XV. Aus der medicinischen Universitätsklinik in Bonn. Bericht über die Wirkung der Einspritzungen von Koch'scher Flüssigkeit.

Von Prof. Dr. Friedrich Schultze.

Wir begannen in der Bonner medicinischen Klinik mit den Einspritzungen der Koch'schen Flüssigkeit am 22. Nov. 1890. Da der Zudrang Tuberculöser bald ein grosser wurde, und die Anzahl der

Betten in der medicinischen Klinik bei weitem nicht ausreichend war, so ersuchte ich die städtischen Behörden der Stadt Bonn, mir das zur Zeit leer stehende Contagienhaus zur Aufnahme von 20 Tuberculösen zu überlassen. Vor 18 Tagen wurde mit der Belegung dieses Krankenhauses begonnen, in welchem bald 20 Kranke unter der unmittelbaren Leitung des Herrn Prof. Leo mittels Einspritzungen Koch'scher Flüssigkeit behandelt wurden.

Da in der medicinischen Klinik selbst bisher 51 Kranke mit dieser Methode untersucht und behandelt wurden, so wurden bis zum Berichtstage zusammen mit den 20 Kranken in dem Contagienhause 71 Kranke der Einwirkung der uns zugesandten Koch'schen Flüssigkeit unterworfen.

Die Anzahl der Einspritzungen betrug bisher etwa 850, die höchste Zahl der bei einem Einzelnen angewandten Injectionen 22, das Maximum der eingespritzten Dosis 0,02. Die Anfangsdosis betrug mit geringen Ausnahmen 0,001. (Irgend welche Unglücksfälle kamen nicht vor.)

Als Injectionsspritze wurde die Overlach'sche Asbestspritze benutzt; Abscesse oder länger dauernde Entzündungen entstanden an den Einspritzungsstellen niemals. Es erwies sich aber als zweckmässig, die eingespritzte Flüssigkeit durch Massage unter der Haut zu verreiben, da auf diese Weise die leichte lokale Schmerzhaftigkeit auf ein Minimum von Intensität und Zeitdauer eingeschränkt wird.

Was nun die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen angeht, so wurde die Koch'sche Flüssigkeit zunächst zu diagnostischen Zwecken verwendet.

In zwei Fällen von seröser Pleuritis, bei welchen keine Lungenveränderungen nachweisbar waren, aber wegen Mangels irgend einer sonstigen nachweisbaren Ursache Tuberkulose angenommen wurde, trat nach der Injection Fieber ein, und zwar bei dem einen schon nach 1 Milligramm: 39,7, bei dem andern erst nach 0,01: 39,5.

Brustschmerzen fehlten; die Beschaffenheit des Exsudates wurde nicht verändert; bei dem einen Kranken trat etwas Husten und Auswurf ein; in dem Auswurf keine Bacillen nachweisbar.

Nach öfteren (4maligen) Injectionen ist bei dem einen dieser Kranken auch nach Einspritzung von 0,012 keine allgemeine oder örtliche Reaction mehr eingetreten, nachdem schon bei der letztvorhergehenden, zwei Tage zuvor erfolgten Injection die Temperatur nur noch auf 38,8 gestiegen war. Es bleibt bei unserer geringen bisherigen Erfahrung durchaus unsicher, ob nun schon die Tuberkulose als erloschen anzusehen ist; jedenfalls ist die Annahme nicht wahrscheinlich; leider würde ein nach grossen Dosen eintretendes Fieber nichts beweisen. Die Grösse des Exsudates ist bei diesen Kranken im wesentlichen unverändert geblieben.

Bei dem andern Kranken ist nach der Einspritzung von 18 Einzeldosen, und zwar zuletzt von 4mal 0,01 mit dazwischen eingestreuten Pausen, zwar stets Fieberreaction eingetreten, das Exsudat hat sich aber nicht nachweisbar vermindert; das Gewicht des Kranken hat zugenommen.

In einem Falle von haemorrhagischer Pleuritis bei einem 28jährigen Manne, als deren wahrscheinliche Ursache trotz völliger Abwesenheit von nachweisbaren Lungenveränderungen Tuberkulose angenommen werden musste, trat nach den ersten Einspritzungen bis zu 6 Milligramm stets starkes Fieber bis zu 40,1, viel Schweiss und etwas Husten ein. In dem sehr spärlichen eitrigen Sputum fanden sich keine Tuberkelbacillen. Bei fortgesetzten (im ganzen 17) Injectionen in Dosen von 3—5 Milligramm ist zuletzt die Temperatur im ganzen gesunken, das Exsudat hat sich verringert, der Allgemeinzustand ist befriedigend.

Sehr auffallend war weiterhin die Reaction nach der Injection mit Koch'scher Flüssigkeit bei einem jungen Mädchen, welches über stärkere linksseitige Seitenschmerzen klagte und das zeitweise leichte Temperatursteigerung bis zu 38,0 hatte. Die genaueste objective Untersuchung liess weder an den Lungen, noch an den Pleuren, noch an den Wirbeln eine Anomalie erkennen. Nach Injectionen von 1—4 Milligramm trat heftiges Fieber bis zu 40,0, nach einer weiteren Einspritzung von 0,005 sogar bis zu 41,1 ein. Der

Seitenschmerz wurde stärker, und zeitweise liessen sich über den unteren seitlichen und hinteren Abschnitten der linken Lunge Rhonchi wahrnehmen. Auch etwas Husten mit bacillenlosem Auswurf trat ein.

In einem Falle von Brand der rechten Lunge aus unbekannter Ursache (Bacillen fehlten im reichlichen Sputum) entstand ebenfalls eine Fieberreaction, welche aber erst später erkennbar wurde, als das continuirliche Fieber der Kranken nachgelassen hatte. Tuberkelbacillen liessen sich indessen bisher nach wie vor nicht nachweisen; der stark foetide Geruch des Sputums hat sich sehr vermindert.

Im hohen Grade interessant erschien es, das neue Mittel bei unklaren Krankheitszuständen nach Körperverletzungen und Körpererschütterungen zu versuchen, wenn der Verdacht auf latente Tuberculose nicht abgewiesen werden konnte. Bei einem kräftigen jungen Manne waren, nach einem vor zwei Jahren stattgehabten starken Sturz auf Kopf und Rücken, Schmerzhaftigkeit des Kopfes, der Halswirbelsäule und zeitweiliges Zittern der Beinmuskulatur zurückgeblieben. Die ersten Brustwirbel schienen abnorm nach hinten vorragend. Höchst auffallend war aber ein fortdauernd zunehmendes Magerwerden und zeitweise eintretendes leichtes Fieber. Vorübergehend bestand Husten mit spärlichem Auswurf ohne Tuberkelbacillen. Es wurde zunächst an die Möglichkeit eines Gehirnabscesses, dann aber auch an latente Tuberculose gedacht. Nachdem mehrere Injectionen bis zu 5 Milligramm nur Temperatursteigerungen bis zu 37,8, aber keine Localerscheinungen hervorgerufen hatten, trat nach der Injection von 0,01 Schüttelfrost, Temperatursteigerung bis zu 40,2 und zweitägiges Fieber ein. Ausserdem entstanden starke Schmerzhaftigkeit des Kopfes und des oberen Theiles der Wirbelsäule und, was besonders bemerkenswerth erschien, Paraesthesie in den Armen, Analgesie des Rumpfes und der Extremitäten sowie eine Parese des linken Armes. Eine nach 5 Tagen zu curativen Zwecken vorgenommene weitere Injection von nur 0,005 rief zwar nur eine Temperatursteigerung bis zu 39,0 hervor, erzeugte aber die gleichen Erscheinungen von seiten des Nervensystems wie das erste mal.

Die Deutung der eigenthümlichen Krankheitserscheinungen ist keine sichere; es muss aber das Bestehen eines oder mehrerer Tuberkelherde in der Wirbelsäule sowie möglicherweise auch im Gehirn angenommen werden. Ist somit die Krankheit des Mannes wirklich auf den Unfall zu beziehen, so kann nur angenommen werden, dass die schon vorher vorhandene Tuberculose besonders die verletzten Theile als geeigneten Nährboden sich auserwählt hat.

Ein anderer Mann war im Mai 1888 durch herabstürzende Kohlen verschüttet worden und klagte über Schmerzen der unteren Brust- und Lendenwirbel, welche ihm das Gehen und Bücken erschwerten. Er hatte kein Fieber, gesteigerte Reflexe; über der Lungenspitze wurden einmal Rhonchi gehört. Nach der Injection von 0,005 entstand eine Temperatursteigerung bis zu 38,5; nach 0,01: 38,1 und 38,0. Nach 8 Tagen Pause trat aber nach der Injection dieser Dosis kein Fieber ein; nach Injection von 0,015 blieb das Temperaturmaximum 37,0.

Gegenüber einem solchen Untersuchungsergebniss erscheint es mir nach unseren bisherigen ungenügenden Erfahrungen noch nicht möglich, ein sicheres Urtheil darüber zu fällen, ob dieser Mann nun wirklich Tuberculose hat oder nicht. Wenn Leyden recht hat, dass auch bei anderen Erkrankungen als bei Tuberculose eine stärkere Fieberreaction nach geringeren, als den von Koch angegebenen Dosen eintreten kann, so wird dem einzelnen Falle gegenüber das Urtheil besonders schwierig. Ist aber auch die Injection mit allen Cautelen gemacht worden, und ist eine Infection anderer Art durch die Einspritzung ausgeschlossen, so bleibt die Möglichkeit bestehen, dass doch gelegentlich auch schon bei geringerer Dosis des Mittels eine Fieberreaction eintreten kann, wie sie gewöhnlich nur bei grösseren Dosen auch bei Nichttuberculösen sich einzustellen vermag. Jedenfalls werden die Versuche bei unseren Kranken innerhalb der gegebenen Grenzen weiter fortgesetzt werden müssen.

Bei einem weiteren Kranken, bei dem wegen des charakteristischen Symptomencomplexes die Diagnose auf Syringomyelie gestellt werden musste, und welcher früher keine Temperatursteigerungen zeigte, erschien es möglich, dass eine Caries der Halswirbelsäule vorlag, da einige Wirbel stärker prominirten. Nach der Einspritzung von 1 mg trat nur eine Temperaturerhöhung bis 37,7, nach einer solchen von 3 mg bis 38,0 ein. Es fehlten aber alle lokalen Schmerzerscheinungen völlig, und auch als nach mehrtägiger Pause 1 cg eingespritzt wurde, trat nur eine Temperatursteigerung bis zu 38,3 ein; das Allgemeinbefinden blieb aber ungestört, und es fehlte jede lokale Störung völlig. Will man sich absolut genau nach dem bis jetzt gültigen Schema richten, so wäre der Mann tuberculös, weil er auch nach geringfügigen Dosen eine geringfügige Temperatursteigerung zeigte, aber nicht tuberculös, weil er nach der Injection von 1 cg nur die gestattete Temperaturerhöhung bis 38 und einigen Zehnteln darbot.

Im allgemeinen kann natürlich nicht daran gezweifelt werden, dass das Koch'sche Mittel ein treffliches Reagens auf Tuberculose darstellt. Das zeigen besonders die Fälle, in denen bei geringfügigen Veränderungen der Lungen, welche noch gerade durch die Krankenbeobachtung und Lungenuntersuchung nachgewiesen werden können, erhebliche allgemeine und locale Störungen auftraten. Das zeigt — ganz abgesehen von dem so eminent überzeugenden Verhalten des Lupus — die jedesmalige mit Schmerzen verbundene Anschwellung von Lymphdrüsen in weiter Ferne von der Einspritzungsstelle, das Wiederaufbrechen von Analfisteln und dergleichen mehr. Selbst bei ganz kleinen Dosen kann gelegentlich schon eine heftige und lange dauernde Reaction eintreten, so dass wir stets mit Dosen von 0,001 bei innerer Tuberculose begannen. So trat bei einer jungen, zartgebauten Dame, welche nur sehr geringfügige Zeichen einer beginnenden Lungentuberculose darbot und meistens am Mittage geringfügiges Fieber hatte, schon nach 0,001 Temperatursteigerung bis zu 40° ein, und auch am nächsten Tage bestand auch ohne Einspritzung noch eine Temperatursteigerung bis zu 38,4. Auch nach der Einspritzung von 1/2 mg stieg die Temperatur noch bis zu 39,4 resp. 38,4 am folgenden Tage. Bei einem anderen Kranken, welcher an chronischem Nasenrachenkatarrh und zeitweiligem geringfügigem Husten litt, und bei welchem die Untersuchung ein verlängertes Exspirium auf einer Lungenspitze ergab, kam zwar erst nach vorausgeschickten erfolglosen Einspritzungsmengen von 1 bis 2 mg bei 5 und 6 mg starke Reaction zu Stande; dabei stieg aber die Temperatur bis auf 40,3; der Kranke wurde elend und matt; zugleich fing aber die Nase an zu fliessen, ein Ulcus der Muschelschleimhaut bildete sich ans, und einige Halsdrüsen wurden grösser, härter und schmerzhaft.

Was die Nebenerscheinungen nach den Einspritzungen bei unseren 57 Tuberculösen überhaupt betraf, so war ausser den gewöhnlichen mit stärkerem Fieber verbundenen Symptomen folgendes bemerkenswerth: Auf der Haut zeigte sich bei zwei Personen weiblichen Geschlechtes, und zwar bei der einen schon nach 0,001, ein ausgebreiteter scharlachähnlicher Ausschlag, einmal wurde von Herrn Prof. Leo Urticaria beobachtet, zweimal entwickelte sich Herpes, und zwar je einmal an den Lippen und an den Augenlidern. Deutlicher Icterus wurde von Herrn Prof. Leo zweimal gesehen; Milzschwellung war einmal deutlich vorhanden. Albuminurie fehlte. Das Körpergewicht nahm bei den meisten Patienten in 8–4 Tagen nicht unerheblich ab; das Maximum dieser Gewichtsabnahme betrug einmal bei einem Kehlkopfschwindsüchtigen 9 Pfund. Nur bei wenigen nahm es zu, und zwar bei 5 unter 33 schon länger in Behandlung befindlichen; die grösste Zunahme betrug 4 Pfund.

Eine gesteigerte Pulsfrequenz ging gewöhnlich mit der Temperatursteigerung einher, aber nicht in gesetzmässiger Weise, offenbar hat das Alter, das Geschlecht, die Beschaffenheit des Herzens und des Herznervensystems dabei einen grossen Einfluss. Ein eigentlicher Collaps kam niemals vor. Von Seiten des Nervensystems wurden bei einer Kranken mit Lupus starke Benommenheit und Delirien beobachtet.

Bei der Darreichung des Mittels verfahren wir so, dass wir in vielen Fällen zuerst Tag für Tag einspritzten und langsam mit der Dosis stiegen; bei den allermeisten wurde nach einer vormittags vorgenommenen Einspritzung der nächste Tag behufs der Controlle freigelassen. Bei stärkeren Schwächezuständen, erheblicherer Appetitlosigkeit, heftigeren Schmerzen im Kehlkopf wurden die Einspritzungen mehrere Tage ausgesetzt.

Die Reaction selbst trat schliesslich bei allen Tuberculösen ein; bei einem Kranken des Herrn Prof. Leo, welcher ausgesprochene Veränderungen in den Lungen und reichliche Bacillenmengen zeigte, erst nach 0,02. Im allgemeinen reagierten die Kranken mit chronischer Phthise am langsamsten und geringsten, diejenigen mit beginnender viel stärker. Nach längerem Aussetzen der Injectionen trat die Temperatursteigerung sowie die örtliche Reaction oft viel stärker ein, als vorher bei der gleichen Dosis; eine bestimmte Regel für dieses Verhalten konnte aber bisher nicht aufgefunden werden.

Der Husten wurde in vielen Fällen zunächst stärker, der Auswurf reichlicher und mehr schleimhaltig, um später auch bei Individuen, die auch vor den Injectionen lange Zeit viel ausgehustet hatten, spärlicher zu werden. Bei anderen nahm die Menge des Auswurfes von vornherein ab.

Auf die Menge der Bacillen in einem jeweils untersuchten Sputum vermag ich kein grosses Gewicht zu legen. So lange man die Menge der Bacillen in dem innerhalb eines gewissen Zeitraums entleerten Auswurfe nicht zählen kann, ist meines Erachtens auch eine approximative Abschätzung in dem Einzelfall von keinem grossen Werthe. Die Hauptsache bleibt, dass der Auswurf überhaupt verschwindet; ob er zuletzt mehr oder weniger Bacillen enthielt, erscheint gleichgültig.

Die Form der Bacillen wurde nicht wesentlich verändert gefunden; indessen wurde darauf aus Zeitmangel nicht in der erforderlichen eingehenden Weise untersucht.

Bei manchen Kranken erschienen nach der Injection vermehrte Rasselgeräusche an den schon vorher als erkrankt erkennbaren Lungenabschnitten; bei anderen an solchen Stellen, wo sie vorher fehlten; bei zwei Kranken machte sich auch pleuritische Reiben bemerkbar. Deutliche frische Dämpfung fand Herr Prof. Leo einmal bei einem seiner Kranken.

Was nunmehr die Heilerfolge betrifft, so lässt sich selbstverständlich nach so kurzer Zeit über dieselben bei der Lungenschwindsucht noch nichts bestimmtes aussagen. Wissen wir doch, dass bei Kranken mit beginnender Schwindsucht die vorhandenen Krankheitssymptome gar nicht selten bei geeigneter Behandlung, und keineswegs allein bei der sogenannten Anstaltsbehandlung, völlig oder auf Jahre hinaus ausheilen; und ist es doch andererseits unmöglich zu sagen, ob nicht, wenn auch zehn oder vierzehn Tage lang nach der letzten Injection keine erneute Reaction eintritt, die Tuberculose schon verschwunden ist, selbst wenn alle sonstigen Symptome derselben nicht mehr vorhanden sind!

Immerhin ist das Urtheil bei einem Mittel, welches nach den Koch'schen Untersuchungen so evident auf das „tuberculöse Gewebe“ einwirkt, ein weitaus bestimmteres als bei anderen Mitteln, wenn wirklich innerhalb kurzer Zeit rasch die Erscheinungen bei Phthise schwinden, und die Injectionen keine Reaction mehr hervorufen.

Bei zweien unserer Kranken war die rasche Besserung am auffallendsten.

Die eine, ein junges Mädchen, hatte erst seit 5–6 Wochen vor ihrer Aufnahme Husten und schleimigen Auswurf. Dabei mässige Abmagerung. Eine Schwester ist an Lungenschwindsucht gestorben. Schon im Sommer 1889 einmal vierwöchentlicher Husten. Auf den Lungen keine Dämpfung, keine Rhonchi. In den spärlichen schleimigen Sputis keine Tuberkelbacillen. Trotzdem nach Injection von 0,002 Temperatursteigerung bis 40,0. Im ganzen 14 Injectionen. Nach den letzten 7 Injectionen bis zur Höhe von 0,009 keine Reaction mehr! In dem etwas reichlichen Auswurf der

ersten Zeit nach den Injectionen keine Bacillen; Lungenbefund völlig negativ; kein Auswurf mehr. Gewichtszunahme zwei Pfund. Zuerst drei Pfund Abnahme. Behandlungsdauer bisher 26 Tage!

Bei einer zweiten Kranken liess sich linksseitige Lungenspitzen-tuberculose mit mässiger Dämpfung und zahlreichen Rhonchi constataren. Im Sputum Tuberkelbacillen. Ausserdem ein mässiges rechtsseitiges Pleuraexsudat und ein Tumor in der Ileocoecalgegend, welcher als tuberculös angesprochen wurde.

Nach Injection von 0,001 Fieber bis 40,1. Nach bisherigen 16 Injectionen (zuletzt 0,013) zwar noch Temperatursteigerungen, aber Verschwinden des Auswurfes und des Hustens. In den zuletzt untersuchten Sputis keine Bacillen mehr auffindbar. Gewichtszunahme: sechs Pfund. Der Ileocoecaltumor schmerzt noch nach jeder Injection, ist aber, wie es scheint, kleiner geworden. Die Rhonchi über der Lungenspitze bei häufiger Untersuchung nicht mehr auffindbar.

Interessant ist ferner ein Kranker, welcher im Mai dieses Jahres eine vierwöchentliche „Lungenentzündung“ durchmachte und seit 3–4 Wochen vor seiner Aufnahme Husten und Auswurf bekam. Im Auswurf fanden sich sehr spärliche Bacillen. Ueber den Lungen nirgends Dämpfung; nur R. H. U. vereinzelte Rhonchi. Nach 12 täglich ausgeführten Injectionen bis zu 0,01 sehr geringe Temperatursteigerungen, aber starke Dyspnoe, Mattigkeit, Uebelkeit und viel mehr Rhonchi L. H. U. Als nach 7 Tagen, während welcher der Kranke sich wohl fühlte und keinen Auswurf mehr hatte, von neuem 0,01 eingespritzt wird, viel stärkere Reaction als zuvor; Temperatursteigerung bis 39,6.

In ähnlicher Weise verhielt sich die Sache bei einem vierten Kranken, so dass von einer Heilung auch der beginnenden Lungenschwindsucht in unseren Fällen bisher noch nicht gesprochen werden kann. Auch in dem erst angeführten Falle ist es möglich, dass eine neue Einspritzung nach mehreren Tagen eine erneute Reaction hervorruft. Indessen lässt sich nach den sonst vorliegenden Mittheilungen wohl erwarten, dass auch eine völlige Heilung durch das Koch'sche Mittel bei beginnender Lungentuberculose eintreten kann.

Die Kranken mit Kehlkopftuberculose wurden in der Weise beeinflusst, dass gelegentlich erst nach einer Injection ein bisher kehlkopfgesund erscheinender Kranker heiser wurde, dass aber bei anderen die vorhandenen Ulcerationen im Kehlkopf und an der Epiglottis sich mit weisslichen Massen belegten und zum Theil reinigten. Eine Heilung ist bisher noch nicht erfolgt.

In einem Falle von Brustfelltuberculose wurde bisher keine wesentliche Veränderung nach den Koch'schen Injectionen beobachtet, erst nach der Entleerung des Exsudates trat Fieberlosigkeit ein; bei Darmphthise war ein sicherer Erfolg ebenfalls noch nicht zu beobachten. Stärkere Leibschmerzen und Diarrhoe traten selten bei den Tuberculösen auf; irgend eine verschlimmernde Einwirkung auf die Darmtuberculose wurde bisher nicht beobachtet.

Meningitis tuberculosa oder Gehirntuberkel kam bisher nicht in Behandlung; ein Todesfall während der Behandlung kam nicht vor, da wir verzweifelte Fälle von Schwindsucht entweder gar nicht oder nur mit schwachen Dosen behandelten.

Zum Schluss erübrigt es mir nur, meinen Assistenten, Herrn Dr. Bohland und Herrn Dr. Longard, sowie Herrn Prof. Leo für ihre grosse Mühewaltung bei der Untersuchung und Behandlung der Kranken meinen besten Dank abzustatten.