I.

Aus der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Moabit-Berlin.
(Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Sonnenburg.)

Zur Behandlung der Tuberkulose mit Antituberkulose-Serum Marmorek.

Von

Dr. A. van Huellen,
I. Assistenzarzt.

Vorbemerkung.

Von

E. Sonnenburg.

Die Versuche mit dem Marmorekschen Serum auf meiner Abteilung sind infolge einer auffallenden Heilung eines Falles von Mastdarmtuberkulose veranlaßt worden, gegen die mein verstorbener Freund v. Mikulicz und ich vergeblich mit dem Messer angekämpft hatten. Abwechselnd war unser Patient in Berlin, Schlesien und im Auslande in unserer Behandlung gewesen, ohne daß es uns beiden gelungen war, den mit immer neuen Fisteln wiederkehrenden Prozeß zu beseitigen. Da reiste unser Kranker nach Paris und ließ sich von Marmorek mittels Serum behandeln. Die Tuberkulose des Mastdarms heilte aus und blieb dauernd geheilt.

Dieses überraschende Resultat mahnte mich, bei einer Reihe von Fällen chirurgischer Tuberkulose das Serum zu prüfen, um ein Urteil über seine Wirksamkeit zu erhalten. Vorwiegend wurden hartnäckige Fisteln Gegenstand der Behandlung. Über die Resultate und unsere Erfahrungen gibt die folgende Arbeit Bericht.

Ausgehend von der allgemein üblichen Anschauung, daß das zur Hervorbringung der Tuberkulinreaktion verwendete Tuberkulin das wahre Gift des Tuberkelbazillus und damit die hauptsächlichste Ursache der krankhaften Veränderungen bei der Tuberkulose sei, versuchte Marmorek sich die Tatsache zu erklären, daß einerseits bei einem nur wenig kranken Organismus eine deutlich ausgesprochene Reaktion eintrete, andererseits aber bei sogenannten hypertuberkulösen Tieren eine Reaktion fehle ebenso wie bei gesunden Individuen. Eine Erklärung für diese Erscheinungen glaubte er nur dadurch geben zu können, daß er mit der anfangs erwähnten Annahme bezüglich des Tuberkulins brach und dafür die Hypothese aufstellte, daß das Tuberkulin nur ein Mittel, ein Stimulans, sei, die Tuberkelbazillen zur vermehrten Absonderung eines anderen, unbekannten Toxins zu veranlassen.

Von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet, fehlt bei Gesunden die Reaktion, weil keine Tuberkelbazillen vorhanden sind, das wahre Toxin zu produzieren; bei hypertuberkulösen Tieren fehlt die Reaktion, weil die Anregung zu erhöhter Produktion des wahren Toxins überhaupt nicht in Betracht kommt gegenüber der infolge des massenhaften Vorhandenseins von Tuberkelbazillen bereits existierenden Menge desselben. Bei leichten Fällen von Tuberkulose tritt die Reaktion ein, sobald die vorhandenen Tuberkelbazillen infolge der Berührung mit dem Tuberkulin Zeit gefunden haben, eine genügende Menge Toxin zu produzieren und in die Zirkulation übergehen zu lassen. Hierdurch ist es auch erklärlich, daß bis zum Eintritt der Reaktion die verhältnismäßig lange Zeit von einigen Stunden vergeht.

Nachdem Marmorek einmal zu diesen Anschauungen gekommen war, suchte er nunmehr die Tuberkelbazillen unter Bedingungen zu bringen, unter denen sie das oben erwähnte Toxin produzierten.

Zunächst verwendete er hierzu nur junge Bakterien, den sogenannten primitiven Bazillus, und zwar ließ er diese Bazillen auf einem flüssigen, mit etwas Glycerinbouillon versetztem Kälberserumnährboden wachsen. Die betreffenden Kälber hatten ihrerseits vorher eine Reihe von Injektionen von Meerschweinchenleukocyten, in Kochsalzlösung suspendiert, erhalten. Dieses sogenannte leukotoxische Serum benutzte Marmorek als Nährboden für die primitiven Bazillen und konnte dann später in dem Filtrat das Tuberkulose toxin nachweisen. Vermittels dieses Tuberkulose toxins gelang es ihm dann auch, Laboratoriumstiere gegen spätere Bazilleninfektion zu immunisieren. Unter anderen Tieren immunisierte er auch,

wenn auch nach Überwindung bedeutender Schwierigkeiten und erst nach einem Zeitraum von 7—8 Monaten, Pferde. Das Serum, das von derartig behandelten Pferden stammt und das nunmehr ein Antitoxin enthält, dieses Serum ist es, das das endgültige Präparat darstellt und das wir bei unseren Versuchen zur Anwendung brachten.

Die soeben geschilderte Herstellungsweise wurde von Marmorek im Jahre 1903 unter anderem in der Berliner klinischen Wochenschrift veröffentlicht. Seitdem sind noch eine Reihe von Modifikationen vorgenommen worden, die in der Hauptsache darauf abzielen, die primitiven Bazillen bei ihrer Berührung mit dem leukotoxischen Serum zu reichlicherer Produktion des Tuberkulosetoxins anzuregen.

Die Versuche, die Marmorek selbst mit dem Antituberkuloseserum anstellte, ergaben, daß man Laboratoriumstiere gegen eine nachfolgende Infektion mit dem Kochschen Bazillus vollständig schützen konnte. Und zwar handelt es sich hier um eine Giftimmunität, eine passive, eine anisopathische Immunisierung im Sinne Behrings, weil dem Versuchstier das endgültige Gegengift, das fertige Antitoxin, injiziert wird. Wir wissen, daß auch Behring Rinder gegen Tuberkulose mit Erfolg immunisiert hat, aber dadurch, daß er den Tieren zu wiederholten Malen eine bestimmte Quantität mehr oder weniger in ihrer Virulenz abgeschwächter Tuberkelbazillen injizierte, d. h. also, daß er eine Bakterienimmunität, eine aktive oder isopathische Immunität erzeugte.

Bevor ich nun auf die Wirkungen des Serums, das nicht nur, wie aus dem bisher Gesagten hervorgehen könnte, einen Erfolg in präventiven, sondern, wie ich gleich an dieser Stelle bemerken will, in kurativem Sinne aufzuweisen hat, näher eingehe, will ich ganz kurz die Art, in der es zur Anwendung gebracht wird, schildern.

Wie aus den Berichten von Marmorek und anderen Autoren hervorgeht, machte man in der ersten Zeit Injektionen von 10—20 und mehr ccm Serum mehrere Tage hintereinander. Mit dem zunehmenden Gehalt des Serums dann an Antitoxin, glaubte man mit der Dosis heruntergehen zu können, und so bildete sich der jetzt übliche Modus aus, bei dem wir die Kur mit einer Injektion von 1 ccm beginnen, dann nach drei Tagen dieselbe Menge wiederholen und nun in den nächsten 3—8 Spritzen allmählich die Dosis bis auf 5 ccm steigern, indem wir immer so viel Zeit zwischen den einzelnen Einspritzungen vergehen lassen, daß der Patient nicht durch unangenehme Nebenwirkungen von der Kur abgeschreckt wird; so fahren wir fort, bis wir in 20 Tagen 10 Spritzen verbraucht haben.

Dann lassen wir eine Pause von 3—4 Wochen eintreten und beginnen nun in derselben Weise wie vorher eine zweite Serie. Dieser Turnus wird mehrere Male wiederholt. Bei einzelnen Kranken, bei denen ein Erfolg bereits in der ersten Serie zu konstatieren war, haben wir uns auch niemals gescheut, die Injektionen ohne Pause jeden zweiten Tag zu wiederholen, bis wir etwa 20—30 Spritzen verabfolgt hatten, natürlich nur dann, wenn keine Nebenerscheinungen auftraten. Der Ort der Einspritzung ist irrelevant. Unter die Haut der Brust oder des Oberschenkels eingespritzt, haben wir weder hier noch da einen besonderen Vorteil wahrnehmen können. Bei der Behandlung von Lungentuberkulose wird vielfach die hintere äußere Fläche des Oberarmes gewählt, doch haben wir selbst mit den Injektionen am Arm mehrfach schlechte Erfahrungen gemacht. Fey (Davos) gab das Serum auch per os, doch, soweit ich unterrichtet bin, ohne Erfolg, dagegen wird von ihm sowohl wie von Marmorek neuerdings die Applikation in Form des Klysma empfohlen. Und zwar hatte das Serum, in dieser Weise gegeben, nicht nur dieselbe Wirkung wie bei subkutaner Injektion, sondern es besaß gegen diese sogar noch Vorzüge, insofern als gewisse Nebenerscheinungen, auf die ich gleich eingehen will, nicht auftraten.

Welches sind nun die Wirkungen, die dieses neue Serum im menschlichen Körper entfaltet? Oder, fragen wir lieber, welches sind die Veränderungen, die wir nach der Applikation des Serums auftreten sehen?

Die Beeinflussung des Organismus geschieht nach drei Richtungen hin, und zwar können wir 1. eine Änderung des Allgemeinzustandes feststellen, 2. sehen wir, daß der spezifisch tuberkulöse Prozeß seinen Verlauf ändert, und 3. sehen wir akzidentell einige Erscheinungen auftreten, die wir der Einverleibung eines artfremden Serums in den menschlichen Körper zuzuschreiben haben.

Um mit dem letzten Punkt zu beginnen, so müssen wir bei jeder Seruminjektion, die wir einem Patienten machen, von vornherein darauf gefaßt sein, eine Reihe von Nebenerscheinungen hervorzurufen, die, mehr oder weniger schwer, die beabsichtigte therapeutische Wirkung des Serums nicht zu beeinflussen scheinen. So konnte man auch nicht erwarten, daß akzidentelle Zufälle bei der Applikation des Marmorekschen Serums fehlen würden, und um so mehr mußte man darauf gefaßt sein, derartige Nebenwirkungen zu beobachten, als es sich bei der neuen Behandlung der Tuberkulose ja nicht um eine einmalige Applikation einer kleinen Serumdosis

handelte, sondern um lange fortgesetzte Einverleibung verhältnismäßig großer Dosen.

Diese Nebenerscheinungen können zweierlei Art sein; einmal können sich nach einer Einspritzung Infiltrationen und Abszesse bilden, dann aber können sich Veränderungen einstellen, die durch die Einverleibung des artfremden Serums bedingt sind. Ich brauchte der ersteren, der Infiltrationen und Abszesse, die nach allen möglichen anderen Einspritzungen ja auch vorkommen, gar nicht Erwähnung zu tun, wenn ich nicht auf die Harmlosigkeit derselben hinweisen müßte. Die Abszesse, etwa walnußgroß, machen kaum Fieber, heilen nach einer kleinen Incision oder Aspiration glatt und reaktionslos ab und gleichen fast völlig den Kampferabszessen. Die Infiltrationen bilden sich in verschiedener Größe um die Injektionsstelle herum. Auch sie sind stets gutartig, vereitern nie, sind spontan fast unempfindlich, nur auf Druck schmerzhaft, führen selten zu Anschwellung der regionären Lymphdrüsen und gehen unter der Applikation von feuchten Kompressen sehr bald zurück. Gleich an dieser Stelle möchte ich bemerken, daß wir ab und zu Lymphdrüenschwellungen nach den Injektionen beobachteten, gleichviel ob die Einspritzungen reaktionslos vertragen wurden, oder ob sich lokale Infiltrationen gebildet haben.

Anders verhält es sich mit den Veränderungen, die wir dem Pferdeserum als solchem zuschreiben müssen. Hierher gehört in erster Linie eine oft nicht unbeträchtliche ödematöse Schwellung in der Nähe der Injektionsstelle. Im allgemeinen nicht schmerzhaft, macht sie sich den Patienten erst bemerkbar, wenn die betreffende Stelle gerade auf die Unterlage drückt oder wenn infolge der Anschwellung das Gefühl der Spannung entsteht. Derartige Ödeme können bis zu zwei Faust groß und noch größer werden, mit oder ohne lokalisierte Rötung und mit oder ohne lokalen Pruritus einhergehen. Des weiteren sahen wir nicht so selten Exantheme nach Art des Scharlachexanthems auftreten, entweder nur in der Umgebung der Injektion, oder auch mehr oder weniger über den ganzen Körper verbreitet, ähnlich wie wir es bereits als Serumexanthem von der Diphtherie her kennen. Ferner haben wir hier eine Urticaria zu erwähnen, die unter Bildung richtiger Quaddeln mit starkem Juckreiz einhergehend, oft über den ganzen Körper sich ausbreitet; über das Verhalten der Lymphdrüsen wurde oben bereits gesprochen. Alle diese Erscheinungen treten meist innerhalb der ersten 24—36 Stunden nach der Injektion auf, wenn sie überhaupt sich einstellen, oft erst nach der fünften bis sechsten

Injektion, um sich dann in einzelnen Fällen nach jeder neuen Einspritzung zu wiederholen. In solchen Fällen ist es dann zweckmäßig, in größeren Intervallen zu injizieren, die Dosis selbst herabzusetzen, scheint keinen Effekt zu haben, da die Erscheinungen trotzdem sich einzustellen pflegen. Auffallend ist, daß alle diese akzidentellen Serumwirkungen häufig sehr flüchtig sind, sie dauern in manchen Fällen nur einige Stunden und gehen dann sehr schnell und ohne eine Spur zu hinterlassen, zurück; doch sahen wir sie ausnahmsweise auch tagelang andauern. Ebenso wie die oben erwähnten Infiltrationen zeichnen sich auch die Ödeme und Drüenschwellungen durch ihre Gutartigkeit aus, auch sie verschwinden bald unter feuchten Verbänden, meist ebenso schnell, wie sie aufgetreten sind.

Schließlich habe ich noch an dieser Stelle mit einigen Worten auf das Verhalten der Fieberkurve einzugehen, und zwar erwähne ich, wie ich ausdrücklich hervorheben will, hier nur diejenigen Erscheinungen, die nicht der Norm entsprechen, sondern die die Ausnahmen bilden. Etwa zwei bis drei Stunden nach jeder Injektion sehen wir in einer Reihe von Fällen in der Kurve einen Anstieg von ein bis höchstens zwei Grad; es handelt sich hier um Elevationen, die am Morgen entweder auf einmal oder treppenförmig nach spätestens zwei Tagen zurückgegangen sind. Diese Spitzen wiederholen sich mitunter nach jeder Injektion und führen schließlich, wenn mit letzteren ausgesetzt wird, zur normalen Temperatur zurück. Ganz selten werden auch wohl einmal Schüttelfröste beobachtet. Auffallend häufig treten diese Temperatursteigerungen erst an dem der Injektion folgenden Tage auf, um dann denselben Verlauf, wie oben geschildert, zu nehmen. Neben diesen sich wiederholenden Steigerungen beobachtet man noch eine andere Form von Kurven: es tritt nach der ersten Injektion eine Steigerung ein, die nicht abfällt und durch die nachfolgenden Injektionen auf der Höhe gehalten wird. Der Abfall erfolgt erst nach der letzten Injektion.

Weiter haben wir noch beobachtet, daß ab und zu die Patienten, außer über Kopfschmerzen und Mattigkeit, über nicht ganz unerhebliche Gelenkschmerzen klagen. Einige Stunden nach der Injektion stellen sich diese rheumatoiden Schmerzen mit oder ohne Fieber ein. Die Bewegungen in den Gelenken selbst bleiben frei und schmerzlos und nur ausnahmsweise schwillt das Gelenk an. Febrile oder afebrile Gastricismen, Appetitlosigkeit, das Gefühl der Schwere nach dem Essen, Erscheinungen, wie sie von anderen Autoren beobachtet wurden, haben wir niemals nachweisen können.

Alles nun, was hier über die akzidentellen Wirkungen des Serums gesagt ist, sind Erscheinungen, die nicht unbedingt auftreten müssen. Es scheint, als ob in dieser Beziehung sehr große individuelle Unterschiede bestehen; während z. B. viele Patienten überhaupt nichts von allen diesen Unbequemlichkeiten durchzumachen haben, haben andere so sehr darunter zu leiden, daß man die Injektionen ganz aussetzen muß.

Im Gegensatz hierzu ist uns noch etwas anderes aufgefallen, nämlich die Tatsache, daß bei jenen Patienten, bei denen keine Nebenwirkungen auftreten, daß man bei diesen viel eher auf die beabsichtigten therapeutischen Erfolge rechnen darf, während sehr häufig, da wo die oben geschilderten Nebenwirkungen in höherem Grade auftreten, auch der definitive Erfolg zu wünschen übrig läßt. Auffallend wenig hatten übrigens Kinder unter den Nebenwirkungen zu leiden, meist blieben sie ganz frei von den oben besprochenen Erscheinungen und oft waren lokale Erytheme die einzigen Folgen.

Was nun den zweiten Punkt, die Änderung des Allgemeinzustandes anbetrifft, so ist der Wechsel desselben nach Beginn einer Serumkur zum Teil sicher einer psychischen Beeinflussung zuzuschreiben. Und zwar möchte ich gerade einen Teil jener Fälle von chronischer Tuberkulose hierher rechnen, bei denen später der Erfolg der Kur nicht unseren Erwartungen entspricht, denn hier handelt es sich häufig um Patienten, die von vornherein mißtrauisch und widerwillig an die neue Behandlung herantreten. Es sind dies oft Kranke, die ihr Leiden bereits jahre- oder jahrzehntelang mit sich herumtragen und die zum Teil Neurastheniker geworden sind. Es ist überhaupt eine auffallende Erscheinung, daß die Mehrzahl der Kranken, und zwar sowohl der Krankenhauspatienten, wie auch solcher Patienten, die den gebildeten Kreisen angehören, an eine Serumkur immer nur ungern herangehen, und dies auch, wie ich gehört habe, Lungenphthisiker, die doch im allgemeinen jede neue Behandlungsweise mit neuen Hoffnungen begrüßen.

Demgegenüber können wir aber in anderer Hinsicht objektiv eine Änderung des Allgemeinzustandes der Kranken konstatieren. Gar nicht so selten beobachten wir nämlich, daß bereits nach einigen wenigen Einspritzungen der Appetit der Patienten sich zu bessern beginnt. Mehr als einmal haben mir Kranke, die vorher stets über Appetitlosigkeit klagten, gesagt, daß sie, eben nach dem Essen, kaum noch die Zeit bis zur nächsten Mahlzeit erwarten könnten, oder daß sie sich nicht zu erinnern vermöchten, jemals mit solchem Appetit gegessen zu haben. Hiermit hängt es auch wohl zusammen,

daß das ganze Äußere der Kranken ein anderes wird: die Farbe wird eine bessere, die Patienten werden stärker, das Auge wird lebhafter usw., auch die Funktion des Digestionstraktus wird günstig beeinflußt. Besonders möchte ich hier einer Patientin Erwähnung tun, die acht Tage nach beendeter erster Serie zu mir kam mit der Bitte, die Injektionen fortzusetzen, sie fühle sich seit der Serumbehandlung viel frischer, viel arbeitsfreudiger, und vor allem habe sich ihr Appetit so sehr gebessert, daß ihr Körpergewicht bereits beträchtlich zugenommen habe. Eine weitere, öfter beobachtete Erscheinung, die ich an dieser Stelle noch erwähnen will, ist das Nachlassen oder völlige Verschwinden der Schmerzen, über die die Kranken oft zu klagen haben. Es pflegt dies eins der ersten Symptome zu sein und ist uns, sobald es vom Kranken wahrgenommen wird, ein wertvolles Unterstützungsmittel für die ganze weitere Behandlung insofern, als es die Abneigung der Patienten gegen die Serumkur zu beseitigen geeignet ist und sie die oben erwähnten Nebenerscheinungen leicht ertragen läßt. Alle diese Änderungen im Allgemeinbefinden konnten wir jedoch nur bei Patienten beobachten, die das Serum an und für sich gut vertrugen und unter den oben erwähnten Nebenerscheinungen gar nicht oder doch nur in ganz geringem Maße zu leiden hatten.

Wir kommen nunmehr zu dem Verhalten der tuberkulösen Prozesse selbst unter dem Marmorekschen Serum.

Zunächst will ich diejenigen Formen nennen, die wir einer Behandlung unterzogen haben. In erster Linie waren es tuberkulöse Fisteln und zwar Knochenfisteln, Abszeßfisteln, Weichteilfisteln, Fisteln nach Exstirpationen von Drüsen, dann behandelten wir tuberkulöse Drüsen, tuberkulöse Gelenkerkrankungen, tuberkulöse Abszesse und eine tuberkulöse Peritonitis, im ganzen 43 Fälle; hiervon entfielen

- 21 auf Fisteln
- 4 „ Drüsen
- 7 „ Gelenkerkrankungen
- 2 „ Abszesse
- 1 „ eine Peritonitis.

Bei 7 weiteren Patienten mußten die Einspritzungen ausgesetzt werden und ein Fall kann nicht mitgezählt werden, da er nur 2 Injektionen erhielt.

Was nun die Fisteln anbelangt, so handelte es sich sowohl um solche jüngeren Datums, wie auch um ältere, z. T. sogar schon jahre-

lang bestehende. Bei beiden konnten wir beobachten, wie sich die Sekretion verringerte, die Fisteln kleiner wurden, die Granulationen schwanden, die offenen Stellen trockener wurden, sich zusehends verkleinerten und schließlich eine gute Vernarbung eintrat. Derartige Veränderungen stellten sich so häufig nach der Applikation des Serums ein, während die Behandlung vorher fast völlig fruchtlos gewesen war, daß man den Erfolg nur dem Serum zuschreiben kann. Oft trat die Wandlung erst nach einer größeren Anzahl von Einspritzungen ein, häufig aber schon nach fünf bis zehn Injektionen. Letzteres besonders da, wo es sich um frischere Fälle bei jüngeren Individuen handelte, während bei älteren Patienten und dort, wo die Fisteln schon lange bestanden, die Erfolge nicht so prompt eintraten. Im allgemeinen schienen überhaupt die frischeren Fälle bei allen Arten von tuberkulösen Affektionen, nicht nur bei den Fisteln, für die Behandlung mit dem Marmorekschen Serum günstiger zu liegen, jedenfalls sahen wir, sofern wir überhaupt eine Wirkung konstatieren konnten, dieselbe des öfteren bei frischeren Fällen schneller eintreten.

Leider konnten wir nicht in allen Fällen diese augenfälligen Veränderungen feststellen. Mehrere Patienten vertrugen die Einspritzungen überhaupt nicht und andere verhielten sich dem Serum gegenüber refraktär, so daß gar keine Beeinflussung zu erkennen war. Von den erwähnten 21 Fällen konnten wir eine völlige Heilung nur in 7 Fällen erreichen, während ebensoviel Fälle unverändert blieben und abermals 7 Fälle deutliche, einwandfreie Besserungen zeigten oder auch heilten, jedoch entweder rezidierten oder nicht bis zur völligen Heilung in Behandlung blieben. Auf jeden Fall muß man aber diese Kategorie, als infolge der Serumbehandlung wesentlich gebessert, den vollständigen Heilungen anschließen.

2. Wie verhielten sich die tuberkulösen Drüsen unter dem Einfluß des Marmorekschen Serums?

Von den vier Fällen, die wir zu beobachten Gelegenheit hatten, war bei einem der Erfolg gleich null. Bei den drei anderen war zweifellos eine bedeutende Verkleinerung zu konstatieren und zwar wurde bei einer ambulant behandelten Patientin diese Beobachtung unabhängig von uns von dem behandelnden Kassenarzt, wie uns die Kranke mitteilte, bestätigt. Man kann nicht von einer direkten Heilung in diesen Fällen sprechen, da die Zeit, die seit der Entlassung der Patienten verstrichen ist, zu kurz und mir der jetzige Zustand z. T. unbekannt ist. Indessen nehme ich an, daß es den Pa-

tienten gut geht, denn derartige Patienten, die einmal eine Besserung oder Heilung gesehen haben, pflegten in der ersten Zeit nicht wieder zu kommen.

3. Wie werden tuberkulöse Gelenkerkrankungen durch das Serum beeinflusst? Von allen Arten tuberkulöser Erkrankungen zeigten die Arthritiden am wenigsten Neigung, sich zu bessern. Eine Abnahme der Schwellung konnte ich nur in einem Fall (Handwurzel-tuberkulose) konstatieren; in einem zweiten Falle (Coxitis) bestand unser ganzes erreichtes Resultat in einem Verschwinden der Schmerzen und in einem dritten Fall, ebenfalls einer Coxitis, scheint der Prozeß zum Stillstand gekommen zu sein, doch war hier der Verlauf der Krankheit von dem sonstigen Verlauf so wenig verschieden, daß man den Erfolg nicht sicher dem Serum zuschreiben darf. Die übrigen vier Fälle blieben gänzlich unbeeinflusst. Vielleicht kommt man bei Gelenkerkrankungen zu einem Resultat, wenn man die Injektionen über sehr lange Zeiträume fortsetzt; es ist mir dies nicht ganz unwahrscheinlich, weil grade der eine oben erwähnte Fall, bei dem die Schwellung zurückging, 34 d. h. also verhältnismäßig viel Injektionen erhalten hat. Vorläufig kann man von einem Erfolg bei Arthritiden meines Erachtens nach nicht sprechen. In der letzten Zeit haben wir die Serumbehandlung mit der Bierschen Stauung kombiniert. Über irgendwelche Erfolge können wir heute noch nichts mitteilen, da die wenigen Beobachtungen uns ein Urteil vorläufig noch verbieten.¹⁾

4. wurde eine tuberkulöse Peritonitis behandelt, die während ihres Aufenthaltes im Krankenhaus mit 10 Injektionen versehen in ziemlich traurigem Zustand auf Wunsch der Eltern als ungeheilt entlassen wurde. Wie ich hörte soll das Kind vor einigen Tagen völlig gesund sich hier wieder vorgestellt haben. Ein Urteil über diesen Fall will ich nicht abgeben, doch will ich hinzufügen, daß augenblicklich auf der Station ebenfalls ein Kind mit tuberkulöser Peritonitis mit Serum behandelt wird, dessen Zustand sich seit den Einspritzungen wesentlich gebessert hat.

5. behandelten wir auch zwei Abszesse mit Marmorek und zwar mußte der eine (ein Abszeß bei Karies des Beckens) eröffnet werden, wobei über ein Liter Eiter abfloß. Das Serum hatte hier gar keine Wirkung gehabt, doch kann man auch kaum verlangen, daß sich

1) Anmerkung während der Korrektur: Inzwischen haben wir einen weiteren Fall mit tuberkulöser Gelenkentzündung mit 54 Injektionen behandelt: auch hier hat das stark geschwollene, vorher vergeblich behandelte Kniegelenk fast völlig normale Konturen wieder angenommen.

derartig große Eitermassen noch zurückbilden. Beim zweiten Fall handelte es sich um einen etwa walnußgroßen, subperiostalen Abszeß, der sich nach der Applikation von 10×5 ccm Serum vollständig zurückbildete und auch nicht rezidierte.

Bevor ich auf die Schlußfolgerungen eingehe, die wir aus unseren bisherigen Erfahrungen ziehen dürfen, möchte ich noch über das Verhalten des Fiebers einige Worte hinzufügen.

Bei der Behandlung der Lungentuberkulose ist von mehreren Autoren darauf hingewiesen worden, daß das Fieber infolge der Serumbehandlung sowohl dauernd zur Norm zurückgegangen ist, wie auch, daß nach der einzelnen Dosis plötzliche Remissionen vorkommen. Die letzteren Erscheinungen konnten wir niemals beobachten, wohl aber kann ich eine Kurve demonstrieren, bei der gewisse Anstiege, die in regelmäßigen Intervallen auftraten und die jedesmal zurückgingen, nachdem sich aus einer Fistel eine Portion Eiter entleert hatte, bei der diese regelmäßigen Anstiege nach der Serumbehandlung aufhörten. Natürlich traten auch die Eiterentleerungen nicht mehr auf. Im übrigen haben wir auch wohl das Heruntergehen der Temperatur beobachtet, doch nicht in so ausgesprochener Weise, wie es von anderer Seite beschrieben ist und möchte ich mich heute daher auf diese wenigen Worte beschränken.

Nachdem wir so die verschiedenen Wirkungen, die das Marmoreksche Serum auf den Organismus ausübt, kennen gelernt haben, muß ich noch hinzufügen, daß wir niemals beobachtet haben, daß irgendwelche schädliche Wirkungen nach der Applikation des Serums auftraten; in keinem Falle konnten wir etwa eine Ausbreitung des tuberkulösen Prozesses oder gar eine Generalisation, niemals ein Wachsen der Drüsen etc. feststellen. Nur entsprechend der Mitteilung einiger Autoren, daß bei Lungenphthisikern zu Beginn der Kur ab und zu die Menge des Auswurfs erhöht ist, sah ich in zwei Fällen tuberkulöse Fisteln nach einigen wenigen Einspritzungen etwas reichlicher sezernieren, eine Erscheinung, die jedoch sehr bald zurückging.

So können auch wir, abgesehen von den oben erwähnten Nebenerscheinungen und den akzidentellen Zufällen, nur von einer völligen Unschädlichkeit des Serums sprechen.

Ziehen wir nun das Fazit aus diesen Beobachtungen, so können wir uns nicht auf den Standpunkt von Stadelmann stellen, der nach seinen Erfahrungen zu dem Schlusse kam, daß das Serum unverhältnismäßig schwere Nebenerscheinungen hervorrufe, daß die Erfolge nur problematisch seien und daß er sich infolgedessen im Interesse

seiner Kranken genötigt sah, die Serumbehandlung nach einigen wenigen Versuchen aufzugeben. Wir erachten die Nebenwirkungen zwar nicht so gering, daß wir von einer absoluten Unschädlichkeit des Serums sprechen können, wie viele andere und besonders französische Autoren, wenigstens nicht bei ausschließlich subkutaner Anwendung, doch halten wir einen Versuch mit dem Marmorekschen Serum in jedem Falle für angebracht, denn die Änderung in dem Verlauf der Krankheit ist meistens eine so augenfällige, daß man dieselbe nur dem Serum zuschreiben kann. Sollten die lokalen Nebenwirkungen zu stark hervortreten, so würde man zur Applikation per klysma seine Zuflucht nehmen müssen. Insbesondere fanden wir frische Fälle von Tuberkulose für die neue Behandlungsweise geeignet, vorwiegend Kinder, sei es um welche Form es sich auch immer handelt; natürlich darf man nicht verlangen, daß sich größere Eiterherde resorbieren oder daß das Serum dort einen Erfolg zeitigt, wo z. B. ein Knochensequester die Ursache der ganzen Unheilbarkeit ist. Ferner muntert uns die Tatsache, daß das Serum bei subkutaner Anwendung gut und reaktionslos vertragen wird, zur Fortsetzung der Behandlung auf und vorzüglich dann, wenn der Allgemeinzustand sich zu bessern beginnt. Schließlich müssen wir nach unseren Erfahrungen bei Gelenktuberkulose zu lange fortgesetzter Serumbehandlung raten; ich glaube, daß die wenig guten Resultate, die wir grade bei dieser Form der Tuberkulose sahen, darauf beruhen, daß die Injektionen nicht lange genug fortgesetzt wurden.

Dementsprechend bestehen eigentliche Kontraindikationen in der Anwendung des Serums nicht. Selbstverständlich wird man einen in vorgeschrittenem oder gar letztem Stadium der Krankheit befindlichen Kranken nicht noch einer Serumkur unterziehen. Sollten dagegen die oben erwähnten Nebenwirkungen ausnahmsweise sehr stark sein, so wäre auch dieses nicht einmal eine Kontraindikation, da man dann erst versuchen würde, ob diese Erscheinungen auch bei rektaler Anwendung auftreten.

Wir können daher nach den Veröffentlichungen von Stephani, Dubard, Ullmann, Frey, Hoffa, Röwer u. a. sowie nach unseren eigenen Erfahrungen nicht mehr daran zweifeln, daß wir in dem Marmorekschen Serum ein spezifisches Mittel gegen die Tuberkulose haben; und wenn einige Fälle besser durch das Serum beeinflusst werden als andere, so glaube ich, daß diese Unterschiede durch die Form der Erkrankung, durch ihr Alter oder durch andere uns vorläufig noch unbekannte Umstände bedingt sind. Die große Übereinstimmung in den Beobachtungen der verschiedenen Autoren dürften

kaum zufällig sein; und wenn man einwendet, daß tuberkulöse Affektionen zu jeder Zeit unter jeder einigermaßen zweckmäßigen Therapie zur Ausheilung kommen können, so habe ich darauf zu erwidern, daß es nicht bloßer Zufall sein kann, wenn die Krankheit, die bisher lange vergeblich behandelt wurde, von dem Moment des Beginns der Serumbehandlung ab eine völlig veränderte Heilungstendenz zeigt und dann in kürzester Zeit zur Ausheilung kommt.

Einige Krankenjournale mögen zur Bestätigung des bisher Gesagten beigelegt werden. Selbstverständlich kann ich nicht die Krankengeschichten aller behandelten Patienten mitteilen und lasse ich von ihnen daher nur die prägnanten Fälle folgen, d. h. solche, bei denen eine Heilung oder eine wesentliche Besserung erzielt war.

1. E. K., 2 1/2 Jahre alt; Spina ventosa multiplex. Hereditäre Belastung nicht nachweisbar; seit längerer Zeit Verdickungen und Eiterungen an den Fingern, Füßen und Unterschenkeln. Blasses, rachitisches Kind. Am 1., 3., 5. linken und 3. und 5. rechten Finger Spinae ventosae der Grundphalangen, z. T. der 2. Phalangen. Tuberkulöse Fisteln am rechten Fuß, Narben am linken Fuß und Unterschenkel. An der Innenseite des rechten Oberarms eine fluktuierende Geschwulst, kein Fieber. Spaltung und Auskratzung der Fisteln und Abszesse. Da bald darauf jeder weitere Eingriff seitens der Eltern abgelehnt wird, wird das Kind entlassen. Die Wunden sezernieren stark, granulieren. In poliklinischer Behandlung erhält das Kind nunmehr 10 Injektionen zu je 1 ccm, mit dem Resultat, daß nach der 10. Injektion sämtliche Fisteln geschlossen sind.

2. G. M., 17 Jahre alt; Tuberculosis intestinalis. Eine Schwester des Patienten starb an Darmtuberkulose; er selbst wurde öfters wegen Darmkatarrhs behandelt; vor vier Jahren wegen Blinddarmentzündung operiert (Abszeßincision). Im März 1904 Appendektomie. Im Juli 1904 stellte sich Patient mit einer Kotfistel vor. Nach 10 Injektionen zu je einem Kubikzentimeter Serum ist die Fistel geschlossen. Im Oktober 1904 kommt Patient wieder, da sich wiederum Kot aus einer kleinen Fistelöffnung entleert; abermaliger Schluß der Fistel nach zehn Injektionen. Im April 1905 findet sich Patient zu einer dritten Kur ein und zwar diesmal mit geschlossener Fistel und der Angabe, daß er sich nach den Einspritzungen viel wohler fühle und daher bäte, dieselben fortzusetzen. Die Fistel blieb bis jetzt dauernd geschlossen.

3. M. H., 12 Jahre alt; Arthritis tuberculosa manus sinistri. Die Mutter der Patientin ist lungenleidend. Patientin selbst als Kind viel krank: Masern, Scharlach, Diphtherie, Windpocken, Augenentzündungen, Drüsenschwellungen. Etwa im Juni 1904 begann unter Schmerzen die linke Hand zu schwellen und bald war die Gebrauchsfähigkeit derselben eine beschränkte. Behandlung mit Massage, Einreibungen und festen Verbänden ohne Erfolg. Im November 1905 Beginn der Serumbehandlung. In Intervallen erhält das Kind 34 Injektionen zu 2—4 ccm Serum. Geringe Nebenerscheinungen. Status am 23. VI. 1906: Schwellung fast völlig zurückgegangen (bis auf einige sehr geringe periostitische Appositionen). Das

Handgelenk ist vollständig schmerzfrei, die Funktion dieselbe wie die der rechten gesunden Hand, d. h. in keiner Weise beeinträchtigt.

4. E. B., 4½ Jahre alt; rachitisch skrofulöses Kind. Hereditäre Belastung nicht nachzuweisen; seit etwa einem Jahr bilden sich verschiedene Verdickungen am Fuß, Unterschenkel, Auge, die z. T. spontan aufbrechen, z. T. chirurgisch eröffnet werden. Lange Zeit hindurch Behandlung mit feuchten Verbänden, Auskratzungen, Jodoformglyzerin etc. Mit Beginn der Serumbehandlung läßt die Sekretion nach, die Fisteln verkleinern sich und haben sich bald nach Beendigung der ersten Serie von Einspritzungen (10 Infektionen zu je 1 ccm) geschlossen. 22. VI. 1906: Dauererfolg.

5. H. B., 5 Jahre alt; Peritonitis tuberculosa. Hereditäre Veranlagung nicht nachzuweisen. Sehr blasses, schwächliches Kind. Abdomen wenig aufgetrieben, wenig Ascites; bei tiefem Druck ist die Ileocöcalgegend druckempfindlich. Applikation von zehn Injektionen Marmorekschen Serums zu je 4 ccm. Fieber unbeeinflußt. Auf Wunsch der Eltern muß das Kind in ziemlich desolatem Zustand ungeheilt entlassen werden (läßt Urin und Kot unter sich). Etwa ein halbes Jahr später stellt sich das Kind völlig gesund wieder im Krankenhaus vor. 20. VIII. 1906: Dauererfolg.

6. E. T., 15 Jahre alt. Die Mutter der Patientin starb an Phthisis pulmonum. Sie selbst litt als Kind lange an skrophulösen Augenentzündungen und Hautausschlägen; seit frühester Jugend besteht eine Rückgratsverkrümmung. Vor etwa 6 Jahren stellte sich eine Schwellung des Handrückens (rechts) ein, weswegen Patientin operiert wurde. Dieselben Erscheinungen zeigten sich bald auch am linken Handrücken. Hier bildeten sich ebenso wie an beiden Unterschenkeln und am linken Ellenbogen Fisteln. Patientin sucht das Krankenhaus auf wegen der Ellenbogenfistel und der Fisteln an der linken Hand. Schwächliches, blasses Mädchen; rechtsseitige Kyphoskoliose der Brustwirbelsäule; milchige Trübungen beider Corneae; doppelseitige Konjunktivitis. An beiden Unterschenkeln und Handrücken Operationsnarben. Am linken Ellenbogen und in der linken Hohlhand oberflächliche Fisteln, kein rauher Knochen. Nase und Oberlippe skrofulös geschwollen; in der Umgebung der Ellenbogenfistel bildet sich infolge der Sekretion ein Ekzem. Kein Fieber; Körpergewicht 34 kg. Aufgenommen am 11. IX. 1905. Am 6. X. 1905 Beginn mit der Serumbehandlung: 10 Injektionen zu 4 ccm. 20. X. Ekzem fast völlig geheilt; Fisteln am Ellenbogen und Handrücken bedeutend verkleinert. 29. XI. Patientin entlassen: Fistel am Ellenbogen vollständig geschlossen, die Fistel am Handrücken noch nicht völlig. Körpergewicht, das bereits vor den Injektionen etwas zugenommen hatte, 37 kg. Allgemeinzustand bedeutend gebessert.

7. W. B., 18 Jahre alt; Lymphadenitis tuberculosa; Coxitis dextra. Hereditär nichts nachzuweisen. Patient, bisher angeblich immer gesund, erkrankte vor 14 Tagen plötzlich mit Schmerzen im rechten Hüftgelenk. Mittelgroßer, sehr anämischer Mann, Drüsenpakete in beiden Leistenbeugen. Rechte untere Extremität wird aktiv nicht bewegt; bei passiven Bewegungen starke Schmerzhaftigkeit; Stauchungsschmerz; Fieber; Extensionsverband; Injektionen von Marmorekserum (2×10). Resultat: Hüfte ankylotisch und völlig schmerzfrei; Kniee gut beweglich; Patient geht leid-

lich gut umher; kein Fieber mehr, Drüsen beiderseits bis auf über die Hälfte verkleinert; Allgemeinbefinden bedeutend gebessert; Patient hat sich gut erholt. Zu diesem Fall habe ich hinzuzufügen, daß ich nicht geneigt bin, die Heilung der Coxitis, wenigstens nicht ausschließlich, dem Serum zuzuschreiben, wohl aber das Verhalten der Drüsen.

8. D. F., 39 Jahre alt; Caries tuberculosa sterni. Als Kind skruphulös, mit 12 Jahren Masern, im Anschluß hieran asthmatische Beschwerden. Im Juli 1903 Resektion mehrerer Rippenknorpel und eines Teiles des Sternum; Heilung nachdem kurze Zeit eine Fistel bestand. Im Oktober 1905 kommt Patient zur Behandlung wegen eines etwa wallnußgroßen Abszesses am linken Sternoklavikulargelenk. Nach 10 Injektionen von 4 ccm Serum hat sich derselbe völlig zurückgebildet. Ende Januar 1906 stellt Patient sich abermals vor und zwar mit einer etwa 6 cm tiefen Fistel entsprechend etwa dem Ansatz der 2. Rippe am Sternum im oberen Winkel einer großen, bogenförmigen alten Narbe. Abermals Injektion von 10×4 ccm Marmorekserum mit dem Erfolg, daß sich die Fistel schließt. Stat. im Juli 1906: Fistel dauernd geschlossen; linkes Sternoklavikulargelenk nur unbedeutend verdickt; Patient dauernd beschwerdefrei.