

(Aus der Heilstätte Luisenheim bei Kandern [Direktor: Med.-Rat Dr. *Curschmann*].)

Die intracutane Eigenharnreaktion nach Wildbolz und ihr praktischer Wert für die Diagnose der Lungentuberkulose.

Von

Dr. Walther Biese.

(Eingegangen am 3. Mai 1922.)

In dem Correspondenzblatt für Schweizer Ärzte 1919, Nr. 22 gibt *Wildbolz* ein Verfahren an, mittels dessen er den biologischen Nachweis aktiver Tuberkuloseherde des menschlichen Körpers erbringen will.

Er nennt sein Verfahren „intracutane Eigenharnreaktion“ (E.H.R.). Es wird in folgender Weise ausgeführt.

Mit ein bis zwei Tropfen des im Vakuum bei etwa 60° eingedampften und nach dem Erkalten klar filtrierten Morgenurins wird bei den zu prüfenden Kranken die Quaddelprobe angestellt. Zur Kontrolle werden in einigem Abstand von dieser Impfstelle Quaddeln mit A. T. in den Verdünnungen 1:1000 und 1:10000 angelegt. Die Reaktion auf die Harnimpfung soll nach *Wildbolz* in ihrem Auftreten und Verschwinden ganz den Reaktionen gleichen, wie wir sie von den intracutanen Impfungen mit A.T. nach *Mendel-Mantoux* her kennen.

Während die gebräuchlichen Tuberkulinreaktionen nur die Anwesenheit von Antikörpern gegen das Tuberkulosegift anzeigen, will *Wildbolz* mittels seiner E.H.R. das Vorhandensein von Tuberkuloseantigenen, also Stoffwechsel und Zerfallprodukte der Tuberkelbacillen nachweisen.

Grundlegend für die Theorie waren *Wildbolz* im besonderen die Versuche von *Maragliano* und *Marmorek*. Ersterem war es gelungen, in dem Serum Tuberkulöser — allerdings nur fiebernder Kranker mit deutlichen Zeichen der Toxämie, darauf sei hier gleich besonders hingewiesen —, Gifte nachzuweisen, welche, Versuchstieren eingespritzt, diese unter den Erscheinungen der Tuberkulinvergiftung töteten. Wurde mit diesem Serum aber gleichzeitig antitoxisches Serum eingespritzt, so wurde die Giftwirkung aufgehoben. Ein gleiches Resultat erhielt *Maragliano* auch bei Injektion eines mit Alkohol aus dem Urin Tuberkulöser gefällten Präcipitats.

Marmorek prüfte den Urin Tuberkulöser mittels des Komplementbindungsverfahrens. Er fand eine Komplementablenkung am hämolytischen System

immer dann, wenn eine aktive Tuberkulose des Urinspenders vorlag, gleichgültig, wo der tuberkulöse Herd nun gelegen war. Die mit dem Serum bzw. Urin Gesunder angestellten Versuche gaben sowohl bei *Maragliano*, als auch bei *Marmorek* ein völlig negatives Resultat. Auf Grund dieser Versuchsergebnisse, nach denen der Beweis für das Vorkommen von spezifischen Giften im Urin Tuberkulöser erbracht scheint, hat nun *Wildbolz* an über 200 Kranken seine intracutane Eigenharnreaktion ausgeführt.

Wildbolz faßt die Ergebnisse seiner Untersuchungen, die er verschiedentlich durch Beispiele erläutert, in folgenden Sätzen zusammen:

1. Die E.H.R. fällt bei einem Menschen, der an keiner Infektionskrankheit leidet, stets negativ aus. Eine Ausnahme bilden nur vereinzelte Fälle von Nephritis, bei denen die E.H.R. deutlich positiv war.

2. Die E.H.R. ist bei Aktivtuberkulösen immer positiv, während sie bei anderen Infektionskrankheiten, so bei banalen Infektionen der Harnwege, Influenza, Syphilis usw. immer negativ ausfällt, es sei denn, daß der Urin des Kranken Staphylokokken in erheblicher Menge enthält.

3. Der Urin eines Tuberkulösen erzeugt nur dann eine deutliche E.H.R., wenn der Impfling gegen Tuberkulin überempfindlich ist. Reagiert er auf Hautimpfungen mit stark verdünnten Tuberkulinlösungen nicht, so reagiert er auch auf die Hautimpfung mit seinem Urin in keiner Weise. Ausnahme bilden 2 Fälle mit doppelseitiger Nierentuberkulose, bei denen trotz Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin 1:10000 und trotz Anwesenheit von Tuberkelbacillen die E.H.R. negativ ausfiel.

4. In gleicher Weise reagieren Drittpersonen auf die Impfung mit dem Harn Tuberkulöser nur dann positiv, wenn sie auch auf Tuberkulin reagieren, während sie auf Impfung mit dem Urin eines nicht tuberkulösen Menschen überhaupt nicht reagieren.

5. Eine abgeklungene E.H.R. läßt sich durch Injektion von A.T.-Lösung 1:1000 in ihrer Nähe wieder zum Aufflackern bringen.

6. Urin eines tuberkulösen Kranken in die Nähe abgeblaßter Tuberkulin- und E.H.R.-Stellen injiziert, bringt beide bereits geschwundenen Reaktionen wieder zum Aufflackern. *Wildbolz* folgert hieraus, daß der Urin spezifische, dem Tuberkulin sehr nahestehende, vielleicht sogar analoge Körper enthält. Die positive E.H.R. beweist also, daß noch „freie, nicht durch Antikörper gebundene Tuberkuloseantigene im Körper kreisen und zum Teil durch den Urin ausgeschieden werden“. Die positive E.H.R. ist demnach für *Wildbolz* ein sicheres Zeichen für das Bestehen eines aktiv tuberkulösen Herdes im menschlichen Körper, gleichgültig, ob die Infektion in den Harnwegen oder, in einem anderen Organ lokalisiert ist.

Der Grad der E.H.R. läßt auch noch Schlüsse auf den Grad der Aktivität zu. Eine starke Reaktion spricht für hochgradige, eine schwache Reaktion für eine geringe Aktivität des Prozesses.

Ich habe nun an dem umfangreichen Krankenmaterial unserer Frauenheilstätte nachgeprüft, ob die Ergebnisse von *Wildbolz* für die Diagnose der Lungentuberkulose einen praktischen Wert haben oder nicht. Ich muß vorausschicken, daß ich Kontrollversuche mit Urin einwandfrei Nichttuberkulöser nicht vornehmen konnte, da mir solche nicht zur Verfügung standen.

Die Technik wurde nach den von *Wildbolz* angegebenen Vorschriften durchgeführt.

Geimpft wurde jede Patientin bei ihrer Aufnahme, soweit sie ihr Einverständnis dazu gab. Eine Auswahl wurde nicht getroffen.

Die Reaktion wurde gemäß den Vorschriften *Wildbolz*s nur dann als positiv angesprochen, wenn nach zweimal 24 Stunden ein umschriebenes Infiltrat an der Injektionsstelle noch oder erst zu fühlen war. Trat nur eine Rötung und kein Infiltrat auf, so wurde die Reaktion als negativ angesprochen. Stürmische

Reaktionen mit ausgedehnter Schwellung der Umgebung wurden nur vereinzelt beobachtet. Ich verfüge nun über ein Material von 500 Fällen, die sich sowohl auf alle Stadien offener und geschlossener Tuberkulosen, als auch auf eine große Anzahl nur Tuberkuloseverdächtiger, der sogenannten „Diagnostikerinnen“ verteilen. An der Hand dieses umfangreichen Materials glaube ich ein abschließendes Urteil über die E.H.R., wenigstens in ihrer Beziehung zur Lungentuberkulose, abgeben zu können.

Meine Versuchsergebnisse erläutert nachfolgende Tab. A zunächst zahlenmäßig.

Tabelle A.

I.	II.	III.	IV.	V.
E.H.R. + Klinisch akt. Tbk.	E.H.R. - Klinisch nicht akt. Tbk.	E.H.R. + Klinisch nicht akt. Tbk.	E.H.R. - Klinisch akt. Tbk.	E.H.R. + Klinisch fraglich, ob akt. Tbk.
361 = 72,2%	14 = 2,8%	69 = 13,8%	25 = 5%	31 = 6,2%

Betrachtet man nun diese Ergebnisse näher, so mag es auf den ersten Blick etwas Bestechendes haben, daß von den 500 geprüften Fällen 361, also 72,2%, mit klinisch aktiver Tuberkulose auch eine positive E.H.R. aufweisen. Rechnet man nun noch die 14 Fälle, gleich 2,8%, mit klinisch inaktiver Tuberkulose und negativer E. H. R. hinzu, so erhält man 75% Fälle, bei denen das Ergebnis der E.H.R. mit der klinischen Diagnose übereinstimmt.

Ich muß demgegenüber aber bemerken, daß in diesen sämtlichen 375 Fällen die Diagnose: „aktive“, bzw. „nicht aktive Tuberkulose“ mittels der üblichen klinischen Untersuchungsmethoden mit Sicherheit gestellt werden konnte. Wenn nun die Diagnose ohne, und ganz unabhängig von dem immerhin sehr umständlichen Verfahren der E.H.R. gesichert war, so scheiden m. E. diese 375 Fälle bei der Bewertung der E.H.R. als diagnostisches Hilfsmittel von vornherein aus, denn ein neues Verfahren, welches sich behaupten will, muß auch einen Fortschritt gegenüber den alten Methoden vorstellen. In dieser Beziehung ist nun der Spalte III der Tab. A eine wesentliche Bedeutung beizumessen.

69 Fälle mit klinisch nicht aktiver Tuberkulose weisen eine positive E.H.R. auf. Diese Fälle wurden alle durchschnittlich 4 Wochen in der Anstalt eingehend beobachtet. Sie boten keinerlei klinische Anzeichen für eine aktive Tuberkulose 7 davon waren früher schon einmal in der Anstalt gewesen und wurden als nicht rückfällig wieder entlassen. 43 wurden einer Tuberkulindiagnostik unterzogen. Mit Ausnahme einer einzigen Patientin, welche auf A.T. 1:1000 und 1:10000 intracutan injiziert negativ reagierte, aber trotzdem eine positive E.H.R. aufwies, zeigten alle andern 68 eine positive Reaktion auf intracutan A.T. 1:1000 u. 1:10000 Sie müssen also alle als einmal mit Tuberkulose infiziert gelten. Wie nun die 43 Diagnostikerinnen im einzelnen auf die verschiedenen subcutanen A.T.-Injektionen reagiert haben, geht aus nachstehender Tab. B hervor.

Tabelle B.

Reaktion der 43 „Diagnostikerinnen“ auf A. T. subcutan.					
mit	0,0002 ccm	0,001 ccm	0,005 ccm	0,01 ccm	Sa.
Allgemeiner Reaktion	0	1	13	14	28
Fieber	0	1	12	9	22
Stich-Reaktion	0	2	10	9	21
Herd-Reaktion	0	0	0	0	0
Keine allg. Reaktion . .	0	1	0	14	15
Kein Fieber	0	1	1	19	21
Keine Stich-Reaktion . .	0	0	3	19	22

Welche Schlüsse lassen nun diese Ergebnisse für die Bewertung der E.H.R. als diagnostisches Hilfsmittel zu?

Wildbolz behauptet, der positive Ausfall der E. H. R. beweise, daß noch freie, nicht durch Antikörper gebundene Tuberkuloseantigene im Körper kreisen, die zum Teil durch den Urin ausgeschieden werden könnten. Der Körper berge also noch einen aktiven Tuberkuloseherd, in welchem ständig Tuberkuloseantigene produziert werden. Ihr negativer Ausfall spreche für Inaktivität des Herdes.

Die klinischen Erscheinungen der Tuberkulose sind nun gleichsam ein Spiegelbild des Immunitätszustandes des Körpers. Beide stehen in untrennbaren Wechselbeziehungen zueinander. Das wechselreiche Bild der Tuberkulose wird beherrscht von dem Kampf zwischen Angriff und Abwehr. Ist der Körper in der Lage, genügend Abwehrkräfte aufzubringen, die Tuberkulose gleichsam in Schach zu halten (*v. Hayeck*), so wird dem Fortschreiten der Erkrankung Einhalt geboten und der Prozeß in einen inaktiven Zustand hinübergeführt werden, wenn nicht überhaupt die Infektion gleich im Keime erstickt wird, so daß es nicht zu einer klinisch wahrnehmbaren Erkrankung kommt. Bekommt aber das Tuberkulosevirus die Oberhand, sei es nun, daß der Körper durch irgendwelche Schädigungen in seiner Abwehrkraft geschwächt wird, oder daß der Angriff derartig massig erfolgt, daß die Abwehr, die Immunität, einfach durchbrochen wird, so wird die Tuberkulose aktiv und macht klinisch wahrnehmbare Erscheinungen.

Auffallend an vorstehender Tabelle ist nun, daß, abgesehen von leichten Allgemein- und Stichreaktionen, fast die Hälfte der Patienten nicht einmal mit Fieber auf immerhin erhebliche Antigengaben — (von 28, die 0,01 A.T. erhielten, nur 9) — reagiert haben. In keinem der 43 Fälle ist es aber gelungen, mit dem Antigen auf den verdächtigen Herd einen derartigen Reiz auszuüben, der zu klinisch wahrnehmbaren Erscheinungen einer Herdreaktion geführt hätte. Aus diesem Umstand darf man wohl mit Recht den Schluß ziehen, daß entweder die verdächtigen Herde völlig inaktiv bzw. ausgeheilt waren, oder aber, daß die im Körper kreisenden Antikörper einen kräftigen Antigenreiz auf den Herd verhindert haben. Gesetzt den ersteren Fall, so hätte die positive E.H.R. eine falsche Auskunft gegeben. Gesetzt den zweiten Fall, so muß man wohl annehmen, daß der Körper, wenn er über eine derartige Menge von Abwehrkräften verfügt, daß er selbst große künstlich zugeführte Antigenmengen, wenn auch vielleicht unter Allgemeinreaktion unschädlich macht, er auch mit den vom Tuberkuloseherd produzierten Antigenen fertig wird. Es erscheint demnach in vorliegenden Fällen ziemlich ausgeschlossen zu sein, daß noch freie, von den Antikörpern ungebundene

Antigene im Körper kreisen. Also auch bei dieser Annahme ein Versagen der E.H.R. Eine Möglichkeit, welche noch zugunsten der E.H.R. angeführt werden kann, besteht vielleicht darin, daß die positive Reaktion in diesen Fällen durch Endprodukte des Kampfes zwischen Antigen und Antikörper ausgelöst wurde. Ob aber in diesen Endverbindungen die Antigene oder Antikörper vorherrschend sind, mit anderen Worten, ob der Kampf zwischen Angriff und Abwehr für einen der beiden günstiger steht, oder ob beide sich im immunbiologischen Gleichgewicht die Wage halten, darüber kann nach den obigen Ausführungen der Ausfall der E.H.R. keine Auskunft geben.

Die positive E.H.R. sagte somit in den vorliegenden Fällen, vorausgesetzt, daß sie überhaupt spezifisch ist, nicht mehr als der positive *Pirquet* auch.

Ebensowenig wie man auf Grund eines positiven *Pirquet* ein kostspieliges Heilverfahren einleiten, bzw. fortsetzen würde, ebensowenig würde es wohl zu verantworten gewesen sein, obige 69 Patienten wegen positiver E.H.R. als aktiv tuberkulös in der Heilstätte Kur machen zu lassen.

Daß die Diagnose nicht aktive „Tuberkulose“ in diesen Fällen richtig war, hat die Zeit bewiesen.

Obwohl fast ein ganzes Jahr nach Abschluß dieser Diagnosen vergangen ist, ist von diesen 69 Pat. nur eine einzige inzwischen mit einer aktiven Tuberkulose wieder in die Heilstätte gekommen, und diese hat längere Zeit ihre an schwerer, offener Tuberkulose leidende Schwester bis zum Tode gepflegt. Es besteht daher die Möglichkeit, daß sie sich bei dieser Pflege infiziert hat.

Die Spalte IV der Tab. A bringt 25 Fälle, gleich 5%, mit klinisch aktiver Tuberkulose und negativer E.H.R. Wie diese Fälle sich im einzelnen bezüglich Fieber und Bacillenbefund verhielten, und wie sie sich auf die 3 Stadien nach *Turban* verteilten, erläutert Tab. C.

Tabelle C.

	I.	II.	III.	Sa.
Fieber	0	2	2	4
Tuberkelbacillen	1	1	5	7
Kein Fieber	12	3	6	21
Keine Tuberkelbacillen . .	11	4	3	18

Wenn aus dieser allein schon zur Genüge hervorgeht, daß es sich keineswegs nur um schwere, hoffnungslose Fälle handelt, so sei hier gleich betont, daß alle 25 auf A.T. 1:1000 intracutan injiziert, positiv reagiert haben, desgleichen, mit Ausnahme einer einzigen, auch auf die Verdünnung 1:10000. Alle 25 Patientinnen waren also auf Tuberkulin überempfindlich. Obwohl nun beide von *Wildbolz* geforderten Voraussetzungen für eine positive E.H.R. gegeben waren — aktiver Prozeß und gute Reaktionsfähigkeit der Haut auf Alt-Tuberkulin —, ist die E.H.R. doch negativ ausgefallen. Eine Schädigung der Nieren, durch die möglicherweise eine Beeinträchtigung der Reaktion infolge Zurückhaltens von Antigen hätte hervorgerufen sein können, wie *Wildbolz* es von 2 Fällen von Nierentuberkulose berichtet, lag bei keiner Patientin vor.

Für dies eigenartige Verhalten der E.H.R. gibt es zwei Erklärungen. Die erste wäre die, daß die im Urin ausgeschiedenen Mengen von Antigen bzw. Endpro-

dukten aus Antigen und Antikörper zu klein und in der bestehenden Verdünnung nicht mehr nachweisbar sind. Gegen diese Erklärung spricht die Tatsache, daß es sich in vorliegenden Fällen z. T. doch um recht schwere Formen von Lungentuberkulose handelt, die außer Bacillenbefund auch toxische Zeichen tragen, wie Fieber, allgemeine Mattigkeit, Appetitmangel usw. Also ein Beweis dafür, daß noch Giftstoffe, welcher Art sie auch sein mögen, ob ungebundene oder gebundene Antigene, im Körper kreisen. Ausgerechnet in diesen Fällen sollten die im Urin ausgeschiedenen spezifischen Giftmengen so gering sein, daß sie durch die E.H.R. nicht mehr nachweisbar sind? Hat doch gerade auch *Maragliano* bei dieser Art Kranker, die deutlich toxische Zeichen tragen, im Serum und Urin spezifische Gifte nachgewiesen. Wo sind nun in den vorliegenden Fällen diese Gifte hingekommen? Wir kommen damit nun zu der zweiten möglichen Erklärung: Die von den tuberkulösen Herden ausgeschiedenen Antigene sind von den im Blut kreisenden Antikörpern so restlos abgebaut worden, daß ihre Endprodukte nicht mehr als Antigen auf die Haut wirken. Mit anderen Worten: der Urin dieser Patientinnen enthält überhaupt keine spezifischen Antigene mehr!

In der letzten Spalte der Tab. A. habe ich die Fälle aufgeführt, bei denen es nicht sicher klinisch festgestellt war, ob eine „aktive“ oder „nicht aktive“ Tuberkulose vorlag, bei denen aber die E.H.R. positiv ausgefallen war. Diese Fälle sind für die Beurteilung der E.H.R. daher nicht verwendbar.

Seit der Veröffentlichung der *Wildbolz*schen Arbeit sind zahlreiche Arbeiten erschienen, welche die Ereignisse *Wildbolz*s nachprüfen. Während nun ein Teil der Autoren die *Wildbolz*-E.H.R. als die Methode der Zukunft mit mehr oder weniger Begeisterung begrüßen und die Ergebnisse *Wildbolz*s in vollem Umfange bestätigen, ist ein kleiner Teil skeptischer, erkennt zwar den spezifischen Charakter der E. H. R. an, hält sie aber für zu inkonstant, als daß man ihr praktischen Wert beimessen kann. Ein anderer Teil und zwar der größte Teil der Autoren, welche das Verhalten der E. H. R. bei Lungentuberkulose nachgeprüft haben, lehnen die E. H. R. als diagnostisches Hilfsmittel rundweg ab und führen die Reaktion auf eine reine Salzwirkung zurück. Daß diese reine Salzwirkung zum mindesten sehr störend ist, darüber sind sich ziemlich alle Autoren einig, und es hat auch nicht an zahlreichen Versuchen gefehlt, diese Störung auszuschalten bzw. das Antigen rein darzustellen.

Ein besonderer Wert ist m. E. den Versuchen *Trenkelss* beizulegen¹⁾. Dieser schwemmte die Salzurückstände des eingedickten Urins Gesunder mit physiologischer Kochsalzlösung auf und erzielte damit ähnliche Hautreaktionen wie mit der Tuberkulinlösung. Mit einer dem Urin ähnlich zusammengestellten Salzlösung, einem „künstlichen Urin“, will derselbe Verfasser, wenn er dieselbe eindickte und intracutan injizierte, die gleichen Reaktionen wie mit dem Eigenharn hervorgerufen haben. Nur mußte er, um einen gleichen Grad zu erzielen, den künstlichen Urin auf den 12. Teil des ursprünglichen Volumens eindampfen. Dieser Unterschied ist aber leicht damit zu erklären, daß Verfasser die Zusammensetzung des künstlichen Urins auf die gesamte Tagesmenge eines gesunden Menschen berechnet hat, während die E.H.R. ja nur mit dem konzentrierteren Morgenurin

¹⁾ Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 47, Heft 2.

angestellt wird. In jüngster Zeit hat *Adler*¹⁾ seine Ergebnisse veröffentlicht, die er mit der E.H.R. bei Säuglingen und Kleinkindern gefunden hat. Von 26 gesunden Säuglingen zeigten 22, also 85%, eine positive E.H.R., *Mendel-Mantoux* war bei 20 Kindern negativ und bei 6 fraglich. In keinem Falle der positiven E.H.R. war eine positive Tuberkulinreaktion zu finden. Wenn auch die Zahlen nur klein sind, so sind sie doch für die Beurteilung der E.H.R. sehr wertvoll, weil nach allgemeiner Ansicht ja Säuglinge, die, klinisch frei von Tuberkulose, auf Tuberkulin nicht reagieren, als sicher nicht tuberkulös gelten. Wenn nun solche Säuglinge trotzdem eine positive E.H.R. aufweisen, so ist es völlig ausgeschlossen, daß diese Reaktion spezifischer Art ist.

Zusammenfassung.

Das Vorkommen spezifischer Giftstoffe im Urin kann nach den Versuchen *Maraglianos* und *Marmoreks* zwar nicht geleugnet werden, daß diese Giftstoffe aber in derartiger Regelmäßigkeit auftreten, daß man sie im Sinne *Wildbolzs* verwenden könnte, davon kann keine Rede sein. Die Eigenharnreaktion ist demnach als diagnostisches Hilfsmittel zur Feststellung der Lungentuberkulose abzulehnen.

¹⁾ Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 4.