

Ich brachte aber die Blutzellenmenge „A“, die Bakterienmenge „A“ mit je 10 ccm von verschiedenartig verdünnter Sublimatlösung zusammen (Tabelle IV). Aus dieser Tabelle geht hervor, daß das Sublimat im Überschusse von den Bakterien gebunden wurde und daß die vorhandenen roten Blutkörperchen die Bindungsmenge nicht beeinflussten. Im Gegensatze hierzu jedoch beeinflusste das Vorhandensein von Bakterien das Bindungsvermögen des Sublimates an die roten Blutkörperchen. Daraus kann man auf eine größere Affinität des Sublimates zum Bakterieneiweiß schließen. Die Bakterienqualität spielte dabei keine Rolle, und die Resultate blieben dieselben, ob ich nun die Versuche mit dem *Staphylococcus aureus*, *albus* oder *Streptococcus* machte. Ich hielt es für interessant, zu untersuchen, nachdem ich unter den einzelnen Bakterien keine Unterschiede fand, ob nicht die Virulenz das Bindungsvermögen des Sublimates beeinflusst (Tabelle V). Nach dem Vergleiche des hämolytischen und anhämolyschen Bindungsvermögens des *Streptokokkus* mußte ich auch diesen Faktor ausschließen, da ich dabei absolut keinen Unterschied finden konnte.

XXXV.

Das Benzol in der Therapie der Polyzythämie.

(Aus der III. Medizinischen Klinik der Universität zu Budapest.

Direktor: Prof. Baron Alexander von Korányi.)

Von

Dr. Géza Királyfi, I. Assistenten der Klinik.

Die Rolle des Benzols bei der Behandlung der Leukämie, wie diese von Prof. Alexander v. Korányi empfohlen wurde, ist zweifellos auf die Wirkung desselben auf das hämatopoetische System und hierbei in erster Reihe auf die Leukopoese zurückzuführen. Die Wirkung des Benzols erstreckt sich aber, wenigstens zum Teile, auch auf das erythropoetische System. Ich möchte diesbezüglich auf einige Daten, die ich in meiner ersten, die Benzolbehandlung betreffenden Arbeit¹⁾ ausführlicher besprochen habe, hier kurz hinweisen.

Wir sahen, daß im Anschluß an die Benzoltherapie sowie auch bei den Tierexperimenten von Selling, in der Zahl der roten Blutkörperchen eine mehr weniger große Abnahme aufzutreten pflegt. Dies bezieht sich jedoch, unseren Erfahrungen gemäß, bloß auf den Beginn der Therapie. Unsere neuerlichen Beobachtungen scheinen dafür zu sprechen, daß nach längerer Verabreichung des Benzols parallel mit der Abnahme der weißen Blutkörperchen gewöhnlich auch die Zahl der roten eine mehr weniger bedeutende Zunahme erfährt.

Chronische Benzolintoxikationen hinwieder, bei welchen das Benzol durch längere Zeit und in toxischer Dose in den Organismus gelangt, können zur Quelle überaus schwerer Anämien werden. Es waren eben drei klinische Fälle von schwerer, nach chronischer Benzolintoxikation auftretender aplastischer Anämie, welche Selling zum experimentellen Studium dieser Frage veranlaßten.

¹⁾ Wiener Klin. Wochenschr. 1912, No. 35.

Übrigens scheint auch die Einwirkung des Benzols auf die Erythrozyten etwas komplizierter zu sein als dessen Einflußnahme auf die weißen Blutkörperchen. Bei der Erklärung der Wirkungsweise kommen einestheils dieselben Umstände in Betracht, wie wir dies schon bei den weißen Blutkörperchen gesehen haben. Die leukotoxische Wirkung wird demnach noch durch die erythrotoxische Wirkung des Benzols ergänzt, obwohl diese letztere augenscheinlich von einer viel geringeren Intensität ist. Es scheint übrigens, daß außer diesem bzw. demgegenüber, besonders bei Fällen von Leukämie, auch noch ein anderer entgegengesetzt wirkender Umstand von Bedeutung ist, nämlich die Verbesserung der allgemeinen leukämischen Störung der Hämopoese, welche ebenso wie bei der Röntgentherapie, der Bildung der roten Blutkörperchen, der Erythropoese zum Vorteile gereicht. Von diesen beiden entgegengesetzten Wirkungen tritt das einmal die eine, das anderemal die andere in den Vordergrund, und das mag auch die Ursache sein, daß im Anschlusse an die Benzoltherapie sich in der Zahl der roten Blutkörperchen, unseren Erfahrungen gemäß, viel größere und viel unregelmäßigere Schwankungen zeigen als in der der weißen. Bei der Beurteilung dieser Schwankungen und Unregelmäßigkeiten müssen wir schließlich auch an einen dritten Faktor denken, und zwar daran, daß eine sehr schwache Benzolwirkung vom Gesichtspunkte der Erythropoese eine solche Rolle annehmen kann, als wie wir dies bei den weißen Blutkörperchen gesehen, nämlich als „Reizdosis“, auch an und für sich eine Steigerung der Erythropoese veranlassen kann.

Wir versuchten bei der Anaemia perniciosa, die Reizung des Knochenmarks im Auge behaltend, das Benzol durch längere Zeit in kleinen Gaben zu verabreichen. Diese Versuche führten jedoch zu keinem, zum mindesten aber zu keinem verlässlichen Resultate¹⁾. Da wir nicht imstande waren, die bedeutende Abnahme der roten Blutkörperchen, die schweren Anämien durch die Reizdosis des Benzols günstig zu beeinflussen, versuchten wir eine andere, dieser ganz diametral entgegengesetzte Störung der Hämopoese, die mit überaus großer Produktion von roten Blutkörperchen einhergehende *Polyzythämie* mit solch großen Dosen des Benzols zu beeinflussen, von welchen es anzunehmen war, daß dieselben die Reizdosis übertreffen. Wir versuchten es zu erproben, ob die auf das hämopoetische System ausgeübte Wirkung des Benzols nicht auch dazu zu verwenden wäre, mit ihr, wie im Falle der leukämischen pathologischen Vermehrung der weißen Blutkörperchen, auch die pathologische Zunahme der roten Blutkörperchen, die *Polyzythämie*, in günstiger Weise zu beeinflussen.

Im Folgenden möchte ich die Krankengeschichte zweier Patienten mit *Polyzythämie*, die unter der Benzoltherapie standen, in kurzem mitteilen. Bezüglich des einen dieser Fälle wies ich auf einige auf den Beginn der Behandlung bezugnehmende Daten schon in meiner obenerwähnten ersten Mitteilung hin. Während wir aber dazumal, das Resultat der Therapie betreffend, nur von Impressionen sprechen konnten, bin ich heute, nach Beendigung der Behandlung, in der Lage, auch über Endresultate sprechen zu können. Eben deshalb hielt ich es für zweckmäßig, auf die den Kranken betreffenden Daten neuerdings und eingehender zurückzukommen, da die kritische Beleuchtung der Spätresultate ge-

¹⁾ Anmerkung bei der Korrektur. Inzwischen haben Klempner und Hirschfeld über günstige Resultate bei der Benzolbehandlung von Anæmia perniciosa berichtet. (Therapie der Gegenwart. 1913. Febr.)

eignet zu sein scheint, zu einer von der Leukämie abweichenden, praktisch sehr wichtigen Erweiterung der Benzoltherapie und ihrer Indikationen zu führen.

J. Sp., 49 Jahre alt, Kaufmann. Aufgenommen den 30. Mai 1912. Eltern an Altersschwäche gestorben. 3 Geschwister gesund. Vor 20 Jahren eine Pleuritis. Lues und Alkoholismus negiert. In bezug auf sein gegenwärtiges Leiden gibt er an, daß er seit ungefähr einem Jahre an Kopfschmerzen, Schwindel und Kongestionen leidet. Appetit gut, Stuhl normal. In letzter Zeit fiel es ihm selbst und auch seiner Umgebung auf, daß seine Gesichtsfarbe auffallend rot, seine Ohren bläulich und seine Augen tief blutig injiziert erscheinen.

Status praesens: Pat. gut gebaut und genährt. Die Hautfarbe im Gesichte lebhaft rot. An den Ohren etwas ins Bläuliche spielend. Lymphdrüsen nicht zu fühlen. Die Konjunktiven sind injiziert, lebhaft rot, ebenso die sichtbaren Schleimhäute (Lippen, Mund, Rachen). Thorax gewölbt, proportioniert, die Respiration von kostoabdominalem Charakter, 22 in der Minute. Herzdämpfung normal, Herztöne rein. Puls voll und etwas gespannt, rythmisch, 80 in der Minute. Über den Lungen weder perkussorische noch auskultatorische Abweichung. Bauchbefund normal. Obere und untere Grenze der Leberdämpfung normal. Milzdämpfung zwischen 9. bis 11. Rippe, nach vorn bis zur Axillarlinie, unterer Rand nicht fühlbar. Urin weingelb, Menge $1\frac{1}{2}$ l, spezifisches Gewicht 1025, Reaktion sauer, enthält ausgesprochene Spuren von Albumen; unter dem Mikroskop einige weiße Blutkörperchen, hie und da einige Erythrozyten. Von Seite des Nervensystems nichts Abnormes. Temperatur normal.

Blutbefund:

Zahl der roten Blutkörperchen 8 700 000,
Zahl der weißen Blutkörperchen 5 600,
Hämoglobin (Fleischl-Mischer) .. 17.8 g.

Verhältniszahlen der weißen Blutkörperchen:

multinukleäre Leukozyten 72%,
Lymphozyten 18%,
uninukleäre Leukozyten 6%,
eosinophile 1%,
basophile 1%,
Übergangsformen 2%.

Das qualitative Bild der roten Blutkörperchen zeigt keine morphologische Veränderung.

Datum	Zahl der roten Blutkörperchen	Zahl der weißen Blutkörperchen	Bemerkung
14. Mai	8 700 000	5 600	2 g Benzol pro die.
17. Mai	10 080 000	4 080	3 g Benzol pro die.
22. Mai	9 600 000	4 600	4 g Benzol pro die.
26. Mai	6 700 000	4 060	4 g Benzol pro die.
29. Mai	6 700 000	5 500	4 g Benzol pro die.
7. Juni	6 060 000	6 400	4 g Benzol pro die.
18. Juni	8 030 000	11 200	nach 10 tägiger Benzolpause.
7. Oktober	5 570 000	12 000	$1\frac{1}{2}$ Monate nach der bis zum 15. August fortgesetzten Benzoltherapie.
21. Oktober	4 810 000	8 800	durch $\frac{1}{2}$ Monat neuerdings 5 g Benzol.
29. November	5 170 000	10 000	nach 5 wöchiger Benzolpause

Wie aus der vorstehenden Tabelle ersichtlich, erhob sich die zu Beginn der Benzolbehandlung nahezu 9 000 000 betragende Zahl der roten Blutkörperchen

auf 10 000 000. Diese anfängliche Steigerung entspricht jener Erfahrung, welche wir bei der therapeutischen Verwendung des Benzols in den Fällen von Leukämie schon beobachteten. Zu Beginn der Reizung des Knochenmarks tritt als Zeichen der Reaktion eine erhöhte Blutkörperchenproduktion auf. Charakteristisch ist es aber, daß, so wie bei der Leukämie bloß die erhöhte Produktion der weißen, so bei der Polyzythämie hinwieder bloß die der roten Blutkörperchen nachzuweisen ist. Zum Beweise dessen, daß die Benzolwirkung sich in erster Reihe besonders gegen die pathologisch vermehrten Elemente richtet, und zwar — wie die Beispiele der Leukämie und der Polyzythämie zeigen — geradezu auf eine elektive Weise.

Bei der weiteren Anwendung der Therapie sank, wie die Tabelle zeigt, die Zahl der roten Blutkörperchen stufenweise von 9 bis 7 und alsbald auf 6 Millionen. Die Zahl der weißen schwankte konstant zwischen 5- bis 6000. Mit der objektiven hielt auch die subjektive Besserung Schritt, so daß der Patient, der sich sehr wohl befand, die Klinik verließ. Nach 10 tägiger Pause aber erfolgte parallel dem Aussetzen der Benzolwirkung ein neuerlicher Anstieg der roten Blutkörperchen, und die Zahl derselben erfuhr wieder eine Zunahme von 6 000 000 auf 8 000 000. Eine mäßige, bis auf 11 000 steigende Zunahme zeigte sich auch in der Anzahl der weißen Blutkörperchen. Da griffen wir neuerdings zur Benzoltherapie, und der Kranke setzte noch dann 2½ Monate hindurch die Medikation fort, so daß dieser erste Abschnitt der Therapie insgesamt 3½ Monate in Anspruch nahm. Die 1½ Monate nach Aussetzung des Benzols vorgenommene Untersuchung ergab dann das überraschende Resultat, daß die Zahl der roten Blutkörperchen auf 5 570 000 sank. Nach weiterer Verabreichung des Benzols einen halben Monat hindurch erreichten wir dann, daß die Zahl der roten Blutkörperchen auf 4 810 000, daher auf den vollkommen dem Normalen entsprechenden Wert sank; die Zahl der weißen wies gleichfalls den dem Normalen entsprechenden Wert von 8800 auf. *Mit dem vollkommenen Aufhören der Polyglobulie erfolgte gleichzeitig auch die beinahe vollkommene Zurückbildung der so charakteristischen polyzythämischen Verfärbung des Gesichts und, was besonders wichtig ist, das vollkommene Aufhören der gesamten subjektiven Beschwerden des Patienten.* Der Kopfschmerz, der Schwindel und die Kongestionen schwanden, und das subjektive Befinden des Patienten war ein vortreffliches; er fühlte sich, wie er sich selbst auszudrücken pflegte, geradezu wie „verjüngt“, wie „ausgetauscht“. Der Blutdruck: 138 Hg mm (Riva-Rocci) bewegte sich gleichfalls vollkommen innerhalb der dem Normalen entsprechenden Grenzen. Nur die Menge des Hämoglobins, welche nach Fleischl-Mischer 20 g entsprach, überstieg den dem Normalen entsprechenden Werte.

Wir können uns dem nicht verschließen, die subjektive und objektive Besserung, richtiger gesagt, wenigstens derzeit, die Genesung in diesem Falle der Benzolmedikation zuzuschreiben. Sicher aber ist es, daß das, was wir auch in der anti-leukämischen Therapie des Benzols betont haben, bei der Polyzythämie in noch stärkerem Maße zur Geltung kommt. Wir müssen nämlich die Behandlung sehr

lange Zeit und mit großer Geduld fortsetzen. *Hier dauert viel länger*, wie es scheint, *die Latenzperiode der Therapie*, während welcher der Arzt sowohl als der Kranke gegen das Odium der scheinbaren Erfolglosigkeit anzukämpfen hat. 3½ Monate lang dauerte es auch in diesem Falle, bis die Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen auf das Normale erfolgte.

Als Kontrolle der Therapie dürfte es von Interesse sein, in weiteren ähnlichen Fällen auch den Befund des Augenhintergrundes zu überwachen, auf welchen Umstand Professor Goldzieher¹⁾ hinwies. In den Fällen von Polyzythämie ist nämlich der im Augenhintergrunde unter dem Bilde der „Cyanosis retinae“ sich zeigende Befund ziemlich charakteristisch. Wenn mit der Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen, mit dem Zurücktreten der subjektiven Beschwerden auch die Rückbildung der Cyanosis retinae nachweisbar wäre, würde dies jedenfalls als ein neuerliches Zeichen der Wirkung der Benzoltherapie aufzufassen sein.

Die Krankengeschichte unseres zweiten Falles ist in kurzem die folgende:

S. D., 22 Jahre alt, Mechaniker. Aufgenommen am 31. Dezember 1912. Vor seiner jetzigen Krankheit hatte er angeblich zu wiederholten Malen Influenza überstanden. In bezug auf sein gegenwärtiges Leiden gibt er an, daß er seit ungefähr 2 Jahren oft an langdauerndem und heftigem Nasenbluten leidet. Seit dieser Zeit ist er anhaltend schwach, ermüdet rasch und hat häufig Schwindel, Blutandrang und Kongestionen.

St a t u s p r a e s e n s: Pat. von mittlerer Statur, mäßig entwickelt und mäßig genährt. Die Hautfarbe ist überall, besonders im Gesicht und zum Teil auf dem Handrücken, lebhaft rot; die Lippe, die Nase und die Ohren sind gleichfalls auffallend rot gefärbt, die Conjunctivae stark injiziert. Der Brustkorb gewölbt, die Respiration thorakal-abdominal, 18 in der Minute. Über dem Herzen Perkussions- und Auskultationsbefund normal. Puls mäßig gespannt und gefüllt, rythmisch, 80 in der Minute. Blutdruck nach Riva-Rocci 60 mm Hg. Über der linken Fossa supraclavicularis der Perkussionsschall etwas verkürzt, bei der Auskultation aber keine Abweichung. Über den übrigen Partien der linken sowohl wie über der rechten Lunge der Perkussionsschall überall hell und voll, das Atmen weich, vesikulär. Bei der Röntgendurchleuchtung zeigt sich über der linken Lungenspitze ein diffuser Schatten. Bauchbefund normal. Obere Grenze der Leberdämpfung 5., 6., 7. Rippe, nach abwärts der Rippenbogen. Milzdämpfung: oberer Rand der 8. Rippe, nach abwärts der Rippenbogen, unterer Pol nicht fühlbar. Das physikalische und chemische Verhalten des Urins normal.

Blutbefund:

Zahl der roten Blutkörperchen	6 500 000,
Zahl der weißen Blutkörperchen	10 600,
Hämoglobin (Fleisch)	120.

Das qualitative Blutbild normal.

Wie aus nachstehender Tabelle ersichtlich, sank die anfangs 6 500 000 betragende Zahl der roten Blutkörperchen innerhalb 10 Tagen auf 5 Millionen. Da der Kranke das Benzol weder in Gelatinekapseln noch in der später verordneten Form von Geloduratkapseln vertrug, gingen wir zur Verabreichung von Klystieren per rectum über, und nach Verlauf von 10 Tagen, insgesamt daher *innerhalb 3 Wochen sank die Zahl der roten Blutkörperchen auf die dem Normalen vollkommen ent-*

¹⁾ Diskussion zu meinem in der Gesellschaft der Ärzte über die Benzoltherapie gehaltenen Vortrage (30. November 1912).

Datum	Zahl der roten Blutkörperchen	Zahl der weißen Blutkörperchen	Hämoglobin	Bemerkung
1913				
1. Januar	6 500 000	10 000	120	3 g Benzol pro die per os.
10. Januar	5 000 000	—	100	3 g Benzol per rectum.
21. Januar	4 700 000	9 300	105	das Benzol wird ausgesetzt.
31. Januar	4 500 000	7 000	110	nach 10 tägiger Benzolpause.
18. Februar	4 960 000	5 600	100	nach 4 wöchiger Benzolpause.

sprechenden 4 700 000. In den weißen war eine auffallende Veränderung nicht nachzuweisen. *Hiermit nahmen gleichzeitig auch die subjektiven Beschwerden*, der Kopfschmerz, die Kongestionen, das Schwindelgefühl bedeutend ab, so daß wir die Verabreichung des Benzols auch einstellten. Bei der letzten Untersuchung verblieb die Zahl der roten Blutkörperchen trotz einer Pause von ca. einem Monat konstant auf 4 960 000. Die polyzythämische Gesichtsfarbe, obwohl im Verhältnis zu ihrem ursprünglichen Zustande bedeutend geringer, ist ein klein wenig noch erkennbar.

Die Zeit, welche uns zur Verfügung steht, ist vorderhand zur Beurteilung der Dauerhaftigkeit des Resultates in diesem Falle noch zu kurz; allein die Besserung des objektiven Blutbildes wie auch der subjektiven Beschwerden steht auch in diesem Falle außer jedem Zweifel.

Die bisherige Therapie der Polyzythämie war eine rein symptomatische und bezweckte auch nichts anderes, als die subjektiven Beschwerden des Patienten hie und da für einige Zeit zu lindern. Von der Annahme des Prof. Alexander v. Korányi ausgehend, der das Wesen der Polyzythämie in der Verminderung der oxygenbindenden Eigenschaft der roten Blutkörperchen erblickt, lassen sich die besten therapeutischen Resultate vielleicht durch die von Korányi und Bence empfohlenen Oxygeninhalationen erreichen, welche aber die Zahl der roten Blutkörperchen bloß für die Dauer der Inhalationen herunterzubringen vermögen. Ebenfalls nur eine symptomatische und zeitweilige Besserung können wir durch die von Zeit zu Zeit vorgenommenen Venaesektionen wie auch durch die übrigen bisher empfohlenen Verfahren erreichen.

In einem unserer Fälle hält das auf das Normale erfolgte Absinken der polyzythämischen hohen Anzahl der roten Blutkörperchen, d. h. das vollkommene Aufhören der Polyglobulie nach dem Aussetzen des Benzols nun schon seit mehr als 4 Monaten konstant an; dies bedeutet jedenfalls ein solches Resultat, wie dies bisher durch kein anderes therapeutisches Verfahren zu erreichen gelang. Aus zwei Fällen kann man natürlich noch keine weitgehenden Folgerungen ableiten, allein da es sich um eine seltene, der Behandlung nicht sehr zugängliche Erkrankung

handelt, dürfen wir vielleicht doch auch die aus diesen zwei Fällen sich ergebende Erfahrung bis zu einem gewissen Grade verwerten.

Die bisherigen therapeutischen Verfahren, die Oxygeninhalationen, die Venasektionen dienten hauptsächlich nur dazu, die Zahl der in den Kreislauf geratenen roten Blutkörperchen herabzusetzen, während der Angriffspunkt der Benzoltherapie das Zentrum der Erythropoese, das Knochenmark, selbst ist. Und ebendeshalb läßt es sich auch begreifen, daß wir der kürzere oder längere Zeit dauernden vorübergehenden Wirkung der übrigen Prozeduren gegenüber durch die Benzoltherapie auf einen anhaltenden und bleibenden Erfolg rechnen können.

Wir müssen aber bemerken, daß die Polyzythämie nicht eine Krankheit, sondern nur ein Symptom bedeutet. Dieselbe kann auch durch die Störung des Kreislaufes oder des Gaswechsels hervorgerufen werden und dort, wo sich aus der Veränderung derselben der Prozeß nicht erklären läßt, kann die Polyzythämie in Begleitung sehr verschiedener Symptome auftreten, kann mit einer mäßigen Zunahme der weißen Blutkörperchen oder ohne dieselbe bestehen, kann mit oder ohne Vergrößerung der Milz, mit erhöhtem oder normalem Blutdruck einhergehen usw. Mit Berücksichtigung all dessen ist es zweifellos, daß, ebenso wie die Genese der Polyzythämie eine sehr verschiedene ist, auch ein und derselbe Einfluß auf dieselbe in verschiedener Weise einwirken kann. In Anbetracht dessen ist es vorauszusehen, daß es Fälle geben wird, bei welchen das gute Resultat der Benzoltherapie der Polyzythämie vielleicht auch ausbleiben wird, ein Versuch dieser Therapie scheint aber auf Grund der obigen Erfahrungen jedenfalls berechtigt zu sein.

XXXVI.

Über einige Streitfragen hinsichtlich der Bedeutung der latenten Lungentuberkulose.

Von

Privatdozent Dr. Josef Kovács,
Primarius des hauptstädtischen Krankenhauses.

Was soll als latente Tuberkulose betrachtet werden?

Cohnheim bezeichnet vom Standpunkte der Infektionslehre als Latenzstadium der Tuberkulose jenen Zeitraum, der nach Übertragung des Tuberkelgiftes verstreicht, ehe die Krankheit zum Ausbruch kommt.

Laut v. Baumgarten sei die latente Tuberkulose bis dahin als solche aufzufassen, bis der Prozeß lokalisiert bleibt und sich weder durch lokale noch durch allgemeine Symptome manifestiert.

Von den französischen Autoren, die ihr Augenmerk derzeit mit einer gewissen Vorliebe diesem pathologischen Problem zuwenden, soll im Sinne Piérys die latente Tuberkulose durch solch minimale Läsionen bedingt sein, welche uns selbst bei den minutiösesten Untersuchungsmethoden entgehen werden und auch im allgemeinen Befinden nicht die geringsten Störungen