

(Aus der Tuberkuloseklinik des II. medizinischen Instituts zu Moskau
[Direktor: Prof. W. Einis].)

Zur Aktivitätsdiagnose der Lungentuberkulose mittels der tuberkulin-eosinophilen Probe.

Von

Priv.-Doz. Dr. med. F. A. Michailow.

(Eingegangen am 23. November 1932.)

I.

Die Feststellung der Aktivität tuberkulöser Erkrankungen ist eine nicht immer einfache Aufgabe. Besonders gilt es in Fällen mit geringer Ausbreitung der Veränderungen und schwach ausgeprägten toxämischen Erscheinungen, deren Ursache nicht geklärt ist. Eine Reihe von Schwierigkeiten entsteht auch dann, wenn wir dem Kranken nicht während der Krankheitsschübe, sondern in der Latenzzeit begegnen. Bei der Lösung dieser Aufgabe bringen uns die anamnestischen Angaben und die Ergebnisse der klassischen physikalischen Untersuchungsmethoden nicht immer zum Ziele. Verhältnismäßig wenig sagt uns auch die Röntgenuntersuchung. Auch solche überaus wertvollen Verfahren, wie die Erythrocytensenkungsreaktion und die Flockungsreaktionen (*Matefy, Darany, Vernes u. a.*), die zur Bestimmung der Schwere der Erkrankung dienen, lassen uns oft im Stich. Sie bestimmen hauptsächlich den Grad der Zerfallsorgänge der Gewebe und sind also nicht spezifisch. Außerdem fallen sie positiv nur bei verhältnismäßig umfangreichen Zerstörungen der angegriffenen Organe aus. Deshalb fallen mitunter alle obenerwähnten Reaktionen auch in Fällen aktiver Tuberkulose negativ oder unbestimmt aus. So z. B. hat *Schulte-Tigges* in 280 von 790 Fällen aktiver Tuberkulose die Senkungsgeschwindigkeit unter 9 mm in der Stunde beobachtet.

Bis heute sind die Tuberkulinproben bei der Diagnostik der Aktivität der Tuberkulose ungenügend ausgenutzt. Aber gewissermaßen spezifisch sind nur diese. Wir sehen hier von der Komplementbindungsreaktion und den Agglutinationsproben, deren Spezifität bei der Tuberkulose zweifelhaft ist, ab. Vielleicht ist die Meinung mancher Forscher richtig, daß sämtliche Veränderungen, die unter der Tuberkulinwirkung im Körper des Tieres entstehen, auch durch die Einführung anderer Eiweißstoffe

hervorgerufen werden können. Es ist aber unzweifelhaft, daß das Tuberkulin in dem durch die Tuberkuloseinfektion allergisch gewordenen Körper charakteristische Veränderungen auch dann hervorruft, wenn es in so geringen Mengen eingeführt wird, bei welchen kein anderes Mittel in gleicher Weise wirkt.

Bei der Beurteilung der Aktivität der Tuberkulose in zweifelhaften Fällen muß man deshalb solche Proben suchen, wo kleinste Tuberkulingaben und entsprechend empfindliche Indicatoren angewandt werden.

Bei Anwendung großer Tuberkulingaben können wir unspezifische Reaktionen seitens alter inaktiver Herde nicht ausschließen. Das kann erklären, warum die klassischen Tuberkulinproben mit Anwendung verhältnismäßig großer Mengen von Tuberkulin zwar die latente Tuberkulose aufzudecken gestatten, doch bei der Beurteilung der Aktivität tuberkulöser Vorgänge versagen.

Eine Reihe von Forschern (*Ellermann* und *Erlandsen*, *Pruvost*, *Blair* und *Galland* u. a.) versuchten durch Anwendung bei den Hautproben stark verdünnten Tuberkulins (1 : 100 000, 1 : 200 000 usw. bis 1 : 100 000 000) die Frage zu lösen. Einige von ihnen behaupten, daß solche Verdünnungen nur bei den aktiven Tuberkulose imstande sind, eine Reaktion hervorzurufen. Da die Empfindlichkeit der Haut sehr großen individuellen Schwankungen unterliegt, ist die Haut wahrscheinlich kein passender Indicator dazu. *Grafe* und *Reinwein* haben in diesem Falle die Senkungsreaktion anzuwenden versucht. Doch ist diese zu wenig empfindlich; darum sahen sich die erwähnten Forscher gezwungen, zu großen Tuberkulingaben, wie 0,1—0,03 mg, zu greifen. So ging es auch *Degwitz*, der die Schwankungen der Blutplättchenzahl untersuchte.

Einen weit empfindlicheren Indicator sehen wir in den eosinophilen Leukocyten (Eos.) des Blutes. *Schilling* und mehrere andere Hämatologen betrachten sie überhaupt als die „empfindlichsten Reagentien auf die Infektionen oder Intoxikationen“. Gerade in bezug auf die Schwankungen der tuberkulösen Toxämie ist ihre Empfindlichkeit festgestellt. Das ist die Meinung von *Rieux*, *Weinberg* und *Leger*, *Calmette* und *Breton*, *Schilling*, *Gulland* und *Goodall*, *Genari*, *Bezançon* und mehreren anderen Autoren. Ihre Beobachtungen ebenso wie auch die unsrigen zeigen, daß die Steigerung der tuberkulösen Toxämie gewöhnlich eine Verminderung der Anzahl der Eos. im peripheren Blute hervorruft und ihre Herabsetzung zu einer Eos.-Vermehrung führt. Das tritt besonders bei der Anwendung des künstlichen Pneumothorax sowie anderen Arten der Kollapstherapie hervor.

Es ist anzunehmen, daß auch eine künstliche, durch Tuberkulin-einspritzung hervorgerufene Toxämie in gleicher Weise wirken kann.

Zappert und nachher *Prior* beobachteten tatsächlich eine Verminderung der Anzahl der Eos. nach Tuberkulineinspritzungen. Bei der Nachprüfung ihrer Beobachtungen, vielleicht infolge der Mannigfaltigkeit der angewandten Methoden, war jedoch eine Reihe von Meinungsverschiedenheiten entstanden und die nachfolgenden Autoren (*Müller*, *Brösamlen*

und *Zieb*, *Luithlen* u. a.) hatten die Aufmerksamkeit auf die Phase der sekundären Eosinophilie gerichtet, die man sowohl nach Tuberkulin-einspritzung als auch nach gut überstandenem anaphylaktischen Shock beobachten kann. Diese Phase ist von der Tuberkulinmenge und dem Charakter des Krankheitsfalles abhängig und tritt wenige oder mehrere Stunden nach der Tuberkulineinspritzung ein. Obgleich sie keinen diagnostischen Wert hat, kann sie doch als ziemlich gute Anzeige der Richtigkeit der bei der Tuberkulinbehandlung angewandten Gaben dienen. Die Analogie mit der Anaphylaxie kann noch weiter verfolgt werden: die uns hauptsächlich interessierende primäre Verminderung der Anzahl der Eos. im peripheren Blute erscheint nach der Tuberkulin-einspritzung gerade so wie auf der Höhe des anaphylaktischen Shocks (*Schlecht* u. a.).

Da wir die Ermittlung des Einflusses der Tuberkulineinspritzung auf die Eos. zum Ziele hatten, waren wir gezwungen, eine Zählmethodik zu wählen, die uns die Möglichkeit gab, möglichst sicher und schnell die absolute Anzahl dieser Zellen in 1 cmm des Blutes zu bestimmen. Gestützt auf die Meinung namhafter Hämatologen, wie *Naegeli*, *Schilling* und *Domarus*, wählten wir die Kammerzählmethode nach *Dunger*.

Das Blut wird auf das 10fache verdünnt und die Zählung in der Kammer von *Bürker* mit zwei Netzen nach *Tirk* durchgeführt. Die Zählung erfolgt auf der gesamten Oberfläche beider Netze. Auf diese Weise wird nicht nur die große Fläche nachgezählt, sondern auch die Genauigkeit der Ergebnisse durch den Vergleich beider Netze verglichen. Bei der Methode von *Dunger* werden die Fehler nicht multipliziert, wie es bei der Bestimmung im Ausstrichpräparate der Fall ist, wo die absolute Zahl der Eos. aus ihrem Prozentgehalt und der in der Kammer bestimmten gesamten Leukozytenzahl nachgerechnet wird. Nach sorgfältigen Untersuchungen *Brands* beträgt der Durchschnittsfehler bei der Zählung der Eos. nach der Ausstrichmethode $\pm 16,4\%$; nach der *Dungerschen* Methode dagegen nach *Domarus* nur $\pm 7,5\%$. Die überlegene Sicherheit und Genauigkeit der Zählmethode der Eos. unmittelbar in der Kammer betonen auch *Luithlen*, *Riasanow* und andere Autoren. Freilich erfordert die Methode von *Dunger* sowie auch jede andere eine gewisse Erfahrung und eine große Sorgfalt.

Da die Anzahl der Eos. im peripheren Blute nicht beständig ist, so ist es wichtig, die Grenzen ihrer normalen Schwankungen in einer Zeiteinheit festzustellen. Da wir bei der weiter unten beschriebenen Reaktion die Eos. vor und eine halbe Stunde nach der Tuberkulineinspritzung zählten, so bestimmten wir ihre normalen Schwankungen auch während einer halben Stunde. Es erwies sich, daß bei einer Anzahl der Eos. über 400 in 1 cmm Blut der Unterschied zwischen den festgestellten Eos.-Zahlen gewöhnlich nicht mehr als 5% betrug. Bei kleineren Ausgangswerten war der Unterschied, in Prozenten ausgedrückt, desto größer je geringer diese Anzahl war. Sie betrug nie mehr als 20 Zellen in 1 cmm, d. h. 4 Eos. auf der Fläche von zwei *Türkschen* Netzen. Eine solche Bestimmung der Schwankungsgrenzen halten wir für richtiger als die bloßen Angaben der Prozentgrößen. Wenn man z. B. die Schwankung

um 7,5% als normal annimmt, so kann eine Verminderung der Eos. um 10% als beweisend betrachtet werden. Doch bei der Ausgangszahl von 100 Eos. in 1 cmm entsteht so eine Verminderung schon bei der Abnahme zweier Zellen auf beiden Netzen, was doch ganz gewiß sehr gering ist.

Weiter sollten wir eine passende Tuberkulinmenge wählen. Die Anwendung von ungleichen Gaben bei verschiedenen Krankheitsfällen ist zu vermeiden, erstens weil die dabei erhaltenen Angaben nicht zu vergleichen sind, zweitens weil es zu einer zwar unbewußten tendenziösen Auswahl der Gaben und folglich der Ergebnisse der Beobachtungen führen kann. Unserer Meinung nach gibt es nur zwei passende Verfahren. Entweder ist die Tuberkulinmenge so zu wechseln (für jede Untersuchungsperson eine bestimmte Tuberkulinmenge herausfinden), daß eine stets gleiche Wirkung, z. B. eine bestimmte Verminderung der Eos., in allen untersuchten Fällen entsteht, oder aber muß man für alle Kranken gleiche Tuberkulinmengen benutzen, um die verschiedenen Reaktionen auf Tuberkulineinführung festzustellen. Das erste Verfahren ist zu verwickelt und auch deshalb nicht anwendbar, da die wiederholten Tuberkulineinspritzungen die Reaktionsfähigkeit des Organismus herabsetzen. Es bleibt also nur das zweite von den beiden angeführten Verfahren übrig.

Nach einer Reihe von Beobachtungen wählten wir die Lösung O des Tuberkulins *Denys* (hergestellt im Bakteriologischen Institut Charkow). Wir spritzten unter die Haut 0,1 ccm dieser Lösung, d. h. 0,000 000 001 ccm reinen Tuberkulins ein. *Mutti* und *Grinschpunt*, die ganz unabhängig voneinander gearbeitet hatten, benutzten mit Erfolg 0,1 ccm Alttuberkulin in Verdünnung 1 : 1 000 000. Die Versuche, konzentriertere Verdünnungen bei der Lungentuberkulose anzuwenden, blieben erfolglos und schienen uns auf Grund der mitgeteilten theoretischen Erwägungen wenig begründet.

Das Tuberkulin wurde unter und nicht in die Haut eingeführt, um die Reaktion durch Nebenerscheinungen seitens der Hautschranke nicht zu verwickeln.

Nach der Bestimmung der Tuberkulinmenge stand vor uns nun die Aufgabe, den Zeitpunkt nach der Einspritzung zu ermitteln, in dem eine deutliche Verminderung des Eos.-Gehaltes in Fällen aktiver Tuberkulose eintrete. Da *Brösamlen* u. a. die zweite Steigerungsphase der Eos.-Zahl schon bald nach der Einspritzung beobachtet haben und die Erscheinungen des anaphylaktischen Shocks sich in einer kurzen Zeit entwickeln, soll die Pause zwischen der Tuberkulineinspritzung und der Blutentnahme sehr kurz sein. In der Praxis haben wir die ausgeprägtesten Veränderungen 30 Min. nach der Einspritzung beobachtet. Es ist klar, daß die Blutentnahme in einem anderen Zeitpunkte,

etwa 15 oder 45 Min. nach der Einspritzung, ebenso die Ergebnisse des Versuches verändern würde, wie die Anwendung, z. B. anderer Tuberkulinmengen.

Die Technik der von uns vorgeschlagenen Reaktion wird also die folgende sein.

1. Apparatur und Reagentien: a) Zählkammer nach *Bürker* mit zwei Netzen nach *Türk* oder eine andere Kammer mit entsprechend großer Netzfläche.
- b) Mischpipetten für weiße Blutkörperchen.
- c) *Dungers Eosin-Acetonlösung*.
- d) Tuberkulin von *Denys* in der Verdünnung O (1 : 100 000 000) oder das Alttuberkulin (in der Verdünnung 1 : 1000 000). Die Lösung ist 2mal monatlich frisch zu bereiten.

2. Ausführung der Reaktion. a) Das Blut wird aus dem Finger bis zum Merkzeichen 1 aufgenommen und darauf wird die *Dungersche Lösung* bis zum Zeichen 11 angesaugt. Nachdem das Gemisch 3 Min. geschüttelt wird, zählt man die Eos. auf der ganzen Fläche der beiden *Türkschen Netze*.

b) Sofort nach der Blutentnahme wird unter die Schulterhaut des Kranken 0,1 ccm der Tuberkulinlösung eingespritzt.

c) Nach 30 Min. vollständiger Ruhe wird der Untersuchungsperson das Blut wieder entnommen, dabei soll unbedingt dieselbe Mischpipette wie zuerst benutzt werden. Die Zählung der Eos. wird auf obenerwähnte Weise ausgeführt.

Ist die *Dungersche Lösung* nicht gut, so wird das Gemisch in der Mischpipette auch nach dem Schütteln triibe bleiben und mikroskopisch werden rote Blutzellen und Häufchen von weißen sichtbar. Bei der Färbung nach *Dunger* sind die Eos. so gut zu unterscheiden, daß jede zweifelhafte Zelle zu den Eos. nicht zugezählt werden darf. Die Zahl der Eos. soll auf beiden Netzen die gleiche sein bzw. darf der Unterschied bei mittleren Eos.-Mengen nicht mehr als 1—2 Zellen betragen. Widrigenfalls ist es notwendig, die Reinheit der Mischpipetten und der Kammer, die Qualität des Deckglases usw. zu prüfen; man darf die Anwendung der Reaktion nicht beginnen, bevor die befriedigenden Ergebnisse nicht erlangt werden.

3. Auswertung der Ergebnisse. Die Reaktion wird als negativ (—) angesehen, wenn die Anzahl der Eos. bei der zweiten Zählung, d. h. nach der Tuberkulininjektion, die gleiche oder größer ist als bei der ersten. Die Reaktion ist positiv (+), wenn die Eos.-Zahl sich nach der Tuberkulininjektion mehr als um 5 % vermindert. Diese Verminderung darf aber nicht weniger als 20 Zellen in 1 cmm betragen.

Dazwischenliegende Ergebnisse sind als zweifelhaft (\pm) anzusehen.

II.

Nach der Veröffentlichung unserer Arbeiten in den Jahren 1925/26 sind von seiten einer Reihe von Forschern (*Napche* und *Klimenko*, *Mutti*, *Grinschpunt*, *Soumarokowa*¹ u. a.) Kontrollversuche auf einem mannigfaltigen und ziemlich umfangreichen Material angestellt. Gegenwärtig zählen wir ungefähr 1000 Fälle, wo die erwähnte Reaktion von uns oder von den angeführten Autoren angewandt wurde.

Die Ergebnisse sind aus folgender Tabelle 1 ersichtlich:

¹ *Soumarokowa* hat das Material bezüglich der Anwendung der Reaktion im Institut für Prophylaxe und Therapie der Tuberkulose in Moskau bearbeitet. Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht.

Tabelle 1.

Gruppen	Ergebnisse der Reaktionen	Autoren				Im ganzen	
		Michailow	Napche und Klimentko	Mutti	Grinsch- punkt	Sumar- rokova	in absoluten Zahlen
Gesunde Personen	+++	—	—	—	—	—	—
Inaktive Lungentuberkulose	+++	5	13	14	12	15	59
Aktive Lungentuberkulose	+++	1 17 4	— — —	1 3 44	— — 1	— — 41	2 16 204
Aktive geschlossene Formen (Tuberkulose)	++	22	31	40	38	50	296
Nicht tuberkulöse Erkrankungen	++	— 8 91	— 1 12	4 ¹ — 44	— 2 51	— 6 49	12 9 237
Hoffnungslose Schwindsucht	++	3 2 2	1 — 2	— — —	— — —	14 — 10	18 2 14
							52,9 5,9 41,2

Diese Tabelle zeigt uns erstens, daß in keinem einzelnen Falle der ersten Gruppe, d. h. der gesunden Personen, eine Verminderung der Eos.-Zahl nach der Tuberkulineinspritzung zu beobachten war. Fast gleichartig erwies sich die Reaktion auf Tuberkulin bei den Personen, bei denen eine dauernde Beobachtung die Diagnose einer inaktiven Form der Lungentuberkulose zu stellen erlaubte. Unter ihnen fällt die Reaktion weniger als in 1% der 222 untersuchten Fälle positiv aus.

Ganz anders reagierten die Kranken mit aktiver Lungentuberkulose, dabei aber in ziemlich gutem Allgemeinzustande ohne schweren Dekompensationserscheinungen. Hier erwies sich die Reaktion in 90,3% positiv und in 1,5% negativ. Diese Gruppe besteht aus 328 Kranken. Es ist zu bemerken, daß sowohl in unseren Fällen als auch in denjenigen von *Grinschpunkt* die Kranken mit den Prozessen von der Art der Frühinfiltrate stets eine positive Reaktion gegeben haben.

Mutti, *Napche* und *Klimentko* und anfangs auch wir haben eine Gruppe von aktiver abacillärer (wenigstens zur Zeit der Untersuchung) Form von bestimmt tuberkulöser Herkunft isoliert. Im ganzen sind in der

¹ Die klinische Diagnostik zweier Fälle ist nach der Meinung von *Mutti* nicht geklärt.

Tabelle 97 dieser Fälle angeführt, 93 derselben gaben positive Reaktion, 2 Fälle blieben in diagnostischer Hinsicht ungeklärt.

Fügen wir diese beiden letzten Gruppen zusammen, so erweist es sich, daß zwischen 425 Fällen verschiedener Formen der aktiven Lungentuberkulose Erwachsener die Reaktion in 389 Fällen, d. h. in 91,5%, positiv ausfällt und nur in 7 Fällen negativ.

Eine Sonderstellung nimmt in der Tabelle die Gruppe der Kranken mit schweren dekompensierten Prozessen von der Art „hoffnungsloser Schwindssucht“ alter Autoren ein. Früher waren wir der Meinung, daß in diesen Fällen die Reaktion infolge der Armut des peripherischen Blutes an Eos. nicht ausführbar ist. Es erwies sich aber, daß auch in den Fällen, wo die Eos.-Zahl nicht vermindert ist, die Reaktion sehr verschiedene Ergebnisse liefert. Beim Vergleiche mit der Reaktion von *Pirquet* klärte es sich auf, daß die Zone der negativen Anergie hier früher als bei der *Pirquet*-Reaktion eintritt und also breiter ist, ebenso wie die Zone der positiven Anergie. Der diagnostische Wert der Reaktion vermindert sich dadurch nicht, da das Krankheitsbild solcher Fälle ganz ausgesprochen ist und seine Klärung keine diagnostischen Hilfsreaktionen erfordert.

Die letzte Gruppe der Tabelle besteht aus 258 Fällen nichttuberkulöser Erkrankungen. Besonders groß ist in dieser Gruppe die Zahl der Bronchektasien, Emphyseme, bösartigen Neubildungen, Gangräne, Lungen-syphilis, chronischen Pneumonien, *Echinococcus* und anderen chronischen Erkrankungen der Atmungsorgane. Außerdem wurden Kranke mit Herzfehlern, Malaria, Tonsillitis, Neurasthenie, Grippe, Pneumokoniose usw. untersucht. Bei 237 Kranken dieser Gruppe, d. h. in 91,8%, war die Reaktion negativ und bei 12 Kranken (4,7%) positiv¹. *Moschkowski*, der die Grubenarbeiter untersuchte, kam zum Schluß, daß die negative Probe für die von Tuberkulose nicht komplizierte Anthrakosis charakteristisch ist.

Es bleibt noch die Frage über den absoluten Umfang der beobachteten Schwankungen der Eos.-Zahl offen. Die beste Vorstellung darüber kann man aus den Angaben von *Grinschpunt* bekommen. Bei den von ihm untersuchten nichttuberkulösen Kranken und bei gesunden Personen vermehrte sich die Zahl der Eos. nach der Tuberkulineinspritzung durchschnittlich um + 28,6, beim Durchschnittsfehler $\pm 4,6$. In der Gruppe aktiver Tuberkulosekranker beträgt die durchschnittliche Veränderung der Anzahl der Eos. — 52,7, beim Durchschnittsfehler $\pm 4,8$. Daraus folgt, daß vom Standpunkte der Wahrscheinlichkeitstheorie der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen in den Grenzen der Sicherheit liegt. Freilich darf man nicht annehmen, daß die Ergebnisse der Eos.-Reaktion, für sich genommen, einen entscheidenden klinischen Wert haben. Wie jede biologische Probe gibt sie einen bestimmten Hundertsatz

¹ Es konnten aus der letzten Zahl zwei Fälle von *Mutti* nach der Meinung des Autors (*Mutti*) noch anders gedeutet werden.

Fehler, richtiger gesagt, unklarer Ergebnisse. Man darf sie daher nur als einen Bestandteil der ganzen Summe Krankheitsscheinungen jedes konkreten Falles betrachten. Außerdem klärt sie den Grad der Aktivität des Prozesses nur zur Zeit der Untersuchung auf und sagt nichts aus über den vergangenen oder zukünftigen Zustand des Kranken.

Die Anwesenheit krankhafter Zustände, die von Eosinophilie begleitet sind (Helminthiasis usw.), läßt die Anwendung der Reaktion zu, da sie den Vergleich der Eos.-Zahl im Blute vor und nach der Einspritzung zulassen.

Bei kleinen Lungenblutungen ist eine einmalige Einführung der von uns angewandten geringsten Tuberkulingabe nicht absolut kontraindiziert.

Wir wollen noch die Versuche erwähnen, die Probe sowohl bei anderen Formen der Tuberkulose außerhalb der Lungentuberkulose Erwachsener als auch bei dem *Echinococcus* anzuwenden. Wir haben bisher durchaus nicht zufällig die Anwendung unserer Probe nur auf einer bestimmten Form der Erkrankung beschränkt. Es wäre naiv zu glauben, daß es eine biologische Reaktion gäbe, die ohne Modifikationen die Aktivität des Tuberkuloseprozesses aller Arten und Stadien festzustellen vermöge.

Doch gleichfalls wäre es fehlerhaft, zu behaupten, daß zwischen den verschiedenen Formen der sekundären Schwindsucht nach *Aschoff-Abrikosoff* keine gewisse Verwandtschaft immunbiologischer Vorgänge gibt.

Unsere ersten Versuche (zusammen mit *M. A. Girilowitch*), die Eos.-Probe bei Knochen- und Gelenktuberkulose anzuwenden, haben folgendes erwiesen. Die Zahlenverminderung der Eos. nach der Tuberkulineinspritzung wurde bei 9 Kranken mit ausgesprochen fortschreitenden Veränderungen beobachtet. In 7 zur Heilung neigenden Fällen, in 2 Fällen beginnender Erkrankung und in 1 Falle geheilter Knochen-tuberkulose fiel die Probe negativ aus. Die Frage der Anwendung der Eos.-Probe oder irgendeiner Modifikation derselben zur Beurteilung der Aktivität der sog. chirurgischen Tuberkulose bedarf weiterer Untersuchung.

Bei der Kindertuberkulose war die Reaktion in den Arbeiten des Tuberkulosesanatoriums in Puschtsche-Wodiza nachgeprüft. Die Kinder bekamen Tuberkulineinspritzungen in Lösungen von 1 : 100 000 und 1 : 1000 000. Sonst keine besonderen Abweichungen von unserer Methodik. Die Autoren führen noch keine Zahlen an, teilen nur folgendes mit: Bei allen Kindern mit offener Lungentuberkulose war die Reaktion positiv. Bei den geschlossenen Formen der aktiven Lungentuberkulose, bei den tuberkulösen Polyserositiden, Pleuritiden usw. haben sie in 92 bis 95 % der Fälle eine Übereinstimmung der Ergebnisse der Reaktion mit der klinischen Diagnose gefunden. Bei nüchtern tuberkulösen Erkrankungen (Bronchialasthma, Bronchiektasien usw.) war die Reaktion negativ. Bei den aktiven Bronchoadenitiden war der Hundertsatz der Übereinstimmung der Reaktion mit den klinischen Angaben sehr bedeutsam. Die

Autoren (*Rosenstein* und *Burskaja*) kommen zum Schlusse, daß die Reaktion bei der Untersuchung der Kinder mit der Bronchialdrüsentuberkulose unbedingt angewandt werden muß.

Wie es scheint, kann das Prinzip der beschriebenen Reaktion auch bei der Diagnosesstellung einiger anderer Erkrankungen, z. B. des Echinococcus, angewandt werden. Bei dieser Erkrankung ist eine Reihe von Symptomen (Urticaria, Eosinophilie usw.) mit anaphylaktischen Erscheinungen verbunden. Außerdem bietet die Flüssigkeit der Echinococcuscyste ein fertiges eiweißarmes Antigen dar, das unverdünnt angewandt werden kann.

Die Wirkung der Echinococcusflüssigkeit haben wir zur Zeit nur bei 2 Kranken geprüft.

Die erste Patientin kam zu uns erst einige Monate nach dem Beginn der krankhaften Erscheinungen, die zuerst als grippöse Pneumonie, dann als Lungentuberkulose gedeutet wurden. Auf Grund der Angaben der Röntgenuntersuchung und einiger klinischer Anzeichen haben wir den Lungenechinococcus vermutet. Die Reaktion von *Kazoni* war stark positiv. Die Anzahl der Eos. im peripheren Blute betrug 202 Zellen in 1 cmm. 30 Min. nach der Injektion von 0,2 ccm unverdünnter Echinococcusflüssigkeit veränderte sich diese Zahl bis 156 Zellen. Einige Tage später wurde aus der Lunge der Kranken eine Echinococcusblase entfernt.

Bei der zweiten Patientin wurde die Reaktion wegen einer vermuteten Echinococcuscyste in der Bauchhöhle ausgeführt. Sie war negativ. Die Operation offenbarte eine Ovarialcyste (kein Echinococcus).

Mutti (Tuberkuloseinstitut zu Charkow) führte die Reaktion mit Echinococcusflüssigkeit in 9 Fällen aus. In 3 Fällen von aktiver Tuberkulose war die Reaktion negativ, gleichfalls negativ war sie in je 1 Falle von Lungenabscess, Lungenkrebs und eines Abscesses nach dem Durchbruch einer Echinococcuscyste.

Eine positive Reaktion gaben 3 Fälle von Lungenechinococcus. Im letzten, besonders lehrreichen Falle, waren die Reaktionen von *Kazoni* und *Weinberg* negativ. Der Kranke verließ das Krankenhaus mit der Vermutungsdiagnose Lungenechinococcus. 6 Monate später brach der Echinococcus durch und die Diagnose wurde also bestätigt.

III.

Ursache der beschriebenen Veränderungen der Eos.-Zahl scheint mechanische Reizung des subcutanen Zellgewebes durch die eingeführte Flüssigkeit nicht zu sein. Jedenfalls ruft die Einführung physiologischer Kochsalzlösung keine derart regelmäßigen und ausgesprochenen Veränderungen hervor, wie es bei der Einführung des Tuberkulins der Fall ist.

Bei den Kranken, die positiv auf die Einführung des Tuberkulins Altkoch (ATK.) reagieren, kommt auch keine typische Zahlverminderung der Eos. nach Einspritzung der Glycerinfleischbrühe (*Mutti*) vor. Folglich sind die beobachteten Erscheinungen nicht von diesem unspezifischen Bestandteil des ATK. hervorgerufen.

Viel schwerer ist es festzustellen, welcher Bestandteil des Tuberkulins die Hauptrolle bei dieser Reaktion spielt. Darum haben wir die Wirkungen des Tuberkulins *Denys* und der Partigene von *Deyke-Much* auf die Eos. verglichen. Alle Präparate wurden von uns unter gleichen Bedingungen untersucht. Aus den obenerwähnten Gründen haben wir eine sehr verdünnte und dabei eine gleiche ($1 : 100\,000\,000$) Lösung dieser Präparate angewandt. Die Probe wurde genau wie bei der oben beschriebenen Reaktion ausgeführt. Zur Beobachtung wurden nur Fälle mit sicherer klinischer Diagnose gewählt. Die Ergebnisse der Beobachtungen sind in folgender Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2.

Das Präparat	Verhältnis zwischen Reaktion und klinischer Diagnose		Zweifel- hafte Ergebnisse der Reaktion
	Fallen zusammen	Fallen nicht zusammen	
Tuberkulin <i>Denys</i>	18	0	2
M. Tb. R.	12	3	5
A	13	3	4
F	4	3	4
N	4	3	3

Es wirkten also bei den erwähnten Versuchsbedingungen ähnlich dem Tuberkulin *Denys* nur das Eiweißpartigen A und die Mischung der Partigene MTbR. Partigen N (neutrale Fette usw.) und Partigen F (Fettsäure, Lipide und aromatische Stoffe) haben die uns angehenden Veränderungen der Anzahl der Eos. im Blute nicht hervorgerufen.

Auf Grund dieser Beobachtungen kann man vermuten, daß die Veränderung der Eos.-Zahl im Blute durch die Eiweißfraktion des Tuberkulins bedingt ist.

Es bleibt noch die Frage übrig, wohin die Eos. 30 Min. nach der Tuberkulineinspritzung aus dem peripheren Blute verschwinden. Dieselbe Frage hat ja die Aufmerksamkeit mehrerer Forscher an sich gezogen in bezug auf die Veränderungen der Anzahl der Leukocyten während des anaphylaktischen Shocks. Zur Zeit kann man nur eine Vermutung aussprechen, daß wir es hier mit einer Wanderung der Eos. in die inneren Organe, hauptsächlich in die an die Krankheitsherde angrenzenden Gebiete zu tun haben. Jedenfalls sind 30 Min. eine zu kurze Zeit zur Massenzerstörung der Eos., besonders wenn man beachtet, daß beim Vergleiche dieser Zellen auf den Ausstrichspräparaten, die gleichzeitig mit der Blutentnahme für die Nachzählungen der Eos. bereitet werden, keine merkbaren Entartungen der Eos. nach der Tuberkulineinspritzung festzustellen sind.

Auf Grund unserer Beobachtungen und der angeführten Angaben anderer Forscher sind wir zu folgenden Schlüssen gekommen:

1. Bei aktiver Lungentuberkulose Erwachsener führt eine Einspritzung von $0,000\,000\,001$ ccm Tuberkulin *Denys* (oder $0,000\,0001$ ccm ATK.) nach 30 Min. zu einer Verminderung der Eos.-Zahl im peripheren

Blute. Bei gesunden Personen und Kranken an inaktiver Tuberkulose und anderen Erkrankungen wird solche Verminderung nicht beobachtet.

2. Die Reaktion ist anzuwenden: a) in allen Fällen von Lungentuberkulose Erwachsener, wo die Frage der Aktivität des Prozesses zu lösen ist; b) in den Fällen, wo bei nicht zu schwerem allgemeinen Zustande des Kranken eine Differentialdiagnose zwischen Tuberkulose und anderen Erkrankungen zu stellen ist.

3. Die Reaktion darf nicht angewandt werden: a) bei den fortgeschrittenen Formen der Lungentuberkulose, da wir hier schon mit der negativen Anergie zu tun haben; b) in den Fällen, wo eine Tuberkulinur durchgeführt wird oder vor kurzer Zeit durchgeführt wurde; c) in Fällen mit kleiner Eos.-Zahl im peripheren Blute (unter 50—60 in 1 cmm).

4. Bei der Kindertuberkulose scheint die Reaktion dieselben Ergebnisse zu liefern wie bei der Lungentuberkulose Erwachsener.

5. Die Veränderungen der Eos.-Zahl im Blute nach der Tuberkulin-einspritzung hängen von der Eiweißfraktion des Tuberkulins ab.

6. Die Einführung der Echinococcusflüssigkeit ruft bei einem Echinococcuskranken wie es scheint dieselben Veränderungen der Eos.-Zahl hervor wie die Einführung von Tuberkulin bei einem Tuberkulosekranken.

Schrifttum.

- Bezançon, de Jong et de Serbonnes:* La formule hématologique dans la tuberculose. Arch. Méd. expér. **12** (1910). — *Brösamlen, O.:* Über das Verhalten der weißen Blutkörperchen, insbesondere der eosinophilen Leukocyten bei probatorischen Tuberkulininjektionen. Dtsch. Arch. klin. Med. **115** (1914). — *Calmette, A. et M. Breton:* M. Hémo-diagnostic de la tuberculose. Traité du Sang, II. Gilbert et Weinberg. 1921. — Давыдова-Кандыба, Р. А. и Ф. Д. Шенфельд: Значение рентгена для диагностики туберкулеза у детей без ясной локализации процесса. Туберкулез в старшем детском возрасте. Сборник I. Медвидав. 1932. — *Domarus, A.:* Die Bedeutung der Kammerzählung der Eosinophilen für die Klinik. Dtsch. Arch. klin. Med. **171** (1931). — *Genari, C.:* La formula leucocitaria del sangue et la citodiagnosi dello sputo nella tbc polmonare. Boll. poliambulanza **2**, Giuseppe Ronzoni 1931. — *Grafe u. Reinwein:* Zur Verfeinerung und Verbesserung der biologischen Diagnose der Lungentuberkulose. Beitr. klin. Tbk. **54** (1923). — Гринципунт, Е. М.: О туберкулино-эозинофильной пробе Ф. А. Михайлова. Вопр. тбк. N I, 1931. — *Gulland, L. and A. Goodall:* The Blood. 1925. — *Luithlen, F.:* Über das Verhalten des Blutbildes, speziell der eosinophilen Leukocyten bei der Tuberkulosebehandlung mit Deycke-Muchschen Partialantigenen. Beitr. Klin. Tbk. **47** (1921). — *Michailow, F. A.:* Schwankungen der Zahl eosinphiler Leukozyten bei Lungentuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **60** (1925). — Ein neuer Versuch spezifischer Diagnostik aktiver Formen initialer Lungentuberkulose. Virchows Arch. **256** (1925). — Дальнейшие наблюдения над диагностическим значением изменений эозинофилов крови при подкожных инъекциях терапевтических доз губеркулина. Труды Сев. Кав. Гос. Туб. Ин-та. Краснодар II, 1925. — Die Schwankungen der Leukocytenzahl und Leukocytenformel im peripheren Blute des Menschen und die Verdauungsleukocytose. Fol. haemat. (Lpz.) **32** (1926). —

Год практического применения нашего метода определения активности туберкулезного процесса. Труды Сев. Кав. Гос. Туб. Ин-та. III, 1926. — Сравнительные наблюдения над влиянием туберкулина Дени и пиритигенов Дейке-Муха на эозинофилью крови *ibidem*. — Влияние подкожных инъекций эхинококковой жидкости на эозинофилью крови при эхинококкозе. *ibidem*. — Мошковский: Антракоз у шахтеров Донбаса. Вопр. тбк. N 12. 1931. — Мутти, Э. А.: Опыт специфической диагностики активных форм туберкулеза по способу Ф. А. Михайлова. Врач. дело. N 4 и 5, 1930. — Müller, O. u. Brösamen, O.: Die Bluteosinophilie als Indicator für die jeweilige Reaktionsfähigkeit des Organismus. Beitr. Klin. Tbk. 60 (1922). — Naegeli, O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 4. Aufl., 1923. — Напхе, Л. и М. К. Клименко: К вопросу о специфической диагностике активных форм начального туберкулеза легких. Вопр. тбк. N 12. 1929. — Патрик, Н. П.: Лабораторные методы исследования при туберкулезе. Харьков, 1931. — Raffauf, C.: Über die Veränderung des weißen Blutbildes im Verlauf der diagnostischen Tuberkulinanwendung bei Lungentuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. 53 (1922). — Rennen, K.: Tuberkulose, Tuberkulin und Blutbild. Beitr. Klin. Tbk. 58 (1924). — Rieux, J.: Traité d'Hématologie. Paris 1924. — Romberg, E.: Über den örtlichen Befund und die Allgemeinreaktion, besonders über das weiße Blutbild bei den verschiedenen Arten der chronischen Lungentuberkulose. Z. Tbk. 34. — Розенштейн, Л. В. и Л. И. Бурская: Особенности крови при бронхоадените тбк. у детей. Туберкулез в старшем детском возрасте. Сборник I. Медвидав. 1932. — Рязанов, А.: Клиническое значение эозинофилии при некоторых болезнях. Дисс. Томск 1914. — Sahli, H.: Über Tuberkulinbehandlung. 1913. — Schilling, V.: Das Blutbild und seine klinische Verwertung. 1924. — Schulte-Tigges, H.: Unspezifische und spezifische serologische Untersuchungsmethoden bezüglich der Tuberkulose. Zbl. Tbk.forsch. 32 (1930). — Schwarz, E.: Die Lehre von der allgemeinen und örtlichen „Eosinophilie“. Erg. Path. 1914. — Шенфельд, Ф. Д. и Л. В. Розенштейн: Опыт применения облученного эргостерина при туберкулезе в детском возрасте. Туберкулез в старшем детском возрасте сб. N I. Медвидав 1932. — Tompkins, E.: The effects of glycerine and old tuberkulin on the blood of normal guinea pigs compared with the effects of small amounts of tuberkulin before and after inoculation with living tubercle bacilli. Amer. Rev. Tbc. 20 (1929). — Weinberg, M. et Leger: L'eosinophilie. Traité du sang, I. Gilbert et Weinberg. Paris 1913