Über cutane Tuberkulinreaktion.

Von

Adam Radziejewski.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Breslau [Direktor: C. v. Pirquet].)

(Eingegangen am 19. Mai 1911.)

Robert Koch, der Entdecker des Tuberkelbacillus, stellte das Tuberkulin als ein Heilmittel der Tuberkulose dar und fand gleichzeitig dessen diagnostische Bedeutung. Er stellte fest, daß bei Tuberkulösen nach Injektion von sehr kleinen Mengen Tuberkulin eine deutliche Reaktion zu konstatieren ist, die aus Fieber und Symptomen an dem tuberkulösen Herde besteht.

Von Pirquet hat 1907 gezeigt, daß bei Einbringen des Kochschen Tuberkulins in die Oberhaut nach Art der Kuhpockenimpfung beim Tuberkulösen eine kutane Reaktion entsteht, die nach Analogie der vaccinalen Frühreaktion zu erklären ist. Sie beruht auf „Allergie“, d. h. auf der veränderten Reaktion, die ein Organismus gegenüber ihm bereits bekannten Infektionserregern ergibt. Das Zustandekommen der Reaktion ist nach seiner Auffassung bedingt durch den Zusammentritt von Allergen (Tuberkulin) und Ergin (Antikörper). Danach sind wir auch imstande, bei Zustandekommen der Reaktion nach Eindringen von Tuberkulin auf Anwesenheit von Antikörpern zu schließen, oder anders ausgedrückt darauf, daß der reagierende Organismus vorher eine Tuberkuloseinfektion durchgemacht hat.

Auf Grund von 100 Sektionen solcher Fälle, die der kutanen Tuberkulinreaktion unterzogen waren, erklärte von Pirquet, daß die kutane Tuberkulinreaktion ihren speziellen Wert hauptsächlich im Kindesalter hat, da jenseits der Pubertätszeit fast alle Menschen mit Tuberkulose infiziert sind und demnach die kutane Tuberkulinreaktion geben. Diese Häufigkeit der Tuberkulose bei erwachsenen Menschen können wir nach den vorliegenden Statistiken: Naegelis, der bei seinem Obduktionsmaterial 94% Tuberkulose fand, Burkhardts, der eine Zahl von 87% angibt, leicht ersehen. Weiter liegen die Publikationen

von Hamburger vor, der fand, daß 90% aller Kinder im 14. Lebensjahr eine positive kutane Reaktion geben.

Das Interesse für diese Fragen wurde sehr groß, und man begnügte sich nicht mit der Erprobung des von Pirquetschen Verfahrens, sondern man versuchte durch andersartige Applikationen des Tuberkulins die Reaktion hervorzurufen. So entstanden die Ophthalmoreaktion (Wolff-Eisner-Calmette), die Perkutanreaktion (Moro), die Intrakutanreaktion (Mantoux) und andere. Die subkutane oder Stichreaktion, welche schon viel früher von Escherich und Epstein beschrieben worden war, wurde von Hamburger, Reuschel und anderen zur Diagnostik herangezogen und ausgebildet. Die Reaktionen jede für sich und im Vergleich mit den anderen wurden an zahlreichen Kliniken am Krankenbett nachgeprüft, und von verschiedenen Seiten wurde auf Vorzüge der oder jener Applikation hingewiesen. Zu gleicher Zeit machten sich Bestrebungen geltend, andere wichtige Fragen zu beantworten: welcher ist der Weg der Tuberkuloseinfektion; welche Art von Tuberkelbacillen spielen bei verschiedenen Tuberkuloseerkrankungen die größere Rolle; wie verhält sich ein Organismus mit humanem Typus erkrankt gegen eine Impfung oder Injektion mit Tuberkulin, das vom bovinen Typus hergestellt ist und umgekehrt; welche Rolle spielt bei der Tuberkuloseerkrankung die hereditäre Belastung und das Milieu. Von der anderen Seite versuchte man durch Einverleibung verschiedener Mengen oder verschiedener Konzentrationen des Tuberkulins auf die Art der vorliegenden Infektion, auf die Ausbreitung der Erkrankung im Körper zu schließen und daraus eine Prognose zu stellen.

Alle diese Fragen will ich dahingestellt lassen und mich mit der kutanen Tuberkulinreaktion nur insoweit beschäftigen, ob die Reaktion mit den Obduktionsergebnissen übereinstimmt.

Das mir vorliegende Material besteht aus zwei Teilen:

1. aus Fällen der Breslauer Kinderklinik, wo seit Mai 1910 alle Kinder, die in die Klinik aufgenommen werden, der Allergieprobe unterzogen wurden. Von diesen Kindern gelangten bis zum Ende des Jahres 1910 39 zur Sektion.
2. außerdem verfüge ich noch über 327 Fälle, die auf der Wiener Universitäts-Kinder-Klinik (Direktor Hofrat Escherich) und der Kinderabteilung des K. K. Franz-Josefs-Spitals (Primarius Dozent Moser) fast durchweg von Professor von Pirquet und von Dr. Grüner untersucht wurden, und deren Zählkarten mir von Professor von Pirquet zur Bearbeitung überlassen worden sind.

Das Ergebnis einerseits der Impfung andererseits der Obduktion von allen diesen Fällen soll in dieser Mitteilung zusammengestellt werden.

Methode der Untersuchung. In der Breslauer Klinik werden die Kinder auch bei ambulatorischer Behandlung mit Tuberkulin geimpft. Die Impfung wird an der Streckseite des Unterarmes bzw. Außenseite des Oberarmes ausgeführt. Die Haut wird mit Äther abgewaschen, und im Abstand von ca. 6 cm werden zwei Tropfen unverdünnten Alttuberkulins aufgebracht. Dann werden mit dem von Pirquet angegebenen Impfböhrer, nachdem man denselben an der Spiritus- oder Gasflamme ausgeglüht, zwei Läsionen genau dort, wo das Tuberkulin aufgetropft ist, gemacht, zuerst aber eine in der Mitte, die als Kontrollstelle dient. Auf die zwei lädierten Stellen, wo das Tuberkulin vorhanden ist, werden nach ein paar Minuten zwei kleine Wattestückchen gelegt, um das Abfließen des Tuberkulins zu verhindern. Damit ist die „Operation“ vollendet. Nach 24 und 48 Stunden wird nachgesehen: die Reaktion wird als positiv bezeichnet, wenn an der Impfstelle deutliche Rötung und Infiltration zu sehen ist, und dabei die Papel mindestens 5 mm im Querdurchmesser hat. Manchmal bildet sich die Papel später als nach 24 Stunden aus, wir sprechen dann von einer „torpiden“ oder Spätreaktion.

Name	Alter	Cutane Tuber- kulin- Reaktion	Klinische Diagnose	Sektion
1. L., Alfons ..	6 M.	—	Ekzem	Keine Tuberkulose
2. K., Kathar.	10 W.	—	Xerophthalmie	„ „
3. M., Paul ...	5 W.	—	Pädatrophie	„ „
4. Sch., Erich .	3 J.	—	Diphtherie	„ „
5. L., Gerh. ..	2 J.	—	Diphtherie	„ „
6. J., Marga ..	5 W.	—	M. D. E.	„ „
7. P., Frieda ..	4 W.	—	M. D. E.	„ „
8. A., Walter .	1 J.	—	Empyem. Meningitis	„ „
9. F., Marta ..	15 M.	—	Empyem.	„ „
10. Posner	2 J.	—	Capillarbronchitis	„ „
11. K., Emma ..	8 M.	—	Bronchitis. Enteritis	„ „
12. N., Erna ..	2 J.	—	Bronchitis. Nephrit.	„ „
13. G., Georg ..	7 M.	—	Pneum. Otitis med. pur.	„ „
14. B., Walter .	15 M.	—	Pneumonie	„ „
15. L., Marga ..	7 M.	—	Bronchopneumonie	„ „
16. K., Alfred .	12 W.	—	Pneumonie. Sepsis	„ „

Name	Alter	Cutane Tuber- kulin- Reaktion	Klinische Diagnose	Sektion
17. Ü., Marie ..	18 M.	—	Pneum. Herzinsuffizienz.	Keine Tuberkulose
18. H., Gertrud	3 M.	—	Pneumonie	„ „
19. L., Richard	18 M.	—	Pneumonie	„ „
20. C., Paul ...	22 W.	—	Bronchopneumonie	„ „
21. W., Frieda ..	1 1/4 J.	+	Bronchopneumonie. Cystitis	Ausgedehnte Tuberkulose in den Lungen, Bronchialdrü- sen, Milz, Leber u. Mesen- terialdrüsen.
22. N., Marga ..	3 1/2 J.	+	Blepharitis. Cystitis	Mesenterial- u. Bronchial- drüsentuberkulose.
23. L., Emma ..	7 J.	+	Diphtheria nar.	Bauchfelltuberkulose und alte Herde in den beiden Lungenspitzen.
24. K., Ernst ..	11 M.	+	Lungentuberkulose	Knochentuberkulose. Rezi- divierende Lungentuber- kulose.
25. P., Elfrieda ..	6 J.	+	Drüsentuberkulose	Verkäste Lymphdrüsen an der Halsseite, in den Lun- gen Schwarten.
26. L., Fritz ...	9 J.	+	Meningitis tuberc.	Hochgradige tuberkulöse Meningitis. Miliartuberku- lose fast in allen Organen: Lungen, Milz, Leber, Cho- rioidea.
27. A., Marta ..	13 M.	+	M. D. E. Tuberkulose d. Oberschenkels	Tuberkulose d. Oberschen- kels. Frische Tuberkulose der Lungen. Tuberkulose der mesenterialen Lymph- drüsen.
28. Sch., Marga	15 M.	+	Meningitis tuberc.	Miliartuberkulose mit Me- ningitis.
29. V., Adolf ..	1 3/4 J.	+	Tetanie. Kranio- tabes	Meningit. tuberc. Käsig Pneumonie der rechten Lunge. Zahlreiche Miliar- tuberkel in beiden Lungen u. in der Milz. Ein Tuberkel im rechten Kleinhirn.
30. T., Ruth ...	1 3/4 J.	+	Meningitis tuberc.	Meningit. tuberc. Frische Peribronchitis caseosa. Mi- liartuberkulose.

Name	Alter	Cutane Tuber- kulin- Reaktion	Klinische Diagnose	Sektion
31. N., Fritz ...	9 J.	+	Pharyngitis. Menin- gitis tuberc.	Miliartuberkulose m. hoch- gradiger tuberkulöser Men- ingitis.
32. N., Gerh. ...	13 M.	+	Tuberculosis pulmo- num et glandula- rum bronchialium	Lungentuberkulose. Im rechten Unterlappen kä- sige Pneumonie. Herde im Oberlappen. Tuberkel uni- versell. Starke Bronchial- drüsenverkäsung; am Darm mehrere tuberku- löse Geschwüre. Mesen- terialdrüsen verkäst. In der Leber, Milz und Nieren Tuberkel.
33. K., Fritz ...	9 M.	+	Meningitis tuberc.	Primärer käsiger Herd in der Lunge. Miliartuberku- lose. Tuberkulöse Menin- gitis.
34. H., Luise ..	3 J.	—	Meningitis tuberc.	Miliare Tuberkel in den Lun- gen, Leber, Milz, Nieren. Verkäste Bronchialdrüsen. Hochgradige tuberkulöse Meningitis. Auf der Pia zahlreiche mil. Tuberkel.
35. W., Frieda ..	7 J.	—	Meningitis tuberc.	Basilarmeningitis. In der Milz Tuberkel. Zwei ver- käste Drüsen neben der Thymus.
36. H., Lucia ..	7 J.	—	Meningitis tuberc.	Meningitis tuberc. Gelbe verkäste Herde in den Lungen. Miliare Tuberkel in der Leber und Milz.
37. M., Erich ...	5 M.	—	Lungentuberkulose	Lungentuberkulose. Mili- are Tuberkel in der Leber und Milz.
38. K., Erika ..	5 J.	—	Cystitis. Darmtu- berkulose	Rechte Lunge: Tiefein- gezogene Narbe der Spitze, in ihr zahlreiche Tuberkel. Linke Lunge: Multiple Herde im Oberlappen.

Name	Alter	Cutane Tuber- kulin- Reaktion	Klinische Diagnose	Sektion
38. K., Erika .. (Fortsetzung.)				Auf der Pleura zahlreiche Tuberkel. Hilusdrüsen ge- schwollen, verkäst. Darm: Schlingen teilweise verlötet. Im Jejunum ringförmige tiefe tuberkulöse Ge- schwüre, im Kolon verein- zelt, im Rectum eins. Blase: Schleimhaut ge- wulstet. Einzelne Tu- berkel. Mesenterialdrüsen sehr vergrößert, verkäst. Milz: Starke Follikelschwel- lung. An der Oberfläche der Leber und Niere je ein großer Tuberkel. Durch- schnitt frei.
39. W., Vally ..	10 M.	+	Ernährungsstörung.	Diphtheria ulcerativa pha- ryngis. Bronchopneumo- nia lobi inf. pulm. sin. Haemorrhagiae subpleu- rales lobi inf. pulm. dex. Keine Tuberkulose.

I. Bei der Sektion keine Tuberkulose.

1. Negative Reaktion, negativer Obduktionsbefund. Von den 39 Sektionen zeigten 21 keinen tuberkulösen Befund; in allen diesen Fällen mit Ausnahme von einem war die kutane Reaktion negativ. Als Todesursache bei diesen nichttuberkulösen Kindern fand sich: Achtmal Pneumonie, je dreimal Bronchitis und Diphtherie, je zweimal Ernährungsstörung, Empyem und Kräfteverfall und einmal Päda-
trophie. Da, wo klinisch ein Verdacht auf Tuberkulose bestand, wurde die Impfung wiederholt vorgenommen oder die Stichreaktion ange-
schlossen. Das geschah zweimal:

Fall Nr. 12 zeigte bei der ersten Impfung, die einen Monat vor dem Tode vorgenommen war, keine Reaktion; die zweite Impfung, die sechs Tage nach der ersten erfolgte, verlief ebenfalls reaktionslos.

Fall Nr. 20. 5½ monatliches Kind, sehr blaß, mager und verfallen.

Diagnose: Bronchopneumonie. Am 6. Juni 1910 erste kutane Impfung — negativ. Am 7. Juni 1910 Stichreaktion — auch negativ. Nach 17 Tagen Exitus. Sektion: Bronchopneumonie, Colitis ulcerosa; keine Tuberkulose.

2. Positive Reaktion, negativer Obduktionsbefund. Der allein dastehende Fall, den ich als Ausnahme bezeichnete, ist Fall Nr. 39. Er stammt aus dem Jahre 1910, Anfang April, einer Zeit, bevor noch auf der Klinik eine besondere Rücksicht auf die Tuberkulinreaktionen genommen wurde. Die Kutanreaktion war nach Protokoll fünf Wochen vor dem Tode positiv; eine nähere Angabe über die Reaktion und deren Ausdehnung ist aber nicht vermerkt worden. Die Sektion ergab keine Tuberkulose. Sie wurde nicht mit besonderer makroskopischer Sorgfalt gemacht. Mikroskopische Untersuchung oder ein Tierversuch wurde nicht angestellt. — Wir können aus diesem weder in bezug auf die Reaktion noch auf die Sektion einwandfreien Fall keine wichtigen Schlüsse ziehen, ich möchte aber doch an der Hand dieses Falles die Frage besprechen, ob auch vollständig tuberkulosefreie Menschen eine positive Reaktion geben können.

In der Literatur, soweit sie mir zugänglich war, sind einige solche Fälle verzeichnet: zwei von v. Pirquet, zwei von Charlotte Behrend in der Dissertation (S. 15 und 36) einer von Engel und Bauer — ein achtmonatlicher Säugling; einer von Reuschel, wo klinisch eine chronische Leukämie diagnostiziert war; einer von Brückner — ein 15 Tage altes Kind, dessen Mutter schwer tuberkulös krank war; zwei von Ganghofer — Chorea und Endokarditis bei einem, Anaemia gravis bei dem zweiten; einer von Giese und einer von Mills mit der klinischen Diagnose Lymphadenom.

Es sei hier auf eins hingewiesen, daß die Sektionsprotokolle aller dieser Fälle auf einer makroskopischen Untersuchung basieren, bei der, wie Orth sagt, sich die kleinsten Krankheitsherde dem Auge entziehen können. Es ist jetzt fraglich, ob die Sektionsprotokolle nicht anders gelaute hätten, wenn noch die anderen uns zu Gebote stehenden Methoden (mikroskopische, Tierversuch) angewandt wären? Ich glaube ja. Die zwei Fälle, die Hamburger beschrieben hat, sprechen nämlich dafür. Ich erwähne hier die beiden, wegen der großen Wichtigkeit, damit solche Fälle mit positivem Pirquet bei negativem Obduktionsbefund keinen Anlaß zu Trugschlüssen geben. Ein 12 Jahr altes Kind gab die kutane und Stichreaktion positiv. Bei der Autopsie nach makroskopischer Untersuchung fand sich keine Tuberkulose. Es wurde

der Tierversuch angestellt. Man injizierte den Extrakt von zerriebenen Bronchial- und Mesenterialdrüsen einem Meerschweinchen in die Bauchhöhle: das Tier erkrankte an einer typischen Tuberkulose. Bei dem anderen Kinde ergab die Stichreaktion ein positives Resultat, dagegen der makroskopische Sektionsbefund war negativ. Bei der mikroskopischen Untersuchung wurden in einer Bronchialdrüse typische Tuberkel nachgewiesen. Hamburger hat somit den Beweis geliefert, daß in Fällen, wo der positive Ausfall der Tuberkulinreaktion durch makroskopische Untersuchung nicht gesichert werden kann, das Vorhandensein der tuberkulösen Erkrankung vermittels mehr exakter Methoden zu eruieren ist. Dementsprechend will ich den Punkt hervorheben, daß alle diejenigen Fälle, die in der Literatur als Besonderheiten bezeichnet sind, nicht als endgültiger Gegenbeweis gegen die Spezifität der Reaktion angesehen werden dürfen.

Gleich hier möchte ich auch den andern, der mir unter den oben erwähnten 327 Fällen begegnet ist, beschreiben und in dieselbe, wie die obige Kategorie einreihen. Aus der Krankengeschichte ist folgendes zu ersehen:

Josef H., 5 $\frac{1}{2}$ Jahr alt. Diagnose: Meningitis epidemica. Klinisch kein Anhaltspunkt für Tuberkulose, dagegen die Tuberkulinreaktion positiv.

Sektion: Abgelaufene Meningitis cerebrospinalis mit chronischem inneren Hydrocephalus nach Verschuß des Foramen Magendi. Degeneration des Herzmuskels mit Dilatation des rechten Ventrikels. Stauung in der Leber und Nieren. Adhäsionen der linken Lunge. Status lymphaticus, keine Tuberkulose. Die Lymphdrüsen am Hals bohngroß, blaß; Tonsillen kleinhaselnußgroß, Mesenterialdrüsen kleinbohngroß.

In diesem wie in dem vorigen Falle ist das Freisein von Tuberkulose bei der Sektion nur auf Grund von makroskopischer Untersuchung behauptet; keine andern Methoden wurden angewandt.

II. Bei der Sektion tuberkulös.

Die 18 übrigen Sektionen boten tuberkulöse Veränderungen, und die Tuberkulose bildete hier die unmittelbare Todesursache, außer in drei Fällen, wo man sie als Nebenfund der Autopsie fand.

Fall Nr. 21. Das Kind starb an Diphtherie. Bei der Sektion fand man neben den Veränderungen im Kehlkopf noch Bauchfelktuberkulose und alte Herde in den beiden Lungenspitzen.

Fall 22. Die 1 $\frac{1}{4}$ Jahr alte Frieda W. starb unter allen Erscheinungen der Bronchopneumonie. Die Obduktion ergibt daneben noch eine ausgedehnte Tuberkulose in den Lungen, in den Bronchial- und Mesenterialdrüsen.

Fall Nr. 23. Es handelt sich um ein 3 $\frac{3}{4}$ jähriges Kind, sehr mager und anämisch. Klinisch festgestellt: beiderseits Blepharitis; Abdomen vorgewölbt und

gespannt, die äußeren Genitalien gerötet und geschwollen; Cystitis. Bei der Sektion fand man Tuberkulose der Mesenterialdrüsen und Bronchialdrüsen.

1. Positive Reaktion, positiver Obduktionsbefund. Von diesen 18 Fällen gaben 13 eine positive Kutanreaktion auf Tuberkulin; unter ihnen finden sich Meningitisfälle (Nr. 26, 28, 30, 31, 33) und ein Fall von Lungentuberkulose (Nr. 32), alle mit miliarer Aussaat. Bemerken will ich noch dabei, daß bei allen diesen Fällen von Meningitis die kutane Impfung in der letzten Dekade vor dem Tode stattgefunden hat und daß sie bei dreien nur einmal gemacht worden ist. (Nr. 26, 28, 30.) Bei dem Falle Nr. 31 kann man die Abnahme der Reaktionsfähigkeit bis zum vollständigen Verschwinden deutlich verfolgen.

Fall Nr. 31. 9 Jahr alter Knabe. Diagnose: Meningitis tuberculosa. 8 Tage ante mortem Tuberkulinreaktion positiv; die Impfpapeln haben 6 mm im Querdurchmesser, sind deutlich tastbar. 5 Tage ante mortem: die Papeln nicht tastbar, Spur, wenig Rötung. 2 Tage ante mortem: keine Reaktion, Sektion oben.

In demselben Sinne sehen wir eine sukzessive Abnahme der Reaktionsfähigkeit bei dem folgenden Falle sehr schön zutage treten:

Fall Nr. 33. Die 8 Tage ante mortem angestellte Reaktion ist positiv, die Impfpapeln haben 16 mm im Querdurchmesser, deutlich tastbar. 7 Tage ante mortem: 10 mm im queren Durchmesser, undeutlich tastbar. 4 Tage ante mortem: 7 bzw. 5 mm im queren Durchmesser, nicht tastbar. 3 Tage ante mortem, blasse Rötung. 1 Tag ante mortem: kleine Spuren, bräunlich. Sektion oben.

Ganz anders verlief die Reaktion bei dem Fall Nr. 32 mit der klinischen Diagnose Lungen- und Bronchialdrüsentuberkulose.

Die erste Allergieprobe, angestellt am 18. IX. 10, war deutlich positiv. Vom 27. IX. 10 an wird die Probe täglich ausgeführt, immer mit positivem Resultat; die Größe der Impfpapeln schwankt in Grenzen zwischen 8 und 15 mm im Querdurchmesser, und dieselben sind stets tastbar. 3 Tage vor dem Tode zeigen sich die Papeln deutlich vergrößert 25 : 8 mm im Querdurchmesser; 1 Tag ante mortem sind sie 30 : 15 mm; 1 Tag vor dem Tode 15 : 20 mm; am 25. X. 10, am Tage des Todes, 15 : 12 mm, immer gut sichtbar, aber dem Tastgefühl weniger zugänglich. Sektion oben.

Hier sehen wir in den letzten Lebenstagen im Verlaufe einer Miliartuberkulose nicht nur keine Abnahme der Reaktionsfähigkeit, sondern im Gegenteil noch eine Zunahme derselben. Die Impfpapeln werden vom dritten Tage vor dem Tode ab viel größer, zeichnen sich von den vorherigen mit ihrem großen Hofe deutlich ab, deuten sozusagen auf eine größere Empfindlichkeit des Organismus gegen Tuberkulin hin. Warum aber in den letzten Tagen vor dem Tode? Die Sektion beweist ja nur, daß hier neben der frischen miliaren Aussaat auch ältere Tuberkulose vorhanden ist —: stark verkäste Bronchial- und Mesenterial-

drüsen. Ich möchte im Gegensatze zu von Pirquet in diesem Falle als schuldigen Teil der allzu intensiven Reaktion während der letzten Lebenstage die Haut ansehen. Schon von manchen Seiten wurde angenommen (Schäpfer, Escherich), daß bei Zustandekommen der Reaktion eine gewisse Aktivität der Haut in Entzündung überzugehen notwendig sei; Röpke fand auch, daß pastöse Physiker mit feuchter Haut eine deutlichere Reaktion geben als die mit der welken und trockenen.

In den übrigen sieben Fällen (Nr. 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29) bot die Reaktion keine Besonderheiten, sie verlief typisch; nach 24 Stunden wurden die Stellen nachgesehen und die Papeln gemessen. Eine Wiederholung der Impfung hat nicht stattgefunden. In allen diesen Fällen ist die Tuberkulose, die uns der positive Ausfall der Reaktion anzeigte, vollkommen durch die Sektion bewiesen.

2. Negative Reaktion, positiver Obduktionsbefund.

In diese Gruppe gehören fünf Fälle, von denen drei tuberkulöse Meningitis sind (Nr. 34, 35, 36). Bei diesen drei Fällen wurde die Allergieprobe vier, fünf bzw. sechs Tage vor dem Tode ausgeführt, immer mit negativem Resultat. Die Sektionen ergaben neben der klinisch festgestellten tuberkulösen Meningitis noch eine miliare Ausbreitung in den anderen Organen nebst älteren verkästen Herden in den Lungen- und Bronchialdrüsen. Bei dem Fall Nr. 37 mit der klinischen Diagnose Lungentuberkulose war die kutane Impfung zehn Tage und die intrakutane Injektion neun Tage ante mortem negativ. Sektion oben. Bei dem Fall Nr. 38, dem letzten dieser Gruppe, lautet die Diagnose Darmtuberkulose. Hier werden die Prüfungen mehrmals vorgenommen: sieben Tage ante mortem ist die kutane Impfung negativ; sechs Tage ante mortem wird die Stichreaktion (mit 1 mmg Tuberkulin in 0,1 ccm Flüssigkeit), die nach Hamburger und Reuschel die empfindlichste ist, angeschlossen. Resultat negativ; zwei Tage ante mortem, wiederholte kutane Impfung ebenfalls negativ.

Diese fünf Fälle also von durch die Obduktion festgestellten Tuberkulose reagierten auf Tuberkulin nicht. Das sind Fälle, bei denen die Untersuchungen erst in den letzten zehn Tagen vor dem Tode angestellt worden ist. Es ist möglich, daß man bei einer früheren Impfung ein positives Resultat bekommen hätte, denn das waren schwere Fälle mit weit fortgeschrittener Tuberkulose, alle mit miliarer Aussaat. Daß man in solchen Fällen das Erlöschen der Reaktion durch die allmähliche Abnahme der Reaktionsfähigkeit verfolgen kann, zeigte

ich oben (Fall Nr. 31 und 33). Hier möchte ich noch erwähnen, daß diese Resultate mit denjenigen, die v. Pirquet für die letzte Dekade im Laufe der Miliartuberkulose gefunden hat, übereinstimmen, daß man aber nicht von einer scharfen Begrenzung dieser Zeit sprechen kann.

Ehe ich auf den spezifischen diagnostischen Wert der kutanen Allergieprobe eingehe, will ich noch die 327 Fälle zuziehen und die Resultate nach Einteilung des Gesamtmaterials (366 Fälle) in die oben erwähnten Gruppen näher schildern. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über sämtliche Fälle mit Angabe der Ergebnisse der kutanen Impfung und der Sektion.

Die Bezeichnungen der Buchstaben sind folgende (nach v. Pirquet):

a einmal geprüft, negativ.

b mehrmals geprüft, stets negativ.

c mehrmals geprüft, anfangs negativ, später positiv (sekundäre Reaktion).

e torpide Reaktion.

f einmal geprüft, positiv.

g mehrmals geprüft, stets positiv.

h mehrmals geprüft, anfangs positiv, später negativ oder kachektisch (sukzessive Abnahme der Reaktionsfähigkeit).

i mehrmals geprüft, anfangs positiv, dann negativ, dann wieder positiv.

Ausfall der Sektion.

m bei der Sektion frei von Tuberkulose.

r bei der Sektion Tuberkulose als Nebebefund.

s bei der Sektion Tuberkulose als Todesursache.

	a	b	c	e	f	g	h	i
m.	137	43	2	—	2	—	—	—
r.	3	3	4	—	13	6	3	3
s.	20	8	5	1	64	25	21	3

Aus dieser Tabelle ist leicht ersichtlich, daß von allen 366 Fällen 184 bei der Sektion gar keine Tuberkulose nachweisen ließen, also fast gerade die Hälfte 50%. Von diesen gaben zwei eine primär positive Reaktion (beide oben erwähnt, S. 7 und 9), zwei eine sekundär positive; die übrigen 180 reagierten auf Tuberkulin nicht, und zwar 137 bei einmaliger, 43 bei wiederholter Prüfung.

Die zwei Fälle mit der sekundären Reaktion sind erwähnenswert.

1. Friedrich H., 10 $\frac{1}{2}$ Jahr alt. Diagnose: Vitium cordis. Die Allergieprobe zuerst negativ, nach 3 Tagen bei der zweiten Impfung schon positiv, die Impfpapeln haben 6 und 5 mm im Querdurchmesser, sind aber undeutlich tastbar.

Sektion: Insufficiencia valvularum mitralis et aortae. Endocarditis mit exzentrischer Hypertrophie des rechten Ventrikels und Vorhofs. Embolie an beiden aa. cerebrales mediae. Frische zum Teil anämische Infarkte der Milz und

beider Nieren, Stauung in der Leber, Milz und Nieren, Pericarditis (tuberculosa?) mit hämorrhagisch-fibrinösem Exsudat.

Bei mikroskopischer Untersuchung keine Tuberkulose; in den zahlreichen Schnitten von verschiedenen Stellen des Herzbeutels und mehreren Lymphdrüsen in der Bifurcation fand man keinen Anhaltspunkt, der auf eine tuberkulöse Veränderung schließen ließ.

2. Amalie B., im Alter von 11 Jahren. Diagnose: Vitium cordis. Die Probe wurde fünfmal gemacht. Die 10 und 8 Tage vor dem Tode stattgefundene Impfung ergab ein negatives Resultat; dagegen 6, 5 und 4 Tage vor dem Tode war die Reaktion deutlich positiv.

Sektion: Endocarditis, fibrinöse Pericarditis; lacunäre Angina; keine Tuberkulose.

Diese zwei Fälle zeigen einen ganz anderen Verlauf als die oben erwähnten: der positive Ausfall der Reaktion ist hier nicht bei der ersten, sondern bei der zweiten Impfung, die drei Tage nach der ersten erfolgte, aufgetreten. Wäre es möglich, daß bei diesen beiden elfjährigen Kindern doch früher eine Infektion mit Tuberkelbacillen stattgefunden hätte, ohne jegliche Veränderungen in den Geweben im Sinne von Tuberkelbildung zu hinterlassen? Diese Annahme kann bisher durch keine sicheren Beweise gestützt werden, nur durch Analogieschlüsse. Bei Vaccine oder Serumkrankheit besteht die Allergie jahrelang, ohne an ein anatomisches Substrat gebunden zu sein. Dagegen wissen wir, daß bei der Rindertuberkulose nach Einbringen von abgetöteten Tuberkelbacillen die danach erscheinende Tuberkulinreaktion einige Zeit nach der vollständigen Resorption der Bacillenleiber verschwindet. Ob allein nicht doch Allergie in dem Sinne zurückbleibt, daß von nun an die Möglichkeit besteht, Ergine durch einfache Tuberkulineinverleibung beschleunigt wachzurufen, ist noch nicht experimentell festgestellt worden.

Durch Tuberkulininjektion allein wird nämlich der tuberkulosefreie Organismus niemals auf Tuberkulin empfindlich (Hamburger), er erwirbt keine Ergine. Wo bei Erwachsenen eine sekundäre Reaktion nach mehrmaliger kutaner Ophthalmoreaktion auftrat (Rosenau), muß angenommen werden, daß die betreffenden Personen früher einmal tuberkulös infiziert waren. In diesem Punkte verhält sich die Empfindlichkeit auf Tuberkulin wesentlich verschieden von derjenigen auf unerhitztes Tuberkulineiweiß, das sich in Übertragung der Anaphylaxie, im Shok usw. dem artfremden Serum ähnlich verhält (Baldwin).

Bei der anderen Hälfte der Fälle (182) hat man Tuberkulose bei der Obduktion festgestellt, sei es, daß dieselbe die Todesursache war, sei es nur als Nebenfund. In der zweiten Tabelle will ich jetzt die Tatsachen, dem Alter der Kinder nach geordnet, darstellen.

Lebensjahr	1/4	1/2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Tuberkulose als Todesursache	3	15	18	33	14	10	11	9	12	4	10	3	—	4	1	—	182
Tuberkulose als Nebenfund	—	1	3	7	3	2	4	5	3	1	1	1	—	2	—	2	
Bei der Obduktion tuberkulös	3	16	21	40	17	12	15	14	15	5	11	4	—	6	1	2	
Davon reagierten positiv	3	15	18	34	14	9	10	11	10	4	8	4	—	6	1	2	
Bei der Obduktion frei von Tuberkulose	53	24	48	28	14	4	4	3	—	1	1	—	2	—	—	—	184
Davon reagierten positiv	—	—	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—	2	—	—	—	366
Summe der untersuchten Fälle	56	40	69	68	31	16	19	18	15	7	12	4	2	6	1	2	
Davon reagierten positiv	3	15	19	34	14	9	10	12	10	4	8	4	2	6	1	2	
In % Anzahl der Tuberkulösen bei der Sektion	5,4	40,0	30,5	59,0	54,9	75,0	79,0	77,7	100,0	71,4	91,6	100,0	—	100,0	100,0	100,0	
In % Anzahl der positiv Reagierenden	5,4	37,5	27,6	50,0	45,0	56,0	52,6	66,6	66,6	59,0	66,6	100,0	—	100,0	100,0	100,0	

Von den 56 Säuglingen des ersten Lebensquartals reagierten auf kutane Tuberkulinimpfung drei; bei jedem wurde bei der Sektion Tuberkulose festgestellt und zwar als Todesursache. Bei den 40 Säuglingen des 2. Lebensquartals ist Tuberkulose 15 mal als Todesursache und einmal als Nebenfund bezeichnet worden. Verhältnismäßig mehr Tuberkulösen als Nebenfund fanden sich bei Säuglingen im 2. Lebenshalbjahr, und vom 2. Jahr angefangen bilden sie schon 20 bis 25% und darüber aller bei der Sektion tuberkulös gefundenen Kindern. Das spricht dafür, daß die Tuberkulose im Säuglingsalter meistens zum Tode führt. Sie bildet hier die unmittelbare Todesursache, im späteren Alter dagegen wird sie oft als abgekapselter Herd gefunden, der sich vollständig indifferent verhält. Diese Tatsachen sind schon von Burkhardt sehr eingehend geschildert. Unter Sektionen von 190 Kindern fand er 72, also 38% tuberkulös; dabei sind 50% an letaler Tuberkulose zugrunde gegangen.

Wenn ich jetzt dem Prinzip Naegelis folgend, alle Fälle mit tuberkulösem Obduktionsbefunde auf letal und nicht letal endigende einteile, so sind diese Resultate zu verzeichnen:

	letal endigend	nicht letal	% tuberkulös als Nebenfund
1. Lebensjahr.	36	4	11
2. u. 3. „	47	10	21
4.—6. „	30	11	37
7.—11. „	29	6	30
12.—14. „	5	4	80

Daraus ist leicht zu entnehmen, daß mit dem zunehmenden Alter die Zahl der inaktiven Tuberkulösen steigt. Das jüngste Kind, bei dem

man eine Inaktivität der Tuberkulose festgestellt hat, war fünf Monate alt.

Hermine R., 5 Monate. Diagnose: Akuter Darmkatarrh. Die Allergieprobe zweimal angestellt, zweimal positiv.

Sektion: Neben dem Befunde, der die klinische Diagnose sicherte, ein käsig tuberkulöser Herd in der Lunge.

Die Todesursache bei den weiteren drei Fällen des ersten Lebensjahres war zweimal Pneumonie und einmal Meningitis cerebrospinalis; allemal ist bei der Sektion eine ältere Tuberkulose der Lungen konstatiert worden. Auch in den übrigen Fällen waren die Lungen und Bronchiallymphdrüsen die Stellen, wo man die Tuberkulose als Nebenfund zu verzeichnen hatte, nur zweimal wurden in den Intestinaldrüsen ältere verkäste Massen gefunden.

Was nun am meisten hier interessieren kann, ist das, wie sich die Tuberkulinprobe bei den Kindern mit Tuberkulose als Nebenfund verhalten hat? Von den 35 Fällen gaben 29 eine positive Reaktion, 6 dagegen gaben keinen Aufschluß, daß der Organismus mit dem Kochschen Bacillus infiziert war. Alle 6, das jüngste im Alter von 8 Monaten, waren sehr heruntergekommene Kinder, im äußerst kachektischen Zustande; alle gingen an Pneumonie zugrunde. Zur Erklärung möchte ich vermuten, daß die Haut solcher kachektischer Kinder, wie ich schon oben erwähnte, nicht imstande ist, in Entzündung überzugehen, und daß daher die Reaktion ausbleibt.

Unter den positiv Reagierenden waren vier, die erst bei wiederholter Impfung eine deutliche Papel erkennen ließen, und drei, die eine sozusagen „intermittierende“ Reaktion zeigten, d. h. die positive Reaktion verschwand allmählich beim Auftreten von Masern, um nach Verschwinden des Exanthems mit neuer Kraft aufzutreten.

Dasselbe Verhalten der Reaktion zeigen noch drei Fälle der nächsten Gruppe, wo Tuberkulose die Todesursache war. Von diesen gaben 113 (einschließlich der drei Fälle, bei denen wieder die Masern die Ursache des zeitlichen Ausbleibens der Reaktion waren) einen positiven Ausfall der Kutanprobe, unter welchen bei 21 Fällen — 18 Miliar- und drei Allgemeintuberkulosen — die allmähliche Abnahme der Reaktionsfähigkeit zu verfolgen war; fünf eine sekundäre Reaktion, einer eine torpide Reaktion, — ein neunjähriger Knabe mit der klinischen Diagnose Meningitis tuberculosa. 28 Fälle reagierten auf Tuberkulin nicht. Diese letzteren waren: 22 mal Miliartuberkulosen, dreimal weit vorgeschrittene Phthisen und dreimal allgemeine Tuberkulosen, bei denen

allen die Allergieprobe in der letzten Dekade vor dem Tode angestellt war. Diese zwei Umstände erklären das Ausbleiben der Reaktion, trotzdem, daß auf eine vorhandene Tuberkulose klinisch sicher geschlossen werden konnte.

Alles in allem war bei den 182 durch die Obduktion festgestellten Tuberkulosen die Reaktion 34 mal negativ, neunmal sekundär, einmal torpid und 138 mal positiv.

Oben hatte ich erwähnt, daß die Zahl der inaktiven Tuberkulosen mit dem zunehmenden Alter steigt. Dasselbe gilt in exakter Weise für die Tuberkulose überhaupt, wie es leicht aus der vorletzten Reihe der beigefügten Tabelle II zu ersehen ist. Im zartesten Lebensalter im ersten Vierteljahr ist die Häufigkeit der Tuberkulose sehr gering — 5, 4%; je älter aber die Kinder werden, desto öfter wird Tuberkulose bei der Sektion nachgewiesen, so im 2. Lebensjahr in 59% der Fälle, im 5. = 79% und im 9. = 91,6%. Das höhere Kindesalter will ich außer acht lassen, weil hier die Resultate wegen zu kleiner Zahl der untersuchten Fälle nicht ganz zuverlässig sind.

Der Anstieg der Prozentzahlen geht mit dem Alter nicht allmählich in die Höhe, das hängt mit der zufälligen Ansammlung der Fälle zusammen.

Hand in Hand geht auch mit dem Alter der Anstieg der positiv Reagierenden in die Höhe, nur hier sind die Zahlen etwas kleiner im Vergleich mit den bei der Obduktion gefundenen. Im Säuglingsalter sind die Zahlen entweder gleich, oder es besteht eine sehr geringe Differenz. Das hängt damit zusammen, daß im Säuglingsalter, wie schon von v. Pirquet betont wurde, auch bei den chronischen Miliartuberkulosen selten ein Ausbleiben der Reaktion beobachtet wird. Bei älteren Kindern ist das öfters der Fall. Die drei jüngsten Kinder, die eine positive Reaktion gaben, sind folgende:

1. Johann W., 3 Monate. Diagnose: Tuberculosis. Die dreimal angestellte Tuberkulinprobe fällt jedesmal deutlich positiv aus. Sektion: Allgemeine Miliartuberkulose.

2. Hermann S., 3 Monate. Diagnose: Tuberculosis, Sepsis. Die Allergieprobe positiv. Sektion: Tuberculosis miliaris. Chronische Bronchialdrüsentuberkulose.

3. Maria S., 2 Monate. Diagnose: Tuberculosis pulmonum. Die v. Pirquetsche Reaktion schon im Alter von 5 Wochen positiv, doch macht sich eine schwache Abnahme der Reaktionsfähigkeit gegen Ende des Lebens bemerkbar.

Sektion: Tuberculosis miliaris pulmonum. Lymphoglandulae bronchiales caseosae.

Der dritte Fall ist auch der allerjüngste, bei dem die von Pirquetsche Probe positiv ausfiel und wo bei der Sektion Tuberkulose nachgewiesen wurde.

Aus der vorliegenden Statistik geht hervor, daß in all den Fällen, wo die Obduktion keine Tuberkulose nachgewiesen hat, auch eine negative Reaktion zu verzeichnen war. Eine Ausnahme dieser Regel bildeten nur vier Fälle, in denen die makroskopische Sektion, in einem sogar die mikroskopische Untersuchung trotz der positiven Reaktion keine Tuberkulose aufwies. Verglichen mit der großen Zahl der Fälle, wo Reaktion und Sektion übereinstimmten, vermögen sie die spezifische Bedeutung der Tuberkulinreaktion nicht zu erschüttern. Die Fälle, bei denen die Obduktion eine Tuberkulose feststellen konnte, sei es aktive oder inaktive, reagierten meistens positiv mit Ausnahme der vorgeschrittenen miliaren und kachektischen Tuberkulosen, bei denen das Ausbleiben der Reaktion nicht so selten beobachtet wird.

Zusammenfassung.

Aus 39 Sektionen von Kindern, welche auf der Breslauer Kinderklinik der kutanen Tuberkulinreaktion unterzogen waren, im Zusammenhalte mit 327 Sektionen solcher Kinder aus Wiener Kinder Spitälern, ziehe ich folgende Schlüsse:

1. Die von v. Pirquet angegebene Kutanreaktion ist für Tuberkulose spezifisch.

2. Im Säuglingsalter gibt es keine inaktiven Formen der Tuberkulose, und die aktiven führen größtenteils zum Tode.

3. Im Säuglingsalter gibt deshalb die positive Reaktion eine ziemlich ungünstige Prognose.

4. Auch im späteren kindlichen Alter ist die Cutanreaktion ein wertvolles diagnostisches Unterstützungsmittel.

5. Der negative Ausfall der Reaktion bei klinisch manifester Tuberkulose weist im allgemeinen auf einen schlechten Ausgang der Erkrankung hin.

6. Der negative Ausfall der Reaktion ist, sofern man von kachektischen Kranken und solchen mit miliarer Tuberkulose und Meningitis absieht, beweisend für die Abwesenheit der tuberkulösen Infektion.

7. Die Häufigkeit der Tuberkulose nach dem Ergebnisse der Sektion und dem Ausfall der Reaktion steigt mit dem zunehmenden Alter unter dem städtischen Proletariat bis auf nahe an 100% am Ende des Kindesalters.

Literaturverzeichnis.

- Albrecht, Über Tuberkulose des Kindesalters. Wiener klin. Wochenschr. 1909, Nr. 16.
- Barr, Tuberkulinimpfungen nach v. Pirquets Methode. Hygiea, Dezember 1910.
- Behrend, Charlotte, Über den Wert der Pirquetschen Kutanreaktion bei Kindern. Dissertation. Heidelberg 1910.
- Bondy, Über Cutanreaktion bei Neugeborenen. Wiener klin. Wochenschr. 1908, Nr. 49.
- Burckhardt, Über Häufigkeit und Ursache der Tuberkulose auf Grund von ca. 1400 Sektionen. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten **53**. 1906.
- Clarke u. Forsyth, Die Differentialkutireaktion bei der Tuberkulose. Brit. med. Journ. 4. Juni 1910.
- Engel u. Bauer, Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 57.
- Escherich, Die Infektionswege der Tuberkulose insbesondere im Säuglingsalter. Wiener klin. Wochenschr. 1909, Nr. 15.
- Feer, Cutane Tuberkulinprobe im Kindesalter. Münchn. med. Wochenschr. 1908, Nr. 1.
- Ganghofner, Über die Pirquetsche Tuberkulinreaktion. Wiener klin. Wochenschr. 1908, Nr. 41.
- Grüner, Die cutane Tuberkulinreaktion. Wiener klin. Wochenschr. 1908, Nr. 27.
- Hamburger, Die Tuberkulose als Kinderkrankheit. Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 52.
- Über die Stichreaktion bei der Diagnose kindlicher Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 1.
- Die Häufigkeit der Tuberkulose im Kindesalter. Wiener med. Wochenschr. 1909, Nr. 25.
- Über die Entwicklung der Tuberkulinempfindlichkeit beim Kind. Brauers Beiträge z. Klinik d. Tuberk. 1910, **17**, H. 2.
- Hamburger u. Monti, Die Tuberkulosehäufigkeit im Kindesalter. Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 9.
- Kraus, Löwenstein u. Volk, Zur Frage des Mechanismus der Tuberkulinreaktion. Deutsche med. Wochenschr. 1911, 9. 10.
- Lichtenstein, Über die prognostische Bedeutung der v. Pirquetschen cutanen Tuberkulinreaktion bei Lungentuberkulose. Tuberculosis **9**, Nr. 7. 1910.
- Lossen, Über die Verwertbarkeit der cutanen und konjunktivalen Tuberkulinreaktion. Rhein.-Westph. Ges., 21. Vers. am 21. VII. 10. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 41. Brauers Beitr. zur Tuberkulose **17**, H. 2. 1910.
- Möller, Über cutane und intracutane Tuberkulinimpfung unter Verwendung abgestufter Dosen und ihre Bedeutung für die Diagnose der Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 7.
- Moro, Neuere Ergebnisse auf dem Gebiete der Tuberkulose im Kindesalter. Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung 1910, H. 6.
- Nägeli, Über Häufigkeit, Lokalisation und Ausheilung der Tuberkulose nach 500 Sektionen. Virchows Archiv **160**, H. 2. 1900.

- Nothmann, Erfahrungen mit der v. Pirquetschen Cutan- und der Stichreaktion. Archiv f. Kinderheilk. **43**, 146. 1910.
- Über die Häufigkeit der Tuberkulose im Kindesalter. Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 9.
- v. Pirquet, Die Allergieprobe zur Diagnose der kindlichen Tuberkulose. Wiener med. Wochenschr. 1907, Nr. 24.
- Cutane und konjunktivale Tuberkulinreaktion. Handb. d. Techn. u. Method. d. Imm.-Forsch. **1**.
- Über das Verhalten der Haut gegen bakterielle Giftstoffe. Wiener klin. Wochenschr. 1908, Nr. 17.
- Das Verhalten der cutanen Tuberkulinreaktion während der Masern. Deutsche med. Wochenschr. 1908, Nr. 30.
- Der diagnostische Wert der cutanen Tuberkulinreaktion bei der Tuberkulose des Kindesalters auf Grund von 100 Sektionen. Wiener klin. Wochenschr. 1907, Nr. 38.
- Rolly, Über die Beeinflussung der v. Pirquetschen Reaktion durch verschiedene Krankheiten. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 44.
- Siegert, Die cutane Tuberkulinreaktion (v. Pirquet) im ersten Lebensjahr, speziell im ersten Lebenshalbjahr. Deutsche med. Wochenschr. 1908, Nr. 39.
- Squire, Die Häufigkeit der Tuberkulose bei Kindern, ganz besonders im schulpflichtigen Alter. Lancet 1910, 6. August.
- Steripulo, Über die diagnostische und prognostische Bedeutung der Tuberkulinproben bei der Tuberkulose. Med. Obosronje 1910, Nr. 20.
- Thomas, Ein weiterer Beitrag zur Cutanreaktion mit Eisentuberkulin. Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 10.
- Veit, Über die Ergebnisse der Cutanreaktion nach v. Pirquet. Mitteil. aus der Hamburg. Staatskrankenanst. **10**, Nr. 11.
- Wallenstein, Über den diagnostischen Wert der v. Pirquetschen Reaktion und die Behandlung der Tuberkulose mit Tuberkulincutanimpfungen. Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 10 u. 11.
-