DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

Redakteur: Prof. Dr. J. SCHWALBE
BERLIN, W. am Karlsbad 5.

Begründet von
Dr. Paul Börner.

Verlag: GEORG THIEME
LEIPZIG, Rabensteinplatz 2.

No. 26.

Donnerstag, den 23. Juni 1904.

30. Jahrgang.

Ueber die Bedeutung der Lungeninfusionen für die Diagnose und Therapie der Lungentuberkulose.¹⁾

Von Prof. Dr. Paul Jacob, Oberarzt an der I. medizinischen Universitätsklinik in Berlin.

I. Experimentelle Studien in Gemeinschaft mit Ober-
tizarzt Bongert.

II. Klinische Studien in Gemeinschaft mit Professor
Dr. Rosenberg.

I. Einleitung und physiologische Vorversuche.

Unter allen inneren Krankheiten ist während der letzten Jahrzehnte wohl keine in so intensiver Weise bearbeitet worden, als die Lungentuberkulose. Ihre pathologische Anatomie, ihre Bakteriologie, ihr klinischer Verlauf, sind jetzt derart gründlich erforscht, daß wesentliche Fortschritte auf diesen Gebieten kaum zu erwarten sind. Ganz anders steht es mit der Therapie dieser Krankheit. Zwar hat gerade in Deutschland die allgemeine Therapie der Lungenschwindsucht die großartigsten Fortschritte zu verzeichnen: viele Tausende von Schwindsüchtigen werden in den zirka 70 Heilstätten, welche zur Zeit in Deutschland bestehen, für mehr oder weniger lange Zeit gebessert, ja viele auch völlig geheilt. Trotzdem müssen wir aber zugeben, daß eigentlich die Heilstättentherapie das Eingeständnis unserer Ohnmacht gegenüber der spezifischen Behandlung der Lungentuberkulose ist. Gerade die Begründer der Lungenheilstättentherapie haben immer wieder und wieder betont, daß diese vielleicht niemals in dem Umfange sich hätte Geltung verschaffen können und müssen, wenn die Entdeckung des Tuberkulins in therapeutischer Hinsicht die gleichen Resultate wie in diagnostischer gezeigt hätte.

Welche Gründe sind nun an den geringen Erfolgen schuld, welche bisher durch die medikamentöse Therapie der Lungentuberkulose erreicht wurden? Die Anzahl der Medikamente, welche als Specifica gegen diese Krankheit während der letzten Jahrzehnte in den Handel gebracht und empfohlen wurden, ist Legion. In neuerer Zeit vergeht kaum ein Monat, in welchem nicht ein neues Heilmittel der Tuberkulose entdeckt und mit mehr oder minder großer Reklame angepriesen wird. Wie unendlich groß ist die Zahl der Kreosotpräparate, die in den Handel gebracht worden sind, wievielen anderen Mitteln wurde eine direkte Einwirkung auf die Tuberkelbazillen, beziehungsweise den tuberkulösen Prozeß im Organismus nachgerühmt! Sie alle haben nicht das geleistet, was ihre Erfinder ihnen ursprünglich nachgerühmt hatten; dies wird am besten durch die Tatsache bewiesen, daß wir bis heute ein sicher wirkendes Specificum zur Ausheilung der Lungentuberkulose nicht besitzen. Wenn wir uns nun aber fragen, ob hieran die betreffenden chemischen Produkte selbst schuld sind, so glaube ich, hierauf zum Teil wenigstens eine verneinende Antwort erteilen zu können. Tatsächlich hat

eine ganze Reihe von Medikamenten einen hohen bakteriziden Einfluß auf die Tuberkelbazillen (wie wir dies auch durch Mitteilung eigener Experimente noch weiter unten beweisen werden). Wenn sie trotzdem ihre Dienste bei der Behandlung der menschlichen Lungentuberkulose meist versagt haben, so liegt das, meiner Auffassung nach, größtenteils an dem Umstande, daß die Präparate bisher nicht in richtiger Weise in den Organismus, beziehungsweise in das Erkrankungsgebiet gebracht werden.

Wenn wir ein Medikament selbst in größter Konzentration und in erheblichen Quantitäten intravenös oder subkutan einspritzen, beziehungsweise es per os dem Organismus einverleiben, so erfährt es, bis es zu dem erkrankten inneren Organ, auf welches es einwirken soll, gelangt, eine so außerordentliche Verdünnung und chemische Umwandlung, daß seine spezifische Heilwirkung mehr oder minder verloren gehen muß. Wenn wir z. B. einem Lungentuberkulösen so große Mengen eines Kreosotpräparates darreichen wollten, daß wirklich nennenswerte Quantitäten bis in das tuberkulöse Gewebe gelangen, so würde er früher an einer Intoxikation zu Grunde gehen, bevor er von seiner Krankheit genesen könnte.

Es ist eine der größten Errungenschaften der modernen inneren Medizin — unser Herr Ehrenpräsident kann für sich den Ruhm in Anspruch nehmen, den Hauptanteil an dieser Richtung genommen zu haben —, daß die allgemeine Therapie der inneren Krankheiten sich immer mehr und mehr Geltung verschafft hat. „Wenn ein Kranker von einer Krankheit gesunden soll, so muß er die nötige Kraft besitzen, um sie überstehen zu können.“ hat v. Leyden oft genug betont. Niemals sollen wir das einzelne erkrankte Organ allein behandeln, sondern uns immer dessen bewußt sein, daß durch die Erkrankung des einen Organs der gesamte Organismus in Mitleidenschaft gezogen ist und dementsprechend auch behandelt werden muß. Dieser Standpunkt wird stets seine Gültigkeit behalten müssen, welcher Art auch die therapeutischen Methoden sind, die zur Heilung der einzelnen Krankheitsgruppen zur Anwendung kommen. Aber gerade die großartigen Entdeckungen auf dem Gebiete der Bakteriologie haben auch in der inneren Medizin einen Wandel während der letzten Jahre geschaffen. Neben der allgemeinen muß die lokale Therapie des jeweilig erkrankten Organs mehr und mehr in den Vordergrund treten. Die Aerzte, welche sich mit der Therapie der inneren Krankheiten beschäftigen, müssen gleich den Chirurgen und den Gynäkologen dahin zu kommen suchen, daß, wenn sie erst die Krankheit in einem bestimmten Organ diagnostiziert haben, sie ihre Waffen direkt gegen den Krankheitsherd richten. Bei einer Reihe von inneren Krankheiten hat sich diese Richtung in letzter Zeit immer mehr und mehr Geltung verschafft. Ich erinnere nur an die Behandlung der Magenaffektionen.

Für die Anwendung der medikamentösen Lokalthherapie bei inneren Krankheiten kommt aber noch folgender Gedanke hinzu: die Einwirkung eines Medikamentes ist, je nachdem man es an eine beliebige Stelle des Organismus (also z. B. durch subkutane oder intravenöse Injektion, durch Verabreichung per os etc.)

¹⁾ Nach einem am 13. Juni 1904 im Verein für innere Medizin in Berlin gehaltenen Vortrage.

in denselben hineinbringt oder es einem bestimmten Organ direkt einverleibt, außerordentlich verschieden; das haben am deutlichsten die experimentellen und klinischen Ergebnisse gezeigt, welche ich mit der Duralinfusion gewonnen und über die ich während der letzten Jahre mehrfach berichtet habe. Unter allen chemischen Substanzen, welche in den Subarachnoidealraum infundiert werden, ist bisher das Kokain, das Bier zuerst für die Zwecke der Analgesie angewendet hat, in dieser Beziehung das am meisten interessante Präparat: das gleiche Medikament, welches, unter die Haut gespritzt, an dieser Stelle eine ganz umschriebene, nur wenige Zentimeter große Analgesie erzeugt, ruft, wenn man es in einer viel geringeren Konzentration subarachnoideal infundiert, eine totale Analgesie von den Fußspitzen bis fast zur Nabelhöhe hervor.

Aus all' diesen Ueberlegungen und Erfahrungen heraus war es also wohl gerechtfertigt, Versuche darüber anzustellen, ob einzelne der Medikamente, welche sich als stark bakterizid auf die Kulturen der Tuberkelbazillen erwiesen, aber bei der Verabreichung per os oder auf subkutanem Wege keine oder nur geringe Erfolge bei der Behandlung der Lungentuberkulose gezeigt hatten, nicht einen weit günstigeren Einfluß auf deren Verlauf ausüben könnten, wenn sie direkt an, beziehungsweise in das Erkrankungsgebiet gebracht würden.

Der Gedanke für diese Behandlungsart liegt schon seit Jahrzehnten in der Luft; er hat in den vielen Versuchen, Lungenkrankheiten durch Inhalation zu beeinflussen, seine praktische Anwendung gefunden. Wenn wir uns aber auch der Inhalationstherapie gegenüber keineswegs völlig ablehnend verhalten wollen, so sind andererseits alle nüchternen Beobachter darüber einig, daß namentlich bei der Behandlung der Lungentuberkulose durch diese therapeutische Methode bisher nur geringe Resultate gezeigt worden sind. Es liegt wohl dies hauptsächlich daran, daß bei der Inhalation der größte Teil des eingeatmeten Medikaments im Mund, in der Rachenhöhle und in den oberen Luftwegen haften bleibt, von dort aus, namentlich von der Schleimhaut des unteren Teiles der Trachea, resorbiert wird und daß das Medikament, wenn überhaupt, nur in ganz minimalen Quantitäten bis in das erkrankte Lungengebiet hineinkommt. Man hat dann ferner versucht, durch intratracheale Injektionen verschiedene Substanzen bis in das Lungengewebe hinein gelangen zu lassen. Auch diese Versuche führten zu keinem günstigen Ergebnis, einmal, weil, wie bei der Inhalation, auch bei dieser Methode die Hauptmenge des injizierten Medikaments von der Schleimhaut der oberen Luftwege resorbiert, zweitens weil eine große Quantität der injizierten Lösung sofort nach der Injektion wieder ausgehustet wird.

Völlig zurückzuweisen sind die Versuche, von außen, also zwischen den Rippen oder gar oberhalb der Clavicula, medikamentöse Substanzen in die Lungen einzuspritzen. Die Gefahren, durch derartige Injektionen ein Blutgefäß zu verletzen und enorme lokale Irritationen zu bedingen, sind so außerordentlich, daß derartige Experimente der wissenschaftlichen Kritik nicht stand halten und entschieden zurückzuweisen sind.

Ist es nun möglich, direkt in das Lungengewebe vom Munde aus, größere Mengen von Flüssigkeiten zu infundieren, das heißt, bis in die Bronchien hinein, unterhalb der Bifurkation? Dies war das Problem, welches durch die nachfolgenden Versuche gelöst werden sollte.

Zunächst galt es, physiologisch die Frage zu entscheiden, ob überhaupt gewisse Mengen von Flüssigkeit in die Lungen infundiert werden könnten, ohne daß mehr oder minder erhebliche Suffokationserscheinungen und zu erhebliche irritative Zustände im Lungengewebe nach der Infusion entstanden. Ferner mußte der Nachweis erbracht werden, ob bestimmte chemische Stoffe von dem Lungengewebe aufgenommen und in welcher Zeit sie von ihm resorbiert würden. Schließlich mußte eine Auswahl unter den zu infundierenden Substanzen und eine Bestimmung ihrer Konzentration getroffen werden. Zur Ausführung dieser Experimente dienten zunächst Kaninchen. Bei den Versuchstieren nahm ich davon Abstand, die Flüssigkeit vom Munde aus in die Lungen einzuführen, sondern wählte das viel einfachere Verfahren, per tracheotomiam die Flüssigkeit direkt zu infundieren, und zwar mit Hilfe der Gadschen Kanüle. Durch diese wurde ein dünner Nelatonkatheter hindurchgeführt und bis in einen Hauptbronchus vorgeschoben; dann wurde das obere Ende des Katheters mit einer Spritze armiert, und es wurden nunmehr 5—20 ccm verschiedener Lösungen ganz langsam infun-

diert. Schon bei den ersten Versuchen zeigte es sich, daß die Tiere die Pulmonalinfusion vorzüglich überstanden. Obgleich die Kaninchenlunge nur zirka 150 ccm Luftraum faßt, gelang es doch, 5—15 ccm und noch mehr zu infundieren. Unmittelbar nach der Infusion sprangen die Tiere, nachdem sie von dem Operationsbrett abgebunden waren, munter herum.

Als Infusionsflüssigkeit wählte ich zunächst Anilinblaulösung. (Einzelne der mit diesen Infusionen behandelten Kaninchenlungen werden wir Ihnen nachher im Epidiaskop demonstrieren.) Zusammenfassend möchte ich bemerken, daß, wenn das Tier nur wenige Minuten nach der Infusion der Anilinlösung getötet wurde, die beiden Lungen, beziehungsweise diejenige, in welche die Infusionsflüssigkeit gelangt war, in allen ihren Lappen und in den verschiedensten Bezirken mit blauen Herden durchsetzt waren, das heißt, der Farbstoff war unmittelbar nach der Infusion in die verschiedenen Lungenteile gelangt; das Lungengewebe hatte sich hiermit förmlich imbibiert. Diese blaue Färbung, wenn auch etwas mehr verwaschen, war in gleicher Ausdehnung in den Lungen aber auch dann zu konstatieren, wenn das Versuchstier erst mehrere Tage nach der Infusion getötet wurde. Es war hiermit der Beweis geliefert, daß der Farbstoff lange Zeit von dem Lungengewebe retiniert wird. Temperaturerhöhungen traten nach den Infusionen von Anilinblaulösungen niemals auf; im Urin ließ sich der Farbstoff nicht nachweisen.

Ich stellte nun weitere Versuche darüber an, ob das Anilinblau auch in die Lunge hineingelangt und dort längere Zeit verbleibt, wenn man es subkutan oder intravenös injiziert. Bei sämtlichen Tieren, welche in dieser Weise behandelt wurden, haben sich niemals, weder wenn sie einige Stunden, noch wenn sie mehrere Tage nach der Injektion getötet wurden, auch nur Spuren von blauem Farbstoff in den Lungen nachweisen lassen. Nur die Mesenterialdrüsen, in einem Falle auch die Bronchialdrüsen zeigten Farbstoffpartikelchen. Bei zwei intravenös injizierten Tieren war Farbstoff auch in den Nieren nachweisbar. Die Ergebnisse dieser Versuche geben eine sprechende Illustration zu der Zwecklosigkeit der Behandlung von Lungenkrankheiten mit Farbstofflösungen auf subkutanem oder intravenösem Wege.

Es wurde alsdann eine Ziege mit Pulmonalinfusionen von Anilinblaulösung behandelt, und zwar gleichfalls durch Tracheotomie und Infusion der Farbstofflösungen mittelst Nelatonkatheters direkt in die Lungen. Auch dies Tier zeigte weder unmittelbar nach der Infusion, noch im weiteren Verlauf der Behandlung irgend welche Krankheitserscheinungen.

Weiterhin wurden Versuche mit Salizyllösungen an Kaninchen ausgeführt. Zunächst wurden zwei Tieren intravenös je 10 ccm einer 3%igen Natrium-Salizyllösung injiziert. Nach zwei Stunden bereits war im Urin die Eisenchloridreaktion positiv; dagegen war weder bei dem nach drei Stunden, noch bei dem nach 24 Stunden getöteten Tiere in den Lungen Salizyl nachweisbar. Ganz anders war der Befund bei den Tieren, bei welchen das Salizyl pulmonal infundiert wurde; sie erhielten gleichfalls je 10 ccm einer 3%igen Natrium-Salizyllösung. Im Urin ließ sich Eisenchlorid bereits nach zwei Stunden bei beiden Tieren nachweisen. Das erste Tier starb zwei Stunden nach der Pulmonalinfusion, als wir versuchten, Urin aus der Blase zu pressen; die Lungen zeigten eine sehr starke Eisenchloridreaktion. Das andere Tier wurde erst nach vier Tagen getötet. Im Urin war die Eisenchloridreaktion noch 48 Stunden nach der Pulmonalinfusion deutlich positiv. Die Untersuchung der Lungen, vier Tage nach der Infusion, ergab Spuren von Salizyl.

Durch diese orientierenden Versuche war also der Beweis erbracht worden, daß es technisch möglich ist, bei kleineren und mittelgroßen Tieren Flüssigkeiten in die Lungen direkt einzuspritzen und daß wenigstens einzelne Stoffe erstens gut von dem Lungengewebe vertragen, ferner längere Zeit in mehr oder minder großen Quantitäten von ihm retiniert werden.

Die zweite große Frage, welche sich an diese Experimente anschließen mußte, war nun die: wie wirken verschiedene Medikamente auf den tuberkulösen Lungenprozeß? Es war mir von vornherein klar, daß zur Entscheidung dieser Frage Experimente an großen Tieren, am besten an Kühen, angestellt werden mußten, da nur aus solchen Versuchen Rückschlüsse auf den Menschen gezogen werden können. Selbständig derartige Versuche an großen Tieren auszuführen, war mir aus technischen Gründen unmöglich. Ich wandte mich daher an Herrn Professor Ostertag um Rat; dieser war so gütig, einen seiner früheren

Assistenten, Herrn Obertierarzt Bongert, jetzt Leiter des bakteriologischen Laboratoriums im Zentralviehhof, dafür zu gewinnen, die weitere Bearbeitung der gestellten Aufgaben gemeinsam mit mir zu übernehmen. Ich möchte an dieser Stelle nicht verfehlen, auf den hohen Wert einer solchen gemeinsamen Arbeit der Herren Tierärzte mit den Vertretern unseres Standes hinzuweisen. Die außerordentlichen Erfahrungen, welche gerade in experimentellen Arbeiten diesen Herren zur Verfügung stehen, werden stets im höchsten Maße zum Gelingen von Versuchen an großen Tieren beitragen. Ich möchte ferner an dieser Stelle meinen ganz besonderen Dank, vor allem Herrn Prof. Ostertag, dann allen seinen Herren Assistenten und ganz speziell meinem verehrten Freunde, Herrn Obertierarzt Bongert, für die so weitgehende und aufopfernde Unterstützung, welche die Herren in der fast 1½-jährigen Arbeit mir haben angedeihen lassen, aussprechen. Nur durch ihre Mitwirkung ist es mir möglich gewesen, die Resultate zu erreichen, über welche wir Ihnen heute berichten wollen.

II. Experimentelle Studien in Gemeinschaft mit Obertierarzt Bongert.

Unsere ersten gemeinschaftlichen Versuche stellten wir an einem älteren Kalbe an, um uns zunächst darüber zu orientieren, ob auch dies die Infusion gut verträgt. Das Tier war bereits zu anderen Versuchen vielfach benutzt worden; es war stark abgemagert, aber nicht tuberkulös. Zunächst wurde die Tracheotomie ausgeführt; alsdann wurden mittelst eines zirka 40 cm langen Katheters in einen Hauptbronchus der rechten Lunge 550 ccm Anilinblaulösung ganz langsam infundiert. Während der Infusion räusperte das Tier sich etwas; sonst zeigte es keinerlei Unbehagen. Dieses Wohlbefinden hielt dauernd an. Innerhalb der nächsten neun Tage wurden dann noch drei Infusionen von je 350–600 ccm Anilinblaulösung vorgenommen, stets mit dem gleich günstigen Resultat; Temperatursteigerung trat niemals auf, im Urin zeigte sich kein Farbstoff. Nach der vierten Infusion wurde das Tier getötet. Nachdem die Lungen herausgenommen waren, zeigte es sich — wie Herr Kollege Bongert nachher noch demonstrieren wird — daß, analog den Kaninchenlungen, beide Lungen des Kalbes in ihren verschiedenen Teilen mit mehr oder minder großen blauen Inseln übersät waren.

Nachdem auch dieser Versuch abgeschlossen war, entschlossen wir uns nunmehr, die Versuche an lungentuberkulösen Tieren zu beginnen. Die Beschaffung der Tiere war nicht ganz leicht. Auf der einen Seite wollten wir keine in einem zu weit vorgeschrittenen Stadium der Tuberkulose befindlichen Tiere benutzen, andererseits mußten sie doch deutliche Symptome der Lungentuberkulose aufweisen. Nach längerem Bemühen gelang es Herrn Obertierarzt Müller — dem wir an dieser Stelle für seine Unterstützung nochmals bestens danken —, in Ostpreußen fünf Kühe auszuwählen, welche für unsere Versuche geeignet waren. Sie zeigten bei der klinischen Untersuchung sämtlich eine ausgebreitete Lungentuberkulose, so daß der Exitus letalis infolge der fortschreitenden Krankheit, wenn auch nicht in kurzer Zeit, so doch innerhalb von wenigen Monaten mit Sicherheit zu erwarten war. Anfangs Juli 1903 wurden die Tiere nach Berlin transportiert und hier in einem besonderen Stalle bei dem Fuhrwerksbesitzer Thien untergebracht. Als Stall diente ein vollkommen frisch hergerichteter, neu geweißter großer Schuppen, in welchem die Tiere nach dem Urteil von Herrn Prof. Ostertag sehr gut aufgehoben waren. Die Wartung der Tiere geschah unter besonderer Kontrolle durch einen gut ausgebildeten Wärter. Temperaturmessungen wurden täglich zweimal, an den Tagen der Versuche zweistündlich ausgeführt. Die Wägungen nahmen wir stets selbst wöchentlich einmal vor; ferner wurde allwöchentlich der klinische Befund genau erhoben und der Bronchialschleim auf Tuberkelbazillen untersucht. Die Tiere wurden kurze Zeit nach ihrer Ankunft sämtlich durch Herrn Kollegen Bongert tracheotomiert. Ein geeigneter Tracheotubus wurde in die Wunde gelegt. Dieser wurde von Herrn Bongert täglich gewechselt und die Wunde gründlich behandelt. Diesem sorgsamem Verfahren ist es wohl zuzuschreiben, daß bei sämtlichen fünf Tieren während der ganzen Versuchsdauer niemals irgendwelche Störungen sich an den Trachealwunden bemerkbar machten. Die Infusion geschah mittelst eines 1 m langen, aus gut elastischem Gummi konstruierten Katheters; am unteren Ende befand sich eine nasenförmig gebogene Metallspitze, welche mit fünf bis sechs Ausflußöffnungen

versehen war. An seinem oberen Ende war der Katheter mit einem 500 ccm fassenden Glasinjektor verbunden. Außerdem befand sich am oberen Ende des Katheters eine Markierung, so daß wir stets im stande waren, uns davon zu überzeugen, ob das Instrument in einen Hauptbronchus der rechten oder der linken Lunge hineingelangt war. Die Infusion selbst geschah gewöhnlich innerhalb von wenigen Minuten und gelang immer ohne irgend welche Fesselung des Tieres. Der Wärter hielt während der Infusion den Kopf der Kuh nach oben gerichtet. Die Instrumente waren selbstverständlich, wie die Infusionsflüssigkeit, stets sterilisiert; die Lösungen wurden vor Beginn des Versuchs auf Bluttemperatur angewärmt.

Bei der Auswahl der Medikamente war natürlich die Erwägung bestimmend, ob und welche Resultate wir durch die Behandlung an den Kühen überhaupt erwarten durften. Vier Momente kamen hierfür in Betracht: zunächst hofften wir, daß das Medikament auf das nekrotische tuberkulöse Gewebe abstoßend wirken und eine Elimination derselben nach außen befördern sollte. Wir erwarteten ferner, daß durch eine mehr oder minder irritative Wirkung, welche das Medikament auf das erkrankte Lungengewebe ausüben sollte, eine frische Bindegewebswucherung mit folgender Schwartenbildung, eventuell eine Verkalkung eintreten würde. Weiterhin sollte die Infusion eine Herausbeförderung des massenhaften, krankhaften Schleims bewirken, also mehr oder minder eine Art Auswaschung erzielen. Und schließlich hofften wir, daß einzelne Medikamente in der Konzentration, in welcher wir sie anwenden wollten, direkt bakterizid auf die Tuberkelbazillen einwirken, ihre weitere Vegetation stören und ein Absterben derselben zur Folge haben würden. Die Tierversuche mußten uns aber auch darüber orientieren, ob etwa bei dieser lokalen Einwirkung der Medikamente auf die Krankheitsprozesse sich eine Verschlimmerung der Tuberkulose einstellen würde, d. h. ob die in dem ursprünglichen Krankheitsherde befindlichen Tuberkelbazillen mobilisiert und dann metastatische Prozesse hervorrufen würden. Diese Erwägungen leiteten uns zu der Auswahl der Medikamente, welche wir anwendeten. Es war: das Hetol (0,004 %ig), das Kreosot (0,1 %ig), das Tuberkulin (0,1 %ig), das Methylenblau (0,1 %ig) und das Pyoktanin (0,1 %ig). Im Verlauf der Versuchsdauer stiegen wir mit der Konzentration der Medikamente bis auf das Doppelte und Dreifache. Die Versuche an den Kühen erstreckten sich auf die Dauer von beinahe sechs Monaten. Wir begannen die Infusionen Mitte Juli 1903 und haben die Versuche gegen Weihnachten zum Abschluß gebracht.

Im Rahmen eines kurzen Vortrags muß ich es mir versagen, auf alle Einzelheiten dieser umfangreichen Versuchsserie einzugehen; nur die bemerkenswertesten klinischen Tatsachen will ich Ihnen hier angeben.

Was zunächst die Infusionen selbst anbelangt, so wurden diese von den Tieren stets vorzüglich vertragen. Während die 500 ccm Flüssigkeit in einen Hauptbronchus langsam hineinliefen, räusperten sich die Tiere mehr oder minder, husteten meist auch noch wenige Minuten nach Beendigung der Infusion; dann gingen sie aber, ohne dyspnoische Erscheinungen zu zeigen, an ihren Futtertrog und fraßen ihre Mittagsration, welche inzwischen in den Trog geschüttet war, mit großem Behagen. Die Zahl der Infusionen, welche wir während der sechsmonatlichen Versuchsdauer ausführten, beläuft sich bei den einzelnen Tieren auf durchschnittlich 25. Die Infusionen geschahen wöchentlich ein- bis zweimal. Von Anfang an zeigte es sich, daß alle fünf für die Infusion benutzten Medikamente schon wenige Stunden nach der Infusion einen Temperaturanstieg von $1\frac{1}{2}$ –2° und darüber hervorriefen. Diese Temperaturerhöhung hielt meist 24 Stunden nach der Infusion an; nach 36 Stunden war sie fast stets verschwunden. Bei einzelnen Tieren, namentlich bei der mit Methylenblaulösung behandelten Kuh, trat während der der Infusion folgenden Tage gewöhnlich eine sehr vermehrte Ausscheidung des Bronchialschleims aus der Tracheotomiewunde auf. Allgemein läßt sich das Urteil über den technischen Wert der Pulmonalinfusion bei den Kühen dahin zusammenfassen, daß sämtliche fünf Tiere während der ganzen sechsmonatlichen Behandlungszeit den Eingriff selbst vorzüglich vertrugen und daß nach keinerlei Richtung hin gegen eine vielmonatliche Anwendung dieser Methode sich irgend welche Bedenken erheben ließen.

Was nun die Beeinflussung des Krankheitsverlaufs durch die einzelnen Medikamente in der von uns angewen-

deten Form der Pulmonalinfusion anbetrifft, so war ihr Wert in absteigender Linie folgender: am besten wirkte das Tuberkulin; dann kam das Kreosot, dann das Hetol, dann das Methylenblau; als am wenigsten günstig zeigte sich das Pyoktanin. Bei den beiden Tieren, bei welchen wir die besten Resultate erreichten, also bei der mit Tuberkulin und bei der mit Kreosot behandelten Kuh, gingen im Verlauf der Behandlungszeit die klinischen Symptome erheblich zurück; das Allgemeinbefinden der Tiere wurde immer günstiger, ihr Körpergewicht nahm zu. Diese Besserungserfolge waren weniger deutlich ausgesprochen bei der mit Hetol und bei der mit Methylenblau behandelten Kuh. Gar keine Besserung war in dem Befinden der mit Pyoktanin behandelten Kuh zu verzeichnen; im Gegenteil, dieses Tier wurde im Verlaufe der Behandlung immer mehr und mehr kachektisch und ging schließlich an seiner Tuberkulose im Zustande hochgradiger Macies zu Grunde. Die interessanten Einzelheiten aus den Krankengeschichten der fünf Kühe werden Sie, meine Herren, in unserer Monographie finden; außerdem wird Ihnen nachher durch die Demonstration der fünf Lungen, welche wir von unseren Kühen gewonnen haben, nachdem wir sie aus äußeren Gründen im Dezember 1903 töten mußten, die Wirkung der einzelnen Medikamente deutlich illustriert werden.

Nur ein Moment möchte ich hier noch kurz streifen, bevor Herr Kollege Bongert die Demonstration veranstaltet. Durch die Besprechungen, welche Herr Bongert und ich im Verlaufe unserer Versuche mit Herrn Professor Ostertag und welche ich selbst mit Exzellenz v. Behring hatte, war die Frage in uns angeregt worden, ob die betreffenden Medikamente in der Konzentration, in welcher wir sie bei unseren Kühen angewendet hatten, tatsächlich bakterizid auf die Tuberkelbazillen einwirken. Es wäre ja möglich gewesen, daß die günstigen Erfolge, die wir namentlich bei der mit Tuberkulin und bei der mit Kreosot behandelten Kuh erzielten, nur dadurch zu stande gekommen wären, daß eine irritative Einwirkung auf den Krankheitsprozess und eine konsekutive Bindegewebsbildung hervorgerufen worden wäre. Um diese Frage zu entscheiden, hat Herr Kollege Bongert große Versuchsserien an Meerschweinchen angestellt, über deren Resultate er Ihnen gleichfalls unter Demonstration der betreffenden Versuchsobjekte berichten wird. Sie werden daraus deutlich ersehen, daß einzelne der von uns gewählten Medikamente tatsächlich einen hohen bakteriziden Einfluß auf die Tuberkelbazillen ausübten, ein Ergebnis, das ganz besonders interessant bezüglich des Tuberkulins ist und neue wertvolle Streiflichter auf den hohen therapeutischen Wert dieses Mittels wirft. — Um jeden Irrtum auszuschließen, möchte ich noch bemerken, daß wir das Tuberkulin ohne Karbolzusatz für die Pulmonalinfusionen benutzten; der minimale in dem Präparat enthaltene Glyzeringehalt hat keinerlei bakterizide Eigenschaft.

Der Vergleich zwischen den an den fünf Kühen erzielten Resultaten und den Ergebnissen, welche die an den Meerschweinchen angestellten Versuche gezeitigt hatten, war nun bestimmend für die Auswahl des Medikaments, welches wir bei der Behandlung der menschlichen Lungentuberkulose anwenden wollten: es war das alte Kochsche Tuberkulin. Bevor ich auf die Schilderung der fünf Krankheitsfälle, welche mit der Pulmonalinfusion von Tuberkulin während der letzten Monate auf meiner Abteilung der I. medizinischen Klinik behandelt wurden, eingehe, wird Herr Bongert über die pathologisch-anatomischen Befunde an Kühen und Meerschweinchen und Herr Prof. Rosenberg über die von ihm ausgebildete Technik der Pulmonalinfusion am Menschen berichten.

(Fortsetzung folgt.)