

DEUTSCHE  
MEDICINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Mit Berücksichtigung des deutschen Medicinalwesens nach amtlichen Mittheilungen, der öffentlichen Gesundheitspflege und der Interessen des ärztlichen Standes.  
Begründet von Dr. Paul Börner.

Achtzehnter Jahrgang.

Redacteur Geh. Sanitäts-Rath Dr. S. Guttmann in Berlin W. Verlag von Georg Thieme, Leipzig-Berlin.

I. Aus dem Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.  
Hämatologische Untersuchungen bei  
Tuberkulininjectionen.

Von Dr. S. Botkin aus St. Petersburg.

Die Frage nach den Veränderungen des Blutes bei Tuberkulininjectionen ist in den letzten Monaten vielfach in der medicinischen Presse besprochen worden. Zu dem bereits vorhandenen Material erlaube ich mir hiermit einige eigene Beobachtungen hinzuzufügen, und zwar mit Rücksicht darauf, dass manche der von mir im nachstehenden mitgetheilten Thatsachen bei der Erklärung der Wirkungsweise dieses Mittels vielleicht von einigem Werthe sein könnten.

Meine Beobachtungen habe ich an Patienten aus den Baracken des Instituts für Infectionskrankheiten angestellt. Das Blut wurde hauptsächlich in Trockenpräparaten, welche nach der Methode des Herrn Prof. Ehrlich angefertigt waren, untersucht. In einzelnen Fällen wurde auch der Thoma-Zeiss'sche Zählapparat angewandt.

Die Färbung wurde dann gewöhnlich nach zwei Methoden ausgeführt: 1) zuerst mit einer wässrigen Eosinlösung und dann mit Methylenblau, wodurch die Möglichkeit gegeben ist, die eine oder die andere Färbung nach Bedarf schwächer oder stärker zu bekommen; 2) mit Ehrlich'scher Triacidlösung, um eine Färbung der neutrophilen Körnung zu erzielen.

Die Tuberkulininjectionen wurden um 6 Uhr abends gemacht; die Reaction trat am anderen Tage morgens oder im Laufe des Tages ein. Das Blut zur Untersuchung wurde gegen 12 Uhr mittags, d. h. kurz vor der Mittagsmahlzeit entnommen.

Da seitens der rothen Blutkörperchen keine besonderen Veränderungen weder in qualitativer noch in quantitativer Hinsicht nachzuweisen waren, richtete ich meine Aufmerksamkeit ausschliesslich auf die Untersuchung der Schwankungen in der Menge der Leukocyten im allgemeinen, wie auch der einzelnen Arten der weissen Blutkörperchen.

Die Thatsache, dass während der Tuberkulininjectionen eine mehr oder weniger bedeutende Leukocytose eintritt, welche gewöhnlich zugleich mit dem Temperaturabfall und anderen die Reaction begleitenden Erscheinungen kritisch endet, wurde von vielen Autoren beobachtet und kann als erwiesen betrachtet werden. Ich habe mich bemüht, an einer Reihe von Patienten zu untersuchen, welche Form der weissen Blutkörperchen am meisten zum Auftreten der Leukocytose beiträgt, und will jetzt beispielsweise die Zahl der weissen Blutkörperchen gruppenweise bei einem Patienten vor, während und nach der Injection anführen.

Fall 1. Diagnose: Tuberculosis pulmonis dextri incipiens. Die Temperatur, vor der Injection normal, stieg während der Acme der Reaction auf 40° und fiel am folgenden Tage etwas unter die Norm. Die Zahl der rothen Blutkörperchen blieb während der ganzen Zeit etwa 4 000 000 in 1 ccm Blut.

Datum	Neutrophile	Lymphocyten	Uebergangsformen	Eosinophile	Verhältniss der weissen zu den rothen Körperchen	Allgemeine Bemerkungen
27. October 1891	75,7 %	18,4 %	3,2 %	2,5 %	1 : 500	6 Uhr abends Inj. von 0,01
28. October 1891	91,7 %	5,2 %	2,9 %	0,2 %	1 : 200	
29. October 1891	57,6 %	24 %	14 %	4 %	1 : 450	

Nach 3 Tagen kehrte die relative Menge der verschiedenen Formen der weissen Blutkörperchen wieder zur Norm zurück. Am 29. October bot das mikroskopische Bild des Blutpräparates noch folgende Eigenthümlichkeiten dar: eine bedeutende Menge fast gänzlich zerstörter polynucleärer Leukocyten mit verwischem Kern und Protoplasma, wie auch eine bedeutende Vermehrung der unter dem Namen „Blutplättchen“ bekannten Elemente. Es lässt sich diese Vermehrung durch eine Zahl leider nicht ausdrücken. Die Ungleichmässigkeit der Agglomerate der das Blutplättchen bildenden Kernchen ist so bedeutend, dass eine Zählung derselben ganz unnütz sein würde. Man muss sich mit dem Hinweis auf den allgemeinen Eindruck einer unzweifelhaften und dabei bedeutenden Vermehrung der Blutplättchen begnügen.

Ich habe noch drei andere Fälle untersucht, will es aber bei diesem einen Beispiel bewenden lassen, weil die anderen eigentlich nichts neues darboten. Aus allen Fällen konnte man denselben Schluss ziehen, wie aus dem vorigen: die Zahl der weissen Blutkörperchen aller Formen wird bei der acuten Tuberkulin-Leukocytose vermehrt; auf der Höhe der Reaction wird diese Erscheinung durch die überwiegende Vermehrung der Neutrophilen verdeckt, sie tritt aber bereits am folgenden Tage sehr auffällig hervor, weil dann die Zahl der polynucleären Leukocyten bedeutend, bis unter die Norm gefallen ist, während doch eine leichte Leukocytose unverkennbar fortbesteht. Zu dem angeführten Fall ist zu bemerken, dass die Temperatur des Kranken während des ganzen Aufenthalts im Institute normal war und nur nach den Injectionen charakteristische und bedeutende Erhöhungen aufwies. Die Rückkehr der verschiedenen Formen der weissen Blutkörperchen zur Norm erfolgt nicht immer gleichzeitig rasch; die Menge der Lymphocyten und Eosinophilen pflegt oft noch zu einer Zeit vergrössert zu sein, in welcher nach dem Gang der Behandlung die folgende Injection gemacht werden muss; man kann deswegen manchmal eine noch grössere Ansammlung dieser Formen von weissen Blutkörperchen im Blute finden.

Dies ist der normale Gang der Veränderungen, welche nach Tuberkulininjectionen im Blute beobachtet werden. Ich halte es nicht für nöthig, mich weiter darüber auszubreiten, denn die angeführten Beobachtungen sind in ihren Hauptzügen Bestätigungen der Untersuchungen von Tschistowitch,<sup>1)</sup> Uskow<sup>2)</sup> u. a. Sehr wichtig erscheint der vermehrte Zerfall der weissen Blutkörperchen, wie auch die nach der Injection erfolgende Vermehrung der Zahl der Blutplättchen; diese Erscheinung pflegt um so deutlicher aufzutreten, je stärker die Reaction, je bedeutender die Leukocytose war und je rascher diese verschwand. Es drängt sich hier die Vermuthung auf, dass wir in den Blutplättchen das Zerfallsproduct der weissen Blutkörperchen vor uns haben. Diese Vermuthung findet ihre Bestätigung in einer unlängst aus dem Laboratorium des Prof. Kossel hervorgegangenen Arbeit von Dr. Lilienfeld, welchem es gelungen ist, an den Blutplättchen unter gewissen Bedingungen Nucleinreaction zu erhalten, während Ehrlich schon früher die Beobachtung gemacht hat, dass die Blutplättchen und Leukocyten die Glykogenreaction geben. Bei der Beobachtung der Temperaturcurve nach Tuberkulininjectionen findet man sehr oft nach einer mehr oder weniger bedeutenden Temperaturerhöhung ein starkes Herabsinken derselben unter dasjenige Niveau, auf welchem sie vor der Einspritzung stand. Diese Erscheinung wird besonders deutlich in

<sup>1)</sup> Berliner klin. Wochenschr. 1891 No. 34.  
<sup>2)</sup> Verhandlungen des Vereins der russischen Aerzte zu St. Petersburg 1891.

denjenigen Fällen, in welchen die Temperatur vor der Injection normal war; hier fällt sie nach der Reaction oft um einen Grad oder mehr unter die Norm. Eine solche subnormale Temperatur bleibt aber nur kurze Zeit, zuweilen einige Stunden, manchmal einen halben Tag lang bestehen. Gewöhnlich fiel die bedeutendste Vermehrung der Blutplättchen gerade mit dem grössten Temperaturabfall nach der Einspritzung zusammen. Ob diese beiden Erscheinungen in irgend einem causalen Zusammenhang stehen, ist natürlich schwer zu sagen. Dennoch muss ich darauf hinweisen, dass ich immer auch eine bedeutende Vermehrung der Zahl der Blutplättchen während der Krise bei croupöser Pneumonie,<sup>1)</sup> wie auch in der Apyrexie bei septischem Fieber beobachtet habe. Hayem beschreibt eine ähnliche Erscheinung gegen das Ende vieler infectiöser Fieberformen.

Die erhöhte Temperatur ist nicht die Ursache der oben beschriebenen Veränderungen im Blute. Die Tuberkulininjectionen wurden zuweilen zur Sicherstellung der Diagnose, z. B. bei Reconvalescenten von einem Abdominaltyphus, gemacht; in Fällen, in denen die Krankheit durch Tuberculose nicht complicirt war, stieg die Temperatur selbst nach Dosen von 0,01 Tuberkulin nicht an, obgleich im Blute eine Tuberkulinreaction deutlich zu constatiren war.

Fall 2. Patientin ist schon 14 Tage fieberlos. Sie hatte einen vierwöchentlichen Abdominaltyphus ohne Complicationen durchgemacht. Die Zahl der rothen Blutkörperchen betrug 3 000 000 in 1 ccm.

	Eosinophile	Neutrophile	Lymphocyten	Uebergangsformen	Verhältniss der weissen zu den roth. Körperchen	Tuberkulininjectionen
23. October 1891	2 %	46,5 %	44 %	8,5 %	1 : 500	0,001
24. October 1891	0,3 %	50,3 %	38,6 %	10,8 %	—	0,005
25. October 1891	1 %	53,7 %	36,6 %	8,7 %	—	0,01 (am
27. October 1891	2 %	57,7 %	32,5 %	8 %	1 : 300	26. Octob.)
29. October 1891	3 %	52,8 %	38 %	6 %	—	
31. October 1891	1,7 %	47,8 %	43 %	8 %	1 : 400	

Während der ganzen Dauer der Injectionen blieb die Temperatur normal. Am 29. und 31. October wurde an Trockenblutpräparaten eine bedeutende Vermehrung der Blutplättchen beobachtet. In diesem Falle konnte man die Tuberkulinreaction deshalb besonders leicht beobachten, weil die deutlichsten Veränderungen gerade unter den Neutrophilen vor sich gehen, deren Zahl noch mehrere Wochen nach dem Abdominaltyphus hauptsächlich auf Kosten der Lymphocyten (Uskow<sup>2)</sup>, Chetagurow<sup>3)</sup>) bedeutend vermindert erscheint. Eine ähnliche Reaction des Blutes ohne die geringste Temperatursteigerung hatte ich noch zweimal in der Reconvalescenz von Typhus abdominalis Gelegenheit zu beobachten.

Obgleich alle Formen von weissen Blutkörperchen, wie bereits oben gesagt wurde, nach Tuberkulininjectionen in grösserer Menge vorkamen, so gelang es mir doch selbst bei einer sehr langen Dauer der Behandlung, wobei ziemlich hohe Dosen injicirt wurden (0,2 g), kein einziges mal, eine gegen die Norm bedeutende andauernde Vermehrung irgend einer Form der weissen Blutkörperchen zu beobachten. Die Blutreaction war stets eine acute Erscheinung, welche bis zur nächsten Injection fast vollständig verschwand. Als Ausnahmen erscheinen einige Fälle von Exanthemen, welche während der Tuberkulinbehandlung eintreten. Die Ursache einer solchen Complication in Gestalt eines Exanthems lässt sich nicht mit Sicherheit nachweisen, weil in allen beobachteten Fällen ausser Tuberkulininjectionen auch noch Pikrinsäure gegeben wurde. Das Exanthem bestand bei den Patienten nicht lange, etwa 3–5 Tage, und war fast stets von einer charakteristischen Anhäufung von eosinophilen Zellen begleitet, deren Zahl mit dem Verschwinden des Hautausschlages wieder zur Norm zurückkehrte oder selbst unter die Norm herabfiel. Von vier Fällen solcher Exantheme konnte nur in einem eine Vermehrung der eosinophilen Zellen nicht constatirt werden. In den gegebenen Fällen ist der Zusammenhang zwischen dem acuten Hautausschlag und der Vergrösserung der Zahl der eosinophilen Zellen interessant, um so mehr, als diese Erscheinung eine Ergänzung zu der beschriebenen bedeutenden Anhäufung der eosinophilen Zellen bei manchen chronischen Ausschlägen (E. Neusser<sup>4)</sup>, Canon<sup>5)</sup>), wie auch bei einigen schweren Formen von Scarlatina (Kotchetkoff<sup>6)</sup>) bildet.

Als Beispiel werde ich einen mit Exanthem complicirten Fall anführen.

Fall 3. Lupus im Gesicht und am rechtem Arm von der Schulter bis zur Hand. Pat. trägt die Injectionen gut, die Temperaturreactionen waren regelmässig, wenn auch nicht stark.

Datum	Eosinophile	Neutrophile	Lymphocyten	Uebergangsformen.
30. October 1891	3 %	74,5 %	17 %	5 %
31. October 1891	4,1 %	82,3 %	10,2 %	3,4 %
1. November 1891	7,5 %	68,1 %	17 %	5,1 %
2. November 1891	5,5 %	77 %	12,8 %	4,7 %
4. November 1891	3,2 %	75 %	15,5 %	6 %

Die Tuberkulininjection (0,015 g) wurde am 30. October um 6 Uhr abends gemacht. Am nächsten Tage Temperaturreaction bis auf 38,2°. Am 31. October zeigte sich ein scharlachähnliches Exanthem auf der Brust und der gesunden Hand; am 1. November ging es auf Leib und Beine über; am 2. November wurde es blasser und am 4. November verschwand es.

Bei einem andern Patienten (Phthis. pulm. tuberc.) ergab die Zählung der weissen Blutkörperchen in der Acme des fünf Tage bestehenden Exanthems folgendes Resultat: Eosinophile 17 %, Neutrophile 60,3 %, Lymphocyten 19 %, Uebergangsformen 3,5 %, wobei die Zahl der eosinophilen Zellen während einer Woche auf 1,5 % herabfiel. Die Vermehrung der eosinophilen Zellen kann man bei solchen Exanthemen nicht allein im Blute, sondern auch im Auswurf beobachten; diese Vermehrung erreicht einige Tage nach dem Anfall ihr Maximum (8 %), um dann gänzlich zu verschwinden. Diese Erscheinung ist so deutlich, dass sie mich zuerst auf den Gedanken führte, das Blut bei der Tuberkulinbehandlung complicirenden Exanthemen genauer zu untersuchen.

Man bemerkt überhaupt bei Tuberkulininjectionen oft gleichsam eine besonders starke Proliferation der eosinophilen Leukocyten. In einem direkten Zusammenhang mit den einzelnen Einspritzungen steht diese Erscheinung nicht, sie ist gleichsam eine summirte Reaction. So z. B. kann ich zwei Fälle von bronchialem Asthma mit einem gleichzeitigen tuberculösen Process in der Lungenspitze anführen, welche mit Tuberkulininjectionen behandelt wurden. Beide Patienten haben die Behandlung sehr gut vertragen, sie hatten während der ganzen Dauer ihres Aufenthaltes in der Anstalt keinen einzigen Anfall, aber beide expectorirten jeden Morgen eine geringe Menge eines sehr zähen, gelatinösen Sputums, in welchem eine kolossale Menge eosinophiler Leukocyten (bis zu 85 %), wie während eines wirklichen Anfalles von Asthma bronchiale, enthalten war. In einem dieser beiden Fälle traten zugleich mit dieser massenhaften Ausscheidung von eosinophilen Zellen auch Leyden'sche Krystalle auf. Die eosinophilen Zellen waren in diesen beiden Fällen auch im Blute vermehrt, in dem einen bis 7,5 %, im anderen bis 6 %. Das Sputum des einen dieser Patienten hatte ich einige Wochen später Gelegenheit zu untersuchen und fand dabei, dass die Zahl der eosinophilen Zellen nach Unterbrechung der Tuberkulininjectionen im Sputum auf 20 % gefallen war. Manchmal gelang es mir sogar, in veralteten Fällen von Lungenschwindsucht mit copiosem, dünnflüssigem, stark zersetztem Auswurf, in welchem nach den Untersuchungen von Gabritschewsky<sup>1)</sup> eosinophile Zellen gar nicht vorkommen, solche dennoch zu finden. Zu Gunsten der Annahme, dass in gewissen Fällen bei Tuberkulininjectionen die eosinophilen Zellen in vermehrter Zahl vorkommen können, sprechen auch die Beobachtungen von Neusser<sup>1)</sup>, Canon<sup>1)</sup>), wie auch ein von Grawitz<sup>2)</sup> beschriebener Fall, in welchem zehn Eosinophile auf einen Leukocyten fielen.

Resumiren wir die angeführten Beobachtungen, so können wir folgenden Schluss daraus ziehen:

1. Nach Tuberkulininjectionen wird eine acute Leukocytose beobachtet, an welcher alle Formen der weissen Blutkörperchen theiligt sind.

2. Am Tage nach der Reaction fällt die Zahl der Leukocyten im Blute rasch ab, wobei wahrscheinlich die Mehrzahl derselben zerstört wird; dies kann hauptsächlich aus der Vermehrung der Zahl der Blutplättchen geschlossen werden. Diese Erscheinung fällt zeitlich mit dem nach der Tuberkulinreaction oft beobachteten maximalen Temperaturabfall zusammen. Es besteht eine Analogie mit der Blutkrise mancher acuter Infectiouskrankheiten, welche von Fieber begleitet sind (z. B. croupöse Pneumonie).

3. Die Tuberkulinreaction im Blute kann auch in den Fällen stattfinden, in welchen die Temperatur nicht steigt.

4. Die Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute kann nicht nur bei chronischen Hautleiden, sondern auch bei acuten, rasch vergehenden Exanthemen stattfinden, welche als Complicationen bei manchen unserer therapeutischen Eingriffe erscheinen.

Meine Blutpräparate habe ich Herrn Prof. Ehrlich vorgelegt, welchem ich auch mich verpflichtet fühle, für seine liebenswürdigen Rathschläge meinen Dank auszusprechen.

<sup>1)</sup> Dieselbe Beobachtung haben auch Prof. Ehrlich und Dr. Kikodze bei der croupösen Pneumonie gemacht. — <sup>2)</sup> Das Blut als Gewebe.

<sup>3)</sup> Pathologische Anatomie des Blutes bei Typhus abdominalis (russisch).

<sup>4)</sup> Wien. med. Presse 1892 No. 3, 4, 5.

<sup>5)</sup> Dtsch. med. Wchschr. 1892. — <sup>6)</sup> Wratsch 1891 No. 41 (russisch).

<sup>1)</sup> Normale und pathologische Morphologie des Blutes (russisch).

<sup>2)</sup> Charité-Annalen XVI. Jahrgang.