VII. Ueber die Behandlung des Rhinoskleroms mit „Rhinosklerin“.

Von Prof. Dr. A. D. Pawlowsky in Kiew.

(Schluss aus No. 13.)

In Anbetracht der erwähnten auffallenden Analogieen mit den Erscheinungen nach Tuberkulininjectionen und da zur gleichen Zeit im Hospital des Rothen Kreuzes viele Kranke lagen, die wegen chirurgischer tuberkulöser Leiden mit Koch'schem Tuberkulin behandelt wurden, gab ich drei Lupuskranken Controllinjectionen zu je 0,1 Rhinosklerin in die Rückenhaut zwischen den Schulterblättern. Zwei von diesen Kranken zeigten keine Reaction, bei dem dritten stieg die Temperatur auf 40°, hielt sich auf dieser Höhe drei Stunden lang und fiel nach drei Stunden wieder zur Norm; einmal hatte er Erbrechen.

In obigen Versuchen wurden der Patientin Jawdyk durch Papier filtrirte wässrige Glycerinauszüge injicirt; durch das Filtrirwasser gingen natürlich viele Körper und abgestorbene Mikroben mit. Es musste also eruiert werden, welchem von den Bestandtheilen des Rhinosklerins hauptsächlich die Fähigkeit innewohnt, die oben geschilderten allgemeinen und besonders localen Erscheinungen hervorzurufen: den Leibern der Mikroben und deren Mikroproteinen, oder den von ihnen im Substrat producirtcn Toxinen.

Um dies festzustellen, wurde bei den folgenden Injectionen nicht gleich die ganze Mischung der Substanz in Gestalt eines wässrigen Glycerinauszuges unter die Haut gespritzt, sondern zuerst kalte Filtrate (durch Pasteur-Chamberland'sche Filter), am anderen Tage spirituös-ätherische Extracte, und dann wässrige Glycerinauszüge zu den Einspritzungen verwandt. Es ergab sich dabei nach einigen Injectionen, dass durch kalte Filtrate die meisten Erscheinungen in gleicher Weise wie durch wässrige Glycerinextracte, jedoch in bedeutend geringerem Grade hervorgerufen werden. Die in gelindem Schmerz bestehenden localen Erscheinungen zeichnen sich nicht durch die Schwellung, Röthung und schleimig-eitrige Absonderung aus, welche man bei der Injection wässriger Glycerinextracte beobachtet; Muskelschmerzen treten nicht auf. Spirituös-ätherische Extracte bedingen weder die Erscheinungen einer allgemeinen, noch die einer localen Reaction, sie rufen nur eine unbedeutende Temperaturerhöhung um Bruchtheile eines Grades und eine geringe, kurz andauernde Pulsbeschleunigung hervor. Es ist klar, dass die wirksamen Substanzen hauptsächlich in den wässrigen Glycerinextracten enthalten und mit den Leibern der Mikroben verbunden sein müssen; es wurde deshalb zu den folgenden Injectionen eine Flüssigkeit aus eingedickten kalten Filtraten zusammen mit wässrigem Glycerinextracte von Bacillen, ohne spirituöse und ätherische Extracte, zu den Einspritzungen verwendet. Diese Flüssigkeit nenne ich Rhinosklerin.

Der weitere Verlauf der Krankheit bei der Patientin Jawdyk war folgender:

24. März. Sechszehnte Injection, 0,1 eines spirituös-ätherischen Extracts. Keine Reaction.

25. März. Siebzehnte Injection, 0,2 derselben Flüssigkeit. Temperatur 37,6, Puls 84, Respiration 20. Pupillenerweiterung.

27. März. Achtzehnte Injection, 0,4 eines wässrigen Glycerinextracts. Temperatur 37,5, Puls 70, Respiration 20.

mit rasch eintrocknenden graubraunen Krusten bedeckt. Im Laufe des akademischen Jahres 1891/2, d. h. vom December bis 6. April, bekam Pa-

29. März. Neunzehnte Injection, 0,35. Temperatur 37,2, Puls 82, Respiration 20.

30. März. Zwanzigste Injection 0,5. Temperatur 37,5, Puls 84, Respiration 22.

Ende März wurden zur mikroskopischen Untersuchung einige Stückchen herausgeschnitten. Resultat: Diffuses Granulationsinfiltrat und fettige Entartung der Zellen des Infiltrats.

Die weiteren Injectionen wurden einen Tag um den anderen, und zwar in immer grösseren Dosen bis zum 10. Mai 1891 gemacht. Die beiden letzten Injectionen von 1,8 resp. 2,0 haben deutliche sowohl allgemeine als locale Reactionen hervorgerufen: Temperatur bis zu 38,5, Puls 90, Respiration 24, Schüttelfröste, Kopf- und Muskelschmerzen und starke reissende Schmerzen in der Nase. Im ganzen bekam die Kranke im Jahre 1891 36 Injectionen. Da das Hospital des Rothen Kreuzes für den Sommer geschlossen wurde, so wurde die Kranke in die Abtheilung des Privatdocenten S. P. Tomaschewski übergeführt, welchem ich an dieser Stelle sowohl für die Aufnahme der Patientin, als auch für die Fortsetzung der Behandlung, während ich dieselbe nicht anwenden konnte, meinen herzlichsten Dank ausspreche.

Im Mai 1891 war der Zustand der Patientin folgender. Die Knoten in der Nasenhöhle und auf der Oberlippe sind bedeutend weicher geworden, erstere zerfallen oberflächlich. Kein einziger von den Knoten wächst weiter, auch sind in der Peripherie keine neuen Knoten erschienen d. h. die Krankheit breitet sich nicht aus. Einige Tage vor dem Transport der Kranken in das Hospital des Herrn Tomaschewski habe ich die in die Nasenhöhle hineinragenden Knoten und Infiltrate herausgeschnitten, und zwar wurde der Schnitt entsprechend den normalen Contouren der Nase, auf der Höhe der (muthmaasslichen) Schleimhaut der Nasenflügel und Nasenscheidewand geführt. Die normalen Contouren der Nase sind erhalten geblieben. Die diffusen Rhinosklerominfiltrate in der Nasenscheidewand und in den Flügeln wurden absichtlich nicht entfernt. Zu Anfang des neuen akademischen Jahres 1891/2, im November 1891 wurde die Patientin Jawdyk wieder ins Krankenhaus des Rothen Kreuzes transportirt. Während des ganzen Sommers hat die Krankheit gar keine Fortschritte gemacht. Im November waren die Erscheinungen folgende. Die Nasenflügel sind nicht mehr so verzogen wie früher, und der Querdurchmesser der Nase überhaupt kleiner; die Nasenflügel und der Nasenrücken sind weicher geworden. Die Oeffnungen der Nasenlöcher sind durch eine glatte, feste Narbe verschlossen, das linke Nasenloch aber für Luft durchgängig. Auf dem oberen inneren und unteren äusseren Rande des rechten Nasenflügels befindet sich je ein etwa erbsengrosser, weicher Knoten von Rhinosklerominfiltrat, welcher durch seine rothe Farbe von der weissen, harten Narbe absticht. Die Knoten sind weicher als die Narbe. Auf dem linken Nasenflügel befindet sich ein weicher Knoten, ebenfalls von der Grösse einer Erbse.

Resultat für das erste Jahr. Der Knoten auf der Oberlippe hat sich nicht vergrössert. Eine weitere Ausdehnung des Rhinoskleroms auf die Nase, Lippe und Gaumen hat nicht stattgefunden. Es lassen sich nur örtliche Recidive an Bezirken constataren, welche bei der Operation zurückgelassen wurden. Die den Infektionsnestern benachbarten Gewebe sind sozusagen immunisirt — sie sind für das Wachstum des Rhinoskleroms nicht geeignet.

22. December. Erste Injection, 0,1 eines concentrirten kalten Filtrats. Keine Reaction.

23. December. Zweite Injection, 0,5 Rhinosklerin. Abends Temperatur 37,5, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen in den Armen bis zu den Ellenbogen.

Die Injectionen wurden in steigenden Dosen bis zu 3,5 g und in Intervallen von 1—2 Tagen festgesetzt. Die Erscheinungen waren sehr leichte. Die Temperatur stieg niemals über 38 Grad mit einigen Decimalen. Der Puls war nur ein- oder zweimal 100, sonst stieg er nicht über 90. Respiration 22—24. Die allgemeinen Erscheinungen bestanden in Schüttelfrösten, Uebelkeit, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen in den Extremitäten und im Kopfe, Jucken und Empfindlichkeit am Tage nach den Injectionen und in starken Schmerzen in loco morbi — in der Nase, mit öfterer Absonderung einer eitrig-schleimigen Flüssigkeit mit Rhinosklerombacillen aus den Knoten; die secernirenden Flächen waren

tientin 34 Einspritzungen. (s. die der Curve 1 parallele Curve No. 2 für die entsprechende Zeit des folgenden Jahres). Im ganzen bekam die Kranke also 70 Injectionen.

7. März. Mit einem Scalpel wurden die Knoten vom rechten Nasenflügel und die die Nasenlöcher verschliessenden Narben entfernt, durch welche die Respiration behindert war. Die Infiltrate in den Nasenflügeln, in der Nasenscheidewand und auf dem Nasenrücken wurden wieder zurückgelassen. Der Knoten auf der Oberlippe blieb unverändert, er wurde unberührt belassen, behufs weiterer Beobachtung. Drei Tage nach dieser Operation wurden die Injectionen wieder fortgesetzt. Es stellten sich typische, wenn auch mässige Reactionen ein mit Temperatur von 37,7, Puls 100 (selten), gewöhnlich 94—88, allgemeines Unbehagen, Muskel- und unbedeutende Kopfschmerzen, dann eine verstärkte Absonderung schleimig-eitriger Flüssigkeit mit Rhinosklerombacillen, Borkenbildung und allmählich Vernarbung der Geschwulstknoten. Gegen den 3. April hin bildete sich in der Nasenscheidewand und den Nasenflügeln Narbengewebe (Patientin konnte keine Drains und Prothesen zur Erhaltung der Durchgängigkeit der Nasenlöcher vertragen), durch welches die Nasenlöcher etwas zusammengezogen und die Nase etwas abgeflacht wurde. Der allgemeine Ernährungszustand der Kranken blieb während der ganzen Dauer der Behandlung ein sehr guter, die Patientin ist trotz der 70 Injectionen und trotz des langen Aufenthaltes im Hospital — allerdings bei sehr guter Pflege und unter sehr günstigen hygienischen Bedingungen — während der ganzen Dauer der Behandlung nicht abgemagert. Die Beobachtung und Behandlung dieser Kranken wurde also zwei Studienjahre hindurch (1890/1 und 1891/2) fortgesetzt.

Resultate der Behandlung: Verschwinden (vielleicht auch nur zeitweiser Stillstand in der Entwicklung) der diffusen Rhinosklerominfiltrate in den Nasenflügeln und in der Nasenscheidewand und Ersatz derselben durch feste Narben. Verkleinerung der Nase. Der Knoten auf der Oberlippe ohne Veränderung. Keine Verbreitung des Rhinoskleroms auf die Nachbarschaft, keine Bildung neuer Knoten auf der Lippe oder Nase, auf dem harten oder weichen Gaumen und Schlund, d. h. Immunität, Unempfänglichkeit der dem Rhinosklerom benachbarten Gewebe und somit ein Aufhalten, eine Beschränkung des Processes und des Fortschrittes der Krankheit.

Fall 2. Euphimia Bielikowa, 30 Jahre alt, wurde dem Hospital des Rothen Kreuzes durch Herrn Privatdocenten Tomaschewski überwiesen. Gut ernährtes Individuum. Patientin hat an Syphilis nie gelitten, Spuren derselben sind nicht nachzuweisen. Die gegenwärtige Krankheit fing vor zwei Jahren mit einem Schnupfen an, dann zeigten sich kleine Borken auf der Nasenschleimhaut, und endlich bildeten sich Knoten, welche beide Nasenlöcher ausfüllten. Status praesens: Die Rhinoskleromknoten und Infiltrate füllen die ganze Nasenhöhle aus, wodurch der Nasenquerschnitt vergrössert ist. Aus beiden Nasenlöchern ragen die Ränder fester Excrecenzen hervor. Die Nasenhöhle ist für die Luft undurchgängig. Der aus dem linken Nasenloch herausragende Theil der Neubildung ist an einer Stelle ulcerirt und mit Borken bedeckt. In der Mitte der Oberlippe ein diffuser derber Knoten. Zur Untersuchung wurde ein Stückchen fortgeschritten, es wurden aus demselben typische Culturen von Rhinosklerombacillen erhalten.

6. März 1891 erste Injection, 0,01 Rhinosklerin, ohne Reaction. Die drei folgenden Injectionen von 0,04 bis 0,06 gaben ebenfalls keine Reaction. Nach der fünften Injection von 0,07 in die Rückenhaut zwischen die Schulterblätter war die Temperatur 37,4, Puls 68, Respiration 18. Die sechste Injection 0,1 verlief ohne Reaction. Das Ausbleiben der Reaction war hier durch die schwache Concentration der Flüssigkeit bedingt.

16. März siebente Injection 0,1 eines kalten Filtrats mit wässrigem Glycerinextract. Die Temperatur stieg auf 39,8, Puls 120 drei Stunden lang, Respiration 34; nach drei Stunden Puls 90, Respiration 24. Starke Schmerzen in den Beinen und in der rechten Seite, Schüttelfrost und Schmerzen in der Nase; es wurde auch Zerfall der Knoten und eine schleimig-eitrig Absonderung beobachtet. Im allgemeinen hat diese zweite Kranke alle Injectionen mit Ausnahme dieser siebenten gut vertragen, die allgemeinen sowohl wie die localen Erscheinungen waren

leichter, der Symptomencomplex derselben war jedoch identisch mit dem der ersten Patientin, wenn auch alle Erscheinungen in geringerem Grade auftraten. Die Temperatur stieg niemals über 38, gewöhnlich war sie nach den Injectionen 37,6 bis 37,8, und nur einmal, nach der 32. Injection, erreichte sie die Höhe von 38,4°; die Respiration schwankte zwischen 20, 22, 24, Pulsfrequenz 76, 84, 90 (siehe Temperaturcurve No. 3). Von allgemeinen Erscheinungen wurden beobachtet: Kopfschmerzen,

Schmerzen in den Extremitäten, leichte Schüttelfröste, Schmerzen in der Nase, besonders bei der Palpation, Röthung der Nase und verstärkter Zerfall der Knoten; Empfindlichkeit und Jucken an den Injectionsstellen.

Am 1. Mai 1891 wurden die Infiltrate aus den Nasengängen auf operativem Wege beseitigt; das Messer wurde hineingestossen und parallel der Fläche der Nasenflügel und der Nasenscheidewand so geführt, dass das ganze Infiltrat aus beiden Nasengängen in Gestalt zweier Kegel mit an den Nasenöffnungen gelegenen breiten Basen herausgeschnitten wurde. Die infiltrierte und erweichte Nasenscheidewand wurde erhalten und an der Basis mittels Naht befestigt (sie war an der Basis angeschnitten worden). Bei der bakteriologischen Untersuchung wurden Culturen erhalten, die histologische Untersuchung ergab durchweg ein granulirendes Infiltrat von Rhinoskleromgranulom, welches mit Leukocyten angefüllt war, und fettige Degeneration des Infiltrats. Der Knoten auf der Lippe wurde behufs Beobachtung erhalten.

Da das Krankenhaus für den Sommer geschlossen wurde, so wurde Patientin in das Hospital zu Herrn Privatdocenten Tomaschewski transportirt. Im ganzen bekam sie 32 Injectionen. Als Resultat der Behandlung habe ich im December 1891 folgendes notirt: Das Infiltrat des Rhinoskleroms wächst nicht weiter; die Ueberreste desselben auf der Nasenscheidewand zerfallen weiter unter Absonderung dünnflüssigen Eiters. In den Öffnungen der Nasenlöcher eine weisse Narbe. Der Mund ist von der Krankheit nicht ergriffen.

Die weitere Behandlung wurde vom Herbst 1891 bis Februar 1893 von Herrn Privatdocenten Tomaschewski geleitet, welchem ich die Injectionsflüssigkeit zuschickte. Seit einem halben Jahre ungefähr werden keine Injectionen mehr gemacht.

Resultat. Recidive und Rhinoskleromknoten sind in der Nase und auf der Scheidewand nicht vorhanden. Der Knoten auf der Oberlippe ist weicher, lockerer und in letzter Zeit sogar etwas grösser. Eine weitere Verbreitung des Processes auf die Nachbarschaft ist nicht zu constatiren, neue Knoten sind nicht vorhanden, d. h. die benachbarten Gewebe sind immunisirt.

Auf Grund des Obigen können wir sagen, dass im Rhinosklerin Substanzen enthalten sind, durch welche eine Reihe von durch das Koch'sche Tuberkulin hervorgerufenen analogen Erscheinungen bedingt werden, jedoch sind die Symptome leichter. Die allgemeinen Erscheinungen sind charakterisirt durch Temperaturerhöhung, Beschleunigung der Puls- und Respirationfrequenz, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Uebelkeiten, Schüttelfrost, also Erscheinungen seitens des Gefäss- und Nervensystems, welche sehr vielen Toxinen zukommen.

Die deutlichste Wirkung entfaltet jedoch das Rhinosklerin im Krankheitsheerd, sobald es fern von der erkrankten Stelle in den Organismus eingeführt wird, indem es in diesem Falle eine Schwellung der Rhinoskleromknoten der Infiltrate, Röthung, Flüssigkeitsabsonderung aus denselben, Borkenbildung und starke Schmerzen verursacht; nach den sichtbaren Erscheinungen im Krankheitsheerd ruft das Rhinosklerin, den charakteristischen Symptomencomplex der classischen Erscheinungen hervor, welche der Entzündung zukommen. Die histologische Untersuchung zeigt, dass wir es hier wirklich mit einer acuten Entzündung des Rhinoskleromgranuloms mit verstärkter Absonderung eines flüssigen Transsudats, mit regressiver Degeneration des Infiltrats und mit einer ausgesprochenen entzündlichen Leukocytose zu thun haben. Wir haben somit in dem Rhinosklerin eine in der Medicin ganz neue Substanz vor uns, welche, fern vom Krankheitsheerd in den Organismus eingeführt, eine acute Entzündung eines bereits inficirten und entzündeten Heerdes hervorzurufen, d. h. in letzterem neue chemische Körper zu bilden fähig ist, welche eine starke positive chemotactische Wirkung auf die Leukocyten des Blutes

ausüben. Das ist die morphologische Seite der Erscheinungen im gegebenen Falle. Der Kampf mit den Bacillen geht, wie ich in meiner Mittheilung über Rhinosklerin auf dem X. internationalen Congress zu Berlin gesagt habe, bei dem Rhinosklerom auf dem Wege der Phagocytose vor sich. Im gegebenen Falle haben wir vom pathologisch-histologischen oder biologischen Gesichtspunkt aus im Rhinosklerin eine Flüssigkeit, durch welche eine acute deutliche Phagocytose (in Gestalt einer verstärkten Leukocytose) hervorgerufen wird.

Allein wie kann man dieses Phänomen und den Krankheitsverlauf bei unseren Patienten von einem weiteren, sowohl die mikroskopischen (biologischen), als auch die physiologisch-chemischen Erscheinungen umfassenden Gesichtspunkt aus erklären? Wahrscheinlich produciren die Rhinosklerombacillen eine gewisse Menge Toxine, die theils frei sind, theils mit den circulirenden Eiweissstoffen eine Substanz produciren, durch welche die benachbarten Zellen gereizt und die Leukocyten des Blutes herangezogen werden. Das von der Injectionsstelle aus ins Blut aufgenommene Rhinosklerin bildet mit dem circulirenden Eiweiss des Blutes neue Körper — Antitoxine, welche, indem sie im Entzündungsheerde ausgeschieden werden und sich mit den daselbst befindlichen Toxinen der specifischen Fritzsche'schen Bacillen verbinden, diese Toxine neutralisiren und eine neue Substanz bilden. Diese übt eine starke Wirkung aus, indem sie die Leukocyten heranzieht, d. h. sie wirkt im Sinne einer starken positiven Chemotaxis — einer von Pfeifer entdeckten und durch eine Reihe von Forschungen aus letzter Zeit (Leber, Buchner, Massart und Bordet, Jabitschewsky, Netschaeff, Ewerard u. a.) aufgeklärten Erscheinung. Eine Menge wieder zum Krankheitsheerd herangezogener Leukocyten erscheinen hier als neue Bekämpfer der Mikroben und helfen den alten Makrophagen die in ihrer Virulenz abgeschwächten Rhinosklerombacillen in verstärktem Maasse vernichten. Andererseits wird der Organismus durch das Rhinosklerin immunisirt, indem die Gewebe durch dasselbe unempfindlich gemacht werden gegen das Auftreten neuer Rhinoskleromheerde und gegen die Verbreitung der Knoten auf die Nachbarschaft. Die fast zwei Jahre lang fortgesetzte Beobachtung der geschilderten Fälle beweist dies zur Genüge, denn in keinem derselben sind neue Krankheitsheerde aufgetreten, und die alten haben sich nicht weiter verbreitet.

Wie lange die durch das Rhinosklerin erzielte Immunität anhalten wird, wissen wir nicht, dessen ungeachtet hat unser Mittel auch die Bedeutung eines immunisirenden Mittels. Die Heilung des Rhinoskleroms ist jetzt möglich, wenn man die Rhinosklerinbehandlung mit chirurgischen Eingriffen combinirt. Wir dürfen hoffen, dass unsere beiden Patientinnen von ihrem Leiden befreit sein werden, sobald man die Knoten auf der Oberlippe excidirt und eine plastische Operation vornimmt. Bei beiden Kranken wurden Infiltrate aus den Nasenhöhlen entfernt, und obgleich die Basen der Infiltrate und Massen von Bacillen in den Geweben zurückgeblieben sind, haben sich bis jetzt doch keine neuen Wucherungen und Knoten gezeigt, und der durch das Rhinosklerin hervorgerufene Zerfall der Reste des Infiltrats dauert fort. Vielleicht wird die unseren Kranken mitgetheilte Immunität sich als schwach, vielleicht aber auch als stark erweisen — das können wir nicht vorhersagen; vielleicht werden die gebildeten Antitoxine neutralisirt und ausgeschieden werden, vielleicht wird die Phagocytose schwächer werden und die Krankheit wieder das Uebergewicht bekommen und fortschreiten; hier muss eben den theoretischen Bestrebungen die chirurgische Kunst zu Hülfe kommen. Hier hat letztere ihr völliges Bürgerrecht, denn wir hoffen nicht, die ungemein festen Massen der Hyalinkörper, welche dem Rhinosklerom eigen sind und dessen Infiltraten die Festigkeit verleihen, mittels des Rhinosklerins aus dem Organismus zu entfernen.

Es steht unzweifelhaft fest, dass die progrediente Entwicklung dieser schrecklichen und unheilbaren Krankheit bei unseren Kranken fast zwei Jahre lang unter dem Einfluss des Rhinosklerins keine Fortschritte gemacht hat, dass also die benachbarten Gewebe immun gemacht worden sind.

In zweifelhaften, in Gestalt von Schnupfen, Katarrhen des Schlundes und des Kehlkopfes auftretenden Fällen von Rhinosklerom der Choanen, des Kehlkopfes und besonders in deren Anfangsstadien kann das Rhinosklerin auch diagnostischen Werth haben.