

Om de lokala tuberkul inreaktionerna. : (Föredrag i Svenska läkaresällskapet...

Josefson, Arnold Robert,

46 C e Br.



National Library
of Sweden

JOSEFSON

SÄRTRYCK UR HYGIEA 1908.

Kungl. biblioteket



0 0000 000097367

Med.
Tuberk.
(Pr.)

Från Stockholms stads Upplysnings- och Understöds-
byrå för tuberkulossjuka.

Om de lokala tuberkulinreaktionerna.

Af Arnold Josefson.

(Föredrag i Svenska Läkaresällskapet den 12 november 1907.)

Huruvida vi en gång skola kunna segra i kampen mot tuberkulosen, beror i ej oväsentlig mån på vår förmåga att tidigt diagnostisera sjukdomen. De senare årens forskning har också sökt att på olika vägar skaffa oss nya och tillförlitligare metoder än dem, vi hittills ägt, särskildt då med tanke på den tidigare diagnosen af lungtuberkulos.

Det torde icke vara för mycket sagdt, om vi beteckna ställandet af en tidig diagnos på lungtuberkulos som en af diagnostikens allra svåraste uppgifter. Hvarken användning af Röntgenstrålar eller tuberkulin har hittills kunnat anses enbart fälla utslaget, då det gällt en tidig diagnos. Krönig¹⁾ betecknar i ett nyligen utkommet arbete de diagnoser, hvilka ställas enbart på grund af tuberkulininjektioner och Röntgenologisk undersökning såsom »kliniska missfall» och Bandelier och Roepke göra i sitt i dagarna utkomna arbete: Lehrbuch der spezifischen Diagnostik und Therapie der Tuberkulose (s. 25) ett mycket beaktansvärdt uttalande i frågan: »die Tuberculindiagnostik ist ein und zwar das *letzte* diagnostische Hilfsmittel». Icke heller Arloing Courmont's serumreaktion tyckes kunna gifva oss det afgörande stöd vi i vissa osäkra, tidiga fall behöfva

¹⁾ Krönig, Med. Klinik 1907, s. 1189.

för vår diagnos. Mérieux¹⁾ som det först syntes ingenjösa idé att medelst insprutning på tuberkuliserade marsvin af blodserum, urin eller exsudat från tuberkulösa människor framkalla en temperaturstegring, liknande den efter en tuberkulininjektion, höll icke, hvad den lofvade. Brion²⁾ i Strassburg utförde nämligen en kontrollundersökning, hvilken resulterade i följande uttalande: »Die beschriebene Methode lässt sich also unseres Erachtens nicht für diagnostische Untersuchungen verwenden.»

Hvad vi framför allt behöfva, är en undersökningsmetod, lika objektivt bevisande som bacillfyndet. Äro baciller påvisade, betecknar jag icke fallet längre som tidigt i diagnostisk mening. Nej, i dessa massor af fall, fria från både hosta och expektorat, hvilka på grund af en lätt dämpning, ett orent andningsljud, en lätt temperaturstegring i förening med anamnesticke uppgifter, tydande på möjligen förefintlig tuberkulos, betraktas som tidiga tuberkulosfall, i dessa är det som en fullt objektiv, bevisande metod ännu saknas.

Kunna vi männe nu antaga att de s. k. lokala tuberkulinreaktionerna, hvilka sett dagen under det gångna året, skola härvidlag lämna oss den nödiga hjälpen?

Låtom oss då först granska de erfarenhetsrön, som de olika forskarna redan framlagt i litteraturen. Ehuru min egen erfarenhet ju ännu icke hunnit växa fram ur ett större antal egna fall, torde jag dock hafva skäl att belysa särskildt konjunktivalreaktionen på grund af, hvad jag redan iakttagit.

De lokala tuberkulinreaktionerna äro: 1) den *kutana* (v. Pirquet) 2) *konjunktival-* (ophtalmo- eller oculo)-reaktionen (Wolff-Eisner, Calmette) 3) den *perkutana* (Morro och Doganoff, Lignières och Berger³⁾).

v. Pirquet uttalar i slutet af sitt arbete: *Klinische Studien über Vakzination und vakzinale Allergie 1907,*

¹⁾ Mérieux, Lyon méd. Mars 1904 (ref. af mig i Hygiea 1906, s. 474).

²⁾ Brion, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd 82, 1905, s. 603.

³⁾ Lignières och Berger vilja kalla den perkutana för *cuti-réaction* och v. Pirquets kutana för *dermi-reaction*.

s. 189: »Die Allergie in Form der auf kutaner Einimpfung folgenden Frühreaktion ist als Diagnostikum bei Vakzine, Variola, Tuberkulose und wahrscheinlich auch bei einer Reihe anderer Infektionskrankheiten zu verwerten». Med allergi betecknar han den föränderlighet, som uppträder i reaktionen vid en förnyad ympning (vakzinale Frühreaktion beim »immunen» Organismus), en föränderlighet, hvilken visserligen varit känd förr (vid vaccination) men sedermera råkat i glömska. I maj månad i år redogjorde v. P. för den kutana tuberkulinreaktionen i Berlins medicinska sällskap och för närvarande föreligga redan 4 uppsatser^{1—4)} af honom i samma fråga, bland hvilka särskildt den sista, omfattande 100 sektionsfall, förtjänar ett särskildt beaktande. I diskussionen efter v. Pirquets första meddelande påminde Wolff-Eisner om, att han med tanke på den konjunktivala diagnostiska reaktionen vid höfeber (se därom i hans förträffliga arbete *das Heufieber, sein Wesen und seine Behandlung* 1906) drypit in en droppe tuberkulin ($1/10$) hos tuberkulösa djur⁵⁾ och på så sätt framkallat conjunctivit och chemosis. Calmette⁶⁾ lyckades att genom indrypning af glycerinfrött tuberkulin i ögat ($1/100$) hos tuberkulösa människor framkalla den s. k. ophtalmoreaktionen. Jag använde till en början detta namn, men använder numera den riktigare beteckningen konjunktivalreaktionen.

Morro och Doganoff⁷⁾ framkallade genom att gnida huden med tuberkulin-lanolin »karakteristiska hudreaktioner» hos tuberkulösa men ej hos friska och Lignières, Berger⁸⁾ redogjorde för några dagar sedan för sin perkutana reaktion, framkallad genom ingnidning af tuberkulin (eller döda tuberkelbaciller) i nyrakad hud, och beteckna den sålunda uppkomna lokalreaktionen för karakteristisk.

Alla nämnda 3 lokala tuberkulinreaktioner hafva nu

^{1—4)} v. Pirquet, Berl. klin. Wochenschr. 1907, s. 644 och 699; Wien. med. Wochenschr. 1907, s. 1369 (ref. i Hygiea 1908, s. 71); Med. Klinik 1907, s. 1197; Wien. klin. Wochenschr. 1907, s. 1123.

⁵⁾ Att det var djur framgår ej af originalet; denna uppgift har jag hämtat från annat håll.

⁶⁾ Calmette, Bull. med. 1907, s. 574 och 689.

⁷⁾ Morro, Doganoff, Wien. klin. Wochenschr. 1907, s. 933.

⁸⁾ I ref. Bull. méd. 1907, s. 953.

det gemensamma företrädet framför den hittills använda subkutana tuberkulinapplikationen, att de 1) kunna utföras äfven på febrila patienter 2) mycket väl lämpa sig i poliklinisk och vanlig praxis 3) ej inverka menligt på allmänstillståndet (4) förutsätta mindre omständigheter).

Både den kutana och konjunktivalreaktionen äro redan utförda i tusentals fall i olika delar af världen; i vissa afseenden kunna vi väl också kanske anse vidare kontrollförsök öfverflödiga. Tekniken för reaktionernas framkallande är synnerligen enkel. Efter rengöring af underarmen med eter applicerar v. Pirquet numera dels en droppe af en blandning af 1 del 5 % karbolglycerin och 2 delar fysiologisk NaCl-lösning dels å annat ställe 2 droppar af samma lösning, till hvilken satts 1 del Kochs Alt-tuberkulin (d. v. s. 1 : 4 = 25 %-lösning, men ibland använder han äfven eller endast 10 %). Med en särskild apparat (Drehpincette)¹⁾, hvilken jag skulle vilja rekommendera vid vaccination, afskrapas de ytliga delarna af dermis. (Fransmännen använda lancett och rekommendera framkallandet af en lätt blödnings). Hos tuberkulösa uppstår nu på platsen för tuberkulinets (jag betecknar detta hädanefter med bokstäfverna Tln) applikation en liten 5—20 mm. stor papel, först ljus, sedan mörkt röd vanligen inom första dagen, men i »torpida» fall äfven senare. Inom 1 vecka har den bleknat af och försvunnit. Endast 3 gånger (700 ympningar) uppstod temperaturstegring. Reaktionen är nästan konstant hos vuxna (»detta bör ej förvåna oss, som veta, att i städerna större delen af människorna en gång varit tuberkulosinfekterade», v. Pirquet) och uppträder i nästan alla fall af klinisk tuberkulos hos barn (negativ i fall af miliar- och meningealtuberkulos). Af 109 dibarn gäfvo 2 positiv reaktion (v. Pirquet); det ena visade tuberkulösa förändringar post mortem. Sedan v. P. ympat mer än 1,000 fall nämner han, att i några fall uppstått blåsbildning; kroniska sår hafva dock aldrig bildats. Han har varierat Tln styrka och funnit efflorescensens tvärdiameter »ungefär proportionell till kubikroten ur förtunningskoefficienten». Han betonar

¹⁾ Säljes i Mediz. Waarenhaus, Berlin för 5 M. 50.

vidare, att reaktionens intensitet regelbundet aftager, ju närmare exitus förestår. På grund af sina undersökningar vid sektioner säger han, att en positiv reaktion alltid tyder på en tuberkulös förändring men intet säger om dess utbredning. Negativt utslag vid kutan ympning betyder i allmänhet frånvaro af tuberkulos, men äfven under det sista stadiet vid dödlig tuberkulos få vi ingen reaktion. (I 2 fall af tbc kunde reaktionens uteblifvande ej förklaras). Metodens användning är framför allt värdefull på barn under 2 år.¹⁾

Principiellt, säger v. Pirquet, kunna vi ej vänta oss mera af ympningen än af injektionen; den förra är blott en väsentligt bekvämare och ofarligare metod. Vallée, hvilken föreslog namnet kuti-reaktion, pröfvade metoden på djur^{1—3)} likasom ock olika faktorerers inverkan på den samma. Hans material utgjordes af 20 tuberkulösa kalfvar och getter och en serie af med tbc infekterade kaniner. Han betecknar reaktionen som fullt användbar äfven på djur. Af en annan mening är emellertid Arloing.^{1—3)} Han ympade först 19 tuberkulösa och 9 friska djur med outspädt Tln (Inst. Pasteur). Efter 24—48 timmar uppstod lätt rodnad och förtjockning hos såväl friska som sjuka djur. »Det var absolut omöjligt att skilja friska från sjuka djur.» Arloing gjorde nu om försöket med enbart glycerin och erhöll då »ej mindre konstant och ej mera passager» reaktion (lätt förtjockning och varierande rodnad) än vid ympning med Tln. »Je n'ai donc pas pu constater nettement l'existence d'une réaction cutanée par la tuberculine chez les animaux tuberculeux, réaction semblant spécifique, et pouvant aider au diagnostic». ¹⁾ A. använde olika sorts tuberkulin och sökte äfven ehuru förgäives — i en viss analogi för öfrigt med Mérieux, om hvilken jag ofvan talat — att medelst blodserum från tuberkulösa människor framkalla kutan reaktion hos de tuberkulösa djuren. På grund däraf, att nu Vallée³⁾ i sin polemik mot Arloing

¹⁾ Hos barn under 4 månader iakttog v. P. aldrig reaktion.

^{1—3)} Vallée Bull. méd. 1907, s. 539, 575, 647.

^{1—3)} Arloing Bull. méd. 1907, s. 595, 618, 753.

med rätta framhållit, att deras försök ej vore kommensurabla, alldenstund A. använt laboratorieinfekterade, V. däremot »naturligt» infekterade djur, utlofvar Arloing³⁾ en ny experimentserie. Denna är mig veterligen icke ännu offentliggjord.

v. Pirquets kutana reaktion är, som jag redan nämnt, pröfvad på en mängd håll. Meddelanden äro lämnade af bland andra Guinard¹⁾, Burnet²⁾, Dufour^{3—4)}, Abrami och Burnet⁵⁾, Statinéano⁶⁾, hvilken äfven framkallat den hos tuberkulösa marsvin, Baginsky⁷⁾, Engel och Bauer⁸⁾, Bandler och Kreibich⁹⁾, Morro och Doganoff¹⁰⁾, M. Oppenheim¹¹⁾, Lemerre¹²⁾ m. fl. Några citat ur högen: »den duger ej hos vuxna» (Abrami, Burnet 47 fall), »man kan ej draga några slutsatser ur kutisreaktionen hos människor» (Statinéano 14 fall, hvaribland författaren själf), »vi äro öfvertygade om ett intimt samband mellan v. Pirquets reaktion och tuberkulos i allmänhet, men ej om rättigheten att af en positiv reaktion (merendels ej hos dibarn) med säkerhet sluta till tuberkulos. För undersökningar öfver tuberkulosens utbredning kan metoden ännu helt visst blifva af värde, men för de diagnostiskt svåra gränsfallen hafva vi knappt vunnit något, alldenstund den kutana reaktionen vid bedömandet tyckes skänka mindre säkerhet än den probatoriska tln-injektionen. Just hos dibarnet, där en god tln-reaktion vore värdefullast, lämnar oss den kutana ympningen i sticket» (Engel och Bauer 280 fall mellan 3 och 14 år).

Bandeler och Roepke (l. c.) säga om v. Pirquets kutana reaktion (s. 17): »Uns will scheinen, dass die »Kuti-reaktion» wenn sie bei Tuberkulösen und Nicht-tuberkulösen

¹⁾ Guinard, Bull. méd. 1907, s. 806.

²⁾ Burnet, Bull. méd. 1907, s. 596.

^{3—4)} Dufour, Bull. et mém. de la soc. méd. s. 627, 707.

⁵⁾ Abrami och Burnet, Bull. méd. 1907, s. 682.

⁶⁾ Statinéano, Bull. méd. 1907, s. 753.

⁷⁾ Baginsky, Berl. klin. Wochenschr. 1907, s. 700.

⁸⁾ Engel och Bauer, Berl. klin. Wochenschr. 1907, s. 1169.

⁹⁾ Bandler och Kreibich, Deutsch. med. Wochenschr. 1907, s. 1629.

¹⁰⁾ Morro och Doganoff, Wien. klin. Wochenschr. 1907, s. 933.

¹¹⁾ M. Oppenheim, Wien. klin. Wochenschr. 1907, s. 974.

¹²⁾ Lemerre, Bull. méd. 1907, s. 912.

auslösbar ist, eine unkonstante Erscheinung von mehr als zweifelhaftem diagnostischen Wert ist.»

Noegerrath¹⁾ (100 fall) uttalar sig så: »meiner Meinung nach sind wir nicht in der Lage auf Grund der v. Pirquets Reaktion auch nur mit einiger Sicherheit Tuberkulose auszuschliessen oder Tuberkulose anzunehmen.»

Ferraud och Lemaire²⁾ hafva utfört en intressant jämförande histologisk undersökning af hudområden, å hvilka gjorts ympning med än Tln enligt von Pirquet, än glycerin, än karbolglycerin och än difteritoxin. Jämförelsen utföll så, att de efter ympning enligt v. Pirquet uppkomna förändringarna, icke kunde påvisas i kontrollfallen (särskildt »la réaction inflammatoire à distance»).

Alldeles ofarlig tyckes nu den kutana reaktionen emellertid icke heller vara — i vissa fall nämligen. M. Oppenheim (5 fall) framhåller, att patienter med uttalade hudförändringar reagerade med utslag i typer liknande dessa, beroende detta kanske på en öfverkänslighet (Überempfindlichkeit) och Bandler och Kreibich hafva gjort samma erfarenhet. Sistnämnda författare pröfvade reaktionen i 63 fall af dermatos, däraf i 26 fall tuberkulös sådan. De exciderade hos en lupuspatient på 5:te dygnet efter en positiv kutan tln-reaktion ympstället och undersökte det histologiskt. Förändringarna betecknas såsom »nur als an Tuberkulose erinnernd» (epiteloida och jätteceller, men inga äkta tuberkler). Flyktén iakttogo de icke. Morro och Doganoff däremot iakttogo i 4 fall af 11 skrofulösa en del obehagliga biverkningar. I ett fall uppstod 2 veckor efter ympningen en rundad, brunröd infiltrerad efflorescens, som kvarstod i 3 veckor (hudtuberkulid) och i 3 fall efter 2 veckor flyktenulär conjunctivit. Författarna förneka visst icke möjligheten af en koincidens, men de inställde tills vidare ympningen hos barn med anlag för flyktén. Äfen

¹⁾ Noegerrath, Berl. kl. Wochenschr. 1907.

²⁾ Ferraud, Lemaire Presse méd. 1907, ref. i Bull. de l'inst. Pasteur 1907, s. 866.

Morro och Doganoff antaga, att skrofulösa äro öfverkänsliga för Tln. Engel och Bauer fingo i några fall efter ympning på skrofulösa barn en del utslag, liknande tuberkulider. Noegerrath¹⁾ iakttog efter kutan Tln-ympning hos en skrofulös ett scrofulodermaliknande utslag.

Kanske borde det för rättvisans skull framhållas, att v. Pirquet i sitt första meddelande framhöll, att reaktionen uppträder starkast vid bentuberkulos och skrofler.

Nagelschmidt²⁾, som likaså framhåller den olikhet, som förefinnes mellan reaktionen i frisk och sjuk (lupus) hud, kommer med ett förslag i terapeutiskt syfte, hvilket alldenstund det ju direkt framsprungit ur den kutana Tln-reaktionen här förtjänar att nämnas. Kutan Tln-ympning i tuberkulösa härdar framkallar sårbildning. I vissa fall af lupus fann N. klinisk hälsa efter kutana tln-ympningar och under förhållanden, då Finsensbehandling är omöjliggjord, rekommenderar han därför upprepade ympningar men säger tillika, att den kosmetiska effekten i så fall sällre behärskas än vid Finsensbehandlingen. Han framhåller vikten af att borttvätta öfverflödigt Tln (han fick nämligen i 3 fall lätt allmän reaktion). Jag har anfört detta för att visa, att redan med den nya metoden att applicera Tln nya uppslag kunna följa äfven i rent terapeutiskt syfte.

Jag har använt den kutana Tln-reaktionen i ett tiotal fall hufvudsakligen för att konstatera reaktionen och därvid dels använt v. Pirquets instrument, dels gjort incision med lancett. Med benäget tillstånd hoppas jag blifva i tillfälle att utföra den i större skala å individer, hvilka inom en ej alltför lång tid väntas skola dö å sjukhus i annan sjukdom än tuberkulos. Vid obduktion i fall, där inga makroskopiska förändringar tydande på tuberkulos förefinnas och där kutan reaktion uppträdt, bör histologisk undersökning och inokulation på djur företagas. Det gäller ju nämligen i främsta rummet att afgöra, om reaktionen är specifik för tuberkulos.

¹⁾ Noegerrath, Berl. klin. Wochenschr. 1907, s. 1428.

²⁾ Nagelschmidt, Deutsch. med. Wochenschr. 1907, s. 1631.

Mina 4 försök att med den tuberkulöses blodserum framkalla en kutan reaktion på honom själf hafva gifvit negativt resultat, men synes det mig på skäl, hvilka jag här förbigår icke osannolikt, att man äfven på denna väg skall kunna till sist framkalla reaktion hos öfverkänsliga individer.

Huru nu än må förhålla sig med den kutana Tln-reaktionens diagnostiska värde och därom torde kanske vara för tidigt att yttra sig — i ett afseende synas alla vara eniga. Den är oanvändbar på vuxna, och dess användande torde sålunda inskränkas till barnåldern och då till tiden före 2 års ålder. Denna stora begränsning i reaktionens användbarhet föreligger icke, så vidt jag förstår i den andra lokalreaktionen, konjunktivalreaktionen, om hvilken jag nu skall tala.

Dessförinnan vill jag emellertid tillägga, att v. Pirquet¹⁾ i ett fall fick positiv reaktion, utan att sektionen gaf vid handen makroskopiskt påvisbar tuberkulos. Med tanke på åtskilliga andra undersökningar (t. ex. Harbitz, af mig refererad i Hygiea, april 1907) måste man dock instämma i v. Pirquets reservation, alldenstund de förstora körtlarna ej undersöktes mikroskopiskt, ej heller djurförsök gjordes.

Konjunktivalreaktionen utföres numera på så sätt, att man i ögat indryper en Tln-lösning $\frac{1}{200}$ (Calmette började med $\frac{1}{100}$, en lösning, som emellertid tidigt ansågs för stark). Man kan därvid antingen betjäna sig af tyskt Tuberkulin-Test (Hoechst), hvilket försäljes i torrt tillstånd eller också franskt, hvilket tillhandahålles hos Poulenc freres i Paris antingen i torr eller flytande form. I sistnämnda fall erhålles lösningen i en tillsmält pipett; vid användningen afbrytas spetsarna och innehållet räcker sedan till 3 prof (pris 1,50 frs). Man kan sålunda utan instrument eller besvär utföra reaktionen i praxis. Calmette¹⁻²⁾ skildrar reaktionen sålunda: efter 5 (stundom 3) timmar uppträder hos de tuberkulösa tydlig kongestion i conjunctiva palpe-

¹⁻²⁾ Calmette, Bull. méd. 1907, s. 574, s. 689.

bralis. Karunkeln sväller, rodnar och får en fibrinös exsudativ beläggning. Kärlijektionen ökas och åtföljes af ökad tårsekretion. Efter 6 timmar ökas exsudatet och fibrintrådar samla sig i nedre fornix. Maximum i reaktionen inträder efter 6—10 timmar. Ingen smärta, men lätt sveda och synrubbingar på grund af exsudatet (skimmer); ej chemosis. Temperaturen påverkas ej. Symtomen försvinna efter 18 timmar hos barn, efter 24—36 hos vuxna. Hos friska ingen reaktion, men stundom efter $1\frac{1}{2}$ —3 timmar kongestion, dock intet exsudat. Calmette²⁾ omnämner att i inemot 1,000 fall konjunktivalreaktionen utförts och att observationerna därvid varit samstämmiga. Nyfödda reagera ej, men för öfrigt är den ett »säkert tecken» särskildt hos barn. Försök att framkalla reaktion i andra slemhinnor (pharynx, vagina) misslyckades. C. anser, att konjunktivalreaktionen är tillförligare än den kutana. Vallée²⁾ dröp in tuberkulin löst i fysiologiskt serum i ögat hos tuberkulösa djur. Efter 12—20 timmar uppstod lätt ptosis, tårflöde, ödem, stundom blödningar och ibland purulent exsudat. Reaktionen kvarstod i flera dygn. »La douleur et les conséquences qui peuvent en resulter feront ecarter sa recherche en medicine humaine», säger han. Guerin och Delattre (ref. i Bull. de l'inst. Pasteur 1907, s. 865) pröfvade dels Tln-injektioner, dels där-efter konjunktivalreaktionen på samma tuberkulösa nötkreatur och fann kongruens i reaktionerna. Ett djur, som förut reagerade i ögat, visade 12 timmar efter en Tln-injektion, utförd på 8:de dagen, samma tecken i ögat som efter konjunktivalreaktionen. Från åtskilliga håll kommo snart meddelanden om »oftalmoreaktionen» t. ex. »ofarlig» (Dufour et Bruslé¹⁾ 30 fall, Lépine²⁾ 24 psykiatriska fall, Leroux et Traunoy³⁾ 13 fall, Marie et Bourilhet⁴⁾ 40 psykiatriska fall, Calzolaji⁵⁾ 31 fall), »värdefull» (Letulle⁶⁾ 125 fall), »af stort värde och oskadlig» (Métraux⁷⁾ 68 fall), »ett förträffligt

¹⁾ Dufour et Bruslé, Bull. méd. 1907, s. 658.

²⁾ Lépine, Bull. méd. 1907, s. 753.

³⁾ Leroux et Traunoy, Bull. méd. 1907, s. 690.

⁴⁾ Marie et Bourilhet, Bull. méd. 1907, s. 754.

⁵⁾ Calzolaji, Bull. med. 1907, s. 762 i ref.

⁶⁾ Letulle, Bull. et mém. de la soc. méd. 1907, s. 709.

⁷⁾ Métraux, ref. i Bull. méd. 1907, s. 170.

diagnostiskt hjälpmedel för klinikern» (Mongour et P. Laude¹) 27 barn) »absolut oskadlig och hos barn ett absolut säkert ofarligt, bekvämt tillvägagångssätt för att upptäcka den mest latent tuberkulos» (Comby²⁻³) 119 barn⁴) o. s. v. Comby framhöll emellertid, att reaktionen var märkbar ännu efter 7—8 dagar samt ansåg föregående lesioner af ögat kontraindicera Tlns användning. Rimbaud⁵) (30 fall) varnar för reaktionens användning af enhvar. Andeoud⁶) (31 fall) sammanställde 611 publicerade fall och uttalade sig sålunda: »den är ofarlig. Den är ej osviktig, men af värde framför allt som adjuvans till en samvetsgrann klinisk undersökning, *hvilken den ej får ersätta* (kurs. af mig). Den kommer att blifva briljant för en tidig diagnos». Andeoud fann i motsats till andra observatörer en lätt temperaturstegring (0,2—0,8° hos tuberkulösa, 0,1—0,3 eller mera hos friska). Utom i Frankrike och Schweitz är reaktionen emellertid äfven pröfvad i Tyskland och England. Citron⁷) har använt glycerinhaltigt Tln i 90 fall. Hans uttalande lyder: »die Ophtalmoreaktion ist in hohem Maasse geeignet, ein Hilfsmittel für die Diagnostik des praktischen Arztes zu werden . . . Ein positiver Ausfall spricht entschieden für Tuberkulose, ein negativer entscheidet nicht gegen Tuberkulose». Eppeinstein⁸) undersökte 226 fall och betecknar reaktionen som en för den praktiserande läkaren användbar metod. 2 gånger uppstodo flykten hos tuberkulösa barn och 1 gång en lätt keratit. Hos en gosse med lichen scrofulosorum uppstod en långvarig flyktenliknande inflammation. Han framhåller emellertid möjligheten af en koincidens. Eppeinstein använde Alltin Hoechst.

Mantoux⁹), som slutligen pröfvat reaktionen på 200

¹) Mongour et P. Laude, Bull. méd. 1907, s. 785.

²⁻³) Comby, Bull. et mém. de la soc. méd. 1907, s. 768 och Bull. méd. 1907, s. 658 och 690.

⁴) Comby föreslog användningen af lösningen $\frac{1}{200}$.

⁵) Rimbaud, Bull. méd. 1907, s. 804.

⁶) Andeoud, Rev. méd. de la Suisse rom. 1907, s. 790.

⁷) Citron, Berl. klin. Wochenschr. 1907, s. 1052.

⁸) Eppeinstein, Med. Klinik 1907.

⁹) Mantoux, Bull. méd. 1907, s. 931.

friska barn i åldern mellan 2 och 16 år, framhåller inkongruensen mellan reaktionen och de positiva fynden samt uppmanar till en tolkning med reservation. Bings¹⁾ uttalande att »icke fortsätta med reaktionen» synes mig förhastadt och icke tillräckligt motiveradt.

Äfven oftalmologerna, för hvilka kanske först och främst konjunktivalreaktionen måste synas motbjudande, hafva till sist pröfvat metoden. Jag nöjer mig med att nämna engelsmannen Stephenson²⁾. Han har pröfvat den i inemot 30 fall af ögonsjukdom (flyktén, choroidit, interstitiell keratit, episclerit, kronisk iridocyclit, tuberkulos i iris, i cornea); indrypningen skedde i det friska ögat. »Det lider intet tvifvel», så uttalar han sig, att dr Calmette har skänkt oss en synnerligen enkel och effektiv metod att igenkänna tuberkulosen.

Ett upprepande af konjunktivalreaktionen bör ske med varsamhet. Mongour och Laude upprepade den i 10 fall efter 16 dygn och erhöilo i 9 fall starkare reaktion än förr. Mongour och Brandeis³⁾ förnyade Tln-indrypningen uti 3 fall efter 6 dygn, då ögat var fullkomligt fritt från reaktion. I ett uppträdde ett tjockt och rikligt exsudat med talrika blödningar i conjunctiva bulbi och ännu på 44:de dygnet var reaktionen ej fullständigt borta och i ett uppträdde en blepharconjunctivit med totalt bortfall af håren å nedre ögonlocket; reaktionen kvarstod i mera än 1 månads tid. Vi finna här sannolikt ytterligare uttryck för Tlns kända kumulativa verkan. (Mongour och Brandeis undersökte cytologiskt och funno att de neutrofila polynukleära leukocyterna voro de förhärskande.) Af intresse synes mig Nicolle's undersökning vara. Hos 3 leprösa individer pröfvade han både den kutana och konjunktivalreaktionen med negativt resultat. Nu veta vi ju emellertid, att i fall af lepra den subkutana Tlninjektionen framkallar reaktion, äfven om de sjuka icke förete tuberkulösa förändringar.

Jag har pröfvat konjunktivalreaktionen hos 86 patienter.

¹⁾ Bing, Hospitalstid. 1907, s. 1197.

²⁾ Stephenson, Brit. med. journ. 1907, okt. 19, s. 1038.

³⁾ Mongour, Brandeis, Bull. méd. 1907, s. 952.

Af dessa äro emellertid de 21 först pröfvade värdelösa för metodens bedömande; jag anför dem alldenstund de utgöra ett varnande exempel för kollegerna, väl värdt att minnas och icke utan sitt intresse äfven med tanke på andra prof, vare sig med Tln eller annat.

Till en början följde jag de vidfogade bruksanvisningarna och tillsatte det uppgifna antalet droppar för att få lösning af bestämd %-halt, men alldenstund det varit mig omöjligt att anskaffa normaldroppräknare, har naturligtvis lösningens styrka växlat. Sedan jag emellertid öfvergått till svagare lösning har jag använt mig af graderad pipett. Till utspädning har jag använt sterilt vatten.

Missödet med mina första försök var följande. Jag anhöll på apoteket att få Tln-lösningen i sterilt kärl och steril lösning. Då emellertid reaktionen uppträdde starkare, än jag väntat (icke minst i mitt eget öga) gjorde jag en bakteriologisk undersökning af lösningen. I renkultur påvisade jag då en stafformig bacill, morfologiskt tämligen lik höbacillen. Vid närmare granskning fann jag nu, att steriliseringen icke försiggått lege artis. Jag har sedan hört mig för å olika apotek här i staden och därvid funnit, att glassteriliseringen å apotek (jag undantager då det eller de?, där ugn eller autoklav finnes) förtjänar att uppmärksammas mera än som hittills skett. Både vid subkutana injektioner af t. ex. Tln och intravenösa af t. ex. kollargol gör läkaren klokast i att ännu så länge både sterilisera och lösa själf. Jag har äfven själf lagat i ordning lösningarna, sedan missödet inträffat. Lyckligtvis medförde undersökningen af mina 21 fall inga andra följder än i några fall starka subjektiva symtom och ganska våldsamt retning och exsudation, i ett fall i förening med blödningar, i ett åtföljdt af ett mindre flykten. Jag är hågad antaga, att reaktionens atypiska utseende och duration i dessa fall möjligen kunnat bero på föroreningen och anser fallen därför ej värda att här vidare anföra.

I de öfriga 65 fallen har jag dels använt franskt, dels tyskt Tln. Det franska har dels varit färdiglöst sådant i lösning $\frac{1}{200}$, dels varit torrt, utfälldt (från Poulenc frères,

Paris). Det tyska har varit torrt, utfälldt (från Hoechst, Berlin). Båda torrpreparaten äro mycket svårlösta och har jag i regel måst dekantera lösningen för att få en fullständigt klar sådan. Jag har använt lösningar med ungefärliga styrkan $\frac{1}{200}$ och $\frac{1}{400}$ (31 fall). Det tyska preparatet har i regeln gifvit starkare reaktion¹⁾ än de franska och af dessa det torra starkare än det flytande. Visserligen äro mina fall både för få och delvis alltför okontrollerade (metodens värde kan ej afgöras genom enbart kliniska observationer, som mina ju äro) för att tillåta mig taga en deciderad ställning för eller emot metoden; de anföras därför mera i förbigående.

Med tuberkulinindrypning pröfvade 65 fall:

Lungtuberkulos:	Sum. 27.	—	Positiva: 26	Negativa: 0	(1)
Annan tuberkulos:	3		3		0
Skrofler:	2		2		0
Misstänkta fall af lungtbe.:	14		9		5
Osäkra fall af lungtbe.:	1		0		1
Ej kliniskt misstänkta:	18		1		17

På grund af min erfarenhet vill jag framhålla, 1) att reaktionen både framträdtt intensivare och blifvit längre bestående än hvad som uppgifvits särskildt af Calmette (ända till 3—4 veckor hafva stundom retningsymtom kvarstått), 2) att de subjektiva symtomen vid användning af lösning $\frac{1}{200}$ ofta varit besvärliga, 3) att både chemosis (sällan) och ganska ofta flykten uppträdt, 4) att ptosis ofta iakttagits å det reagerande ögat och 5) att i ett fall en lindrig conjunctivit uppstod äfven i det ej pröfvade ögat (öfverföring med fingrarna af tuberkulinhaltigt sekret?). Reaktionen är ju visserligen ofarlig — om den utföres i *friskt* öga, hvilket alltid bör vara villkor —, men på grund af såväl subjek-

¹⁾ I ett arbete af Wolff-Eisner: Die Ophthamo- und Kutan-diagnose der Tuberkulose, hvilket utkom 1908 har han (s. 19) uttalat sin förkastelse om öfver det tyska preparatet i följande ord: »vor diesem Preparat muss in der heutigen Dosirung dringend gewarnt werden. Die sog. 1% lösung muss ca 10 mal verdünnt werden».

tiva som objektiva symtom, äfven om den af mig föreslagna lösningen $\frac{1}{400}$ användes, bör den aldrig utföras af annan än läkare ¹⁾ och i allmänhet endast uti tvifvelaktiga fall. Det ser ju verkligen ut, som om konjunktivalreaktionen har ganska stort diagnostiskt värde, men helt visst behöfver tekniken här att förändras. Med en dubbelt så svag lösning som den angifna, har jag erhållit både medelstark och ganska stark reaktion. Med tanke på den dyrköpta erfarenheten angående tuberkulinets subkutana användning i diagnostiskt syfte böra vi söka använda möjligast svaga lösningar. Gränsen nedåt är ännu okänd. Jag använder numera först en lösning $\frac{1}{400}$ (ungefär) och ifall ingen reaktion då uppträder använder jag efter en längre tid (obs! faran af ackumulation!) en lösning $\frac{1}{200}$ på det *andra* ögat.

Indikationerna för konjunktivalreaktionens användning synas mig böra, om jag rätt fattat saken, blifva de samma som gälla för tuberkulindiagnostik i allmänhet:

- 1) i kliniskt tvifvelaktiga fall (i och för tidig diagnos) och
- 2) vid differentialdiagnostiska svårigheter i och för bestämmandet af terapin.

Att reaktionen i regeln bör utföras på fullt friskt öga har jag redan framhållit.

Det synes mig antagligt, att konjunktivalreaktionen hos vuxna har ett bestämdt företräde framför de kutana och subkutana metoderna. Huruvida man af reaktionens styrka skall kunna döma om prognosen i fallet, därom är ännu för tidigt att yttra sig.

Ännu sakna vi tillräckligt med sektionsfall och utan dem blifva våra omdömen ytliga. Särskildt fordras det fall, hvilka kliniskt ej misstänkts för tuberkulos, och hvilka pröfvats konjunktivalt samt noggrant undersökts post mortem, och de skola nog icke länge låta vänta på sig.

Uppkomsten af flyktén i icke så få af mina fall är anmärkningsvärd, men torde icke hafva nämnvärd praktisk betydelse. Teoretiskt kan man emellertid fråga sig, om deras uppkomst icke talar för, att åtminstone i en del fall

¹⁾ Kan befaras, emedan det franska preparatet användes af tydlig bruksanvisning.

flyktänen äga en toxisk orsak (kanske Tln); i en del fall torde ju flyktenets bakteriologiska ursprung redan vara bevisadt. Man kunde ju också tänka sig, att genom den toxiska inverkan på ögat en eller annan oskyldig bakterie mobiliserades (flera af patienterna gnuggade gärna ögat under reaktionstiden).

Huruvida slutligen den perkutana Tln-metoden skall kunna ersätta någon af de öfriga eller båda, därom är det på frågans nuvarande ståndpunkt omöjligt att yttra sig. I terapeutiskt syfte veta vi ju, att den rekommenderats af K. Spengler.¹⁾ Morro och Doganoff²⁾ framkallade karakteristiska hudreaktioner genom ingnidning med Tln och lanolin. Efter 1—2 dygn uppstodo talrika, miliära och större, dels enstaka, dels konfluerande små knutar på rodnad bas (stor likhet med lichen scrophulosorum); efter några dagar voro de borta. Kontrollförsök på barn, fria från tuberkulos samt med indifferentia salvor lära hafva gifvit negativt resultat. (Courmont och Lésier³⁾ framkallade lupusliknande förändringar i huden hos tuberkulösa djur genom ingnidning med tuberkelbaciller eller tuberkulöst sputum.) Lignières och Berger (l. c.) ersatte Tln med dödade tuberkelbaciller och fingo liknande symtom vid kutan ympning som vid den enligt von Pirquet. De framhålla emellertid, att skarifikation icke är nödvändig. Om nyrakad hud gnides med döda tuberkelbaciller eller Tln får man konstant karakteristisk lokal reaktion. (Tln får ej vara uppblandadt med vatten.) De förbehålla namnet kutan för denna metod och vilja, att ympning enligt v. Pirquet bör benämnas dermireaktionen.

Det torde icke vara ovanligt, att en auktor stirrar sig blind på sitt eget verk. v. Pirquet tyckes mig också hafva fallit för denna frestelse. Han säger nämligen³⁾: den kutana reaktionen »kan ej påverkas vare sig genom suggestion(!) eller skafning och rifning såsom en conjunctivit. Och framför allt: den generar icke patienten, då däremot vid kon-

¹⁾ Bandelier Roepke, l. c.

²⁾ l. c.

³⁾ Courmont et Lésier, Soc. de biol. 22/6 1907.

konjunktivalreaktionen förekommer fibrinöst-varig afsöndring och inflammatoriskt ödem i conjunctiva. Vidare måste vi låta varna oss af Pfaunders, Merro och Doganoffs och M. Oppenheims iakttagelser för att pröfva ett så ömtåligt ställe som ögat. (Obs! Deras fynd voro ju i huden efter ympning med 25 % Tln; i ögat begagna vi ju vanligen en lösning $\frac{1}{200}$.) I några fall fick v. P. blåsbildning i huden. »Något sådant få vi ej utsätta ögat för.»

För ett användande af konjunktivalreaktionen utan föregående noggrann klinisk undersökning kan icke nog kraftigt varnas. Om reaktionen nämligen håller hvad den lofvar, få vi akta oss att använda den jag skulle vilja säga som latmask. Här gäller — i likhet för öfrigt med inom Röntgenologin — att den fysikaliskt diagnostiska undersökningen ej får skjutas åt sidan. »Nichts wäre verkehrter, als in der Tuberkulindiagnostik einen bequemen Ersatz jener bewährten Methoden zu erblicken» (Bandeler och Roepke l. c.).

Vidare gäller ju för den lokala Tln-reaktionen naturligtvis också, att den icke afgör platsen för en eventuell tuberkulös härd.

Likaså böra vi från början för oss klargöra, att om vi i konjunktivalreaktionen också fått ett osvikligt medel att tidigt diagnosticera tuberkulos — och detta är ej säkert än — så få vi i vårt praktiska handlingssätt icke alltför mycket låta leda oss af på så sätt gjorda observationer. Detta säger jag med tanke på den entusiasm, som ständigt följer (och i detta afseende redan följt) nya uppslag. Utan att behöfva blifva missförstådd citerar jag här Krönigs vantolkade varning för att göra den »kliniskt lungfriske» till »bakteriologiskt lungsjuk». Krönig har tydligen menat, att man ej bör behandla en för öfrigt fullt lungfrisk person, hvilken reagerat för Tln, så som om han vore lungsjuk. Vi komme därmed in på en farlig väg. Skulle manne icke till sist med en alltför känslig metod kunna hända, att vi icke kunde förklara någon för frisk? När man ser, huru vårdslöst Nægelis kända undersökningar på lik i allmänhet citeras, kan man med fog ställa den frågan.

Konjunktivalreaktionen vid tuberkulos innebär sannolikt uppslag till åtskilligt nytt inom diagnostiken. Sålunda har jag själf satt i gång en undersökning för att studera den inverkan, som blodserum från tuberkulösa individer utöfvar på conjunctiva hos tuberkulösa djur. (Huruvida en dylik undersökning utan risk kan utföras äfven på människor är svårt att på förhand veta.)

Mongour och Laude (l. c.) framkasta tanken på en specifik »ophtalmoreaktion» vid difteri, Citron (l. c.) vid epidemisk cerebrospinalmeningit och Chantemesse¹⁻²⁾ har slutligen redan infört en ophtalmoreaktion vid tyfoid, hvars teknik jag emellertid här förbigår. Utan minsta olägenhet har han pröfvat den i inemot 200 fall. »Cet ophtalmo-diagnostic», så uttalar han sig, »auquel j'attache le plus de prix parce que je ne l'ai jamais vu manquer chez les vrais typhiques, consiste dans la persistance de la rougeur chez les typhiques».

Äfven i fall af malleus både hos djur och i enstaka fall äfven människor har man försökt³⁾ framkalla en ophtalmo- eller kutan reaktion med mallein. Hittills synas försöken hafva strandat.

Tillägg: I Münchener med. Wochschr. 1908, s. 66, finnas några uppsatser af Treupel och Schmidt, i hvilka kraftigt varnas för användandet af Tln Hoechst i föreskrifven lösning. Treupel anser detta preparat för mera toxiskt än alt-Tln i 1 %-lösning; Schmidt har efter användning af 1 %-lösning sett friska reagera. Reaktionen är »stürmisch und den Kranken sehr erheblich beästigend». På förfrågan från Hoechst ingick svaret att Tln Hoechst borde användas i 0,1 %-lösning eller 10 gånger svagare än hittills. För närvarande ser det ut, som om man vore bäst betjänt med svaga lösningar af alt-Tln. På så sätt tyckes

¹⁻²⁾ Chantemesse, Mém. de l'Acad. de scienc. ^{23/7} 07, Deutsch. med. Wochschr. 1907, s. 1572.

³⁾ Putzeys, Stiemmon. Compt. rend. de la soc. biol. 1907, s. 245, Vallée Bull. soc. centr. méd. vét. 1907, s. 308, 326, 359 allt enligt ref. i Bull. de l'inst. Pasteur 1907, N:o 20, s. 869.

nämligen alltför stark reaktion undvikas. Mitt förslag $\frac{1}{400}$ är icke grundadt på annat än ren empiri, och det synes mig ej osannolikt, att gränsvärdet ligger än lägre.

Autoreferat.

Verf. schlägt vor, das Tuberkulin in einer Lösung $\frac{1}{400}$ konjunktival anzuwenden; in stärkeren Lösungen hat er ziemlich üble Nebenwirkungen gesehen. Die Reaktion in solcher Weise ausgeführt scheint ungefährlich zu sein und ist wahrscheinlich von Wert d. h. mit anderen diagnostischen Methoden kombinirt. Mit Serum von Tuberkulösen hat Verf. auch bei Tieren eine konjunktivale Reaktion hervorzubringen versucht — vergebens aber. Summe geprüfte Fälle = 86.

Autoreferat.

någon annan alldeles stark reaktion undvikas. Mitt förslag är icke grundadt på annat än ren empiri, och det synes mig ej osannolikt att gränsarbetet ligger än längre.

Autorsfordring

Vårt förslag för det tuberkulosa i ena lösningskonjunktiva användas; in stärkta lösnings har er. Zoberwirkungen gesunden. Die Reaktion ist solcher Weise ausgeführt scheint ungefährlich zu sein und ist wahrscheinlich von Wert d. h. mit anderen diagnostischen Methoden kombiniert. Mit Serum von Tuberkulösen ist Vort auch bei Tieren eine konjunktivale Reaktion hervorbringen versucht — vergebens. Abstrichsammung gefolgt. Fälle = 28.

Stockholm, Isaac Marcus' Boktryckeri-Aktiebolag, 1908.



