Tuberkulol und Tuberkulin Béraneck.

Von

Dr. Gustav Landmann

in Darmstadt.

In einer Arbeit „Über Tuberkulinbehandlung“, die einmal im Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte¹⁾ und zum zweiten Male in etwas erweiterter Form in Buchform erschien²⁾, hat Sahli mehrere abfällige Bemerkungen über das von mir zur spezifischen Behandlung der Tuberkulose empfohlene Tuberkulol gemacht und im Gegensatz dazu das „Tuberkulin Béraneck“ auf das wärmste empfohlen. Ich will daher im nachstehenden untersuchen:

1. inwieweit diese Ausführungen über mein Tuberkulol berechtigt sind,
2. ob das Béranecksche Tuberkulin die warme Sahlsche Empfehlung verdient und werde
3. noch einige andere von Sahli bezüglich der spezifischen Tuberkulosebehandlung gemachte Angaben etwas näher beleuchten.

Bei seinen Ausführungen über mein Tuberkulol bezieht sich Sahli, ohne meine Originalarbeit³⁾ zu zitieren, auf eine Arbeit von Frey in Davos⁴⁾, welcher über seine günstigen Erfahrungen mit dem Tuberkulol berichtete und dabei als einen Vorzug meines Präparates erwähnt, dass es das einzige Tuberkulose-toxin-Präparat sei, welches

1) Jahrgang 1906. Nr. 12 u. 13.

2) Sahli, Über Tuberkulinbehandlung. Basel. B. Schwab. 1907.

3) Landmann, Über Tuberkulose-toxin. Hygien. Rundsch. 1898. Nr. 10.
— Über eine neue Methode der Tuberkulose-Toxin-Behandlung. Ibid. 1900. Nr. 8.

4) Frey, Die Behandlung der Tuberkulose mit Tuberkulol. Wiener klin. Rundsch. 1906. Nr. 14.

an gesunden Tieren geprüft werden könne und daher auch das einzige, welches exakt dosierbar sei. Mit Bezug darauf sagt Sahli¹⁾:

„Ich will vorausschicken, dass diese Angabe insofern nicht ganz richtig ist, als auf meine Veranlassung hin und zum Zweck der Aufnahme in die neue Schweizerische Pharmakopoe das Berner Seruminstitut auch das alte Kochsche Tuberkulin in ähnlicher Weise mit einem bestimmten Gifttiter als sogenanntes Normaltuberkulin fabriziert. Aus dieser Tatsache, dass ich schon vor mehr als zwei Jahren für das Tuberkulin das auch von Landmann realisierte Postulat (NB. sieben Jahre vorher. D. Verf.) der Wertbestimmung vertrat, geht hervor, dass ich das Gewicht der Freyschen Argumente wohl zu würdigen weiss. Ich habe denn auch Prof. Béraneck veranlasst, diesem Postulat der Gifttiterstellung auch für sein Tuberkulin näher zu treten, wobei sich aber herausstellte, dass das Béranecksche Tuberkulin für das gesunde Meerschweinchen im Gegensatz zu dem Kochschen alten Tuberkulin und dem Landmannschen Tuberkulol so wenig giftig ist, dass für die Titerstellung wegen der Notwendigkeit, dem Tiere grössere Flüssigkeitsmengen einzuverleiben, gewisse Schwierigkeiten entstehen, welche allerdings wohl durch Konzentration der Flüssigkeit im Vakuum überwindbar sein dürften“ (letzte Bemerkung ist insofern ganz unverständlich als ja Béraneck sein Präparat seither schon auf Sirupkonsistenz eingeengt hat l. c. pag. 701. D. Verf.). Kurz darauf wendet er sich aber sehr scharf gegen die Prüfung der Tuberkulinpräparate, indem er sagt, es „dürfte die Dosierung nach Toxineinheiten mit ihrem wissenschaftlichen Mäntelchen dazu führen immer wieder zu vergessen usw.“, und später: „Es scheint mir nicht ausgeschlossen, dass es sich auch bei der Wertbestimmung des Landmannschen Tuberkulols wieder um jene unklinische Pseudoexaktheit handelt, welche in der Tuberkulinfrage so sehr zu fürchten ist und schon so viel Unheil angerichtet hat.“

Während also Sahli die Prüfung des Schweizer Tuberkulins (deren Mangelhaftigkeit ich übrigens sogleich nachweisen werde) gewissermassen als sein Verdienst in Anspruch nimmt und auch die Prüfung des Béraneckschen Tuberkulins (die allerdings nicht gelang) empfahl, bezeichnet er meine Dosierung als „wissenschaftliches Mäntelchen“ und meine Methode der Wertbestimmung als „unklinische Pseudoexaktheit“. Diese recht verschiedene Bewertung unserer Leistungen sucht er damit zu rechtfertigen, dass er behauptet, dass zwar der Wert einer Gifttiterbestimmung für ein einfach zu-

1) l. c. p. 18.

sammengesetztes Gift unbestreitbar wäre,¹⁾ dass „aber gerade für das Landmannsche Tuberkulol, welches von allen Tuberkulinen das komplizierteste ist, und durch Zusammengiessen einer ganzen Menge verschiedener Tuberkelbazillenextrakte dargestellt wird, die Bestimmung der letalen Meerschweinchendosis für die Anwendung an Menschen aus dem Grunde einen beschränkten Wert hat, weil der letale Effekt ja von der Summe der Wirkungen aller dieser im Tuberkulin vereinigten Gifte abhängig ist, während für die therapeutische Wirkung kleiner Dosen beim Menschen und ebenso für die schädlichen Wirkungen, die wir in der Therapie fürchten, vielleicht bloss eine oder einige der Komponenten in Betracht kommen, die in dem tödlichen Giftsummenwert möglicherweise bloss eine ganz untergeordnete Rolle spielen“.

Abgesehen davon, dass sich Sahli hier für berechtigt hält zu meinen Ungunsten mit Faktoren zu rechnen, die „vielleicht“ und „möglicherweise“ vorhanden sind, ist die Begründung für die Annahme, dass mein Tuberkulol das komplizierteste Tuberkulin sei, da es durch „Zusammengiessen einer ganzen Menge“ verschiedener Extrakte dargestellt werde, doch eine gar äusserliche. Zunächst ist diese Behauptung ja überhaupt ganz unzutreffend; denn mein Tuberkulol wird nicht durch Zusammengiessen einzelner Extrakte hergestellt, sondern dies trifft nur für seine eine Komponente zu; die andere besteht aus den in die Kulturbrühe übergehenden Giftstoffen. Diese sind bekanntlich auch in dem Kochschen Tuberkulin enthalten, dort allerdings noch dadurch kompliziert, dass sie stundenlang auf 80—90° erwärmt und dadurch in einer nicht bestimmbar bezw. vom Erfinder nicht bestimmten Weise verändert werden. Die zweite Komponente meines Tuberkulols wird allerdings so bereitet, dass die Bakterien zunächst bei niedriger Temperatur mit destilliertem Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung extrahiert werden. Dieses Extrakt wird abgegossen und die Bakterien sodann bei höherer Temperatur wiederum extrahiert; dieses Verfahren wird bei stets steigender Temperatur einige Male fortgesetzt, hat also den grossen Vorteil, dass die bei niedriger Temperatur extrahierten Stoffe nicht unnötigerweise auf höhere Temperatur erhitzt werden. Bei Herstellung des Kochschen Tuberkulins werden die Bakterien mit der Kulturbrühe in

1) Mit dieser Bemerkung widerspricht Sahli sich selbst, denn wie oben zitiert, sagt er kurz vorher, dass die Dosierung nach Toxineinheiten mit ihrem wissenschaftlichen Mäntelchen dazu führe, immer wieder zu vergessen, dass in der Tuberkulinfrage die Dosierung immer nur individuell sein könne. Wenn dies wahr ist, so muss es für ein „einfach zusammengesetztes“ Gift ebenso gelten, wie für ein „kompliziertes“.

grossen Schalen allmählich auf 80—90° erwärmt, es werden also auch hier die Bakterien bei steigender Temperatur extrahiert und man erhält zunächst qualitativ die gleichen Extrakte wie bei Darstellung meines Tuberkulols, nur in wesentlich geringerer Menge und mit dem Unterschied, dass die bei beispielsweise 40° gewonnenen Extrakte unnötigerweise auf 90° erhitzt werden, wodurch sie natürlich nicht einfacher, sondern nur komplizierter werden können, als sie in ihrer ursprünglichen Form waren. Die Behauptung Sahlis, mein Tuberkulol sei von allen Tuberkulinen das „komplizierteste“, entspricht also nicht den Tatsachen; im Gegenteil, es ist weniger kompliziert als das Kochsche Tuberkulin und darf sich also, ohne den Vorwurf des „wissenschaftlichen Mäntelchens“ und der „unklinischen Pseudoexaktheit“ zu verdienen, ebensogut prüfen lassen als das auf Veranlassung Sahlis geprüfte Schweizerische Tuberculinum Kochii.

Ganz kurz will ich hier noch darauf hinweisen, dass auch die Begründung der Sahlischen Behauptung bei einem einfacher zusammengesetzten Tuberkulin habe die Feststellung des letalen Giftwertes für das gesunde Meerschweinchen mehr Wert als bei einem „komplizierten“ völlig verfehlt ist. Man kann nämlich die Behauptung Sahlis, dass der letale Effekt meines Tuberkulols von der Summe der Wirkungen aller einzelner Extrakte abhängt, während für die therapeutische Wirkung vielleicht bloss eine oder einige der Komponenten in Betracht kämen, mit einiger Berechtigung geradezu umdrehen und sagen: wenn auch vielleicht die giftige Wirkung des Tuberkulols für gesunde Meerschweinchen nur auf einer bestimmten Komponente beruht, während die therapeutische, i. e. die immunisierende durch die Summe aller spezifischen Bestandteile bedingt wird, so ist doch diese Meerschweinchen tötende Giftkomponente ein ziemlich zuverlässiges Mass für alle spezifischen Bestandteile des Tuberkulosetoxins, jedenfalls das zuverlässigste, welches sich zurzeit finden lässt. Diese Umdrehung des Sahlischen Satzes hat deshalb eine gewisse Berechtigung, weil sie für das Diphtheriegift einwandfrei bewiesen ist. Bei dem Diphtheriegift wissen wir ja durch die klassischen Untersuchungen Ehrlichs, dass es neben der Meerschweinchen tötenden Komponente, dem Toxin, noch einige für das Meerschweinchen indifferente, die Toxoide und Toxone enthält, welche aber noch immunisierend wirken. Auch ist es ein Irrtum Sahlis, wenn er annimmt, dass das Ausgehen von einer möglichst konstanten Virulenz der zur Herstellung des Tuberkulins verwendeten Bazillenkulturen für die Konstanz des Tuberkulins eine genügende Garantie bietet. Jeder Bakteriologe hat schon die gegenteiligen Erfahrungen gemacht; wenn man zum Beispiel zwei Fleischbrühen mit der grössten Genauigkeit.

in der gleichen Weise herstellt und aus der gleichen Stammkultur mit Diphtheriebakterien impft, so kann sich auf der einen ein bis 6fach stärkeres Gift bilden als auf der anderen. Ja, wenn man verschiedene Gläser mit derselben Bouillon beschickt und aus einer und derselben Ausgangskultur impft, kann sich in der einen Flasche ein mehrfach stärkeres Gift bilden als in der anderen. Ebenso ist es auch mit dem Tuberkulin und die Erfahrungen, die man hier trotz Verwendung von Kulturen von konstanter Virulenz machte, führten in Deutschland dazu, die staatliche Prüfung des Tuberculinum Kochii vorzuschreiben.

Diese Prüfung wird allerdings etwas anders ausgeführt, wie die auf Sahlis Veranlassung im Schweizer Serum-Institute eingeführte. In dem Ehrlichschen Institute war es nämlich schon lange bekannt, dass man das Kochsche Tuberkulin an gesunden Meerschweinchen überhaupt nicht prüfen kann, da in der ein gesundes Meerschweinchen tötenden Dosis dieses Präparates eine so grosse Menge Glycerin und anderer nicht spezifischer Stoffe vorhanden ist, dass sie an sich schon ausreicht, um das Versuchstier schwer krank zu machen oder zu töten. Man arbeitete dort also die bekannte Methode der Prüfung an tuberkulösen Tieren aus und zog die Prüfung an gesunden Tieren niemals in Betracht. Dies Vorgehen der für Serum und Giftprüfungen massgebendsten Stelle beweist an sich schon, dass die „Veranlassung“ Sahlis das Schweizer Tuberkulin nach dem Muster meiner mehrere Jahre vorher publizierten Tuberkulolprüfung an gesunden Tieren prüfen zu lassen, kein Verdienst, sondern ein Fehler ist. Zahlenmässig ausgedrückt lautet dieser Fehler folgendermassen: In einem bestimmten Fall betrug die tödliche Dosis des Schweizer Tuberculinum Kochii für ein gesundes Meerschweinchen von 250 g 2,8 ccm. Da nach Kochs Vorschrift 2,8 ccm Tuberkulin durch Eindampfen von 28 ccm einer Brühe hergestellt werden, die 5% Glycerin, 1% Pepton und 1% Fleischextrakt enthält, so wurden zur Bereitung dieser tödlichen Dosis Tuberkulin 1,3 ccm Glycerin, 0,27 Pepton und 0,27 Fleischextrakt verwendet. Spritzt man diese Substanzen einem Meerschweinchen von 250 g Gewicht ein, so wird es in den meisten Fällen schwer krank werden, resp. sterben. Man kann daher auch nicht wissen, ob das zur Tuberkulinprüfung verwandte Tier an Tuberkulosegift gestorben ist oder an den zur Herstellung der Kulturbrühe verwandten Stoffen. Ganz anders liegen die Verhältnisse bei meinem Tuberkulol: von ihm sagt Sahli, dass „seine geradezu erschreckende Giftigkeit, die vielleicht noch nicht einmal spezifisch ist, für ein Heilmittel einige Bedenken erregt.“

Zunächst hat Sahli mit diesem von ihm nicht begründeten

Zweifel an der Spezifität der Tuberkulolwirkung die Verhältnisse auf den Kopf gestellt; denn es ist doch keinem Bakteriologen zweifelhaft, dass ein Bakteriengift um so bestimmter als spezifisch anzusprechen ist, je intensiver es wirkt; so ist z. B. noch niemand auf den Gedanken gekommen, die Spezifität des Diphtherie- oder Tetanusgiftes anzuzweifeln.

Sodann ist es völlig unverständlich, warum die Giftigkeit meines Tuberkulols „erschreckend“ sein soll. Seine tödliche Dosis schwankt zwischen 0,2 und 0,3 g fester Substanz. Wer nun weiss, dass bei dem Diphtheriegift die Dosis letalis (immer auf Meerschweinchen von 250 g bezogen) 0,0002—0,00002 g fester Substanz beträgt, der wird sicherlich nicht die Giftigkeit meines Tuberkulols eine „erschreckende“ nennen, selbst, wenn er gebührend berücksichtigt, dass es sich bei Diphtherie um eine akute, bei Tuberkulose aber um eine chronische Krankheit handelt. In der Tat ist die Giftigkeit meines Tuberkulols zur Erzeugung einer sicheren antitoxischen Immunität bei Tieren eher noch zu gering als zu gross und mein eifrigstes Bestreben ist darauf gerichtet, sie noch zu vergrössern; erst wenn dies gelingt, sind Aussichten auf ein zuverlässiges antitoxisches Serum vorhanden. Dagegen genügen die angegebenen Giftwerte vollständig, um ein Präparat einwandfrei an gesunden Tieren zu prüfen, denn selbst mit 0,3 g eines Gemenges von Wittepepton und Fleischextrakt kann man ein gesundes Tier nicht töten. Wenn Sahli sagt, dass die Giftigkeit des Tuberkulols bei einem „Heilmittel“ Bedenken erregt, so widerspricht er sich selbst. Wie er an anderen Stellen mehrfach betont, beruht seiner Überzeugung nach die heilende Wirkung des Tuberkulins auf Antitoxinbildung; ein Antitoxin kann man aber doch nur mit einem Toxin erzeugen und je stärker das Toxin ist, um so grösser sind die Aussichten, damit Antitoxin erzeugen zu können. Im übrigen lässt sich einer allzu grossen Giftigkeit meines Präparates — wenn sie wirklich einmal erreicht werden sollte — doch leicht durch Verdünnen abhelfen, während ein Mittel, das, wie das Béranecksche Tuberkulin, gesunde Tiere überhaupt nicht tötet, auch keinen Anspruch auf die Bezeichnung „Gift“ erheben und daher auch kein Antitoxin bilden kann.

Weiterhin sucht Sahli darzutun, dass die Prüfung eines Tuberkulinpräparates überhaupt überflüssig, ja schädlich sei, da die Dosierung in der Tuberkulinfrage nur individuell sein könne. Ganz abgesehen davon, dass Sahli zu dieser Erkenntnis erst kam, nachdem der von ihm vorgeschlagene Versuch, das Béranecksche Tuberkulin zu prüfen, misslungen war, und dass diese Ansicht im auffallendsten Gegensatz steht zu der gerade von Sahli veranlassten Prüfung des Schweizer Tuberkulins und auch schon durch die in Deutschland eingeführte staatliche Tuberkulinprüfung genügend widerlegt wird, will

ich nur darauf hinweisen, dass eine Prüfung doch kein Hinderungsgrund für eine individuelle Dosierung ist und dass es doch auch noch andere Arzneimittel gibt, die ebenso individuell dosiert werden müssen. Ich erinnere nur an die ungemein grosse Verschiedenheit in der individuellen Empfindlichkeit für Chloroform; gleichwohl würde jeder Chirurg es doch mit Recht zurückweisen, wenn ihm ohne vorherige Ansage ein Präparat geliefert würde, das sechsmal so stark wirkt als sein seitheriges. Richtig ist nur das eine, dass für die Wahl der Anfangsdosis die genaue Kenntnis der Giftstärke entbehrlich ist, wenn man die erste Dosis so gering wählt, wie sie Sahli vorschlägt. Nach diesem Vorschlag soll man mit $\frac{1}{20}$ ccm der Béraneckschen Lösung A/32 anfangen; dies entspricht 0,00025 ccm der nicht konzentrierten Béraneckschen gefilterten Bouillonkultnr und falls diese einmal (was aber wegen ihrer unzureichenden Zusammensetzung nie eintritt) so viel Tuberkulosegift enthalten sollte, als die nicht konzentrierte Brühe des Tuberculinum Kochii, würde die von Sahli vorgeschlagene Anfangsdosis ungefähr 0,000025 ccm Tuberculinum Kochii entsprechen. Bei Verwendung so kleiner Dosen ist es für den behandelnden Arzt natürlich einerlei, ob er mit 0,00001 oder mit 0,00006 beginnt. Die Verhältnisse ändern sich aber sofort, wenn der Arzt zu der nächsten Flasche übergehen muss; hat er nicht bei Beginn der Behandlung von dem Patienten den gesamten für ihn nötigen Bedarf von der gleichen Fabrikationsnummer kaufen lassen, was doch mit erheblichen Unzuträglichkeiten verknüpft ist, so hat er bei dem Fehlen einer Prüfung nach meinen obigen Ausführungen gar keine Gewähr dafür, dass die neue Lösung nicht zwei- bis sechsfach stärker ist, als er nach der Bezeichnung annehmen muss¹⁾. Der Arzt muss also jedesmal beim Übergang zu einem neu gekauften Glas unter Zeit- und Stoffvergeudung auf einen Bruchteil der letzten Dosis zurückgehen lediglich, weil das Béraneck-sche Tuberkulin einen Mangel aufweist, den andere Präparate nicht besitzen. Andernfalls läuft er Gefahr, eine recht unangenehme Reaktion herbeizuführen.

Die Notwendigkeit dieser Dosenreduktion beim Übergang zu einem neuen Glas wird übrigens auch von Sahli ausdrücklich betont, allerdings aber anders begründet. Sahli empfiehlt sie nämlich, „um den die Wirkung verstärkenden Einfluss der erhöhten Konzentration zu eliminieren und überhaupt dem Organismus einige Erholung zu

1) Vgl. die Erfahrungen mit dem Kochschen Tuberkulin vor Einführung der staatlichen Prüfung bei Otto, Prüfungstechnische Erfahrungen bei der Wertbestimmung des Tuberkulins. Klin. Jahrb. Bd. 13. 1905.

gönnen“. Diese Begründung ist ganz gewiss nicht stichhaltig; will man dem Organismus „einige Erholung“ gönnen, so geschieht dies in gleich wirksamer und für den Patienten bequemerer und billigerer Weise, indem man die Pause um einige Tage verlängert. Was den die Wirkung verstärkenden Einfluss der erhöhten Konzentration betrifft, so spielt er bei zwei Lösungen, von denen die eine doppelt so konzentriert ist als die andere, überhaupt keine messbare Rolle und könnte daher höchstens eine etwas langsamere Steigerung, aber nicht eine so starke Reduktion nötig machen, wie sie Sahli vorschlägt. Auf die Unzweckmässigkeit dieser Reduktionen bezüglich des immunisatorischen Effektes komme ich später noch zurück.

Aus dem bis jetzt Gesagten geht mit Deutlichkeit hervor, dass die Angriffe Sahlis auf mein Tuberkulol jeder Unterlage entbehren und sich mehrfach selbst widersprechen, und dass namentlich dessen Prüfbarkeit einen entschiedenen Vorzug vor nicht prüfbaren Tuberkulinen bedeutet. Nicht prüfbare Präparate vermehren die Schwierigkeiten der Behandlung und die Gefahr, ungewünschte Reaktionen zu erzeugen, andererseits vermehren sie für den Patienten die Kosten und Beschwerden der Behandlung. Mein Tuberkulol ist tatsächlich das einzige Tuberkulinpräparat, welches den Anspruch erheben darf als „das Tuberkulose toxin“ bezeichnet zu werden, da es alle wirksamen Bestandteile der Kulturbrühe und der Bakterien in völlig unverändertem Zustand und in löslicher Form enthält.

Ich komme nun zur Erörterung meiner zweiten Frage, inwiefern nämlich das Tuberkulin Béraneck die warme Sahlische Empfehlung verdient, nach der ihm gegenwärtig „der Vorzug vor allen anderen Tuberkulinen“ zuerkannt werden muss. Zunächst ist es höchst auffallend, dass Sahli das Tuberkulin Béraneck als „eines der theoretisch am besten begründeten“ betrachtet, obgleich Béraneck bezüglich der Theorie der Wirkung seines Präparates auf einem Standpunkte steht, den Sahli nicht nur nicht teilt, sondern geradezu verspottet. Sahli betont nämlich (pag. 3) ausdrücklich, dass die therapeutische Wirkung des Tuberkulins auf einer sogenannten aktiv immunisatorischen Wirkung . . . auf Giftfestigung oder Mithridatismus beruht und „dass es sich bei diesen immunisatorischen an das Prinzip der Abhärtung erinnernden Vorgängen wie in vielen anderen Fällen hauptsächlich um die Steigerung der natürlichen Fähigkeit des Organismus handelt, bindende Gegenkörper gegen das tuberkulöse Gift zu erzeugen, durch welche es dem Körper gelingt, allmählich immer grössere Mengen des Giftes unschädlich zu machen.“ Dann sagt er wörtlich (Anmerkung auf pag. 4):

„Da von manchen Seiten für die Erklärung der Heilwirkung des Tuberkulins ein besonderer „anregender“ (!) Einfluss dieses Mittels auf die Phagozytose in Anspruch genommen wird, ein Gedanke, der offenbar durch eine irrtümliche Deutung der entzündungerregenden Wirkung des Tuberkulins in den tuberkulösen Herden nahegelegt wurde und scheinbar durch die Untersuchungen von Wright über bakteriotropische Substanzen und Opsonine bestätigt wird . . . , so will ich hier nur kurz erwähnen, dass es eine völlig überflüssige Annahme ist, in dieser Begünstigung der Phagozytose durch die Tuberkulinwirkung, falls sie sich wirklich sollte erweisen lassen, denn die entzündlichen Tuberkulinreaktionen haben eine ganz andere Bedeutung, etwas anderes zu sehen, als den Einfluss antitoxischer Substanzen. Wohin soll schliesslich die Aufstellung immer neuer rein hypothetischer Begriffe, Substanzen und Wirkungen führen, wie die Annahme von „opsonisch-bakteriotropen“ Substanzen oder von „Opsoninen“ von Stimulinen für die Phagozytose usw. Wie wenig entsprechen diese willkürlichen Annahmen und der damit verbundene wissenschaftliche, in der Medizin überhaupt bedenklich überhandnehmende Jargon der Aufgabe der Wissenschaft“ usw. Béraneck dagegen sagt in seiner zweiten Veröffentlichung über sein Tuberkulin¹⁾: „Pour enrayer l'évolution de la tuberculose le problème consiste donc moins à neutraliser par des anticorps les toxines sécrétées qu'à augmenter la résistance des phagocytes et à renforcer leur fonction bactériolytique. Cette éducation des phagocytes, ce renforcement de leur fonction bactériolytique, nécessaires à l'immunisation active de l'organisme“

Während also Béraneck die Neutralisation der Toxine durch die Erzeugung von Antikörpern als überflüssig bezeichnet und nur die „éducation“ der Phagozyten und die Verstärkung ihrer bakteriolytischen Funktion erstrebt, versieht Sahli den Phagozytose „anregenden“ (!) Einfluss des Tuberkulins mit „„ und (!) und bezeichnet die Annahme von Stimulinen für die Phagozytose als wissenschaftlichen Jargon und die Erzeugung von Antikörpern als Hauptsache. Gleichwohl aber ist für ihn das Béranecksche Tuberkulin eines der „theoretisch am besten begründeten“. Soweit kann man also die warme Sahlsche Empfehlung nicht gerade als verständlich bezeichnen.

Sahli fährt dann fort:

„Dass das Béranecksche Tuberkulin nach seiner theoretischen Begründung eines der besten, wenn nicht das beste der bis jetzt

¹⁾ Béraneck, Une nouvelle Tuberculine. Rev. méd. de la Suisse Romande 1905. Nr. 10.

vorhandenen Tuberkuline ist, ergibt sich für mich aus den Mitteilungen, welche Béranek seither über dasselbe gemacht hat und aus denen hervorzugehen scheint, dass dieses Präparat die spezifisch-toxischen für eine immunisatorische Therapie in Betracht kommenden Substanzen der Tuberkelbazillen-Kulturen und zwar sowohl die in der Bouillon als die in den Bazillenleibern enthaltenen möglichst vollständig und möglichst unverändert enthält, bei möglichstem Ausschluss anderer toxischer Substanzen, welche dem Nährboden als solchem entstammen und die Giftigkeit mancher Tuberkuline erhöhen, ohne für ihre schützende Kraft eine Bedeutung zu besitzen.“ Welches ist nun die theoretische Begründung des Béranekschen Tuberkulins?

Béranek bemerkt zunächst, dass, wenn man die Stoffwechselprodukte der Tuberkelbazillen intakt erhalten will, man sorgfältig vermeiden muss, sie physikalischen oder chemischen Einwirkungen zu unterwerfen, welche imstande wären, ihre Eigenschaften zu verändern. Er konzentriert daher die von den Bakterien abgefilterte Bouillon nicht, wie dies beim Kochschen Tuberkulin geschieht, heiss, sondern in Vakuum, also etwa bei Körpertemperatur. Dies Verfahren halte ich für sehr zweckmässig, nur ist es nicht neu, denn ich habe zuerst und zwar schon vor ca. zehn Jahren diese Forderung aufgestellt¹⁾ und bei Darstellung meines Tuberkulols erfüllt, was Béranek allerdings nicht erwähnt. Kurz nach mir hat Ruppel²⁾ aus dem Privatinstitut Behrings berichtet, dass auch dort Tuberkulosegift auf diese Weise gewonnen wird, und auch Denys³⁾ hat erst nach mir das gleiche Verfahren bei Veröffentlichung seiner „Bouillon filtré“ mitgeteilt. Wenn ich daher behaupte, der erste gewesen zu sein, der die Verwendung der unerhitzten Tuberkulosebouillon zur Behandlung Tuberkulöser empfohlen hat, so wäre nur noch zu erwähnen, dass Spengler allerdings die Priorität zusteht, zuerst Mitteilungen über das Kochsche Originaltuberkulin gemacht zu haben. Spengler hat aber nicht zuerst die Anwendung des Originaltuberkulin an Stelle des Tuberculinum Kochii empfohlen; im Gegenteil, er kommt in seiner diesbezüglichen Arbeit⁴⁾ zu dem Schluss: „es wäre kaum geraten, das „T. O. V.“ (das im Vakuum eingeeengte Originaltuberkulin Kochs) dem Arzte zur Anwendung zu empfehlen“ und auch in seiner kurz vorher erschienen Arbeit⁵⁾ sagt

1) Hyg. Rundsch. 1898. 15. Mai.

2) Ruppel, Hopp. Seylers Zeitschr. f. Chem. 1898. 14. Dez.

3) Denys, IV. Kongr. f. Tuberk. Paris 1898. 28. Juli.

4) Karl Spengler, Über die Behandlung tuberkulöser Meerschweinchen mit Originaltuberkulin. Zeitschr. f. Hygiene u. Inf. 1897. Bd. 26.

5) Karl Spengler, Über Tuberkulinbehandlung. Davos. Richter 1897.

er kein Wort davon, dass das Originaltuberkulin dem alten Kochschen Tuberkulin vorzuziehen sei; er erwähnt zwar, dass er beide bei Menschen benützt habe, berichtet aber nur Resultate des alten Kochschen Tuberkulins, während er bezüglich der Resultate des T. O. auf später verweist. Meines Wissens sind diese Resultate aber auch später nicht veröffentlicht worden. Aus diesen Tatsachen geht hervor, dass ich die Ansicht zuerst vertreten habe, dass das Originaltuberkulin dem Tuberculinum Kochii vorzuziehen ist und diese Ansicht auch zuerst durch Krankengeschichten gestützt habe. Dass sich in meinem Tuberkulol ausser dem Originaltuberkulin noch die in einwandfreier Weise gewonnenen Extrakte der Bakterienleiber befinden, ändert an der Berechtigung meiner Prioritätsansprüche nichts.

Zweitens lässt Béraneck bei Bereitung seiner Bouillon das Pepton weg (das sogenannte Pepton des Handels, welches bekanntlich zum grössten Teil aus Albumosen besteht). Als „theoretische Begründung“ führt er an, er habe festgestellt, dass tuberkulöse Meer-schweinchen auch auf Peptonlösung mit 1° Temperatursteigerung reagierten und man müsse soviel als möglich alles vermeiden, was die Wirkung des Tuberkulosetoxins trüben könne. Diese Massregel bei Darstellung des Béraneckschen Tuberkulins muss entschieden als ein grosser Fehler bezeichnet werden. Es war ja allerdings schon lange vor der Béraneckschen Beobachtung bekannt, dass man bei tuberkulösen Menschen und Tieren auch mit Handelspepton eine Temperatursteigerung erzeugen kann; die für eine solche Temperatursteigerung nötige Peptonmenge ist aber so gross, dass die in der Reaktionsdosis Tuberkulin enthaltene Peptonmenge für die reaktive Temperatursteigerung gar nicht in Betracht kommt.

Nach Béraneck braucht man um bei einem tuberkulösen Versuchstier eine Reaktion herbeizuführen 0,01 g Pepton in 1 ccm 5% Glycerinlösung. Um mit Tuberculinum Kochii bei einem tuberkulösen Tier (Kaninchen) eine Reaktion zu erhalten, ist 0,001 ccm nötig, zu dessen Darstellung 0,01 einer 1% Peptonbouillon also 0,0001 g Pepton verwandt wurde, also nur der hundertste Teil der zur Reaktion nötigen Peptonmenge. Weiterhin wird diese theoretische Begründung des Béraneckschen Tuberkulins, welche den grossen Beifall Sahlis fand, noch hinfällig durch die allgemein bekannte Tatsache, dass bei tuberkulösen Versuchstieren ebenso wie bei Menschen nicht nur Peptonlösungen sondern auch alle möglichen anderen Stoffe Fieber erzeugen, wie z. B. Kochsalzlösung, 5% Glycerinlösung usw.¹⁾; man könnte also

¹⁾ Vgl. v. Behring, Römer u. Ruppel in v. Behrings Beitr. z. exp. Therapie. Nr. 5. p. 8. 1902.

mit gleichem Recht auch die Anwesenheit von Kochsalz, Glycerin und Wasser in dem Tuberkulosegift als Fehler bezeichnen. Nach diesen bekannten Tatsachen konnte man schon a priori annehmen, dass auch eine genau nach der Béraneckschen Vorschrift hergestellte Bouillon eine Reaktion beim tuberkulösen Tier erzeugt und ein einfacher Versuch belehrt darüber, dass tatsächlich die nicht geimpfte Béranecksche Bouillon ebensogut wie die peptonhaltige zur Herstellung des Kochschen Tuberkulins verwandte Reaktionen erzeugt, womit die völlige Zwecklosigkeit des Béraneckschen Verfahrens auf das deutlichste bewiesen wird. Schliesslich hat Béraneck das von ihm erstrebte Ziel, eine albumosefreie Nährlösung herzustellen nicht einmal erreicht; Béraneck stellt seine Nährbouillon so her, dass er ein kaltes Fleischinfus nebst Presssaft eine halbe Stunde auf 115° erhitzt; bei diesem Verfahren müssen bekanntlich Albumosen entstehen, und diese lassen sich tatsächlich auch in einer solchen Brühe nachweisen, wenn auch nicht in sehr grosser Menge. Die Behauptung Béranecks, dass er eine albumosefreie Bouillon verwendet, ist also nicht einmal richtig, und die Begründung für seine Absicht eine solche zu verwenden, wird auf den ersten Blick hinfällig.

Wesentlich wichtiger als dieser Nachweis von der Mangelhaftigkeit der theoretischen Begründung Béranecks sind aber die tatsächlichen schädlichen Folgen, welche das Weglassen des Peptons aus der Nährbrühe auf die Bildung des Tuberkulosegiftes ausübt. Auch diese Tatsache ist ja schon lange bekannt; in dem Kochschen Institut wurden schon vor 14 Jahren Tuberkelbazillen auf tatsächlich albumose- und eiweissfreien Nährboden gezüchtet¹⁾, aber es stellte sich sehr bald heraus, dass auf solchen Nährböden trotz des üppigen Wachstums der Bakterien eben zu wenig Gift gebildet wird. Genau so verhält es sich auch mit anderen Bakterien; auch den Diphtheriebazillus kann man auf eiweissfreien Nährbrühen züchten, man kann aber mit einem solchen Produkt kein Diphtherieheilserum erzeugen, sondern setzt, wenn man Diphtheriegift erzeugen will, seinem Nährboden lieber zwei als ein Prozent Pepton zu! Tatsächlich hat nun auch Béraneck mit seiner „neuen“ Methode ein so schwaches Tuberkulosegift erhalten, dass er es nicht einmal an tuberkulösen Tieren prüfen konnte. Denn von vier tuberkulösen Tieren, welche von dem auf Sirupkonsistenz eingeeengten Präparat 2 ccm intraperitoneal erhielten, starb nur eines, dessen Tod bei dieser grossen Menge glyzerinhaltigen Sirups natürlich als ein nicht spezifischer aufgefasst werden kann.

1) Proskauer u. Beck, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 18. 1894.

Zur Fiebererzeugung beim tuberkulösen Meerschwein brauchte Béraneck 0,1 ccm seines sirupdicken Präparates und auch bezüglich der fiebererregenden Wirkung beim tuberkulösen Menschen gibt er an, dass sein Präparat wesentlich schwächer ist, als sein früheres, das mit peptonhaltiger Brühe erzeugt wurde. Wenn Béraneck diese schwache fiebererregende Wirkung auf das Fehlen des Peptons in dem fertigen Präparat zurückführt, so ist das natürlich ein Irrtum, denn ich habe oben schon zahlenmässig nachgewiesen, dass die in der Reaktionsdosis Tuberkulin enthaltene Peptonmenge für die Fiebererzeugung gar nicht in Betracht kommt. Die Schwäche beruht vielmehr einfach darauf, dass der Tuberkelbazillus auf dem schlechten, d. h. peptonarmen Nährboden auch ein schlechtes, d. h. unwirksames Gift gebildet hat.

Ist diese Schwäche nun für die spezifische Behandlung des Menschen ein Vorteil oder ein Nachteil?

Die Beantwortung dieser Frage kann keinen Augenblick zweifelhaft sein, wenn man bedenkt, dass man ein starkes Gift jederzeit durch Wasserzusatz in ein schwaches verwandeln kann, während man andererseits starke immunisierende Wirkungen nur mit einem starken Gift erzeugen kann. Wenn nun auch Béraneck, der ja die Erzeugung von Antitoxin für überflüssig hält und nur eine „Éducation“ der Leukozyten erstrebt, sich mit diesem schwachen Gift begnügen durfte, ohne in Widerspruch mit seinem Prinzip zu geraten, so gilt dies nicht in gleicher Weise für Sahli, der ja diesen Standpunkt direkt verspottet und den grössten Wert darauf legt, Antitoxin zu erzeugen. Denn wenn man ein Antitoxin erzeugen will, muss man ein Toxin anwenden und nicht eine Flüssigkeit, deren Giftigkeit man weder am gesunden noch am tuberkulösen Tier nachweisen kann. Sahli hätte also für das von ihm erstrebte Ziel das Béranecksche Tuberkulin nicht für das beste, sondern für das schlechteste Präparat erklären müssen.

Wenden wir uns nun zur theoretischen Begründung des zweiten Bestandteiles des Béraneckschen Tuberkulins. Dieser wird dadurch erhalten, dass die gewaschenen Bakterien zwei Stunden mit 1% Orthophosphorsäure bei einer Temperatur von 60—70° unter Schütteln extrahiert werden. Das Verfahren begründet Béraneck damit, dass „hierdurch die Nukleinmoleküle möglichst wenig disloziert werden“, dabei wird jede Zerreibung der Bakterien vermieden, „um nicht die Dislokation der Moleküle durch ein mechanisches Mittel zu begünstigen.“ Ein näheres Eingehen auf diese „theoretische Begründung“ kann ich mir wohl ersparen. Bezüglich des Verfahrens selbst fällt sofort auf, dass es in schroffem Widerspruch steht zu der von

Béraneck selbst aufgestellten Forderung, die von mir schon vor zehn Jahren erfüllt wurde, dass man alle physikalischen und chemischen Einwirkungen auf das Tuberkulosegift vermeiden muss. Mit dieser Forderung verträgt sich weder die Einwirkung einer 1% Phosphorsäure noch die Erhitzung auf 70°. Wem nicht schon a priori die Unzweckmässigkeit eines solchen Verfahrens einleuchtet, der braucht nur ein wirksames und wirklich nach obigen Prinzipien hergestelltes Bakterienextrakt, wie dies mein Tuberkulol B ist, mit oder ohne Ortho-Phosphorsäure zwei Stunden auf 70° zu erhitzen und kann sich dann durch den Tierversuch sofort überzeugen, dass dabei die Wirksamkeit des Tuberkulosegiftes zum grossen Teil vernichtet wird. Das Béranecksche Verfahren muss also zur Gewinnung eines Tuberkulosegiftes aus den Bakterienleibern als direkt widersinnig bezeichnet werden, und lässt sicherlich nicht, wie Sahli glaubt, die spezifisch toxischen Bestandteile des Tuberkelbazillus unverändert. Sahli behauptet nun weiter, dass das Béranecksche Verfahren die spezifischen Giftstoffe der Bakterien auch möglichst „vollständig“ liefert. Diese Angabe ist zunächst deshalb befremdlich, weil sogar Béraneck selbst nicht einmal behauptet, die wirksamen Bestandteile der Bakterien durch sein Verfahren „möglichst vollständig“ extrahiert zu haben. Im Gegenteil, Béraneck gibt ausdrücklich an, dass alle Nukleinverbindungen in den Bakterienleibern zurückbleiben¹⁾ und tritt keineswegs den Beweis dafür an, dass diese Rückstände unwirksam sind. Da nun von anderer Seite²⁾ die spezifisch toxische Wirksamkeit der in den Bakterienleibern vorhandenen Nukleinverbindungen nachgewiesen wurde, so widersprechen auch diese Sahli'schen Behauptungen vollständig den Tatsachen und noch dazu solchen, welche in der Béraneckschen Schrift enthalten sind.

Welche Verwirrung übrigens bei beiden Autoren bezüglich der „Stärke“ eines Tuberkulosegiftes herrscht, ergibt sich aus folgenden Angaben. Béraneck gibt an, er habe 2 ccm seines Phosphorsäureextraktes gleich 0,004 g Trockensubstanz einem Meerschweinchen unter die Haut eingespritzt und das Tier sei nicht gestorben. Er nennt daher das Präparat „relativ wenig toxisch“. Sahli dagegen sagt von meinem Tuberkulol, es habe eine geradezu erschreckende Giftigkeit, weil es mir gelang, mit meinen stärksten Präparaten (die man natürlich nicht regelmässig erhält) Meerschweinchen mit 0,1 ccm (also ca. 0,02 g Trockensubstanz) zu töten, es tötet daher zu 0,016 nicht. Also ein Präparat, von dem 0,004 nicht töten, ist

1) l. c. p. 713.

2) Ruppel, l. c.

wenig giftig, ein solches aber, von dem die vierfache Menge nicht tötet, besitzt eine „erschreckende Giftigkeit“. In stärkere Widersprüche kann man sich nicht gut verwickeln. Es würde nun hier viel zu weit führen, alle falschen Behauptungen und Schlussfolgerungen der Béraneckschen Arbeit, die ungemein zahlreich sind, zu besprechen, ich will daher zum Schluss nur noch ein Beispiel herausgreifen. Béraneck will (pag. 691/692) den Beweis führen, dass der thermische (fiebererregende) und toxisch-letale Effekt der Tuberkulinpräparate nicht parallel verläuft (*ne marche pas de pair*). Zum Beweis hierfür führt er an, dass, wenn man von der Bouillon filtré (Denys) die fiebererregende Grenzdosis festgestellt habe, die „korrespondierende“ Dosis Tuberkulin noch kein Fieber erzeuge. Diese Tatsache liesse sich nun doch nur an einem Material von Hunderten von tuberkulösen Menschen feststellen, was weder von Béraneck noch von Denys in der von Béraneck zitierten Arbeit geschehen ist. Vor allen Dingen müsste aber ferner bei einem solchen Versuch die Bouillon filtrée und das Tuberculinum Kochii doch aus einem identischen Ausgangsmaterial hergestellt sein, was ebenfalls nicht geschehen ist. Der Beweis dafür, dass die Bouillon filtrée stärker thermisch wirkt als das Tuberculinum Kochii ist also nicht erbracht worden.

Ebenso mangelhaft ist der Beweis Béranecks für seine Behauptung, dass der letale Effekt der Bouillon filtrée weniger ausgesprochen sei, als der des Tuberkulins, was ich auf Grund meiner Erfahrungen bestreite. Er stützt nämlich diese Behauptung einfach mit der Angabe, dass nach Strauss und Gamaleia das Kaninchen 20 ccm Bouillon filtrée intravenös verträgt, ohne geschädigt zu werden. Dabei berücksichtigt er nicht, dass man einem Kaninchen auch 2 ccm Tuberkulin intravenös geben kann (was also 20 cm Bouillon entspricht), ohne es zu töten. Wenn Béraneck schliesslich sagt: „Koch lui-même a constaté que le bouillon filtré, puis concentré au 1/10 a une action beaucoup moins toxique, que sa tuberculine“, so übersieht er dabei vollständig, dass diese Bouillon filtrée Kochs etwas ganz anderes ist, als das Denyssche Präparat, denn sie ist bei ca. 80° auf dem Wasserbad eingeeengt. Koch hat also nur bewiesen, dass die mit Bakterien bei 80° eingedampfte Kultur giftiger ist als die ohne Bakterien eingedampfte Brühe. Diese Tatsache lässt sich aber doch nicht als Beweis anführen für die Béranecksche Behauptung, dass das Tuberkulin giftiger sei, als die nicht erhitzte Denyssche Bouillon.

Zusammenfassend lässt sich also von dem Béraneckschen Tuberkulin folgendes sagen: Béraneck wollte ein

Tuberkulin herstellen, welches die Bestandteile der Kulturbrühe und der Bakterienleiber völlig unverändert durch chemische und physikalische Einflüsse enthält. Er erwähnt dabei nicht, dass diese Forderung schon vor acht Jahren von mir erhoben und erfüllt wurde. Die eine Komponente seines Präparates das bei 70° mit Orthophosphorsäure hergestellte Bakterienextrakt entspricht dieser Forderung nicht. Bei Herstellung der zweiten Komponente aus der Kulturbrühe wollte Béraneck eine albumosefreie Brühe verwenden, hat aber tatsächlich nur eine albumosearme Kulturflüssigkeit hergestellt, was eine ganz zwecklose Verschlechterung in der Giftdarstellung bedeutet. Beide Präparate Béranecks sind schon um deswillen völlig wertlos, weil er auch mit grossen Dosen selbst tuberkulöse Meerschweine nicht töten konnte. Das Präparat verdient daher die warme Sahlische Empfehlung nicht, und es ist geradezu rätselhaft, wie Sahli die zahlreichen von mir nachgewiesenen Schwächen und Fehler der Béraneckschen Arbeit so vollständig entgehen konnten, dass er sich zu einem begeisterten Lobredner Béranecks und seines Tuberkulins macht.

In dem dritten Teil meiner Abhandlung will ich nun noch einige Punkte der Sahlischen Arbeit besprechen, welche gleichmässig alle Tuberkulinpräparate beliebiger Herkunft betreffen.

Die Frage, ob die Verdünnung eines Tuberkulinpräparates von dem Arzt oder von der Fabrikationsstätte hergestellt werden soll, beantwortet Sahli dahin, dass letzteres bei weitem vorzuziehen sei, weil bei Herstellung durch den Arzt leicht Irrtümer und Verstösse gegen die Asepsis unterlaufen könnten. Demgegenüber muss doch darauf aufmerksam gemacht werden, dass Tuberkulinlösungen um so schneller ihre Wirksamkeit verlieren, je stärker sie verdünnt werden, und dass daher erfahrene Tuberkulintherapeuten es unbedingt vorziehen, die Lösungen selbst herzustellen¹⁾. Auch darf man einem modernen Arzte wohl so viel Beherrschung der Antisepsis und eine so grosse Zuverlässigkeit zutrauen, dass er die höchst einfachen Tuberkulinverdünnungen selbst vornehmen kann. Bei Bezug der fertigen Lösungen ist jedenfalls der Zwischenhandel zu vermeiden, da sonst keine Gewähr für frische Lösungen geboten werden kann.

Ferner verlangt Sahli einen neuen Steigerungsmodus bei den einzelnen Einspritzungen und schlägt vor, dass die einzelnen Lösungen nicht wie seither durch jedesmalige Verdünnung um das Zehnfache,

¹⁾ Bandelier u. Roepke, l. c.

sondern um das Zweifache hergestellt werden sollen; er begründet dies folgendermassen:

„Wenn man im Bereich einer schwächeren Lösung allmählich von Teilstrich zu Teilstrich bis zu einer ganzen Spritze gestiegen ist, so ist in der Denysschen Skala nach dem Übergang zur folgenden Lösung ein Spritzenteilstrich derselben äquivalent der ganzen Spritze der vorhergehenden Lösung. Steigt man nun, wie es gewöhnlich geschieht, von da wiederum teilstrichweise, so liegt es auf der Hand, dass man beim Übergang von einem zu zwei Teilstrichen einen Sprung der Dosierung auf das Doppelte ausführt. Man darf sich also nicht verwundern, wenn man hierbei oft plötzlich heftige Reaktionen erhält. Diese Gefahr wiederholt sich jedesmal, wenn man von einer Lösung zur nächstfolgenden übergeht, selbst wenn man in richtiger Erkenntnis dieser Gefahr beim Übergang vom ersten zum zweiten Teilstrich der Spritze bloss um einen Viertelteilstrich steigt, so hat man immer noch eine Steigerung der Dosis um ein volles Viertel und die Erfahrung hat mich gelehrt, dass dies oft zu viel ist; dazu kommt noch der enorme Sprung in der Konzentration beim Übergang von einer Lösung zur folgenden.“

Ich lasse es zunächst dahingestellt, ob es heutzutage wirklich noch „gewöhnlich geschieht“, dass man bei der Tuberkulinbehandlung teilstrichweise steigt und erinnere nur daran, dass ich schon vor acht Jahren diese Steigerungsweise verlassen und empfohlen habe, in gleichmässiger Weise nicht um Bruchteile eines Kubikzentimeters (Teilstriche), sondern um Bruchteile der letzten Injektionsdosis zu steigern. Denn es ist ja ganz klar, dass man nur auf diese Weise ganz gleichmässig fortschreiten und unter sich vergleichbare Steigerungen erzielen kann. Wenn man einem Kranken, der zuletzt zwei Teilstriche erhalten hat, einen Teilstrich mehr gibt, so steigert man ihn um die Hälfte; gibt man einem, der zuletzt acht Teilstriche erhielt, einen Teilstrich mehr, so steigert man ihn nur um ein Achtel. Ein „Teilstrich“ hat also für den ersten Patienten eine ganz andere Bedeutung als für den zweiten. Will man den zweiten im gleichen Verhältnis zu seiner inzwischen verstärkten Immunität ebenso stark steigern wie den ersten, so muss man ihm ebenfalls die Hälfte seiner letzten Dosis, das sind für ihn also vier Teilstriche, mehr geben. Sahli hat nun auch jetzt noch diese offenbaren Nachteile der strichweisen Steigerung nur teilweise erkannt, denn er behält sie bei seinen meisten Einspritzungen bei und schlägt eine Änderung nur an einer Stelle vor, nämlich beim Übergang zu einer stärker konzentrierten Lösung. Der Wert seiner Änderung geht aus den nachstehenden Tabellen hervor, deren Aufstellung ich für nötig hielt, um

die an sich höchst einfache, durch Sahlis Vorschlag aber aufs neue verwirrte Sache endgültig klarzustellen.

In jeder der drei Hauptspalten A bis D sind in den drei Unter-
spalten angegeben:

1. die injizierte Dosis in Kubikzentimetern der verwandten Lösung,
2. die Dosis ausgedrückt in Kubikzentimetern der Anfangslösung und
3. die Steigerung, d. h. derjenige Bruchteil der letzten Dosis, den man zu dieser zu addieren hat, um die neue Dosis zu erhalten.

Aus diesen Tabellen, die natürlich nur als Schema und solange Gültigkeit haben, als keine stärkere Reaktion eintritt, geht nun folgendes hervor. Vergleicht man die neuen Sahli'schen Zahlen (Tab. A)¹⁾ mit der nach Sahli „seither gewöhnlichen“ Art (Tab. B), so findet man zunächst in beiden Tabellen genau denselben Fehler, nämlich bei der zweiten bis zehnten Einspritzung eine ganz zwecklose Abnahme der Steigerung von $\frac{1}{2}$ auf $\frac{1}{9}$. Diese Steigerungsabnahme, welche sich bei der „seither gewöhnlichen“ Art sicher unbeabsichtigt eingebürgert hat und von Sahli ohne Begründung übernommen wurde, entspricht weder unseren theoretischen Anschauungen über Antitoxinbildung, noch der tausendfältigen Erfahrung beim Tierexperiment und bei der Tuberkulinbehandlung. Nach unseren, auf der bekannten Seitenkettentheorie Ehrlichs beruhenden Anschauungen über die Entstehung der antitoxischen Immunität ist es nötig, dem zu immunisierenden Individuum in regelmässigen Zwischenräumen einen „immunisatorischen Stoss“ zu versetzen und natürlich ist es am zweckmässigsten, diese Stösse möglichst gleichmässig zu wählen, nämlich so gross, dass sie das Individuum ohne dauernde Störung seines Wohlbefindens gerade noch vertragen kann. Die zu einem bestimmten Zeitpunkt gerade noch vertragene Giftmenge ist nun natürlich abhängig von dem Immunitätsgrad des Individuums oder was dasselbe bedeutet, von der zuletzt ohne oder mit minimalster Reaktion vertragenen Giftdosis. Da letztere im Lauf der Immunisierung sich fortwährend in steigender Weise verändert, kann auch die stoss-erzeugende Giftmenge nur mit der zuletzt vertragenen Giftmenge gemessen werden, niemals aber, wie Sahli dies tut, mit dem Zenti-

¹⁾ Die Zahlen entsprechen genau den von Sahli angegebenen (l. c. p. 20 und 21) bis auf den einen Punkt, dass die obige Tabelle mit 0,1 anfängt, während Sahli vorschlägt, mit 0,05 der schwächsten Lösung zu beginnen. Diese Änderung, die nur erfolgte, um die Sahli'schen Zahlen mit denen der anderen Tabellen besser vergleichen zu können, hat natürlich auf die Berechtigung meiner Schlüsse keinen Einfluss; im Gegenteil, wenn man die erste Sahli'sche Dosis mit 0,05 cem noch vorsetzt, so schwankt die „Steigerung“ bei Sahli sogar zwischen $\frac{1}{4}$ (statt $\frac{1}{2}$) und $\frac{1}{9}$!

metermass oder mit „Teilstrichen“ und die Vorschrift Sahlis, um „Teilstriche“ oder Bruchteile eines Kubikzentimeters zu steigern, ist daher ein immunisatorischer Kunstfehler. Diese theoretischen Annahmen werden durch unsere serotechnischen Erfahrungen bei Tieren, z. B. bei der Diphtherieserum-Erzeugung, bestätigt, und ich kann auf Grund meiner Beobachtungen bei einigen Hunderten von Diphtheriepferden versichern, dass man bei Befolgung dieses Prinzips der gleichmässigen Steigerungen niemals unliebsam starke Reaktionen, wohl aber sehr gute Resultate sieht. Eine ungleichmässige Steigerung hat nur dann einen Sinn, wenn man sie gerade umgekehrt macht wie Sahli, wenn man also bei der zweiten Injektion um $\frac{1}{8}$ steigert, bei der dritten um $\frac{1}{7}$, bei der vierten um $\frac{1}{6}$ usw. Dann würde man eben in vorsichtiger Weise ausprobieren, welche Steigerung man seinem Patienten zumuten darf. So habe ich es tatsächlich früher gemacht¹⁾, bin aber davon abgekommen, weil es sich herausstellte, dass man mit der Steigerung von $\frac{1}{2}$ in der Mehrzahl der Fälle vollständig auskommt und benütze jetzt fast ausschliesslich die Zahlen der Tabelle D als individuell zu variierendes Schema. Ich will gleich hier darauf aufmerksam machen, dass ich in dieser Tabelle allerdings an einer Stelle von dem Grundsatz der Gleichmässigkeit abweiche, nämlich bei den Einspritzungen Nr. 7, 13 usw., bei denen die Steigerung ein wenig geringer ($\frac{1}{3}$) ist. Dies hat zwei Gründe, einen rein äusserlichen, weil man auf diese Weise bei sämtlichen Lösungen die gleichen Zahlen erhält, was für den Praktiker sehr angenehm ist, und zweitens auch einen inneren. Beim Übergang zu einer neuen stärkeren Lösung ist in den meisten Fällen die neue Lösung auch später bereitet als die schwächere. Da sich nun alle Verdünnungen im Laufe einiger Wochen etwas abschwächen, ist es klug, beim Übergang zu einer frisch bereiteten, also noch nicht abgeschwächten Lösung, etwas weniger stark zu steigern. Wird die „Steigerung $\frac{1}{2}$ “ nicht vertragen so nimmt man eine schwächere z. B. $\frac{1}{3}$, $\frac{1}{4}$ oder $\frac{1}{5}$; prinzipiell ist nur daran festzuhalten, dass man sich bei jeder Einspritzung klar macht, um welchen Bruchteil der letzten Dosis man diese vermehrt um zu der neuen zu gelangen.

Das Fehlerhafte der „seither gewöhnlichen“ Art einzuspritzen hat Sahli nur an der einen Stelle erkannt, wo nach einer vorausgegangenen Steigerung um $\frac{1}{9}$ plötzlich um $\frac{1}{1}$ gesteigert, also verdoppelt wird (cf. Inj.-Nr. 11 in Tab. B). Sahlis Ansicht nach lässt sich dieser Fehler bei Lösungen, deren Konzentration um das Zehn-

1) Hyg. Rundsch. 1900. Nr. 8.

Nr. der Einspritzung	A			B			C			D		
	Sahli neue Art		Steigerung	Sahli „gewöhnliche“ Art		Steigerung	Bandelier u. Roepke		Steigerung	Landmann starke		Steigerung
	injizierte Menge cem der benutzten Lösung	cem der Anfangs- Lösung		injizierte Menge cem der benutzten Lösung	cem der Anfangs- Lösung		injizierte Menge cem der benutzten Lösung	cem der Anfangs- Lösung		injizierte Menge cem der benutzten Lösung	cem der Anfangs- Lösung	
1	0,1	0,1	—	0,1	0,1	—	0,1	0,1	—	0,1	0,1	$\frac{1}{2}$
2	0,1	0,1	0	0,2	0,2	$\frac{1}{4}$	0,3	0,3	$\frac{2}{4}$	0,15	0,15	$\frac{1}{2}$
3	0,15	0,15	$\frac{1}{2}$	0,3	0,3	$\frac{1}{2}$	0,6	0,6	$\frac{1}{1}$	0,22	0,22	$\frac{1}{2}$
4	0,20	0,20	$\frac{1}{3}$	0,4	0,4	$\frac{1}{2}$	0,1 ¹⁾	1,0	$\frac{2}{3}$	0,33	0,33	$\frac{1}{2}$
5	0,25	0,25	$\frac{1}{4}$	0,5	0,5	$\frac{1}{4}$	0,2	2,0	$\frac{1}{1}$	0,50	0,50	$\frac{1}{2}$
6	0,30	0,30	$\frac{1}{5}$	0,6	0,6	$\frac{1}{5}$	0,3	3,0	$\frac{1}{2}$	0,75	0,75	$\frac{1}{2}$
7	0,35	0,35	$\frac{1}{6}$	0,7	0,7	$\frac{1}{6}$	0,5	5,0	$\frac{2}{3}$	0,1 ¹⁾	1,0	$\frac{1}{3}$
8	0,40	0,40	$\frac{1}{7}$	0,8	0,8	$\frac{1}{7}$	0,7	7,0	$\frac{2}{5}$	0,15	1,5	$\frac{1}{3}$
9	0,45	0,45	$\frac{1}{8}$	0,9	0,9	$\frac{1}{8}$	0,1 ¹⁾	10,0	$\frac{3}{7}$	0,22	2,2	$\frac{1}{2}$
10	0,50	0,50	$\frac{1}{9}$	0,1 ¹⁾	1,0	$\frac{1}{9}$	0,15	15,0	$\frac{1}{2}$	0,33	3,3	$\frac{1}{2}$
11	0,50	0,50	0	0,2	2,0	$\frac{1}{1}$	0,2	20,0	$\frac{1}{3}$	0,50	5,0	$\frac{1}{2}$
12	0,50	0,50	0	0,3	3,0	$\frac{1}{2}$	0,3	30,0	$\frac{1}{2}$	0,75	7,5	$\frac{1}{2}$
13	0,1 ²⁾	0,2	$-\frac{3}{5}$	0,4	4,0	$\frac{1}{3}$	0,5	50,0	$\frac{2}{3}$	0,1 ¹⁾	10,0	$\frac{1}{3}$
14	0,15	0,3	$\frac{1}{2}$	0,5	5,0	$\frac{1}{4}$	0,7	70,0	$\frac{2}{5}$	0,15	15,0	$\frac{1}{2}$
15	0,20	0,4	$\frac{1}{3}$	0,6	6,0	$\frac{1}{5}$	0,1 ¹⁾	100,0	$\frac{3}{7}$	0,22	22,0	$\frac{1}{2}$
16	0,25	0,5	$\frac{1}{4}$	0,7	7,0	$\frac{1}{6}$	0,15	150,0	$\frac{1}{2}$	0,33	23,0	$\frac{1}{2}$
17	0,30	0,6	$\frac{1}{5}$	0,8	8,0	$\frac{1}{7}$	0,2	200,0	$\frac{1}{3}$	0,50	50,0	$\frac{1}{2}$

1) Zehnfach stärkere Lösung.
2) Zweifach stärkere Lösung.

fache zunimmt, nicht vermeiden, denn er sagt, „wenn man beim Übergang vom ersten zum zweiten Teilstrich der Spritze auch nur um einen Viertelteilstrich steigt, so hat man immer noch eine Steigerung der Dosis um ein volles Viertel, und die Erfahrung hat mich gelehrt, dass dies oft zu viel ist.“ (Mit diesem Ausspruch gerät Sahli in Widerspruch mit sich selbst, denn bei den Injektionen Nr. 3, 4 und 5, die sich bei jeder seiner 13 Lösungen wiederholen, schlägt er ja Steigerungen von $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{3}$ und $\frac{1}{4}$ vor; das darf man natürlich nicht tun, wenn die Steigerung der Dosis „um ein volles Viertel oft zu viel ist“!). Er verlangt daher beim Übergang zu der stärkeren Lösung erstens, dass diese nicht zehnmal, sondern nur zweimal so stark sein soll, wie die schwächere; zweitens, dass man die letzte Einspritzung der schwächeren Lösung zweimal wiederholen soll (cf. Nr. 10, 11 und 12 in Tab. A) und drittens geht er bei der ersten Einspritzung mit der stärkeren Lösung (Inj.-Nr. 13) auf die neuntletzte Injektion (Nr. 4) zurück. Dies tut er, „um den die Wirkung verstärkenden Einfluss der erhöhten Konzentration zu eliminieren und überhaupt dem Organismus einige Erholung zu gönnen“. Was die erste Begründung betrifft, so wird wohl niemand Sahli zustimmen, dass es nötig sei, beim Übergang zu einer doppelstarken Lösung zur Beseitigung der stärkeren Wirkung der höheren Konzentration von 0,5 der wirksamen Substanz auf 0,2 zurückzugehen, und der Zweck, „dem Organismus einige Erholung zu gönnen“, lässt sich ganz gewiss einfacher und für den Patienten mit Rücksicht auf Zeit- und Stoffverbrauch erheblich billiger erreichen, wenn man die Injektionen einfach acht Tage lang aussetzt. Die von Sahli vorgeschlagene Art, bei der 13. Injektion auf die Dosis der vierten zurückzuspringen (was sich bei jeder der von Sahli vorgeschlagenen 13—14 Lösungen wiederholt), schlägt allen Immunisierungsprinzipien ins Gesicht. Rätselhaft ist es nur, dass eine Anzahl — auch deutscher Heilstättenärzte sich durch solche Vorschläge verleiten liess das Béranek'sche Präparat zu versuchen.

Schliesslich ist noch daran zu erinnern, dass das, was Sahli als die seither gewöhnliche Art der Immunisierung bezeichnet (Tab. B) keineswegs mehr heutzutage üblich ist, wie aus Tab. C hervorgeht, in der ich die von Bandelier und Roepke in ihrem neuen Buch (l. c.) vorgeschlagenen Dosen zusammengestellt habe. Diese, die man wohl mit einigem Recht als die — wenigstens in Deutschland — jetzt meist gebräuchliche Art bezeichnen darf, nähert sich schon in erfreulicher Weise meiner Tabelle D; denn wenn sie auch diese an Gleichmässigkeit noch nicht erreicht, so schwanken ihre „Steigerungen“, wenn man von den fünf ersten Einspritzungen absieht, nur noch zwischen

$\frac{2}{3}$ und $\frac{1}{3}$. Die Anweisung von Bandelier und Roepke leidet allerdings meiner Ansicht nach an dem Fehler, dass sie dem in der Tuberkulinanwendung noch ungeübten Arzt nicht mit genügender Deutlichkeit das von mir im vorstehenden entwickelte Prinzip der „Steigerung um einen stets gleichen Bruchteil der letzten Dosis“ klar macht und ihn daher auch nicht befähigt, die in bestimmten Fällen nötigen Änderungen an dem Schema richtig zu treffen.

Um die Wirkung des Sahlischen Vorschlages noch weiter zu klären, muss man ferner die Tuberkulinmengen vergleichen, die in den verschiedenen Tabellen einem Patienten nach einer bestimmten Zahl von Injektionen gegeben werden. So erhält mit der 17. Injektion ein Sahlischer Patient 0,6 ccm der Anfangslösung; der Patient der Tabelle B 8,0 ccm, der Bandelier-Roepkesche Patient 200 ccm und ein nach meiner Methode mit einer gleichmässigen Steigerung von $\frac{1}{2}$ behandelter Kranker 50 ccm der Anfangslösung.

Weiter ist es von Interesse festzustellen, innerhalb welcher Zeit der Kranke bei jeder Methode auf das Maximum der mit dem betreffenden Mittel erreichbaren Immunität gelangt; da Sahli ebenso wie Bandelier und Roepke dies vorschlagen und wie ich es auch seit einer Reihe von Jahren tue, zweimal wöchentlich einspritzt, (zur Zeit meiner zweiten Veröffentlichung (1900) als ich noch mit einer Steigerung von $\frac{1}{10}$ anfang, spritzte ich täglich ein, um den Patienten schnell auf die Höhe der Immunität zu bringen; da sich aber bald herausstellte, dass man bei Zwischenräumen von 2—3 Tagen ohne alle Gefahr die Steigerung von $\frac{1}{2}$ durchführen kann, ging ich schon im Jahre 1901 dazu über meine Kranken nur zweimal wöchentlich einzuspritzen), kommt er — immer natürlich völlig glatten Verlauf der nach dem Schema (Tab. 4) vorgenommenen Injektionen vorausgesetzt — nach einem Jahr und 20 Wochen zu der von ihm vorgeschlagenen Maximaldosis von 0,5 Tuberkulin Béraneck Solutio H.

Bandelier und Roepke kommen unter den gleichen Voraussetzungen bei Verwendung von Tuberculinum Kochii (Alttuberkulin) in 13 Wochen zu 1 ccm als Maximaldosis.

Landmann nach 17 Wochen auf 5 dos. let. Tuberkulol.

Will man sich nun eine Vorstellung davon machen, welcher Grad von Giftfestigung mit jeder der drei Methoden erreicht wird, so gelangt man hierzu, indem man die Giftwerte der drei Präparate vergleicht, wobei sie zunächst als qualitativ gleichwertig angenommen werden sollen. Der Giftwert wird ausgedrückt in tödlichen Dosen für ein gesundes Meerschweinchen von 250 g (schlechtweg dos. let. genannt).

Der Giftwert von 1 ccm Tuberculinum Kochii ist höchstens zu $\frac{1}{5}$ dos. let. anzunehmen. 0,5 ccm Tuberkulin Béraneck Solutio H. besitzen einen Giftwert von höchstens $\frac{1}{1000}$ dos. let. Diese Behauptung wird bewiesen durch folgende Tatsachen. Wie auf S. 17 dieser Arbeit auseinandergesetzt wurde, entspricht 1 ccm Solutio H 0,15 ccm Kulturbrühe (genau 0,145) nebst dem zugehörigen Bakterienextrakt, die obige Maximaldosis von 0,5 ccm H, also 0,075 ccm Kulturbrühe. Stellt man sich nun ein Präparat nach Béranecks Vorschrift genau her (ich habe dies mit verschiedenen sehr starkes Gift bildenden Stämmen von Tuberkelbazillen getan), so findet man, dass 75 ccm der Kulturbrühe plus dem zugehörigen Bakterienextrakt meistens noch nicht genügen, um ein Meerschweinchen zu töten. Zum Zweck der Injektion müssen die 75 ccm natürlich konzentriert werden. Befreit man das Präparat durch mehrmaliges Ausfällen im dreissigfachen Volum Alkohol vom Glycerin, wobei man bekanntlich alle spezifischen Bestandteile im Niederschlag erhält, so zeigt sich, dass das glyzerinfreie Präparat noch schwächer wirkt. 0,5 ccm H. enthalten also höchstens $\frac{1}{1000}$ dos. let. Die maximale Giftfestigung wird also bei den verschiedenen Methoden erreicht und gemessen bei der Methode von

Béraneck-Sahli nach 72 Wochen mit 0,001 dos. let.					
Bandelier-Roepke „ 13 „ „ 0,2 „ „					
Landmann „ 17 „ „ 5,0 „ „					

Daraus ergibt sich, dass ein nach Sahli-Béraneck 72 Wochen behandelter Kranker eine 5000 mal geringere Giftfestigung erreicht als ein 17 Wochen nach meiner Methode behandelter Patient.

Die Berechtigung den Grad der „Giftfestigung“ eines Individuums zu messen, mit der Giftmenge, die es ohne Reaktion beziehungsweise Schädigung seines Zustandes verträgt, wird von keinem Fachmann bestritten werden. Da nun nach Sahlis eigenen Anschauungen die „therapeutische Wirkung des Tuberkulins auf Giftfestigung beruht“¹⁾, geht aus dem Vorstehenden hervor, dass zur Erreichung seines Zieles meine Methode 5000 mal mehr leistet als seine bzw. Béranecks Methode.

Dazu kommen noch die qualitativen Nachteile des Béraneck-schen Tuberkulins, welches infolge seiner völlig verfehlten Herstellungsweise nicht den geringsten Anspruch darauf erheben kann als „das Tuberkulose toxin“ bezeichnet zu werden.

Bezüglich der Frage, bis zu welcher Maximaldosis man einen Patienten steigern soll, unterscheidet Sahli die „absolute Maximal-

¹⁾ Vgl. S. 3 seiner Arbeit.

dosis“, die „individuelle Maximaldosis“ und das „individuelle (therapeutische) Optimum“.

Unter dem absoluten „Maximum“ versteht er 1 ccm der Béraneck-schen Tuberkulinlösung H. Dies entspricht, wie oben S. 17 ausgeführt wurde, 0,145 ccm der mit dem Bakterienextrakt verstärkten nicht konzentrierten Kulturbrühe Béranecks. Warum Sahli gerade diese Zahl als absolutes, also in keinem Falle zu überschreitendes Maximum aufgestellt hat, wird nicht begründet und ist auch völlig unverständlich. Auch bei anderen Tuberkulin-Präparaten hat sich ja ein solches Maximum herausgebildet, so bei Alttuberkulin 1 ccm, bei T. R. 2 ccm, bei Tuberkulol 5 ccm; bei diesen Präparaten haben diese Angaben aber einen bestimmten Sinn und Zweck. Man spritzt von ihnen deshalb nicht mehr ein, weil bei den genannten Präparaten die in den angeführten Dosen enthaltenen nicht spezifischen Bestandteile oder auch das Präparat selbst (T. R.) so stark reizend wirkt, dass es nicht zweckmässig ist grössere Mengen zu verwenden. Dies ist aber bei 1 ccm einer Lösung, die aus 0,145 ccm einer noch dazu ungewöhnlich dünnen Kulturbrühe und dem zugehörigen Bakterienextrakt hergestellt wurde, nicht der Fall; es ist also nicht einzusehen, warum diese ganz ungewöhnlich kleine Giftmenge „als absolutes Maximum“ aufgestellt wird. Sahli setzt sich damit nicht nur mit sämtlichen modernen Tuberkulin-Therapeuten in Widerspruch, sondern auch mit sich selbst, denn er betont ja ausdrücklich, dass sein Ziel bei der Tuberkulinanwendung eine Giftfestigung sei! Bandelier-Roepke sagen hierüber¹⁾: „Wenn man sich auf den Boden der heute allgemein gültigen Anschauung stellt, dass die Tuberkulinwirkung nach der einen Richtung hin auf einer systematischen Giftgewöhnung, einer allmählichen Giftfestigung beruht, so ist die Verwendung hoher Tuberkulindosen nicht zu umgehen.“ Es gibt nun aber nach Sahlis Erfahrungen eine Anzahl Patienten, bei denen es nicht einmal gelingt, diese Dosis zu erreichen, weil sie „auch bei wiederholten vorsichtigen Versuchen schlechterdings nicht über eine bestimmte individuelle Maximaldosis hinauszubringen sind“. Wenn man den Ausdruck: „individuelles Maximum“ in diesem Sinne als Terminus technicus neu einführen will, so ist dagegen nichts zu sagen und kann zur schnelleren Verständigung dienen. Leider spricht aber Sahli an anderer Stelle auch von Fällen, in denen das „individuelle Maximum“ im Laufe der Behandlung noch steigt! und schafft damit eine heillose Verwirrung. Denn ein individuelles Maximum, welches im Laufe der Behandlung steigt, fällt doch zusammen mit dem Begriff der tempo-

¹⁾ l. c. p. 53.

rären kleinsten Reaktionsdosis, mit der wir ja fortwährend bei allen Patienten arbeiten; wenn diese einmal in vier Wochen nicht zu vergrössern ist, so ist das noch kein Grund einen neuen und dazu zweideutigen Kunstausdruck einzuführen. Wird der Ausdruck eindeutig in dem ersterwähnten scharfen Sinn gebraucht, so kann man in Erörterung darüber eintreten, ob man aus der Grösse des individuellen Maximums, p. h. aus seinem Abstand von dem absoluten Maximum irgendwelche Schlüsse auf die Prognose oder den objektiven Zustand des Patienten ziehen kann.

Den Begriff des „individuellen Optimums“ versucht Sahli einzuführen, „weil ihm häufig Fälle vorgekommen sind, bei denen das ohne sichtliche Störung gut ertragene“ (individuelle) „Maximum nicht auch das therapeutische Optimum der Dosierung war, wo vielmehr das Optimum bedeutend niedriger lag, so dass man mit der Wiederholung ungewöhnlich kleiner Dosen sehr gute, ja die besten Resultate, namentlich auch Entfieberung, erreichte“. Diese Begründung erscheint mir doch nicht ausreichend. Zunächst ist zu bemerken, dass man Entfieberung doch immer mit kleineren als der individuellen Maximaldosis erreichen muss; denn entweder wird die Entfieberung im Anfang der Behandlung erreicht, oder man setzt die Tuberkulinbehandlung überhaupt nicht fort. Sodann ist die Entfieberung noch kein Beweis für „gute, ja die besten Resultate“, sondern nur der erste geringste Erfolg, der erst die Bahn für die Weiterbehandlung frei macht. Wovon es nun der Arzt abhängig machen soll, ob er bei einem Patienten, der eine bestimmte Dosis gut verträgt, diese als individuelles Optimum betrachten oder weitersteigern soll, sagt Sahli nicht und schafft daher nur Verwirrung. Da das individuelle Maximum doch diejenige Dosis ist, welche der Patient ohne stärkere Reaktion und ohne Schädigung seines Allgemeinbefindens verträgt, so ist das individuelle Optimum ein ganz überflüssiger Begriff, der nur Schaden stiften kann, da er unerfahrene Ärzte abhält ihre Patienten auf ihr individuelles Maximum zu bringen, bei welchem sie erst anfangen, sich des Tuberkelbazillus erwehren zu können.

Völlig missglückt ist der Versuch Sahlis, diese neue Einführung theoretisch zu begründen. Wenn Sahli zu dem Zwecke sagt, dass „der Effekt physiologischer Reize der Stärke des Reizes im allgemeinen nicht proportional ist, sondern in weit höherem Masse von dem Zustand der gereizten Organe abhängig ist und bei schwacher Reizung oft stärker ist als bei starker Reizung, da zu starke leicht zu Lähmung führt“, so ist zu bemerken, dass man zwei Reize doch nur *ceteris paribus* vergleichen darf, d. h. also bei gleichgesetzter

Empfindlichkeit der gereizten Organe und dass der stärkste natürlich diesseits der schädigenden Grenzen bleiben muss. Unter diesen selbstverständlichen Voraussetzungen wirkt aber auch physiologisch der schwächere Reiz schwächer als der stärkere. Genau so ist es auch mit der Erzeugung der antitoxischen Immunität; da die individuelle Maximaldosis nach Sahli's eigener Definition das „ohne sichtliche Störung gut ertragene Maximum“ ist, so ist es von der dauernd schädlichen Grenze doch noch weit entfernt und wird *ceteris paribus* eine stärkere antitoxische Immunität erzeugen als kleinere Dosen, wie dies ja auch die experimentellen Erfahrungen der Immunisierungstechnik längst bewiesen haben. Denn der Hinweis Sahli's auf die Arbeit von Friedberger und Moreschi¹⁾ ist unverständlich. Diese Autoren haben ja gar nicht schwächere und stärkere Reize verglichen oder vergleichen wollen, sondern nur bewiesen, dass man bei Typhus mit überraschend schwachen Dosen von Bakterien schon gewisse Mengen von Agglutininen und Bakteriolytinen erzeugen kann. Dies hat aber doch mit der antitoxischen Immunität bei Tuberkulose nichts zu tun, denn erstens betonen die Autoren schon selbst, dass ihre Resultate nicht einmal auf Cholera übertragbar sind (geschweige denn auf Tuberkulose); zweitens können Resultate über Agglutinine und Bakteriolytine erfahrungsgemäss nicht auf die antitoxische Immunität übertragen werden und drittens ist der von den Autoren erreichte Agglutinationstiter doch ein sehr kleiner (durchschnittlich $\frac{1}{170}$), während es bekannt ist, dass man mit fortgesetzter Steigerung der Reize bei Typhus bis zu einem Titer von $\frac{1}{1500000}$ gelangen kann. Dies Beispiel beweist also gerade das Gegenteil von dem, was Sahli beweisen will, nämlich, dass man auch in der Immunisierungstechnik mit kleinen Reizen kleine Wirkungen und mit starken Reizen grosse Wirkungen erzielt.

Es ist also dringend zu raten, an der alten Regel festzuhalten, den Kranken auf sein individuelles Maximum zu bringen.

Bezüglich der Weiterbehandlung der Patienten macht Sahli Vorschläge, die sich ziemlich genau mit den von mir schon vor acht Jahren gemachten decken, ohne dass er allerdings meine Arbeit erwähnt. Danach besteht die Weiterbehandlung in der Verlängerung der Injektionsintervalle auf 14 Tage (Sahli) bis 4 Wochen (Landmann), was monatelang fortgesetzt werden soll. Sahli sagt hierüber²⁾: Es ist klar, dass mit der einmaligen Injektion jener Maximaldosis die Aufgabe der Tuberkulinbehandlung noch nicht gelöst ist, dass es sich vielmehr nun darum handelt die auf diese Weise erzielte

1) Friedberger u. Moreschi, Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 46.

2) l. c. p. 31.

Giftfestigung möglichst lange zu erhalten“. Ich sagte vor acht Jahren: „In bezug auf die Methode der Behandlung bin ich nicht weniger erheblich von der seither üblichen abgewichen, wie bei der Darstellung des Mittels. Der Hauptfehler, den man bei der Tuberkulin- und T. R.-Behandlung gemacht hat, ist meiner Ansicht nach der, dass man die Behandlung viel zu früh abbrach; man brachte den Patienten im günstigsten Falle durch steigende Gaben des Präparates auf einen gewissen und zwar immer sehr geringen Grad von Immunität und hörte dann mit den Injektionen auf. Der Zweck einer rationellen Tuberkulose-therapie ist aber nicht der, den Menschen auf eine möglichst hohe Stufe der Immunität zu bringen, sondern ihn lange Zeit auf dieser Stufe zu erhalten; denn erst, wenn der Organismus auf die Höhe der Immunität gelangt ist, fängt er an sich erfolgreich gegen die Vermehrung des Tuberkelbazillus zu wehren. In diesem Zustand muss der Organismus so lange erhalten werden, bis die in ihm vorhandenen Bakterien abgestorben sind. Wie lange dies dauert, lässt sich bis jetzt schwer sagen; meinen jetzigen Erfahrungen nach, möchte ich mindestens 6—12 Monate vorschlagen.“ Vor mir hat niemand auf diesen weitaus wichtigsten Punkt der ganzen Tuberkulintherapie aufmerksam gemacht. In gleicher Weise verstösst Sahli gegen die Tatsachen, wenn er (p. 4 b) sagt: „Die Tendenz bei der Tuberkulinbehandlung, solche Reaktionen durch vorsichtige Dosierung einzuschränken und möglichst zu vermeiden, macht sich schon seit einer Reihe von Jahren in der Tuberkulin-Literatur geltend. Meines Wissens am frühesten wurde dieses Postulat aufgestellt von Götsch, der sich hierdurch ein wesentliches Verdienst um die Tuberkulinbehandlung erworben hat.“ Da die Arbeit von Götsch erst 1901, ein Jahr nach meiner Veröffentlichung, über Tuberkulol erschien, muss ich darauf aufmerksam machen, dass ihm weder die Priorität bezüglich der möglichsten Vermeidung von Reaktionen noch bezüglich der ungewöhnlich kleinen Anfangsdosen zusteht, denn auf beide Punkte habe ich schon vor ihm aufmerksam gemacht. Götsch empfahl mit 0,0001 bis 0,00001 Tuberkulin zu beginnen; ich begann mit 0,000005 Tuberkulol. Götsch empfahl mit der Dosis nicht eher zu steigen als bis die letzte Dosis ohne Reaktion verlaufen ist; ich sagte: ich habe Wert darauf gelegt, grössere Reaktionen im Anfang der Behandlung streng zu vermeiden; dementsprechend habe ich die Anfangsdosis und die anfängliche Steigerung sehr klein genommen. Und weiter: Tritt eine fieberhafte Reaktion ein, so sind die Injektionen bis zum völligen Ablauf auszusetzen und es ist dann nochmals mit der zweitletzten Dosis zu injizieren. Hieraus geht hervor, dass ich und nicht Götsch der erste war, der

ungewöhnlich kleine Anfangsdosen und die möglichste Vermeidung der Reaktionen empfohlen hat. Auch Petruschkys „Etappenbehandlung“¹⁾ ist in bezug auf Zweck und Ausführung etwas ganz anderes als meine „Dauerbehandlung in grossen Intervallen“. Petruschky, der übrigens auf dem alten Kochschen Standpunkt steht, durch die Tuberkulinreaktionen das tuberkulöse Gewebe zur Abstossung zu bringen, wartet nach der ersten Maximaldosis solange bis der Patient wieder die alte Empfindlichkeit gegen Tuberkulin erreicht hat, was nach seiner Erfahrung in 3—4 Monaten eintritt, während ich gerade Wert darauf lege die Unempfindlichkeit und damit also die Immunität gegen das Tuberkulosegift nicht absinken zu lassen, sondern sie durch fortgesetzte Maximaldosen in möglichst langen Pausen auf der Höhe zu erhalten. Die Länge der Pause richtet sich nach der Reaktion, mit der sie von den Patienten beantwortet wird, je länger man sie macht, um so stärker wird natürlich die Reaktion. Die Pause darf also nur allmählich verlängert werden²⁾. Bei der Bemerkung Sahlis: „Dem gegenüber ist eine Verlängerung der Intervalle nicht empfehlenswert, solange man bloss mit einer individuellen niedrigen Maximal- resp. Optimal-Dose im Bereich schwächerer Lösungen (unterhalb E) arbeitet,“ fehlt die Begründung, und natürlich lässt sich diese Behauptung auch nicht theoretisch begründen. Selbstverständlich ist es ganz willkürlich einen Patienten, der auf seiner individuellen Maximaldosis angekommen ist, alle drei Tage einzuspritzen, deshalb weil seine Maximaldosis noch unterhalb der „Solutio E“ nach Béraneck liegt, während ein anderer, dessen Maximum im Bereich der Solutio E oder F liegt, nur alle 14 Tage injiziert wird! Der Organismus macht sein Verhalten doch nicht abhängig von den Buchstaben Béranecks, sondern nur von der Tatsache, ob seine Reaktionsgrenze erreicht ist, einerlei mit welcher Lösung diese bewirkt wird.

Gehen wir nun zu den Ausführungen über, die Sahli über den Begriff „Tuberkulinreaktion“ macht, so sind auch diese teils nicht neu, teils meiner Ansicht nach verfehlt und nur geeignet den Anfänger in der Tuberkulintherapie zu verwirren. Nichts Neues ist die Lehre Sahlis, „auch eine Temperatursteigerung von 2—3 Zehntelgraden muss als Fieberreaktion aufgefasst werden, selbst dann, wenn sie unterhalb derjenigen Werte liegt, welche gewöhnlich als Fiebertemperaturen bezeichnet werden“, denn ich habe schon vor acht Jahren gesagt (l. c.): „bedingt eine Einspritzung eine in der Tempe-

¹⁾ Petruschky, Referat auf der Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte. 1899.

²⁾ Vgl. d. Tab. meiner oben zitierten Arbeit.

raturkurve deutlich bemerkbare Steigerung, so ist am nächsten Tage (es ist dort noch von täglichen Injektionen die Rede), auszusetzen, auch wenn diese Temperatursteigerung noch kein Fieber darstellt“. Wenn aber dann Sahli eine solche Temperatursteigerung von 2—3 Zehntel und gerade so auch die anderen leichtesten Reaktionssymptome als Tuberkulinschädigung bezeichnet und den „euphemistisch gefärbten Ausdruck Tuberkulinreaktion“ überhaupt ausgemerzt wissen will, weil „Reaktion doch eigentlich etwas Günstiges besagt, während es doch im einzelnen Fall in den Sternen geschrieben steht, ob die Noxe reaktiv überwunden wird oder nicht“, so wird ihm hierhin wohl kaum ein Tuberkulintherapeut folgen können. Zunächst steht es nicht mehr in den Sternen geschrieben, ob eine derartige „Noxe“, d. h. die leichteste eben gerade bemerkbare Tuberkulinreaktion überwunden wird, sondern es kann nach tausendfältiger Erfahrung mit absoluter Bestimmtheit behauptet werden, dass diese leichtesten Reaktionen nicht nur ohne Schaden, sondern mit grossem Nutzen von dem Organismus überwunden werden, da sie eine kräftigere Giftfestigung (die ja auch Sahli erstrebt) zur Folge haben, als eine vollständig reaktionslose Injektion, von der man nie wissen kann, wie weit sie von der Reaktionsgrenze entfernt blieb. Sodann verträgt es sich mit Absichten Sahlis, der ja doch die Tuberkulinbehandlung und zwar mit Recht in die Praxis des Hausarztes eingeführt wissen will, schlecht, wenn er das kaum beseitigte Gesperst der Tuberkulinschädigung wieder auferstehen lassen will und noch dazu in vergrösserter Form, denn seither verstand man unter Tuberkulinschädigung mit Recht nur die zu schweren Reaktionen, die man schon seit langer Zeit, wenigstens im Anfang der Behandlung, allgemein vollständig verwirft. Man muss eben streng unterscheiden zwischen „Reaktion“ und „Tuberkulinschädigung“, dem Hausarzt aber, den man zur Anwendung des Tuberkulins ermuntern will, muss man vor allen Dingen klare und bestimmte Anweisungen geben, die lieber etwas schematisch ausfallen dürfen als so unbestimmt, wie die Sahlischen, in denen sich selbst ein erfahrener Tuberkulintherapeut kaum zurecht finden kann. (Wenn Sahli bezüglich der Temperaturkurve sagt, es sei am empfehlenswertesten, die Temperaturen in einer „Kurve“ zu verzeichnen, so ist dies meiner Ansicht nach eine Unterschätzung der Wichtigkeit der Kurve; sie ist nicht am empfehlenswertesten, sondern absolut notwendig! ohne Kurve keine Tuberkulinbehandlung.) Man mache also dem Praktiker als Richtschnur für sein Handeln folgende Angaben:

Keine Reaktion ist für die Bemessung der nächsten Injektion anzunehmen, wenn die Temperaturkurve nicht mindestens eine Er-

höhung um $\frac{3}{10}$ Grad zeigt, verglichen mit den zu der gleichen Tageszeit der letzten drei Tage vorgenommenen Messungen, und wenn der Patient auch auf Befragen keinerlei subjektive Änderungen in seinem Befinden angeben kann. Damit soll natürlich nicht gesagt sein, dass in diesem Fall überhaupt keine Reaktion vorhanden war. Wenn man den Zeitpunkt gerade günstig trifft, könnte man beispielsweise auch in solchen Fällen einmal eine minimale Kongestion nach dem erkrankten Organ feststellen, für die Bemessung der nächsten Dosis kommen diese minimalsten Reaktionen aber nicht in Betracht, noch weniger die Schwankungen der „opsonischen Wirkung“, die nach Sahli schon zu einer Reduktion der Dosen aufordern kann (obgleich er die Opsonine an anderer Stelle als wissenschaftlichen Jargon verspottet). Denn regelmässige Beziehungen zwischen Opsoninen und Antitoxinen stehen noch keineswegs fest und in der Praxis ist die Opsoninbestimmung überhaupt nicht durchführbar.

Schwache Reaktion ist eingetreten, wenn die Temperatur bis zu $\frac{1}{2}$ Grad gestiegen ist und (resp. oder) nur leichteste subjektive Symptome aufgetreten sind, wie Mattigkeit, wenig vermehrter Husten (stärkere Sekretion), ganz leichte Brustschmerzen.

Mittlere Reaktion: Temperatursteigerung um $1-1\frac{1}{2}$ Grad, subjektive Mattigkeit, Kopf- und Rückenschmerzen, leichte Üblichkeit, vermehrter Husten, Brustschmerzen, resp. eins oder mehrere dieser Symptome. Patient hat noch nicht das Bedürfnis zu Bett zu legen.

Starke Reaktion: Alles was über die mittlere hinausgeht namentlich auch Temperatursteigerungen von mehr als $1\frac{1}{2}$ Grad ohne stärkere subjektive Beschwerden, zumal wenn die Temperatursteigerung länger als 1—2 Tage anhält.

Ist keine Reaktion eingetreten, so spritzt man nach 2—3 Tagen mit einer Steigerung von $\frac{1}{2}$ weiter.

Ist eine „schwache Reaktion“ eingetreten, so spritzt man nach 3—5 völlig normalen Tagen mit einer Steigerung von höchstens $\frac{1}{2}$ weiter.

Ist eine „mittlere Reaktion“ eingetreten, so spritzt man nach 6—8 normalen Tagen ohne Steigerung ein, d. h. wiederholt die letzte Dosis.

Bei solchem Vorgehen wird man eine „starke Reaktion“ überhaupt kaum jemals erleben; sollte es doch einmal eintreten, so spritzt man frühestens nach 8 völlig normalen Tagen die zweit- oder drittletzte Dosis nochmals ein und steigert für die Folge nur um $\frac{1}{3}$.

Die Lokalreaktion an der Einstichstelle habe ich im vorstehenden nicht erwähnt, weil sie meinen Erfahrungen nach nur eine unter-

geordnete Bedeutung hat und jedenfalls nicht in einem bestimmten Verhältnis, weder zur allgemeinen noch zur Reaktion der tuberkulösen Organe steht. Es kommt häufig starke lokale Rötung und Schwellung vor ohne jede Temperatursteigerung und ohne jede allgemeine Reaktion und umgekehrt. Die Ursachen der lokalen (Hautreaktion) sind meiner Ansicht nach noch nicht völlig geklärt und bedürfen des fortgesetzten Studiums an grossem Material, wobei auch auf etwaige Anschwellung der nächst gelegenen Drüsen zu achten ist. Selbstredend scheiden dabei Fälle, die auf mangelhafter Antisepsis beruhen, aus, nur kann man im gegebenen Fall selten mit absoluter Sicherheit sagen, ob nicht ein Verstoss gegen die Antisepsis an der Lokalreaktion schuld ist, wenn solche Rötungen auch manchmal einen besonderen Charakter zeigen. Wer lokale Rötungen bei dünnen Lösungen häufig sieht, möge immerhin seine Antisepsis zunächst noch stärker handhaben. Ganz ungenügend sind die von Sahli vorgeschlagenen Massregeln: Aufbewahren der Spritze in 3% Borax (!) und „Betupfen“ (!) der Haut mit Sublimatlösung. Die Spritze muss unbedingt jedesmal vor dem Gebrauch lege artis ausgekocht werden, die Einstichstelle reibe man zunächst mit Äther-Alkohol, danach mit einem Gemenge von absolutem Alkohol und 2‰ Sublimatlösung und steriler Wattetupfer kräftig ab, denn ein „Betupfen“ der nicht entfetteten Haut mit wässriger Sublimatlösung ist bekanntlich auf den Keimgehalt der Haut ganz wirkungslos.

Aus den vorstehenden Ausführungen geht hervor, dass die Angriffe Sahlis auf mein Tuberkulol ebenso unberechtigt sind wie sein überschwengliches Lob des Béraneckschen Tuberkulins, und dass sich Sahli bei beiden Gelegenheiten in eine grosse Zahl von Widersprüchen mit sich selbst, den Anschauungen Béranecks und den Tatsachen verwickelt hat. Das, was Sahli im allgemeinen über Tuberkulinbehandlung ausgeführt hat, ist zum Teil nicht neu und vieles hiervon zum ersten Male von mir vor acht Jahren vorgeschlagen worden, zum Teil zwar neu aber dann verfehlt, wie z. B. die Lehre von einem mit dem individuellen Maximum nicht zusammenfallenden individuellen therapeutischen Optimum, deren Annahme einen sehr bedauerlichen Rückschritt in der Tuberkulintherapie bedeuten würde.