IV. Aus der medicinisch-diagnostischen Klinik in Warschau.

Blutbefunde bei der asiatischen Cholera.

Von Dr. **E. Biernacki**, Assistenten der Klinik.

Im Laufe des vergangenen Sommers habe ich, als ordinirender Arzt an der Choleraabtheilung im Krankenhause Kindlein Jesu zu Warschau, Gelegenheit gehabt, einige Beobachtungen über das Verhalten des Blutes in verschiedenen Cholerastadien anzustellen. Eigentlich bezweckte ich keine speciellen und systematischen Blutuntersuchungen bei dieser Krankheit nach verschiedenen Richtungen hin: seit einiger Zeit mit dem Studium gewisser Eigenschaften

der Leukocyten bei pathologischen Zuständen beschäftigt, zog ich auch das Cholerablut in den Kreis meiner Untersuchungen, wobei das numerische Verhalten der rothen und weissen Blutkörperchen berücksichtigt werden musste. Bei Durchsicht der gewonnenen Daten und manches beinahe vergessenen Materials aus der Litteratur stellten sich in Bezug auf das Cholerablut einige beachtenswerthe Thatsachen und Details heraus, auf welche ich im vorliegenden Aufsatz aufmerksam machen will.

Zwei Schwierigkeiten standen der Blutkörperchenzählung bei den Cholerakranken im Wege. Erstens konnte die Gewinnung des Bluttröpfens aus der Fingerbeere trotz des tiefsten und breiten Einstichs in dieselbe bei den meisten Subjecten und besonders im Stadium algidum nur mittels Auspressens geschehen, was sonst dringend abgerathen wird wegen der eventuellen Zumischung von Gewebeflüssigkeit zu dem heraustretenden Bluttröpfen. Es ist aber höchst zweifelhaft, ob letzteres bei den Cholerakranken, bei denen die Gewebe im allgemeinen sehr trocken sind, einen grösseren Einfluss und Bedeutung ausüben könnte. Uebrigens standen die mit dem ausgepressten Blute erhaltenen Zählungsergebnisse, speciell hinsichtlich der Zahl der weissen Blutkörperchen im Einklang mit denjenigen, welche das spontan abgeschiedene Blut bei leichteren Cholerafällen zeigte. Andererseits genügte schon einmaliges Herauspressen dazu, um einen grösseren Tropfen dunklen und zähen Blutes sogar beim tiefsten Stadium algidum zu bekommen.

Wichtiger war der zweite Umstand, dass die Blutkörperchenzählung meistens erst nach eingeleiteter Behandlung stattfinden konnte und namentlich gewöhnlich vier bis acht Stunden nach der subcutanen Injection einer stärkeren Kampherdose (0,25–0,3 in 2–4 g Aether sulfuricus oder 4–5 Pravazspritzen Oleum camphoratum fortius). Ausser einer solchen Injection bekamen manche von den untersuchten Kranken den Kampher auch innerlich, worauf übrigens weniger Gewicht zu legen war. Bekanntlich hebt der Kampher die Zahl der weissen Blutkörperchen deutlich (Binz), was ich auch bei den Cholerakranken ein bis zwei Stunden nach der subcutanen Kampherinjection constatiren konnte.

	Zahl der weissen Blutkörperchen in 1 cmm vor der Kampher-	nach der Kampherinjection
Stadium algidum (F. 13) . . .	28 125	40 625
Stadium reactionis (F. 34) . . .	20 312	26 562
20 Stunden später . . .	9 843	—

Die Dauer der Wirkung betrug bei den Versuchen von Binz und Meyer¹⁾ 10–60 Minuten; bei den Cholerakranken ist sie vielleicht länger wegen der verlangsamten Circulation und gestörter Ausscheidungsverhältnisse. Jedoch stimmten die Untersuchungsergebnisse bei 18 Kranken, bei denen das Blut noch vor der Kampherdarreichung entnommen wurde, mit den Resultaten von 20 kampherisirten Subjecten überein; auch zeichnete sich die Leukocytenzahl bei letzteren durch eine auffallende Höhe im Vergleich zu ersteren überhaupt nicht aus.

Es ist endlich zu erwähnen, dass fast alle untersuchten Kranken sofort nach der Aufnahme ein heisses (schwerere Fälle) oder warmes (leichtere) Wannenbad bekamen.

Die Zählung der weissen Elemente wurde fast in allen Fällen zweimal ausgeführt: das erste Mal neben den rothen bei Verdünnung des Blutes von 1:100 mit 3%iger Chlornatriumlösung, das zweite Mal bei einer Verdünnung von 1:40 mit $\frac{1}{3}$ %iger Essigsäurelösung. Es wurden jedesmal die Leukocyten in allen Quadraten der Thoma-Zeiss'schen Zählkammer gezählt. Der Unterschied zwischen beiden Ziffern überschritt die gewöhnliche Fehlergrenze (2000–3000) überhaupt nicht. Trotzdem fiel in einigen Fällen die Zahl der weissen Blutkörperchen in der Essigsäurelösung bedeutend niedriger aus, als in der 3%igen Chlornatriumlösung: die zum zweiten Mal vorgenommene Zählung (aus denselben Mischungen) hatte in allen Fällen dasselbe ergeben. Demnach kann ich die Vermuthung nicht von der Hand weisen, dass ein Theil von Leukocyten in der $\frac{1}{3}$ %igen Essigsäurelösung unter Umständen dem Zerfalle unterliegen kann, wodurch ein Fehler in den Zählungsergebnissen entsteht.

Im ganzen wurden 58 Einzelbestimmungen bei 38 Kranken ausgeführt. Neben der Steigerung der Zahl der rothen Blutkörperchen erwies sich die Vermehrung der weissen als regelmässige Erscheinung im Cholerablute. Diese Vermehrung geht mit der Zunahme der Zahl der rothen Blutkörperchen nicht gleichen Schritt, und das Verhältniss der weissen Elemente zu den rothen ist auch grösser als in der Norm. Weiter ist diese Leukocytose nicht nur dem Stadium algidum, sondern auch meistens dem Reactionsstadium eigen; in manchen Fällen war sie schon zwölf Stunden nach dem Beginn und noch am dritten, vierten, sechsten Tage der Erkrankung constatirbar. Auch leichtere Cholerafälle zeigten eine exquisite Leukocytose. In dieser Be-

¹⁾ Citirt nach Rieder, Beiträge zur Kenntniss der Leukocytose und verwandter Zustände des Blutes. Leipzig, 1892, S. 167.

ziehung war besonders ein Fall lehrreich. Es handelte sich hierbei um eine 25jährige Kranke, die seit 24 Stunden an starkem Durchfall ohne Erbrechen, Cyanose, ohne Erkältung der Extremitäten, ohne Verschwinden des Pulses etc. gelitten hatte. Für die cholerische Natur der Erkrankung sprach die Ankunft der Kranken aus einem Choleraherde, weiter eine Zeit lang reiswasserartiges Aussehen der Stühle und endlich Nachweis von Cholerabacillen in den Fäces. Nun wurden bei dieser Kranken noch vor jeder Therapie (weder zu Hause noch im Spital) 21250 weisse Körperchen in 1 cmm gefunden. Ein anderer analoger Fall mit noch leichterem Verlaufe stellte aber eine Ausnahme dar: denn es war hier keine Leukocytose, eher eine Leukopenie (4375 Leukocyten in 1 cmm) vorhanden.

Einige Beispiele mögen das Gesagte illustriren:

	Beginn vor:	Zahl der Blutkörperchen in 1 cmm		Verhältniss
		rothe	weisse	
+ F. 3, W., 36 J., St. alg.	10 St.	6750000	40625	1:166
+ F. 4, W., 22 J., St. alg.	12 St.	6000000	47656	1:125
+ F. 7, W., 53 J., St. alg.	36 St.	6350000	57031	1:111
F. 13, W., 43 J., St. alg.	12 St.	6450000	27500	1:234
Dieselbe, St. react.	3½ T.	4950000	14062	1:352
F. 14, W., 30 J., St. alg.	24 St.	7662500	26562	1:288
+ F. 19, W., 42 J., St. react.	4 T.	4881250	35781	1:136
+ F. 21, M., 25 J., St. react.	6 T.	5606250	29687	1:188
F. 29, M., 49 J., St. react.	4 T.	3193750	21564	1:148
F. 36, M., 29 J., St. react.	3 T.	5987500	17968	1:333

Die mit + bezeichneten Fälle endeten letal.

Kampherinjectionen fanden bei den Fällen 19 und 29 48 und 64 Stunden vor der Blutuntersuchung statt.

Die Choleraleukocytose liess sich leicht vermuthen; übrigens habe ich auch schon nach Abschluss meiner Beobachtungen einiges in dieser Richtung, namentlich in der russischen Litteratur gefunden. So beobachtete Okladnych¹⁾ (unter Uskoff's Leitung) bei 24 Cholerakranken Leukocytose hohen Grades constant, ausserdem constatirte er Steigerung der Zahl der rothen Blutkörperchen, der Färbekraft und des specifischen Gewichtes des Blutes. — Dasselbe hat auch Hayem²⁾ noch früher gesehen. Und vor allen sprach Virchow³⁾ von einem frühzeitigen Auftreten bedeutender Leukocytose bei dieser Krankheit.

Bei farbenanalytischer Untersuchung von Trockenpräparaten (Eosin-Methylenblau und Biondi-Ehrlich's Färbegemisch) wurden neutrophile mehrkernige Leukocyten in überwiegender Mehrzahl nachgewiesen. Dagegen kam unter 600–1000 gezählten Leukocyten keine einzige eosinophile Zelle zum Vorschein. Das Procentverhältniss verschiedener Leukocytenformen zu einander stellte sich in zehn farbenanalytisch untersuchten Fällen folgendermassen dar.

Fall	St. alg.	Beg. v.	M.	Einkernige		Mehrkernige und Uebergangsformen
				kleine	grosse	
12	(St. alg.)	Beg. v.	48 St., M.	7,6 %	2,3 %	89,5 %
18	(„ react. „)	22 „ W.		9,6 „	7,8 „	82,5 „
24	(„ „ „)	60 „ „		3,0 „	7,8 „	89,0 „
25	(„ „ „)	60 „ „		3,0 „	1,5 „	95,4 „ etc.

Es zeigt also die Choleraleukocytose in letzterer Beziehung denselben Charakter wie z. B. die Pneumonielleukocytose. Dagegen verhält sie sich als prognostisches Symptom ganz anders als die Leukocytose bei der croupösen Pneumonie. Denn alle Fälle, wo im Stadium algidum eine sehr hohe Leukocytose (40000 bis 60000 und darüber) zum Vorschein kam, endeten bald letal. Diese acht Fälle bezogen sich auf 4 Männer (16–44 J.) und 4 Weiber (22–53 J.). Die Blutuntersuchung wurde bei ihnen 10–35 Stunden nach dem Beginn der Erkrankung ausgeführt, und der Tod kam 4, 10, 24 Stunden darauf. Die Krankheitsdauer betrug 14 bis 16, am längsten 44 Stunden. Das Entgegengesetzte war aber nicht der Fall: d. h. nicht alle Cholerafälle mit letalem Ausgange zeigten im Stadium algidum eine sehr hohe Leukocytose, z. B. die Fälle 10, 11, wo trotz Kampherinjection der Grad der Leukocytose kein grösserer war (25625 und 31250) als in den sehr schweren Fällen 13 bis 17, die die Krankheit glücklich überstanden (26562–35937). Die Kranken mit mittlerer Leukocytose starben aber nicht so rasch wie die Kranken der ersten Kategorie, bzw. erst im Reactionsstadium nach vier- bis sechstägiger Krankheitsdauer. Andererseits zeigte ein Fall, dass es auch einen letalen Ausgang nebst kurzer Krankheitsdauer (28 St.) geben kann ohne sehr hohe Leukocytose (30390 in 1 cmm).

Somit bedarf einer weiteren Bestätigung die in der Weise formulierte Frage, ob eine sehr hohe Leukocytose (etwa 50000 weisse Blutkörperchen in 1 cmm) im Stadium algidum ein prognostisch constantes

¹⁾ Okladnych, Zur Lehre von den Blutveränderungen bei der Cholera. Vorläufige Mittheilung. Wratsch 1892, No. 44. Russisch.

²⁾ Hayem cit. nach Lukjanow, Grundzüge einer allgemeinen Pathologie des Gefässsystems. Leipzig 1894, S. 220.

³⁾ Virchow cit. nach Rieder, Beiträge zur Kenntniss der Leukocytose etc., S. 140.

malum omen ist. — Uebrigens war die Steigerung der Leukocytenzahl auch im Reactionsstadium eine Begleiterscheinung schwereren Verlaufes: nur war sie nicht regelmässig genug, um ein diagnostisches und prognostisches Zeichen für sich zu bilden. So nahm die Leukocytenzahl in den Fällen, wo der Kranke bald nach dem Höhestadium zu uriniren begann (z. B. Fall 22, 36), rascher und bedeutender ab, als in den Fällen mit ernststen Typhoid-resp. Urämiesymptomen. Bei zwei Kranken (Fall 11 und 21) steigerte sich die Zahl der weissen Blutkörperchen schon im Reactionsstadium ein bis zwei Tage vor dem Tode zu sehr hohen Werthen — 50000 und 44093.

Die Zunahme der Zahl der rothen Blutkörperchen — nur in einem Falle bis über 8 Millionen, sonst meistens bis $6\frac{1}{2}$ — $7\frac{1}{2}$ Millionen in 1 cmm — zeigt keinerlei so charakteristische Schwankungen wie die der weissen. Diese Steigerung dürfte für einen Ausdruck der Blutverdichtung angenommen werden: sie kann aber durchaus nicht als ein exacter Maassstab der letzteren dienen. Wollte man nun aus grösseren Differenzen zwischen den normalen und den im Cholerablute gefundenen Zahlen der rothen Elemente auf eine bedeutendere Blutverdichtung schliessen, so würde sich dann die interessante Thatsache ergeben, dass eine grössere Blutverdichtung mit der Schwere der Erkrankung nicht immer parallel geht. Diese Andeutung ist umso wichtiger, als die direkten Analysen des Cholerablutes eine ganz unzweideutige Antwort in dieser Hinsicht liefern. Exacte chemische Blutuntersuchungen bei der Cholera — bis heute einzig dastehend — sind nämlich bei C. A. Schmidt¹⁾ zu finden, der während der Epidemie von 1848 in Dorpat in sieben schweren und meist letalen Cholerafällen 4 bis 48 Stunden nach dem Beginn der Erkrankung das Aderlassblut quantitativ untersucht hat. Den Tabellen dieses Verfassers entnehme ich die Daten, den Gehalt an Trockenrückstand, Chlor, Alkalimetallen, Phosphorsäure betreffend.

No.	Krankheitsfall	Beginn vor	Spec. Gew.	Trockenrückstand	Cl	P ₂ O ₅	K ₂ O	Na ₂ O	Phosphorsäure
									Ca Mg
1	Mann, 23 J. ¹⁾	3 St.	1,0728	25,26	0,228	0,0314	0,193	0,158	0,0317—0,0964
2	Mann, 45 J. ²⁾	7 „	1,067	23,91	—	—	—	—	—
3	Mann, 55 J. ³⁾	12 „	—	24,29	0,258	0,0887	0,224	0,140	0,0736
4	Mann, 72 J. ⁴⁾	9 „	1,0712	25,47	0,222	0,0746	0,203	0,149	0,0459—0,0468
5	Weib, 20 J. ⁵⁾	18 „	1,0609	21,94	0,221	0,0612	0,166	0,172	—
6	Weib, 26 J. ⁶⁾	36 „	1,0656	23,90	0,195	0,0809	0,184	0,111	0,0858
7	Weib, 35 J. ⁷⁾	48 „	1,0602	21,38	—	—	—	—	—
„	Normal (C. A. Schmidt)	—	1,0599	21,02	0,262	0,0766	0,173	0,190	0,0392—0,0278
	Normal, M. (Biernacki)	—	—	22,3	0,283	0,0729	0,174	0,210	—
	Normal, W. (Biernacki)	—	—	23,2	0,267		0,157	0,200	—
	Norm., m. a. w. (Jaksch)	—	—	24,0	—	—	—	—	—
	Normal, W. (Stintzing)	—	—	21,7	—	—	—	—	—

Ausgang: ¹⁾ Tod nach 18 Stunden. ²⁾ Genesung. ³⁾ Tod nach 11 Stunden. ⁴⁾ Tod nach 10 Stunden. ⁵⁾ Genesung. ⁶⁾ Tod nach 24 Stunden. ⁷⁾ Tod nach 3 Tagen.

Wie die Fälle 5 und 7, zum Theil auch 2 und 6 beweisen, kann das Blut im Stadium algidum durchaus nicht wasserärmer sein als in der Norm. In den Fällen 5 und 7 enthielt das Blut 21,94 und 21,38 g Trockensubstanz in 100 g Blut, während die Norm noch mehr 22,3, 23,2 und sogar 24 % betragen kann. Dasselbe ergeben die Werthe des specifischen Gewichtes: die Daten 1,0602, 1,067, 1,065 fallen vollkommen in das Gebiet der Norm: bei gesunden Leuten fand man das specifische Gewicht des Blutes gleich 1,0621 (Schmaltz), 1,063 (Hammerschlag), 1,0665 (Peiper), 1,066 (Menicanti²⁾). Andererseits war der Grad der Bluteindickung in den Fällen, wo sie ganz zweifellos existirte (Fälle 1, 3, 7) durchaus kein hoher: der Ueberschuss an Trockenrückstand in 100 g Blut überragte bloss um 3—4 g die Norm.

Somit ist die Blutverdichtung im engeren Sinne dieses Wortes, d. h. die Verarmung des Blutes an Wasser, keine constante Begleiterscheinung des Choleraanfalles. Die Abwesenheit der Bluteindickung in manchen Cholerafällen darf auch nicht auf eine zu kurze Krankheitsdauer zurückgeführt werden. In den Fällen 5 und 7 zeigte das Blut 18 und 48 Stunden nach dem Beginn der Krankheit keine Wasserverarmung, während in den Fällen 1 und 4 eine

zweifellose Blutverdichtung schon nach drei- und neunstündiger Krankheitsdauer vorhanden war.

Diese Thatsachen sind C. A. Schmidt vollkommen entgangen gerade darum, weil dieser Forscher zu wenig und zu niedrige Controllwerthe in den Händen hatte. So hielt er beim Weibe bloss 17,54 g Trockenrückstand in 100 g Blut für normal, worauf die bei cholerischen Weibern erhaltenen Werthe natürlich auf eine Blutverdichtung hinweisen mussten. Dagegen habe ich bei ganz gesunden Weibern auch 22,5—23,2 g Trockensubstanz in 100 g Blut beobachtet; dasselbe haben Becquerel und Rodier noch vor Jahren gesehen.

Die angeführten Daten, das Cholerablut betreffend, beantworten aber die Frage nach dem Wassergehalte im Organismus im allgemeinen, speciell in den Geweben, bei der Cholera gar nicht. In dieser Richtung stellt das Blut für sich keinen Maassstab dar. Im Gegentheil: das Studium des Blutes bei pathologischen Zuständen weist öfter darauf hin, dass dieses Gewebe seinen Status quo in manchen Fällen möglichst zu behalten versucht. Dank diesem Umstande zeigt das Blut der Nephritiker sogar im Stadium hoch entwickelter Oedeme und Oligurie gegen alle Erwartung am häufigsten einen verhältnissmässig geringen Grad von Hydrämie (v. Jaksch, Biernacki). Der Ueberschuss des retinirten Wassers findet dabei augenscheinlich nicht in dem Blute, sondern in den Geweben (Oedeme) Platz, wodurch letztere vielleicht relativ viel wasserreicher werden als das Blut. Aller Vermuthung nach verhält sich die Sache in manchen Cholerafällen mit fehlender Bluteindickung umgekehrt: in erster Linie werden die Gewebe wasserarm, dadurch, dass das Blut seine Wasserverluste auf Kosten der Gewebeflüssigkeit bis zur Norm ausgleicht.

Dass die Verarmung des Organismus am Wasser in der Pathogenese der Cholera von Bedeutung sein kann, ist ohne weiteres einleuchtend. Gemäss dem Gesagten darf aber dabei in jedem einzelnen Falle der Blutverdichtung keine erste Rolle zugetheilt werden. Dies ist, glaube ich, um so mehr zu betonen, als heute, wo man von den Choleratoxinen viel spricht, gerade die Blutverdichtung als das Hauptmoment bei der Entstehung des Cholera bildes noch sehr häufig gilt. Ich möchte nur an die Lehren von der Choleraniere erinnern. Nun muss dieses Agens jedenfalls nicht wörtlich aufgefasst werden. Will man von der Bedeutung der Wasserverarmung sprechen, so ist die Existenz der letzteren vor allen Dingen in den Geweben und nicht in dem Blute sicherer. Vielleicht ist auch die Verarmung der Gewebe selbst an Wasser in manchen Fällen recht unbedeutend. Gleich Anderen habe ich nicht so selten die Erfahrung gemacht, dass es zu sehr schwerem Stadium algidum und Choleraerlauf bei verhältnissmässig unbedeutender Wasserausscheidung durch die Magendarmwand kommt. Hierbei ist also ein höherer Grad der Verarmung des Organismus an Wasser überhaupt wenig denkbar.

Auch hinsichtlich der speciellen Erscheinungen, namentlich der Störungen der Bluteirculation, darf die Blutverdichtung nicht zu hoch geschätzt werden. Die Circulationsstörungen werden in vielen Fällen der Cholera sicher nicht durch die Bluteindickung allein herbeigeführt. Vielmehr hat in dieser Beziehung die veränderte Consistenz des Cholerablutes eine grössere Bedeutung. Eben liessen die makroskopischen Veränderungen des Cholerablutes, wie grössere Zähigkeit und theerartiges Aussehen so viel von dessen Verarmung an Wasser sprechen.

Die Veränderungen des Gehaltes an anorganischen Bestandtheilen im Cholerablute erweisen sich auf der angeführten Tabelle C. A. Schmidt's viel constanter und auffallender, als die des Wassergehaltes. Ein Beweis schwerer Schädigung der Blutzusammensetzung ist die regelmässige Verarmung des Cholerablutes an Chlor, da der Gehalt an diesem Körper sonst in der Blutpathologie eine grosse Constanz zeigt. Der Kaligehalt zeigt sich gesteigert, was angesichts der relativen Vermehrung der rothen Substanz im Cholerablute selbstverständlich erscheint. In sechs Fällen unter sieben fällt eine bedeutende Verarmung an Natrium auf: so enthält das Blut im Falle 5 bei geringer Verarmung an Wasser fast zweimal weniger Na₂O, als in der Norm. Diese Erscheinung fällt mit der von anderer Seite (Quincke¹⁾, Hayem) constatirten und ziemlich viel besprochenen Verminderung der Blutalkalescenz bei der Cholera zusammen; am wahrscheinlichsten ist sie auch die Hauptursache der letzteren, da bekanntlich die alkalische Reaction des Blutes vor allen Dingen von der Natriumanwesenheit herrührt. Zu dieser Abnahme der Alkalescenz kann übrigens die Steigerung des Phosphorsäuregehaltes im Cholerablute beitragen, die in der angeführten Tabelle mitunter recht deutlich hervortritt.

¹⁾ C. A. Schmidt, Charakteristik der epidemischen Cholera gegenüber verwandten Transsudationsanomalien. Leipzig und Mitau, 1850.

²⁾ Schmaltz, Hammerschlag, Peiper, cit. nach Menicanti, Deutsches Archiv f. klin. Medicin Bd. L, S. 407. Ich führe die obersten normalen Werthe an.

¹⁾ Quincke, Berliner klin. Wochenschr. 1892.