hält er dabei — ebenso wie Bandelier und Röpcke — für unmöglich. Auch ist seiner Meinung nach ein Rückschluß aus Art und Intensität der entstehenden Papel auf den tuberkulösen Prozeß wohl ausgeschlossen. Mag man auch mit Kleinschmidt und Schloß die Unmöglichkeit dieses Rückschlusses als große Beeinträchtigung der Reaktion ansehen, so läßt sich doch nicht bestreiten, daß wir für die Diagnose der Tuberkulose im Kindesalter ein die Kutanreaktion überragendes Hilfsmittel bisher nicht aufzuweisen haben.

Um so wichtiger war es, daß in den letzten Jahren die Kutanreaktion eine bedeutende Verfeinerung erfahren hat. Sie verdankt es der immer wachsenden Aufmerksamkeit, die man dem Perlsuchtbazillus als Erreger der menschlichen Tuberkulose und somit dem Perlsucht tuberkulin als Diagnostikum dieses Erregers angedeihen ließ.

Während Koch sich auf dem Tuberkulosekongreß zu London 1901 noch auf den Standpunkt stellte, daß der Rindertuberkelbazillus nur in sehr seltenen Fällen auf den Menschen übertragen werde, machte sich allmählich immer mehr die Ansicht geltend, daß der Typus bovinus des Tuberkelbazillus doch eine größere Rolle in der menschlichen Pathologie, vor allem des Kindesalters, spiele. Unterstützt wurde diese Ansicht durch Ergebnisse der pathologisch-anatomischen Forschung: Nach L. Rabinowitsch fand man an tuberkulösen Kinderleichen in 10 %, nach Orth an Fällen mit ausschließlicher Darmtuberkulose sogar in 58,33 % den Typus bovinus als alleinigen Erreger. Weitere Bestätigungen dieser Ergebnisse liegen von Mitchell und Fraser in Edinburgh vor; sie fanden bei kindlicher Halsdrüsentuberkulose in 90 %, bei Knochen- und Gelenktuberkulose in 60 % der Fälle den Typus bovinus vor. Diese Ergebnisse erhellen die Bedeutung, die zweifellos dem Perlsuchtbazillus in der menschlichen Pathologie zukommt. Sie machen es auch verständlich, daß Orth von der bovinen Infektion als von einer „mit allen Mitteln zu bekämpfenden Volkskrankheit“ sprach.

So lag es nahe, daß man bald das Perlsucht tuberkulin, das nach gleichen Prinzipien wie das Kochsche Alttuberkulin gewonnen wird, als diagnostisches Hilfsmittel heranzog. Obwohl die Ergebnisse in den Hauptpunkten übereinstimmten, differierten doch die Meinungen über den Wert der bovinen Tuberkulinreaktion bisher nicht unerheblich.

Als einer der ersten Autoren impfte — nach Klose — Detre zugleich mit humanem und bovinem Tuberkulin. Er war der Ansicht, daß der Organismus mit „dominantem Infiltrat“ auf das Gift reagiere, mit dem er infiziert sei. Er fand bei Lungentuberkulose überwiegend positive Humanreaktion, bei viszeraler und chirurgischer Tuberkulose auffallend häufig positive Bovinreaktion; in den meisten Fällen aber trat Doppelreaktion ein. Detre benutzte zu seinen Impfungen das Filtrat einer Perlsuchtbazillenkultur, das wohl die Stoffwechselprodukte, nicht aber die Endotoxine enthielt, wie das Alttuberkulin. Klose unternahm daraufhin Untersuchungen mit einem dem Kochschen Tuberkulin völlig entsprechenden Perlsucht tuberkulin. Von 120 geimpften Kindern reagierten 75 positiv, und zwar

nur auf A—T:	7 =	9,33 %
„ „ P—T:	4 =	5,34 %
A—T > P—T:	22 =	29,33 %
A—T = P—T:	32 =	42,67 %
P—T > A—T:	10 =	13,33 %

Da Klose einen nicht zu vernachlässigenden Prozentsatz der Kinder als nur bovinempfindlich erkannte, führte er sofort an seiner Klinik allgemein die Doppelimpfung mit humanem und bovinem Tuberkulin ein.

Interessant ist auch das Ergebnis, das nach Hermann bei Untersuchungen am Kaiserlichen Gesundheitsamt gefunden wurde: Von 86 Kindern reagierten

63	nur human positiv
21	„ bovin positiv
2	human und bovin positiv

Am stärksten scheint der Typus bovinus als Erreger aufzutreten bei chirurgischen Tuberkulosefällen, nämlich nach

Detre	in 41 % der Fälle
Gebhardt	„ 56 % „ „
Cittaneo	„ 100 % „ „

Oehlecker und Möllers hingegen wollen auch bei chirurgischer Tuberkulose nur in 2,8 resp. 2,4 % den Perlsuchtbazillus gefunden haben.

Bei den erheblichen Differenzen in den bisherigen Untersuchungsergebnissen und bei der Wichtigkeit dieser Frage sollte man der Aufforderung von Rabinowitsch nachkommen: möglichst viele Untersuchungen in dieser Richtung anzustellen und genaues Zahlenmaterial zu liefern.

So haben wir auf Anregung von Herrn Prof. Curschmann in der Lungenfürsorgestelle der hiesigen Poliklinik an zahlreichen Kindern Doppelimpfungen angestellt. In der Technik schlossen wir uns an die auch von Klose bei den Parallelversuchen befolgte Methode v. Pirquets an. Auf jeden Unterarm wurden nach Desinfektion mit Aether drei leichte, im Abstände von ungefähr 10 cm gesetzte Läsionen verabfolgt. Von ihnen blieb die mittlere als Kontrolle frei; die obere wurde mit einem Tropfen Kochschen Alttuberkulins, die untere mit einem Tropfen Perlsucht tuberkulins Hoechst beschickt. Die Impfung geschah in möglichst gleichmäßiger Weise mit dem Pirquetschen Originalimpfbohrer.

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik in Rostock.
(Direktor: Prof. Hans Curschmann.)

Zur diagnostischen und prognostischen Bedeutung der kutanen Perlsucht tuberkulinreaktion.

Von Dr. Ina Synwoldt, Medizinalpraktikantin.

Bei der Schwierigkeit, die Diagnose, vor allem die so oft unsichere Frühdiagnose der kindlichen Tuberkulose klinisch zu stellen, ist es von großer Wichtigkeit, daß wir in der v. Pirquetschen Kutanreaktion ein vorzügliches Diagnostikum gewonnen haben. Schon v. Pirquets Untersuchungen ergaben, daß 87 % aller klinisch tuberkulösen Kinder positiv reagierten. Auch Feer spricht von einem fast unfehlbaren Zusammengehen der positiven Kutanreaktion und der Tuberkulose des kindlichen Organismus. Eine topische Diagnostik

Nach der besprochenen Methode wurden im ganzen 80 Kinder im Alter von drei bis zehn Jahren geimpft. Unter diesen hatten 39 Kinder eine positive Familien- und Eigenanamnese ohne irgendeinen physikalisch nachweisbaren krankhaften Befund; bei 34 Kindern ließen die klinischen Untersuchungsmethoden eine mehr oder weniger ausgesprochene tuberkulöse Lungenaffektion vermuten. 7 Kinder endlich litten an tuberkulösen peritonitischen oder allgemein skrofulösen Erscheinungen. Zur Zeit der Akme — nach Bandler und Röpcke 24 Stunden nach der Impfung — zeigten sich folgende Resultate:

Hum. Reakt.	Bov. Reakt.	Anamnese + Befund	Anamnese + + phys. Lungenbefund	Extrapulm. tuberkulöse Erkrankung
+	++	2	1	1
+	+	—	4	—
+	—	—	1	—
—	—	30	10	3
—	(+) ¹⁾	5	9	2
—	+	2	5	—
+	++	—	4	1
Zahl der Fälle		39	34	7

Fassen wir die Ergebnisse in den einzelnen Rubriken etwas genauer ins Auge, so finden wir bei den 39 Fällen mit positiver Anamnese ohne krankhaften Befund folgendes Reaktionsverhältnis:

Hum. Reakt.	Bov. Reakt.	% der Fälle
+	+	5,12
+	—	76,93
—	+	17,95

Wie zu erwarten war, reagierte also der größte Teil dieser Impflinge auf beide Tuberkulinarten negativ. Daß in 5,12 % der Fälle beide Reaktionen + ausfielen, ist ebenfalls leicht zu erklären: gerade bei Kindern kann trotz genauester Untersuchung eine beginnende Lungen- oder Bronchialdrüsentuberkulose einmal übersehen werden; andererseits kann man — wie auch Hermann ausführt — bei Kindern in Phthisikerfamilien eine sekundäre Reaktion der Impfstelle durch Kratzeffekte nicht unbedingt ausschließen. Von großer Wichtigkeit ist unserer Meinung nach der verhältnismäßig hohe Prozentsatz der Fälle, die auf bovines Tuberkulin positiv reagierten bei negativem Ausfall der Humanreaktion. Dies ist besonders auffallend, da sich im Gegensatz hierzu kein einziger Fall von positiver Humanreaktion bei negativer Bovinreaktion findet. Es läßt sich hieraus wohl mit einiger Sicherheit der Schluß ziehen, daß eine eben beginnende, physikalisch noch unnachweisbare tuberkulöse Affektion auf das empfindlichere bovine Tuberkulin schon reagieren kann, während sie auf das Humantuberkulin noch reaktionslos ist.

Bei den Fällen mit extrapulmonaler Tuberkulose — eine Peritonitis, drei Gelenkaffektionen, drei Fälle mit stark skrofulösen Erscheinungen — fanden wir

Hum. Reakt.	Bov. Reakt.	Befund %
+	+	14,28
+	—	42,86
—	+	42,86

Da die Anzahl dieser Versuche verhältnismäßig gering, so werden wir den Wert dieser Prozentzahlen dementsprechend auch geringer einzuschätzen haben. Immerhin ist es auffallend, in wie hohem Prozentsatz auf beide Tuberkuline negativ reagiert wurde. Von noch größerer Bedeutung aber ist es unseres Erachtens, daß in der gleichen Anzahl der Fälle die Reaktion auf Perlsuchtuberkulin positiv ausfiel, während auf Alttuberkulin keinerlei Reaktion erfolgte. Dieses Ergebnis würde den schon früher erwähnten von Detre und Gebhardt nahekommen, die bei extrapulmonaler Tuberkulose im Kindesalter in 41 resp. 56 % der Fälle den Perlsuchtuberkulin als Erreger fanden. Die 34 Impfversuche an Kindern mit positivem Lungenbefund ergaben:

Hum. Reakt.	Bov. Reakt.	Befund %
+	+	14,71
+	—	29,41
+	—	2,94
+	+	52,94
— (+) 26,47 %		— + 11,76 %
— + 14,71 %		

Auffallend ist hier zunächst, daß trotz wohl mit Sicherheit klinisch nachgewiesener Lungenaffektion in 29,41 % der Fälle auf beide Tuberkulinarten negativ reagiert wurde. Zur Erklärung dieser Tatsache können wir verschiedene Möglichkeiten heranziehen. Nach Langstein schließt die negative Tuberkulinreaktion auch im Kindesalter keineswegs eine tuberkulöse Infektion aus, besonders bei leichten Fällen der Inkubationszeit, in der die Reaktion ohnehin stets negativ ausfallen soll. Bei schweren Fällen können wir mit v. Pirquet in der bestehenden Kachexie die Ursache des Ausbleibens der Kutanreaktion suchen. Ferner muß an die Möglichkeit der Herabsetzung der Allergie infolge einer Dyskrasie gedacht werden, die durch die fortgesetzte mangelhafte Ernährung des Organismus in den letzten Jahren bedingt sein könnte. Schließlich muß damit gerechnet werden, daß in manchen Fällen erst bei wiederholter Impfung eine positive Reaktion ausgelöst wird, wie es Hermann bei

mehreren Fällen berichtet und wir selbst es auch bei wiederholter Impfung eines zuerst Pirquet negativen Falles erlebt haben.

Von großer Wichtigkeit erscheint uns auch hier der überaus hohe Prozentsatz, in dem auf humanes Tuberkulin negativ, auf Bovintuberkulin hingegen in mehr oder minder deutlicher Weise positiv reagiert wurde. Es geht hieraus wohl zum mindesten eine weitaus größere Empfindlichkeit der Bovintuberkulinreaktion hervor gegenüber der üblichen Impfmethode mit Alttuberkulin Koch.

Vergleichen wir insgesamt unsere Ergebnisse mit denen der von Klose 1910 an der Greifswalder Klinik angestellten Parallelversuche, so kommen wir zu folgenden Resultaten:

Reaktion	nach unseren Ergebnissen	% nach Klose
nur auf A—T	1,25	9,33
„ „ P—T	35	5,34
A—T > P—T	—	29,33
A—T = P—T	58,75	42,67
P—T > A—T	5	13,33

Wir sehen, daß die gleichzeitig positiv und negativ ausgefallenen Doppelimpfungen an Zahl nur um ein geringes differierten mit denen der Kloseschen Versuche. Hingegen ist die Zahl der nur auf Perlsuchtuberkulin reagierenden Fälle von 5,34 % auf 35 % gestiegen. Gründe für diese auffallende Verschiebung zugunsten der Perlsuchtreaktion sind einwandfrei bisher nicht feststellbar. Wir schließen uns in unseren Vermutungen den Autoren an, die den Anstieg der kindlichen Tuberkulose, speziell die Zunahme der Bovinreaktion beim Kinde, auf eine steigende Infektion mit dem vom Milchvieh stammenden Perlsuchtuberkulin schieben. Die häufigere Milchinfektion aber kann als Folge eingetretener Mängel in der Milchhygiene angesehen werden. Englische Autoren schieben z. B. den in England verhältnismäßig hohen Prozentsatz boviner Infektion auf die dort übliche Ernährung speziell mit roher Milch. Oehlecker konnte bei verschiedenen bovin reagierenden kindlichen Tuberkulosefällen nachweisen, daß tuberkulöse Personen als Infektionsquellen nicht in der Nähe gewesen, wohl aber sämtliche Fälle zur Hauptsache mit roher Milch ernährt worden waren. Nach L. Rabinowitsch sind die Fälle primärer tuberkulöser Darminfektionen in den Kriegsjahren von 0,8 % auf 2,5 % gewachsen, eine Erhöhung also um nahezu das dreifache! Auch Rabinowitsch hält den Gedanken für naheliegend, daß im Kriege günstigere Bedingungen für den alimentären Infektionsmodus gegeben seien, und zwar wahrscheinlich durch tuberkelbazillenhaltige Milch oder ebenso infiziertes Fleisch. Leider war es mir in den meisten Fällen nicht möglich, anamnestisch sichere Auskunft zu erhalten, ob und in welchem Maße den Kindern rohe Milch verabreicht worden war. So kann ich über ein Zusammengehen von Rohmilch-Ernährung und positiver boviner Kutanreaktion bei meinen Untersuchungen nichts aussagen.

Diese Ergebnisse der Doppelimpfungen differentialdiagnostisch für die Art der Erregertypen auszuwerten, scheint uns mit der Mehrzahl der Autoren bisher unmöglich. So fand de Lange z. B., daß dieselben Kinder zu verschiedenen Zeiten verschiedene Prädispositionen für humanes oder bovines Tuberkulin hatten. Wohl mit Recht meint er hieraus eine Nichtspezifität der Reaktion ableiten zu können. Sicherer noch sprechen gegen eine Spezifität der Kutanreaktion Resultate experimenteller Versuche, wie sie von Weber und Dieterlen und in ähnlicher Weise von Kraus und Wildholz angestellt wurden. Versuchstiere wurden teils mit humanen, teils mit bovinen Kulturen infiziert. Man fand, daß sie nach mehreren Wochen in gleicher Weise auf humanes wie auf bovines Tuberkulin reagierten.

Kleinschmidt zog nach ähnlichen Ergebnissen experimenteller Forschung den Schluß, daß grobe Differenzen zwischen beiden Tuberkulinarten nicht bestehen können. Nach Spengler handelt es sich nur um quantitative Differenzen einer Gruppenreaktion, die als solche ohnehin differentialdiagnostische Schlüsse nicht zulassen. Man darf aber wohl mit Nothmann-Düsseldorf in beiden Tuberkulinen neben den hauptsächlich wirkenden Gruppenreaktionskörpern auch spezifische Reaktionskörper annehmen, die aber nur unter bestimmten günstigen Bedingungen — nach Sensibilisierung oder Verschiebung gewisser hypothetischer Partialstoffe — in den Vordergrund treten und sodann differentialdiagnostisch verwertbar wären. Ist es auch bedauerlich, daß wir im Perlsuchtuberkulin das so wichtige differentialdiagnostische Hilfsmittel bisher nicht gefunden haben, so können wir doch mit Freude feststellen, daß schon mit der Einführung des Bovintuberkulins als Diagnostikum ein bedeutender Schritt zurückgelegt ist; die weitaus größere Empfindlichkeit vieler tuberkulöser Organismen — besonders des Kindesalters — auf bovines Tuberkulin scheint durch unsere Impfergebnisse aufs neue bestätigt zu sein.

Da nach Bandler und Röpcke elf Zwöftel aller Tuberkulosefälle an Lungentuberkulose sterben und für die Bewertung der Schwere eines Falles die klinischen Methoden oft unzureichend oder doch wenig zuverlässig sind, so hat man schon seit langem versucht, die Kutanreaktion auch zur Prognosestellung heranzuziehen. Die Meinungen über den Wert der Reaktionen als prognostisches Hilfsmittel differieren jedoch sehr. Bandler und Röpcke behaupten, daß an und für sich weder eine positive noch eine negative Kutanreaktion zu prognostischen Schlüssen berechtigen. Sie geben aber zu, daß wiederholtes Ausbleiben der Reaktion bei manifesten Tuberkulosen meist eine infauste Prognose anzeige, und

¹⁾ Das (+) und ++ bezieht sich auf Größe und Intensität des Infiltrates.

zwar in vielen Fällen früher als die klinische Beobachtung, hingegen sei eine stark positive Reaktion bei manifester Erkrankung vielleicht als Ausdruck der Kampffähigkeit des Organismus anzusehen und gäbe somit eine relativ günstige Prognose an. Deutlicher spricht der Wert der prognostischen Kutanreaktion aus zahlreichen am Mainzer Krankenhause angestellten Untersuchungen von Hans Curschmann. H. Curschmann fand in Bestätigung der Angaben von Wolff-Eisner für seine Ophthalmoreaktion die kutane Tuberkulinreaktion bei Plithusen des ersten Stadiums in allen Fällen positiv; im zweiten Stadium fand sich in 25%, im dritten Stadium in 50% der Fälle ein negativer Ausfall. Am wichtigsten ist also nach H. Curschmann die prognostische Bedeutung für das zweite und dritte Turbansche Stadium, während die Kutanreaktion bei leichten Fällen als zu empfindlich ungeeignet scheint.

Wir haben bei unseren Untersuchungen mit Perlsucht tuberkulin auch seine prognostische Verwertbarkeit einer Prüfung unterzogen. Wir machten Impfungen mit beiden Tuberkulinarten an Patienten der hiesigen Medizinischen Klinik, und zwar an mehr oder minder progressen Fällen des zweiten und dritten Turbanschen Stadiums. Es ergaben sich hierbei folgende Resultate:

Von 12 Fällen in 2. Stadium reagierten

human +	}	4 Fälle = 33,33%
bovin +		
human -	}	3 Fälle = 25%
bovin -		
human -	}	3 Fälle = 25%
bovin +		
human +	}	2 Fälle = 16,67%
bovin -		

Bei den so gewonnenen Ergebnissen müssen wir wegen der verhältnismäßig beschränkten Zahl der Fälle mit einer etwas größeren Fehlerquelle rechnen. Daß wir bei der Mehrzahl der Fälle eine positive Reaktion auf beide Tuberkulinarten fanden, war im zweiten Stadium der Erkrankung nur zu erwarten. Ferner zeigten in Uebereinstimmung mit den oben erwähnten Resultaten H. Curschmanns — bei Untersuchungen mit Alttuberkulin — 25% der Geimpften auch hier keinerlei Reaktion. Bei den 25%, die auf humanes Tuberkulin schon negativ, auf bovines hingegen noch positiv reagierten, scheinen — nach der oben erwähnten Auffassung Nothmanns — humane Reaktionskörper schon verbraucht, Gruppenreaktionskörper hingegen und vor allem bovine Reaktionskörper noch kampffähig gewesen zu sein und als Auslöser der Tuberkulinreaktion fungiert zu haben. In demselben Sinne sind die beiden Fälle zu deuten, die umgekehrt auf humanes Tuberkulin positiv, auf bovines aber schon negativ reagierten. Von Interesse scheint es mir, daß einer der beiden letzten Fällen anamnestisch als Gelenktuberkulose auf den bovinen Erregertypus hinwies und daß dieser Patient sechs Tage nach negativ ausgefallener Bovinreaktion ad exitum kam. Es wäre anzunehmen, daß bovine Reaktionskörper hier nicht mehr vorhanden waren. Die noch kampffähigen humanen Reaktionskörper aber hätten bei einer gewöhnlichen Alttuberkulin-Impfung leicht über die Schwere des Falles hinwegtäuschen können.

Von den 18 Fällen des 3. Stadiums reagierten

human +	}	—
bovin +		
human +	}	—
bovin -		
human -	}	12 Fälle = 66,67%
bovin -		
human -	}	6 Fälle = 33,33%
bovin +		

Die Tatsache, daß in keinem Falle auf beide Tuberkulinarten eine positive Reaktion erfolgte, läßt sich in die bisherigen Erfahrungen mit Alttuberkulin-Reaktion im dritten Stadium einreihen. Daß bei der Schwere der Fälle — 25% unter ihnen starben innerhalb der nächsten drei Wochen — 66,67% beiderseits negativ reagierten, ist nach den oben erwähnten Resultaten Wolff-Eisners und H. Curschmanns sehr verständlich. In 33,33% der Fälle trat auch hier bei fehlender Humanreaktion positive Reaktion auf Perlsucht tuberkulin ein. Auffallenderweise nahmen gerade diese Fälle, die anscheinend doch noch resistente Antikörper beherbergten, einen — soweit es sich bisher überblicken läßt — verhältnismäßig günstigen Krankheitsverlauf. Die positive Bovinreaktion berechnete also vielleicht zu einer relativ günstigeren Prognosestellung; die übliche Impfung nur mit Alttuberkulin aber hätte in diesem Falle durch ihren negativen Ausfall zu Täuschungen über die Schwere des Zustandes Anlaß geben können.

Unsere Ergebnisse nach können wir somit das Perlsucht tuberkulin als ein das Alttuberkulin ergänzendes, empfindlicheres prognostisches Hilfsmittel zum mindesten an Wichtigkeit neben dieses stellen.

Irgendeine Gesetzmäßigkeit im Zusammengehen der Kutanprobe und der Diazoreaktion bei progressen Fällen haben wir nicht feststellen können. Auffallend war vielmehr die Inkonsistenz der positiven Diazoreaktion gegenüber dem fast konstanten Ausbleiben der humanen wie auch bovinen Kutanreaktion bei schwersten Fällen,

eine Tatsache, die schon durch frühere Untersuchungen Hatzfelds am Mainzer Krankenhause festgestellt worden war.

Alles in allem scheint uns die Hinzuziehung der kutanen Perlsuchtreaktion zu der bisher üblichen kutanen Alttuberkulin-Reaktion sowohl im diagnostischen wie auch im prognostischen Sinne ein nicht unbedeutender Fortschritt zu sein.

Literatur: Bandelier u. Röpcke, Lehrbuch der spezifischen Diagnostik und Therapie der Tuberkulose. — Curschmann, M. Kl. 1905. — Hatzfeld, Brauers Beitr. Tbc. 1910. — G. Hart und Rabinowitsch, Zschr. f. Tbc. 27 1917. — Rabinowitsch und Dammann, Zschr. f. Tbc. 21 S. 158. — Hermann, Jb. f. Kindhik. 86 1917. — Hohlfeld, M. m. W. 5 1910. — Kleinschmidt, M. Kl. 24. Nov. 18. — Klose, D. m. W. 48 1910. — de Lange, Mschr. f. Kindhik. 14. — Langstein, Jkurs. f. arztl. Fortb. Juni 1919.