kranken, bei Rekonvaleszenten — also bei tuberkulosefreien Individuen — und dann erst recht bei den Tuberkulösen aller Stadien. Die Ausnahme sind so zahlreich, daß man es wohl versteht, wenn von mehreren Seiten der Reaktion überhaupt eine größere Bedeutung abgesprochen wird. Nach Cornet[4]) zeigt die positiv ausgefallene Tuberkulinprobe allerdings, daß ein tuberkulöser Herd vorhanden ist, aber nicht, ob sein Träger jetzt oder in der Zukunft dadurch in seinem Leben irgend bedroht wird. Die Tuberkulinprobe ist nach ihm nur eine wertvolle Ergänzung der diagnostischen Hilfsmittel.

Nachdem aber die Tatsache des so variablen Verhaltens unseres Organismus dem Tuberkulin gegenüber feststeht, erhebt sich ganz von selbst die Frage, worin wohl der Grund für diese Erscheinung gelegen sein mag. Dieser wichtigen Frage glauben wir auf Grund unserer Blutuntersuchungen etwas näher treten zu dürfen. Wir hoffen einen Weg gefunden zu haben, auf dem sich

[1]) Zit. nach v. Behring, Dtsch. med. Wchschr. 1903, Nr. 39, p. 693.

[2]) Romani, Über die Reaktion der Pleuritis-Rekonvaleszenten. Ref. in Münch. med. Wchschr. 1902, Nr. 25, p. 1035.

[3]) Baeri, Tuberkulinanwendung in der Klinik Neapels. Nuova rivisto clinico-terapeutica 1901, no. 6; Ref. in Münch. med. Wchschr.

[4]) Cornet, Die latenten Herde der Tuberkulose und die Tuberkulindiagnostik im Lichte neuer Forschung. Berl. klin. Wchschr. 1904, Nr. 75.

mancher Widerspruch klären und eine sicherere Grundlage für die Angriffsweise des Tuberkulins im Körper gewinnen läßt.

Es wurde oben gezeigt, wie sehr die neutrophilen Leukocyten des Menschen bei einer schweren Tuberkulinreaktion engagiert sind und umgekehrt, wie qualitativ und quantitativ äußerst gering die Veränderungen sind, die eine reaktionslos verlaufende Injektion begleiten. Zwischen diesen beiden Extremen müssen natürlich alle Übergänge gelegen sein. Auch in unseren Kaninchenversuchen haben wir (mit Berücksichtigung der veränderten Situation bei den Tieren), wenn auch weniger ausgesprochen, einen ganz ähnlichen graduellen Unterschied (hier zwischen der Wirkung der intravenösen und subkutanen Tuberkulininjektion) gefunden.

Es besteht also vor allem ein innerer kausaler Zusammenhang zwischen der Beschaffenheit des neutrophilen Zelllebens beim Menschen und der Reaktionsfähigkeit desselben auf Tuberkulin (vice versa ist das gleiche aber in viel geringerem Grade auch bei Kaninchen der Fall).

In all den Fällen, wo es sich um ein völlig normales neutrophiles Blutleben beim Menschen handelt, werden wir daher die relativ größte Immunität gegen das Tuberkulin zu erwarten haben; in einer solchen Lage befinden sich vor allem natürlich die von vornherein gesunden Menschen, dann die Gesundgewordenen. In letzter Beziehung interessieren aber gerade die von einem tuberkulösen Prozeß Genesenen.

Klinisch wird sich nach unseren Auseinandersetzungen am Eingang dieses Abschnittes (p. 75 u. 76) die maßgebende Entscheidung, ob auch wirklich die Genesung bis zur vollen Gesundung des Blutlebens fortgeschritten ist, nur durch die Blutuntersuchung selbst treffen lassen, die also in jedem Falle, der zur Verwertung in der Frage der Tuberkulindiagnostik benutzt werden soll, ausgeführt werden müßte.

In all den Fällen, wo es sich um ein völlig normales Blutleben handelt, steht die ganze Masse der im Blut zirkulierenden und noch in den Reservedepots liegenden ausgereiften vollwertigen Zellexemplare zur Verfügung, die wohl genug Antistoffe in sich bergen, um bei ihrer Inanspruchnahme den relativ kleinen Giftdosen der Tuberkulindiagnostik ohne besondere Anstrengung die Stirn zu bieten: es kommt zu keiner Reaktion. Je mehr sich aber das Blutleben geschwächt, geschädigt (Verschiebung nach links) erweist, desto stärker wird die mit der Einverleibung des Tuberkulins eintretende, neutrophile Leukocyten absorbierende Wirkung sein, da erstens die zirkulierenden Zellen mehr oder weniger minderwertig, weil jugendlicher sind, und zweitens dementsprechend auch die Reservekräfte spärlicher und funktionsschwächer sein werden.

Mit diesem Schlüssel werden meiner Anschauung nach hoffentlich zahlreiche Unstimmigkeiten in dem Reaktionsauftritt nach Tuberkulineinspritzungen einer befriedigenden Aufklärung vielleicht definitiv entgegengeführt werden können.

Zu dieser Anschauung drängen auch die allermeisten Untersuchungsbefunde bei den mit Allgemeinreaktion einhergehenden menschlichen Infektionskrankheiten (den Tetanus traumaticus ganz speziell ausgenommen). Immer fanden wir gleich-

zeitig mit dem Auftreten von Fieber und parallel mit dem Grade der Störung des Allgemeinbefindens — ähnlich ist es ja bei der Tuberkulinreaktion — die entsprechende größere oder geringere Schädigung in der neutrophilen Zellfamilie, und mit dem Eintritte der Rekonvaleszenz und Heilung wiederum den Rückgang zur Norm. Im Wesen handelt es sich bei der diagnostischen Tuberkulininjektion unserer Ansicht nach um genau den gleichen Prozeß.

Zum Verständnisse des ganzen Vorganges ist es vielleicht zweckmäßiger, in umgekehrter Weise denselben auszudrücken wie folgt: In allen Fällen, wo der Angriff gegen die neutrophilen Leukocyten im Blute so hochgradig ist, daß dies in einer mehr oder minder starken und aus dem Vergleiche von Leukocytenzahl und Blutbild zu ersehenden Schädigung erkenntlich wird, antwortet der Körper mit einer entsprechend starken Allgemeinreaktion, deren Grad und spezielle Eigenart einerseits der Natur des auslösenden Agens, andererseits eben der Stärke der unter den neutrophilen Leukocyten ausgelösten Reaktion entspricht.

In früheren Untersuchungen haben wir aber gesehen, daß selbst beim gesunden neutrophilen Blutleben eine gewisse Breite besteht; es handelt sich ja um Einzelindividuen, deren jedes sein eigenes spezifisches Gepräge auch rücksichtlich seines Blutlebens mehr oder weniger an sich tragen muß. Es steht nun die Frage offen, ob nicht gerade diejenigen Individuen mit einem innerhalb der normalen Breite wiederum besonders weit nach links oder nach rechts stehenden Blutbild entsprechend mehr oder weniger empfindlich sind. Ob sich ein Schwellenwert für diese Grenze allein mit Hülfe der Neutrophilen wird bestimmen lassen, steht ebenfalls dahin.

Bei den einmal von einer tuberkulösen Affektion befallenen, aber dann wieder völlig ausgeheilten Fällen, vorausgesetzt, daß wir auch durch die Untersuchung des Blutes uns von dessen vollkommener Rückkehr zur Norm überzeugt haben, dürfen wir erwarten, daß sie mit der Rückkehr ihres Blutlebens zur Norm nunmehr diejenigen Dosen von Tuberkulin, die sie früher nicht ohne Reaktion ertragen haben, leichter bewältigen können. So verhält es sich auch in der Tat vielfach, wie wir oben gesehen haben. Wo dies aber nicht der Fall ist, werden wir voraussichtlich auch auf Grund eines angelegten Blutbefundes nicht zur Diagnose „Heilung" gelangen können. Unserer Auffassung nach wird das Resultat der sogen. Autotuberkulinisation hauptsächlich mit durch die Tätigkeit der neutrophilen Schutzzellen entschieden, wofür wir aber in dem morphologischen Befund in jedem Falle die besten Anhaltspunkte finden dürften.

Wir lehnen uns hierbei zum Teil auch an einige unserer Tuberkulinkurfälle an (s. oben), die vielleicht gerade deswegen, weil bei ihnen das neutrophile Blutleben so wenig gestört oder weil es bereits mehr oder weniger genesen war, in einer glatten und schon von Anfang an völlig reaktionslosen Kur zu besonders guten Endresultaten geführt werden konnten. Im Gegensatze dazu können wir uns auch berufen auf andere Tuberkulinfälle, die bei Beginn der Kur ein mehr oder weniger geschädigtes Blutbild aufwiesen; bei allen fanden sich wenigstens zu Anfang — bei Ausführung der Kur nach den gleichen Prinzipien — kleinere und größere Reaktionen. Es soll damit aber nicht gesagt

werden, daß dieselben bei noch vorsichtigerer Durchführung der Injektionen nicht ebenfalls hätten vermieden werden können.

Im Grunde müßten wir also das Auftreten einer Reaktion abhängig machen von der Menge und der Wertigkeit der in den neutrophilen Zellen enthaltenen Antistoffe gegen das Tuberkulin, die mit ihrem Verbrauche frei werden; wir haben a. a. O.[1]) gesehen, warum wir wohl die Zellgranula als das anatomische Substrat dieser Stoffe betrachten dürfen. Wie uns der Zellkern in seiner so verschiedenen Gestaltung auch hier dazu verhilft, eine annähernde Taxierung dieser in den Zellen enthaltenen Fähigkeiten vorzunehmen, haben wir nun schon für eine Reihe von Möglichkeiten, die bei der probatorischen Tuberkulininjektion vorliegen können, gesehen; wir werden weiter unten mit den noch übrig bleibenden fortzufahren haben.

Es sei hier nur noch bezüglich der unserer Ansicht nach in den Granulis der Zellen deponierten Schutzstoffe erwähnt, daß sie natürlich nur ein funktionelles Produkt der Zellen sein werden, das z. B. eben im Verlauf einer Immunisierungskur in hohem Maß einer Anreicherung fähig ist. Daß ältere, ausgereifte Zellen dazu in viel höherem Maße geeignet sind, liegt schon rein anatomisch begründet in dem größeren Reichtume dieser Zellen an Granulis, während die jugendlichen oft (ganz besonders die M- und W-Zellen) granulaärmer erscheinen. Besonders ausgesprochen fand sich diese Granulaverarmung der jugendlichen Zellen in unseren bakteriellen und sonstigen Injektionsversuchen beim Kaninchen direkt nach der Einverleibung der wirksamen Stoffe, in dem Zeitpunkte, wo einerseits die größten Massen von Zellen benötigt wurden, andererseits aber die hämatopoetischen Organe noch insuffizient für die Neuproduktion waren. Wir konnten damals mit dem Eintritte der Sanation auch die Granulavermehrung in den Zellen deutlich verfolgen und glaubten konstatieren zu können, daß dieselbe ein rascheres Tempo einhält als die Rückkehr der Kernbeschaffenheit zur Norm. Mit unserer Annahme von der funktionellen Produktion der Antistoffe gegen das Tuberkulin und deren Deponierung in den Zellgranulis der Neutrophilen läßt sich wohl aber vereinbaren, daß auch die von Haus aus jugendlicheren Zellen (wesentlich Klasse 1 und 2), wenn nur solche in einem Blutbilde zur Verfügung stehen (also bei geschädigtem Blutbilde), sich diese Funktion mit der Zeit mehr oder weniger aneignen; diese besitzen ja doch immerhin Granula in reichlicher Menge. Es wird also, anders ausgedrückt, auch trotz eines geschädigten Blutlebens eine aktive, allerdings dann um so vorsichtiger auszuführende Immunisierung durchführbar sein, ohne daß sich das Blutbild zu ändern braucht, d. h. wenn andere Faktoren seine Besserung nicht zulassen. Diese Verhältnisse fanden wir in der Tat in unseren fieberlosen Tuberkulinfällen gegeben, bei denen mit der Durchführung der Tuberkulinkur sich eine steigende Tuberkulinunempfindlichkeit entwickelte, das Blutbild aber fast unverändert blieb. Im Durchschnitte standen in diesen Fällen die Leukocytenzahlen höher, so daß wir darin einen quantitativen Ausgleich des Defektes bis zu einem gewissen Grade erblicken können.

[1]) Ztschr. f. klin. Med. (erscheint erst); siehe auch Münch. med. Wchschr. 1904, Nr. 45.

Wenn unsere Anschauung von dieser wichtigen Funktion der Zellen — im Grunde müssen wir ja doch bei allen Erklärungsversuchen biologischer Probleme notgedrungen auf die Zellen rekurrieren — richtig ist, so können wir uns auch vorstellen, daß dieselbe eine vererbbare Eigenschaft darstellt wie so viele andere Zellqualitäten. Wir haben es dann mit disponierten und hereditär belasteten Individuen zu tun, wenn eine Funktionsschwäche von Haus aus besteht, und wir verstehen auch bis zu einem gewissen Grade, warum gerade in diesen Fällen es so schwer hält, die Disposition zu beseitigen oder eine einmal bei solchen Individuen ausgebrochene Tuberkulose zu heilen. Im Durchschnitte dürfen wir daher auf Grund derartiger Überlegungen mehr Aussicht auf Erfolg wachrufen bei Phthisikern, denen die Disposition und Belastung fehlt und die die Erkrankung auf irgendeine Weise im späteren Leben acquiriert haben. Damit stimmt wohl auch das Resultat unserer praktischen Erfahrungen auf dem Gebiete der Phthiseotherapie im allgemeinen überein.

Wir haben oben in dem Literaturauszuge gesehen, daß im allgemeinen Rekonvaleszenten und anderweitig Erkrankte in einem besonders hohen Prozentsatze die positive Tuberkulinreaktion aufweisen. Es bietet sich keine Schwierigkeit auch für die Erklärung dieser Erscheinungen, denn wir haben ausführlich in unseren vorausgegangenen Arbeiten gezeigt, daß es sich bei den meisten Krankheiten gerade um eine größere oder geringere Schädigung der neutrophilen Zellen handelt, die auch in der Rekonvaleszenz noch andauern kann. Zum Nachweise des Zusammenhanges wäre auch hier in jedem Einzelfalle eine Blutuntersuchung zu verlangen. Es wird darauf ankommen, ob wir es in diesen Fällen mit einer Hypo- oder Hypercytose zu tun haben und wie sich das neutrophile Blutbild dabei verhält.

Wir haben nun nur noch die Reaktionen zu besprechen, die bei manifest und fieberhaft Tuberkulösen mit Tuberkulin erzielt werden bezw. wurden, denn die große Masse der hierher zählenden Injektionen fällt in die hinter uns liegende Zeit, als man nach der Entdeckung und Anpreisung des Tuberkulins als Heilmittel dasselbe bei allen Stadien der Tuberkulose bis hinauf zu den allerschwersten anwandte und in so großen Dosen, wie man sie selbst bei ganz Gesunden nicht ungestraft, d. h. ohne Reaktion zur Anwendung bringen dürfte. Die Folgen waren die bekannten stürmischen Reaktionen, die an Intensität ihres Gleichen suchten und die wohl manchen Patienten an den Rand des Grabes und auch in das Grab brachten. Wir haben oben (p. 46) auseinandergesetzt, unter welchen Umständen wir selbst entgegen unserer Absicht mehrere ebenfalls schwere Reaktionen beobachten konnten und wie außerordentlich in dem einen hämatologisch untersuchten Falle das neutrophile Blutleben noch nach 24 Stunden sich geschädigt zeigte, obwohl es notabene kurz vor Ausführung der Injektion und auch noch früher und dann später in einem völlig normalen Gleichgewichtszustande bei der Blutuntersuchung angetroffen worden war.

Wenn wir unsere 32 fieberhaften Tuberkulosefälle auf ihr Blutbild betrachten, so finden wir darunter keinen einzigen, in dem dasselbe nicht schwerer oder selbst allerschwerst geschädigt gewesen wäre; daß bei diesen eine weitere Inanspruchnahme der Zellen durch eine Tuberkulininjektion und in so

umfangreichen Dimensionen, wie sie größere Tuberkulindosen involvieren, von den allerschwersten Folgen für das Blutleben und Allgemeinbefinden gefolgt sein mußte, weswegen auch seinerzeit die schweren und lebensgefährlichen Reaktionen auftraten, liegt nach dem Ausgeführten so klar zutage, daß eine weitere Auseinandersetzung überflüssig erscheinen dürfte. Wir brauchen auch deswegen nicht weiter darauf einzugehen, weil den Tuberkulininjektionen in dieser Beziehung heutzutage jede praktische Bedeutung abgeht. Denn es handelt sich hier um diejenigen Fälle, für die jetzt eine strikte Kontraindikation bezüglich der Anwendung des Tuberkulins sowohl zu diagnostischen als therapeutischen Zwecken aufgestellt ist.

Für die durch das Tuberkulin unter den Neutrophilen hervorgerufene lebhafte Bewegung kommt aber außer seiner direkten Wirkung in der Säftemasse ein weiterer Faktor hinzu, der in der lokalen Reaktion besteht, die mit der Einspritzung des Tuberkulins in der Umgebung und in den erkrankten tuberkulösen Herden selbst ausgelöst wird. Je nach dem Umfange dieser erkrankten Partien wird auch der Verbrauch von neutrophilen Zellen hier ein mehr oder minder bedeutender sein; dieser Umstand macht es auch leichter verständlich, daß bei Tuberkulösen mit weiter Ausbreitung des Prozesses schon kleinste Dosen relativ schwere Reaktionen setzen, die um so leichter eintreten werden, je stärker bereits das neutrophile Blutleben durch den an und für sich tagtäglich von dem Körper zu machenden Aufwand schon mitgenommen ist. Bezüglich dieses tagtäglichen Aufwandes können wir Anhaltspunkte aus den Blutbefunden unserer Fälle im II. Abschnitte gewinnen. Es machen sich diese besonders an den fortgeschrittenen Fällen mit fieberhaftem und fieberfreiem Verlaufe bemerklich. Es ist gewiß kein auffälliges Resultat, daß sich die Leukocytenzahl bei ersteren durchschnittlich nicht so weit über die Norm erhebt (s. bes. die Fälle 1—5, 19, 20, 21 23, 29) wie bei den fieberfreien (s. bes. die Fälle 6, 7, 8, 9, 11, 13, 14), während bei beiden meist das gleiche, schwer geschädigte Blutbild besteht. Im besonderen sei vor allem auf unsere ausführlicher beschriebenen, beide rasch zum Tode führenden Fälle 5 und 29 verwiesen, die es infolge des schweren Verlaufes vielfach gar nur zu leukopenischen oder normalen Leukocytengesamtzahlen brachten. Eine andere Auffassung ist wohl dafür kaum möglich als die, daß es bei vielen schweren fieberhaften Fällen infolge der vielen mächtigen, Leukocyten absorbierenden Faktoren (Bekämpfung der Proteïne und Toxine der Tuberkelbazillen, lokaler Bedarf für die Prozesse auf der Lunge [inkl. für den Auswurf], Bedarf für die Bekämpfung der Mischinfektion) zu einem bedeutenderen Aufschwunge der Gesamtleukocytenzahl nicht kommen kann. Genau wie bei unseren Beobachtungen an den anderen menschlichen Infektionskrankheiten liegt also auch bei der Lungentuberkulose der Fall vor, daß ein schwer geschädigtes Blutbild und eine gleichzeitige niedrige Leukocytenzahl einen schweren Fall in bezug auf die den Leukocyten zukommende Arbeit verrät; der weitere Verlauf muß in jedem Falle entscheiden, ob sie ihr gewachsen sind.

Wenn die fieberfreien, deswegen vielfach aber noch lange nicht leichteren Fälle des III. Stadiums durch die Bank höhere leukocytotische Zahlen aufweisen, so mag dies wohl darin begründet sein, daß eine Reihe der obigen

Faktoren bei ihnen in Wegfall kommen. Darunter würden natürlich gerade die obenan stehen, die erfahrungsgemäß in der Hauptsache die Ursache des Fiebers sind; es sind dies wohl meist die mit der Resorption von Stoffen bakterieller Abstammung (siehe oben) verknüpften Vorgänge. Die übrigbleibenden Faktoren (im wesentlichen also wohl nur der Bedarf für die lokalen Prozesse und das Sputum) sind zwar ebenso, wie wir es auch anderweitig z. B. in einem fieberfreien Falle chronischer Osteomyelitis mit profusester rahmartiger Eiterabsonderung (Monographie p. 119) oder in einem Falle mit schwerstem Dekubitus ohne Fieber (Monographie p. 119) gesehen haben, imstande, eine schwere Schädigung des Blutbildes zu erzeugen, aber es kommt, zum Zeichen, daß der Bedarf nicht zu übermäßig ist, wenigstens zu einer mehr oder weniger starken Leukocytenanzahlvermehrung. In diesen Fällen findet man nun auch gelegentlich, daß etwas höhere Tuberkulindosen bewältigt werden können, daß also eine gewisse Autotuberkulinisation, eine partielle Immunität gegen das Tuberkulin besteht. Die Erfahrung hat bereits gelehrt, auch bei diesen Fällen Tuberkulinkuren einzuleiten. Wir selbst haben oben eine Reihe von hierhergehörigen Beispielen durchgeführt und waren überrascht, konstatieren zu müssen, daß bei ihnen die Durchführung der Kur unerwartet glatt bis zum Ende (meist nur zu Beginn der Kur Reaktion) möglich war. Nach unseren Anschauungen über die funktionellen Leistungen der Leukocyten auf p. 84 glauben wir zugleich mit Hinblick auf die in diesen Fällen (37, 38, 39) durchschnittlich doch etwas höheren Leukocytenwerte der Erklärung dieses Verhaltens einigen Vorschub geleistet zu haben.

Wie eingangs dieses Abschnittes erwähnt wurde, hat man in letzter Zeit die diagnostische Bedeutung des Tuberkulins auch in der Weise verwendet, daß man nach einer durchgeführten Kur die Diagnose „Heilung" von dem negativen Ausfall einer neuerlichen Tuberkulininjektion abhängig gemacht hat. Unsere Blutstudien lehren, daß dieser Modus procedendi nicht statthaft ist; denn wie aus unseren Fällen (37, 38, 39) hervorgeht, konnte bei diesen eine Tuberkulinfestigkeit bis zu 0,1 leicht erzeugt werden, ohne daß dabei die gewaltige Schädigung des neutrophilen Blutlebens eine besondere Änderuug erfahren hätte. Es scheint mir darum eine praktisch viel wichtigere Forderung in bezug auf die Prüfung des Kurresultates die zu sein, daß nur ein Tuberkulöser mit einem in jeder Richtung völlig normalen Blutbefund auch als wirklich geheilt bezeichnet werden darf.

b) Zur therapeutischen Bedeutung des Tuberkulins und damit zusammenhängende Fragen.

Der Begeisterung, mit der das alte Tuberkulin seinerzeit von der Ärztewelt aus den Händen R. Kochs zur Behandlung der Lungentuberkulose entgegengenommen wurde, folgte sehr bald die Ernüchterung. Das verurteilende Votum des Kongresses für innere Medizin im Jahre 1890—91 setzte der ersten Epoche der Tuberkulinbehandlung ein jähes Ende.

Die Verwendung des Tuberkulins zu therapeutischen Zwecken ist dadurch allgemein in der Medizin diskreditiert worden (Tuberkulosekongreß 1901 in London)

daß 1. das Tuberkulin in ungeeigneten Fällen angewendet wurde, 2. die verabreichten Dosen zu hoch gegriffen waren, 3. man nicht erst nach Konstatierung normaler Temperatur noch mindestens 24 Stunden mit der Ausführung der Einspritzung gewartet hat, 4. Ärzte und Publikum bald großes Mißtrauen gegen die Behandlung gezeigt haben.

Erst in den letzten Jahren beginnt das Tuberkulin sich wieder Schritt für Schritt wenigstens einen Teil der verlorenen Position als Mittel zur Behandlung der Lungentuberkulose zu erobern und es hat schon recht viele Freunde, die fest zu ihm halten, gewonnen.

Wir haben aber heutzutage eine neue Tuberkulinkur, deren Vorschriften ganz anders lauten wie die der ersten Epoche.

Turban,[1]) Petruschky,[2]) Weiker,[3]) S. v. Ruck,[4]) Moeller u. Kaiserling,[5]) Götsch,[6]) Römisch,[7]) Würtzen,[8]) Brown[9]) u. a. sind auf Grund mehr oder weniger ausgedehnter Erfahrungen zur warmen Empfehlung der Tuberkulinkur gelangt. A. Moeller[10]) berichtet über die Behandlung mit Tuberkulin in Belzig dahin, daß durch die mit Tuberkulin kombinierte Anstaltsbehandlung 30,1 % Heilungen, durch das hygienisch-diätetische Verfahren allein dagegen nur 11 % Heilungen erzielt wurden. Im speziellen sei hier die in allerletzter Zeit erschienene ausführliche Arbeit von Löwenstein und Rappoport (l. c. p. 77) erwähnt, ebenfalls aus der Lungenheilstätte zu Belzig, die beweisen, daß die isopathische Therapie der Lungentuberkulose von den jetzt zu Gebote stehenden Mitteln die größte Berechtigung hat. Auch auf den letzten Tuberkulosekongressen kommt die Neigung für die Tuberkulinanwendung immer mehr zum Durchbruch. Erst kürzlich (25. und 26. XI. 04) ging dies wieder aus den Verhandlungen der Versammlung von Tuberkuloseärzten in Berlin sehr deutlich hervor. Es wurde dort über zahlreiche günstige Heilerfolge im I. und auch im II. Stadium berichtet.

Eine Tuberkulinkur nach dem sehr vorsichtigen Götschchen Verfahren dauert im Mittel 143 Tage (bis 791 Tage); Götsch begann seine Kur mit der Injektion von 0,00001 Tuberkulin und schritt unter möglichster Vermeidung jeder Reaktion (davon ist die Kurdauer abhängig) unter entsprechender Steigerung bis hinauf zu den Dosen von 1,0 ccm. Wurde 0,00001 Tuberkulin nicht vertragen, so machte er eine Vorkur mit Tuberkulin TR (0,001 davon wird dann gewöhnlich vertragen) und ging, wenn 0,1 mg TR erreicht war, zu 0,0001 bezw. 0,001 altes Tuberkulin über. Mit Tuberkulin TR allein (obwohl er bis

[1]) Turban, Beiträge zur Kenntnis der Lungentuberkulose. Bergmann, Wiesbaden 1899.
[2]) Petruschky, Der gegenwärtige Stand der Tuberkulinbehandlung 1900.
[3]) Weiker, Über Heilstätten- und Tuberkulinbehandlung. Leineweber, Leipzig 1901.
[4]) S. v. Ruck, The use of Tuberculin in Medecine. The therapeutic Gazette, May 1902.
[5]) Moeller u. Kayserling, Ztschr. f. Tuberkulose etc. Bd. 3, Heft 4.
[6]) Götsch, Über die Behandlung der Lungentuberkulose mit Tuberkulin. Dtsch. med. Wchschr. 1901, Nr. 25.
[7]) Römisch, Über Erfolge mit Tuberkulinbehandlung nach Götschschem Verfahren. Münch. med. Wchschr. 1902, Nr. 46.
[8]) Würtzen, Essai de traiter par la tuberculine la tuberculose pulmonaire. Tuberculosis 1904, No. 2, p. 53. (Nach Götschschem Verfahren. Der Verf.)
[9]) Brown, Bericht über die mit Tuberkulin behandelten Fälle von Lungenschwindsucht im Adirondack Cottage-Sanatorium. Ztschr. f. Tuberkulose etc. 1904, Bd. 6, Heft 4.
[10]) S. Referat in Tuberculosis 1904, No. 7, p. 298.

zu 20 mg in einzelnen Fällen ging) hat er nie die Tuberkelbazillen weggebracht, wohl aber dann, wenn er eine Kur mit altem Tuberkulin anschloß. Götsch behandelte nur fieberfreie Fälle, bei denen es noch zu keinem ausgedehnteren Zerfalle von Lungengewebe gekommen war, bei denen daher möglicherweise in der gleichen Zeit auch ohne die Tuberkulinkur gleich günstige Resultate erzielt worden wären.

Römisch (l. c.) hat darum neben den leichten Fällen, die er mit gleich günstigem Erfolge wie Götsch behandelte, auch schwere Fälle injiziert; Fälle, bei denen schon alles andere versucht war. Er begann seine Kur mit $^1/_{500}$ mg TR und stieg bis 0,1 mg TR; von da ab fand Übergang zum alten Tuberkulin statt, das bis 1,0 gesteigert und mehrmals injiziert wurde. Römisch empfiehlt auf Grund seiner Erfahrungen die Kur auch für diejenigen fortgeschrittenen Fälle, die trotz Durchführung der hygienisch-diätetischen Heilmethode unter günstigen Verhältnissen seit langer Zeit keinen Fortschritt mehr zeigen, unter der Voraussetzung, daß die Kranken fieberfrei, nicht hochgradig nervös sind, und daß bei ihnen die Veränderungen auf den Lungen noch nicht so ausgedehnt und tiefgreifend sind, daß infolge einer Reaktion ein weitgehender Gewebszerfall Gefahr bringen kann. Besonders gut geeignet sind Kranke, bei denen durch die vorausgehende Behandlung eine teilweise Vernarbung schon eingetreten ist. Moeller und Kayserling[1]) heben hervor, daß für die Eignung zur Tuberkulinkur der Lungenbefund allein nicht maßgebend ist, und daß Allgemeinbefund und Konstitution als gleichwertige Faktoren mit zu berücksichtigen sind. Die Autoren haben zunächst in denjenigen Fällen das Tuberkulin therapeutisch verwendet, in denen durch das hygienisch-diätetische Verfahren allein nicht das höchste Maß des erreichbar erscheinenden Erfolges zu erzielen war.

Löwenstein und Rappoport (l. c. p. 77) (Immunisierungstechnik mit den Modifikationen von Götsch, Moeller und Petruschky; Injektionen in Intervallen von 3—4 Tagen; wenn Reaktion, Warten mit der nächsten Injektion bis zu einer Woche, keine Steigerung der Dosis; Beginn mit $^1/_{10}$ mg, unter Berücksichtigung der Zahl und Schwere der Reaktionen Steigerung bis auf 1000 mg), die jüngst sehr günstige Resultate über die Behandlung mit Alttuberkulin aus der Heilstätte zu Belzig (A. Moeller) veröffentlichten, erklären den auffälligen Befund, daß im natürlichen Verlauf der Tuberkulose keine Immunität sich entwickelt, damit, daß in ihrem Verlaufe jene Steigerung der Reize fehlt, die zur Erzielung der Immunität notwendig ist, so daß das Studium der Überempfindlichkeit (siehe oben p. 77) stationär wird, während dasselbe bei den mit Tuberkulin Behandelten nur einen gewissen Zeitraum umfaßt. Der Grad der Immunität wird durch die letzte ohne Reaktion vertragene Dosis ausgedrückt. Es kann auch Immunität ohne Fieberbewegung eintreten, andererseits hinterlassen wiederholte Fieberreaktionen keine Immunität. Es ist erwiesen, daß die einschleichende Behandlung die richtige ist. Bei Schwerkranken ist zur Erzielung einer Immunität eine längere Zeit der Behandlung und eine größere Anzahl von Injektionen erforderlich, doch muß man sich davor hüten,

[1]) Siehe p. 79.

die gleiche Minimaldosis fortwährend zu verabreichen, vielmehr kann man, sobald das Stadium der Überempfindlichkeit stationär zu werden droht, einen „ictus immunisatorius" setzen. Die Tuberkulinreaktion beruht auf der Überempfindlichkeit des tuberkulösen Organismus, letzterer ist aber nur ein Spezialfall des Gesetzes „der Bahnung eines Reizes".

Diffiziler dürfte die Ausführung der Tuberkulinkur, die selbst in ihrer vorsichtigen Form für den ausführenden Arzt noch genug Aufregung und Sorge in sich bergen wird, nach dem Vorschlage von Petruschky (Leipzig, Leineweber 1900) sein, der die Erzeugung einer Lokalreaktion als notwendig zur Erzielung eines Erfolges bezeichnet. Da das Tuberkulin wie kein anderes Mittel eine lokale Hyperämie aller erkrankten Teile setzt, so rät er, sich notwendig zur Erzielung eines Erfolges an der Grenze der Dosis zu halten, deren Überschreitung Allgemeinreaktion bedingen würde.

Die Wichtigkeit der lokalen Reaktion wird heutzutage allgemein betont und anerkannt.

Petruschky schlug fernerhin bekanntlich vor, 3—4 Monate nach einer Tuberkulinkur abermals eine solche zu unternehmen, und er berichtete von Erfolgen, die er mit einer solchen Etappenbehandlung (durch mehrere Jahre) zu verzeichnen hatte.

Die Etappenbehandlung scheint ebenfalls bei der Tuberkulosebehandlung Eingang gefunden zu haben und dürfte fernerhin einen für die praktische Durchführung der Tuberkulinbehandlung wichtigen Gesichtspunkt ausmachen.

Auch R. Koch empfahl unter anderem diese Intervallärkur bei der Behandlung mit altem Tuberkulin (auf dem Tuberkulosekongreß zu London 1901). Es sei hier eingeschoben, daß R. Koch[1]) für die von ihm später empfohlene Kur mit aufgeschlossenen Tuberkelbazillen (TR + TO ungetrennt) in dem Fieber keine Kontraindikation mehr erblickt. Er hält diese Art der immunisierenden Behandlung auch für Lungenheilstätten geeignet, die immer einen gewissen Prozentsatz vorgeschrittener Fälle hätten. Er glaubt, daß für diejenigen Fälle seine Methode am Platze ist, wo die Leistungsfähigkeit der anderen aufhört.

Abgesehen von dem Kochschen Tuberkulin befinden sich noch eine ganze Reihe anderer Tuberkuline in den Händen der Ärzte (z. B. das Tuberculinum Denys, das Tuberculinum Maréchals, das Tuberkulin aus Bern). Die Ansichten über den Wert dieser und anderer Tuberkuline sind wohl noch nicht ganz geklärt.

Nur die Anwendung des Perlsuchttuberkulins durch Spengler[2]) sei besonders hervorgehoben. Spengler hat, wie Koch und v. Behring mit menschlichen Tuberkelbazillen gegen Perlsucht am Tiere immunisiert haben, dasselbe Experiment nur in umgekehrter Weise und zwar mit dem Perlsucht-Tuberkulin am Menschen gemacht (Gift-Jennerisation). Statt in 160 Tagen, wie durchschnittlich beim alten Jenner-Tuberkulin, heilt Spengler auf diese Weise initiale Tuberkulosen und Phthisen, die ohne Etappenbehandlung heilbar waren,

[1]) R. Koch, Über die Agglutination der Tuberkelbazillen und über die Verwertung dieser Agglutination. Dtsch. med. Wchschr. 1901, Nr. 48.

[2]) E. Spengler, Ein neues immunisierendes Heilverfahren der Lungenschwindsucht mit Tuberkulin. Dtsch. med. Wchschr. 1904, Nr. 31.

in 60—80 Tagen, fieberfreie kavernöse Fälle in 3—4 Monaten, solche mit dickwandigen, aus mechanischen Gründen schwer abschließbare Kavernen mit Perlsuchttuberkulin-Etappenbehandlung; bei den fiebernden Formen zieht sich die Heilungszeit in die Länge ($^1/_2$ Jahr und mehr). Immerhin heilt auch der größte Teil der früher für unheilbar geltenden Erkrankungen. Unheilbar sind nach Spengler nur die akutesten Phthisen und die in extremis sich befindlichen. Die Perlsuchtgifte sind nach Spengler dem tuberkulösen Menschen gegenüber weniger toxisch, bedeutend weniger als die Tuberkuline menschlicher Tuberkelbazillen. Sie übertreffen als Immunisations- und Heilstoffe die letzteren aber bei weitem. Schon die ersten kleinen Dosen Perlsuchttuberkulin erzeugen einen hohen Grad von Grundimmunität, wenn sich mit diesen Initialmengen starke Lokalreaktionen einstellen. Auch perkutane Applikation (Einreibung) ist möglich.

Man[1]) hat auch die Inhalation verwendet zur Einverleibung des Tuberkulins (Koch) (wie auch anderer Mittel) mit Hilfe des Bullingschen Inhalationsapparates und im Wesen Übereinstimmung mit der Tuberkulininjektion gefunden.

Unter den antitoxisch wirkenden Mitteln ist das Maraglianosche Heilserum schon länger bekannt. Nach Maragliano wird das klinische Bild der Tuberkulose durch eine Toxinämie (durch Stoffwechselprodukte der Tuberkelbazillen) bedingt. Das unveränderte Blut, der Glyzerinauszug aus demselben, das Blutserum und aus dem Harn erhältliche Niederschläge üben nach Maragliano auf die gesunden und tuberkulösen Versuchstiere toxische Wirkungen aus, die dem Bilde der Tuberkulinimpfung entsprechen. Auch die eigentümliche Degeneration und die käsigen Prozesse sind nach Maragliano durch Toxinwirkung bedingt. Sein Serum soll nun die Tuberkulosetoxine neutralisieren. Daß die Wirkung nach Einverleibung oft nicht in gewünschter Weise eintritt, liegt nach seiner Ansicht an der Mischinfektion, deren Erkennung klinisch nicht möglich sei.

Beim Kapitel der Mischinfektion einmal angelangt, könnten wir gleich wieder mit neuen Heilseris aufwarten, die von verschiedenen Autoren zur ausschließlichen Bekämpfung dieser empfohlen werden. Wir müssen jedoch hier darauf verzichten, in eine nähere Besprechung derselben einzutreten.

Von den allerneuesten Antituberkuloseseris wäre noch das Marmoreksche und das kürzlich von Friedmann in Aussicht gestellte zu erwähnen. Da es sich in unserer Arbeit mehr um die aktive Immunisierungsmethodik handelt, müssen wir auch bezüglich dieser uns jeden ausführlichen Eingehens enthalten. Wir weisen nur im allgemeinen darauf hin, daß die Einwirkung der antitoxisch wirkenden Sera auf die Leukocyten ein besonderes Stadium erfordern muß; wir haben ganz andere Resultate in den wenigen von uns bereits aufgeführten Versuchen erhalten als bei den Injektionen von Tuberkulin. Es ist bei der ganz divergenten Natur beider Immunisierungsmethoden eigentlich auch gar nicht anders zu erwarten gewesen. Denn es muß ein ganz anderer Vorgang im Körper sein, wenn der aktiv zu immunisierende Organismus selbst das belebte oder unbelebte Gift zu verarbeiten und so lange zu bekämpfen hat, bis genügend Schutzkörper im Blute zirkulieren, als wenn das bereits von

[1]) a) L. v. Schrötter, Tuberculosis 1903, Nr. 5. — b) E. Kapralik und H. v. Schrötter, Wien. klin. Wchschr. 1904, Nr. 22.

einem anderen zweiten Organismus in einem solchen Kampfe produzierte Schutzmaterial in Form eines Heilserums fertig einverleibt wird. Es wird sich also mit Bezug auf die Tuberkulose fragen, ob die behauptete einfache Neutralisierung der von den Bazillen produzierten Giftstoffe auch von einer mit Hilfe unserer Untersuchungsmethode für das Auge konstatierbaren günstigen Beeinflussung der Zusammensetzung der Leukocyten gefolgt ist, wie lange eine auf solchem Wege eintretende Entlastung der Leukocyten anhält, und wie oft infolgedessen rationell bei den einzelnen Krankheiten die Injektion und in welcher Stärke sie zu erneuern ist! Wir erwarten für den Fall, daß den Leukocyten durch die Wirkung des Heilserums ein Teil des Kampfes gegen die Giftstoffe abgenommen wird, sogar eine morphologisch verfolgbare Besserung ihres Blutbildes, wenn auch nur für kürzere Zeit. Mit Hilfe der auf diese Weise freigewordenen Hilfskräfte dürfte dann der Körper ein leichteres Feld in dem ihm aufgedrungenen Kampfe haben.

Wenn es sich bei der Einverleibung der Heilsera nur um einen rein chemischen Neutralisationsprozeß handelt, darf also zum allerwenigsten keine morphologische Verschlimmerung des Blutbildes im Sinne einer stärkeren Inanspruchnahme eintreten. So haben wir nach der Einspritzung von Tetanusheilserum in größten Dosen beim Menschen, sowie nach intravenöser Injektion von Diphtherie- und Tetanusheilserum beim Kaninchen an den neutrophilen bezw. eosinophilen Zellen so gut wie keine Veränderung ihrer Zellordnung gegenüber dem Verhalten vor den Injektionen aufgefunden; beim Tetanus liegen außerdem besondere Verhältnisse vor. Der geringe Grad von Reaktion, den wir in unseren beiden Tierversuchen an dessen Eosinophilen konstatierten, konnte schließlich auch von den mit jedem Heilserum naturgemäß gleichzeitig einverleibten Eiweißkörpern herrühren.

Anhangsweise sei hier erwähnt, daß man neuerdings, ähnlich wie man es mit dem Tuberkulin versucht hat[1]) (Freymuth jr. gab das Tuberkulin R in keratinierten Pillen innerlich, unter Umständen mit demselben Erfolge wie subkutan), auch ein Hämantitoxinpräparat innerlich verabreicht (Figari,[2]) Ricci[3]), Niccolini[4]), das eben das Maraglianosche Serum (aus dem Blut hochimmunisierter Tiere) zur Grundlage hat. Es ist ein angenehm schmeckendes Präparat (mit aromatischen Substanzen, Hämoglobin- und Glyzerinzusatz), das zur Anwendung in allen Fällen, wo die subkutane Einverleibung des Tuberkuloseheilserums verweigert wird, aber auch bei Prophylaktikern und dann bei Tuberkulösen selbst empfohlen wird. Es führt jedenfalls zu einer Besserung des Allgemeinbefindens. Figari hat unter Maraglianos Leitung nachgewiesen,

[1]) Freymuth jr., Über allgemeine Erfahrungen bei der Tuberkulinanwendung am lungentuberkulösen Menschen. 76. Vers. Dtsch. Naturf. u. Ärzte zu Breslau 1904. Ref. in Münch. med. Wchschr. 1904, Nr. 40, p. 1805.

[2]) Figari, Hämantitoxinpräparat zur Behandlung und zur Prophylaxe gegen Tuberkulose. Gazetta degli osped. 1904, No. 10; Ref. Münch. med. Wchschr. 1904, Nr. 50, p. 2246.

— Figari, Über Behandlung mit Tuberkuloseantitoxinen durch die Verdauungsorgane. Rif. med. 1904, No. 25; Ref. in Münch. med. Wchschr. 1904, Nr. 21, p. 939.

[3]) Ricci, Über Hämantitoxin bei der Behandlung der Tuberkulose. Gazetta degli osped. 1904, No. 94; Ref. in Münch. med. Wchschr. 1904, Nr. 50, p. 2246.

[4]) Niccolini, Hämantitoxin bei der Behandlung der Lungentuberkulose. Gazetta degli ospedali 1904, No. 124.

daß antituberkulöse Stoffe, i. e. Antitoxine und Antikörper, auch auf dem Wege durch die Verdauungsorgane ins Blut gelangen.

Die Einspritzungen von Tuberkulin, die uns hier ausschließlich beschäftigen, werden im Gegensatze zu der passiven Immunisierung durch Heilsera in der Absicht gemacht, um eine aktive Immunisierung herbeizuführen; man bezweckt durch die Einspritzung die Bildung von Gegenstoffen, die die Toxine neutralisieren und die Vitalität der Bakterien vernichten. Dies ist aber unserer Ansicht nach überhaupt der Inhalt der Gesamttuberkulosetherapie, die wir heutzutage zu so hoher Entwickelung emporgeblüht sehen. Bei allen unseren Bemühungen, die teils auf hygienisch-diätetischem, teils auf medikamentösem und anderem Gebiete gelegen sind, kann es sich ebenfalls nur um einen Prozeß handeln, den der Körper mit eigenen Mitteln inszeniert und dessen letzte Wirkung darin gesucht werden muß, die Lebensfähigkeit der organischen Zellen so zu erhöhen, daß sie zur Erfüllung obiger Aufgaben befähigt werden. Nur so ist eine Sklerosierung bezw. Verödung und Abschließung der Tuberkeln zu erzielen, damit die Resorption der tuberkulösen Proteïne und Toxine unmöglich wird. Unsere Untersuchungsmethode befähigt uns nun, was bis jetzt nicht möglich war, wenigstens an einem Teile der Zellen des Körpers, und zwar gerade an der anerkannt allerwichtigsten Zellklasse, an den Neutrophilen, unter dem Mikroskop morphologisch, von Injektion zu Injektion, bezw. auch im Verlaufe jeder anderweitigen Behandlung, die im günstigen Falle fortschreitende Kräftigung ihrer Lebensfähigkeit zu verfolgen. Sie geht wohl Hand in Hand mit einer sich steigernden Assimilationsfähigkeit, einer erhöhten Ernährung, einer sich vermehrenden Widerstandsfähigkeit.

Es besteht hier im Wesen durchaus kein Unterschied zwischen der Tuberkulose und den übrigen Infektionskrankheiten. Im Falle der Besserung oder der Heilung haben wir dort denselben Vorgang, nur meist in einem viel rascheren Tempo an den Zellen sich abspielen sehen, und wie bei fast allen anderen Infektionskrankheiten mit dem Eintritte des Todes ein Leukocytensturz verbunden ist, so wurde auch von uns bei der Tuberkulose die bis zum Eintritte des Todes progressive Verwüstung unter den neutrophilen Leukocyten konstatiert. Es liegt darin ein neuer Beweis dafür, wie allgemein und wichtig das Gesetz ist, dem die neutrophilen Blutzellen bald mehr, bald minder stark gehorchen, wie entscheidend ihre Arbeitsleistung bei den allermeisten Infektionskrankheiten in die Wagschale fällt, und wie wichtig infolgedessen auch die Schlüsse sein müssen, die auf Grund der an ihnen zu beobachtenden, mit der Sanation oder Nichtsanation kausal verbundenen morphologischen Vorgänge prognostisch und therapeutisch gezogen werden können.

Während wir bei den meisten übrigen Infektionskrankheiten mit dem Einzuge des Giftes die maximale Schädigung der neutrophilen Zellen sofort erreicht oder sehr bald darnach erreicht sehen, ist es bei der Tuberkulose der Lungen anders. Bei den Initialfällen, bei denen nur kleine Krankheitsherde vorhanden sind, bei denen infolgedessen die Proteïn- und Toxinwirkung noch eine unbedeutende ist, ist auch an den neutrophilen Zellen nur eine unbedeutende Schädigung zu verzeichnen; ein ähnliches Verhältnis trifft dann nur noch nach

unseren Befunden bei den leichteren chronischen Fällen ohne alles Fieber zu. Ist bei einem solchen Falle ein derartiger Blutbefund zu erheben, so sind wir alsdann auch berechtigt, darin ein günstiges Zeichen sowohl in bezug auf die Prognose als in bezug auf die einzuleitende Therapie zu erblicken. Vergl. hierzu unsere Bemerkungen auf p. 39 zu dem Fall 24, in dem uns die Voraussage eines schweren Verlaufes bei anscheinend äußerst leichtem Lungenbefund allein auf Grund des Blutbefundes möglich war.

Je gesünder das Blutleben noch ist, desto besser werden die Chancen für die Ausheilung der Krankheit sich stellen. Man wird die Patienten nur unter die günstigsten äußeren Verhältnisse zu bringen brauchen, und die Zellen werden ihre Aufgabe von selbst zu einem erfolgreichen Ende führen können. Gerade die zitierten Fälle sind es nun auffallenderweise, die auch für die Sanatoriumsbehandlung bekanntlich in besonderem Grad auf Grund der Erfahrung in Anspruch genommen, und die in der Tat auch dort mit den allerbesten Erfolgen behandelt werden.

Man könnte überhaupt daran denken, in der Untersuchung des Blutes einen Maßstab für die Erwartungen zu gewinnen, die nach der gegebenen Sachlage an und für sich an eine hygienisch-diätetische und anderweitige Kur gestellt werden können, sowie darüber, in welcher Weise die Ausführung der Kur zu leiten ist.

Man kann sich wohl vorstellen, daß bei einem noch fast völlig unbeschädigten Blutleben die mit Ausführung der Kur verbundenen Anforderungen an den Organismus mit weniger Vorsicht und mit mehr Energie durchgeführt werden können, daß alle Heilfaktoren sofort in drastischerer Form zur Anwendung gelangen können als bei einem bereits mehr oder weniger geschädigten und darum empfindlicheren, weniger widerstandsfähigem Blutleben.

Alles, was wir im vorstehenden mehr im allgemeinen ausgesprochen haben, gilt im speziellen bei denselben Fällen für ihre Behandlung mit Tuberkulin, denn gerade bei der Tuberkulinkur handelt es sich um besondere Anforderungen an die Leistungsfähigkeit der neutrophilen Zellen. Auch hier stimmen die Erfahrungen in der Praxis mit unseren auf hämatologischem Wege erhaltenen Schlußfolgerungen bereits überein, denn die gleichen Fälle vertragen auch eine Tuberkulinkur am besten und mit günstigstem Erfolge.

Auf die Möglichkeit, daß auch Prophylaktiker und Belastete unter Umständen wichtige Aufschlüsse aus ihrem Blutleben erhalten können, sei nur nebenbei verwiesen.

Wir erblicken das Wesen der Tuberkulineinverleibung im Körper in bezug auf die neutrophilen Leukocyten darin, daß die injizierten Giftmengen eine größere oder geringere Anzahl von Zellen — je nach der injizierten Menge — vernichten oder anders ausgedrückt, daß zur Beschaffung der Antistoffe eine entsprechende Anzahl von Zellen benötigt und verbraucht wird, und daß diesem Verbrauch wieder ein entsprechend mehr oder wenig stürmischer Ersatz von Zellen (Leukocytenvermehrung) auf dem Fuße folgt. Je intensiver die jedesmalige Einwirkung einer Tuberkulindosis auf die Blutzellen war, desto länger muß aus leicht ersichtlichen Gründen der Zwischenraum sein bis zur nächsten

Injektion. Die Erfahrung lehrt, und unsere Blutuntersuchungen enthalten keinen Widerspruch dagegen, daß bei Injektionen ohne weitere besondere Reaktion in zwei Tagen die Verarbeitung des injizierten Giftes durchschnittlich erfolgt ist; bei schwereren Reaktionen wird es natürlich, wie auch aus unserem Falle 30 hervorgeht, länger dauern. Es werden also die Zellen beständig durch die fortlaufenden Injektionen dahin sollizitiert, besonders nach einer Seite ihre Tätigkeit zu enthalten, sie werden durch die in regelmäßigen Pausen und sich immer mehr steigernden Dosen zu steigender Übung und fortschreitender Leistungsfähigkeit angehalten.

Dieser Zuwachs an Funktionstüchtigkeit, der mit der Übung nach einem alten Naturgesetz unbedingt eintreten muß, wird sich in einer immer mehr steigernden Antikörperproduktion verraten, und diese Antikörper müssen infolgedessen mit dem Verbrauch der Zellen in immer größeren Mengen ins Blut übertreten und so den Organismus befähigen, immer größere Dosen des Giftes reaktionslos zu bewältigen, d. h. immun zu werden.

Das ist aber der ganze Zweck jeglicher Behandlung, das primär zu erstrebende; sekundär oder gleichzeitig wird es dann dazu kommen, daß die Quellen für die Gifte verstopft werden, indem die lokalen Prozesse mit Hilfe der freigewordenen Kräfte des Organismus abgekapselt und zur Ausheilung gebracht werden können. Je schwerer der Fall, desto längere Zeit wird dies beanspruchen, eventuell eine Etappenbehandlung nach den oben (p. 53) entwickelten Gesichtspunkten sich empfehlen. Maßgebend für die Beurteilung scheint nach unseren Befunden die Blutuntersuchung in hohem Grade zu sein.

Die Frage der Etappenbehandlung veranlaßt uns noch zu einigen mehr allgemeinen Bemerkungen, denn man muß sich eigentlich wundern, daß eine so hohe Giftimmunität, wie sie mit der Tuberkulinkur erzielt werden kann, nicht vollständig zur Heilung ausreicht, sondern daß später eine zweite und öftere Kur einzuschieben ist. Wir verstehen aber dies Verhältnis sofort besser, wenn wir im Auge behalten, daß es sich wohl um eine Funktion der Zellen handelt bezüglich der Antikörperproduktion. Es muß vielleicht als das Eigentümliche dieser Zellenfunktion bei der Tuberkulose betrachtet werden, daß sie den Zellen wieder relativ rasch verlustig geht, was ja verständlich genug wird in Anbetracht der außerordentlich vielseitigen anderen Aufgaben, die den gleichen Zellen auch sonst noch im Organismus übertragen sind.

Ein ähnliches, ja vielfach absolut gleiches Verhältnis findet sich auch bei manchen anderen Infektionskrankheiten. Die Immunität, die der Mensch bei einer Reihe von diesen für kürzere oder längere Zeit nach ihrem Überstehen besitzt, dürfen wir vielleicht ebenfalls wohl allein mit der noch für kürzere oder längere Zeit nach Ablauf der Erkrankung von den Zellen bewahrten funktionellen Antikörperproduktion in Zusammenhang bringen. Die Eigentümlichkeit der einzelnen Erkrankungen, ihrer Gifte etc. bedingt wiederum bei jeder ein verschiedenes Verhalten in dieser Richtung. Wir wissen von der Pneumonie, dem Erysipel, den Anginen, der Diphtherie, dem Rheumatismus u. a.,

daß sie den Körper sehr oft befallen können; wahrscheinlich entschwindet bei diesen Krankheiten die Zellenfunktion sehr rasch wieder.

Auch bei der Tuberkulose ist es offenbar so und zwar im besonderen Maße; vielleicht ist sie darum auch eine so besonders gefährliche Erkrankung. Der Umstand, daß nach abgelaufener Tuberkulinkur die Giftempfindlichkeit wieder absinkt und bei einer nachfolgenden Kur unter Umständen von vorn wieder angefangen werden muß, scheint mir die beste Stütze für die Berechtigung dieser Anschauung zu sein.

Im Gegensatz zu diesem Verhalten ist es bekannt, daß bei anderen akuten Infektionskrankheiten, den akuten Exanthemen, dem Typhus etc., eine unter Umständen für das ganze Leben dauernde Immunität anhält.

Man könnte wohl daran denken, in allerletztem Grunde dieses abnorme Verhalten mit der chemischen Konstitution der Gifte in dem Sinne in Zusammenhang zu bringen, daß der Organismus demjenigen Gifte gegenüber am leichtesten seine Immunität bewahren wird, die infolge ihrer molekularen Konstitution nähere Verwandtschaft unter sich und vor allem auch zu anderen Giften, gegenüber dem der Körper bereits von Haus aus immun ist oder geworden ist, besitzen. Wir könnten also in diesen Fällen annehmen, daß das molekular arbeitende Zellprotoplasma dauernd gegen gewisse Giftkerne immunisiert ist, deren einzelne Seitenketten, wenn die Benutzung dieses Ausdruckes in diesem Zusammenhang erlaubt ist, von dem Organismus je nach der Art des Giftes mehr oder weniger leicht gewechselt und neu angebildet, und darum auch für längere oder kürzere Zeit beibehalten werden können. Bei den sich anders verhaltenden Infektionskrankheiten inkl. Tuberkulose wäre nach dieser Auffassung infolgedessen ein abweichendes Verhalten anzunehmen.

Im folgenden wollen wir versuchen, das Kapitel der Serumagglutination der Tuberkelbazillen auf Grund unserer Blutbefunde einer kurzen Besprechung zu unterwerfen. Die Serumagglutination ist beim Menschen und Tier Gegenstand einer Reihe von Arbeiten gewesen.

Beck und Rabinowitsch[1]) vor allem haben den Wert des von Arloing und Courmont gepriesenen Agglutinationsphänomens untergraben; sie sprechen der Reaktion jede spezifische Bedeutung für die Erkennung der Tuberkulose bei Mensch und Tier ab.

Romberg,[2]) der mit einer von v. Behring angegebenen Tuberkelbazillenemulsion arbeitete, spricht ihr ebenfalls die Bedeutung für die Frühdiagnose ab; er fand, daß Menschen, die keine Spur von Tuberkulose klinisch erkennen lassen, agglutinieren und daß klinisch sichere Fälle nicht agglutinieren. Nach seiner Ansicht spricht die positive Reaktion für die Gegenwart eines fortschreitenden oder wenigstens noch nicht inaktiv gewordenen tuberkulösen Prozesses im Körper und kann der negative Ausfall außer durch Freisein auch

[1]) M. Beck u. L. Rabinowitsch, Über den Wert der Courmontschen Serumreaktion für für die Frühdiagnose der Tuberkulose. Dtsch. med. Wchschr. 1900, Nr. 25. — Weitere Untersuchungen über den Wert der Arloing-Courmontschen Serumreaktion bei Tuberkulösen, speziell bei Rindertuberkulose. (Literaturangabe.) Dtsch. med. Wchschr. 1901, Nr. 10.

[2]) E. Romberg, Zur Serumdiagnose der Tuberkulose. (Literaturangaben.) Dtsch. med. Wchschr. 1901, Nr. 18.

durch Ausheilung resp. Inaktivwerden, aber auch durch sehr schweres Auftreten und rasches Fortschreiten der Krankheit herbeigeführt werden.

Ähnlich negativ sind die Resultate de Gracias[1]) beim Menschen und Schwarzkopfs[2]) beim Kaninchen. Rosenberger[3]) hat auch an eklatant tuberkulösen Patienten keine irgendwie regelmäßigen Agglutinationsgesetze mit den von ihm gezüchteten Tuberkelbazillen beobachten können.

R. Koch,[4]) der ebenfalls (1901) die Agglutination zur Diagnose und speziell zur Frühdiagnose für ganz unbrauchbar hält, fand gerade bei Phthisikern III. Stadiums das Fehlen von Schutzstoffen, die doch nach Analogie der Agglutinationserscheinungen z. B. bei Typhus, bei der Cholera, der Pest, bei denen es im Verlauf zu einer vollständigen Immunität kommt, am stärksten zeigen sollten. R. Koch spricht sich ausdrücklich dahin aus, daß wir die Gründe für dieses abweichende Verhalten noch nicht kennen.

Daß sich im Verlaufe der Tuberkulose keine oder zu wenig Schutzstoffe bilden, läßt sich im einzelnen Falle auf Grund näherer Blutuntersuchung vielleicht leichter verstehen. Beim Typhus abdominalis haben wir gesehen, daß das neutrophile Blutleben zu Beginn der Erkrankung maximal geschädigt ist und daß dasselbe schon sehr bald und kontinuierlich der Sanation entgegenstrebt; selbst zu einer Zeit, wo die klinischen Symptome noch voll entwickelt sind, hat diese Genesung schon bedeutende Fortschritte gemacht. Das Auftreten des Agglutinationsphänomens ist daher verständlich. Umgekehrt verhält es sich dagegen, wie wir nun schon des öfteren auseinandergesetzt haben, bei der Tuberkulose. Hier greift mit der Entwickelung eine zunehmende Schädigung des Blutlebens Platz; wir dürfen also nicht überrascht sein, wenn mit dem Unterliegen der Schutzzellen dieses Phänomen nicht auftritt oder verloren geht. Benedix[5]) berichtet sogar von Antiagglutininen, auf deren Vorhandensein er deswegen in 2 Fällen schwerster Phthise ohne Agglutinationsvermögen schließt, weil ihr Serum agglutinationshemmend auf andere agglutinierende Sera wirkte.

Arloing und Courmont,[6]) die (1898) ihre Serumagglutinationsresultate als für ziemlich übereinstimmend mit den Resultaten der diagnostischen Tuberkulineinspritzungen erklärt hatten, verließen gegenüber Beck und Rabinowitsch ihren Standpunkt nicht, was noch angefügt sein möge. Sie erklären, daß eine Agglutination von 1 : 5 ein zweifelhaftes Ergebnis ist, daß aber 1 : 10 (mit ihren Kulturen) den Beweis einer Tuberkulose führe. Man dürfe, wenn kein Sektionsbefund oder anderes Beweismaterial vorliege, nicht davon reden, daß die Reaktion positiv bei notorisch „Nichttuberkulösen"-sei. Sie bestehen darauf, daß die Agglutination bei tuberkulösen Menschen meist zwischen 1 : 5 und 1 : 20 und selbst darüber schwanke. Die stärkste Serumagglutination erhält man nach

[1]) De Gracia, Über die Serumdiagnose der Lungentuberkulose. Gazetta degli osped. 1901, no. 114; Ref. in Münch. med. Wchschr. 1901, p. 2020.

[2]) E. Schwarzhoff, Experimentelle Untersuchungen über die Agglutination bei Tuberkulose. Münch. med. Wchschr. 1904, Nr. 15.

[3]) F. Rosenberger, Über Agglutination säurefester Bazillen. Centralbl. f. inn. Med. 04, Nr. 26.

[4]) l. c. p. 98.

[5]) F. Benedix, Zur Serodiagnose der Tuberkulose. Dtsch. med. Wchschr. 1900, Nr. 14.

[6]) S. Arloing et P. Courmont, Über den Wert der Serumdiagnostik für die frühzeitige Diagnose der Tuberkulose. Dtsch. med. Wchschr. 1900, Nr. 48, p. 766.

ihnen in den Fällen mit leichten Veränderungen. In den Fällen ausgedehnter Tuberkulose kann sie auch nach ihnen ganz fehlen.

Bezüglich der Rindertuberkulose berichtetete J. Courmont[1]) 1901 auf dem Kongresse für innere Medizin, daß die Methode auch da vorzügliche Resultate ergebe.

Auf künstlichem Wege ist es verschiedenen Autoren leicht gelungen, an Tieren (Rindern, Meerschweinchen, Ziegen, Eseln) durch Einspritzung verschiedener Stämme menschlicher und tierischer Tuberkulose steigende Agglutinationswerte des Blutserums zu erhalten.

Moeller,[2]) der den Blindschleichentuberkelbazillus für den relativ ungefährlichsten und dennoch genügend wirksamen Bazillus unter den Säurefesten hält, um Immunität gegen Tuberkulose bei Warmblütern zu erzeugen, hat sogar mit diesem am eigenen Leibe operiert (1 mal subkutane, 3 mal intravenöse Injektion) und sich zuletzt, ohne Schaden zu nehmen, virulentes Material (Tuberkulosebacillus hominis) injiziert, während ein gleichzeitig infiziertes Meerschweinchen Tuberkulose acquirierte.

Allgemein bekannt sind die zu gleichem Zwecke von R. Koch[3]) empfohlenen Injektionen von Neutuberkulin, und zwar hat Koch selbst TR + TO ungetrennt benutzt; er glaubt, die Aufgabe der Immunisierung gegen Tuberkulose (Kontrolle eben durch die Serumagglutination) in befriedigender Weise gelöst zu haben. Koch fand, daß man mit der Dosis immer steigern müsse, da sonst das schon erworbene Agglutinationsvermögen wieder absinke; ferner zeigte sich, daß mit intravenösen Injektionen (von TO allein) viel rascher und sicherer ein gewisser Grad von Agglutinationsvermögen erreicht wurde, sowie daß im ersten Stadium befindliche Phthisiker besonders leicht und hoch zum Agglutinieren zu bringen sind, und daß bei ihnen das Agglutinationsvermögen besonders lange Zeit erhalten bleibt, während die Phthisiker II. und III. Grades für die Agglutination schwerer zugängig sind und das gewonnene Agglutinationsvermögen erheblich schneller wieder verlieren. Bei einem Bruchteil der Patienten ist es ihm überhaupt nicht gelungen, Agglutination zu erzeugen.

Ich übergehe hier die Nutzanwendung unserer Blutuntersuchungen auf diese Resultate Kochs; sie ist ebenso leicht wie auf die oben gemachten Ausführungen zu geben; auch die in der Folge mit dem Neutuberkulin Kochs ausgeführten Untersuchungen und die darüber berichtenden Veröffentlichungen lasse ich beiseite, um die Arbeit nicht noch weiter auszudehnen. Ich möchte nur betonen, daß hier wiederum für jeden Einzelfall, über dessen Verhalten wir uns ein Urteil erlauben wollen, ein genaues Examen seines hämatologischen Verhaltens wird vorausgehen müssen. Es wird sich vielleicht alsdann bei Mensch und Tier ein innigerer Zusammenhang zwischen Agglutinationsfähigkeit des

[1]) J. Courmont, Die Serumdiagnostik bei Tuberkulose des Rindes. Vrhdl. d. 21. Kongr. f. inn. Med. 1901, p. 300.

[2]) A. Moeller, Über aktive Immunisierung gegen Tuberkulose. Ztschr. f. Tuberkulose etc. 1904, Bd. 5, Heft 3. — Siehe hierzu: F. F. Friedmann, Dtsch. med. Wchschr. 1904, Nr. 12, p. 312.

[3]) R. Koch, Über die Agglutination der Tuberkelbazillen und über die Verwendung dieser Agglutination. Dtsch. med. Wchschr. 1901, Nr. 48.

Blutserums und den im Laufe der immunisierenden Behandlung an den Leukocyten zu beobachtenden Umsetzungen definitiv erkennen lassen.

Wie sich mit dem Fortschreiten der Tuberkulose im allgemeinen eine Zunahme oder Empfindlichkeit gegen das Tuberkulin immer höher entwickelt, so nimmt entsprechend die Stärke der Serumagglutination ab; am stärksten ist die Reaktion (nach Arloing und Courmont) bei leichten Veränderungen. Mit dem gewöhnlich guten Blutbefund zu Anfang und der Schwere der Veränderungen in den Endstadien würden sich diese Haupttatsachen erklären lassen.

Wie unzulänglich für die Erklärung derartiger Verhältnisse waren demgegenüber bisher die einfachen Zählresultate! Man hat nur unter Berücksichtigung des nackten Zahlenwertes d. h. bei normalen Leukocytenwerten einen normalen Blutbefund annehmen zu dürfen geglaubt, und gerade das Gegenteil ist meist (wenigstens bei allen schweren Fällen) der Fall! Ich exemplifiziere immer wieder ganz im besonderen auf die völlig und seit längerer Zeit fieberfreien, aber schweren Patienten des III. Stadiums, die ich hoffnungsvoll, mit bedeutend gebessertem Ernährungszustand und mit geringen Beschwerden (wenig Auswurf) habe austreten sehen, die dabei aber doch schon in ihrem schwer geschädigten Blutleben den Keim für ihr späteres Verderben in sich trugen.

c) Die Therapie der Tuberkulose im Lichte unserer Blutuntersuchungen.

Dahin werden unter allen Umständen alle unsere Bestrebungen abzielen müssen, die Zellen, die, wie nunmehr auch morphologisch von mir im größeren Maßstabe für die Neutrophilen des Blutes nachgewiesen ist, eine allerwichtigste Rolle in dem Kampfe des Körpers gegen die Tuberkelbazillen spielen, zu kräftigen, ihre Organisation zu heben, sie zu befähigen, den Kampf zu einem guten Ende für den Gesamtorganismus zu führen. Wir sehen hier im Blute in der Tat gar nichts anderes, als was wir auch sonst bei Heilungsvorgängen in den Geweben beobachten. Z. B. wird eine Wunde, ein Geschwür nur dann heilen, wenn die Granulationszellen, die nichts anderes als die mit der Ausheilung des Defektes beauftragten Körperzellen sind, die Oberhand gewinnen, das Geschwür etc. wird aber immer weiter und weiter um sich greifen, wenn die dasselbe unterhaltenden Faktoren die stärkeren sind und die sich neubildenden Zellen immer wieder zerstören. Entsprechend haben in dem flüssigen Gewebe des Blutes, nachdem der Schaden unter den älteren angerichtet ist, die jugendlicheren Blutzellen die Hauptaufgabe der Verteidigung; wir sehen, wenn sie derselben (unter gleichzeitiger Genesung des Gesamtorganismus) gerecht zu werden vermögen, wie alsdann wieder normale Blutverhältnisse eintreten, während im anderen Falle die Schädigung der Zellen mehr und mehr progrediert.

Das Gesetz des Angriffes und der Abwehr ist ein allgemein biologisches Gesetz, das sich im Prinzip allüberall im Körper auffinden läßt, das aber in seiner Übertragung auf das Blutleben bei weitem den ersten Platz beansprucht.

Um noch einmal das gebrauchte Beispiel zu gebrauchen: wir können tagtäglich konstatieren, daß es Menschen gibt, die, um einen unwissenschaftlichen Ausdruck zu gebrauchen, eine sogenannte gute Heilhaut besitzen und andere,

bei denen das Gegenteil der Fall ist. Es handelt sich da jedenfalls um eine von Haus miterhaltene größere oder geringere Leistungsfähigkeit der in Betracht kommenden Zellarten. Ist vielleicht ein ähnliches, individuell verschiedenes Verhältnis gegeben bezüglich der jedem Menschen von den Eltern mitgegebenen Resistenz dem Tuberkelbazillus gegenüber? Dürfen wir etwa die hereditäre Veranlagung, die erworbene Disposition in einer ähnlichen Weise als in einer angeborenen oder im späteren Leben erworbenen funktionellen Schwäche unserer Zellen betrachten? Gewiß werden unter solchen Verhältnissen die Tuberkelbazillen einen leichteren Einzug in den Organismus halten können. Ad hoc anzustellende Untersuchungen bei hereditär Belasteten, bei Individuen mit phthisischen Habitus werden vielleicht auch morphologische Anhaltspunkte nach der einen oder anderen Richtung gewinnen lassen. Sollte sich ergeben, daß dies nicht der Fall ist, dann müssen wir allerdings auf eine reine funktionelle Schwäche rekurrieren, die wie so viele andere Eigenschaften der Zellen natürlich ebenfalls vererbt oder auch erworben sein kann.

Im besonderen dürfte vielleicht auch die Frage interessieren, wie disponierte und hereditär belastete, aber noch tuberkulosefreie Individuen auf Tuberkulineinspritzungen in ihrem Blute reagieren. Zur einwandfreien Beurteilung müßte man allerdings in jedem Falle einen autoptischen Befund verlangen, was jedoch kaum jemals in praxi möglich sein wird.

Die letzte Frage, die wir uns noch vorzulegen haben, erstreckt sich auf die Mittel und Wege, die zweckmäßig ergriffen werden müssen, um den Hebel der Behandlung auch richtig da einzusetzen, wo die Schwäche des Organismus bei der Tuberkulose zu liegen scheint.

Eine Möglichkeit, mit der wir den in Not geratenen Leukocyten zu Hilfe kommen können, ist schon oben besprochen worden. Sie besteht in der Einverleibung von Heilseris. Diese wirken jedoch wahrscheinlich nur indirekt auf die Leukocyten ein, indem sie Giftstoffe neutralisieren und so die Leukocyten für die andere Arbeit disponibel machen, die in der aktiven Bekämpfung der Tuberkulose besteht. Da die Wirkung der Heilsera mit der Neutralisation einer gewissen Giftmenge jedesmal erschöpft ist, also nur einen beschränkten Wert hat, so werden sich, wie es ja auch in Wirklichkeit geschieht, derartige Injektionen zweckmäßig öfter in gewissen Zeiträumen wiederholen müssen, denn die eigentliche Produktion der Giftstoffe wird durch sie wenigstens zunächst auf direktem Wege nicht beeinflußt.

Das Schwergewicht der therapeutischen Bestrebungen ruht aber heutzutage mehr darauf, dem aktiven Immunisierungsweg, den auch der nur auf Selbsthilfe angewiesene Körper beschreiten muß, näher zu kommen, i. e. den Immunisierungsvorgang zu unterstützen oder ihn sogar zu steigern.

Wir werden die heutzutage in Anwendung befindlichen Tuberkuloseheilmittel zunächst nach diesen Gesichtspunkten zu prüfen haben.

Da ist zunächst das Heer der chemischen, medikamentösen Mittel.[1])

[1]) Schröder hat jüngst eine ausführliche Zusammenstellung der neueren medikamentösen Tuberkulosemittel und auch Nährmittel in der Zeitschrift f. Tuberkulose etc. 1904, Bd. 5, Heft 1 gegeben.

Ein Teil derselben wird wohl in der Absicht gegeben, das Wachstum der Bazillen im Körper zu behindern oder sie direkt im Sinne von Antisepticis zu bekämpfen (also gewissermaßen eine Organdesinfektion). Es wäre diese Ratio, falls ein Mittel in den Konzentrationen, in denen es der Organismus ohne weitgehende Schädigung überhaupt vertragen kann, diese Aufgabe erfüllt, jedenfalls das radikalste und der kausalen Therapie am besten entsprechende Verfahren. Ein derartiges Mittel besitzen wir aber einstweilen noch nicht, wenn schon in letzter Zeit großes auf dem Gebiete der Erfindung neuer Antiseptica geleistet worden ist. Sublimat, Karbolsäure, das Kreosot und seine vielen Derivate, die Guajakolpräparate, das Ichthyol, das Thiocoll, das Formalin, Bor, Creolin, Jodoform, Fluorwasserstoffsäure, Trikresol, Griserin und eine Reihe anderer Präparate wurden und werden zum geringeren oder größeren Teil in dieser Absicht angewandt.

Eine andere Anzahl von Medikamenten wird sowohl in der ausgesprochenen Absicht als auch sicherlich unbewußt in der Absicht gegeben, um damit eine leukocytaktische Wirkung auszuüben.

Dies trifft vor allem bei der Zimmetsäurebehandlung Landerers zu (Perubalsam, Zimmetsäure, Hetol; auch der Perukognak gehört wohl hierher). Über die leukocytaktische Wirkung des Hetols, speziell nach intravenösen Injektionen ist kein Zweifel; ich habe mich vor einigen Jahren durch Zählungen ebenfalls davon überzeugen können. Der Ablauf der Leukocytose erfolgt nach Landerer in 24—48 Stunden. Die ganze Kur ähnelt sehr der Tuberkulinkur; sie ist mit 1 mg oder noch weniger zu beginnen, also ebenfalls mit sehr kleinen Dosen und steigt unter Vermeidung schwererer Reaktionen vorsichtig auf durchschnittlich 25 mg. Der Kurerfolg, der der Hetolbehandlung nachgerühmt wird, deckt sich vielfach mit dem der Tuberkulinkur.

Ich habe keinen Zweifel, daß die hämatologische Prüfung der Hetolbehandlung im Grunde ähnliche, wenn nicht dieselben Resultate ergeben wird wie die von uns in dieser Arbeit niedergelegte Prüfung der Tuberkulinbehandlung. Ich habe den Eindruck, daß Hetol intravenös an und für sich ein sehr gutes Leukocytacticum ist, vielleicht deswegen sogar noch ein besseres als das Tuberkulin, weil die Allgemeinwirkung bei ihm eine geringere zu sein scheint.[1])

In der Reihe der Leukocytose erzeugenden Mittel gehören ferner eine größere Anzahl tonisierender Mittel; sie sind nur zum geringen Teile bei der Tuberkulose in Anwendung. Bekannt ist ferner ebenfalls schon länger eine „leukocytenanlockende" Wirkung von manchen ätherischen Ölen, von den intensiveren Riechstoffen der Früchte und Gewürze. Es sind das Substanzen, die zum Teil auch als Genußmittel ohne Zweifel unbewußt bei der Ernährung der Phthisiker eine Rolle spielen. Die appetitanregende Eigenschaft der Speisen, der pikante Geschmack, der Reichtum an Extraktivstoffen sind Faktoren, die infolge ihrer stimulierenden Eigenschaft sicherlich auch bei manchen künstlichen Nährpräparaten höher anzuschlagen sind als ihr Nährwert (Cornet).

[1]) Literatur siehe bei Prym, Münch. med. Wchschr. 1904, Nr. 44. Die allerletzten (günstigen) Berichte stammen von Brasch, Dtsch. med. Wchschr. 1904, Nr. 9, p. 312. — Kressin (russisch), Ref. in Münch. med. Wchschr. 1904, Nr. 8, p. 358. — Heggs, Lancet 22. X. 04 und Sihrage, Münch. med. Wchschr. 1904, Nr. 41.

Wen man die Angaben alle sammelt, so ist es auffallend, wie vielen Arzneistoffen überhaupt eine leukocytenvermehrende Wirkung zugeschrieben wird. Es ist mir dies, wie ich nebenbei einfügen möchte, von folgenden, zum Teile sogar sehr gebräuchlichen Medikamenten bekannt geworden (inkl. der obigen Tonica): Tinctura amara, Tinctura ferri pomata, Tinctura Chinae composita, Tinctura Myrrhae, Kampfer(öl), Terpentinöl, Zimmetöl, Camphercymol (alles vom Darm aus wirkend); Oleum Menthae piperitae verringert die Zahl; Aether sulf. und acetic (nicht Alkohol), Vanillin, Fenchel- und Anisöl, Moschus, Bitterstoffe (Absinthin, Quassiin, Extr. Gentianae), Alkaloide (Strychnin, Piperin), dann Phosphor, Leberthran (Arsen setzt die Zahl herab), Antipyrin, Pilocarpin (Milzvergrößerung beim Tiere), Antifebrin (Chinin und Atropin verursachen eine Verminderung der Leukocytenzahl, bei Chiningabe zeigte sich beim Tiere eine Milzverkleinerung), Digitalis, Ergotin, Spermin, selbst Blutgifte (Natrium chloric.), und Chloroform. In der Tat sind auch einzelne von diesen vielen Medikamenten bereits bei Tuberkulose zur Anwendung gelangt; ich erwähne besonders die Behandlung mit Kampferöl, mit Pilocarpin, mit Leberthraninjektionen, mit Phosphor, mit Terpentinölinhalationen.

Eine Anzahl mehr experimenti causa und vorzugsweise in den Tierkörper eingeführter Substanzen übergehe ich ganz. Es scheint fast, als ob alle Körper, die nur irgendwie differenter Natur sind, eine Beeinflussung der weißen Blutkörperchen hervorrufen können. Ein großes Feld von Arbeit liegt hier noch unbebaut, nämlich die genauere hämatologische Feststellung der Wirkung aller dieser und ähnlicher Mittel. Vielleicht läßt sich später einmal umgekehrt ein Schluß von ihrer Wirkungsweise den Leukocyten gegenüber auf die Indikationen für ihre Anwendung machen.

Um möglichst vollständig zu sein, erwähne ich noch die Behandlung der Lungentuberkulose mit Organsäften: Glandulen, Muskelsaft (Zômothérapie), Organotoxin, Pulmonaire, die vielleicht am besten deswegen hier anzureihen sind, weil man auch künstlich durch Organextrakte (Jacob und Goldscheider) durch Nukleïn und andere Eiweißkörper Leukocytose zu erzeugen imstande ist.

Wir kommen nunmehr zu dem allerwichtigsten Kapitel in der modernen Phthiseotherapie, dem hygienisch-diätetisch-klimatischen Heilverfahren. Fast sämtliche Einzelfaktoren derselben, die in ihrer Gesamtheit so günstige Resultate zeitigen, sind für sich allein betrachtet nichts anderes als mächtige Stimulantien für die weißen Blutkörperchen. Für die meisten derselben ist auch die „leukocytaktische" Wirkung bereits experimentell einwandsfrei nachgewiesen.

Als der wichtigste Einzelfaktor ist zuerst die Ernährung anzuführen, insbesondere die Eiweißkost (rohes Fleisch, Milch), die bei entsprechender Einteilung eine permanente (Verdauungs-)Leukocytose involvieren dürfte.

Dann kommen die wichtigen anregenden Faktoren der Luft, der Sonne, speziell des Höhenklimas, das nicht nur seine günstige Einwirkung auf die Bildung der roten, sondern auch auf die der weißen Blutkörperchen ausüben wird, die körperlichen Bewegungen, die hydrotherapeutischen Prozeduren und alle mit der Abhärtung des Organismus überhaupt in Verbindung stehenden

Maßnahmen (die Leukocytose nach Bädern, nach Massage, nach körperlichen Bewegungen ist schon lange bekannt).

Alle diese Einzelsummanden der im wesentlichen in der Sanatoriumsbehandlung verkörperten hygienisch-diätetisch-klimatischen Kur, die heutzutage als die souveräne Kur der Lungentuberkulose gilt, können keinen anderen Zweck im Auge haben, als ebenfalls eine erhöhte Assimilationsfähigkeit, eine erhöhte Ernährung, und damit eine erhöhte Widerstandsfähigkeit der Zellen zu erzeugen, damit diese befähigt werden, als Sieger aus dem ihnen aufgedrungenen Kampfe hervorzugehen. Wir haben oben ausgeführt, wie uns unsere Blutuntersuchungsmethode erlaubt, uns jederzeit an morphologischen Kriterien über den jeweiligen Stand des Kampfes zu orientieren, und zwar weit zuverlässiger als alle anderen Momente, die die Besserung unter Umständen vortäuschen. Damit ist sie wohl auch imstande, für die Diagnose der Heilung wichtige Anhaltspunkte zu liefern.

Welche Stellung kommt nun der Tuberkulinkur in der Tuberkulosetherapie zu? Auf p. 94 haben wir ausführlich berichtet, wie wir uns den Vorgang bei der Tuberkulinkur auf Grund unserer Blutuntersuchungen denken. Er läuft gleichfalls auf die Beeinflussung der Leukocyten in dem soeben ausgeführten Sinne hinaus. Es ist aber sehr wohl denkbar, daß die leukocytaktische Wirkung (immer in unserem Sinne) des Tuberkulins deswegen größere Bedeutung vor allen anderen Leukocytakticis besitzt, weil sie speziell durch und gegen das Tuberkulosegift selbst ausgelöst ist. Es wird daher dem Tuberkulin mit Recht eine besondere, gewissermaßen spezifische Bedeutung bei der aktiven Immunisierung mit Bezug auf die Leukocyten zukommen. Inwieweit dies auch von dem Neutuberkulin, dem Tuberkulocidin, dem Antiphthisin, den Tuberkulinen anderer Provenienz etc. gilt, oder ob diese sogar das alte Tuberkulin Kochs übertreffen, wird sich vielleicht wiederum auf Grund hämatologischer Studien entscheiden lassen.

Jedenfalls haben die Anschauungen, die mit einer rein zellulären Sekretion der Antikörper durch die intakt bleibenden, nur chemotaktisch angelocten Zellen durch unsere Befunde einen Stoß erhalten, von dem sie sich kaum wieder erholen dürften, da wir den Verbrauch der Zellen in einem kolossalen Umfange und so handgreiflich nachgewiesen haben, daß es Schwierigkeiten haben dürfte, eine andere Erklärung aufzufinden.

Wir haben mit vorliegender Arbeit den so wichtigen Vorgang eines aktiven Immunisierungsprozesses, erstmals bildlich in seinem Zusammenhang mit rein zellulären Vorgängen dargestellt, welch letztere wir daher auch in entsprechendem Maßstabe dafür verantwortlich zu machen das Recht haben. Dabei unterstützt uns die Gesamtheit aller unserer bisherigen Untersuchungsresultate aufs vortrefflichste; nirgends sehen wir eine Lücke in dem großartigen Plane, der die Organisation unserer Hauptschutzzellen beherrscht.

So diffizil die von uns angewandte Blutuntersuchungsmethode auch bis zu einem gewissen Grade ist, so wichtige Aufschlüsse vermag sie uns zu geben über die Indikationsstellung, über den Verlauf der Tuberkulinkur, über die

Notwendigkeit einer eventuellen Etappentuberkulinbehandlung, sowie über Details, von denen jeder Fall seine eigenen hat.

Die in unseren Fällen nach den erwähnten Richtungen aus ihr gewonnenen Ergebnisse drängen uns förmlich dazu, einen für die Tuberkulinkur günstigen Standpunkt einzunehmen; wir müssen ihr in ihrer neuen vorsichtigen Form, die auch bei fortgeschritteneren fieberfreien Fällen und vor allem in den Krankenhäusern anwendbar ist, auf Grund unserer Blutstudien sogar eine sehr bedeutende Rolle in der Therapie der Lungenschwindsucht einräumen.

Über die günstigen Erfolge, die in der Literatur von den Resultaten der Neutuberkulinbehandlung, besonders auch dann, wenn sie mit der hygienisch-diätetischen Heilmethode kombiniert war, niedergelegt sind, gibt Mitulescu[1]) eine Zusammenstellung. Allerdings beziehen sich, wie erwähnt, die Resultate Mitulescus nur auf die Behandlung mit Neutuberkulin. Da mir aber ähnliche Untersuchungen über das Alttuberkulin nicht vorzuliegen scheinen, glaube ich dieselben aufführen zu sollen, um so mehr als nach dieser Richtung ein sehr wesentlicher Unterschied in der Wirkungsart beider Präparate kaum bestehen dürfte. Mitulescu selbst hat die Stickstoffbilanz von 4 Fällen geprüft, von denen einer hygienisch-diätetisch, die anderen 3 kombiniert behandelt wurden, und gefunden, daß in den 3 letzten Fällen konform der N- und Ph-Ansatz eine ganz bedeutende Steigerung aufwies, während in dem ersten nur hygienisch-diätetisch behandeltem Falle bei vermehrter N-Zufuhr trotz normaler Darmtätigkeit die Vermehrung des N- und Ph-Ansatzes nur eine sehr langsame und allmähliche war. Er schließt daraus, daß großer Proteïnansatz nur nach mehreren Einspritzungen mit Tuberkulin möglich ist. Die Ursache dafür beruht nach ihm darin, daß die Zellen sich in einem bedeutenden Erregungszustande befinden und folglich, da ihre Lebensfähigkeit vergrößert ist, die Assimilationsmöglichkeit um ein Bedeutendes gestiegen ist. In einer vorausgegangenen Arbeit[2]) hatte Mitulescu ebenfalls durch Stoffwechseluntersuchungen (allerdings wieder für das Neutuberkulin) bereits gezeigt, daß dasselbe als therapeutisches Mittel, in kleinen, vorsichtig anwachsenden Mengen und nur in den für diese Behandlung geeigneten Fällen angewandt, keine zellulären Desassimilationsvorgänge hervorruft, sondern für den Organismus den Vorteil bietet, eine nutritive Zellerregung zu verursachen, sowie ein erkennbares Streben zum Proteïnansatz und eine schrittweise Bildung von spezifischen Immunkörpern, welche die Vitalität des Tuberkelbazillus vermindern und seine Toxine und Antitoxine neutralisieren. Mitulescu hat auch, wie nebenbei bemerkt sei, vor und nach seinen (Neu-)Tuberkulineinspritzungen die Leukocytenzahl gezählt und nach den Injektionen immer Vermehrung (bis um das Doppelte der vorher gefundenen Zahl) gefunden.

Für diese von Mitulescu auf Grund seiner Stoffwechseluntersuchungen aufgestellten mehr theoretischen Anschauungen glauben wir in der Tat eine zelluläre, morphologische Unterlage geschaffen zu haben.

---

[1]) J. Mitulescu, Die Vorteile der kombinierten Behandlung bei der chronischen Tuberkulose. Dtsch. med. Wchschr. 1903, Nr. 21 u. 22, p. 369.

[2]) J. Mitulescu, Einfluß des neuen Tuberkulins auf den Stoffwechsel. Dtsch. med. Wchschr. 1902, Nr. 39 u. 40.

Jeder Weg führt also zu einem für die Tuberkulinkur günstigem Resultate; sie ist, wo sie angewandt werden kann, das Mittel par excellence, das die Leukocyten befähigt, den Körper aktiv zu verteidigen; meist viel besser, jedenfalls aber viel rascher als die anderen, teils spekulativ, teils unbewußt im therapeutischen Gebrauche stehenden Heilmittel, von denen oben die Rede war.

Aber sie hat auch einige Nachteile: sie ist nicht immer anzuwenden, sie ist nur mit großer Vorsicht anzuwenden, um keine unangenehmen Reaktionen zu erhalten, sie bedingt eine subkutane Applikation und wirkt nur auf Grund eines sofort an die Infektion sich anschließenden Leukocytenverbrauches.

Das Idealmittel, das das Gleiche leistet ohne die erwähnten Schattenseiten, das also vor allem innerlich und ohne jede Gefahr gegeben werden könnte, steht noch aus. Das Griserin, das erst ganz kürzlich als eine so begeisterte Anpreisung fand, ist diese Panazee nach unseren Erfahrungen im Juliusspitale jedenfalls nicht.

Wir müssen uns daher einstweilen immer noch wie bisher mit dem Verlangen nach einem solchen Mittel begnügen. Wir werden aber nichts besseres tun können als uns vertrauensvoll an die so hochentwickelte pharmakologisch-chemische Wissenschaft zu wenden und sie um ihre Hilfe zu bitten, um so mehr als sie uns gerade in der allerletzten Zeit mit einer Reihe der allerbesten Medikamente beschenkt hat, die ihrer Leistungsfähigkeit ein glänzendes Zeugnis ausstellen.

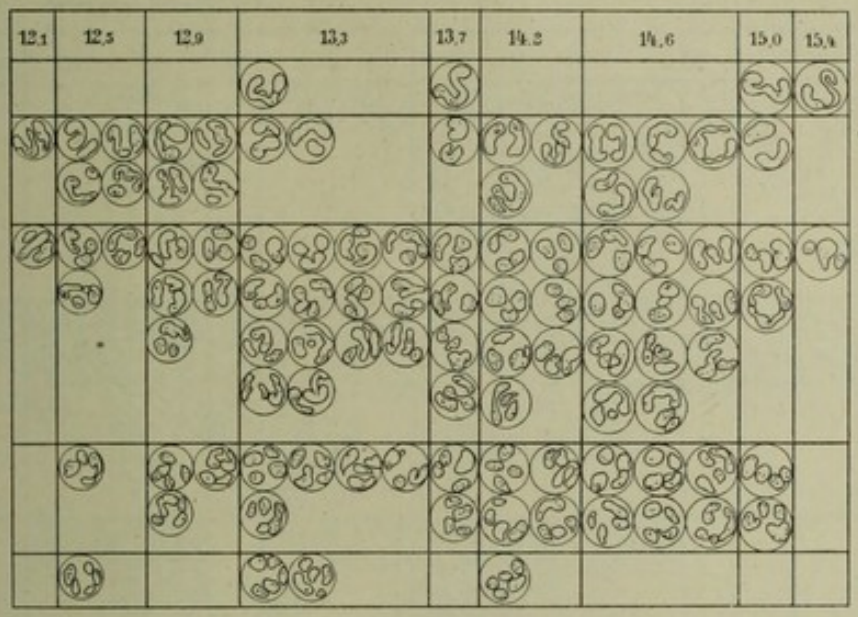
Da aber aus allen unseren Beobachtungen hervorgeht, daß die Zellen nur auf dem Wege einer Reaktion, d. h. nach vorausgegangener Inanspruchnahme, vermehrt tätig sind, so darf man wohl von vornherein der Auffindung eines solchen aktiven Heilmittels trotz alledem nur mit wenig Hoffnung entgegensehen. Mehr Berechtigung scheint dagegen auf Grund der vorausgegangenen Überlegungen vielleicht die Erwartung zu haben, auf dem Wege der bereits mit Erfolg beschrittenen passiven Immunisierung einmal zu einem vollwertigen Heilmittel zu gelangen. Wir sind ja so glücklich, bei der Diphtherie über ein annähernd vollkommenes bereits zu verfügen.

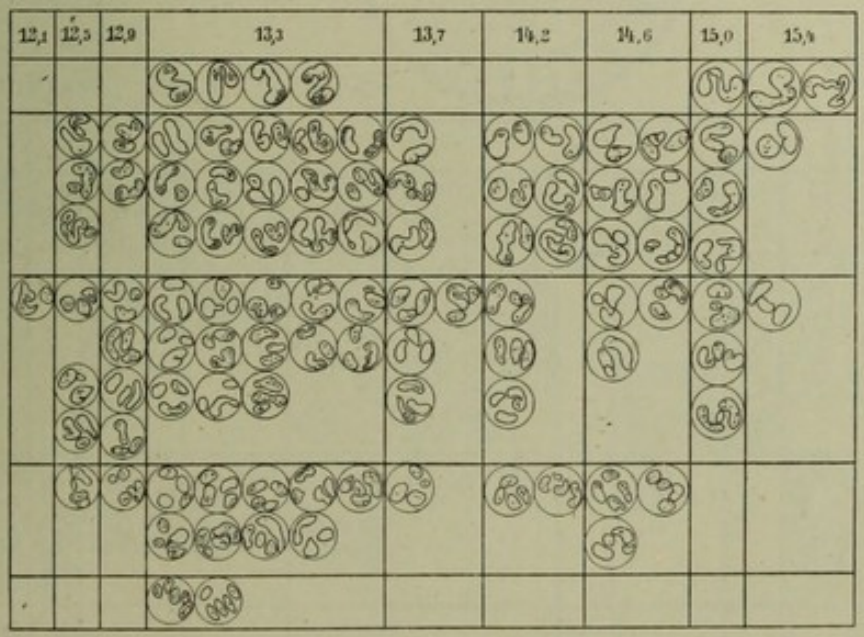
Würzburg, Januar 1905.

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig.

Zwei neutrophile Blutbilder vom gesunden Erwachsenen.

(Im verkleinerten Maßstabe.)





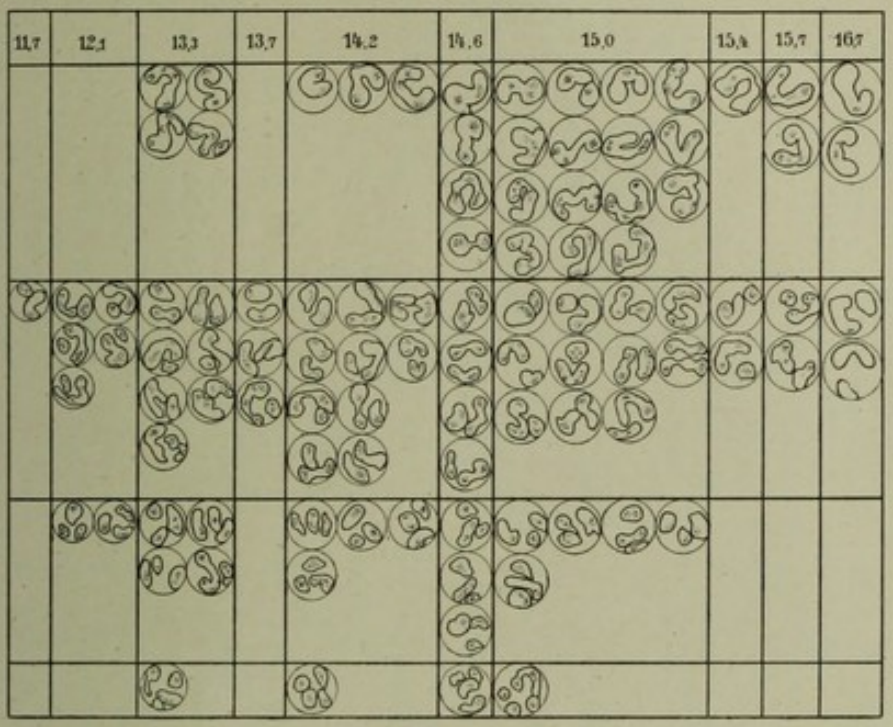
Anmerk.: Die Größenangaben sind in μ gemacht.

Johann Ambrosius Barth, Leipzig.

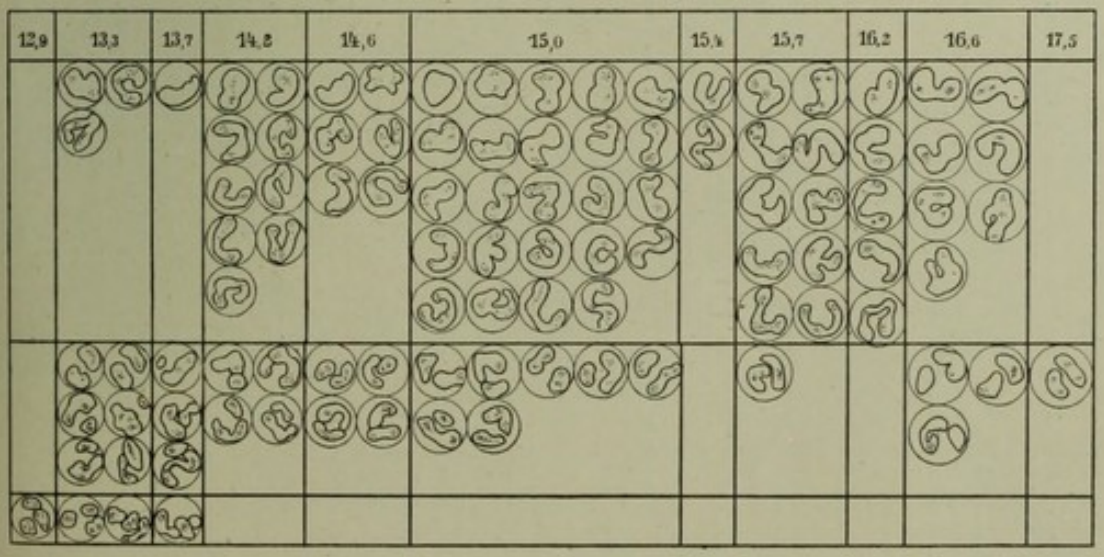
Neutrophile Blutbilder zu Fall 2.

(Im verkleinerten Maßstabe.)

E. Franz. Fall 2. 8. XI. 02.



E. Franz. Fall 2. 14. XI. 02.



Johann Ambrosius Barth, Leipzig.

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig.