

VI.

Aus der Königl. Psychiatrischen und Nervenklinik zu Kiel
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Siemerling).

Ueber den Wert der Luetinreaktion in differential- diagnostischer Beziehung.

Von

Privatdozent Dr. **Hans König**, Bonn,
früher Assistenzarzt der Klinik.

Die im Nachfolgenden niedergelegten Ergebnisse stellen das Resultat von einer Reihe von Untersuchungen dar, die ich vor bald zwei Jahren in der Psychiatrischen und Nervenklinik zu Kiel angestellt habe, zu deren Veröffentlichung ich jedoch bisher aus äusseren Gründen nicht kam. Die seit dem Abschluss meiner Untersuchungen verflossene Zeit hat mit Ausnahme der Mitteilungen von Kafka¹⁾ keine dies Gebiet berührenden wesentlichen Erörterungen gebracht, so dass es mir bei der zweifellos der Reaktion innenwohnenden, theoretisch interessanten und praktisch wichtigen Bedeutung, angebracht erscheint, die von mir gefundenen Ergebnisse, obwohl sie vorwiegend negativer Natur sind, mitzuteilen, da anzunehmen ist, dass unsere Fachwissenschaft sich, sobald wieder Zeit zum Atemschöpfen gekommen ist, mit diesem Thema beschäftigen wird.

Bevor ich auf die bisherigen Mitteilungen und die direkten Beobachtungen eingehe, will ich nur kurz die Technik der Injektion streifen, die sehr einfach ist, aber natürlich streng aseptisch erfolgen muss. Der einzige Punkt, der wichtig ist und der genau beachtet werden muss, ist, dass die Injektion der Flüssigkeitsmenge, die ja ausserordentlich gering ist, tatsächlich intradermal erfolgt und nicht subkutan, da sonst keinerlei Reaktion zu erwarten ist. Wie ich mich durch eine Reihe von Kontrollversuchen überzeugt habe, war nämlich bei Fällen, in denen die intrakutane Injektion eine deutlich positive Reaktion ergab, die sub-

1) Psych. Neurolog. Wochenschr. 1913/14. Nr. 32. — Berliner klin. Wochenschr. 1915. Nr. 1.

kutane Zuführung derselben Menge ohne jeden Erfolg. Man erkennt die richtige Ausführung der Injektion untrügbar an einem eigenartig weisslichen Bläschen, das sich an der Spitze der eingeführten Nadel beim Eintritt des ersten Tropfens bildet, und bei der weiteren Zuführung entsprechend grösser wird. Tritt ein solches Bläschen nicht auf, so ist man mit der Nadel zu tief geraten.

Was die Form der Reaktion anbelangt, so habe ich im Gegensatz zu Nanu-Muscel, Alexandresku-Derska und Friedmann¹⁾ keine Fälle gesehen, in denen eine an der Injektionsstelle aus dem anfangs bestehenden Bläschen sich bildende Papel mit rötlichem Ring nach 4 bis 5 Tagen verschwunden wäre. Ist eine Papel aufgetreten, so war sie meist schon nach 24 Stunden vorhanden und verschwand erst nach acht Tagen und darüber. Ich habe mich für berechtigt gehalten, diese Fälle als positive Reaktion anzusehen, da im Gegensatz hierzu in allen anderen Fällen, speziell auch allen nicht luetischen, keine derartige Papelbildung sich zeigte, sondern nach etwa 48 Stunden von der Injektionsstelle ausser einer ganz geringen Indurierung und weiterer geringer Pigmentierung nichts mehr zu sehen war. Auf Grund dieser Tatsache, die ich an zahlreichen Kranken feststellen konnte, glaube ich, dass man von der Bezeichnung als zweifelhafte Form, wie die vorgenannten Autoren sie gebrauchen, absehen muss, und die Fälle, in denen es überhaupt zur Papelbildung kommt, als positive bezeichnen kann.

An dieser Stelle möchte ich auch noch zu der von Kafka²⁾ u. a. über dieses Thema in ihren Publikationen nach dem Muster der Wassermann'schen Reaktion angeführten Abstufung der Quantität der Reaktion einiges bemerken. Es besteht zweifellos in verschiedenen Fällen eine mehr oder minder starke Ausbildung des Reaktionsherdes, doch erscheint es mir zweifelhaft, ob man gut daran tut, schon heute, wo wir über die nähere Bedeutung des ganzen Zustandekommens dieser Erscheinungen noch nichts Genaues wissen, schematische Abstufungen machen zu wollen. Es ist ja fraglich, ob diese Unterschiede in dem jeweiligen Krankheitszustand begründet sind, oder von einer von dieser unabhängigen individuellen Veranlagung, oder ob sogar unter Umständen nicht die Reaktionsstärke auch davon abhängig ist, in welcher Tiefe der intrakutane Einstich gemacht worden ist. Aus diesen Erwägungen heraus, sowie in der Ueberlegung, dass es sich doch für uns nur darum handeln kann, festzustellen, ob überhaupt der luetisch erkrankte Organismus in irgend einer bestimmten Form auf die Einverleibung des Luetins reagiert,

1) Münchener med. Wochenschr. 1914. S. 1271.

2) l. c.

erschiene es mir besser, von dem Versuch, quantitative Unterschiede zu machen, abzusehen und sich mit der einfachen Feststellung zu begnügen, ob eine derartige Reaktion in mehr oder minder charakteristischer Form zutage tritt oder nicht. Ich habe infolgedessen auch von einer Einteilung der Reaktionen ihrer Intensität nach grundsätzlich abgesehen.

In den meisten Fällen mit positiver Reaktion bleibt es jedoch nicht bei der Papelbildung, sondern es entwickelt sich aus ihr meist nach 4—5 Tagen eine Pustel, welche nach weiteren 4—5 Tagen unter Hinterlassung einer kleinen Narbe, ähnlich einer Impfnarbe, ausheilt. Charakteristisch für die positiven Reaktionen erscheint mir auch ein blassroter, oft über 4 cm im Durchmesser betragender Hof um die eigentliche oft bläulich rote Schwellung, den ich auch bei den gleich zu erwähnenden Kontrollinjektionen niemals zu beobachten Gelegenheit hatte. Die sogenannte torpide Form der Reaktion, die sich äusserlich von der sofort auftretenden nicht unterscheidet, habe ich nur ein einziges Mal gesehen, und zwar bei einem Fall von spinaler Lues, bei dem erst nach 14 Tagen die ausgesprochen pustulöse Form der Reaktion äusserst intensiv auftrat. In einer Reihe von Fällen habe ich am andern Arm gleichzeitig Kontrollinjektionen gemacht, und zwar mit steriler Bouillon und steriler Agar-Agar. (An einer ausgedehnteren Fortsetzung der Versuche speziell mit Rücksicht auf Kontrollinjektionen mit verschiedenem Material haben mich äussere Gründe verhindert.) Bei keiner der angestellten Kontrollen habe ich Erscheinungen gesehen, die der positiven Luetinreaktion gleich oder auch nur ähnlich waren. Die Injektionen mit steriler Bouillon haben keine wie immer gearteten Veränderungen hervorgerufen. Nach den Injektionen mit Agar-Agar trat wohl eine leichte, der zugeführten Menge entsprechende Schwellung mit geringer Röte auf, die aber nach ganz kurzer Zeit, etwa nach 2 bis 3 Tagen, wieder verschwand. Niemals kam es zur Bildung einer regelrechten Papel, geschweige denn zur Pustelbildung. Soweit sich also bei den beschränkten Kontrollversuchen ein Schluss ziehen lässt — bei den Nicht-Luetikern waren die Erscheinungen der Kontrollinjektionen mit Agar-Agar dieselben wie bei den Luetikern —, scheint mir die Annahme von Boas und Detleysen¹⁾, dass es sich um eine geänderte Empfindlichkeit in der Haut der Syphilitiker handle, nicht berechtigt, sondern möchte ich mich der Ansicht von Bruck²⁾ anschliessen, dass die Reaktion jedenfalls im innigsten Zusammenhang mit der Lues stehe.

1) Archiv f. Dermat. 1913. Bd. 116. H. 3.

2) Vers. deutscher Naturforscher und Aerzte. Wien, Sept. 1913.

[Fagioli und Fisichella¹⁾ sprechen von anaphylaktischer Reaktion.] Auch die oben erwähnten Autoren Nanu-Muscel²⁾ usw. haben bei ihren Kontrollinjektionen mit steriler Bouillon und anticholerischem Vakzin keine Reaktion der Haut bemerkt, während Burnier³⁾ mit Staphylokokkenvakzin die gleiche Reaktion wie mit Luetin erzielt haben will.

Nicht unerwähnt möchte ich noch lassen, dass ich ebensowenig wie die anderen Autoren irgend eine störende oder unangenehme Begleiterscheinung gesehen habe, ausser geringer vereinzelter Schmerhaftigkeit, Temperaturstörungen sind überhaupt nicht vorgekommen. Eine Veränderung in dem Verhalten der Reaktion bei wiederholter Vornahme der Injektion konnte ich nicht feststellen. Die bei dem ersten Versuch positiv reagierenden Fälle zeigten bei einer Wiederholung dasselbe Verhalten, während negative Resultate ebenfalls wiederkehrten. Mehr als zwei Injektionen habe ich in keinem Fall ausgeführt. Der zweifellos sehr interessanten und für die Beurteilung des Ganzen auch sehr wichtigen Frage, ob die Reaktion durch Behandlung, speziell durch energetische Salvansanbehandlung eine Veränderung erfährt, konnte ich leider nicht nachgehen, da, wie schon erwähnt, meine Versuche vorzeitig abgebrochen werden mussten⁴⁾.

Das Material, das mir zu den Untersuchungen zur Verfügung stand, bestand aus 100 Fällen, von denen 75 ätiologisch auf Lues zurückzuführen waren, ferner 10 andersartige organische Nervenerkrankungen und schliesslich 15 Fälle von funktionellen Psychosen, bzw. chronischem Alkoholismus, bei denen kein Anhaltspunkt für eine syphilitische Erkrankung bestand, die ich vorwiegend zum Zweck der Kontrolle wählte. Einen Ueberblick über die Art des Materials und die Ergebnisse der Reaktion bei den einzelnen Krankheitsformen gibt am besten die nebenstehende Tabelle.

Wie sich aus dieser Tabelle ergibt, haben also die organischen Nervenerkrankungen nicht luetischen Ursprungs ausnahmslos eine negative Reaktion gezeigt, während unter den funktionellen Erkrankungen sich ein Fall — es handelte sich um eine chronische Alkoholhalluzinose — findet, der eine ausgesprochen positive Reaktion gezeigt hat. Wenn sich bei demselben anamnestisch auch kein Anhaltspunkt für das Be-

1) Berliner klin. Wochenschr. 50. Jahrg. S. 1811.

2) l. c.

3) Ann. des maladies vénériennes. Januar 1914.

4) Kafka will gefunden haben, dass sich die Luetinreaktion durch Salvansanbehandlung bei allen Luetikern hervorrufen bzw. verstärken lässt, nur nicht bei den Paralysen.

Tabelle 1.

Zahl und Art der Fälle	Luetin +	Luetin -	Summe
I. Erkrankungen auf luetischer Basis.			
1. Latente Lues	—	4	4
2. Hereditäre Lues	1 (25 pCt.)	3	4
3. Paralyse (darunter eine juvenile hereditäre)	21 (42,8 pCt.)	28	49
4. Tabes dorsalis	2 (66 $\frac{2}{3}$ pCt.)	1	3
5. Taboparalyse	2 (40 pCt.)	3	5
6. Lues cerebrospinalis	7 (70 pCt.)	3	10
	33 (44 pCt.)	42	75
II. Nicht luetische organische Nerven-erkrankungen.			
1. Zerebrale Kinderlähmung . . .	—	3	3
2. Arteriosklerose	—	2	2
3. Karzinommetastasen im Rücken-mark	—	1	1
4. Myelitis	—	1	1
5. Multiple Sklerose	—	3	3
	—	10	10
III. Funktionelle Nervenerkrankungen und chronischer Alkoholismus . . .	1	14	15
Summe	34 (34 pCt.)	66	100

stehen einer früheren Lues hatte finden lassen, worauf ich bei der Auswahl der Fälle Gewicht gelegt hatte, so liess es sich doch nicht von der Hand weisen, dass der Betreffende sich früher doch einmal luetisch infiziert hatte, dass es sich also um einen Fall einer latenten Lues gehandelt hat. Eine Stütze findet diese Annahme in dem Ausfall der daraufhin vorgenommenen Wassermann'schen Reaktion, die ebenfalls positiv war, so dass in diesem Fall das Ergebnis der beiden Reaktionen identisch war, was nicht immer der Fall zu sein pflegt, worauf ich weiter unten noch eingehen werde.

Zur statistischen Betrachtung eignen sich ja nur die Fälle mit sicher luetischer Erkrankung, also primäre, sekundäre und tertiäre Lues, sowie Fälle von Parasyphilis. Naturgemäß ist in meinem Material hauptsächlich die letzte Gruppe vertreten, deren Beziehung zu der in Frage stehenden Reaktion uns ja auch am meisten interessiert. Fasst man nun diese sicher luetischen Fälle alle in eine Gruppe zusammen und überblickt das prozentuale Verhältnis an positiven und negativen Reaktionen, so findet man zwischen den vorliegenden Angaben erheb-

liche Differenzen, die sich aber zum Teil unschwer aus der verschiedenartigen Zusammensetzung der Versuchsfälle erklären lassen. Noguchi¹⁾ hat die Resultate von 50 Autoren zusammengestellt und hat dabei etwa 62 pCt. positiver Reaktionen gefunden, während eine Zusammenstellung der wiederholt erwähnten rumänischen Autoren²⁾ einen Durchschnitt von 56 pCt. positiver Reaktionen ergeben hat, diese selbst 68 pCt., Kafka³⁾ 57 pCt. und ich selbst nur etwa 44 pCt. gefunden habe.

Im Einzelnen ergeben sich dann nachfolgende Prozentzahlen. Während von den früheren Autoren bei der latenten Lues 65 pCt. positiver Reaktion gefunden wurden und Kafka³⁾ einmal 44 und einmal 62 pCt. angibt, habe ich eigentlich nur in einem Fall, dem bereits von mir erwähnten, ein positives Ergebnis gehabt, was aber vielleicht auf Rechnung der geringen Zahl derartiger Fälle, die mir zur Verfügung standen, zu setzen ist. Erhebliche Differenzen ergeben sich auch bei der hereditären Lues, bei der ich in 25 pCt. derartiger Fälle positive Reaktionen gefunden habe, während in der Sammelstatistik 71 pCt. angegeben werden. Wie wenig mit solchen statistischen Ergebnissen an einem relativ sehr kleinen Material anzufangen ist, beweisen aufs beste die Zahlen von Kafka³⁾, der in seiner ersten Publikation für diese Form der Lues nur 9 pCt. positiver Reaktionen gefunden hat, während er in seiner zweiten auf 72 pCt. gestiegen ist.

Die für uns wichtigsten und interessantesten Fälle sind die mit Paralyse, Tabes bzw. Taboparalyse und Lues cerebrospinalis. Aber auch hier finden sich, soweit ein Vergleich der Prozentzahlen möglich ist, noch erhebliche Differenzen. Während nämlich die Sammelstatistik für Tabes 47 pCt. positive Luetinreaktionen aufführt, und die genannten Autoren sogar nur 20 pCt. angeben, habe ich 66 pCt. gefunden, und Kafka³⁾ sogar 100 pCt., allerdings beide bei der ausserordentlich beschränkten Anzahl von 3 bzw. 4 Fällen. Für Paralyse ist auch der von mir gefundene Prozentsatz von 43, bzw. 40 pCt. bei Taboparalyse, geringer als der von 60 pCt. (52 pCt.) von Kafka. Den höchsten Prozentsatz fand ich bei den Fällen von Lues cerebrospinalis mit 70 pCt., der aber noch zurückbleibt hinter den von Kafka³⁾ angegebenen 73 pCt. (99 pCt.) und den von 78 bzw. 89 pCt. der vorerwähnten Statistiken für tertiäre Lues, in denen diese Fälle inbegriffen zu sein scheinen. Im ganzen geht aus dieser Zusammenstellung hervor, die zur weiteren Klärstellung hier in Form einer Tabelle zusammengefasst werden soll, dass

1) New York med. journ. 1914. Bd. 100. Nr. 8.

2) l. c.

3) l. c.

die einzige Uebereinstimmung in fast allen statistischen Betrachtungen sich bei der Lues cerebrospinalis findet, indem bei ihr von allen Autoren, mit Ausnahme von Noguchi¹⁾, die höchsten Prozentzahlen positiver Reaktion gefunden worden sind. Den grössten Prozentsatz positiver Reaktionen bei Paralyse fand Benedek²⁾ mit 80,6 pCt.

Tabelle 2.

	Sammelstatistik pCt.	Rumän. Autoren pCt.	Noguchi pCt.	Kafka pCt.	Benedek pCt.	König pCt.
Paralyse . .	50	45	62	60 (52)*	80,6	43
Tabes	47	20	60	100	—	66
Lues cerebro- spinalis . .	78	89	50	75 (90)	—	70
	58	51	57	78 (80,7)	—	59

*) Die Prozentangaben aus dieses Autors zweiter Publikation.

Ausser der vorerwähnten Uebereinstimmung bei der Lues cerebrospinalis finden wir auch mit Ausnahme der hohen Prozentzahl von 78 (80,7) von Kafka³⁾, die sich aber aus den 100 pCt. der positiven Tabesfälle erklären lässt, eine ungefähre Uebereinstimmung in der Durchschnittszahl der positiven Reaktionen, die mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit darauf schliessen lässt, dass sich die tatsächlichen Verhältnisse ungefähr in dieser Grenze bewegen werden. Als einzigt tatsächlich Gewisses aus dieser Zusammenstellung ergibt sich, dass, wie schon erwähnt, die Lues cerebrospinalis die höchste Prozentzahl an positiven Reaktionen bietet, dass man also mit einer gewissen Vorsicht in einem zweifelhaften Fall den positiven Ausfall für die Diagnose Lues cerebrospinalis und gegen Paralyse verwenden kann. Von einer Verwirklichung der Hoffnung, dass wir in dieser Reaktion ein sicheres differentialdiagnostisches Merkmal haben werden, wie es Economo⁴⁾ und Benedek²⁾ glauben, sind wir leider noch weit entfernt.

Mit einigen Worten muss hier noch der schon angedeuteten Beziehungen zwischen dem Ausfall der Wassermann'schen Seroreaktion

1) Münchener med. Wochenschr. 1911. Nr. 45. — Journ. of exper. med. Bv. M. Nr. 6.

2) Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 37.

3) l. c.

4) Wiener med. Wochenschr. 1913. Nr. 34.

und der Luetinreaktion gedacht werden. Ich konnte in einer Reihe von Fällen die Ergebnisse der beiden Untersuchungsmethoden miteinander vergleichen und habe ebenso wie die anderen Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben, gefunden, dass durchaus nicht immer das Resultat der beiden Reaktionen identisch ist. Das Material ist noch zu gering, die Untersuchungen noch zu wenig ausgedehnt, um aus den Ergebnissen einen einigermassen sicheren Schluss ziehen zu können, bei welchen Formen sich die beiden Reaktionen decken, bei welchen die eine positiv und die andere negativ ist. Man wird also keinesfalls die eine durch die andere ersetzen können, und wird höchstens sagen können, dass der positive Ausfall der einen beweisend für das Vorhandensein einer luetischen Erkrankung ist, wenn auch die andere Reaktion negativ ausfällt. Man hätte dann in der Luetinreaktion gewissermassen eine Ergänzung der Wassermann'schen, von der wir ja schon längst wissen, dass nur der positive Ausfall beweisend ist. Ueber das Verhältnis der beiden Reaktionen bei den verschiedenen Krankheitsformen orientiert die nachfolgende Tabelle.

Tabelle 3.

Diagnose	Zahl	Wassermann + Luetin +	Wassermann -- Luetin +	Wassermann + Luetin --
Paralyse . . .	49	19	2	28
Lues cerebrospinalis . . .	10	2	5	3
Taboparalyse . .	5	2	—	3
Tabes . . .	3	2	—	1
Lues latens . .	4	1	—	3
Lues hereditaria .	4	1	—	3

Zu ähnlichen Resultaten kommen auch Marie und Broughton-Alcok¹⁾.

Daraus ergibt sich, dass sich auch auf Grund dieser Zusammenstellung ein grösserer Zusammenhang zwischen der Luetinreaktion und der Lues cerebrospinalis annehmen lässt, was mit den vorhergehenden Erörterungen übereinstimmt. Mit dieser augenscheinlichen engeren Beziehung der Lues cerebrospinalis zur Luetinreaktion tritt diese Erkrankung gewissermassen in Parallel zur tertären Lues, bei der nach zahlreichen Autoren, so nach Kaliski²⁾ und Hanes³⁾ der grösste Prozentsatz positiver Reaktionen vorkommen

1) Bull. de la soc. clin. de méd. mentale. 1913. Vol. 6. p. 339.

2) New York med. journ. 1913. Vol. 98. Nr. 1.

3) Amer. journ. med. sciences. Philadelphia 1915. Vol. 150. Nr. 5.

soll, und in einen Gegensatz zur Paralyse, was in Hinblick auf die prinzipielle Frage der Berührungspunkte bzw. Unterschiede dieser beiden Erkrankungen zweifellos interessant ist.

Worauf es zurückzuführen ist, dass die Wassermann'sche Reaktion nicht in allen Fällen mit der Luetinreaktion sich deckt, lässt sich heute noch nicht entscheiden. Noguchi¹⁾ selbst, der auch dieser Frage seine Aufmerksamkeit zugewandt hat, ist der Anschauung, dass die Wassermann'sche Reaktion für Frühfälle charakteristisch ist, die Luetinreaktion für Spätfälle, und meint, dass jede der beiden Reaktionen sich eben auf verschiedene Krankheitszustände des syphilitischen Organismus beziehe. Es wäre nach dieser Auffassung auch verständlich und erklärlich, dass sich eben eine Reihe von Fällen in dem Stadium befinden, in dem die Wassermann'sche Reaktion noch und die Luetinreaktion schon positiv ausfällt.

Wir sehen also, dass die Luetinreaktion uns wohl den Blick auf eine Reihe interessanter Probleme eröffnet, dass dieselbe jedoch heute sich zu einer praktischen Verwertung noch nicht eignet. Es wird später noch an der Hand von grösserem Material und genaueren, auch pathologisch-anatomischen Untersuchungen festzustellen sein, wie wir uns das Zustandekommen der Reaktion theoretisch erklären können und ob bzw. wie wir sie praktisch verwerten können.

Zum Schluss möchte ich nicht verabsäumen, auch an dieser Stelle meinem hochverehrten früheren Chef, Herru Geheimrat Siemerling, für die Ueberlassung des Materials und das der Arbeit entgegengebrachte Interesse aufrichtigst zu danken.

1) l. c.