V. Weitere Mittheilungen über die mit dem Tuberkulin gewonnenen Erfahrungen.

Hautnekrose nach Tuberkulininjection.

Von Ernst Sehrwald.

Aus der gewaltigen Zahl von Veröffentlichungen über Tuberkulininjectionen geht hervor, dass weitaus die meisten Beobachter eine mehr oder minder starke Reaction an der Stichstelle nachweisen konnten. Diese Reaction bestand entweder nur in einer bald vorübergehenden Schmerzhaftigkeit an der Injectionsstelle oder in einer stärkeren und länger dauernden Empfindlichkeit, verbunden mit einer Anschwellung der betreffenden Hautpartie. Meist bildeten sich diese Erscheinungen in 2—3 Tagen völlig zurück, anderemale hielten sie 5—10, in einem der beschriebenen Fälle sogar 20 Tage an. Bei stärker ausgeprägter Reaction gesellte sich zu der einfachen Schwellung und Schmerzhaftigkeit noch eine röthliche bis bläuliche Verfärbung, die zuweilen dem Verlauf der grösseren Lymphgefässe folgte und bis zu den nächsten Lymphdrüsen ausstrahlte. Alle Autoren betonen aber übereinstimmend, dass sich an diese entzündlichen Erscheinungen im Injectionsbezirk niemals schwerere Gewebsstörungen, Eiterungen, Abscessbildungen oder Nekrosen angeschlossen haben.

Bei mehreren hundert Injectionen, die ich selbst bei Tuberku-

lösen auszuführen und sehr eingehend zu beobachten Gelegenheit hatte, konnte ich fast durchgehends eine Reaction an der Stichstelle constatiren. Während dieselbe aber bei gewissen Kranken stets nur sehr unbedeutend und kurz dauernd war, boten andere regelmässig eine so starke Schmerzhaftigkeit und Anschwellung, dass es

¹⁾ In einzelnen Fällen von beginnender Gangrän scheint Massage gute Dienste zu leisten, um die Blutcirculation wieder herzustellen. Herr Dr. A. Sperling in Berlin theilte mir gelegentlich mit, dass er in einem Falle von seniler Gangrän bei Anwendung von Massage Abstossung des Brandigen und Vernarbung habe eintreten sehen. Ich selbst habe einen 80jährigen, sonst noch recht rüstigen Herrn, Rechnungsrath L. zu Berlin, mit oberflächlicher Gangrän an mehreren Zehen eines Beines und hochgradigen Stauungsschwellungen beider Füsse, der wegen rasender Schmerzen seit Wochen nicht geschlafen hatte, durch regelmässige Massage innerhalb 4 Wochen geheilt. Schon nach wenigen Tagen hörten die Schmerzen auf, und es trat Schlaf ein. Die Füsse schwellen vollkommen ab; die kleinen gangränösen Hautstellen stiessen sich ab und vernarben. Nach 4 Wochen machte Patient wieder tägliche Spaziergänge von einstündiger Dauer. No. 29 der obigen Kranken ist vergeblich massirt worden.

sich nöthig erwies, nach dem Vorgange von F. Schultze¹⁾ die Injectionsstelle jedesmal zu massiren. Hierdurch gelang es zwar meist, die Beschwerden zu mildern, aber nicht immer, sie ganz zu vermeiden. Da vorwiegend die zarter gebauten und schwächeren Kranken sich stärker empfindlich zeigten, darf man diese Differenzen wohl auf individuelle Verschiedenheiten beziehen, um so mehr, da Henoch bei Kindern ausnahmslos diese localen Veränderungen zu beobachten vermochte, und da andererseits weder das Stadium der Krankheit noch die Grösse oder Concentration der angewendeten Tuberkulinmenge sich für diese Erscheinungen als bestimmend erwies. Damit würde auch übereinstimmen, dass selbst völlig Gesunde mit einer localen Entzündung an dem Orte der Injection reagiren können, wie z. B. Schultze's Versuche an gesunden Studenten zeigen, denen 2–4 mg am Vorderarme eingespritzt wurden.

Allerdings lässt sich vereinzelt ein auffallendes Verhalten der Stichstelle beobachten, das die Vermuthung nahelegt, dass doch zuweilen noch etwas anderes, als die blosse individuelle Empfindlichkeit hier mit im Spiele sein mag. In einzelnen Fällen nämlich lässt die Schmerzhaftigkeit und Schwellung an der Stichstelle in wenigen Tagen nach, nimmt aber an Intensität wieder zu, sobald eine neue Injection an ganz anderer Stelle gemacht wird. Ich konnte dies einige Male bei meinen Kranken feststellen, und auch Braun²⁾ erwähnt, dass ihm dieses Verhalten aufgefallen ist.

Im ganzen darf man wohl annehmen, dass die schnellere oder langsamere Resorption der Lymphe an der Stichstelle die kürzere oder längere Dauer der Reizerscheinungen bedingt. Bei dem erwähnten Recidiviren der Reizerscheinungen an derselben Stelle müsste man dann eine besondere Verlangsamung der Resorption annehmen, und es ist nur die Frage, wodurch dies veranlasst werden kann.

Ich glaube nun, dass ein Fall, der, so viel ich nach Durchsicht der Litteratur sehe, wohl als Unicum dasteht, neben dem Interesse, das er an sich bietet, auch für die Auffassung dieser Frage vielleicht eine Vermuthung erlauben dürfte.

Es handelte sich um einen 22jährigen, kräftig gebauten Menschen, der seit einem Jahre tuberculös erkrankt war und zur Zeit eine Affection der rechten Lungenspitze bis zur 2. Rippe von vorwiegend cirrhotischem Charakter zeigte. Die Zahl der Tuberkelbacillen im Auswurf war gering. Am 30. December 1890 wurde mit der Tuberkulinbehandlung begonnen. Die Reactionen waren durchgehend auffallend gering und bestanden vielfach nur in Alterationen des Pulses. Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Stichstellen war bisher nur unbedeutend gewesen.

Nach der 18. Injection am 28. Februar 1891, bei der 20 mg (1 ccm einer 2% Lösung) eingespritzt wurde, nahm die Schmerzhaftigkeit am 2. Tage in mässigem Grade zu, zugleich begann die Injectionsstelle etwas zu schwellen, zu induriren und sich erst roth, später blauröthlich zu verfärben. Während es anfangs den Anschein hatte, als würde sich ein Abscess entwickeln, bildete sich schon vom 4. Tage an eine typische Nekrose der Haut aus, die ein etwa Markstück grosses, ziemlich scharf begrenztes Stück Haut in ihrer vollen Dicke zur Abstossung brachte. Dieses die ganze Dicke der Haut durchsetzende Geschwür verursachte keine besonderen Beschwerden, zeigte keinerlei Reaction auf die weiterhin vorgenommenen Injectionen und heilte nach 4–5 Wochen völlig ab.

Wodurch war diese Hautnekrose bedingt? An eine Verunreinigung der Stichwunde bei der Injection zu denken, was vielleicht am nächsten lag, war so gut wie ausgeschlossen, da stets Canüle, Koch'sche Spritze und Haut auf das sorgfältigste desinficirt wurde. Zudem wurde gleichzeitig noch eine Reihe anderer Patienten mit derselben Spritze injicirt, ohne auch nur eine Andeutung ähnlicher Veränderungen zu zeigen. Ebenso wenig konnte eine nachträgliche Verunreinigung oder Zersetzung der benutzten Lymphe angenommen werden, da die Lösungen mit $\frac{1}{2}$ 0/0 Carbolsäure hergestellt und öfters erneuert wurden, und da die betreffende Lösung weder vor noch nachher bei anderen Patienten analoge Reactionen an der Stichstelle veranlasste. Durch eine einfache Verunreinigung wäre wohl auch eher ein Abscess erzeugt worden, wie eine typische Nekrose.

Hingegen zeigt die Nekrose eine geradezu frappante Uebereinstimmung mit den Nekrosen, die Koch bei tuberculösen Meerschweinchen durch Injection lebender oder abgetödteter Tuberkelbacillen hervorrief. Koch³⁾ sagt darüber: Impft man Meerschweinchen, die vor 4–6 Wochen tuberculös inficirt wurden, mit einer Reincultur von Tuberkelbacillen, so verklebt auch zunächst die kleine Impfwunde, es entsteht aber kein Knötchen, sondern schon am nächsten oder 3. Tage wird die Stelle hart, nimmt eine dunklere Färbung an, und zwar beschränkt sich diese nicht allein auf die Impfstelle selbst, sondern breitet sich auf die Umgebung bis zu einem Durchmesser von 0,5–1 cm aus. An den nächsten Tagen stellt sich dann immer

deutlicher heraus, dass die so veränderte Haut nekrotisch ist, sie wird schliesslich abgestossen, und es bleibt dann eine flache Ulceration zurück, welche gewöhnlich schnell und dauernd heilt, ohne dass die benachbarten Lymphdrüsen inficirt werden. Diese auffallende Wirkung kommt aber nicht bloss den lebenden Tuberkelbacillen zu, sondern findet sich ebenso bei den abgetödteten.

Diese artificielle Hautnekrose beim tuberculösen Meerschweinchen stimmt in allen Beziehungen so genau mit der Hautnekrose des betreffenden tuberculösen Patienten überein, dass sich bei einem Vergleich unwillkürlich die Vermuthung aufdrängt, dass den beiden gleichen Affectionen auch die gleiche Ursache zugrunde liegen könne. Dementsprechend müsste man annehmen, dass mit dem Tuberkulin zugleich die Körper von Tuberkelbacillen injicirt worden wären, die dann bei dem tuberculösen Kranken die Nekrose verursacht hätten.

Allerdings liegen bis jetzt noch keine weiteren Thatsachen vor, die darthun, dass in dieser Beziehung der Mensch dem Meerschweinchen analog reagirt. Die vielen Berührungspunkte aber, die sonst die Tuberculose beim Menschen mit der der Thiere bietet, lassen eine solche Analogie nicht unwahrscheinlich erscheinen. Nur muss man vielleicht beim Menschen, der ja eine sehr viel grössere Empfindlichkeit gegen die löslichen Stoffe in den Tuberkelbacillen besitzt, auch eine grössere Empfindlichkeit gegenüber den Körpern der Tuberkelbacillen annehmen.

Es würde nur die weitere Frage offen bleiben, ob im Tuberkulin noch genügend viel Tuberkelbacillen enthalten sind, um sie für diese Nekrose verantwortlich zu machen. Dass Tuberkelbacillenleiber im Tuberkulin vereinzelt vorkommen, ist ja von vielen Seiten festgestellt worden. Andere Autoren allerdings konnten solche nicht nachweisen, und auf dem letzten Tuberculosecongress in Paris betonte Arloing besonders, dass in dem angewandten Tuberkulin keine Tuberkelbacillen gefunden wurden.

Ich selbst habe eine grössere Anzahl Lymphportionen untersucht und regelmässig Tuberkelbacillen darin nachweisen können. Während sie meist nur sporadisch vorhanden waren, liessen sich andere Male bis zu 50 in einem Gesichtsfelde nachweisen. (Zeiss homogene Immersion $\frac{1}{12}$, Ocular II). Die Bacillen lagen entweder vereinzelt oder ähnlich, wie man es oft im Sputum sieht, zu zweien parallel und dicht aneinander gelagert, mehrfach fanden sich auch grössere Klümpchen, die von 20–30 wirr durcheinanderliegenden Bacillen gebildet wurden.

Um einen sicheren Anhalt über die Menge der Bacillen im Tuberkulin zu gewinnen, sind gewisse Vorsichtsmaassregeln in der Technik nothwendig. Sucht man einen Tropfen Lymphe einfach auf Objectträger oder Deckglas anzutrocknen, so gelingt dies wegen des Gehaltes an Glycerin nur ungenügend, ebenso genügt ein vorheriges Ausfällen der Lymphe mit absolutem Alkohol nicht, obgleich dieser Niederschlag sehr gut am Glase haftet, da er sich bei der nachherigen Behandlung mit den wässerigen Farblösungen leicht wieder löst, und dadurch viele Bacillen frei und weggeschwemmt werden. Es ist nöthig vor der Färbung die Bacillen genügend auf dem Glase zu fixiren. Ich suchte dies anfangs durch in der Wärme coagulirbares Eiweiss zu erreichen, das mit Wasser verdünnt war. Noch brauchbarer erwies sich aber stark verdünntes Collodium. Verdünnt man Collodium mit etwa dem 10fachen Volumen absolutem Alkohol und spült damit mehrfach über einem auf dem Objectträger verriebenen Tropfen Tuberkulin hin, so wird einmal das Tuberkulin völlig ausgefällt, während das Glycerin in Lösung geht, und zweitens werden alle korpuskulären Elemente von der Collodiumschicht festgehalten, auch dann noch, wenn in den wässerigen Farblösungen sich später das ausgefällte Tuberkulin wieder löst. Da die gebildete Collodiumschicht hierbei äusserst dünn ausfällt, wirkt sie in keinerlei Weise störend auf die Färbung.

Zumal der Nachweis der Häufchen und Klümpchen von Tuberkelbacillen in der Lymphe lässt sich kaum anders mit Sicherheit erzielen. Jedenfalls liessen sich in der Lymphe noch genügend zahlreiche Bacillenleiber nachweisen, um unter günstigen Bedingungen bei den Injectionen auch mit zur Wirkung zu gelangen. Ob in dem betreffenden Falle nun durch längeres Stehen der Lymphe die Bacillen sich mehr zu Boden gesenkt hatten, und dieser Bodensatz mit zur Injection gekommen war, oder ob vielleicht zahlreiche und grössere Klümpchen von Bacillen sich zufällig in dieser Lymphportion befanden, lässt sich nicht sagen, um so weniger, da wir von der Technik der Lymphbereitung noch zu wenig wissen, um behaupten zu können, dass in der frischen Lymphe überhaupt grössere Häufchen von Bacillen noch vorkommen können.

Ob es zur Erklärung dieses so auffallend mit dem Thierexperiment übereinstimmenden Falles noch nöthig ist, ausser dem Mithineingelangen der Tuberkelbacillen in die Injectionsstelle auch noch eine besondere grössere Empfindlichkeit gegen die nekrotisirenden Stoffe in den Bacillen beim Menschen anzunehmen, lässt sich auf diese isolirte Beobachtung hin nicht entscheiden.

Nimmt man diese Erklärung für die Nekrose beim tuberculösen

¹⁾ F. Schultze, Die Wirksamkeit des Koch'schen Heilmittels gegen Tuberculose. Klinisches Jahrbuch, Ergänzungsband 1891. Amtliche Berichte p. 274.

²⁾ Braun. Amtliche Berichte p. 659.

³⁾ Koch, Fortsetzung der Mittheilungen über ein Heilmittel gegen Tuberculose. Deutsch. med. Wochenschr. 1891 No. 3.

Menschen als zutreffend an, so würden auch die anderen auffallenden Reactionerscheinungen an der Injectionsstelle vielleicht einer Deutung zugänglicher werden. Auf eine solche Mitinjection von Tuberkelbacillen dürften überhaupt alle ungewöhnlich starken Reizerscheinungen an der Stichstelle zu beziehen sein. Da die Bacillen nicht resorbiert werden, sondern lange Zeit an der Injectionsstelle liegen bleiben, wird auch der Reizzustand, den sie im Gewebe bewirken, von längerer Dauer sein müssen, und die zuweilen 10—20 Tage andauernden Reizerscheinungen dürften darin vielleicht ihre Erklärung finden. Möglicherweise wird auch das Recidiviren der Schwellung und Empfindlichkeit am Ort der Injection nach einer neuen, an ganz anderer Stelle gemachten Einspritzung hiermit in Verbindung gebracht werden können. Während grössere Bacillennengen also zur Nekrose führen, würden kleinere nur eine länger andauernde locale Reizung machen, und noch kleinere überhaupt ohne nachweisbare Wirkung bleiben. Libbertz¹⁾ nimmt a priori an, dass die vereinzelt Exemplare von Tuberkelbacillen, deren Vorkommen in der Lymphe sich nach seiner Ansicht überhaupt nicht völlig vermeiden lasse, keinerlei örtliche Reactionen zu erzeugen vermögen. Eiterung und Nekrose, wie sie Koch durch Aufschwemmungen von Tuberkelbacillenculturen erzeugte, träten nur bei ausserordentlich grossen Mengen von Bacillen auf. Aber gerade nach diesen Versuchen Koch's scheint selbst beim Meerschweinchen die Menge der Bacillen gar nicht so ausserordentlich gross sein zu müssen, um Nekrose zu machen. Denn er betont extra, dass schon geringe Mengen einer solchen Aufschwemmung tuberculöse Meerschweinchen in 6—24 Stunden tödten, und erst bei stärkerer Verdünnung ausgedehnte Hautnekrosen auftreten.

Das Auftreten der Hautnekrose in diesem Falle besitzt aber neben diesem mehr theoretischen Interesse auch ein gewisses praktisches und zwar in Rücksicht auf die Diagnose und Prognose. Ich habe schon erwähnt, dass die Reactionen stets nur rudimentär bei dem Kranken ausfielen. In der letzten Zeit war überhaupt keinerlei Reaction, auch nicht einmal eine andeutungsweise mehr vorhanden gewesen. Der Patient hatte an Gewicht zugenommen, sah blühend und roth aus, der Auswurf war sehr gering, auf der cirrhotischen Spitze war keine Spur von Rasseln zu hören. Bacillen fanden sich nur noch an vereinzelt Tagen ganz sporadisch und fehlten zur Zeit, als die Nekrose auftrat, sogar für 8 Tage vollständig. Der Patient hielt sich für geheilt, und in der That konnte man zu der Ansicht verleitet werden, dass der Krankheitsprocess wenigstens der Heilung nahe wäre.

Die typische Entwicklung einer Hautnekrose nach Injection von voraussichtlich doch nur relativ geringen Mengen von Bacillen zwang all diesen günstigen Anzeigen gegenüber zu der Annahme, dass man es bei dem Kranken noch mit einem durchaus tuberculösen Organismus zu thun habe und dass vor allem von einer Heilung noch keine Rede sein könne. Nach Koch's Versuchen reagiren gesunde Thiere auf Injection todter Tuberkelbacillen mit Eiterung, tuberculöse hingegen mit Nekrose. Hier lag also voraussichtlich noch eine ausgeprägte Tuberculose vor. Der weitere Verlauf bestätigte diese Annahme auch vollständig und zeigte, dass es hier geboten war, die Prognose nicht zu günstig zu stellen.

Während auch weiterhin bei Steigerung der Tuberkulindosen das Befinden zunächst vorzüglich blieb, erfolgte auf die Dose von 45 mg plötzlich eine starke allgemeine und locale Reaction. Auf der erkrankten Lungenspitze bildete sich eine völlig frische Bronchitis aus, die Bacillen nahmen wieder an Zahl zu, das Allgemeinbefinden verschlechterte sich, und in kurzem hatte sich so ziemlich der Zustand wieder ausgebildet, wie er vor Beginn der Tuberkulinbehandlung bestanden hatte.

Diese Erscheinungen waren auch durch keine Modificirung der Behandlung, weder durch Verminderung noch Erhöhung der Dosis wieder zu beseitigen, und Patient schied schliesslich auf seinen Wunsch aus der Behandlung mit den typischen Zeichen einer mässigen Lungentuberculose.

Zu einer Zeit also, wo die physikalische Untersuchung der Lungen, der Befund im Sputum und das Allgemeinbefinden keine sichere Anzeichen mehr für eine floride Phthise boten, wo ausserdem auch die Reactionen auf das Tuberkulin negativ ausfielen, gewährte die auftretende Nekrose einen sehr markanten und sicheren Anhalt für das Fortbestehen der Tuberculose. Wollte man allerdings auf diesen einen Fall hin die Injection abgetödteter Tuberkelbacillen als diagnostisches Reagens für die Tuberculose vorschlagen, zumal in Rücksicht auf eine etwaige complete oder nur scheinbare Heilung, so wäre das wohl zu weit gegangen, da ja schon das zufällige Mit hineingelangen von Tuberkelbacillen in die Injectionsstelle manchen Patienten so heftige Beschwerden verursacht, dass sie lieber auf eine etwaige Heilung verzichten, als sich diesen Beschwerden wiederholt aussetzen.

Gerade um diese subjectiven Beschwerden zu vermeiden oder doch zu vermindern, würde es wünschenswerth sein, die Körper der abgetödteten Tuberkelbacillen möglichst aus dem Tuberkulin zu entfernen. Dass das bisherige Reinigungsverfahren dazu ungenügend ist, hat Libbertz selbst zugegeben.

Ebenso würde ein Reinigen des Tuberkulins nach Klebs durch Ausfällen mit Alkohol, Auswaschen mit Chloroform u. s. w. selbstverständlich nicht zum Ziel führen können. Hingegen würde sich vielleicht der Versuch empfehlen, durch Dialyse das Tuberkulin von den corpusculären Elementen zu trennen oder nach Litten's Vorgang durch ausgiebiges Centrifugiren die Lymphe von den beigemengten Bacillen zu befreien. Leider habe ich bisher keine Gelegenheit gehabt, Versuche darüber anstellen zu können, wieweit sich eine Nährlösung durch Centrifugiren wirklich keimfrei machen lässt, und ich muss mich daher auf den blossen theoretischen Vorschlag beschränken.

Wenn ein so völlig vereinzelt dastehender Fall, wie der mitgetheilte, natürlich auch keine bindenden Schlussfolgerungen zulässt, so erlaubt er doch immerhin gewisse Wahrscheinlichkeitsschlüsse zu ziehen, die mit aller Reserve hier ausgesprochen sein mögen:

1. Injection abgetödteter Tuberkelbacillen ruft beim tuberculösen Menschen in ganz gleicher Weise, wie beim tuberculösen Versuchsthiere, eine locale Gewebsnekrose hervor.

2. Die in der Koch'schen Lymphe noch enthaltenen Tuberkelbacillen sind unter Umständen hinreichend, eine solche Nekrose auszulösen.

3. Um einen sicheren Anhalt für die Menge der im Tuberkulin enthaltenen Bacillenleiber zu gewinnen, empfiehlt es sich, dieselben vor der Färbung auf dem Glas zu fixiren, wozu stark mit absolutem Alkohol verdünntes Collodium sich besonders geeignet erweist.

4. Die nach der Injection von Bacillen auftretende Nekrose gewährt einen guten diagnostischen und prognostischen Anhalt, da sie auch beim Versagen der übrigen Methoden und beim Eintritt scheinbarer Heilung noch einen markanten positiven Ausschlag für das Fortbestehen des tuberculösen Processes ergibt.

5. Zur Vermeidung oder möglichsten Verminderung der subjectiven Beschwerden an der Injectionsstelle erscheint eine völlige Reinigung der Lymphe von Tuberkelbacillenkörpern sehr wünschenswerth, wozu versuchsweise ein ausgiebiges Centrifugiren der Lymphe sich verwenden liesse.

¹⁾ Libbertz, Deutsch. med. Wochenschr. 1891 No. 11.