XX. Aus der Königlichen chirurgischen Universitätsklinik
des Herrn Geheimrath v. Bergmann zu Berlin.

Mikroskopische Befunde bei Tuberculose der Haut und der sichtbaren Schleimhäute nach Anwendung des Koch'schen Mittels.

Von Dr. C. Schimmelbusch, Assistenzarzt der Klinik.

Gleichzeitig mit den klinischen Beobachtungen über die Anwendung des Koch'schen Mittels sind von Herrn Geheimrath v. Bergmann pathologisch anatomische Untersuchungen eingeleitet worden, um correctere Vorstellungen über die localen Wirkungen des Mittels beim Menschen zu erhalten und der Beobachtungsreihe damit ein Glied einzufügen, dessen Fehlen Robert Koch in seiner ersten Mittheilung ausdrücklich hervorgehoben hat. Wenn bisher über diese Untersuchungen nichts verlautet ist, so hat das seinen Grund darin, dass wir es nicht wagten, auf ein oder zwei Präparate hin uns ein Urtheil zu bilden. Jetzt nachdem die Untersuchungen über mehr als zwei Monate fortgesetzt sind, und über 30 verschiedenartige Objecte aus einzelnen Stadien der Behandlung uns vorliegen, lässt sich ein ungefährender Ueberblick gewinnen und sind wir — wenigstens was die Tuberculose der Haut und der sichtbaren Schleimhäute angeht — in der Bearbeitung zu einem gewissen Abschluss gelangt.

Koch sagt in seiner berühmten Veröffentlichung in No. 46a dieser Wochenschrift, dass jeder, der sich mit seinem Mittel beschäftigen wolle, seine Versuche, wenn möglich mit Lupösen beginnen sollte. Dies gilt von pathologisch-anatomischen Studien ebenso wie von klinischen. Gerade bei den offen zu Tage liegenden Hauttuberculosen ist es ja allein gut angängig, vor, während und nach den Reactionen durch Herausschneiden von Stückchen sich Präparate von den verschiedensten Phasen der Wirkung des Mittels zu verschaffen.

Diese Excisionen sind bei unseren modernen Hilfsmitteln ohne Gefahr und Schmerz für den Patienten leicht auszuführen. Wir haben uns in der Regel zur Excision der Cocainanästhesie bedient und 1—2 cg in 10%iger Lösung 2—3 cm weit von dem Erkrankten in die Haut eingespritzt. Vergleiche mit Präparaten, welche in Chloroformnarkose gewonnen waren, haben uns gezeigt, dass diese Cocainjectionen eine Veränderung des histologischen Bildes nicht zustande bringen. Irgend eine schädigende Wirkung der Excisionen auf die Patienten ist nicht eingetreten. Obwohl nicht selten im Interesse der Conservirung von Borken- und Schuppenbildung die Desinfection der Haut nur in beschränkter Weise zur Anwendung gelangen konnte, sind Störungen in der Wundheilung nicht vorgekommen; es waren im Gegentheil die Stellen der Excision diejenigen, welche sich meist am frühesten mit guten Granulationen bedeckten oder event. ganz verheilten. Es verdient hervorgehoben zu werden, dass im Interesse der Reinheit der Beobachtung andere Mittel ausser den Koch'schen Einspritzungen bei den Patienten nicht angewandt wurden. Man hat sogar die Borken und Schuppen, welche sich im Laufe der Behandlung auf den lupösen Stellen bildeten, einer spontanen Ablösung überlassen. Nur in einzelnen Fällen, in welchen unter den Borken Eiteransammlungen sich einstellten, wurden diese Borken mit reiner Vaseline abgeweicht.

Die excidirten Gewebstückchen sind theils in Alkohol absolutus, theils in Sublimatlösung, in einzelnen Fällen auch in Müller'scher Flüssigkeit fixirt und einer weiteren Härtung dann in Alkohol unterworfen worden. Die Präparate wurden eingebettet geschnitten und für das Structurbild in der Regel mit Hämatoxylin und Eosin, seltener mit Picro-Lithion-Carmin gefärbt. Zur Bacillenfärbung haben wir verschiedene, auch der ganz kürzlich angegebenen Methoden versucht, sind aber immer wieder zu der bewährten Methode

von Ziehl-Neelsen zurückgekehrt. Wir färben mit einer kleinen Modification 10 Minuten in erwärmtem oder 12 Stunden in kaltem Carbolfuchsin, differenzieren in 1% Salzsäure haltendem 70%igem Alkohol 20 Sekunden, waschen in 60–70%igem Alkohol aus und grundieren mit Methylenblau resp. mit Malachitgrün.

Nicht im Gewinnen und Verarbeiten der Präparate liegt die Schwierigkeit der Untersuchung, sondern vielmehr in der Beurtheilung des Gewonnenen. Zwei Punkte kommen hier wesentlich in Betracht, und zwar einmal der, welcher jeder derartigen mikroskopischen Forschung anhaftet, welche aus Ausschnitten, die zu bestimmten Zeiten und an verschiedenen Stellen vorgenommen sind, die Entwicklung eines pathologischen Processes zu studiren beabsichtigt. Es ist dies der Umstand, dass man nie mit Bestimmtheit annehmen kann, die verschiedenen excidirten Stellen hätten ursprünglich alle das gleiche Bild geboten. Der zweite Punkt ist aber der, dass wir Veränderungen an einem Process studiren wollen, welcher selbst sich in fortdauernder Veränderung befindet und gerade die Wirkung des Koch'schen Mittels, wie sie im klinischen Bilde uns entgegentritt, in Entzündung, Eiterung etc. zu bestehen scheint, d. h. also in Vorgängen, welche auch der gewöhnliche tuberculöse Process in seinem Verlauf aufweist. Nur zahlreiche Einzeluntersuchungen können über diese Schwierigkeit hinweghelfen. Herrn Prof. Eberth, welcher die Güte hatte, die Präparate seines ehemaligen Schülers einer eingehenden Durchsicht zu unterziehen, bin ich zu ganz besonderem Danke verpflichtet, und es war für mich von grossem Werthe, dass sich Differenzen in der Auffassung zwischen ihm und mir hierbei nicht herausgestellt haben.

Die klinischen Beobachtungen lehren uns, dass der Verlauf des Lupus unter der Injectionsbehandlung sich nicht an allen Stellen ganz gleichmässig gestaltet. Jene Herde, welche bereits ulcerirt sind oder nahe daran sind, dies zu thun und die Epidermis zu durchbrechen, lassen mächtige Borkenbildung entstehen, und es bleiben nach Abstossen der Borken Flächen mit Granulationen zurück. Die von anscheinend noch unverletzter Epidermis bedeckten Knötchen zeigen hingegen nur kleine Borken, oft nur eine leichte Abschuppung, und gehen scheinbar mehr einem Process der Schmelzung und Schrumpfung entgegen.

Beschäftigen wir uns zunächst mit einem solchen kleinen Knötchen und excidiren wir es auf der Höhe der Reaction, wenn Schwellung und Röthung in loco und das Fieber das Maximum erreicht haben, wenn eben kleine helle Serumtröpfchen aus seiner Oberfläche auszutreten und zu kleinen Borken einzutrocknen beginnen, so fesseln im mikroskopischen Bild eigenthümliche Vorgänge in der Epidermis am meisten unser Auge. Das Stratum Malpighi erscheint stark durchfeuchtet, an einzelnen Stellen sind seine Zellen im Zustande der Quellung, und vielfach ist es zur Bildung wahrer Vacuolen, zur Blasenbildung, gekommen. Das Stratum corneum ist in grösseren und kleineren Lamellen abgehoben. Die Bläschen in der Malpighi'schen Schicht sind oft klein, sie nehmen dann nicht mehr Raum ein als 3 bis 4 gesunde Zellen; vielfach aber sind sie grösser und sitzen oft so dicht nebeneinander, dass das Gewebe förmlich vacuolisirt aussieht. Sie sind erfüllt mit serösem Exsudat, in welches Eiterkörperchen in wechselnden Mengen eingelagert sind. Wachsen sie durch dieses in sie eindringende Exsudat noch mehr, so erreichen sie die Basis der Epidermis einerseits, das Stratum corneum andererseits, und ein Durchbruch ist unvermeidlich. Die Haut platzt, ein Strom von serösem Exsudat und Eiterkörperchen ergiesst sich aus der Oeffnung, trocknet ein und bildet eine kleine Borke (Fig. 1). Das Exsudat drängt oft mit mächtiger Gewalt gegen die Epidermis an, und der Riss greift dann tiefer in den Papillarkörper hinein. In einem der uns vorliegenden Präparate ist bei einem solchen Hautriss eine Hämorrhagie erfolgt, dem Exsudat mengen sich zahlreiche rothe Blutkörper bei und pressen sich zwischen die abgeblätterten Hautschuppen.

Was die exsudativen Erscheinungen im subepidermoidalen Theile des Lupus angeht, so treten sie im mikroskopischen Bild weniger deutlich hervor. Sei es, dass bei der Excision durch Verletzung

von Spalträumen Flüssigkeit verloren geht, oder dass die Alkoholhärtung in dieser Beziehung schädigend einwirkt — man sieht jedenfalls im Mikroskop wenig, was auf jenen ausserordentlichen Turgor hindeutet, welcher in vivo besteht. Nur die Bindegewebszüge erscheinen etwas verquollen und sind nicht so distinct von einander abzugrenzen wie gewöhnlich. Auch der Zustand der Blutgefässe im excidirten Stücke lässt nur schwer Vorstellungen über die Hyperämie gewinnen, welche in ihm vorher vorhanden war, offenbar, weil das Blut aus ihnen sich schon bei den ersten Schnitten grösstentheils entleerte.

Kromeyer,¹⁾ welcher auf der Höhe der ersten Reaction nach Einspritzung des Koch'schen Mittels ein Stückchen Lupus untersuchte, hält für eine wesentliche Seite der Reactionserscheinung eine starke Leukocyteninfiltration. Zahllose Wanderzellen sollen sich über das lupöse Gewebe ergiessen und schliesslich die Vereiterung des Tuberkels zu Wege bringen. Auf Grund der Excisionen an vier verschiedenen Patienten auf der Akme der Reaction und auf mehreren anderen im Abfall derselben halten auch wir an dem Bestehen einer Infiltration im Reactionsstadium fest. Aber für so sehr bedeutend können wir dieselbe nicht halten. Ja man könnte beim Vergleich mit Präparaten von nicht behandeltem Lupus sogar manchmal über die Vermehrung der Infiltration im Reactionsstadium streiten. Jedenfalls ist sicher, dass sie nicht regelmässig etwa zur Vereiterung der Tuberkelknötchen führt. Im Gegentheil sind viele von den besonders tiefer in der Haut gelegenen Lupusknötchen auf der Höhe und nach der Reaction fast frei von Wanderzellen. Die Leukocyteninfiltration ist mehr eine diffuse, sie verbreitet sich in mässigem Grade über die ganze erkrankte Partie; es finden sich Leukocyten um und in den Gefässen im Bindegewebe, im Tuberkel, in der Epidermis und relativ am meisten noch im Exsudat.

Was nun den wichtigsten Punkt angeht — die Tuberkel, so müssen wir aus den Bildern von der ersten Reaction als übereinstimmendes Resultat anführen, dass diese nur sehr wenig von einer Veränderung erkennen lassen. Trotz ganz speciell darauf hingeworfener Aufmerksamkeit haben wir in ihnen von einer Nekrose nichts wahrnehmen können. Die Epitheloidzellen und ihre Kerne sowohl im Centrum als an der Peripherie der Tuberkel liessen irgend etwas besonderes nicht erkennen. Riesenzellen waren wie gewöhnlich und wie vor Beginn der Behandlung zu sehen. Wiederholt haben wir uns auch einer Prüfung der Exsudationsvorgänge und der Borkenbildung hingegeben, ohne dabei etwas von einer Abstossung oder Ausstossung von Gewebstheilen bemerkt zu haben. Es war vielmehr lediglich Flüssigkeit und Wanderzellen, welche bei der Reaction an diesen isolirten Knötchen sich durch die Epidermis den Weg an die Hautoberfläche bahnten.

Das ganze Bild, welches das Knötchen im Reactionsstadium darbietet, ist das der acuten Entzündung, und

¹⁾ Diese Wochenschrift 1890 No. 48.

Erklärung zu Fig. 1. (Fall Lehmann.) Lupus faciei auf der Höhe der Reaction nach Injection von 0,008. Fiebertemperatur im Maximum 39,9°. In Alkohol absolutus fixirt und gehärtet, in Haematoxylin und Eosin gefärbt. Hartnack Obj. IV. Oc. II. a) Tuberkel. b) Riesenzellen. c) Infiltration mit Leukocyten. d) Stratum Malpighi der Haut. e) Stratum corneum, z. Th. abgelöst. f) geronnenes Exsudat, Borke. g) Blasenbildung in der Epidermis. h) Rupturstelle der Epidermis mit ausgetretenem Exsudat.

Erklärung zu Fig. 2. (Fall Klingbeil.) Lupus des Gesichts nach 20 Injectionen und 53tägiger Behandlung. Präparirt wie in Fig. 1. Hartnack Obj. IV. Oc. II. a) Tuberkel. b) Riesenzelle. c) Rundzelle. d) Schweissdrüsenknäuel. e) Epidermis. f) Haarbalg mit Haar, schräg getroffen.

Erklärung zu Fig. 3. (Fall Schmidt.) Lupus am Bein, theilweise schon vor der Injection nach chirurgischen Eingriffen vernarbt. 13 Injectionen in 34 Tagen. Präparat wie Fig. 1. Hartnack Obj. IV. Oc. II. a) Epitheloidtuberkel. b) Rundzellen. c) Narbengewebe. d) Stratum Malpighi. e) Stratum corneum. f) Durchschnittene Papillen.

Erklärung zu Fig. 4. (Fall Bettermann.) Tuberculose der Mundschleimhaut. In Alkohol fixirtes und gehärtetes Präparat. Gefärbt mit Carbol-fuchsin und Methylenblau. Leitz Immersion $\frac{1}{12}$ Ocular III. a) Epitheloidtuberkel. b) Bindegewebe. c) Rundzellen. d) Tuberkelbacillen.

zwar das einer wesentlich exsudativen, die plötzlich zu dem alten chronischen Entzündungsprocess hinzutritt. Es erinnert lebhaft an die Vorgänge, welche man sonst bei acuten Entzündungen der Haut zu sehen bekommt, z. B. bei der Einwirkung eines blasenziehenden Pflasters, eines Cantharidenpflasters, einer Verbrennung ersten Grades oder etwa eines Erysipels. Es ist ein mächtiger Reiz auf den Gefässapparat, der im Lupusgewebe durch die Einspritzung ausgelöst wird und der mit einemmal Mengen von seröser Flüssigkeit und Leukocyten über das erkrankte Gewebe ergiesst. Die Blasenbildung in der Epidermis, wie wir sie vorhin im Lupusgewebe beschrieben, ist fast genau so in den ersten Graden einer leichten Verbrennung zu sehen, und wenn es später beim Lupus nicht wie bei der Verbrennung zu ausgedehnter Blasenbildung in der Epidermis kommt, so hat das seinen Grund bloss darin, dass die Haut bei Lupus krank ist, und das mit Tuberkeln durchsetzte Corium, sowie die geschwächte Epidermis nur geringen Widerstand der Ueberfluthung mit Serum entgegenzusetzen vermögen. Die Haut birst eher, und aus den Rissen tritt dann das Exsudat aus, um an der Luft bald einzutrocknen und mit der abgehobenen Hornschicht Borken, Schuppen und Schüppchen zu bilden.

Nach einem verhältnissmässig kurzen Bestand der heftigen localen Reaction bilden sich klinisch die Erscheinungen schnell zurück. Auch mikroskopisch ist nach 2–3 Tagen von den lebhaften exsudativen Processen nur noch wenig zu erkennen, die Durchtränkung mit Serum und die Vacuolenbildung in der Epidermis fehlt, zum Theil hat sich das Exsudat wohl wieder resorbirt, zum Theil die Zellschicht weiter abgestossen; die Risse der Epidermis sind in Verheilung begriffen. Am meisten sichtbar ist noch die Infiltration, obwohl auch sie abgenommen hat. Bei den Excisionen an den weiteren Tagen ist es oft schwer, die kleine Borke auf dem Lupusknötchen zu conserviren, sie fällt leicht ab, und unter ihr erscheint dann die glatte Oberhaut, roth und dünn aussehend. Mikroskopisch zieht die Epidermis in gesunder Beschaffenheit über den tiefer liegenden tuberculösen Herd hinweg, und nur die sonst stark entwickelte Hornschicht fehlt ihr — das histologische Bild der glatten zarten Haut, von der die Borke abgefallen ist. Die Tuberkel nun lassen auch beim Abfall der Reaction wesentliche Veränderungen nicht erkennen.

Bei der zweiten Reaction wiederholt sich das Bild der ersten nur in gemässigten Verhältnissen.

Für die Beurtheilung der weiteren Schicksale des Lupusknötchens unter der Injectionsbehandlung sind uns besonders Beobachtung an zwei Patienten maassgebend gewesen, bei welchen im Gesicht sich in der Peripherie des sehr ausgebreiteten Lupus isolirte und äusserlich fast gleich aussehende Knötchen in grösserer Zahl fanden. Diese Knötchen zeigten unter fortgesetzten Einspritzungen und bei allmählich immer geringer werdenden Reactionen nach vorübergehender leichter Borkenbildung und Abschuppung eine Verkleinerung. Sie wurden flacher und weniger fühlbar für den palpirenden Finger; ein helleres Roth in der Farbe gab den Stellen ein gesünderes Aussehen. Die eine Patientin (Wangerow) ist Excisionen nach der 2. Injection, nach der 6., nach der 8. und der 10. unterworfen worden. Die Injectionen sind in Dosen von 0,004 bis 0,01 gemacht, und die Excisionen am 10. December, 29. December, 5. Januar und 16. Januar ausgeführt. Bei der zweiten Patientin (Lehmann) ist auf der Höhe der Reaction nach der ersten, am dritten Tage darnach und nach der 5. Einspritzung ein Ausschnitt gemacht. Die Injectionen haben je 0,006 betragen; excidirt ist am 11. December, 14. December, 29. December.

Die Tuberkel lagen in diesen Knötchen nicht tief in der Cutis, sondern zum Theil dicht unter der Epidermis im Papillarkörper. Wir haben nun eingehend diese Tuberkel geprüft und haben in den späteren Stadien gegenüber den früheren nur auffallend wenig Veränderung sehen können. Es schien uns eine Verkleinerung der Tuberkel im ganzen nach mehreren Injectionen vorzuliegen, und besonders im Fall Wangerow machte es den Eindruck, als ob die

in den ersten Präparaten sehr auffallend üppigen und massigen Epitheloidtuberkel in den beiden letzten Objecten durch wuchern des Bindegewebe mehr in einzelne Knötchen auseinandergedrängt und damit verkleinert würden. Aber an den Epitheloidzellen und den zahlreich vorhandenen Riesenzellen konnten wir trotz Anwendung von Hartnack'schen Immersionen und Zeiss'schen Apochromaten eine Veränderung nicht erkennen. Von Nekrose und speciell einer Coagulationsnekrose, wie sie Koch als die Wirkung seines Mittels vermuthet, war weder im Centrum, noch an der Peripherie der Tuberkel etwas zu erkennen. Der Zellleib der Epitheloiden sah wie gewöhnlich aus, ihr Kern war chromatinarm wie immer, aber das Kernkörperchen und das Kerngerüst traten deutlich zutage, und von karyolytischen Processen, wie sie die Nekrose einzuleiten pflegen, einem Zerfall der Kerne etc., konnten wir nichts entdecken.

Wir kommen jetzt zu späteren Stadien der mit Injectionen behandelten Lupusfälle, zu Patienten, welche zum Theil seit dem 6., zum Theil seit dem 16. und 22. November in Behandlung sind und meist mit 0,01 anfangend allmählich grosse Dosen erhalten haben, wie das von Koch vorgeschrieben war. Die Patienten zeigten klinisch alle wesentliche Besserung, ja sie konnten zum Theil als geheilt erscheinen. Nur an einzelnen Partien und besonders am Rande des Lupus waren zweifelhafte Stellen, an welchen bräunliche Verfärbungen und kleine Erhabenheiten vorlagen. Die Patienten sind folgende:

Liesegang. Lupus der Hand. 15 Injectionen vom 22. November 1890 bis 3. Januar 1891 und von 0,01 bis 0,1 pro Dosis. Totaldosis: 0,515. Behandlungsdauer 42 Tage.

Jaspis. Kleine Lupusknötchen auf der Wange. 18 Injectionen vom 22. November 1890 bis 15. Januar 1891. Dosis von 0,008 bis 0,3 steigend. Totaldosis 0,912. Behandlungszeit 54 Tage.

Schmidt. Lupus im Gesicht und an den Extremitäten. Mit 13 Injectionen von 0,01 bis 0,05 pro Dosis, vom 16. November 1890 bis 20. December 1890 behandelt. Totaldosis 0,235. Behandlungsdauer 34 Tage.

Neumann. Multipler Lupus auf den Extremitäten und am Kinn. Mit 16 Injectionen von 0,01 bis 0,09 pro Dosis vom 16. November 1890 bis 20. December 1890 behandelt. Totaldosis 0,53. Behandlungszeit 34 Tage.

Noak. Lupus der Nase. 17 Injectionen vom 16. November 1890 bis 8. Januar 1891 von 0,005 bis 0,15 pro Dosis. Totaldosis 0,41. Behandlungszeit 40 Tage.

Günther. Lupus an der Nase und versprengte Knötchen auf den Wangen. 21 Injectionen von 0,01 bis 0,15 pro Dosis innerhalb vom 16. November 1890 bis 19. Januar 1891. Totaldosis 0,995. Behandlungszeit 64 Tage.

Klingbeil. Lupus des Gesichts. 20 Injectionen vom 6. November 1890 bis 8. Januar 1891, aufsteigend von 0,01 bis 0,3. Totaldosis 0,87. Behandlungszeit 53 Tage.

Bei allen diesen Patienten war nun das Resultat der mikroskopischen Untersuchung ein durchaus übereinstimmendes. Es fanden sich überall, wenn auch nicht sehr umfangreiche, so doch wohl ausgebildete Tuberkel, sowohl oberflächlich dicht unter der Epidermis, als auch tiefer zwischen den Schweissdrüsenknäueln und noch tiefer vor. Die Figur 2. skizzirt die Verhältnisse, wie sie das mikroskopische Bild bei dem klinisch so sehr gebesserten Patienten Klingbeil lieferte. Es finden sich da nicht sehr weit unter der Epidermis zwei Tuberkel. Hier waren, wie auch in den übrigen Fällen, an den Epitheloidzellen Abnormitäten nicht zu sehen. Riesenzellen waren häufig, und von nekrotischen Erscheinungen war nichts vorhanden; im Gegentheil waren in einzelnen Epitheloidtuberkeln Karyokinesen sichtbar. Die Figur 3. giebt einen Ausschnitt aus einer lupösen Stelle vom Beim der Emma Schmidt wieder. Wiederholte chirurgische Eingriffe, besonders Auskratzen, waren hier schon früher zur Behandlung angewendet worden, und von ihnen rührt die Narbe her, welche auch das mikroskopische Bild in c zeigt. Die bereits vernarbte Stelle röthete und entzündete sich nach der Injection, und es bildeten sich Borken. Als diese im weiteren Verlauf sich abstiessen, sah die Stelle ganz gesund aus, und Verdächtiges war hier weder zu fühlen noch zu sehen. Und dennoch war hier der Lupus noch nicht ausgeheilt, und am Rande

der Narbe wies das Mikroskop Tuberkelknötchen nach, welche durchaus lebensfähig aussahen.

Es ist zwar der Nachweis von Tuberkelbacillen in diesen Lupus-tuberkeln nicht geglückt, aber man wird bei der grossen Seltenheit von Bacillen im Lupusgewebe gerade hierauf keinen Werth legen können, zumal die Anzahl der auf Bacillen untersuchten Präparate hinter den Massen zurückbleibt, welche die gewandtesten Untersucher gebraucht haben, um nur einen Bacillus aufzufinden.

Anm.: Es sind seit diesen Untersuchungen wieder einige Wochen verstrichen, und die klinische Beobachtung ist bei drei der aufgezählten Patienten in der alten Weise weiter gegangen. Sie hat bei allen dreien dem mikroskopischen Befunde vollkommen recht gegeben. Auf höher gesteigerte Dosen haben Schmidt und Klingbeil allgemein wie local wieder heftig reagirt; bei Klingbeil ist es sogar noch einmal zur Borkenbildung gekommen, und Noak zeigt trotz fortgesetzter Injectionen wieder frische Lupusknötchen, welche als unbehandelte gelten könnten. Nimmt man mit Koch an, dass sein Mittel ein Reagens für lebendes tuberculöses Gewebe ist, so würde die heftige locale und allgemeine Reaction, welche hier nach allerdings grossen Dosen — es handelt sich um 5 bis 10 Decigramm des Originalstoffes — wieder eingetreten ist, eben nur das oben Ausgesprochene bestätigen, dass nach mehr als zweimonatlicher Behandlung lebendes tuberculöses Gewebe noch vorhanden ist, wenn klinisch der Patient auch fast geheilt erscheint.

Diese Beobachtungen gelten, wie bemerkt, dem einfachen mit heiler Epidermis überzogenen Lupusknötchen; über die Schicksale exulcerirender Partien des Lupusgewebes unter dem Einfluss der Injectionen sind unsere Beobachtungen nicht so reichlich. Die Bilder werden auch durch den Formenreichtum des ulcerösen Processes verwickelter und noch schwieriger zu deuten. Nach dem makroskopischen Verhalten zu schliessen, hat es ja den Anschein, als wenn sich in den ulcerirten Theilen des Lupus oft grössere Mengen von Gewebe durch Eiterung abstossen. Es entstehen tiefere Defecte, welche sich mit gesund aussehenden Granulationen bedecken. Uns liegt ein Präparat vor, welches auf der Höhe der Reaction aus einem ulcerirten Lupus des Handrückens ausgeschnitten ist. Schon vor der Injection mit Borken und stellenweise zähem gelbem Secret bedeckt, war in der Reaction auf dieser ulcerirenden Lupusfläche mehr Exsudat und stärkere Borkenbildung eingetreten, während die randständigen Knötchen nur Schwellung und Röthung und vermehrte Abschuppung zeigten. Das mikroskopische Bild zeigt einen Zerfall der Lupusknötchen unter Leukocyteninfiltration nach der Geschwürsfläche hin, wie man ihn gewöhnlich bei Lupus exulcerans sieht, während die tieferen Knötchen in ihrem Aussehen mit dem Befund, der oben beschrieben ist, übereinstimmen. Jedenfalls lässt sich sagen, dass eine tiefgreifende Exfoliation von tuberculösem Gewebe oder eine demarkirte Nekrose auch hier nicht eingetreten ist. Zwei Präparate aus späteren Stadien der Injectionsbehandlung von ulcerirendem Lupus beweisen uns, dass es in der That auch weiterhin zu einer Abstossung der tiefer sitzenden Tuberkel nicht kommt, sondern dass selbst, wenn anscheinend gesunde Granulationsflächen vorliegen, darunter noch nach zahlreichen Injectionen typische Tuberkel sich vorfinden können. Der eine Schnitt stammt von der Lippe des jungen Mädchens (Wangerow), der zweite von der Nasenspitze eines Knaben (Günther). Das Mädchen hatte 8 Injectionen von 0,005—0,01 innerhalb von 25 Tagen erhalten, der Knabe 21 von 0,01—0,15 innerhalb von 64 Tagen. Bei beiden waren die anfänglichen Reactionen sehr heftige, und auf steigende Dosis war auch zuletzt noch immer eine locale Reaction zu erhalten gewesen. Die excidirten Stellen waren solche, welche — wie gesagt schon vor den Injectionen ulcerirt — sich unter der Einwirkung derselben mit dicken Borken bedeckten und später glatte und anscheinend gesunde Granulationsflächen aufwiesen.

Das mikroskopische Bild beider Präparate zeigt übereinstimmend sehr zellreiches frisches Granulationsgewebe, über welches von den Seiten der gesunden Cutis das Epithel sich vorzuschieben beginnt. Innerhalb der Granulationen lagern stark infiltrirte und durchwachsene, aber wohl charakterisirte Tuberkel mit Riesenzellen in grösserer Anzahl. Vereinzelte kleine und ganz junge Tuberkel finden

sich in den tieferen Schichten des Unterhautbindegewebes, ja einzelne innerhalb der Muskulatur. Diese letzteren sind nur wenig infiltrirt und reich an mehrkernigen und vielkernigen Epitheloidzellen.

Es geht aus diesen Beobachtungen hervor, dass auch beim Lupus exulcerans eine tiefgreifende Nekrose nicht stattfindet, dass der durch die Injectionen hervorgerufene acute entzündliche Exsudationsprocess zwar die Abstossung der in Ulceration begriffenen Knötchen befördert, auf etwa tiefer liegende aber nicht anders einwirkt, als wir es bei tiefer sitzenden Knötchen auch sonst sahen.

Es ist hier ein Fall von Tuberculose der Mundschleimhaut am harten Gaumen anzufügen (der Fall Bettermann). Der Patient, dessen Leiden vorher vielfach als luetisch angesehen war, kam im September 1890 zu uns mit einer ausgedehnten Tuberculose der Schleimhaut über dem oberen Alveolarfortsatz der Schneidezähne und dem harten Gaumen. Eine Auskratzung und Cauterisation am 30. September hatte den Zustand gebessert, doch sahen die Geschwürsflächen noch immer welk und schlaff aus. Nach der am 6. November begonnenen Injectionsbehandlung besserten sich anfänglich unter starken Reactionen die Herde und nahmen vorübergehend ein gesundes Aussehen an, welches sich aber trotz Fortsetzung der Einspritzungen und Steigerung in der Dosis allmählich wieder verschlechterte. Als der Patient deshalb die Anstalt zu verlassen drohte, wurde er am 20. December einer erneuten Operation unterworfen, und bei dieser Gelegenheit haben wir aus den Ulcerationen zwei Excisionen gemacht. Der Patient ist 47 Tage lang mit 18 Injectionen behandelt, welche von 0,01 bis zu 0,15 aufstiegen; im ganzen hat er 0,89 der Originalflüssigkeit erhalten.

Das mikroskopische Bild, welches uns vorliegt, lässt von einer Rückbildung nichts erkennen; es macht im Gegentheil den Eindruck eines floriden tuberculösen Processes. Die dicht unter der Oberfläche stehenden Tuberkel sind gross und kräftig; von Nekrose ist in ihnen nichts oder nur sehr wenig zu erkennen. An einer einzigen Stelle findet sich in einem Tuberkel eine beschränkte, gewöhnliche centrale Nekrose. In jedem Schnitt lagern zahlreiche Riesenzellen. Die Infiltration mit Leukocyten ist verhältnissmässig gering. Hier waren inmitten der Tuberkel ausserordentliche Mengen von Bacillen nachzuweisen. Die beigelegte Abbildung, Fig. 4, demonstirt diese Verhältnisse und zeigt Tuberkelbacillen von gewöhnlichem Aussehen in Massen in einem Tuberkel gelagert. Fast in jedem Gesichtsfeld fanden sich bei Durchmusterung des Objectes Bacillen, und in einzelnen haben wir 50—100 Bacillen gezählt.

Ein Präparat von Conjunctivaltuberculose, deren Trägerin anderweitig mit dem Koch'schen Mittel behandelt worden war und vom 23. November an 18 Injectionen von 0,001 bis 0,008 bekommen hatte, wurde mir zur Untersuchung übergeben. Auch hier fanden sich zahlreiche Tuberkel und Riesenzellen.

Drei Präparate von Kehlkopftuberculose kamen dadurch in unseren Besitz, dass deren Träger in der 7., 8. und 10. Woche der Injectionsbehandlung zugrunde gingen. Die Section erwies bei dem einen miliare und submiliare frische Tuberkeleruptionen in den Lungen, bei dem anderen ausserdem in der Leber, der Milz und den Nieren; der dritte ist an seiner hochgradigen alten Phthisis gestorben. Es ist hier nicht der Ort, auf die Befunde näher einzugehen, auch den Zustand der Kehlköpfe wollen wir nicht eingehender darlegen. Es soll nur erwähnt werden, dass, wie so häufig bei Kehlkopftuberculose, die ulcerative Zerstörung im Larynx weit ausgedehnter sich bei der Autopsie erwies, als sie im Leben bei laryngoskopischer Betrachtung erschienen war. Der erste Patient (Kegel) hatte vom 16. November 1890 bis 30. December 1890 9 Injectionen bekommen und war dabei allmählich von 0,01 auf 0,05 gestiegen; der zweite (Nelche), vom 16. November 1890 bis 7. Januar 1891 in Behandlung, war 12mal injicirt, zu Anfang mit 0,005, zuletzt mit 0,045; dem dritten und letztverstorbenen (Geudrich) schliesslich waren vom 16. November 1890 bis 27. Januar 1891 11 Injectionen applicirt, die letzte in der Dosis von 0,05.

Klinisch erschien der Zustand der Kehlköpfe gebessert. In den beiden erstgenannten Fällen sahen die Ulcerationen auch in der

Leiche makroskopisch gesund und glatt aus, während vom dritten Fall man dies nicht sagen kann. Wie das Mikroskop aber ergab, waren auch sie nicht frei von Tuberkeln und Bacillen. Innerhalb der Granulationen, besonders aber am Rande des Ulcus, fanden sich Epitheloidtuberkel, ohne centrale Verkäsung und mit zahlreichen Riesenzellen. Bacillen lagen, wenn auch bei weitem nicht so zahlreich wie bei der Tuberculose des Gaumens, innerhalb der tuberculösen Herde.

Robert Koch hat in seiner ersten Mittheilung hervorgehoben, dass sein Mittel nicht die Tuberkelbacillen tödte, sondern das tuberculöse Gewebe. „An einzelnen Stellen“, sagt er, „geht dies, wie der Augenschein lehrt, in der Weise vor sich, dass das kranke Gewebe unmittelbar abstirbt und als todte Masse später angestossen wird. An anderen Stellen scheint mehr ein Schwind oder eine Art von Schmelzung des Gewebes einzutreten, welche, um vollständig zu werden, wiederholter Einwirkung des Mittels bedarf.“ Auf welche Weise dies vor sich gehe, lasse sich augenblicklich, da es an den erforderlichen histologischen Untersuchungen fehle, nicht sagen. In seiner zweiten Mittheilung präcisirt er seine Vorstellungen genauer. Er sieht in dem Auftreten von Nekrosen, Coagulationsnekrosen, bei der Tuberculose an sich schon einen heilsamen Process. In den nekrotischen Partien fänden die Bacillen ungünstigere Ernährungsverhältnisse und stürben ab. In dem Hervorrufen dieser Nekrose scheint ihm die Wirkung des Mittels zu bestehen. „Es enthält eine gewisse Menge der nekrotisirenden Substanz, von welcher eine entsprechend grosse Dosis auch beim Gesunden bestimmte Gewebeelemente, vielleicht die weissen Blutkörperchen, oder ihnen nahe stehende Zellen schädigt und damit Fieber und den ganzen eigenthümlichen Symptomencomplex bewirkt. Beim Tuberculösen genügt aber schon eine sehr viel geringere Menge, um an bestimmten Stellen, nämlich da, wo Tuberkelbacillen vegetiren und bereits ihre Umgebung mit demselben nekrotisirenden Stoff imprägnirt haben, mehr oder weniger ausgedehnte Nekrose von Zellen nebst den damit verbundenen Folgeerscheinungen für den Gesamtorganismus zu veranlassen.“

Was das Entstehen von Nekrosen im Tuberkel als Folgen der Injection angeht, so können wir nach einem Ueberblick über die gewonnenen Resultate bei Tuberculose der Haut und der Schleimhäute — und diese wird wohl immer noch das günstigste Object zu solchen Untersuchungen abgeben — beim Menschen ihr Auftreten nicht bestätigen. Wir haben uns nirgends von einem Zellzerfall, einer Coagulationsnekrose, ja nicht einmal von karyolytischen Vorgängen in Tuberkeln überzeugen können, welche bald kurze Zeit, bald zwei Monate lang unter dem Einfluss des Koch'schen Mittels gestanden hatten. Gerade der Lupus aber müsste zum Erkennen von stattfindenden Nekrosen ganz besonders geeignet sein, da er in seinem gewöhnlichen Verlauf so selten die sonst in Tuberkeln ja gewöhnliche centrale Nekrotisirung zeigt und also Nekrosen in ihm um so auffälliger für den Beschauer wirken würden, wenn sie da wären. Nach unseren Befunden kann man eigentlich nur das sagen, dass durch das Mittel eine exsudative Entzündung im tuberculösen Herd erzeugt wird, dass diese den ulcerativen Zerfall von ulcerirenden Knötchen beschleunigen und nekrotische Massen lockern kann, dass aber durch die Einspritzung selbst keine Nekrose hervorgeufen wird. Viel grössere Ansehnung aber würde dem anderen Vorgange, den Koch andeutet, zuzusprechen sein, dass ein „Schwind oder eine Art Schmelzung des Gewebes“ eintrete. Klinisch ist ja die Rückbildung der Lupusknötchen unter der Injectionsbehandlung sehr auffällig. Dass die zelligen Elemente der Tuberkel dabei keinerlei Veränderungen mikroskopisch erkennen lassen, das weist darauf hin, dass die Rückbildung sich nicht in den Grenzen eines abnormen Zelltodes, wie der Coagulationsnekrose, vollzieht, sondern in den Bahnen des natürlichen Zellebens verläuft. Wie die Zellen des gewöhnlichen Bindegewebes fortwährend absterben, um jungen Platz zu machen, ohne dass Zelleichen dafür das Zeichen abgeben; so gehen unter der Einwirkung des Koch-

schen Mittels auch Zellen des Lupusknotens zugrunde, ohne Spuren zu hinterlassen — das Bild der einfachen Atrophie. Wann und ob dieser Schwind ein vollständiger werden kann, müssen weitere Untersuchungen zeigen; bis jetzt ist unter fortgesetzten Injectionen mit steigenden Dosen in den untersuchten Fällen eine Heilung noch nicht erzielt.

Fig. 1.

240A

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4.

Mikroskopische Befunde bei Tuberculose der Haut und der sichtbaren Schleimhäute nach Anwendung des Koch'schen Mittels.

Verlag v. Druck u. f. Bartsch & Co.