(Aus der Heidelberger Kinderklinik.)

Spezifische Tuberkulosebehandlung mit Einreibungen von Ektebin in die Haut.

Von
Prof. E. Moro.

(Eingegangen am 5. Juli 1922.)*

Auf Grund von Studien über die spezifische Tuberkulosebehandlung bin ich zu einem neuartigen therapeutischen Verfahren gelangt, das auf folgenden Überlegungen beruht:

Es ist eine alte Erfahrungstatsache, daß bei Menschen mit Tuberkulose der Haut die Tuberkulose innerer Organe, z. B. der Lungen, in auffallender Weise zur Ausheilung neigt. Wir Pädiater sehen dies am deutlichsten bei Säuglingen. In dieser zarten Lebensperiode führt die Tuberkulose der Lungen bekanntlich in einem sehr beträchtlichen Prozentsatz zum Tode. Etabliert sich aber bei tuberkulösen Säuglingen früher oder später ein Skrofuloderm, ein Lichen oder eine Aknitis, so stehen die Chancen bedeutend besser. Die Mehrzahl solcher Säuglinge bleibt am Leben, das Röntgenbild hellt sich auf, und nach einigen Jahren, manchmal schon früher, merkt man kaum noch etwas von ihrer ehemaligen, ominösen Lungenerkrankung. Ähnliches wird von Ärzten, die auf diesem Gebiete reiche Erfahrung besitzen, über den Lupus berichtet.

Wenn wir uns bemühen, für dieses merkwürdige Verhalten eine Erklärung zu geben, so dürfte diese wohl darin zu finden sein, daß sich in den tuberkulösen Herden der Haut Vorgänge abspielen, die auf den inneren Herd in der Lunge einen günstigen Einfluß ausüben. Diese Vorstellung hat durch neuere Untersuchungen über die edle Funktion der Haut, als ein zur Antikörperbildung im besonderen Maße befähigtes Organ sehr stark an Boden gewonnen. Und gerade in bezug auf die Tuberkulose ist der Beweis dafür bereits erbracht, indem schon im Jahre 1919 der reicherfahrene Heilstättenarzt *Fellner* in den Zellen von toxischen Hauttuberkuliden (Tuberkulinpapeln) sogar in vitro entgiftende Eigenschaften oder — stofflich ausgedrückt — *entgiftende Reaktionskörper nachweisen* konnte.

Die Aufgabe bestand nun darin, zur Behandlung der Tuberkulose Hauttuberkulide künstlich zu erzeugen. Dies kann auf mehrfache Art geschehen: Intracutan, cutan oder percutan. Der einfachste und natürlichste Weg ist der *percutane*, d. h. die schon im Jahre 1907. von mir zu diagnostischen Zwecken angegebene *Tuberkulineinreibung in die Haut*. Unser Zweck ist damit ohne weiteres erreicht; denn es ist seit langem bekannt, daß die Knötchen der Haut, die 1 bis 2 Tage nach der Einreibung auftreten und meist längere Zeit persistieren, streng spezifisch sind und den bekannten tuberkulotoxischen Spontaneruptionen: Lichen und Acne scrophulosorum, in ihrem histologischen Bild vollkommen entsprechen. Wir haben es also ganz in der Hand, auf die einfachste und schonendste Weise, ohne Hautverletzung jederzeit spezifische Nebenherde, gewissermaßen Filialen in der Haut zu erzeugen, von denen wir nach dem heutigen Stand unseres

*) Auf Veranlassung der Redaktion.

Wissens erwarten dürfen, daß sie durch Antikörperbildung an Ort und Stelle dem inneren Hauptherd heilsame Abwehrstoffe zuführen. Im Prinzip handelt es sich also um eine Methode, die als eine Art „aktiv-passive Autoimmunisierung“ angesehen werden darf.

Dieses Verfahren unterscheidet sich grundsätzlich von der bisher üblichen Behandlung mit Injektionen von Tuberkulin *unter* die Haut, denn mit der Umgehung des biologisch besonders wirksamen Stratum granulosum verzichtet die Subcutanthherapie vollends auf die immunisatorische Mithilfe des Hautorganes.

Zunächst bediente ich mich zur Erzeugung der spezifischen Hautfilialen ausschließlich der „Diagnostischen Tuberkulinsalbe“ (E. Merck-Darmstadt), weil diese vermöge ihrer konzentrierten Zusammensetzung die kräftigsten Reaktionen gewährleistet. Ich wurde mir jedoch bald eines gewissen Mangels dieser Methode bewußt; indem auf Einreibung mit Tuberkulinsalbe allein die Haut bestenfalls nur gegen das Tuberkulin, also nur gegen das gelöste Bacilleneiweiß Neutralisationsstoffe bildet. Unser Bestreben muß jedoch dahin gehen, nicht allein gegen das Tuberkulin, sondern gegen *sämtliche* Partialantigene des Tuberkelbacillus, vor allem auch gegen seine fettähnlichen Bestandteile Gegenkörper zu erzeugen. Dieses Ziel ist nur dann zu erreichen, wenn in die Haut nicht nur Tuberkulin, sondern *sämtliche Bestandteile des Tuberkelbacillenleibes* in voller chemischer Intaktheit hineingebracht werden. Dadurch wurde ich veranlaßt, die konzentrierte Tuberkulinsalbe mit abgetöteten Tuberkelbacillen von *Typus humanus und bovinus* in entsprechender Dosierung zu vermischen. Zum leichteren Eindringen der Bacillen in die tieferen Hautschichten wurden dieser Salbe außerdem *keratolytische* Zusätze gemacht. Sie wird als *therapeutische* Tuberkulinsalbe „Ektebin“ von der Firma E. Merck-Darmstadt hergestellt und in Verkehr gebracht.

Den Hauptteil unserer Vorstudien bildeten systematische histologische Untersuchungen, von Gottlieb und Gans an der Dermatologischen Klinik ausgeführt. Zur Untersuchung wurden die nach der Ektobineinreibung aufgetretenen spezifischen Knötchen in Serienschnitte zerlegt. Es ergab sich gesetzmäßig, daß die toten Bacillenleiber *bis in die tieferen Schichten der Haut (Stratum granulosum) eindringen und dortselbst aufgelöst wurden*. Die Auflösung erfolgte unter Granulabildung bis zum völligen Verschwinden der Struktur schon nach wenigen Tagen. Damit war die Grundbedingung für eine wirksame Behandlung erfüllt, denn zur Antikörperbildung kann es nur dann kommen, wenn die Bacillen der Auflösung anheimfallen. Corpora non agunt nisi soluta. Da sich die intakte Haut gegenüber eingedrungenen Tuberkelbacillen indifferent verhält, so dürften wir nicht fehlgehen in der Annahme, daß die Auflösung im wesentlichen der begleitenden Entzündung zuzuschreiben ist, die durch das gleichzeitig eingeriebene Tuberkulin hervorgerufen wird. *In dieser zweckdienlichen Ausnützung des Tuberkulinreizes erblicken wir einen wesentlichen Fortschritt des neuen Verfahrens.*

Zur Behandlung wurde das Ektebin etwa 1 Minute lang (Zählen bis 100) in die Brust-, Rücken- oder Bauchhaut (nicht am Arm) örtlich abwechselnd in 1–4wöchigen Intervallen sorgfältig und kräftig eingerieben. Solcher Einreibungen wurden meist 6 ausgeführt. Erforderlichenfalls wurde der Turnus nach

längerer Zeit wiederholt. Man braucht sich jedoch nicht unbedingt und streng an diesen Turnus zu halten. Vielmehr wird in manchen Fällen eine individualisierende Bemessung (2—3 Einreibungen) angezeigt sein. Es wurde stets mit einem kleinen Stück Salbe¹⁾ im Durchmesser von ungefähr 5 cm eingerieben. Bei sehr schwacher Reaktionsfähigkeit der Haut ist es zweckmäßig — nach Maßgabe des Falles — etwas größere Mengen zu verwenden, eventuell einen mechanischen Reiz, etwa in Form einer Ätherabreibung vorausgehen zu lassen. Sonst wurde das Ektebin stets ohne jede Vorbereitung eingerieben. Schutzverband überflüssig.

Die *Einreibung* wird am besten mit der Kuppe des Zeigefingers ausgeführt. Reaktionen an der Haut des einreibenden Fingers sind, ihrem anatomischen Bau zufolge, gänzlich ausgeschlossen. Gegen den Gebrauch einer Gummikappe dürfte jedoch nichts einzuwenden sein.

Kräftige Lokalreaktionen sind im allgemeinen erwünscht. Indessen sind auch schwache Reaktionen (Auftreten von 5—10 Einzelknötchen auf blasser Grundlage) durchaus nicht zu vernachlässigen, wenn man bedenkt, daß in jedem solchen Knötchen — nach unseren histologischen Untersuchungen — schätzungsweise 100 und mehr tote Bacillenleiber eingeschlossen sind und zur Auflösung gelangen.

Wichtig ist die Einhaltung eines größeren *Intervalles zwischen den Einreibungen*. Die Haut soll nach der Reaktion zunächst vollkommen zur Ruhe kommen, bevor sie der neue Reiz trifft. Der Zeitraum von 1—4 Wochen richtet sich also auch nach dem Grade und der Dauer der spezifischen Lokalreaktion.

Die Erfahrung lehrt, daß der *therapeutische Effekt* auf keinem anderen Gebiete so schwierig zu beurteilen ist, wie auf dem Gebiete der Tuberkulose. Trotzdem läßt sich, nach dem, was wir in den letzten 2 Jahren an der Klinik und in der Privatpraxis gesehen haben, behaupten, daß das Verfahren *bestimmt nicht weniger leistet als jede andere wirksame und von Erfolg begleitete Tuberkulintherapie*.

Auf gewisse Beobachtungen, wie Anstieg des Körpergewichts, Hebung des Appetits, Milderung des Hustenreizes, Schwinden rheumatoider Beschwerden möchten wir keinen allzugroßen Wert legen. Sie werden zwar als charakteristische Zeichen für jede gutgeleitete Tuberkulintherapie angesehen, indessen läßt es sich wohl kaum mit Sicherheit entscheiden, ob solche günstigen Änderungen im Befinden propter oder post hoc eingetreten sind.

Hingegen möchten wir — um nur einiges herauszugreifen — als zuverlässige *Beweise der klinischen Wirksamkeit* des Verfahrens hinstellen: den in einzelnen Fällen beobachteten auffallend raschen Rückgang tuberkulöser Halsdrüsenumoren mit und ohne Erweichung, das baldige Sinken langdauernder Temperaturerhebungen im Verlaufe der Einreibungskur auf normale Werte und das gelegentliche Schwächerwerden der Tuberkulinreaktion bis zum Eintritt vollkommener, cutaner Anergie, manchmal schon nach 3—4 Einreibungen, bei klinisch gehobenem Allgemeinzustand (positive Anergie). Das Erreichen solcher Phase ist vor allem bei Skrofulose erstrebenswert, weil damit auch die quälenden Erscheinungen an der Haut und an den Schleimhäuten oft wie mit einem Schlage aufzuhören pflegen. Dazu kommen zahlreiche Kontrollen des Röntgenbildes,

¹⁾ Länge des aus den Tuben ausdrückbaren Salbenzylinders bei den großen 10 g-Tuben ca. 5 mm, bei den kleinen 1 g Tuben ca. 10 mm.

wobei sich öfters rasch fortschreitende Verkalkung der Bronchialdrüsen, Schwinden besenartiger Ausläufer in die Peripherie und deutliche Aufhellung tiefer Verschattungsbezirke am Hilus feststellen ließ.

In mehreren Fällen wurde von den Eltern spontan berichtet, daß während der Grippeepidemien gerade die Ektebinkinder von der Erkrankung verschont blieben, während alle anderen davon befallen wurden. Wenn dieses Verhalten nicht als „Zufall“ aufzufassen ist, so ist es, da mit der Wirkung des Tuberkuloseantigens solcher Effekt kaum vereinbar ist, wohl nur so zu verstehen, daß der wiederholte Hautreiz hier in unspezifischer Weise zu einer *Resistenzsteigerung* geführt hat, was mit den neueren Vorstellungen über Proteinkörpertherapie gut in Einklang gebracht werden könnte.

Selbstverständlich wird man nicht in sämtlichen Fällen handgreifliche Erfolge zu verzeichnen haben. Denn die Grenzen der Leistungsfähigkeit der spezifischen Tuberkulosetherapie sind vorläufig leider eng gesteckt. Das gilt von diesem Verfahren ebenso wie von allen übrigen, die bisher im Gebrauch stehen. Aber einen Vorteil hat das Ektebinverfahren, der m. E. nicht hoch genug eingeschlagen werden kann: Es ist die *unschädlichste* von allen bisher üblichen und dabei nachweislich wirksamen Tuberkulinmethoden, weil sie die *Gefahr der unberechenbaren Herdreaktion auf ein Minimum reduziert*. Man begegnet zwar zuweilen leichten Temperaturerhebungen nach der Einreibung infolge des Tuberkulinreizes, auch haben wir innerhalb 2 Jahren in 4 Fällen rasch vorübergehende Phlyktänen an der Conjunctiva auftreten sehen. Allein *Schädigungen durch Herdreaktionen des Lungengewebes* konnten wir bisher — im Gegensatz zur subcutanen Einspritzung — *in keinem einzigen Falle nachweisen*.

Das Ausbleiben von Herdreaktionen in der Lunge nach cutaner Einverleibung des Tuberkulins versuchte man darauf zurückzuführen, daß in diesem Falle das Tuberkulin in der Haut vorher abgebaut, gewissermaßen „filtriert“ oder refracta dosi aufgenommen wird. Es ist möglich, daß es sich tatsächlich so verhält. Indessen kommt in unserem Falle noch ein weiterer Faktor hinzu. Wir verwenden das Tuberkulin als *Salbe*, also in mehr oder minder fester Form, wobei an sich schon die Aufsaugung des Tuberkulins von der Haut aus erschwert sein muß, da dasselbe dabei bereits von Lanolinum anhydricum aufgenommen, an dieses gewissermaßen gebunden ist.

Wegen der Einfachheit der Methode ist ihr *Anwendungsgebiet* naturgemäß ein großes. Ich unterziehe der Behandlung: Säuglinge und Kleinkinder mit positiver Tuberkulinreaktion ausnahmslos; ältere Kinder mit positiver Tuberkulinreaktion hingegen nur dann, wenn die Annahme berechtigt erscheint, daß gewisse klinische Befunde, Krankheitserscheinungen oder sonstige Beschwerden mit dem spezifischen Infekt in Zusammenhang stehen. Erfahrungen an Erwachsenen konnte ich als Pädiateer keine sammeln.

Bei Tuberkulose des dritten Stadiums, vor allem in Fällen exsudativen Charakters, habe ich das Verfahren bisher nicht verwendet. *Prophylaktisch*, d. h. um den kindlichen Organismus gegenüber einer noch nicht stattgehabten Tuberkuloseinfektion zu festigen, leistet das Verfahren *nichts*. Die Wirksamkeit des Mittels ist an die bereits bestehende spezifische Reaktionsfähigkeit (Allergie), i. e. an eine bereits erfolgte Tuberkuloseinfektion gebunden. Hin-

gegen ist anzunehmen, daß es „prophylaktisch“ in einem anderen Sinne, nämlich insofern gute Dienste leisten kann, als es in jedem infizierten, wenn auch zurzeit klinisch gesunden Organismus indirekt die Antikörperbildung anregt und so die Heilung des die spezifische Reaktionsfähigkeit bedingenden Herdrestes fördert und beschleunigt. Über diesen wichtigen Punkt können jedoch nur ausgedehnte, durch viele Jahre fortgesetzte und mit strenger Kritik durchgeführte Beobachtungen Aufklärung bringen.

Zur Technik der röntgenologisch differenzierten Lungenuntersuchung

Schlußwort.

Von

Dozent Dr. **Konrad Staunig**.

Auf die Erwiderung des Herrn *Peters* zu meinen „Bemerkungen und Zusätzen“ entgegne ich:

Ich halte meine „*Bemerkungen und Zusätze*“ vollinhaltlich aufrecht; im Übrigen glaube ich mir aus dem Grunde eine Antwort ersparen zu können, weil ich erstens an dieser Stelle auf nicht zur Sache gehörige Äußerungen des Herrn *Peters* eine Antwort nicht schuldig bin; und vor allem deswegen, weil es jedermann frei steht, *meine Angaben und die Angaben des Herrn Peters* über die Technik des röntgenologischen Lungenuntersuchung zu benützen.

Es wird sich dann leicht feststellen lassen, wer recht hat.

Zur Technik der röntgenologisch differenzierten Lungenuntersuchung

Schlußwort.

Von

Dr. **Rudolf Peters**.

Nachdem Herr *Staunig* in seinen „Bemerkungen“ sich mit so offensichtlicher Animosität gegen mich ausließ und es unternahm, meine Ehre als wissenschaftlicher Arbeiter und Mensch auf eindeutige Art anzugreifen, hat er nicht das Recht, in seinem Schlußwort von „nicht zur Sache gehörenden Äußerungen des Herrn *Peters*“ zu sprechen.

Und wenn Herr *Staunig* erklärt, eine Antwort auf meine „Erwiderung“ nicht schuldig zu sein, so stimmt das außerdem wenig mit seiner sonstigen Aggressivität überein.

Vielmehr dürfte die Zurückhaltung des Herrn *Staunig* wesentlich anders bedingt sein: *Herr Staunig hat keine Antwort auf die Feststellungen in meiner Erwiderung.*

Ich aber erlaube mir daran zu erinnern, daß, wer leichthin die Ehre eines anderen mit Behauptungen angreift, für die Beweise zu erbringen er sich als nicht in der Lage erweist, sich der Gefahr aussetzt als Enderfolg nichts anderes zu sehen, als daß er selbst seine eigene Ehre in wenig vorteilhafter Beleuchtung dargestellt hat.