IV. Vorläufige Mittheilung über eine combinirte Tuberkulin-Tuberkulocidinbehandlung.

Von Dr. Carl Spengler, praktischer Arzt in Davos.

Ueber die Leistungsfähigkeit der Koch'schen Heilmethode gehen die Ansichten der Aerzte so auseinander, dass die einen das Tuberkulin für ein sehr brauchbares, die anderen für ein verwerfliches Medikament erklären. Das bürgt dafür, dass ein guter Kern in dieser Therapie verborgen liegt. Die einen verstanden ihn zu erschliessen, den anderen blieb er verborgen. Erfahrene Phthiseotherapeuten sind nach wie vor der Ueberzeugung, das ursprüngliche Tuberkulin leiste immer noch mehr als irgend eine bisher üblich gewesene Heilmethode, wenn die Auswahl der Fälle den Forderungen Koch's auch nur einigermaassen gerecht werde, und die Grundbedingungen eines rationellen Heilverfahrens überhaupt erfüllt seien.

Ich glaube, den Beweis hierfür in meiner Arbeit über: „Therapeutische und diagnostische Resultate der Tuberkulinbehandlung“ erbracht zu haben.

Selbstredend wird jeder auch noch so warme Anhänger der Koch'schen Therapie den Wunsch gehegt haben, die Methode weiterzubilden, dieselbe so zu gestalten, dass auch weniger mit der Behandlung der Phthise Vertraute ohne Gefahr, tägliche Aufregungen und Angst dieselbe handhaben könnten. Dass dieses Ziel durch Depurationen der Lymphe am ehesten zu erreichen sei, wurde mehrfach ausgesprochen. Vor allen hat Klebs das Verdienst, diesen Weg als erster betreten zu haben.

Er ging von der Annahme aus, dass die heftigen und auch gefährlichen, mit Gangrän einhergehenden localen und die allgemeinen Reactionerscheinungen der Heilung der Tuberkulose keinen Vor Schub leisten.

Sein Bestreben richtete sich deshalb darauf, diejenigen Substanzen, welche Fieber erregten, zu isoliren und von den übrigen im Tuberkulin vorhandenen Gruppen chemischer Verbindungen zu trennen. So gewann er, wie bekannt, sehr giftig wirkende Stoffe und Albumosen, welche letztere auf ihre heilenden Eigenschaften zu prüfen, ihm vorbehalten blieb.

Da mich Klebs jeweilen mit der Nachprüfung seiner Depurationsproben beehrte, für welches Vertrauen ich ihm hier meinen Dank aussprechen möchte, war ich in der Lage, zu sehen, wie er seinen Ziele, ein unschädliches Präparat zu gewinnen, immernäher kam.

Das jetzt in den Höchster Farbwerken im Grossen hergestellte Tuberkulocidin kann auch in sehr grossen Dosen injicirt werden, ohne dass irgend ein beunruhigendes Symptom zu erwarten stände. Nur ganz ausnahmsweise sieht man bei höchsten Anfangsdosen von 200 bis 500 mg Fieber, Schwindel, Erbrechen.

Ich wende das Tuberkulocidin seit October des letzten Jahres an. Bei Beginn der Behandlung drängte sich in Anbetracht der Unschädlichkeit desselben das Interesse zu den schweren und auch hoffnungslosen Phthisen. Die Leistungsfähigkeit des Mittels konnte sich da am untrüglichsten zeigen, wo nach menschlicher Berechnung von anderen Heilmethoden nichts mehr zu erwarten stand.

Meine Beobachtungen über die Heilwirkungen des Tuberkulocidins sind folgende.

Das Tuberkulocidin beseitigt bei Schwerkranken in erster Linie die Dyspnoe. Diese Wirkung zeigt sich ziemlich constant. Natürlich wird sie bei manchen Fällen auch vermisst werden, nämlich dann, wenn ihre Ursache nicht unmittelbar mit der bestehenden Tuberculose der Lungen zusammenhängt. In zweiter Linie ist zu bemerken, dass das Tuberkulocidin das hecticische Fieber herabdrückt, nach und nach sogar bei floriden Phthisen dasselbe zu beseitigen imstande ist, in dem einen Fall rascher, in dem anderen weniger rasch. Auch hier dürfte es indessen Ausnahmen geben. Der Puls regulirt sich sehr langsam, in einzelnen Fällen gar nicht, am ehesten wohl dann, wenn dessen Frequenz an die jeweilige Aufnahme toxischer Substanzen in den Kreislauf gebunden erscheint, also mehr oder weniger vom Fieber abhängig ist. Dies sind nach meiner Ansicht die Hauptheilwirkungen des Tuberkulocidins, welche deshalb gewiss nicht zu unterschätzen sind, weil eine maligne Phthise mit der Beseitigung des Fiebers und der Dyspnoe zu einer mehr gutartigen wird. Der schwerst Kranke kann dadurch eine Grundlage zum Wiederaufbau seiner Besserung, event. auch Heilung gewinnen.

Darnach wird kaum ernstlich daran gezweifelt werden können, dass wir im Tuberkulocidin ein wirkliches Heilmittel vor uns haben, und zwar ein unschädliches, wenn nicht allzugrosse Dosen verabreicht werden.

Ueber das Wesen seiner Wirkung darf ich mir kaum ein Urtheil erlauben. Klebs hat dem Mittel den Namen Tuberkulocidin gegeben, in der Uebersetzung, es tödte die Tuberkelbacillen. Ich konnte mich durch die bacterioskopischen Befunde, die natürlich nicht beweisend sind, bei Alleinanwendung des Tuberkulocidins davon nicht sicher überzeugen.

Die Kehrseite der eben geschilderten Vorzüge des Mittels ist der Mangel der dem Tuberkulin eigenthümlichen, ihrer Genese nach specifischen, locale Entzündung erregenden Wirkung.

Diese zu beseitigen, war die Absicht von Klebs, während man allgemein in der Anfangsperiode des Tuberkulin gerade diese Entzündung des dem tuberculösen anliegenden Gewebes für heilsam erklärte. Diese letzte Erscheinung war es auch, welche so frappirte und anfregte, weil eine analoge Erscheinung in der Pharmakologie nicht bekannt war.

Das Bestreben von Klebs, jede Reaction, jede Entzündung in der Umgebung tuberculösen Gewebes fernzuhalten, drängt ihn weit ab von dem Koch'schen Standpunkte.

Koch will Reaction, will alteriren event. zerstören, Klebs conserviren, rückbilden.

Mir scheint eine Versöhnung Beider zur Vervollkommenheit ihrer Heilmethoden unbedingt nöthig. Dies erhellt, wenn ich neben den oben erwähnten Licht- und Schattenseiten des Klebs'schen Verfahrens, die letzteren besser ins Licht rücke. Auf die Tuberkulinwirkungen brauche ich hier nicht einzutreten; sie sind Allen bekannt. Allgemein gesagt, sind die Nachtheile des Klebs'schen Verfahrens die Vortheile des Koch'schen und umgekehrt.

Die stete Beobachtung des Verhaltens der Kehlkopftuberculose während der Tuberkulocidin-Behandlung führen uns sehr bald zu dieser Annahme. Dem Tuberkulocidin fehlt die nöthige Activität, ein gewisses Quantum der specifischen, irritirenden Eigenschaften des Tuberkulins, welche den grossen Gaben dieses allerdings im Uebermaasse zukommen.

Ich habe unter der Tuberkulocidin-Behandlung in keinem Falle von Kehlkopftuberculose entschiedene Heilwirkungen gesehen, wie sie gerade bei kleinen Tuberkulingaben oft wahrnehmbar sind. Die Geschwüre bleiben wie sie sind, ohne Heiltendenz. Handelt es sich um weit vorgeschrittene maligne Fälle, so ist das Mittel nicht imstande, die ausgedehntesten, tiefstgreifenden Zerstörungen zu verhindern, wie ich mich bei Sectionen überzeugen konnte. Es ist selbstverständlich, dass man bei allzuweit vorgeschrittenen Tuberculosen von keinem Mittel mehr viel erwarten können. Darum kann es sich hier nicht handeln, sondern es fragt sich, ob das angewandte Mittel die Bedingungen setzt, welche wir für das Zustandekommen der Heilung verlangen müssen. Die endolaryngeale Therapie der Tuberculose geht in letzter Instanz immer auf eine locale Irritation atonischer Geschwüre hinaus, durch welche Reizung gesunde Granulationsbildung angeregt werden soll. Die mechanische Entfernung der Geschwürsbeläge und die Schorfbildung können bei der Lösung dieser grundsätzlichen Frage zunächst nicht in Betracht kommen, denn sie werden nur bei äusserer Tuberculose ohne weiteres erreicht.

Gerade die locale Irritation, eine leichte exsudative Entzündung, erlangen wir aber mit dem Rohtuberkulin, wie mit keinem andern Mittel unseres Arzneischatzes. Die Thatsache, dass dasselbe Mittel auch Gangrän bewirken und damit unendlichen Schaden anrichten kann, erlaubt uns noch keineswegs deshalb, dieses Princip als ein verwerfliches zu beseitigen.

Als ideale Tuberkulinwirkung müsste eine locale exsudative Entzündung mit Exsudation bactericide Substanzen führenden Blutserums um und in die tuberculösen Gewebe mit consecutiver Nekrose derselben gelten.

Das ausgeschwitzte Blutserum, welches, wie uns die wichtige Entdeckung Buchner's lehrt, nur gewisse Bacterienspecies abtödtet, sollte als mobilstes Vehiculum, als porte remèdes, die tuberkulociden Substanzen in die Brutstätten der Tuberkelbacillen, in die Tuberkel, hineintragen, um die Mikroben an Ort und Stelle zu vernichten.

In Verfolgung dieser Ziele combinirte ich die Koch'sche und Klebs'sche Therapie. Diese Serumtherapie musste sich bald bewähren, falls die Voraussetzungen stimmten, dass das Tuberkulocidin wirklich die Tuberkelbacillen tödtet, das Tuberkulin in unschädlichen Dosen — verbunden mit dem Tuberkulocidin — eine locale exsudative Entzündung hervorzurufen imstande ist. Die Ungefährlichkeit des Unternehmens schien gesichert, wenn die Wahl der Dosen bei Beginn der Behandlung so klein ausfiel, ($\frac{1}{50}$ — $\frac{1}{10}$ mg Tuberkulin und 5—20 mg Tuberkulocidin), dass das einzelne Mittel, allein gegeben, keinerlei Symptome machen konnte, und auch dann musste mau es für unbedenklich halten, wenn meine Hoffnung, die Combination der beiden Medicamente werde deren Einzelwirkung potenziren, sich als richtig herausstellen sollte.

Die in Kürze gegebenen nachfolgenden Krankengeschichten bestätigen die Annahme der potenzierten Heilwirkung ganz evident; ebenso bestätigen sie — ärztliche Um- und Vorsicht vorausgesetzt — die Ungefährlichkeit des Verfahrens und zeigen zum Schluss, dass wir auf die Ziele der Koch'schen Therapie zurückkommen und die der Klebs'schen damit verbinden müssen, nämlich locale Reaction, die nach meiner Ansicht eine exsudative Entzündung sein muss und von einer Nekrose der ganzen Tuberkelknötchen oder des Centrums derselben gefolgt ist, Import des Tuberkulocidins mit dem Blutserum in die Tuberkel hinein und Abtödtung der Tuberkelbacillen.

Fall 1. Ernst Pf., Gymnasiast, 15 Jahre alt, aus Berlin, wurde von Geheimrath Koch und Oberstabsarzt Pfuhl meiner Behandlung überwiesen.

Patient leidet an doppelseitiger Lungenspitzen tuberculose. Links in der mittleren Axillarlinie, in der Höhe der Mamilla, findet sich ein umschriebener, tuberculöser Herd. Dasselbst von Zeit zu Zeit inspiratorisches Knistern zu hören. Ueber der rechten Spitze scharfes In-, broncho-vesiculäres Expirium, Rauigkeiten mit und ohne Husten. Links ist das Athmungsgeräusch auch etwas rau, vesico-bronchial. In der linken seitlichen Halsgegend hat Patient eine Operationsnarbe, die von einer Drüsenexstirpation herrührt. In der Hautnarbe fühlt man ein erbsengrosses Knötchen, welches sich wahrscheinlich um einen Unterbindungsfaden herum gebildet hat. Intumescirte Drüsen sind nicht fühlbar. Patient ist fieberfrei. Puls 70—80. Gewicht 114,50. Bacillen im Sputum nachgewiesen. Kehlkopf frei. Kein Eiweiss, kein Zucker im Urin.

Am 12. Januar wurde beim Patienten nach überstandener Acclimatisation die combinirte Tuberkulin-Tuberkulocidinbehandlung begonnen. Injection von $\frac{1}{20}$ mg Tuberkulin und 5 mg Tuberkulocidin.

Am 13. Januar trat eine leichte, fieberhafte und eine exquisite locale Reaction in den Lungenspitzen und in einer Drüse am Halse, unmittelbar unter der erwähnten Operationsnarbe ein. Die Reaction in den Lungenspitzen manifestirte sich durch scharfes Bronchialathmen und erhöhte Athemfrequenz (20—25 pro Minute). Die Lymphdrüse am Halse schwoll bis zur Grösse einer Wallnuss an und war etwas druckempfindlich.

13. Januar: Keine Injection; am 14. 5 mg Tuberkulocidin; am 15. 10 mg, am 16. 30 mg, am 17. $\frac{1}{10}$ mg Tuberkulin und 50 mg Tuberkulocidin, am 18. $\frac{1}{10}$ mg Tuberkulin und 100 mg Tuberkulocidin. Am 19. erreicht die langsam ansteigende Temperatur 38 und hält sich nun ungefähr auf dieser Höhe bis

zum 13. Februar, während welcher Zeit noch vier gemischte Injectionen in der Höhe von $\frac{3}{10}$ mg Tuberkulin und 200 bis 300 mg Tuberkulocidin gemacht werden. An den übrigen Tagen erhält Patient reines Tuberkulocidin mit Pausen am 19., 23., 24., 26., 28. und 8. Februar.

Am 7. Februar erreicht die Temperatur 38,8 auf $\frac{3}{10}$ mg Tuberkulin und 300 mg Tuberkulocidin. Vom 13. Februar ab bleibt Patient fieberfrei, trotzdem in Intervallen bedeutend höhere Dosen injiziert wurden. Wie die Temperatur verhalten sich nun auch Puls und Athmung ganz normal.

Es wurden in 33 Tagen 27 Injectionen gemacht, und zwar sieben gemischte mit der Maximaldosis von $\frac{3}{10}$ mg Tuberkulin und 300 mg Tuberkulocidin und 20 ungemischte mit der Maximaldosis von 300 mg Tuberkulocidin. Vom 22. Januar ab waren im Sputum nie mehr Tuberkelbacillen nachweisbar. Husten und Auswurf hörten Ende Januar fast ganz, Mitte Februar ganz auf. Seit derselben Zeit ist das Athmungsgeräusch über den Spitzen rein, scharf vesiculär. Das Exspirium schärfer wie das Inspirium. Die Rhonchi in der linken Axillargegend konnte ich nie mehr hören. Vom 13. Januar bis 4. Februar hat Patient trotz des constanten leichten Fiebers 1 kg zugenommen. Heute, den 26. Februar, wiegt er 2 kg mehr. Die Drüse am Halse ist nicht mehr zu fühlen.

Patient konnte während der ganzen Behandlungszeit dem leichten Schulunterricht im Schulanatorium mit ganz kurzen Unterbrechungen folgen.

Fall 2. Luise W., 17 Jahre alt, aus Zürich, ist seit ihrer Jugend scrofulös, acquirirte vor einem Jahre doppelseitige Lungenspitzen tuberculose. Ueber der rechten Spitze mittelblasige, halbconsonirende Rhonchi, links vorn und hinten derselbe Befund, Rhonchi aber selten. Hinten oben rechts knatternde Rhonchi nach Hustenstößen. Das Sputum der Patientin ist tuberkelbacillenhaltig, ziemlich copios. Kein Fieber, Gewicht 115. Kehlkopf frei. Kein Eiweiss, kein Zucker im Urin.

15. Januar. Beginn der combinirten Behandlung mit $\frac{1}{20}$ mg Tuberkulin und 5 mg Tuberkulocidin. An demselben Tage keine Reaction.

16. Januar. Injection von $\frac{1}{10}$ mg Tuberkulin und 10 mg Tuberkulocidin. Abendtemperatur 38°. Puls 70. Athemfrequenz 36. Sehr scharfes Bronchialathmen über beiden Lungenspitzen, Rhonchi seltener.

Vom 16. Januar bis 15. Februar fieberte Patientin bei subjectivem Wohlbefinden constant. Die Abendtemperatur betrug meist 38, die Morgentemperatur 37,3. Einmal fieberte die Kranke bis 39,1, nur am 3., 6., 7. und 11. Januar sank die Morgentemperatur auf die Norm.

Vom 15. Februar ab bleibt Patientin genau wie der erste Patient fieberfrei, gleichzeitig kehrt die Athmung und der Puls zur Norm zurück. Die höchste Pulsfrequenz waren 104 Schläge, die höchste Athemfrequenz 42 bei einer Temperatur von 37,8 und einem Puls von 88. In 31 Tagen machte ich 27 Injectionen, 10 gemischte mit der Maximaldosis von $\frac{4}{5}$ mg Tuberkulin und 500 mg Tuberkulocidin, der Minimaldosis von $\frac{1}{20}$ mg Tuberkulin und 5 mg Tuberkulocidin, 17 Injectionen mit reinem Tuberkulocidin. Maximaldosis 500 mg, Minimaldosis 50 mg. Im ganzen erhielt Patientin in 27 Injectionen $\frac{3}{10}$ mg Tuberkulin und 5560 mg Tuberkulocidin. Aus der Betrachtung der Puls-, Temperatur- und Athmungscurve geht deutlich das beinahe vollständige Fehlen einer Angewöhnung, sowohl an das eine wie an das andere Mittel hervor. Reactionen können so lange tuberculöses Gewebe, auf welches diese Mischung ein ausserordentlich feines Reagens zu sein scheint, im Körper vorhanden ist, in beliebiger Weise als locale oder locale und allgemeine Reactionen verstärkt werden, sobald einmal durch noch so minimale Dosen eine stärkere locale und schwächere allgemeine Reaction hervorgerufen ist. Dabei bleibt es sich gleich, ob Tuberkulocidin allein oder mit Tuberkulin gemischt injiziert wird. Die Localreaction zeigte sich in diesem Falle wie in keinem anderen in der gesteigerten Athemfrequenz. Es war keine Athemnoth, eine eigentliche Dyspnoe, sondern eine Tachypnoe. Die Pulsfrequenz stand, wie oben angedeutet, in keinem Verhältnisse zu der raschen Athmung. Der Puls betrug bei 42 Respirationen im Maximum 104, so dass Lungenödem nicht zu befürchten stand.

Bei dieser Patientin war die Tuberculose weiter vorgeschritten als im vorhergehenden Falle, und dennoch vollzog sich die Besserung, und ich darf beinahe sagen Heilung in gleich kurzer Zeit. Am 19. Januar, also fünf Tage nach Beginn der Behandlung, waren keine Rhonchi, auch nicht nach Hustenstößen mehr nachweisbar. Die Sputummenge nahm so ab, dass am 20. und 21. Januar nur noch zwei gallertige, weiss-gelbliche Sputa in je 24 Stunden expectorirt wurden. Am 30. und 31. Januar hatte Patientin in 48 Stunden gar kein Sputum mehr, so dass ich besorgt war, wieder eines zur Untersuchung zu bekommen. Am 2. Februar wurden wieder zwei Sputa ausgehustet. Sie hatten weissgelbliche Farbe, sehr festklebend, von der Consistenz der erstarrten Gelatine. Die bacterioskopische Untersuchung ergab das Fehlen von Tuberkelbacillen. Es wurde selbstverständlich sedimentirt. Jedes sorgfältig gesammelte Sputum wurde ebenso untersucht. Es konnten nie mehr Koch'sche Bacillen gefunden werden, die vor Beginn der Behandlung immer in mässiger Anzahl nachweisbar waren. Seit dem 17. Februar hat Patientin überhaupt kein Sputum mehr.

Die physikalische Untersuchung der Lungen ergibt broncho-vesiculäres In- und Expirium über beiden Spitzen. Keine Rhonchi, keine Rauigkeiten, weder morgens in aller Frühe, noch tags über, auch nicht nach Hustenstößen.

Fall 3. Am 2. Februar wurde die combinirte Behandlung begonnen bei Fritz M., 30 Jahre alt, aus Basel. Patient erkrankte vor $2\frac{1}{2}$ Jahren. Er hatte mehrfach Hämoptoe. Im Herbst 1891 kam Patient hierher. Innerhalb drei Monaten machte er wenig oder keine Fortschritte. Es handelt sich um eine multiple disseminirte Tuberculose. — Ueber beiden Lungen sehr scharfes, rauhes Athmen, welches über der rechten Spitze bis zur dritten Rippe, hinten bis zum Angulus scapulae broncho-vesiculär erscheint. Knatternde Rhonchi über beiden Lungenspitzen vorn und hinten, links vorn bis zur 4. C., rechts bis zur 5. C., hinten rechts bis Angulus scapulae, links bis Spina scapulae. Sputum copios, eiterig-schleimig mit massenhaft Koch'schen Bacillen. Kein Fieber, kein Eiweiss, Larynx frei.

Patient erhielt die gleichen Dosen, wie die vorhergehenden Kranken, nur etwas häufiger dem Tuberkulocidin-Tuberkulin beigegeben, und zwar in Dosen von $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{2}$ mg.

Am 2. Februar, dem ersten Behandlungstage, stieg die Temperatur auf die Dosis von $\frac{1}{5}$ mg Tuberkulin und 20 mg Tuberkulocidin bis 37,3°. Puls 60 bis 70. Vermehrte Expectoration.

Vom 2. bis 27. Februar hielt sich die Temperatur abends auf 37 und etwas darüber, erreichte am 11., 13. und 14. Februar die Höhe von 38°, vom 14. Februar ab wieder 37 bis 37,4.

Die Morgentemperaturen waren mit zwei Ausnahmen am 12. und 25. Februar, wo sie 37° betrugen, gleichmässig auf 36,3. Die höchste Pulszahl war 88. Patient erhielt vom 2. bis 27. Februar, also in 26 Tagen, 25 Injectionen, und zwar 13 gemischte, Maximaldosis Tuberkulin $\frac{1}{2}$ mg, Maximaldosis Tuberkulocidin 500 mg, Minimaldosis Tuberkulin $\frac{1}{50}$ mg, Minimaldosis Tuberkulocidin 20 mg, Totalmenge Tuberkulin $4\frac{1}{50}$ mg, Totalmenge Tuberkulocidin 7340 mg.

Trotz des Fiebers hat der Kranke vom 2. bis 19. Februar zwei Pfund an Körpergewicht gewonnen. Das Fieber trägt durchaus den Charakter des aseptischen. Patient ist Musiker und hat als solcher stets seinem Berufe obgelegen, ohne dass es ihm im geringsten schwer gefallen wäre. Appetit und Schlaf waren mit Ausnahme einiger Stunden immer gut.

Die täglich vorgenommenen Untersuchungen der Sputa, die in 24 Stunden jeweiligen gesammelt wurden, ergaben eine ganz continuirliche und geradezu rapide Abnahme der Tuberkelbacillen. Bei Beginn der Behandlung waren sie zahlreich, dann wurden sie rasch weniger, am 19. Februar wurden keine gefunden, am 20. und 21. Februar nur mit sehr grosser Mühe einzelne wenige Exemplare, ebenso am 27. Februar. Das endgültige Schwinden der Bacillen kann nur eine Frage von Tagen, höchstens Wochen sein.

Die physikalische Untersuchung der Lungen ergibt ganz bedeutende Veränderungen. Ueber beiden Spitzen ist das Athmungsgeräusch broncho-vesiculär, Rhonchi sind nicht zu hören, auch nicht bei Hustenstößen. Das Athmungsgeräusch ist noch rau. Rauhes, scharfes Vesiculärathmen hört man im linken Oberlappen, im rechten Oberlappen und Unterlappen. Die Rhonchi sind überall verschwunden, ausser in der Gegend des Mittellappens. Patient athmet freier, kann ohne Mühe Treppen steigen.

Solchen ausserordentlichen Erfolgen gegenüber ist selbstredend jedes skeptische Verhalten am Platze, zumal wir es mit Tuberculosen zu thun haben, die unserem controllirenden Auge unzugänglich sind.

Ein Lupusfall, welchen ich aus Zürich kommen liess, kam mir zur Beseitigung gewisser Zweifel über die Wirkungsweise der Tuberkulin-Tuberkulocidinmischung sehr gelegen.

Die folgenden Mittheilungen lassen meinen Wunsch gerecht erscheinen, man möge die Nachprüfung der combinirten Behandlungsmethode nur mit Lupusfällen beginnen, jedenfalls nicht mit fiebernden Phthisikern.

Es ist dies um so wichtiger, als ein Einblick in das Wesen der Wirkung der beiden Heilsstoffen, sofort die richtigen Indicationen für die Dosirung an die Hand giebt. Man begreift nachher auch, wie solch' rasche Besserungen und ungeahnt rasche Heilungen von Lungentuberculose möglich werden.

Fall 4. Hermann G. aus Zürich erkrankte vor vier Jahren an Lupus der Nase. Es handelt sich um einen secundären Lupus exfoliatus exulcerans der Nase, der von der Schleimhaut des Rachens ausging, die Nasenschleimhaut und von da die Haut der Nase inficirte. Als erstes tuberculöses Symptom bezeichnet Patient Drüenschwellungen am Hals. Die Lungenspitzen sind suspect.

Medicamentös-operative Behandlung erwies sich immer wieder als erfolglos. Ebenso brachte dem Patienten eine letzten Sommer vorgenommene Cur mit gereinigtem Tuberkulin und später mit Tuberkulocidin keinen Nutzen. Die lupöse Nasenaffection widerstand jeder Therapie, während der Schleimhautlupus des Rachens nach einer mündlichen Mittheilung von Klebs sich gebessert hatte.

Als ich den Patienten am 17. Februar in Behandlung bekam, war die Nase fast bis zur Wurzel rothblauviolett, links war die Färbung stärker wie rechts. Der linke Nasenflügel grösstentheils durch ein mit einer Borke bedecktes, lupöses Geschwür eingenommen, um dasselbe herumgruppiert lagen distincte Lupusknoten, vir gleiche rechts dicht über dem Nasenflügel. Das Philtrum vom Lupus ergriffen, das knorpelige Septum zerstört, die Nasenschleimhaut, die Uvula, die Arcus glosso-palatini, besonders aber die Arcus pharyngo-palatini an einem mächtigen Recidiv erkrankt. Am linken freien Rande der Epiglottis mehrere Lupusknoten. Der Kehlkopf frei. Patient ist fieberfrei.

17. Februar. Beginn der Behandlung. Injection von $\frac{1}{50}$ mg Tuberkulin und 20 mg Tuberkulocidin. Nach sechs Stunden röthet sich die Nase intensiver, schwillt heftig an. Sehr lebhaft seröse Exsudation. Im Halse hat Patient starke Schmerzen, Uvula und Gaumenbogen stark geschwollen, sodass das Schlucken nur mit Mühe von statten geht. Temperatur 37,5, Puls 90.

Wir haben hier der Localreaction nach das Bild mit grossen Dosen Tuberkulin behandelter Lupöser vor uns; eine heftige exsudative Entzündung der lupösen erkrankten Haut- und Schleimhautpartien, aber kaum Fieber, subjectives Wohlbefinden, bloss Schmerzen im Gaumen.

18. Februar morgens ist die Nase noch rothblau, glänzend, erheblich geschwollen.

Die Lupusknoten der rechten Seite der Nase, ferner die dem Ulcus links dicht anliegenden sind alle abscidirt. Die Knoten sind in 24 Stunden durch ein kleines Abscesschen ersetzt worden. Auf den kleinen Eiterpünktchen liegen abhebbare Epidermisschüppchen.

Bloss drei Knötchen dicht an der linken Nasolabialfalte zeigen keine wesentlichen Veränderungen. Die Gaumenbögen, die Uvula, das Philtrum sind wie mit kleinen Eiterbläschen gespickt.

Die Naseneingänge sind durch Borken verlegt. Die das Geschwür am linken Nasenflügel deckende Kruste ist viel dicker wie gestern. An den Drüsen am Hals, sowie über den Lungenspitzen sind keine Veränderungen wahrzunehmen.

Injection derselben Dose wie gestern. Gegen Abend stellt sich neuerdings eine Exsudation im Gebiete des Hautlupus ein. Temperatur 38°, Puls 98.

19. Februar. Heute morgen keine nennenswerthen Aenderungen. Injection von 100 mg Tuberkulocidin ohne Tuberkulin. Geringe Exsudation abends. Temperatur um dieselbe Zeit 37,8. Puls 96.

20. Februar. Injection von 300 mg Tuberkulocidin. Temperatur nach 8 Stunden 40,1°. Puls 132, regelmässig voll. Keine Dyspnoe. Die exsudative Entzündung und Schwellung der Nase wieder sehr bedeutend, ebenso Schwellung der Uvula, des ganzen Gaumens, der Nasenschleimhaut, des Philtrum. Patient klagt über Kopfschmerzen, Ohrensausen und etwas Schwindel. Unruhige Nacht.

21. Februar. Temperatur 37,8. Puls 90. Keine Injection. Die nach den ersten Injectionen intact gebliebenen Knötchen links an der Nasolabialfalte präsentiren sich heute ebenfalls als kleine Eiterpunkte, über denen eine Epidermisschuppe sich leicht abheben lässt und einen Einblick gewährt in eine miliare oder etwas grössere Abscesshöhle, nachdem durch gelinden streichenden Druck dem Eiter Abfluss verschafft worden ist. Verstärkter Druck bedingt sofort eine kleine Blutung aus den Abscesswandungen. Der Eiter ist ziemlich dickflüssig und zähe und enthält, wie die mikroskopische Untersuchung des mit Eosin und Methylenblau behandelten Deckglaspräparates zeigt, neben zahlreichen Rundzellen und Pflasterepithelien auch epitheloide Zellen. Riesenzellen und Tuberkelbacillen konnten in dem Eiter nicht nachgewiesen werden.

Diese Abscesschen nehmen in allen Fällen entweder genau das Centrum der Lupusknoten ein, oder sie scheinen ihrer Grösse und Tiefe nach das Product eines total nekrotisirten Knötchens zu sein.

Dass einzelne Eiterstippchen zunächst nur aus dem eingeschmolzenen Centrum hervorgegangen sind, scheint dadurch erwiesen, dass am nächsten oder übernächsten Tage das Abscesschen sich vergrössert. An der Uvula, den Arcus-pharyngo-palatini haben die Eiterpustelchen, welche am ersten Tage gebildet wurden, ihren Inhalt wahrscheinlich infolge des Druckes passirender Speisen entleert, und an deren Stelle liegen nun kleinere oder grössere Geschwüre in zahlloser Menge da. Ein am linken Rand der Uvula sitzendes Geschwür von ziemlichem Umfang und ordentlicher Tiefe granulirt heute, 8 Tage nach Beginn der Behandlung, bereits in lebhafter Weise; bloss am linken Rand der Epiglottis haben 4—5 Knötchen der Einwirkung der beiden Mittel einstweilen widerstanden.

Am 22. erhielt Patient $\frac{1}{5}$ mg Tuberkulin und 200 mg Tuberkulocidin. Die Temperatur stieg von 36,8 auf 38,7. Puls 96; am 23. 300 mg Tuberkulocidin, Temperatur 38,2. Puls 98; am 24. 400 mg Tuberkulocidin und $\frac{2}{5}$ mg Tuberkulin; am 25. 40 mg Tuberkulocidin und $\frac{1}{25}$ mg Tuberkulin. Temperatur 37,7. Puls 92. Exsudation, am 26. 500 mg Tuberkulocidin und $\frac{1}{2}$ mg Tuberkulin. Temperatur 37,4. Puls 96. Sehr lebhafte Exsudation aus der Nase.

Innerhalb dieser Tage hat sich nun das Bild insofern wieder verändert, als die recht tief greifenden, buchtigen Geschwüre im Rachen sich gereinigt haben und kräftig und gesund granuliren. Die nicht entleerten Abscesschen an der Nase sind eingetrocknet, man sieht und fühlt von der früheren Existenz der Tuberkelknötchen nichts mehr. Bloss ein minimales Schüppchen und Krüstchen deckt ihren ehemaligen Sitz. Das Interesse, welches dieser Fall beanspruchen darf, hat hier seinen Höhepunkt erreicht. Ich glaube, dessen Krankengeschichte schon jetzt mittheilen zu dürfen, weil daraus ein klares, meine Vermuthungen bestätigendes Bild der Wirkungsweise der combinirten Behandlung sich ergibt.

Interessant dürften die Resultate der histologischen Untersuchungen werden, welche aber, um eine beweiskräftige Stütze der Richtigkeit dieser klinischen Beobachtung werden zu können, eines bestimmten Abschlusses bedürfen.

Dieser blos einige Tage in Behandlung stehende Lupusfall genügt in der That, um die raschen Heilerfolge bei Lungentuberculosen begreiflich zu machen, weil daraus hervorgeht, dass dieses Tuberkulin anderer Zusammensetzung nicht blos eine exsudative Entzündung in der nächsten Umgebung der Tuberkel hervorrufen kann, sondern eine solche immer und immer wieder herbeiführt, und zwar mit Nekrose, Schmelzung event. auch Ausstossung des eigentlichen Krankheitsproductes, des Tuberkelknötchens. Eine heftige exsudative Entzündung mit Nekrose zahlloser Lupusknoten kann sich, wie uns der erste Beobachtungstag des Lupusfalles lehrt, bereits auf eine Dose von $\frac{1}{50}$ mg Tuberkulin und 20 mg Tuberkulocidin einstellen. In allen Fällen dürfte ein gleicher Erfolg mit so kleiner Dose wohl kaum erwartet werden. Da die Angewöhnung an die Mischung, wie es scheint, eine ganz geringfügige ist, lassen sich die Dosen nach Belieben langsam steigern, bis der gewünschte Effect endlich eintritt.

Eine heftige, locale, exsudative Entzündung bei einer Körpertemperatur von 37,5 ist uns etwas durchaus ungewohntes, neues und deutet mit Sicherheit auf eine spezifische chemische Reizung der tuberculös erkrankten Gewebe; die dabei eintretende Nekrose der Tuberkel scheint eine Colliquationsnekrose zu sein.

Eine sensible Gangrän ausgedehnt tuberculös erkrankter Gebiete kann nach meiner Ueberzeugung unbedingt vermieden werden, wenn man als Anfangsdosen $\frac{1}{50}$ — $\frac{1}{100}$ mg Tuberkulin und 5—20 mg

Tuberkulocidin bei Erwachsenen verwendet. Unter allen Umständen halte ich es für geboten, dass man fiebernde Kranke, überhaupt Lungenkranke mit ausgedehnter Tuberculose nicht eher in Behandlung nimmt, als bis das Verfahren jedem Arzte geläufig ist.

Die Wirkung eines Tuberkulins anderer Zusammensetzung kommt, um dies nochmals hervorzuheben, darauf hinaus, dass das tuberculöse Gewebe als solches durch das Mittel alterirt, nekrotisirt wird. Die Tuberkelknötchen schmelzen, vereitern. Dies beweist nicht nur der makroskopische, sondern auch der mikroskopische Befund.

Die Tuberkulin-Tuberkulocidinmischung entfaltet bei einzelnen Fällen in kleinsten Dosen schon diese locale Wirkung, ohne nothwendig von Fieber begleitet zu sein.

Die aufeinanderfolgenden Injectionen verstärken den Effect der vorhergehenden. Die Körpertemperatur wird erhöht und kann zu einer Subcontinua werden, ohne dass im gleichen Maasse die Localreaction gesteigert würde. Die hohen Temperaturen stehen in keinem ursächlichen Zusammenhange mit der Nekrotisirung der Tuberkel, sondern scheinen lediglich von der Abtödtung der Tuberkelbacillen herzurühren, indem dabei frei werdende Toxine in den Kreislauf gelangen (Klebs).

Das rapide Schwinden der Tuberkelbacillen aus dem Sputum Phthisischer hat hiernach nichts Befremdendes mehr und lässt uns nach der Beobachtung der Nekrose der Tuberkel Elemente die gleichzeitige Abtödtung der Tuberkelbacillen durch die Tuberkulin-Tuberkulocidinmischung in ihren Brutstätten als sicher erscheinen.

Was Koch uns seinerzeit über das Wesen der Tuberculinwirkung mittheilte, sehen wir hier bis in's Detail bestätigt, und das zielbewusste Klebs'sche Streben, die Tuberkelbacillen tödtenden Substanzen aus dem Koch'schen Mittel zu isoliren, scheint vom grössten Erfolge begleitet.

Da weder das Tuberkulin allein, in welchen Dosen nur immer es gegeben werden möge, noch das Tuberkulocidin in irgend einer Weise angewandt, gleiche oder auch nur ähnliche Resultate giebt, wird sich ein Ausgleich der Anschauungen Koch's und Klebs' zur endgültigen glücklichen Lösung der wichtigen Frage vollziehen müssen.