DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

BEGRÜNDET VON DR. PAUL BÖRNER

HERAUSGEBER: PROF. DR. SCHWALBE
BERLIN W. AM KARLSBAD 5

VERLAG: GEORG THIEME
LEIPZIG, RABENSTEINPLATZ 2

№ 27

BERLIN, DEN 8. JULI 1909

35. JAHRGANG.

Aus der Universitäts-Poliklinik für Lungenkrankheiten in Berlin. (Direktor: Geh. Med.-Rat M. Wolff.)

Opsonine und Lungentuberkulose.

Von Prof. M. Wolff und Dr. H. Reiter, Assistent der Poliklinik.

Obgleich in den letzten Jahren zahlreiche Arbeiten über die Frühdiagnose der Lungentuberkulose veröffentlicht worden sind, haben sich doch nur wenige Autoren, besonders in Deutschland, mit der Verwertung der opsonischen Untersuchung bei der Lungenphthise beschäftigt. Die Gründe hierfür sind wohl teils in der Jugend dieses Zweiges der Forschung, teils in der tatsächlich noch heute vorhandenen Unkenntnis des Wesens der Opsonine und nicht am wenigsten in der Schwierigkeit der opsonischen Methode zu suchen.

Wenn man die Vorschriften Wrights streng befolgt, wenn man auch zeitlich auf das genaueste arbeitet (bis auf $\frac{1}{5}$ Minute genau), so lassen sich die von den verschiedensten Seiten angegebenen Index-Schwankungen resp. Fehlerquellen auf sehr enge Grenzen beschränken. Um ein ganz objektives Urteil über den opsonischen Index zu gewinnen, wurden unsere Untersuchungen ohne vorherige klinische Kenntnis des einzelnen Falles vorgenommen.

Zunächst ergab sich als Resultat der Untersuchungen an Gesunden, daß der opsonische Index nie Werte über 1,15 oder unter 0,85 zeigte — Zahlen, die mit denen von Wright und namentlich von Szaboky, Turban und Baer am meisten übereinstimmen.

Sodann wurden untersucht 105 verschiedene Patienten, die nach klinischer Untersuchung bzw. nach probatorischer Tuberkulininjektion als sicher tuberkulös erkannt worden waren. — Die opsonischen Untersuchungen, die Komplementbindungsversuche, die Pirquetschen und Konjunktivalreaktionen, über die wir gleichzeitig berichten, wurden selbstverständlich vor jeder subkutanen Tuberkulininjektion vorgenommen. Von den 105 untersuchten Fällen waren 45 Frühfälle¹⁾, 31 gehörten dem I., 13 dem II., 16 dem III. Stadium der Erkrankung an.

Hiervon wurden 64 Fälle nur einmal opsonisch untersucht: 30 Frühfälle, 15 des I., 6 des II., 13 des III. Stadiums. Wir bezeichnen im folgenden diese stets als I. Versuchsreihe; die anderen 42 Fälle, die zwei- oder mehrmals opsonisch untersucht wurden, als II. Versuchsreihe. Hier waren 15 Frühfälle, 16 im I., 7 im II., 3 im III. Stadium der Erkrankung.

I. Versuchsreihe (1 malige opsonische Indexbestimmung, 64 Fälle).

Der opsonische Index war erniedrigt 40 mal (= 62%), davon Frühfälle: 15 (= 50% der Gesamtfrühfälle der I. Reihe).

¹⁾ Unter Frühfällen verstehen wir solche, die außer verdächtigen Allgemeinerscheinungen (Abmagerung, Husten, Anämie, zeitweise etwas erhöhte Temperatur, erhöhte Pulsfrequenz) auf subkutane Tuberkulininjektion sicher reagiert hatten, bei denen aber der physikalische Lungenbefund negativ oder zweifelhaft war.

hierbei war Pirquetreaktion gemacht 14 mal, negativ 2 mal
" " Konjunktivalreaktion " 10 " " 7 "
" " Komplementbindung " 10 " " 0 "
davon I. Stadium: 10 (= 62% der Gesamtfälle des I. Stadiums der I. Reihe),

hierbei war Pirquetreaktion gemacht 8 mal, negativ 3 mal
" " Konjunktivalreaktion " 6 " " 4 "
" " Komplementbindung " 7 " " 1 "
davon II. Stadium: 4 (= 66% der Gesamtfälle des II. Stadiums der I. Reihe),

hierbei war Pirquetreaktion gemacht 3 mal, negativ 1 mal
" " Konjunktivalreaktion " 3 " " 1 "
" " Komplementbindung " 3 " " 1 "
davon III. Stadium: 11 (= 84% der Gesamtfälle des III. Stadiums der I. Reihe),

hierbei war Pirquetreaktion gemacht 4 mal, negativ 1 mal
" " Konjunktivalreaktion " 3 " " 1 "
" " Komplementbindung " 6 " " 2 "

Der opsonische Index war erhöht 16 mal (= 25%),
davon Frühfälle: 10 (= 33% der Gesamtfrühfälle der I. Reihe),
hierbei war Pirquetreaktion gemacht 10 mal, negativ 3 mal
" " Konjunktivalreaktion " 7 " " 5 "
" " Komplementbindung " 8 " " 4 "
davon I. Stadium: 4 (= 27% der Gesamtfälle des I. Stadiums der I. Reihe),

hierbei war Pirquetreaktion gemacht 4 mal, negativ 1 mal
" " Konjunktivalreaktion " 4 " " 3 "
" " Komplementbindung " 2 " " 2 "

davon II. Stadium: 0,
davon III. Stadium: 2 (= 15% der Gesamtfälle des III. Stadiums der I. Reihe),

hierbei war Pirquetreaktion gemacht 1 mal, negativ 0 mal
" " Konjunktivalreaktion " 1 " " 0 "
" " Komplementbindung " 1 " " 1 "

Der opsonische Index war normal (zwischen 0,85 und 1,15) 8 mal (= 12%),
davon Frühfälle: 5 (= 18% der Gesamtfrühfälle der I. Reihe),

hierbei war Pirquetreaktion gemacht 4 mal, negativ 2 mal
" " Konjunktivalreaktion " 5 " " 5 "
" " Komplementbindung " 2 " " 1 "

davon I. Stadium: 1 (= 7% der Gesamtfälle des I. Stadiums der I. Reihe),

hierbei war Pirquetreaktion gemacht 1 mal, negativ 1 mal
" " Konjunktivalreaktion " 1 " " 1 "
" " Komplementbindung " 1 " " 0 "

davon II. Stadium: 2 (= 33% der Gesamtfälle des II. Stadiums der I. Reihe),

hierbei war Pirquetreaktion gemacht 2 mal, negativ 2 mal
" " Konjunktivalreaktion " 2 " " 2 "
" " Komplementbindung " 1 " " 0 "

davon III. Stadium: 0.

II. Versuchsreihe (mehrmalige opsonische Indexbestimmung, 42 Fälle).

Der opsonische Index war erniedrigt 24 mal (= 57%),
davon Frühfälle: 8 (= 53% der Gesamtfrühfälle der II. Reihe).

hierbei war Pirquetreaktion gemacht 8 mal, negativ 0 mal
" " Konjunktivalreaktion " 6 " " 5 "
davon I. Stadium: 10 (= 62% der Gesamtfälle des I. Stadiums der II. Reihe),

hierbei war Pirquetreaktion gemacht 10 mal, negativ 2 mal
 „ „ Konjunktivalreaktion „ 6 „ „ 2 „
 davon II. Stadium: 4 (= 57 % der Gesamtfälle des II. Stadiums der II. Reihe),

hierbei war Pirquetreaktion gemacht 4 mal, negativ 1 mal
 „ „ Konjunktivalreaktion „ 4 „ „ 2 „
 davon III. Stadium: 2 (= 66 % der Gesamtfälle des III. Stadiums der II. Reihe),

hierbei war Pirquetreaktion gemacht 1 mal, negativ 0 mal
 „ „ Konjunktivalreaktion „ 1 „ „ 0 „

Der opsonische Index war erhöht 5 mal (= 12 %),
 davon Frühfälle: 2 (= 13 % der Gesamtfrühfälle der II. Reihe),

hierbei war Pirquetreaktion gemacht 2 mal, negativ 2 mal
 „ „ Konjunktivalreaktion „ 2 „ „ 2 „
 davon I. Stadium: 3 (= 19 % der Gesamtfälle des I. Stadiums der II. Reihe),

hierbei war Pirquetreaktion gemacht 3 mal, negativ 0 mal
 „ „ Konjunktivalreaktion „ 2 „ „ 0 „
 davon II. Stadium: 0.
 davon III. Stadium: 0.

Der opsonische Index war schwankend 12 mal (= 29 %).
 davon Frühfälle: 5 (= 33 % der Gesamtfrühfälle der II. Reihe),

hierbei war Pirquetreaktion gemacht 5 mal, negativ 1 mal
 „ „ Konjunktivalreaktion „ 5 „ „ 1 „
 davon I. Stadium: 3 (= 19 % der Gesamtfälle des I. Stadiums der II. Reihe),

hierbei war Pirquetreaktion gemacht 3 mal, negativ 1 mal
 „ „ Konjunktivalreaktion „ 3 „ „ 2 „
 davon II. Stadium: 3 (= 43 % der Gesamtfälle des II. Stadiums der II. Reihe),

hierbei war Pirquetreaktion gemacht 3 mal, negativ 0 mal
 „ „ Konjunktivalreaktion „ 3 „ „ 0 „
 davon III. Stadium: 1 (= 33 % der Gesamtfälle des III. Stadiums der II. Reihe),

hierbei war Pirquetreaktion gemacht 1 mal, negativ 0 mal
 „ „ Konjunktivalreaktion „ 1 „ „ 0 „

Der opsonische Index war normal in keinem Fall.

Aus unseren Untersuchungen ergibt sich, daß der opsonische Index in den meisten Fällen von Tuberkulose, und zwar bei einmaliger wie bei mehrmaliger Untersuchung, erniedrigt ist (62 % bzw. 57 %). Eine Erhöhung fand sich bei einmaliger Bestimmung in 25 %, bei mehrmaliger Bestimmung in 12 %.

Normal war der opsonische Index bei mehrmaliger Untersuchung in keinem einzigen Fall, bei einmaliger Untersuchung fand er sich in 8 Fällen (12 %). In diesen 8 Fällen handelte es sich 5 mal um Frühfälle, und in sämtlichen 8 Fällen mit normalem Index hatten auch die übrigen Reaktionen beinahe überall versagt.

Einen Zusammenhang zwischen Höhe des opsonischen Index und Stadium der Erkrankung kann man nach unseren Beobachtungen, wie aus den folgenden Tatsachen hervorgeht, nicht feststellen:

Fassen wir zunächst das Ergebnis bei den Frühfällen zusammen, so finden wir, daß bei einmaliger Untersuchung der opsonische Index erniedrigt war in 50 %, erhöht in 33 %, normal in 18 %, daß bei mehrmaliger Untersuchung der opsonische Index erniedrigt war in 53 %, erhöht in 13 %, schwankend in 33 %, normal in 0 %.

Das Ergebnis beim I. Stadium der Erkrankung zeigt bei einmaliger Bestimmung erniedrigten opsonischen Index in 62 %, erhöhten opsonischen Index in 27 %, normalen opsonischen Index in 7 %, bei mehrmaliger Bestimmung erniedrigten opsonischen Index in 62 %, erhöhten opsonischen Index in 19 %, schwankenden opsonischen Index in 19 %, normalen opsonischen Index in 0 %.

Das II. Stadium ergibt bei einmaliger Bestimmung Erniedrigung des opsonischen Index in 66 %, Erhöhung in 0 %, normalen Index in 33 %, bei mehrmaliger Bestimmung Erniedrigung in 57 %, Erhöhung in 0 %, Schwankung in 43 %, normalen Index in 0 %.

Das III. Stadium zeigt bei einmaliger Untersuchung erniedrigten opsonischen Index in 84 %, erhöhten opsonischen Index in 15 %, normalen Index in 0 %, bei mehrmaliger Untersuchung Erniedrigung des opsonischen Index in 66 %, Schwankung in 33 %; erhöhter und normaler Index wurden nicht beobachtet.

In jedem Stadium finden wir demnach den erniedrigten opsonischen Index am häufigsten: Bei Frühfällen, I. und II. Stadium in über 50 %, meist über 60 %, beim III. Stadium in noch höherem Prozentsatz. Das gänzliche Fehlen des erhöhten Index im II. und III. Stadium bei mehrmaliger Untersuchung macht dort den hohen Prozentsatz (43 % resp. 33 %) der schwankenden Indices erklärlich.

Betrachten wir dagegen unsere Fälle mit Rücksicht auf die Frage, ob der Prozeß in dem betreffenden Fall zur Zeit der Untersuchung stationär war oder im Fortschreiten begriffen, so ergibt sich als Resultat, daß es sich bei den meisten mäßig erniedrigten Indices (0,7) um chronische, fast stationäre Prozesse handelt, daß stark erniedrigte (0,3 oder 0,4) und stark schwankende Indices in der Mehrzahl zurzeit fortschreitende Fälle anzeigten.

Trotzdem behaupten wir nicht, aus dem opsonischen Index eine gute oder schlechte Prognose mit Sicherheit ableiten zu können, wiewohl es scheint, als ob der stark erniedrigte Index wie auch der stark schwankende Index eine schlechte Prognose abgeben. Hier näher darauf einzugehen, würde zu weit führen, wir glauben die diesbezüglichen Ansichten von Crace Calvert, v. Szaboky, Turban und Baer, Luthje, Rotch und Floyd durchaus bestätigen zu können. Ob vielleicht prognostisch auch die von uns mehrfach bei der Untersuchung beobachtete Agglutination der Blutkörperchen, auf die schon Wright und andere Untersucher aufmerksam machten, zu verwerthen ist, werden weitere Untersuchungen ergeben. Was die theoretische Erklärung des schwankenden Index anbetrifft, so verweisen wir auf die Arbeiten Wrights, der solche Schwankungen im Opsoningehalt des Blutes auf Autoinokulation des Körpers vom Herde aus mit Erzeugung von sich rasch folgenden positiven und negativen Phasen zurückführt.

Schließlich noch einige Bemerkungen über die anderen von uns angewandten Untersuchungsmethoden: Pirquetreaktion, Konjunktivalreaktion, Komplementbindung.

In den 105 Fällen sicherer Tuberkulose wurden gemacht: Pirquetimpfung 92 mal, davon negativ 25 (= 27 %).

Konjunktivalimpfung 77 mal, davon negativ 44 (= 57 %).

Komplementbindung 43 mal, davon negativ 10 (= 23 %).

Die Beziehungen dieser Methoden zu den einzelnen Krankheitszuständen sind in den Tabellen angegeben. Im wesentlichen führen diese Zahlen zu ähnlichen Resultaten, wie sie M. Wolff für die Pirquetreaktion und Konjunktivalreaktion,¹⁾ weiter M. Wolff und Mühsam²⁾ für die Komplementbindung schon früher veröffentlicht hatten.

Am wenigsten zuverlässig ist auch nach den erneuten Erfahrungen die Konjunktivalreaktion von Wolff-Eisner; wesentlich bessere Resultate ergab die Pirquetreaktion und die Komplementbindungsmethode. Ueber die opsonische Indexbestimmung ist hier einzufügen, daß sie nach obigen Zahlen bei einmaliger Untersuchung in 12 % versagte, daß sie dagegen nie versagte bei mehrmaliger Untersuchung.

Schlußfolgerungen. 1. Der opsonische Index des Gesunden schwankt zwischen 0,85 und 1,15.

2. Liegt der opsonische Index außerhalb dieser Grenzen, so ist mit größter Wahrscheinlichkeit eine tuberkulöse Infektion als vorliegend zu betrachten. Ist der opsonische Index bei der ersten Untersuchung eines auf Tuberkulose Verdächtigen normal, so ist eine zweite opsonische Indexbestimmung unter ganz den gleichen äußeren Verhältnissen nötig.

3. Aus der Höhe des opsonischen Index kann man bei wiederholter Untersuchung auf den gegenwärtigen Krankheitsprozeß schließen. Dauernd mäßig erniedrigter opsonischer Index deutet auf chronische, zurzeit stationäre, stark erniedrigter oder stark schwankender Index auf fortschreitende Prozesse.

4. Die Konjunktivalreaktion versagt gegenüber den anderen Untersuchungsmethoden am häufigsten, sie ist die unzuverlässigste und gröbste der Tuberkulosereaktionen und fällt daher weniger häufig positiv aus. Die Behauptung von Wolff-

1) Kutane, konjunktivale und subkutane Tuberkulinreaktion. Berliner klinische Wochenschrift 1908, No. 6. — 2) Mit Tuberkulin komplementbindende Antistoffe im Serum Tuberkulöser. Deutsche medizinische Wochenschrift 1908, No. 35.

Eisner, daß sie nur aktive Tuberkulose anzeigt, läßt sich weder durch die hierfür angegebenen theoretischen Erklärungen, noch durch die tatsächlichen klinischen Lungenbefunde stützen.

5. Die feinste und zuverlässigste Reaktion auf Tuberkulose liegt in der subkutanen Tuberkulininjektion, ihr am nächsten kommt die opsonische Indexbestimmung.

6. Die opsonische Indexbestimmung, die Pirquet-Konjunktival-Subkutan-Impfung, sowie die Komplementbindungsmethode sind bei einiger Bemühung in der Poliklinik sehr gut und mit der für die Beobachtung notwendigen Sicherheit ausführbar.

In bezug auf Satz 4, der sich auf Grund unserer zahlreichen früheren und jetzigen Erfahrungen gegen den von Wolff-Eisner an den verschiedensten Stellen wiederholten Gedanken ausspricht, daß die Konjunktivalreaktion die einzig zuverlässige Methode für die Erkennung der aktiven Tuberkulose sei, verweisen wir hier auch auf das vortreffliche Lehrbuch von Bandelier und Röpke (Lehrbuch der spezifischen Diagnostik und Therapie der Tuberkulose 1909, S. 36):

„Die in der jüngsten Veröffentlichung Wolff-Eisners (30) immer wieder aufgestellte Behauptung, daß die Konjunktivalreaktion im Gegensatz zu allen andern Tuberkulinproben die Reaktion der aktiven Tuberkulose sei, ist so oft und so gründlich widerlegt, daß die Kühnheit überrascht, mit welcher sie wiederholt wird. Und es wäre ein geradezu verhängnisvoller Rückschritt, der uns durch die Konjunktivalreaktion beschert würde und der den jetzt in der Tuberkulosebekämpfung allgemein merkbaren Segen der Frühdiagnose ins Gegenteil umschlagen lassen müßte, wenn die Wolff-Eisnersche Bewertung der Konjunktivalreaktion auch nur von einzelnen Aerzten als zutreffend angesehen werden würde.“

Auch mit unserem Satz 5, der in bezug auf die beste Methode der Tuberkulinanwendung bereits in derselben Weise seinen Ausdruck in der früheren Arbeit von M. Wolff, Berliner klinische Wochenschrift 1908, gefunden hat, stimmen die Ansichten von Bandelier und Röpke ebenfalls überein:

„Die subkutane Injektion ist die praktisch am meisten brauchbare und gleichzeitig einzig zuverlässige Darreichungsmethode des Tuberkulins“, l. c., S. 46.

Ueber den Einfluß von probatorischen und therapeutischen Tuberkulininjektionen auf den opsonischen Index, über Nachprüfungen der Angaben von S. Stewart, Peel Ritchie, Bine Cinuer und Szaboky werden wir später berichten. Versuche nach dieser Richtung sind seit längerer Zeit im Gange.