

Aus dem Königl. Medizinaluntersuchungsamt und dem Krankenhaus der barmherzigen Brüder in Coblenz.

Ueber den Nachweis von Tuberkelbazillen im Blute bei Lungentuberkulose und seine prognostische Bedeutung.

Von Dr. R. Hilgermann, Kreisarzt und Vorsteher des Untersuchungsamtes, und Dr. J. Lossen, bisher Oberarzt der Inneren Abteilung des Krankenhauses, jetzt Chefarzt des St. Josefs-Hospitals in Bochum.

Der Nachweis bakterieller Krankheitserreger im strömenden Blute, den wir im Tierexperiment (Milzbrand, Pneumokokken etc.) so häufig benutzen, hat in der menschlichen Pathologie im Gegensatz zu dem der tierischen Parasiten (Malaria etc.) erst spät eine Bedeutung gewonnen. Erfolg hatte hier fast überall nur das Kulturverfahren, das z. B. für die Diagnose des Typhus heute eine wichtige Rolle spielt und bei der krup-

pösen Pneumonie häufig zu positiven Resultaten führt, denen von manchen eine prognostische Bedeutung zugeschrieben wird. Demgegenüber scheiterte der Nachweis von Tuberkelbazillen im Blute lange Zeit an einem geeigneten Kulturverfahren; ihr Auffinden im direkten Blutausschlagpräparat oder im Sediment des verdünnten Blutes (Weichselbaum¹⁾, Meisel²⁾, Lustig³⁾ u. a.) bei der akuten Miliartuberkulose gelang, soweit es sich um einwandfreie Untersuchungen handelte, selten, und ihr Nachweis bei einigen Fällen von Lungenphthise in extremis galt mehr als ein Kuriosum, in welchem Cornet⁴⁾ keinen Beweis für einen häufigen Uebertritt der Bakterien ins Blut erblicken wollte.

Erst G. Liebermeister⁵⁾ zeigte durch Ueberimpfung des Blutes von Phthisikern auf Meerschweinchen, daß die Infektion des Blutes bei der Lungentuberkulose nichts Seltenes ist, oder, wie er sich ausdrückte, daß die Lungenphthise keine lokale Erkrankung sei. Es gelang ihm, in 60% seiner darauf untersuchten Fälle des dritten Stadiums Tuberkelbazillen im Blute in der erwähnten Weise nachzuweisen, am häufigsten freilich in den letzten Wochen und Tagen vor dem tödlichen Ausgang.

Einen großen Fortschritt in der Technik der Untersuchung des Blutes auf Tuberkelbazillen brachte einerseits die Uhlenhuthsche Antiforminmethode, andererseits das Verfahren von Stäubli, das dieser zuerst zum Nachweis tierischer Parasiten anwandte: Homogenisierung des Blutes durch 3%ige Essigsäure mit nachfolgendem mehrmaligen Zentrifugieren und Untersuchung des Niederschlages. Beide Methoden wurden von neueren Autoren mit Erfolg angewandt und von Schnitter miteinander kombiniert. Der Nachweis von Tuberkelbazillen im strömenden Blute bei Lungentuberkulose gelang in einem erheblichen Prozentsatz der untersuchten Fälle auch da, wo Zeichen einer allgemeinen Tuberkulose fehlten. (Jessen und Rabinowitsch⁶⁾, Lippmann⁷⁾, Schnitter⁸⁾, Acs Nagy⁹⁾, Koslow¹⁰⁾ u. a.). Freilich sind manche Untersuchungen, besonders amerikanischer Forscher [Rosenberger¹¹⁾, Forsyth¹²⁾, Mendenhall und Petty¹³⁾], welche die Bazillen im Blute sehr häufig und in großer Menge nachweisen konnten, mit Vorsicht aufzunehmen, nachdem Bren¹⁴⁾ u. a. nachgewiesen haben, daß im destillierten Wasser säurefeste Bazillen vorkommen, die, sofern nicht mit völlig sterilen Flüssigkeiten gearbeitet wird, zu Täuschungen Veranlassung geben können.¹⁵⁾

Bei unseren Untersuchungen gingen wir von der Fragestellung aus: „Ist der Befund von Tuberkelbazillen im strömenden Blute bei sicheren Fällen von Lungentuberkulose so häufig, daß er eventuell als diagnostisches Hilfsmittel bei unklaren Fällen praktische Verwendung finden kann?“ und ferner: „Lassen sich aus diesem Befunde prognostische Schlüsse auf den Verlauf der Krankheit ziehen, besonders solche betreffs der Aussichten auf eine Wiedererlangung der Erwerbsfähigkeit?“ Gerade diese letztere Frage tritt ja bei der Beurteilung schwererer Fälle von Tuberkulose sehr häufig an uns heran, wenn es sich darum handelt, ob noch ein Versuch mit der Durchführung eines hygienisch-diätetischen Heilverfahrens gemacht werden soll. So bedenklich sicherlich der Standpunkt vieler Heilstättenärzte und auch einiger Landesversicherungsanstalten ist, jeden vorgeschrittenen — ja mitunter fast jeden sicheren — Fall von Lungentuberkulose vom Heilverfahren auszuschließen, so wünschenswert ist allerdings angesichts des hohen Prozentsatzes der Mißerfolge in solchen Fällen eine sachgemäße Auswahl. Da erschien es nicht ausgeschlossen, daß das Vorhandensein der Krankheitserreger in

¹⁾ Wiener medizinische Wochenschrift 1884, No. 12 und 13. —

²⁾ Ebendasselbst, No. 39. — ³⁾ Ebendasselbst 1884, No. 48. — ⁴⁾ Die allgemeine akute Miliartuberkulose. Wien 1900. — ⁵⁾ Münchener medizinische Wochenschrift 1908, S. 2155, und Virchows Archiv. — ⁶⁾ Diese Wochenschrift 1910, No. 24. — ⁷⁾ Münchener medizinische Wochenschrift 1909, No. 43. — ⁸⁾ Diese Wochenschrift 1909. — ⁹⁾ Wiener klinische Wochenschrift 1910, No. 37. — ¹⁰⁾ Russky Wratsch 1910, No. 19. Ref. Münchener medizinische Wochenschrift 1910, No. 2157. — ¹¹⁾ Zentralblatt für Bakteriologie, Bd. 50. — ¹²⁾ Brit. med. Journ. No. 2521. — ¹³⁾ Journ. of Americ. Assoc., 11. November 1909. Ref. Deutsche medizinische Wochenschrift 1909, S. 176. — ¹⁴⁾ Ebendasselbst 18. September 1909. Ref. Deutsche medizinische Wochenschrift 1909, S. 1760.

¹⁵⁾ Anmerkung bei der Korrektur: Soeben hat Liebermeister auf dem 29. Kongreß für innere Medizin berichtet, daß er mit einer von Kuraschiga angegebenen Modifikation des Schnitter'schen Verfahrens nicht nur bei allen Tuberkulosen, sondern auch bei einer großen Anzahl klinisch nicht Tuberkulöser z. B. im Blute nachweisen konnte. Mit den Einzelheiten der angewandten Methode noch unbekannt, können wir auf diese Resultate, welche — sofern sich nicht Fehlerquellen herausstellen — die bisherigen Anschauungen völlig umgestalten würden, vorläufig nicht eingehen.

¹⁾ Aus den verschiedensten Bakterien haben Neufeld und Dold, sowie Dold mittels Kochsalzlösung oder Lezithin-Kochsalzlösung giftige Auszüge gewonnen, die ebenfalls anaphylaktische Erscheinungen hervorriefen. — ²⁾ Zeitschrift für Immunitätsforschung, Bd. 10, S. 53.

den Blutbahnen ein signum mali ominis ist, das uns von weiteren Heilungsversuchen, wenigstens soweit sie in sozialen Gründen ihren Ursprung und ihre Grundlage haben, Abstand zu nehmen gebietet.

Wir haben im Laufe eines Jahres das Blut von 64 Fällen von Lungentuberkulose auf Tuberkelbazillen untersucht. Mit einer Ausnahme entstammten sie der Inneren Abteilung des Krankenhauses, dem eine sogenannte Zwischenstation zur Diagnose und Behandlung von zum Heilverfahren bestimmten Lungenkranken der Landesversicherungsanstalt angegliedert ist. Diese Patienten kommen, soweit nicht in den leichtesten Fällen eine vier- bis sechswöchige Kur im Krankenhause genügt, von dort zur Heilstätte, nachdem die für die Wiedererlangung der Erwerbsfähigkeit aussichtslosen Fälle ausgeschieden und in ihre Heimat entlassen sind. Es kamen nur bakteriologisch sichere und mit Rücksicht auf unsere zweite Fragestellung, der wir als einer bisher wenig beachteten die Hauptbedeutung beilegte, vorwiegend schwerere Fälle zur Untersuchung; extreme Endstadien kamen bei der beschriebenen Natur des Krankenmaterials kaum in Betracht.

Die Verarbeitung des zu untersuchenden Blutes erfolgte nach der von Stäubli¹⁾ angegebenen Methode in der Schnitter-schen²⁾ Modifikation mit einigen als geeignet erscheinenden Abänderungen:

10 ccm durch Venaepunktion steril entnommenes Blut wurden unmittelbar nach der Entnahme in 20 ccm sterile 3 %ige Essigsäurelösung gegeben, unter Vermeidung von Schaumbildung geschüttelt und eine halbe Stunde sich selbst überlassen. Hierauf wurde diese Blut-essigsäurelösungsmischung in zwei sterile Zentrifugenröhrchen von je 45 ccm Inhalt übertragen und in einer Zentrifuge mit starkem Antrieb (2000 Umdrehungen) einige Zeit zentrifugiert. Die über dem abgesetzten Sediment stehende Flüssigkeitssäule wurde vorsichtig abgegossen und von dem Sediment mehrere Oesen auf vorher ausgeglühte und wieder erkaltete Objektträger übertragen und verstrichen. Das Sediment wurde mit der etwa dreifachen Menge 15 %iger Antiforminlösung versetzt, leicht geschüttelt und zur schnelleren Lösung des Sediments in den Brutschrank von 37° übertragen. Zur Herstellung der Antiforminlösung wurde stets nur steriles destilliertes Wasser benutzt. Kontrollversuche mit tuberkelbazillenhaltigem Auswurf zeigten, daß eine Schädigung der Tuberkelbazillen in 15 %iger Antiforminlösung selbst bei 24stündigem Aufenthalt im Brutschrank nicht eintrat. Nach Lösung des Sediments, welche durchschnittlich nach ein bis fünf Stunden erfolgt war, wurde wiederum längere Zeit (durchschnittlich eine Stunde) mit starkem Antrieb zentrifugiert. Das abgesetzte Sediment wurde dreimal mit sterilem destillierten Wasser sorgfältig gewaschen und sodann auf vorher ausgeglühte und wieder erkaltete Objektträger aus den Zentrifugenröhrchen vorsichtig ausgegossen. Die mit dem Sediment beschickten Objektträger wurden in leicht geöffneter Doppelschale im Brutschrank getrocknet, fixiert und sodann in der üblichen Weise nach Ziehl-Neelsen gefärbt, desgleichen die direkten Ausstrichpräparate des Sediments. Wascht man das Sediment sorgfältig, so haftet auch der Niederschlag den ausgeglühten gewaschenen Objektträgern recht gut an, allerdings muß das Entfärben vorsichtig geschehen. Abspülen mit Wasser wurde vermieden und die Objektträger nur in ein Wasserbad einige Zeit hineingehalten. In dem direkten Ausstrichpräparat konnten nur zweimal Tuberkelbazillen nachgewiesen werden. Durch stete Verwendung steriler Gläser, Objektträger und steriler Verdünnungs- resp. Waschflüssigkeiten war die Möglichkeit ausgeschlossen, durch etwaiges Vorhandensein säurefester Bazillen im destillierten Wasser zu Trugschlüssen zu gelangen und Fehldiagnosen zu stellen³⁾.

Sowohl in den erwähnten zwei Fällen, in welchen Tuberkelbazillen im direkten Ausstrichpräparat nachgewiesen wurden, als auch bei den Fällen, in welchen dies erst in dem durch Antiformin gelösten Sediment möglich war, war die Zahl der gefundenen Bakterien außerordentlich gering; man fand die Tuberkelbazillen nur vereinzelt und oft erst nach Durchsicht mehrerer Präparate. Eine Ueberschwemmung des Blutes mit Tuberkelbazillen war niemals festzustellen.

Unter den 64 untersuchten Fällen zeigten 17 — also rund $\frac{1}{4}$ — einen positiven Befund. Dieser Prozentsatz erfährt in den einzelnen Stadien kaum eine erhebliche Abweichung, wie aus folgender Zusammenstellung hervorgeht.

Tabelle 1.

	Zahl der Untersuchten	Zahl der posit. Befunde
I. und beginnendes II. Stadium	12	3
II. Stadium	28	7
III. Stadium	24	7
Summa	64	17

Unsere Untersuchungen ergeben also, daß bei einem erheblichen Teil immerhin doch nur in der Minderzahl der an Lungentuberkulose Erkrankten Tuberkelbazillen im Blute kreisen, und zwar nicht nur in ausgedehnten, sondern auch in solchen Fällen, bei welchen der lokale Erkrankungsprozeß nach unserer physikalischen Untersuchung noch auf die obersten Teile des Oberlappens beschränkt war. Auf die allerersten Initialstadien bzw. die Tuberkuloseverdächtigen haben wir unsere Untersuchungen nicht ausgedehnt. Lydia Rabinowitsch und Jessen¹⁾ sowie Koslow²⁾ wollen auch bei solchen Tuberkelbazillen im Blute nachgewiesen haben. Für die praktische Bewertung des Bazillennachweises im Blute bleibt zu berücksichtigen, daß dieser in den klinisch sicheren Fällen nur bei einer Minderheit gelingt, also bei den Verdächtigen, zu deren Klärung er beitragen soll, sicherlich nicht häufiger positiv ausfallen wird. Diese von allen Untersuchern bestätigte Tatsache und die technischen Schwierigkeiten des äußerst zeitraubenden Verfahrens — man muß auf die genaue Durchsichtung des gesamten Zentrifugates meistens mehrere Stunden verwenden — dürften eine allgemeine praktische Anwendung ausschließen. Immerhin wird auch diese Methode gelegentlich zur Klärung beitragen können.

Es liegt nahe, einen Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von Tuberkelbazillen im strömenden Blute und dem Auftreten von Temperatursteigerungen der Phthisiker zu vermuten, zumal wir ja auch bei manchen akuten Infektionskrankheiten die Erreger nur in den Fieberperioden (Typhus, Pneumonie, Sepsis) im Blute finden. Diese Vermutung konnten wir nicht bestätigen. Von den 17 Fällen mit positivem Bazillenbefund zeigten bei viermal täglich ausgeführten Messungen nur sechs subfebrile (37,2°—38,0°) Temperatur. Eine Abhängigkeit des Befundes von Temperatursteigerungen ist also nicht vorhanden.

Nun zur prognostischen Bedeutung des Vorhandenseins von Tuberkelbazillen im Blut! A priori sollte man annehmen, daß der positive Befund eine sehr schlechte Prognose biete, daß eine rasche Ausbreitung auf andere Organe und eine allgemeine Miliartuberkulose zu erwarten sei. Zur Klärung dieser Frage haben wir Nachforschungen nach dem weiteren Krankheitsverlauf bei allen von uns untersuchten Kranken angestellt, wobei wir uns in erster Linie der lebenswürdigen Unterstützung des Chefarztes der Heilstätte Grünewald, in welche der größte Teil der untersuchten Kranken kam, Herrn Dr. Kaufmann, erfreuten. Ueber den Verlauf der Krankheit nach der Entlassung aus der Heilstätte zogen wir Erkundigungen bei den Patienten selbst sowie bei den sie zurzeit behandelnden Herren Kollegen ein. So gelang es uns wenigstens, für die große Mehrzahl der Untersuchten Anhaltspunkte über ihren jetzigen Zustand zu gewinnen.

Zunächst sei kurz über das prognostische Schlußurteil unserer eigenen, auf mehrere Wochen ausgedehnten Beobachtung sowie auf das von Herrn Dr. Kaufmann nach Abschluß des meistens 3 Monate währenden Heilverfahrens abgegebene Urteil eingegangen.

Von den untersuchten Kranken waren 58 von der Landesversicherungsanstalt Rheinprovinz dem hiesigen Krankenhause zur Einleitung des Heilverfahrens überwiesen. 16 davon hatten Tuberkelbazillen im Blute. Von diesen mußten von hier aus 3 als aussichtslos entlassen werden, 7 weitere wurden von der Heilstätte als ungeeignet zum Heilverfahren und erwerbsunfähig vorzeitig entlassen; 3 konnten als voll, 2 als teilweise erwerbsfähig nach Durchführung des Heilverfahrens bezeichnet werden. Ein Patient brach freiwillig die Kur ab. Es war also nur bei einem Drittel ein Erfolg erzielt.

Diese Zahlen scheinen für die Mehrzahl recht ungünstig, doch muß berücksichtigt werden, daß es sich um vorwiegend schwere, vorgeschrittene Fälle (vgl. Tabelle 1) handelt, und ferner, daß die Prognose in sozialer Hinsicht (Erwerbsfähigkeitsfrage)

¹⁾ Münchener medizinische Wochenschrift 1908, S. 2601.

²⁾ Deutsche medizinische Wochenschrift 1909, S. 1566.

³⁾ Brem., Ref. Deutsche medizinische Wochenschrift 1909, S. 1802.

¹⁾ l. c. — ²⁾ l. c.

nicht ohne weiteres mit der Prognose quoad vitam zusammenfällt. Wir sehen auch unter den 42 Fällen der Landesversicherungsanstalt mit negativem Blutbefund, die ebenfalls zum größeren Teil den schwereren Formen angehörten, nur wenig bessere Resultate. Von diesen wurden von hier 7, von der Heilstätte 15 als ungeeignet entlassen — also mehr als die Hälfte. Von den 19, welche das Heilverfahren durchmachten, wurden bei der Entlassung neun als voll, zehn als teilweise erwerbsfähig bezeichnet; ein Patient unterbrach das Heilverfahren.

Ueber den jetzigen Zustand der untersuchten Kranken versuchten wir uns auf Grund ihrer eigenen Mitteilungen sowie durch die uns vielfach freundlichst erteilte Auskunft der sie behandelnden Herren Kollegen ein Urteil zu bilden. In einigen Fällen führten allerdings beide Wege nicht zum Ziel. Zwischen unserer Rundfrage und der Blutuntersuchung lag bei den verschiedenen Fällen natürlich eine sehr verschieden lange Zeit, die zwischen 3 und 13 Monaten schwankt.

Die Ergebnisse sind in den folgenden beiden kleinen Tabellen zusammengestellt.

Tabelle 2.

Gegenwärtiger Zustand der 17 Kranken mit positivem Blutbefund.

	Gesamtzahl	gebess.	stationär	verschl.	gestorb.	?
I. und beginnendes II. Stadium	3	1	—	1	—	1
II. Stadium	7	1	—	5	—	1
III. Stadium	7	—	—	4	3	—
Summa	17	2	—	10	3	2

Tabelle 3.

Gegenwärtiger Zustand der 47 Kranken mit negativem Blutbefund.

	Gesamtzahl	gebess.	stationär	verschl.	gestorb.	?
I. und beginnendes II. Stadium	9	4	3	1	—	1
II. Stadium	21	6	5	2	5	3
III. Stadium	17	—	2	8	7	—
Summa	47	10	10	11	12	4

Ein Ueberblick läßt, soweit aus dem relativ kleinen Material eine Schlußfolgerung möglich ist, die Prognose der positiven Fälle ungünstiger erscheinen als jener mit negativem Blutbefund. Sehen wir doch hier unter 47 Fällen 19 gebessert oder stationär geblieben, dort unter 17 nur 2; dementsprechend eine Verschlimmerung bei mehr als der Hälfte der positiven Fälle, und nur bei kaum $\frac{1}{4}$ jener, bei welchen die Untersuchung negativ ausfiel. Die Zahl der Todesfälle hingegen ist in der letzteren Gruppe relativ größer als bei positivem Blutbefund. Wir dürfen demnach diesen Befund nicht als Zeichen einer beginnenden generalisierten Tuberkulose betrachten, was auch Schnitter¹⁾ hervorhebt. Unsere Ergebnisse quoad vitam der Untersuchten gestalten sich aber besser als die dieses Autors, der bei positivem Bazillenbefund im Blute den Tod stets nach wenigen Wochen oder Monaten eintreten sah, während die große Mehrzahl unserer Kranken zur Zeit unserer Rundfrage, welche mindestens vier bis fünf Monate, bei einigen aber erst ein Jahr nach der Blutuntersuchung erfolgte, noch am Leben war; nur drei waren ihrem Leiden inzwischen erlegen, davon zwei unter Zeichen einer Meningitis tuberculosa innerhalb eines Monats, der dritte starb unter fortschreitender Verschlimmerung nach $2\frac{1}{2}$ Monaten. Von den zwölf Todesfällen unter den 47 Kranken mit negativem Blutbefund konnte nur einer mit Sicherheit auf eine tuberkulöse Meningitis zurückgeführt werden.

Wir stimmen Liebermeister und Schnitter darin zu, daß der Uebertritt von Tuberkelbazillen in die Blutbahn, der bei Lokaltuberkulosen offenbar viel häufiger erfolgt, als man früher annahm, meistens vom Organismus dank seiner Schutzkräfte überwunden wird. Dies erscheint begreiflich, da es sich, wie alle Untersucher bestätigen, nur um recht spärliche Keime zu handeln pflegt. Zu einer wirklichen Tuberkelbazillensepsis, zur Entstehung einer akuten Miliartuberkulose, ist offenbar eine Ueberschwemmung des Blutes mit großen Bazillenmassen oder ein Versagen der normalen Schutzkräfte erforderlich. Beides wird allerdings in jenen Fällen, bei welchen schon zuvor ein Uebertritt spärlicher Bazillen ins Blut stattfand, häufiger als bei anderen vorkommen, weil diese zu den schwereren und ausgedehnteren zu gehören pflegen.

Schlußsätze. 1. Bei etwa $\frac{1}{4}$ der untersuchten Fälle von Lungentuberkulose fanden sich Tuberkelbazillen im strömen-

den Blut, und zwar nicht nur bei fortgeschrittenen, sondern auch bei einigen noch wenig ausgebreiteten Fällen.

2. Eine Beziehung des Befundes zu Temperatursteigerungen ließ sich nicht nachweisen.

3. Der weitere Krankheitsverlauf scheint bei den Patienten mit positivem Bazillenbefund im Blut ungünstiger als bei jenen mit negativem Blutbefund. Als ein Zeichen einer beginnenden generalisierten Miliartuberkulose kann das Vorhandensein von Tuberkelbazillen im Blute aber nicht betrachtet werden, vielmehr konnten wir bei einigen Kranken trotz dieses Befundes eine Lebensdauer von einem Jahr und darüber und eine Besserung des Allgemeinzustandes ermitteln.

4. Die Inkonstanz des Befundes bei bakteriologisch sicheren Tuberkulosen sowie die sehr zeitraubende Technik lassen eine allgemeinere diagnostische Verwertung des Verfahrens bei zweifelhaften, auf Tuberkulose verdächtigen Fällen kaum erwarten.

¹⁾ l. c.