Neue Gesichtspunkte in der Tuberkulintherapie.

(Vorläufige Mitteilung.)

Von

Dr. med. D. Rothschild,

Soden am Taunus.

Der Kampf um die spezifische Heilkraft des Tuberkulins und seiner Nachahmungsprodukte wogt hin und her. Mit absoluter Bestimmtheit können wir noch nicht über Wert und Unwert der angewandten Präparate urteilen. Jeder, der sich eingehend mit der Tuberkulintherapie beschäftigt, ist von der hohen Bedeutung des Kochschen Spezifikums überzeugt und dennoch fehlt es an einem exakten Masse, um den Einfluss des Mittels auf den erkrankten Organismus objektiv festzustellen. Die Giftfestigung, die durch das Tuberkulin hervorgerufen werden soll, kann ebensowenig wie die lokale Hyperämie der Lungen im Einzelfalle geprüft werden.

Wir bleiben bei der Anwendung des Mittels — bei der Wahl der Dosis und des Zeitpunktes der Injektionen auf die Erfahrung angewiesen, die uns aus der Beobachtung des Temperaturverlaufes, des Allgemeinbefindens und bisweilen wohl auch des lokalen auskultatorischen Befundes gewisse Schlüsse für unser therapeutisches Handeln nahe legt.

Einen einwandsfreien Beweis für die Tuberkulinwirkung im Einzelfalle, eine präzise Indikationsstellung für die Dosenwahl besitzen wir noch nicht.

Wright hat durch seine geniale Methode der Oponinbestimmung uns ein Mittel in die Hand gegeben Tuberkulinwirkungen mit mathematischer Genauigkeit zu studieren.

Ich will hier nicht auf die Wrightsche Lehre — ihre theoretischen Voraussetzungen — ihre technischen Einzelheiten und Schwierigkeiten eingehen.

Abgesehen von den zahlreichen, vorzüglich orientierenden Arbeiten der letztjährigen Literatur möchte ich nur auf die in diesen Beiträgen erscheinende erschöpfende Publikation von Turban hinweisen. Meine persönlichen Eindrücke von Wrights Arbeitsstätte habe ich auf Veranlassung des Herrn Prof. Klemperer in einem Artikel niedergelegt, der im Aprilheft 1908 der Therapie der Gegenwart erschienen ist.

Während jedoch die Wrightschen Entdeckungen bei allen möglichen Infektionsarten zu klaren prognostischen und therapeutischen Schlussfolgerungen geführt haben, vermisst er selbst gerade bei der Tuberkulose eine solche Konstanz der Untersuchungsergebnisse. Bei der Prüfung des opsonischen Index mit Tuberkulin Behandelte schwanken die Werte häufig so regellos, dass sich Wright auf deren Bestimmung allein bei der Wahl der Injektionsdosen nicht stützen kann.

Dennoch muss theoretisch dieses Abhängigkeitsverhältnis gefordert werden.

Prüfen wir den opsonischen Index eines Tuberkulösen — oder Tuberkuloseverdächtigen, so finden wir gewöhnlich eine zu niedrige Zahl. Der Index schwankt von 0,2—0,8; gelegentlich kann er über 1,2—2,0 und darüber erhöht sein. Ich möchte diesen letzteren Fall zunächst ausser Betracht lassen.

Durch Inokulation von Neutuberkulin (Wright beginnt mit 0,001 mg!) gelingt es den opsonischen Index zu erhöhen.

Nach einer kurzen negativen Phase, die jeder spezifischen Inokulation folgt — beginnt der opsonische Index zu steigen — bis zur Norm und darüber — einige Zeit hält er sich hoch, um dann wieder abzuflauen. Diesen Zeitpunkt wählt man zur Erneuerung der Injektion. Durch systematische Beobachtung des Opsonin-gehaltes des Blutserums gewinnen wir eine exakte Methode zur Bestimmung des Zeitpunktes, an welchem wir die Inokulation erneuern müssen.

Dabei zeigt es sich, dass es durchaus nicht nötig ist, mit der Dosis regelmässig zu steigen. Im Gegenteil! Die kleinste Tuberkulinmenge, die eine Erhebung des opsonischen Index über die Norm bewirkt, ist die richtige. Die rasche „Giftgewöhnung“ durch forcierte Dosensteigerung ist falsch! Mit kleinsten, in richtigen durch das biologische Verhalten des Serums vorgeschriebenen Zeitabständen wiederholten Tuberkulinmengen können wir im Blute der Erkrankten eine künstliche Anreicherung der Opsonine bewirken, die der Ausheilung des Ursprungsherde der Krankheit zugute kommen muss.

Leider versagt diese vielversprechende Methode Wrights, deren Wirksamkeit allseitig bestätigt und auch von mir beobachtet ist, häufig vollständig. Wir sahen nicht selten den opsonischen Index vollständig zusammenhanglos mit den Tuberkulindosen hin- und herschwanken.

Die Ursachen dieses scheinbaren Misserfolges werden wir unschwer erkennen, wenn wir uns die Voraussetzungen der Wrightschen Lehre etwas näher ansehen.

Wir wissen, dass die Opsoninbildung eine spezifische Reaktion des Organismus auf ganz bestimmte Bakterienarten darstellt.

Der Opsoningehalt des Blutes für einen Tuberkelbazillenstamm kann niedrig, für einen anderen normal oder gar erhöht sein!

Bei der Artverschiedenheit der Tuberkuloseerreger ist es absolut notwendig, die spezifischen Opsonine für den Bazillenstamm zu prüfen, der die Krankheitsursache des betreffenden Patienten darstellt. In allen Fällen, in welchen es gelingt entwicklungsfähige Tuberkelbazillen aus dem Sputum, dem Urin, oder irgend einem Krankheitsprodukt des betreffenden Kranken zu erlangen, müssen wir den phagozytischen Versuch mit diesen Bazillen anstellen.

Die logische Konsequenz ist die aus anderen Gründen schon von Häntjens und Krause erhobene Forderung, für jeden Kranken sein eigenes Tuberkulin herzustellen.

Folglich müssen wir in Analogie der übrigen Wrightschen Vaccine die Bazillenemulsion — hergestellt aus den Bazillen der Erkrankten selbst — für die ideale Tuberkulinanwendungsform erklären.

In bisher drei Fällen gelang es mir mit derartigen Tuberkulinen, die im besten Sinne des Wortes spezifisch sind, günstige Heilerfolge zu erzielen.

Ich möchte diesen Tuberkulinen den Namen „Autotuberkuline“ geben.

Bei Anwendung des Autotuberkulins folgt der opsonische Index völlig gesetzmässig, indem nach jeder Inokulation zunächst eine kurze negative Phase und dann eine kräftige, protrahierte positive Phase eintritt. Im Moment des Nachlassens des Opsoningehaltes des Serums injiziert man wieder — in Abständen von 2 bis 6 Tagen. Die Dosen wurden nicht höher als $\frac{1}{500}$ mg gewählt — dennoch zeigte sich stets ein deutlicher Einfluss auf den opsonischen Index, zugleich eine merkliche Besserung des subjektiven und objektiven Befindens. Die Krankengeschichten werden an anderer Stelle mitgeteilt werden.

Bei Mischinfektionen muss mit der Tuberkulinbehandlung eine Vaccinebehandlung gegen die übrigen Infektionsträger kombiniert

werden. Auch hier empfiehlt es sich zur Inokulation abgetötete Kulturen, der aus dem Sputum oder Eiter des betreffenden Erkrankten gezüchteten Keime zu benützen.

Die Autotuberkulinbehandlung unter Kontrolle des opsonischen Index verspricht die Frage nach dem Zeitpunkt und der Dosis der Injektionen in vollkommener Weise zu lösen.

Naturgemäss kommen nur solche Fälle für die künstliche Inokulation von Tuberkelbazillenemulsionen in Betracht, bei welchen tatsächlich ein zu niedriger opsonischer Index im Blute vorhanden ist — denn nur hier ist die Anreicherung der Opsonine erwünscht. Es gibt — wie oben erwähnt — auch Tuberkulosefälle, in welchen der opsonische Index erhöht ist. Wir gehen nicht fehl, wenn wir mit Wright annehmen, dass hier fortwährende Autoinokulationen des Blutes mit Bazillen und Bazillenprodukten aus der Umgebung des Erkrankungs-herdes stattfinden, die eine schubweise Vermehrung der Opsonine zur Folge haben. In allen diesen Fällen ist die künstliche Tuberkulinisierung zwecklos.

Hier müssen wir im Gegenteil durch vollkommene Bettruhe, durch Ausschaltung aller ausserwesentlichen Bewegung die Kranken vor allzu energischer Autotuberkulinisierung zu bewahren suchen.

Häufen sich die Überschwemmungen mit Bazillengiften, so gerät der Kranke in einen Zustand, in welchem verderblicher Mangel seines Serums an Opsoninen erhebliche Störungen des subjektiven Wohlbefindens mit sich bringt.

Die Fieberkurve hat keine direkte Beziehung zum Opsoningehalte des Blutes, jedoch scheint das Temperaturmaximum nach zu hoch gewählten Tuberkulindosen mit dem tiefsten Punkt der infolge der Inokulation zunächst entstehenden negativen Phase der Opsoninkurve zusammenzufallen.

Wir werden bei der Beobachtung der Opsonine die Kontrolle der Temperatur, des Gewichts und aller der Momente, die ein Urteil über den Krankheitsverlauf zulassen, nicht vernachlässigen dürfen.

Die Frage liegt nahe, wie wir in den sichergestellten Fällen von Tuberkulose vorgehen sollen, in welchen wir vom Kranken selbst keine Bazillen erhalten. Ich habe mir bisher in solchen Fällen mit einem Tuberkulingemisch geholfen, das die wichtigsten bekannten Bazillensämme vereinigt — den bovinen und humanen Typus. Es scheint, dass schon hierdurch sich recht günstige Resultate erzielen lassen — doch bin ich zurzeit mit der Herstellung eines Universaltuberkulins beschäftigt, das die bekannten säurefesten Stäbchen verschiedener Art und Virulenz vereinigt, die als Erreger der menschlichen Tuberkulose in Frage kommen. Es ist klar, dass wir damit der Forderung absolut spezifischer Autotuberkuline nicht mehr gerecht werden

— ihr aber doch näher kommen, als durch irgend eine der üblichen Anwendungsformen. Durch die gleichzeitige Inokulation zahlreicher Varietäten werden wir die Wahrscheinlichkeit erhöhen, einen dem Krankheitserreger artverwandten Typus einzupflegen, und damit der Bildung spezifischer Opsonine Vorschub leisten.

Zum Schlusse möchte ich noch der sehr bemerkenswerten Versuche Inmans und Patersons gedenken, welche die Autotuberkulinkur auf anderem Wege durchzuführen suchten. Von der Tatsache ausgehend, dass schon geringfügige körperliche Bewegung deutlichen Einfluss auf den opsonischen Index der Tuberkulösen ausübt, nahmen die englischen Forscher an, dass die Schwankungen des Opsoningehaltes des Blutes durch den Übertritt von Bazillenprodukten ins Blut hervorgerufen werden.

Durch systematische Kontrolle des opsonischen Index gelang es ihnen zu zeigen, dass jeder Bewegung zunächst eine negative Phase und nach einiger Zeit der Ruhe eine positive Phase folgt. Die Ruhe darf erst dann wieder durch Bewegung unterbrochen werden, wenn die positive Phase sich zu senken beginnt. Geht man in dieser Weise vor, so gelingt es durch dosierte Bewegung (z. B. in Form von Arbeit) in sinngemäsem Wechsel mit entsprechenden Ruhepausen einen so erheblichen Einfluss auf die Opsoninbildung durch die vom Körper selbst gebildeten Tuberkuline auszuüben, dass auf die künstliche Einführung von Tuberkulin verzichtet werden kann.

Wir sprechen hier von endogener Autotuberkulinbehandlung — im Gegensatz zu den exogenen Autotuberkulinen, die ausserhalb des Körpers aus dessen Bazillen künstlich hergestellt werden.

Im Brompton-Hospital in London wurden mit endogenen Autotuberkulinkuren gute Heilresultate erzielt.

Die vorstehenden Ausführungen möchte ich — wie folgt — zusammenfassen:

1. Durch Kontrolle des opsonischen Index gewinnen wir ein exaktes Mass für die Bewertung der Tuberkuline.

2. Die kleinste Tuberkulindosis, welche eine merkliche Erhöhung des Opsoningehaltes des Blutes bedingt, ist die richtige.

3. Die Wiederholung der Inokulation soll erfolgen, sobald der durch die Injektion erhöhte Gehalt des Blutes an Opsonin abzuflauen beginnt.

4. Spezifisch im eigentlichen Sinne des Wortes wirken nur die „Autotuberkuline“, d. h. die aus den Bazillen der Patienten selbst hergestellten Bazillenemulsionen („Exogene Autotuberkuline“).

5. In Fällen, in welchen die Patienten keine Bazillen produzieren, müssen wir uns durch Bazillengemische (Universaltuberkuline) helfen, die möglichst viele verschiedene Arten säurefester Stäbchen enthalten.

6. Die in der Peripherie der Erkrankungsherde aufgespeicherten endogenen Autotuberkuline können durch systematische, dosierte Bewegung dem Blute zugeführt und hierdurch eine künstliche Erhöhung des Opsonin-gehaltes des Blutes hervorgerufen werden. Durch sinn-
gemässes Aneinanderreihen von Arbeits- und Ruhe-
perioden lässt sich in einzelnen Fällen die endogene
Autotuberkulinisation therapeutisch verwerten (Inman
und Paterson).

7. In Tuberkulosefällen, bei welchen der opsonische
Index dauernd erhöht ist — ist die Tuberkulin kurzwecklos.