Aus der Universitätsklinik für Hautkrankheiten in Würzburg.
(Vorstand: Prof. K. Zieler.)

**Ueber virulente Tuberkelbazillen in der Blutbahn
bei Hauttuberkulosen nach diagnostischer Tuberkulin-
anwendung und unter anderen Bedingungen.**

Von Priv.-Doz. Dr. W. Schönfeld, I. Assistent, Oberarzt d. Res.

Die Frage des Vorkommens von Tuberkelbazillen (TB.) im strömenden Blute ist in den letzten Jahren häufiger bearbeitet worden. Es hat sich hierbei einmal herausgestellt, daß eine direkte Untersuchung des Blutes wegen der verschiedenen Fehlerquellen wenig zuverlässige Resultate ergibt, und weiterhin, daß TB. im Blut zuverlässig nur durch den Tierversuch bei Verwendung hinreichender Blutmengen und einer genügenden Anzahl von Versuchstieren nachgewiesen werden können.

¹⁾ Vgl. die Mitteilungen derselben in dieser Wschr. 1917 Nr. 39—41.

²⁾ Samml. klin. Vortr., Volkmann, 1917.

Genaueres hierüber aus den letzten Jahren bringen die Arbeiten von Ishio Haga, B. Möllers und A. Oehler, C. Möwes u. a.

Aus allen Untersuchungen geht hervor, daß auch bei fortgeschrittener Tuberkulose nur in einer beschränkten Anzahl von Fällen im strömenden Blute TB. einwandfrei nachgewiesen werden können.

Wieweit durch äußere Momente eine Aussaat der TB. gefördert wird, das entzieht sich zum größten Teil auch heute noch unserer Kenntnis. Bei diesen äußeren Momenten ist wohl am wichtigsten die „Mobilisierung der TB. durch Tuberkulin“. Diese Frage ist für Lungentuberkulose schon wiederholt tierexperimentell bearbeitet worden, zuletzt in sehr kritischer und wohl erschöpfender Weise durch B. Möllers und A. Oehler mit der Feststellung, daß eine Mobilisierung von TB. durch diagnostische AT.-Gaben bisher nicht nachgewiesen ist.

Für die Hauttuberkulose liegen systematische Tierversuche über die Frage des Vorkommens der Tuberkelbazillen in der Blutbahn bzw. über die Frage der Mobilisierung der Tuberkelbazillen durch Tuberkulin bisher eigentlich nur von Zieler vor. Es mag ja sein, daß auch sonst noch eine ganze Reihe von tierexperimentellen Untersuchungen über diese Frage angestellt worden sind, daß sie aber des negativen Ergebnisses wegen nicht veröffentlicht worden sind.

Die Frage der Mobilisierung von TB. durch Tuberkulin ist für die Hauttuberkulose um so wichtiger, als man bei diesen besonders mit den diagnostischen Tuberkulingaben gelegentlich zu viel höheren Dosen ansteigt als bei der Lungentuberkulose und die Hauttuberkulose, wenn auch vielleicht nicht überwiegend, so doch mindestens in einem beträchtlichen Teil der Fälle hämatogen entstehen.

Wir haben deshalb experimentelle Untersuchungen angestellt mit dem Zweck, eine Antwort auf folgende Fragen zu erhalten:

I. Lassen sich bei Hauttuberkulosen TB. im Blut nachweisen und wie häufig?

II. Werden durch diagnostische Tuberkulingaben und unter anderen Bedingungen TB. bei Hauttuberkulosen mobilisiert?

Zur Klärung dieser Fragen¹⁾ wurden bis jetzt insgesamt 14 Fälle von Haut- und Schleimhauttuberkulosen und Tuberkuliden — und zwar bis auf einen Fall nur jugendliche Individuen im Alter von 6 bis 27 Jahren — untersucht. Ein Fall befindet sich darunter, der zweimal geprüft wurde, das zweite Mal $\frac{1}{2}$ Jahr nach der ersten Untersuchung.

Bei allen Fällen wurde der Tierversuch herangezogen. Er wurde in der Weise vorgenommen, daß bei den Patienten erst an einem Tag die verschiedenen Methoden der Tuberkulinhautimpfung (Moro, Pirquet, intrakutan) angestellt und 24 Stunden später 20–40 ccm Blut aus der Kubitalvene entnommen wurden. Bei einzelnen Fällen fand auch schon vor der Hautimpfung mit Tuberkulin eine Blutentnahme statt. Die Patienten wurden dann in der Regel einer Prüfung mit subkutanen Tuberkulindosen unterzogen, und zwar bis zum Auftreten einer ausgesprochenen Reaktion der Krankheitsherde. Meistens waren die Dosen so gewählt, daß bei der letzten auch eine deutliche Allgemeinreaktion eintrat.

24 Stunden nach jeder subkutanen Tuberkulingabe wurden wieder 20–40 ccm Blut auf mehrere Tiere verimpft, sodaß vom einzelnen Fall durchschnittlich drei- bis fünfmal das Blut im Tierexperiment auf Tuberkelbazillen geprüft wurde.

Da nun von mancher Seite (Lydia Rabinowitsch) eine Mobilisierung von Tuberkelbazillen durch therapeutische Einwirkungen angenommen worden ist, so wurde bei einzelnen Patienten noch das Blut im Tierversuch nach intravenöser Infusion von Aur. Kal. cyanat geprüft.

Die weitere Verarbeitung des Blutes gestaltete sich bei allen Versuchen in der Weise, daß das Blut aus der Vene in ein Gefäß mit frisch destilliertem Wasser abgelassen wurde, sodaß eine Flüssigkeitsmenge von ungefähr 100 ccm entstand. Diese Blutwassermischung blieb 24 Stunden gut verschlossen, gewöhnlich bei Zimmertemperatur, stehen.

Nach dieser Zeit wurde sie scharf zentrifugiert und der Rückstand — er betrug fast nie mehr als 10 ccm — mindestens zwei Meerschweinchen injiziert, intraperitoneal oder subkutan, bei verschiedenen Versuchen je einem Tier intraperitoneal, dem anderen subkutan.

Bei allen Tieren wurde wiederholt zur eventuellen früh-

¹⁾ Diese Untersuchungen wurden im Jahre 1913–14 angestellt. Sie mußten infolge des Krieges vorzeitig abgebrochen werden und sind noch nicht abgeschlossen. Wir berichten aber jetzt schon über die bisherigen Ergebnisse, da vorläufig nicht abzusehen ist, wann eine Fortsetzung der Versuche erfolgen kann.

zeitigen Erkennung der Infektion in Abständen von 14 Tagen bis vier Wochen die Intrakutanimpfung nach Römer mit staatlich geprüftem A. T. (Höchst) ausgeführt. Zur Injektion wurden nach vorherigem Rasieren die Rückenpartien benutzt. Die Menge betrug 0,02 A. T. in 0,1 ccm Gesamtfüssigkeit. Die Kontrolle erstreckte sich auf drei bis fünf Tage. Ungefähr in der Mitte der Beobachtungszeit erhielt fast jedes Tier 2 ccm einer wäßrigen A. T.-Lösung intraperitoneal (gleich 0,5 A. T.), dieselbe Menge oder mehr jedes Tier drei bis vier Tage vor seiner Tötung. Die einzelnen Tiere blieben mindestens ein Vierteljahr bis zu zwei Jahren in Beobachtung.

In fast allen Fällen wurden noch Reihenimpfungen herangezogen, indem bei makroskopisch und mikroskopisch negativem Ausfall der ersten Reihe Herzblut, Lymphdrüsen und Organe (Milz, Leber, Nebenniere) einzelnen oder allen Tieren des Versuches auf weitere zwei bis drei Tiere nach feiner Zerkleinerung und Aufschwemmung in NaCl-Lösung verimpft wurden.

Im ganzen waren 150 Meerschweinchen im Versuch.

Bei diesen Untersuchungen hat sich nun ergeben, daß bei 13 Kranken (14 Fälle) mit Hauttuberkulose oder Tuberkuliden niemals TB. im Blute durch den Tierversuch nachgewiesen werden konnten, ebensowenig wie es uns gelungen ist, deren Auftreten im Blut durch Tuberkulingaben (Mobilisierung) hervorzurufen.

Aber gewissermaßen als Nebebefund hat sich etwas anderes gezeigt. Einzelne Versuchsreihen wiesen bei der intrakutanen Tuberkulinprüfung eine Intrakutanreaktion auf (geringe Schwellung und Rötung noch nach 48 Stunden ohne Quaddelbildung), die Römer und Joseph als atypisch ansprechen. Diese Reaktionsform beweise die Berührung mit lebendem Tuberkulosevirus, dagegen nicht mit Sicherheit das Vorhandensein einer makroskopisch erkennbaren Tuberkulose. Bei nicht tuberkulösen Meerschweinchen haben Römer und Joseph niemals eine solche Reaktion gesehen, auch nicht bei wiederholter Prüfung.

Selter sieht als eine fragliche Reaktion die Reaktion solcher Tiere an, bei denen die nach 24 Stunden deutliche Schwellung nach 48 Stunden schon wieder verschwunden war.

Das Auftreten einer „atypischen“ bzw. zweifelhaften Intrakutanreaktion bei einigen unserer Tiere im Verlauf des Versuches läßt natürlich die Möglichkeit nicht ausschließen, daß hier eine sehr milde Impftuberkulose vorgelegen hat. Da nun durch frühere Untersuchungen und unsere eigenen Ergebnisse es erwiesen erscheint, daß ein tuberkulöses Meerschweinchen eine intraperitoneale Gabe von 0,5 bis 1,0 Tuberkulin nicht ohne Beschwerden verträgt, es vielmehr daran zugrundegeht — alle unsere Versuchstiere haben solche Dosen anstandslos vertragen —, so möchten wir vorläufig es für wahrscheinlicher halten, daß fragliche Intrakutanreaktionen bei Meerschweinchen nicht beweisend sind. Sämtliche Tiere mit solchen zweifelhaften Intrakutanreaktionen haben sich bei der Verimpfung ihrer Organe als tuberkulosefrei erwiesen! Ein positiver Ausfall des Tierexperimentes hätte zum mindesten bei den Reihenimpfungen erwartet werden müssen, wenn überhaupt Tuberkelbazillen übertragen worden wären. Es ist ferner nach dem Gang unserer Versuche nicht anzunehmen, nach allem, was darüber bekannt ist, daß etwa die vor der intraperitonealen A. T.-Wirkung erfolgten Intrakutanimpfungen eine Ausheilung der Tuberkulose bewirkt haben.

Was den negativen Ausfall unserer Tierexperimente anlangt, so ist selbstverständlich ganz allgemein der negative Ausfall von Tierversuchen immer wenig beweisend. Das ist um so mehr festzuhalten, als unter unseren Fällen auch einer war, bei dem kurz vor oder in der Versuchszeit sich TB. in der Blutbahn befunden haben müssen, kenntlich daran, daß klinisch neue Tuberkulosenherde auftraten. Wenn wir aber weiter daran denken, daß TB. in der Blutbahn nur in einem gewissen Prozentsatz der Fälle gefunden worden sind und daß selbst bei Miliartuberkulose die Anwesenheit der TB. in der Blutbahn zeitlich sehr beschränkt ist, so erscheinen uns unsere Ergebnisse weniger wunderbar.

Gewiß halten wir sie nicht für abschließend, weil dazu noch größere Versuchsreihen gehören. Soweit aber unsere Versuche bisher abgeschlossen sind, erscheinen sie uns doch so eindeutig, daß wir uns zu folgenden **Schlüssen** berechtigt halten:

I. Aus unseren Untersuchungen ergibt sich, daß TB. bei Hauttuberkulosen zum mindesten nicht häufig im Blut vorkommen. Der auch bei Hauttuberkulosen zweifellos erfolgende Uebertritt von TB. in die Blutbahn¹⁾ ist augenscheinlich sehr

¹⁾ Das beweist schon die Häufigkeit des Entstehens hämatogener Herde bei allen Formen der Hauttuberkulose, insbesondere in der Kindheit.

beschränkt, und wahrscheinlich zeitlich noch mehr beschränkt als bei der Tuberkulose innerer Organe.

II. Eine Mobilisierung von TB. (nachweisbar durch deren Uebertritt in die Blutbahn) durch Tuberkulin in den üblichen diagnostischen Dosen und durch intravenöse Gaben von Aur. Kal. cyanat hat sich im Tierexperiment bisher nicht nachweisen lassen.

III. Ob eine atypische Intrakutanreaktion im Sinne von Römer und Joseph sowie Selter nur bei bestehender Tuberkulose vorkommt, erscheint uns nach unseren Untersuchungen nicht hinreichend erwiesen. Es ist durch weitere Untersuchungen festzustellen, ob sie tatsächlich ein Ausdruck der erfolgten Infektion mit Tuberkulose ist.

Die ausführliche Arbeit mit den genauen Protokollen erscheint im Archiv für Derm. u. Syph.