kulin sowie Anregungen zum weiteren Ausbau der Behandlungstechnik des Präparates zu geben. Ueber die Heilwirkung des Mittels wird später nach einer genügend langen Behandlungs- und Beobachtungszeit berichtet werden.

Auf Grund von umfangreichen Immunisierungsversuchen, die sich zum Teil auf die Nachprüfung der Ergebnisse früherer Autoren erstreckten, war Selter zu dem Ergebnis gelangt, daß eine Immunisierung von Meerschweinchen gegen eine tuberkulöse Reinfektion mittels der bisher gebräuchlichen Präparate aus abgetöteten Tuberkelbazillen oder lebenden säurefesten Bakterien nicht erreichbar ist. Bei der Vorbehandlung der Tiere mit einigen dieser Präparate (M.Tb.R., Friedmann) hatte Selter¹⁾ sogar den Eindruck, daß die Vorbehandlung mit diesen Mitteln einen schädigenden Einfluß auf die Tiere ausübte. Diese immunisatorisch negativen Versuchsergebnisse bei Verwendung abgetöteter Tuberkelbazillen führten Selter in seinen weiteren Immunisierungsversuchen zu der Verwendung lebenden Materials. Er verwendete in der Folgezeit lebende humane, in ihrer Virulenz abgeschwächte Tuberkelbazillen und stellte aus diesen zwei Präparate — die Bazillenemulsion und das Vitaltuberkulin — her, deren Gewinnung und Zusammensetzung weiter unten dargelegt werden soll.

Diese Präparate entfalteten im Meerschweinchenversuch eine mächtige Wirkung. Mit ihnen konnte Selter in ausgedehnten Versuchsreihen eine Immunisierung erzielen: Die Meerschweinchen blieben nach Vorbehandlung mit diesen Präparaten gegen eine nachfolgende Infektion mit tödlichen Dosen virulenter Tuberkelbazillen geschützt, wobei in einigen Fällen eine ganz schwache Infektion, eine latente Tuberkulose der Meerschweinchen nachgewiesen werden konnte. Eine Sterilisierung dieser Präparate durch schwache Karbolsäure hob die Wirkung im Tierkörper auf.

Auf Grund dieser günstigen Ergebnisse des Tierversuches empfahl Selter das Vitaltuberkulin zur Therapie beim Menschen.

Die Herstellung des Vitaltuberkulins, dessen Fabrikation von den Sächsischen Serumwerken übernommen ist, war folgende: Bei seinen Immunisierungsversuchen mit lebenden humanen Bazillen hatte Selter durch Ueberimpfung in 7wöchigen Zwischenräumen und die damit verbundene Abschwächung der Virulenz nach längerer Zeit eine Kultur erhalten, die sich im Achatmörser im lebenden feuchten Zustande fast völlig verreiben ließ. Er erhielt so ein Präparat, in welchem alle Bazillenstoffe mit Ausnahme ihrer vollen Virulenz in vitaler Form vorhanden sein mußten. Neben dem Bazillenprotoplasma waren noch einige lebende Bazillen nachweisbar. Die älteren Generationen der 7 Wochen alten Kulturen zeigten insofern ein anderes Verhalten wie die jüngeren, als bei längerem Verreiben im Achatmörser die Bazillenhülle gesprengt und das Protoplasma frei wurde. Beim Verreiben jüngerer feuchter Kulturen im Achatmörser wurden zwar die Bakterien voneinander getrennt, die Bazillen selbst aber nicht zerkümmert, sodaß eine reine Emulsion von abgeschwächten lebenden Bazillen zurückblieb. Bei älteren Kulturen dagegen entstand ein Präparat, das nur noch vereinzelte abgeschwächte lebende Bazillen enthielt — das Vitaltuberkulin. Dieses ist soweit aufgeschlossen, daß 1 mg Kulturmasse im ganzen etwa 250 000 bis 300 000 lebende Bazillen enthält, während auf 1 mg frischen Kulturassens mindestens eine Milliarde Bazillen kommen.

Es enthält also das Vitaltuberkulin aufgeschlossenes Bakterienprotoplasma, wenige lebende humane, in ihrer Virulenz abgeschwächte Tuberkelbazillen und Tuberkulin.

Die Unschädlichkeit der Bazillenemulsion für den Menschen erwies Selter zunächst durch einen Selbstversuch. Er injizierte sich selber subkutan eine große Menge (10 mg) der Emulsion. Es entstand unter mehrtätigem Fieber ein etwa nußgroßer kalter Abszeß, der die Haut durchbrach und nach einigen Wochen mit einer festen, weißen Narbe gänzlich verheilte. Irgendwelche Schädigungen traten nicht auf.

Von mir sind beide Präparate therapeutisch verwendet worden, und zwar die Emulsion nur an einer kleinen Zahl (8 Patienten), das Vitaltuberkulin, wie eingangs erwähnt, an 50 Patienten.

Bei der therapeutischen Verwendung des Präparates wich ich bewußt von dem Schema der bisher meistens geübten Tuberkulinbehandlung ab. Mitbestimmend hierfür war für mich die durch die neueren Untersuchungen erwiesene Tatsache, daß Tuberkulin nicht als Antigen, d. h. immunisierend, im Körper zu wirken vermag. Ich stellte mich auch klinisch auf den Standpunkt Selters und sehe in der Tuberkulinwirkung nur eine allgemeine Reizwirkung auf das allergische Körpergewebe des tuberkulösen Erkrankten, wobei unter Allergie die Umstimmung des Körperzellgewebes, das damit für Tuberkulin empfindlich wird, zu verstehen ist. Es wirkt das Tuberkulin also auf das gesamte Zellgewebe des Körpers, reizt es, bringt es zur Entzündung und löst so Reaktionen aus, die auf diesem Wege eine Heilung zu erzielen vermögen. Von diesen Gesichtspunkten aus war es das Ziel meiner Behandlung, die Allergie des Körpers durch selteneren Injektionen des Präparates in kleinen Dosen zu reizen, die gewissermaßen die Abwehrmaßnahmen des Körpers stärken, nicht also die Hervorrufung einer Anergie durch häufige Injektionen steigender größerer Dosen des Präparates. Demzufolge war die von mir geübte Behandlung streng individualisierend. Ich stellte es mir zur Aufgabe, durch die Injektion kleiner — beginnend mit 0,0002 mg —, gering ansteigender Dosen in 8- bis 10tägigen Intervallen das Optimum der „Reizschwelle“ bei jedem Patienten herauszufinden und diese Dosis dann, später vielleicht etwas ansteigend, mehrfach in den

Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik in Königsberg.

Erfahrungen mit Vitaltuberkulin.

Von Dr. E. Tancre.

Die im Nachfolgenden mitgeteilten Erfahrungen über das von Selter¹⁾ angegebene Vitaltuberkulin sind das Ergebnis mehrmonatiger ambulant durchgeführter Behandlung an 50 tuberkulösen Patienten. Bei der relativ kurzen — 10monatigen — Behandlungszeit kann ein therapeutischer Effekt, der auf die Vitaltuberkulinbehandlung zurückzuführen wäre, hier nicht diskutiert werden, doch ist der allgemeine Eindruck, den ich bis jetzt auf Grund von über 900 Einzelinjektionen erhalten habe, günstig. Jedenfalls kann ich sagen, daß der therapeutische Effekt nicht schlechter ist als derjenige, den man bei der Verwendung anderer Tuberkuline zu sehen gewohnt ist, meinem Erachten nach ist er sogar sichtbar besser. Der Zweck der vorliegenden Arbeit soll vorerst sein, die völlige Unschädlichkeit des Mittels, seine gute Verträglichkeit, die Dosierung, die Technik der von mir geübten Behandlung mittels einer immerhin beachtenswerten Zahl von Patienten darzutun; ferner auf Grund der hierbei gewonnenen Erfahrungen allgemeine Richtlinien für die Behandlung mit Vitaltuber-

¹⁾ Selter, D. m. W. 1921 Nr. 19.

¹⁾ Selter, Zschr. f. Hyg. 1921.

gleichen Intervallen zu injizieren. Dieses Reizoptimum wurde festgestellt aus den Angaben der Patienten über das Auftreten von allgemeinem Unbehagen, Schmerzen oder Fieberreaktionen im Verlauf der ansteigenden Injektionen. Trat eine dieser Erscheinungen auf, so wurde bei der festgestellten letzten Dosis stehengeblieben und diese wiederholt, in 8- bis 10tägigen Intervallen, injiziert. Nach einer etwa 8wöchigen injektionslosen Zwischenzeit wurde die Injektionsreihe in derselben Weise wiederholt. Als geeignete Grenzdosierung bei leichten und mittelschweren Fällen erwies sich mir 0,1 mg, doch bin ich in einzelnen Fällen wesentlich höher, bis zu 1 mg, gestiegen, in anderen Fällen wieder genügt 0,07 mg.

Die im Präparat befindlichen lebenden Bazillen lösten Erscheinungen lokaler Natur an der Injektionsstelle nicht aus. Die geringe Zahl derselben bleibt reaktionslos liegen, sie werden langsam abgebaut und verstärken die immunisatorischen Vorgänge im Organismus. In demselben Sinne wirkt das aufgeschlossene Bakterienprotoplasma des Vitaltuberkulins, das die gesamten Stoffe der Tuberkelbazillen in vitaler Form enthält. Durch diese Aufschließung wird es leicht in schonender Form für den Körper resorbiert und erspart hierdurch dem Körper die Arbeit des Aufschließens der lebenden Bazillen.

Die Kranken, denen das neue Mittel zugutekommen sollte, stellten das gewöhnliche Tuberkulosematerial einer Poliklinik dar. Um zunächst die allgemeine Wirkung des Präparates auf alle Formen der Tuberkulose festzustellen, wurden fast ohne Unterschied alle Krankheitsstadien, leichte, mittelschwere und auch schwere Fälle, der Behandlung nach den obigen Gesichtspunkten unterzogen.

Mit der lebenden Bazillenemulsion wurden im ganzen nur acht Patienten behandelt. Es zeigte sich, daß zwar die Injektion ganz niedriger Dosen, beginnend mit 0,0002 mg, relativ gut vertragen wurde; jedoch bei geringem Ansteigen der Dosis wurden ganz unvermittelt starke Reaktionen ausgelöst, die zu heftigen allgemeinen Reaktionen, Fiebersteigerungen bis 39° von 8- bis 14tägiger Dauer und Herdreaktionen führten, sodaß man das Präparat auch bei vorsichtiger Dosierung nicht in seiner Macht hatte. An der Injektionsstelle bildete sich bei 6 von 8 Fällen und Dosen über 0,1 mg ein pflaumen- großer, weicher Abszeß, der zu Fistelbildung führte und unter Hinterlassung einer weißen, festen Narbe ausheilte. Wegen dieser geschilderten Aktivität des Präparates wurde von einer weiteren Verwendung desselben Abstand genommen.

Mit dem Vitaltuberkulin wurden im ganzen 50 Patienten behandelt. Unter diesen befanden sich 46 Lungentuberkulose, 3 Nieren-Blasentuberkulosen, eine Hodentuberkulose. Die Lungenkranken waren gleichfalls in allen Stadien der Erkrankung; entsprechend war der Ernährungs- und Kräftezustand. Bei sämtlichen Patienten waren Tuberkelbazillen nachgewiesen. 3 Patienten hatten vor Eintritt in die Behandlung Hämoptysen, 2 waren mit exsudativer Pleuritis, 6 mit Kehlkopftuberkulose kompliziert. Die Nieren- und Hodentuberkulosen waren sichere, doch nicht fortgeschrittene Fälle.

Die Behandlung wurde bei allen Patienten ambulant durchgeführt, wobei die Mehrzahl der Patienten ihrer gewohnten Beschäftigung nachging, auch die äußeren Lebensbedingungen der Ernährung und der Wohnung blieben unverändert. Nach den ersten vorsichtig dosierten Injektionen mit Vitaltuberkulin zeigte es sich, daß das Präparat, im Gegensatz zu der Bazillenemulsion, recht gut vertragen wurde. Lokale Veränderungen an der Injektionsstelle wurden bis auf gelegentliche schnell vorübergehende Infiltrationen der Subkutis nicht bemerkt. Unerwartete Fieberreaktionen traten nur in der ersten Zeit infolge zu hoher Anfangsdosierung auf, die später völlig vermieden werden konnten. Wir hatten den Eindruck, daß die Machtfülle des Präparates im Vergleich zu dem Alttuberkulin größer ist und infolgedessen eine niedrigere Dosierung erheischte. Unter Berücksichtigung dieses wurden in der Folgezeit stärkere Allgemeinreaktionen nicht mehr bemerkt.

Lungenbluten trat bei keinem der Patienten während der Behandlung auf, auch nicht bei den Patienten, die vorher Hämoptysen überstanden hatten. Verschlechterung des Allgemeinzustandes im Anschluß an eine Injektion konnte bei keinem Patienten, auch nicht bei den Kranken mit Komplikationen (Pleuritis, Kehlkopftuberkulose) beobachtet werden. Die Injektionen an den Nieren- und Hodentuberkulösen verliefen gleichfalls ohne nachweisbare Schädigungen allgemeiner oder lokaler Natur.

Die Dosierung des Präparates wurde auf Grund von über 900 Einzelinjektionen wie folgt festgelegt: Das Vitaltuberkulin wird von den Sächsischen Serumwerken injektionsfertig in Ampullen geliefert, die in 4 Serien, zu je 4 Injektionen in einem Karton gepackt, verwendet werden. Serie I enthält 4 Ampullen in Stärke von 0,0002 bis 0,001 mg; Serie 2 von 0,002 bis 0,01 mg; Serie 3 von 0,02 bis 0,1 mg; Serie 4 von 0,1 bis 1,0 mg. Die Ampullen haben eine beschränkte Verwendungszeit (etwa 6 Monate); der Verfallstermin ist auf jedem Karton vermerkt. Jede Ampulle ist vor dem Gebrauch kräftig zu schütteln. Die Injektionsspritze ist vor ihrer Verwendung nicht mit Alkohol, wegen seiner desinfizierenden Kraft auf die lebenden Bazillen, in Verbindung zu bringen. Außer diesen Injektionsreihen wurden auf meinen Wunsch noch Reserveampullen zu 0,1 mg und 1,0 mg geliefert.

Der Gang der Behandlung ist folgender: Es werden in aufsteigender Dosis bei 8- bis 10tägigem Injektionsintervall die Serien 1, 2, 3 usw. eingespritzt. Treten die oben dargelegten allgemeinen Symptome (Unbehagen, stärkerer Husten, Schmerzen, Fieber) auf, so wird die letzte Injektionsdosis mehrmals in gleichen Intervallen wiederholt, evtl. später noch etwas in der Dosis angestiegen. Nach meinen

Erfahrungen pflegt dies am häufigsten bei 0,1 mg einzutreten; die Ampullen dieser Stärke werden daher als Reserveampullen mitgeliefert. In gleicher Weise verfährt man bei höheren Dosen, wo Reserveampullen zu 1,0 mg zur Verfügung stehen. Da die Reaktionsbreite bei den verschiedenen Formen der Tuberkulose unter sich ungleich ist, so hat man selbstverständlich vielfach zu variieren.

Die Anwendung des Präparates durch die Ampullenform ist recht bequem; die Sterilität ist immer bewahrt, das Anstellen von zeitraubenden Verdünnungen fällt fort.

Zusammenfassend möchte ich hervorheben, daß nach meinen an über 900 therapeutischen Einzelinjektionen gemachten Erfahrungen irgendwelche Widerstände oder Kontraindikationen gegen die Verwendung abgeschwächter lebender humaner Tuberkelbazillen beim tuberkulösen Menschen nicht bestehen, daß über 900 ausgeführte Einzelinjektionen keine Schädigungen ergeben haben. Im Gegenteil war die Verträglichkeit des Mittels außerordentlich gut, sodaß das Präparat bei der theoretisch und experimentell guten Begründung weitgehende Beachtung und Anwendung verdient.