Weitere Mittheilungen über die mit dem Koch'schen Heilmittel gewonnenen Erfahrungen.

XVI. Aus der Nebenabtheilung für chirurgisch Kranke in der Charité.

Eine neue Theorie zur Erklärung der Wirkung des Koch'schen Heilmittels auf den tuberculösen Menschen nebst therapeutischen Bemerkungen.

Von Oberstabsarzt Dr. R. Köhler und Stabsarzt Dr. Westphal.¹⁾

Die Nebenabtheilung für chirurgisch Kranke in der Charité hatte den Vorzug, bereits vor der am 13. November 1890 erfolgten ersten Publication R. Koch's auf des letzteren Wunsch Versuche über den Einfluss des Tuberkulins auf chirurgische Tuberculose anzustellen. Die Versuche begannen am 11. October 1890. Wir haben mithin von allen Beobachtern am längsten den Einfluss des Mittels auf chirurgisch Kranke beobachtet, und dieser Umstand mag entschuldigen, dass wir die schon überreiche Litteratur über das Mittel noch vermehren. Wir bringen keine Krankengeschichten, wir wollen nur im allgemeinen erläutern, welche Wirkungen das Mittel gezeigt, und wie wir uns die Art seiner Wirkung erklären. Dabei werden wir auf das Schicksal einzelner Kranken hinweisen müssen, welche nunmehr länger als 8 Monate dauernd unter unserer Beobachtung stehen, und deren Krankengeschichte sich bereits in unserer Publication vom 14. November 1890 findet.²⁾ Wir citiren gelegentlich nur die Namen dieser Patienten und bitten die sich Interessirenden, das nähere am angegebenen Orte einzusehen. Zunächst skizziren wir mit wenigen Worten den Standpunkt, welchen wir von vornherein dem Koch'schen Mittel gegenüber eingenommen haben.

Gegen den übertriebenen Enthusiasmus, welcher im November vorigen Jahres die ganze wissenschaftliche und leidende Welt ergriff, haben wir schon am 16. November vorigen Jahres öffentlich Stellung genommen, jenem denkwürdigen Tage, an welchem in der chirurgischen Universitätsklinik den Vertretern der ärztlichen Wissenschaft die stannerregende locale Wirkung des Mittels vor Augen geführt wurde. An jenem Tage wurde auf Grund unserer damals schon fünfwochenentlichen Erfahrungen von uns öffentlich ausgesprochen, dass Inpöse Stellen unter unseren Augen durch das Koch'sche Mittel zwar zur Heilung gebracht, dass indess ein Wiederaufbruch scheinbar geheilter Theile von uns constatirt sei, dass ferner nicht tuberculöse Erkrankte auf relativ kleine Dosen (unter 0,01) in einzelnen Fällen mit Temperaturn bis gegen 39° reagirt hätten. Unsere damalige nüchterne Mittheilung fand, wenngleich sie sich auf Thatsachen stützte, keine Beachtung und erfüllte jedenfalls nicht ihren Zweck, vor übertriebenen Hoffnungen zu warnen.

In unserer oben erwähnten, unter dem 14. November vorigen Jahres abgeschlossenen Arbeit findet sich folgender Passus:

„Unsere Publication ist erfolgt, um einen kleinen Beitrag zu liefern zu der „orientirenden Uebersicht über den augenblicklichen Stand der Sache“ im Sinne des Herrn Geheimrath Koch. Ein abschliessendes Urtheil beanspruchen daher unsere Beobachtungen nicht.“ Auch in diesem Schlusssatz war für jeden Unbefangenen die Mahnung, vorsichtig in der Beurtheilung des Mittels zu sein, klar genug enthalten.

In zwei öffentlichen Vorträgen vom 20.³⁾ und 24.⁴⁾ November vorigen Jahres machten wir bereits als die ersten auf die Gefahren aufmerksam, die das Mittel durch Resorption der lebenden Bacillen nach der Zerstörung des umgebenden Gewebes dem Organismus bringen, und dass eine ganz acute Tuberculose des Körpers entstehen könnte. Die weiteren Erfahrungen, namentlich bei innerer Tuberculose, haben die Richtigkeit unserer Ansicht leider bewiesen.

In diesen beiden Vorträgen betonten wir wiederholt, dass der geniale Forscher R. Koch in seiner Publication vom 13. November klar und deutlich ausgesprochen habe: die Tuberkelbacillen bleiben am Leben, und dass wir die logischen Konsequenzen aus diesem seinen Erfahrungssatz ziehen müssten.

¹⁾ Die nachfolgenden Mittheilungen über die Anwendung des Koch'schen Mittels gegen die Tuberculose sind, wie in den früheren Nummern, in der Reihenfolge zum Abdruck gelangt, in der uns die Manuscripte zugegangen sind. D. Red.

²⁾ Ueber die Versuche mit dem von Herrn Geheimrath Koch gegen die Tuberculose empfohlenen Mittel. Deutsche med. Wochenschrift 1890 No. 47.

³⁾ Aus der Abtheilung für äusserlich Kranke im Königlichen Charitékrankenhaus. Deutsche med. Wochenschrift 1890 No. 48 und Berliner klinische Wochenschrift 1890 No. 48.

⁴⁾ Deutsche Medicinalzeitung 1890 No. 96.

Wir setzten aneinander, dass eine Heilung nur denkbar sei, wenn entweder die lebenden Bacillen an die Oberfläche des Körpers geworfen würden, oder wenn eine Anhebung der Beziehungen zwischen Bacillen und Saftströmungen, also eine Art Einkapselung der Bacillen erfolge. Man könne sich sehr wohl denken, dass bei ganz oberflächlicher Hauttuberculose z. B., oder bei geschwürigen Processen durch die locale Entzündung lebende Bacillen mit dem Saftstrom an die Oberfläche geworfen würden, und dass hierdurch in loco eine definitive Anheilung der erkrankten Partien stattfände. Unsere weiteren Erfahrungen haben diese unsere Annahme gleichfalls bestätigt. Auf unsere Veranlassung hat Herr Dr. Israel¹⁾, erster Assistent des Herrn Geheimrath Virchow, die nach der Exsudation entstehenden Schorfe bei mit Tuberkulin behandeltem Lupus bei unserem Kranken Theiss untersucht und lebende Bacillen in ihnen nachgewiesen; andererseits können wir von klinischer Seite constatiren, dass solche oberflächliche Inpöse Stellen durch das Koch'sche Mittel geheilt und bis jetzt — über 8 Monate — recidivfrei geblieben sind. Ob die von uns erwähnte zweite Möglichkeit einer Anheilung durch Einkapselung, also latente Tuberculose, durch das Mittel herbeigeführt würde, darüber ständen uns zur Zeit noch keine Erfahrungen zu Gebote. Aber selbst wenn eine solche Anschaltung der lebenden Bacillen aus dem allgemeinen Kreislauf der Säfte durch das Mittel herbeigeführt würde, so wäre ein Recidiv nicht ausgeschlossen, da schon durch ein geringfügiges Trauma die Umhüllung gesprengt und die lebenden Bacillen in den Saftstrom gelangen könnten, wie wir dies des öfteren z. B. bei scheinbar angeheilten Tuberculose des Kniegelenks sahen, wenn wir zur Verbesserung der Gelenkstellung das Brisement forcée anführten. (v. Volkmann²⁾) geht sogar so weit, die grosse Mehrzahl aller tuberculösen Knochen- und Gelenkleiden auf leichte Traumen zurückzuführen. Die Erfahrung spricht für die Richtigkeit dieser Ansicht, welche auch bei anderen Infectiouskrankheiten z. B. der Syphilis, ihr Analogon findet. Nicht immer braucht es sich freilich in diesen Fällen um eine wirkliche Abkapselung zu handeln; wir wissen, dass verschleppte Bacillen, ohne irgend welche locale oder allgemeine Erscheinungen hervorzurufen, in den Geweben des Körpers liegen können, wenn ihnen der für ihre Lebensthätigkeit günstige Nährboden fehlt. Aber ein Trauma geringfügigster Art ist geeignet, z. B. durch Blutanstritt den erforderlichen Nährboden herzugeben).

Aus unseren Erwägungen folgerten wir damals, dass eine vollkommene, absolute Heilung der Tuberculose nur eintreten könne, wenn man dem Körper die Möglichkeit gebe, die Bacillen nach aussen zu werfen. Da dieselben aber in fast allen Fällen viel zu tief im Gewebe sässen, um durch die eintretende Entzündung nach aussen befördert zu werden, so „folgt mit logischer Consequenz, dass wir chirurgisch nachhelfen müssen“. Wir können aber auch den umgekehrten Weg einschlagen, wir können vielleicht so operiren, wie wir bis jetzt operirt haben, dass wir den Lupus anskratzen, ehe wir einspritzen, dass wir nach dem Anskratzen unsere Einspritzungen machen, sehen, wo noch locale Reaction entsteht, dann noch einmal anskratzen n. s. w.³⁾ Wir fügten in dieser unserer im November v. J. stattgefundenen Veröffentlichung noch folgenden Passus hinzu: „Es ist aber noch ein anderer Fall denkbar, m. H.! Da die Bacillen einen veränderten Nährboden erhalten . . . so könnte es sein, dass die Bacillen mit der Zeit ihre Virulenz verlieren und absterben. Das ist aber nicht erwiesen“. Wir möchten hier einfechten, dass Herr Geheimrath Koch in seiner ersten Publication, welche uns damals allein zu Gebote stand, den oben erwähnten Gedanken nicht besonders ausgesprochen hat, sondern dass sich derselbe erst in seiner zweiten Publication vom 15. Januar d. J. findet. Es heisst in dieser letzteren: „In dem nekrotisch gewordenen Gewebe findet der Bacillus dann so ungünstige Ernährungsbedingungen, dass er nicht weiter zu wachsen vermag, „unter Umständen selbst schliesslich abstirbt“.

Wir haben in den obigen Anseinandersetzungen unsern Stand-

¹⁾ Berliner klinische Wochenschrift 1890 No. 48 p. 1126. (Anmerkung).

²⁾ R. v. Volkmann, Chirurgische Erfahrungen über die Tuberculose. Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Chirurgie. XIV. Congress. p. 259. These 44. Siehe auch p. 257. (Anmerkung).

³⁾ Deutsche Medicinalzeitung 1890 No. 96.

punkt vom November v. J. dem Koch'schen Mittel gegenüber dargelegt, also zu einer Zeit, als die Völkerwanderung von tausenden von Aerzten und Leidenden nach Berlin erst begann. Wir waren die einzigen, die öffentlich dem Mittel auf Grund von Thatsachen und logischen Folgerungen skeptisch gegenüberstanden.

Die Zeit hat uns Recht gegeben, mehr als wir fürchteten, aber wir halten es nicht für richtig, dass die früher Enthusiasmirten das Mittel jetzt ganz über Bord werfen wollen, wir glauben, dass die Wahrheit, wie so oft, in der Mitte liegt, und dass dem Tuberkulin in der That in gewissen Grenzen eine Heilpotenz innewohnt. Wir können es sogar heute noch als *Specificum* in dem Sinne bezeichnen, als es *local* nur auf tuberculöse Herde wirkt.

Die von R. Koch behauptete nekrotisirende Wirkung des Mittels an lebendes tuberculöses Gewebe tritt freilich, das ist nunmehr sichergestellt, nicht in der Häufigkeit ein, wie der geistreiche Autor angenommen hat. Dass sie aber in einer Reihe von Fällen und zwar umfangreich beobachtet wird, dafür können wir unaufsehbare Beweise erbringen. Wir haben bei Sehnenscheiden- und bei Gelenktuberculose grosse Gewebsetsen, wie wir sie früher nie sahen, gefunden; die in den abgestorbenen Massen eingeschlossenen Tuberkelbacillen lebten, wie der Fall Spichalski (l. c.) beweist. Am 21. November wurden bei dieser Patientin die unter dem äussern und innern Knöchel des tuberculös erkrankten Fussgelenkes liegenden Abscesse geöffnet. Sie enthielten einen dünnen, mit zahlreichen grösseren nekrotischen Gewebsetsen vermischten Eiter. Sowohl in dem Eiter als in dem nekrotischen Gewebe fanden sich Tuberkelbacillen, welche sich bei der Ueberimpfung (Israel) als lebend erwiesen.¹⁾ Es folgt aus dieser Beobachtung, dass selbst eine so hochgradige Veränderung, wie sie der Nährboden der Bacillen durch Absterben erleidet, auf die Lebensthätigkeit derselben keinen Einfluss ausgeübt hat. Es ist deshalb im hohen Grade unwahrscheinlich und deckt sich auch mit den klinischen Erfahrungen, dass die etwa durch Mittel bewirkte Veränderung des Nährbodens die Bacillen zu tödten vermag.

Abgesehen von der relativen Seltenheit wirklicher Nekrose tuberculös erkrankten Gewebes, garantirt das Absterben des letzteren mit seiner Umgebung durchaus noch nicht die Heilung des einzelnen Falles. Trotz Entfernung der nekrotischen Theile durch ausgiebige Incisionen ist nur eine in die Augen springende Besserung erreicht, geheilt durch das Mittel allein sind selbst diese scheinbar günstig liegenden Fälle nicht, die Functionen sind nicht vollständig wieder hergestellt, und injicirt man nach längeren Pansen grössere Dosen des Mittels, so spricht das Eintreten localer Schmerzen etc. an den betreffenden Theilen dafür, dass der Process nur schlummert, nicht erloschen ist, es sind mithin lebensfähige Bacillen zurückgeblieben.

Eine definitive Heilung durch das Mittel allein sahen wir nur an einzelnen Stellen lupöses erkrankten Gewebes und nach starker örtlicher Reaction; es handelte sich hier offenbar um Erkrankungen der Haut, welche in den allerobersten Schichten derselben verliefen. Siehe Fall Thon, auch bei Theiss finden sich solche Stellen. Aber diese Stellen sind umschrieben und fallen gegenüber den übrigen erkrankten Partien des Einzelfalles wenig ins Gewicht. Wir sahen weiterhin bei dem Gebrauch des Mittels in einigen Fällen von tuberculösem Hydrops des Kniegelenkes Heilung erfolgen. So z. B. in dem Falle Friedrich (l. c.). In zwei Fällen haben wir uns durch Aufklappung des Gelenkes von der Beschaffenheit desselben überzeugt und gefunden, dass es sich in diesen Fällen nur um eine ganz oberflächliche Affection des Gelenksinnern gehandelt hat.

Betrachten wir die Vorgänge im lupösen Gewebe, wie sie sich bei Anwendung des Tuberkulins vor unseren Augen abspielen, so ist zunächst in die Augen fallend und in zahllosen Fällen bestätigt, dass die örtliche Reaction bei häufiger Application des Mittels trotz Steigerung der Dosis nach und nach geringer wird, um schliesslich ganz zu schwinden. R. Koch erklärt dies dadurch, dass die Masse des im Körper vorhandenen tuberculösen Gewebes sich durch die Injectionen infolge Absterbens vermindere. Diese Ansicht ist nach pathologisch-anatomischen Untersuchungen nicht mehr haltbar. Setzt man nun das Mittel kurze Zeit aus, so erlasst das Gewebe von Tag zu Tag mehr, und eine ganz entschiedene locale Besserung ist gar nicht zu verkennen; die Röthung ist nur noch ganz geringfügig, die Knötchen sind eingesunken, oder auch ganz dem Gesicht- und Gefühlssinn entzogen, mit einem Wort die Heilung scheint ganz nahe gerückt. Nach einer längeren Ansetzung des Mittels in der Dauer von etwa 2–3 Wochen, tritt bei erneuter Injection der zuletzt eingespritzten Dosis, wie von allen Beobachtern constatirt wurde, wiederum eine äusserst heftige locale Reaction auf, und wir sind zu unserm grössten Erstaunen nicht eben viel weiter, als beim

Beginn der Cur. Wie haben wir uns dieses eigenthümliche Verhalten zu erklären?

Robert Koch hat für die Erklärung der Wirksamkeit seines Mittels bekanntlich die Coagulationsnekrose herangezogen, seine Annahme selbst aber als eine hypothetische bezeichnet. Die bisherigen klinischen und pathologisch-anatomischen Erfahrungen sprechen, wie schon erwähnt, nicht zu Gunsten dieser Auffassung.¹⁾ Weder die den Tuberkel aufbauenden Zellen, noch deren Kerne zeigen Zerfall oder Nekrose.

Wir erklären uns die eigenthümlichen Wirkungen des Mittels in unten beschriebener Weise und sind der Meinung, dass durch unsere Annahme mancherlei scheinbare Widersprüche in den Beobachtungen und Erfahrungen der einzelnen Autoren verständlich werden. In uns haben wir unsere Theorie bereits bei Gelegenheit des letzten Chirurgencongresses vorgetragen.

Es steht fest, dass das Mittel eine locale Reaction hervorruft, und zwar besteht dieselbe makroskopisch und mikroskopisch in den Zeichen der exsudativen Entzündung. Bedingung für das Zustandekommen localer Entzündung ist, dass das Mittel mit den durch die Lebensthätigkeit der Bacillen veränderten Gewebsflüssigkeiten des erkrankten Gewebes, d. h. ihren Stoffwechselproducten zusammen trifft, was ohne Zweifel an der Peripherie des Tuberkels stattfindet. Ist der Herd mehr oder weniger abgekapselt, so ist das Zusammentreffen nur unvollkommen oder ganz unmöglich. Da wo keine Stoffwechselproducte mehr vorhanden sind, wie z. B. beim tuberculösen Käse, tritt gar keine locale Reaction mehr auf, mag man auch die grössten Dosen einspritzen. Die durch das Mittel hervorgerufenen Reize spielen sich in der Umgebung des Tuberkels ab, die Gewebelemente des Tuberkels selbst, die Zellen und Kerne, verändert es nicht. Festhalten müssen wir ferner, wenn wir uns Anschluss über die Art der Wirkung des Mittels geben wollen, dass es auf die Krankheitserreger selbst, die Bacillen, gar keinen Einfluss ausübt, denn selbst im nekrotischen Gewebe fanden wir sie, wie oben berichtet, noch lebend. Weiter müssen wir der That- sache Rechnung tragen, dass das Mittel bei gesunden und kranken Individuen, sofern sie nicht tuberculös sind, zwar Fieber auslösen kann, aber nach unseren Erfahrungen niemals locale Entzündung herbeiführt.

Das Mittel ist zweifellos eine chemische Substanz, und wir müssen von ihm in erster Linie eine chemische Wirkung erwarten. R. Koch ist bekanntlich der Ansicht, dass es sich bei der Wirkung des Mittels um eine einfache Addition handle. Die schon vorhandenen Stoffwechselproducte der Bacillen des erkrankten Körpers werden durch Zuführung einer gewissen Quantität derselben Stoffe durch die Injection vermehrt und verursachen hierdurch die localen Veränderungen d. h. die exsudative Entzündung. Es kommt also nach R. Koch lediglich auf die Masse der an einem Orte angehäuften Stoffwechselproducte an, um die locale Entzündung zu erregen.

Wäre dies wirklich der Fall, so ist schwer verständlich, weshalb man selbst durch Einverleibung überaus grosser Mengen des Mittels weder bei gesunden, noch auch bei kranken (nicht tuberculösen) Individuen, welche local geschwächte Organe darbieten, eine locale Entzündung hervorrufen kann. Wir haben bei einem Leprakranken der Geheimrath Bardeleben'schen Klinik, welchem bis zu 500 Milligramm des Mittels pro Dosi eingespritzt wurden, niemals eine locale Reaction constatiren können, während bei Tuberculösen schon der tausendste Theil dieser Menge hinreichte, um eine stürmische Entzündung anzufachen. Wie gross müssen die am einzelnen Orte aufgestapelten Stoffwechselproducte bereits sein, wenn ein so unendlich kleiner hinzukommender Theil (der sich ja auch noch auf die einzelnen erkrankten Partien vertheilt) plötzlich eine so lebhafte Entzündung hervorrufen soll, da die tausendfache Menge desselben an sich noch keinen localen Reiz ausübt! Wenn also der hinzukommende Theil gegenüber dem bereits im Körper vorhandenen nur ein unendlich kleiner sein kann, so ist gar nicht zu begreifen, weshalb nicht diese geringfügige Vermehrung der Stoffwechselproducte niemals spontan eintritt. Haben wir je bei spontaner Entwicklung der Tuberculose der Haut ähnliche stürmische Erscheinungen gesehen?

Dass bei den auf das Mittel folgenden Reactionen die den Tuberkel bildenden zelligen Elemente an sich eine active Rolle spielen sollten, können wir nicht annehmen, denn einerseits verändern sich dieselben nachweislich durch die Injectionen nicht (siehe oben), und andererseits tritt nach einer gewissen Zeit der Cur, trotzdem die in Rede stehenden Formelemente noch in alter Weise vorhanden sind, Reaction nicht mehr ein. Die letztere muss in qualitativen Veränderungen der Gewebsflüssigkeiten ihren Grund haben.

¹⁾ C. Schimmelbusch, Mikroskopische Befunde bei Tuberculose der Haut und der sichtbaren Schleimhäute nach Anwendung des Koch'schen Mittels. Deutsche med. Wochenschrift 1891 No. 6.

¹⁾ Amtliche Berichte des klinischen Jahrbuchs 1891 p. 177 f. Dieselben bringen eine Fortsetzung unserer Beobachtungen.

Wir meinen, dass es sich bei der heroischen Wirkung des Mittels nicht lediglich um eine einfache Vermehrung eines bereits im tuberculös erkrankten Körper vorhandenen chemischen Stoffes handle. Der wirksame Bestandtheil des Tuberkulins ist selbst seinem Entdecker bis jetzt nicht näher bekannt, wir wissen nur von ihm, dass er die wirksame Substanz auf einen Bruchtheil eines Procentes seiner Flüssigkeit schätzt und dass sie nicht zu den Toxalbuminen gehört. Es scheint uns bis jetzt durch nichts erwiesen, dass das Glycerinextract abgetödteter ausserhalb des Körpers gezüchteter Reinculturen chemisch genau denselben oder dieselben Körper enthält, welche der lebende Bacillus im lebenden menschlichen Körper producirt. Die Stoffe mögen eine gewisse Aehnlichkeit mit einander haben, wie Pasteur's abgeschwächte Culturen mit den ursprünglichen, oder wie die Vaccine dem eigentlichen Pockengifte ähnlich sein mag. Aber selbst wenn in der Zukunft die chemische Gleichheit der in Rede stehenden Stoffe nachgewiesen werden würde, wer will beweisen, dass das Mittel nicht, während es im Körper kreist, Veränderungen eingeht, ehe es die Bacillenherde erreicht. Das Mittel ist ohne Zweifel leicht zersetzlich, viel leichter als unsere gewöhnlichen Arzneimittel, wie die Thatsache beweist, dass es trotz seiner giftigen Eigenschaften vom Magen aus gänzlich unwirksam ist.

Wir finden die Wirkung des Mittels erklärlicher, wenn wir annehmen, dass das im Tuberkulin vorhandene wirksame Princip nicht den in den Gewebsflüssigkeiten des lebenden Körpers enthaltenden Stoffwechselproducten vollkommen gleicht, ihnen wohl in der Genese ähnelt, aber doch ein von ihnen verschiedenes ist.¹⁾ Nehmen wir an, dass das wirksame Agens des Tuberkulins mit den an der Peripherie des Tuberkels liegenden chemisch anders gearteten Stoffwechselproducten der Bacillen zusammentrifft, so ist es denkbar, dass dabei ein neuer chemischer Körper entsteht. Nehmen wir weiter an, dass dieser neugebildete Körper local eine entzündliche Reaction, die sich bis zur Aetzung der Gewebe steigern kann, auslöst, dass er ferner nach Resorption Fieber hervorruft, so verliert die Wirkung des Mittels, wie wir nachweisen werden, viel von ihrem Geheimnissvollen. Dann ist leicht zu verstehen, wie nach einer mehr oder weniger lang dauernden Injectionscur die chemische Zerstörung der vorhandenen resp. von dem Mittel erreichbaren Stoffwechselproducte eine so vollständige geworden ist, dass trotz schnellen Steigens der Dosis, und trotzdem die Gewebelemente des Tuberkels sich nicht verändert haben, eine erkennbare Reaction nicht mehr ausgelöst werden kann.

Da aber, wie feststeht, die Bacillen selbst trotz der angefachten localen Reaction in keiner Weise beeinflusst werden, so scheiden sie bei Unterbrechung der Einspritzung ihre Producte von neuem aus, und es tritt dann nach einer gewissen Zeit eine Ansammlung derselben wieder ein, gross genug, um mit dem von neuem zugeführten Mittel einen nachweisbar localen, eventuell auch allgemeinen Effect hervorzubringen. Nach unseren Erfahrungen tritt übrigens letzterer nur ein, wenn ganz erhebliche locale Reizung vorhanden ist. Wir sahen häufig deutliche locale Reaction, ohne dass eine Spur von Fieber eintrat. Es gehört also immerhin eine gewisse Quantität des in loco neu gebildeten Giftes dazu, um Fieber auszulösen. Deshalb fiebern auch solche Kranke nicht, welche nach einer längeren Injectionscur in jenen Zustand hineingerathen sind, in welchem sie sich scheinbar refractär gegen das Mittel verhalten. Die Bacillen scheiden zwar wieder ihre Stoffe aus, aber das dauernd eingeführte Tuberkulin zersetzt sie alsbald wieder, ohne dass die Quantität des gebildeten Giftes so gross ist, dass sie zu einer erkennbaren localen Reaction und zu Fieber führt. Sobald wir aber den Bacillen 14 Tage Zeit geben, ihre Producte wieder anzusammeln, so ist die stärkste locale und allgemeine Reaction die Folge.

Dabei soll nicht geleugnet werden, dass eine gewisse Angewöhnung des Organismus an das Mittel mit der Zeit stattfindet, aber doch nur insofern, als wir von der allgemeinen Wirkung auf den Gesamtorganismus, wie bei den Narcoticis, reden. Diese Angewöhnung tritt auch bei Nichttuberculösen ein. Die Abnahme des localen Reizes beruht aber nicht auf Angewöhnung, sondern liegt in der stattgehabten Zersetzung oder Neutralisation der von dem Mittel erreichbaren Stoffwechselproducte.

Bei unserer Auffassung von der Wirkung des Mittels ist es

klar, weshalb wir eine so entschiedene Besserung bei der Behandlung des Lupus mit Tuberkulin wahrnehmen. Die Bacillen selbst bleiben zwar leben, aber das, was das Gewebe und den ganzen Menschen krank macht, sind nicht die Bacillen an sich, die ja nur mechanisch durch Wachsthum wirken können, sondern das, was sie an ihre Umgebung abgeben, wodurch sie dieselbe verändern, krank machen, d. h. ihre Ausscheidungen, ihre Stoffwechselproducte. Haben wir diese durch das Tuberkulin zerstört und setzen wir die Injectionen in kurzen Intervallen fort, um die von den lebend gebliebenen Bacillen wieder neu ausgeschiedenen Stoffwechselproducte, kaum gebildet, wieder zu zerstören, so tritt der locale Reiz, wenngleich er vorhanden sein muss, nicht mehr in wahrnehmbare Erscheinung, kurz, die Heilung scheint nahegerückt.

Weiterhin würde durch unsere Auffassung leichter verständlich, weshalb das Tuberkulin gerade bei Lupus so ausserordentlich heftige Reizung selbst auf 1 oder $\frac{1}{2}$ mg desselben verursacht, eine Reizung, welche, wenn sie in gleicher Intensität bei Lungentuberculose eintreten würde, den baldigen Tod des Organismus zur Folge haben könnte. An sich ist diese Beobachtung auffallend genug, wenn wir berücksichtigen, dass das lupöse Gewebe relativ wenig Bacillen enthält, und die im Körper vorhandene Menge von Stoffwechselproducten derselben ceteris paribus von der Anzahl der lebenden Bacillen abhängen muss.

Weshalb auf der einen Seite bei wenig Bacillen starke, bei vielen Bacillen relativ geringere locale Reaction?

Im lupösen Gewebe sind die Bedingungen zur Ansammlung von Stoffwechselproducten offenbar günstigere, als bei innerer Tuberculose. Es hängt dies davon ab, dass die Resorptionsverhältnisse beim Lupus ungünstig liegen, ungünstiger noch, als bei der Gelenktuberculose. Die Ursache liegt in der anatomischen Verschiedenheit des Mutterbodens. Die mangelhafte Resorption im lupösen Gewebe wird klinisch durch zahlreiche Thatsachen bewiesen. So kommen Drüenschwellungen beim Lupus so selten vor, dass sie lange Zeit ganz geleugnet wurden; trotz grosser Ausbreitung des krankhaften Processes fiebern Lupöse nicht, während die bacilläre Lungenphthise selbst in ihrer umschriebenen Form zum heftigen Fieber führt; allgemeine Tuberculose als Folge des sich selbst überlassenen Lupus ist eine äusserst seltene Erscheinung und kommt vielleicht so gut wie nie vor. v. Langenbeck¹⁾ sah bei seinem erstaunlichen Material nur 2 mal infolge von Lupus allgemeine Tuberculose entstehen, aber nicht bei sich selbst überlassenem Lupus, sondern nachdem derselbe eine Zeit lang behandelt war. Ob dies auf chirurgischem Wege geschieht oder durch das Koch'sche Mittel, ist im Effect ganz gleich, in dem einen, wie in dem andern Falle setzen wir durch die angefachte locale Entzündung günstigere Resorptionsverhältnisse. Durch die Behandlung, durch die Zerstörung der von der Natur gegen die Resorption aufgeworfenen Schutzwälle (siehe weiter unten) bahnen wir der Resorption die Wege.

Dass die Aufsaugung der Stoffwechselproducte, sei's mit, sei's ohne die Bacterienleiber die fiebererregende Potenz bei den Infektionskrankheiten ist, ist zwar nicht unbestritten, aber doch zum mindesten in hohem Grade wahrscheinlich. Zur Erregung von Fieber bei Lungentuberculose bedarf es sicher nicht der Resorption der Bacillenleiber, denn das Koch'sche Mittel enthält, rein dargestellt, keine Bacillen und wirkt doch bei einer gewissen Menge, dem gesunden Körper eingespritzt, fiebererregend. Auch andere ältere Erfahrungen sprechen dafür, dass chemische Producte allein Fieber erzeugen können.²⁾

Dass die Fieberhöhe bei Tuberculösen schwankt und oft in gewissen Tagestypen steigt und fällt, während die Resorption der Bacillenproducte doch in ziemlich gleicher Stärke vor sich gehen müsste, kann es als stichhaltiger Einwand gegen diese Annahme nicht angesehen werden, denn es können einerseits die Stoffwechselproducte bei ihrer Resorption, wie manches andere Mittel cumulativ wirken, andererseits kann es an den Lebensbedingungen der Bacillen selbst liegen, deren vitale Thätigkeit zu verschiedenen Zeiten vielleicht eine verschiedene ist (Intermittens).

Das Tuberkulin zerstört also nach unserer Ansicht chemisch die von ihm erreichbaren Stoffwechselproducte der Bacillen unter dem Bilde der exsudativen Entzündung, und da jene Producte einerseits die locale Erkrankung bedingen, andererseits durch die Resorption das Fieber auslösen, so folgt daraus, dass wir sowohl bei innerer wie bei äusserer Tuberculose nach längerer Anwendung des Mittels Besserung erwarten dürfen. Bei innerer Tuberculose ist dies in einer Reihe von Fällen constatirt, bei Lupus offenkundig zu Tage liegend. Werden bei innerer Tuberculose Stoffwechselproducte

¹⁾ Vergleiche Hueppe und Scholl, Berliner klin. Wochenschrift 1891 No. 4 p. 88. No. 6: Nach einer kurzen Mittheilung von Gamaleia und den genauen Untersuchungen von C. Fränkel über Diphtherie und von uns über Cholera sind die eigentlich specifischen Gifte der Mikroparasiten und die Impfschutz verleihenden und Entzündung erregenden Körper nicht identisch.

¹⁾ Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie B. XIV p. 32.

²⁾ v. Bergmann, Sammlung klinischer Vorträge. Neue Folge. No. 22 p. 135.

der Bacillen, weil sie durch das Tuberkulin neutralisirt oder zerstört sind, nicht mehr resorbirt, so verschwindet das hectische Fieber, die Schweisse, durch welche jene Stoffwechselproducte vielleicht nach aussen geworfen werden¹⁾, hören auf, das Körpergewicht nimmt zu, auch in loco bessert sich, physicalisch nachweisbar, der Zustand, bei Lupus sinken ein und verschwinden die sichtbaren Knötchen, die ja nichts weiter als Producte des chemischen Reizes sind, welche die Stoffwechselproducte auf die Umgebung des Tuberkels ausübten, die Haut gewinnt ein scheinbar normals Aussehen, flache Ulcerationen überhäuten sich — kurz, für jeden Unbefangenen ist kein Zweifel, dass das Tuberkulin gegen Tuberculose einen offenkundigen heilsamen Effect hervorgerufen hat. Aber geheilt sind alle diese Fälle nicht, wenn wir die belanglosen Heilungen oberflächlicher Haut- und Synovialtuberculose, von welchen wir oben berichteten, ausser Rechnung setzen, die Bacillen blieben ja am Leben, und hören wir mit den Injectionen auf, oder kommt das Mittel selbst während der Cur aus rein lokalen anatomischen Gründen nicht mehr an die Stoffwechselproducte heran, so tritt das Recidiv wieder in die Erscheinung. Sehr schön beweisen dies unsere beiden ältesten Fälle von Lupus, welche mit Tuberkulin behandelt worden sind (Theiss und Thon). Ueber $\frac{1}{2}$ Jahr sind die Einspritzungen bei diesen Kranken fortgesetzt, und die vor aller Welt klare Besserung hat während dieser Zeit angehalten. Seit 6 Wochen haben wir mit den Injectionen aufgehört, und es schiessen nun neue Lupusknoten in grosser Anzahl hervor, sowohl in den bereits geheilt erscheinenden Gebieten, als auch namentlich in der Peripherie der ursprünglich erkrankten Herde, und die viele Monate hindurch vernarbt gebliebenen Geschwüre brechen wieder auf.

Wir halten diese Beobachtung für ausserordentlich wichtig, sie beweist, dass das Tuberkulin in der Art, wie wir es bis jetzt angewendet haben, auch in den Stadien der scheinbar offenkundigen Besserung zu einer latenten Weiterverbreitung der Bacillen geführt hat.

Wir haben oben dargelegt, wie wir uns die Wirkung des Mittels, vornehmlich gestützt auf unsere klinischen Erhebungen vorstellen und wie wir die scheinbar günstige Wirkung desselben erklären, betrachten wir nun seine ungünstigen Eigenschaften und ernütern wir, weshalb das Mittel diese haben muss. Das Tuberkulin hat anerkannt seine grossen Gefahren, wenigstens in den Dosen, welche wir bis jetzt anzuwenden gewohnt sind. Bei dem gewöhnlichen Verlaufe der chronischen Tuberculose sucht der Körper sich selbst vor Allgemeininfektion zu schützen und er thut dies, wie Biedert²⁾ nachgewiesen hat, dadurch, dass er einen Zellenwall um den erkrankten Herd zu formiren, ihn abzukapseln trachtet. Dies gelingt zuweilen, meist aber nicht oder doch nur unvollkommen. Diesen heilsamen Wall zu zerstören, ist das Tuberkulin um so mehr geeignet, je stärker die locale Reaction ausfällt, je stärker die Auflockerung der Gewebe durch den exsudativen Entzündungsprocess erfolgt. Der letztere kann so stark sein, dass er angebahnte Naturheilungen wieder zerstört; wir und auch andere haben wiederholt die Erfahrung gemacht, dass z. B. in ganz gesund scheinenden Gelenken durch das Mittel latente Tuberculose, die vielleicht für immer latent geblieben wäre, nicht nur aufgedeckt wurde, sondern auch zu weiteren typischen Erscheinungen derselben führte. Aus dieser Zerstörung des natürlichen Schutzwalles infolge der exsudativen Entzündung erklären sich alle Gefahren, welche das Mittel im Gefolge gehabt, die örtlichen sowohl als die allgemeinen, sie erklären, wie Fieber entstehen kann, auch bei solchen Kranken, welche bis dahin nicht gefiebert haben, wie das Fieber ein andauerndes werden kann, wie in manchen Fällen allgemeine Tuberculose entsteht, wie auch während der Cur eine Ausbreitung der Bacillen in das noch intacte umliegende Gewebe vor sich geht. Es sind die durch den heftigen Entzündungsprocess in lebhafter Bewegung begriffenen Wanderzellen, welche nach Auflockerung oder Zerstörung des von der Natur mit mehr oder weniger Erfolg angelegten Schutzwalles und seröser Durchtränkung des erkrankten Gewebes, den Transport in die umgebenden Gewebe bewirken (Koch).³⁾

Aus diesen Betrachtungen ergibt sich, weshalb das Mittel bei manchen Fällen von Tuberculose direkt schädlich wirken muss; fiebern solche Kranke z. B. schon vor der beabsichtigten Cur, so ist das ein Beweis dafür, dass die Schutzwehr des Körpers eine durchbrochene, eine unzureichende geworden, oder dass sie vielleicht noch garnicht vorhanden war; führen wir nun noch künstlich ein den Naturheilungsprocess direkt schädigendes Moment hinzu, indem wir durch die Injectionen einen starken örtlichen Reiz und Fieber

hervorrufen, so kann man die Verschlechterung mit fast mathematischer Sicherheit voraussagen. Schon ältere Schriftsteller stellten als Erfahrungssatz hin, „dass hohes Fieber die Erweichung der Tuberkel beschleunige.“ Es ist mithin falsch, Dosen des Mittels zu geben, welche Fieber auslösen. Jede verstärkte Herzaction, jede körperliche Austregung, noch vielmehr aber leichte Traumen (siehe oben v. Volkmann's Ansicht) können Veranlassung werden, die von der Natur errichtete Schutzwehr zu zerstören.

Nicht das Koch'sche Mittel an sich ist nach unserem Dafürhalten Schuld an der Hervorrufung dieser Gefahren, sondern die fehlerhafte Art, in welcher wir es anwenden.

Biedert²⁾ hat zweifellos Recht, wenn er den um den Tuberkel errichteten Zellenwall nicht durch das Mittel zerstört wissen will, er empfiehlt, nur einen erhöhten Reizzustand hervorzurufen, der „den Zellenwall in seiner Masse vermehrt.“ Das kann selbstredend nur dadurch erreicht werden, dass wir noch zu viel kleineren Dosen greifen, als wir bis jetzt im allgemeinen gaben; jede äusserlich wahrnehmbare Entzündung, welche die Injection des Mittels z. B. beim Lupus hervorruft, ist eine Gefahr für den Patienten, die Bacillen verlieren durch den zu starken localen Reiz den vom Körper gegen sie aufgerichteten Schutzwall, sie können in das sie umgebende Gewebe, aber auch in den Kreislauf gelangen. Nicht immer braucht im ersten Falle, namentlich, wenn man die Injectionscur fortsetzt, sofort eine erkennbare Weiterverbreitung aufzutreten, sie bleibt vielleicht auch ganz aus, wenn der Nährboden ungünstig ist, und die Bacillen inmitten lebenskräftiger unverletzter Zellen liegen, nicht immer führt der zweite Fall zur allgemeinen Tuberculose. Aber die Gefahr liegt doch vor. Und wenn es auch in einer Anzahl von Fällen gelingt, das Verschleppen der Bacillen in das umgebende Gewebe, so lange der Körper dauernd unter dem Einflusse des Mittels steht, für diesen nahezu unschädlich zu machen, da ihre reizenden giftigen Producte durch das Mittel schon bei ihrer Bildung, ohne einen wesentlichen örtlichen oder allgemeinen Effect hervorzurufen, sofort wieder zerstört werden, so ist nach dem Anfhören der Cur das Recidiv fast unausbleiblich, und die latente Weiterverbreitung des Processes auch während der Cur, wie unsere Lupusfälle einwandfrei beweisen, klar und deutlich zu erkennen.

Ein Anfhören der Cur führt daher bei denjenigen Tuberculösen, welche starke örtliche oder allgemeine Reaction auf das Mittel gezeigt haben, nach obigen theoretischen Ausführungen und nach unseren klinischen Erfahrungen leicht zu einem erkennbaren Recidiv. Wir können uns sogar nicht wundern, wenn nach dem Anfhören der Injection der Zustand des Patienten noch schlechter wird, als vor Beginn der Cur, da wir zu einer leichteren Verbreitung der Bacillen durch die Behandlung selbst beigetragen haben.

Aus diesen Erwägungen halten wir auch den jetzt noch vielfach üblichen Modus, in längeren Zwischenräumen, etwa alle 8 Tage grössere Dosen einzuspritzen, um eben eine stärkere Reaction hervorzurufen, für unheilvoll. Richtig ist, dass bei diesem Vorgehen, z. B. bei Lupus, eine schnelle und eclatante Besserung des localen Processes eintritt, wie dies nach unseren Darlegungen verständlich ist. Aber die Besserung ist nur eine scheinbare, und die Gefahren dieses Modus procedendi sind nicht zu verkennen. Ein lehrreiches Beispiel hierfür ist wiederum der Fall Spichalski (s. oben). Nach Entleerung der nekrotischen, mit Bacillen durchsetzten Massen schlossen sich unter häufigem Gebrauche des Mittels, welches gar keine Reaction mehr hervorrief, die Incisionswunden, die Contouren des Gelenkes wurden normal, es stellte sich sogar ein ziemlich ausgiebiger Grad von Gehfähigkeit wieder ein, und das Allgemeinbefinden wurde ein vortreffliches. Nachdem wir aber anfangen, in Pausen von 8 Tagen 200 mg des Mittels und mehr einzuspritzen, verschlechterte sich der locale Zustand rapide, und wir wurden vor kurzem zur Auskratzung des Gelenkes gezwungen. In diesem Falle war die Heilung offenbar angebahnt, und wir hätten sie vielleicht zu einer vollständigen gemacht, wenn wir nicht jenes fehlerhafte Heilverfahren eingeschlagen hätten.

Die Zukunft des Mittels hängt davon ab, ob es gelingt, das Heilbestreben der Natur, welches in der versuchten Abkapselung der bacillären Herde seinen Ausdruck findet, dadurch zu unterstützen, dass man den von der Natur zu diesem Zwecke geschaffenen Zellenwall (Biedert) in seiner Masse vermehrt und so günstige Bedingungen für narbige Schrumpfung einleitet.³⁾

Dies zu bewirken, sind stärkere Reize, die äusserlich erkennbar in die Erscheinung treten, ganz ungeeignet. Die Reizung darf nur eine äusserst geringfügige sein, will man nicht die schwache Schutz-

¹⁾ v. Volkmann. Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Chirurgie. XIV p. 260.

²⁾ Biedert, Die Behandlung der Tuberculose nach Koch Verlag von Eugen Grosser, 1891.

³⁾ Vgl. auch Rindfleisch. Deutsche med. Wochenschrift 1891 No. 6 p. 237.

¹⁾ Brunner hat sogar im Schweisse dieselben pathogenen Bacterien (Milzbrandbacillen etc.), welche die Erkrankung des Körpers veranlasst hatten, nachgewiesen. Berliner klin. Wochenschrift 1891 No. 21.

²⁾ Virchow's Archiv Band 98.

³⁾ v. Bergmann l. c. p. 152.

wehr der Natur einreissen, statt sie verstärken; sie muss ferner eine langdauernde sein, soll sie zum Ziele führen. Dosen des Mittels, welche erkennbare örtliche oder gar allgemeine Reaction hervorrufen, sind gefährlich; sie können zwar, wie uns der Lupus beweist, zu einer augenfälligen Besserung führen, aber sie heilen den Kranken nicht, und die trügerische Besserung erkaufen wir auf Kosten des Kranken, indem wir ihn einer grossen Gefahr aussetzen. Letzteres ist vermeidbar, wenn wir Dosen anwenden so klein, dass sie erkennbare locale oder allgemeine Reaction nicht veranlassen.

Wir können sogar noch einen Schritt weiter gehen. Es ist sehr wohl möglich, dass die von der Natur angestrebte Abkapselung oft nicht gelingt, weil der Reiz der Stoffwechselproducte an sich zu stark ist. In diesem Falle könnte das in kleinsten Dosen gegebene Mittel indirekt zum Ziele führen. Durch die langsame Neutralisirung oder Zerstörung der Stoffwechselproducte würde mit der Zeit ein reizloserer Zustand geschaffen werden, welcher günstige Bedingungen für das Zustandekommen narbiger Schrumpfung darböte. Ein in den menschlichen Körper eingedrungenes Geschoss heilt auf dem Wege der Abkapselung ein, wenn es Entzündungserreger in nennenswerther Menge nicht mit sich führt; es heilt aber nicht ein, wenn durch die mitgerissenen pathogenen Mikroben ein stärkerer entzündlicher Reiz auf die Umgebung ausgeübt wird. Ob der Fremdkörper nun Geschoss oder Tuberkel heisst, ist für die Natur gleichgiltig.

Biedert¹⁾, welcher zuerst auf die Bedeutung des Zellenwalles bei der Koch'schen Injectionscur aufmerksam gemacht hat, meint, „einen kleinen wahrnehmbaren Reiz von Zeit zu Zeit zu machen, dürfte sich deshalb mehr empfehlen, als öfter noch kleinere Dosen ohne wahrnehmbaren Reiz zu injiciren, damit man nicht ganz unwirksam bleibt. . . .“ Wir können ihm nach unseren obigen Ausführungen nicht ganz beistimmen. Solange durch das Mittel erreichbare Stoffwechselproducte vorhanden sind, so lange werden auch kleinste Dosen einen chemischen Reiz ausüben müssen, eine locale Angewöhnung an das Mittel kann nach unserer Auffassung nicht stattfinden. Wie lange es dauern mag, bis durch die chronische Reizung der Zellenwall sich verdichtet, und bindegewebige Schrumpfung die Tuberkel abkapselt, das wissen wir freilich nicht, aber dass es einer sehr langen Zeit bedürfen wird, ist sehr wahrscheinlich.

Nur von einer sehr lange fortgesetzten nicht unterbrochenen Anwendung des Mittels in allerkleinsten Dosen kann man nach unseren Ausführungen den beabsichtigten Erfolg erreichen, Dosen, gegenüber welchen die ursprünglich angenommene kleinste Dosis von 1 Milligramm eine ausserordentlich hohe ist. Steigerungen der Dosen sind nicht erforderlich.