1906

57

Phthisiotherapeutische Leitsätze

und

Tulaselaktin-Gebrauchsanweisung

(für Heilstättenärzte)

von

E. v. Behring-Marburg.

1. Objekte der Phthisiotherapie sind, entsprechend meiner Definition dieses Wortes, nicht bloss solche Individuen, welche nach einer tuberkulösen Infektion von der Schwindsucht ergriffen oder bedroht sind, sondern auch diejenigen tierischen und menschlichen Individuen, welche in noch nicht infiziertem Zustande durch eine geeignete Vorbehandlung vor den übeln Folgen des in ihren Organismus importierten Tuberkulosevirus geschützt werden sollen.

2. Die von mir experimentell studierten phthisiotherapeutischen Methoden können unterschieden werden:

a) als diätetische Bekämpfung der tuberkulösen Säuglingsinfektionen mit Einschluss der Immunmilchernährung und unter Berücksichtigung von wohnungshygienischen Schädlichkeiten;

b) als immunisatorische Präventivtherapie noch nicht infizierter Individuen;

c) als immunisatorische Präventivtherapie der schon infizierten, aber noch nicht tuberkulösen Individuen (Bekämpfung der Tuberkulose im Inkubationsstadium);

d) als kurative Therapie manifester Tuberkulosefälle.

3. Während es keine Schwierigkeiten macht, mit den bekannten klinischen Untersuchungsmethoden bei einem animalischen Individuum die vorgeschrittenen Stadien einer tuberkulösen Erkrankung zu diagnostizieren, gehört die Feststellung des tuberkulösen Inkubationsstadiums zu den subtilsten Aufgaben der menschenärztlichen und tierärztlichen Praxis.

Weder die Methoden für den Tuberkelbazillennachweis und für die Feststellung eigenartiger Blutveränderungen, noch die Tuberkulinprüfung sind untrügliche diagnostische Mittel, obwohl nicht genug betont werden kann, dass die Entdeckung des Kochschen Tuberkulins tuberkulosediagnostische Fortschritte von unermesslicher Tragweite angebahnt hat.

Meine eigenen Untersuchungen über den Wert subkutaner Tuberkulineinspritzungen für die Entscheidung der Frage, ob ein Individuum tuberkulös infiziert ist oder nicht, und ob es in seinem Organismus tuberkulöse Herde beherbergt oder, nach tatsächlich erfolgter Infektion mit einem Tuberkulosevirus, frei geblieben ist von tuberkulösen Herd-

erkrankungen, beziehen sich auf sehr verschiedene Tierarten (Meerschweine, Kaninchen, Mäuse, Hühner, Hunde, Ziegen, Schafe, Schweine, Pferde, Rinder). Die umfangreichsten und praktisch wichtigsten Erfahrungen besitze ich aber in bezug auf die Diagnose der tuberkulösen Rinderinfektionen.

4. Wenn man mein in Frankfurt (Geh. Rat Ehrlich) staatlich geprüftes Behringwerk-Tuberkulin gesunden Rindern, die nicht tuberkulös infiziert sind, in der Dosis von 1,0 ccm unter die Haut, z. B. in das lockere Bindegewebe der hinteren Halsgegend, einspritzt, so wird eine solche Einspritzung reaktionslos vertragen, insbesondere tritt danach keine nennenswerte Temperatursteigerung ein. Dagegen bekommen tuberkulös infizierte Rinder nach der Einspritzung der gleichen Tuberkulindosis ein mehr oder weniger hohes und mehr oder weniger langandauerndes Fieber. Die Intensität des Tuberkulinfiebers ist aber kein Gradmesser für die Intensität der Perlsuchterkrankung eines Rindes. Die Erfahrungen an Rindern, welche in tuberkulosefreiem Zustand mit meinem Bovovakzin schutzgeimpft worden sind, haben nämlich den Beweis geliefert, dass die nach der Schutzimpfung intensiv reagierenden Rinder bei der Ausschlachtung nirgends Perlsuchtknoten und anderweitige tuberkulöse Herde in ihrem Körper auffinden lassen, auch wenn sie nach der Feststellung des Tuberkulinfiebers noch jahrelang gelebt haben. Andererseits hat die Erfahrung auch gezeigt, dass viele hochgradig perlsüchtige Rinder auf die Tuberkulineinspritzung nicht mit Fieber reagieren. Endlich können reagierende Rinder, wenn sie perlsüchtig sind, durch Vorbehandlung mit Tuberkulin ihre frühere Tuberkulinüberempfindlichkeit vorübergehend verlieren, ohne dass deswegen die Prognose quoad vitam et sanationem verbessert wird.

Der diagnostische Wert der Tuberkulineinspritzung ist aber trotz alledem nicht zu unterschätzen.

Jedes auf kleine Tuberkulindosen fieberhaft reagierende Rind verdankt seine Tuberkulinüberempfindlichkeit einer Infektion mit Tuberkulosevirus; die Infektion mit Tuberkulosevirus muss aber nicht notwendigerweise zur tuberkulösen Herderkrankung, zur Perlsucht und Schwindsucht führen, und wir wissen von dem unseren Bovovakzin repräsentierenden Tuberkulosevirus, dass es niemals Rinder perlsüchtig, wohl aber tuberkulinüberempfindlich macht. Wenn man jedoch berücksichtigt, dass die ohne unser Zutun sich epizootisch vollziehenden tuberkulösen Infektionen der Rinder in der Regel durch solches Virus bedingt sind, welches die nicht schutzgeimpften Rinder perlsüchtig macht, dann wird man im grossen und ganzen nicht fehlgehen mit der Annahme, dass Rinderbestände mit einem sehr hohen Prozentsatz von reagierenden Tieren viel mehr Verluste durch Perlsucht haben werden, wie Rinderbestände mit einem sehr geringen Prozentsatz an reagierenden Tieren.

Aehnliche Erwägungen gelten, mutatis mutandis, auch für die diagnostische Verwertung des Tuberkulins bei Individuen des Menschengeschlechts.

5. Auf Grund der an bovovakzinierten Rindern einwandfrei festgestellten Tatsache, dass relativ schwaches Tuberkulosevirus zwar zu einer spezifisch immunisierenden Beeinflussung der lebenden Gewebe, aber nicht zur Erzeugung einer progredienten Tuberkulose befähigt ist, lässt sich mit allergrösster Wahrscheinlichkeit behaupten, dass auch viele ohne unser Zutun tuberkulös infizierte Individuen sowohl des Rindergeschlechts wie des Menschengeschlechts gegenüber dem Tuberkulin stark überempfindlich sind, ohne tuberkulös zu sein und ohne von der Schwindsuchtgefahr bedroht zu sein, dass sie vielmehr durch eine erneute tuberkulöse Infektion gesundheitlich weniger gefährdet sind wie solche Individuen der gleichen Art, die ebenderselben Infektion zum erstenmal exponiert werden. Ganz reaktionslos verläuft aber die tuberkulöse Infektion auch bei jenen relativ immun gewordenen Individuen nicht. In den von mir bis jetzt analysierten Immunitätsfällen handelte es sich nämlich nicht um einen refraktären Zustand von der Art, dass der Infektionsstoff gewissermassen „abprallt“ von dem tuberkuloseimmunen Organismus, sondern in der Regel konnte als Reaktion auf den Import des Virus eine in Temperatursteigerung, exsudativen und sekretorischen Prozessen u. s. w. zum Ausdruck gelangende „Immunisierungsarbeit“ beobachtet werden.

6. Die Immunisierungsarbeit eines animalischen Individuums hat zur Voraussetzung die Fähigkeit seiner vitalen Körperelemente, die Moleküle des Infektionsstoffs in zwei antagonistische Agenzien (Antikörper) zu zerlegen, von denen nur eines assimiliert wird und intrazellulär weiterexistieren kann, während das andre nach der Dissoziation des ursprünglichen Infektionsstoffmoleküls in die extrazelluläre Säftemasse abgestossen wird.

7. Die Arbeitsleistung der vitalen Körperelemente, die mit der Dissoziation des Infektionsstoffs und mit seiner partiellen Assimilation verknüpft ist, hat mehr oder weniger lebhafte Stoffwechselveränderungen zur Folge, welche in ihren höheren Graden und bei längerer Dauer uns als Krankheitsprozess imponieren.

8. Die Fähigkeit eines lebenden Individuums, Infektionsstoffe zu dissoziieren, partiell zu assimilieren und auf diesem Wege sich selbst gegen die krankmachende Wirkung eines nachträglichen Imports grösserer Quantitäten von ebendemselben Infektionsstoff zu schützen, kann durch die experimentelle Feststellung der individuellen „Empfindlichkeitsbreite“ gegenüber dem fraglichen Infektionsstoff mit grosser Wahrscheinlichkeit vorausberechnet werden.

Unter „Empfindlichkeitsbreite“ ist die Differenz zwischen der Grösse derjenigen Dosis, die eben noch deutliche Krankheitserscheinungen hervorruft, und der tödlichen Minimaldosis zu verstehen. In der wissenschaftlichen Immunitätslehre kennzeichnet man die Empfindlichkeitsbreite durch folgende Formel:

$$D = L_0 \text{ bis } L_+ \text{ (Limes glatt bis Limes tot).}$$

Ich habe noch keine endgültige Ausnahme von der in vielen Einzelfällen herrschenden Regel gefunden, dass die Chancen für das Gelingen einer mithridatisierenden Immunisierung um so günstiger sind, je grösser die Empfindlichkeitsbreite des gegen einen Infektions-

stoff zu mithridatisierenden Individuums für ebendenselben Infektionsstoff gefunden wird.

9. Für die zur Mithridatisierung geeigneten Infektionsstoffe und Antikörper habe ich vor mehreren Jahren (Beiträge zur experimentellen Therapie, Heft VII) folgende Formel aufgestellt:

$$(A - t)\ C.$$

Diese Formel ist speziell für die von mir zur Tuberkuloseimmunisierung geeigneten Präparate umgewandelt worden in die Formel:

$$\left(\overset{+}{V} - \overset{-}{V}\right) C = \overset{+}{V}C \text{ plus } \overset{-}{V}C.$$

Das Zeichen „$\overset{+}{V}C$“ entspricht meiner V-Tulase (TV), in der die Tuberkulinkomponente überwiegt. Das Zeichen „$\overset{-}{V}C$“ entspricht dagegen meiner gegenwärtig in mehreren Krankenanstalten zur Behandlung menschlicher Tuberkulosefälle der klinischen Prüfung unterworfenen C-Tulase (TC), in der die in den Restbazillen aufgespeicherte C-Substanz überwiegt.

Um die C-Tulase (TC) zur Behandlung menschlicher Individuen gebrauchsfähig zu machen, muss sie vorerst in eine gleichmässige Emulsion verwandelt werden. Diese Emulsion ist es, die in zugeschmolzenen Glasröhrchen an die Krankenanstalten verschickt wird mit der Bezeichnung

„TL“ (Tulaselaktin).

Den Anstaltsärzten wird das Tulaselaktin mit folgenden orientierenden Vorbemerkungen zugeschickt:

a) Beifolgendes TL-Präparat wird in unseren Büchern bezeichnet als

TL Op. 1 18./I. 07.

Dieses Ihnen zugegangene Präparat nennen wir im folgenden „Originalpräparat“. Unsere Originalpräparate werden abgegeben in Füllungen zu je 1 ccm, so dass also jedes Originalröhrchen 1000 Milligramm (= mg) enthält. Wir kürzen den Ausdruck Original ab durch das Zeichen „O“.

„OL“ ist demnach gleichbedeutend mit „Originalpräparat“ oder „Originallaktin“.

b) Als Stammflüssigkeit (= St.L.) bezeichnen wir die Auflösung von 1 ccm der Originalpräparate in 100 ccm reinem Wasser. Jeder Kubikzentimeter der Stammflüssigkeit enthält also 10 mg TL.

St.L. soll vor Lichteinwirkung und vor Einwirkung atmosphärischer Staubbestandteile aufs sorgfältigste geschützt werden. Solche Stammflüssigkeiten, welche zu längerer Aufbewahrung bestimmt sind, können zum Schutz gegen bakterielle Verunreinigung mit einer dünnen Toluolschicht bedeckt werden. Bei der Entnahme von Stammflüssigkeit für den Tagesgebrauch ist dann aber darauf zu achten, dass kein überschüssiges Toluol in die Injektionsflüssigkeit hineingelangt, weil dieses nach der subkutanen Injektion sehr heftige brennende Schmerzen hervorruft. Man vermeidet das Hineingelangen von überschüssigem Toluol in die Injektionsflüssigkeit dadurch, dass jedes Schütteln der Stammflüssigkeit vermieden und die Entnahme mit einer in die Mitte der Flüssigkeitsäule eingeführten sterilen Pipette bewirkt wird *).

*) Trotz dieser Vorsichtsmassregeln sind hie und da doch noch Klagen laut geworden über die Schmerzhaftigkeit der TL-Einspritzungen. Ich empfehle deswegen bis auf weiteres die Herstellung der Stammflüssigkeit (St. L.) durch Zusatz von 1 ccm OL zu 99 ccm und 0,25 % Karbolwasser.

c) Die jedesmalige Verdünnung ist für den Tagesgebrauch frisch herzustellen durch Verteilung von 1 ccm St.L. (10 mg) in einer entsprechenden Menge von reinem Wasser ohne jeden Zusatz eines antiseptischen Mittels. Soll beispielsweise $^1/_{1000}$ mg als Anfangsdosis gewählt werden, so kann man entweder 1 ccm St.L. in 1 l Wasser verteilen und von dieser $^1/_{1000}$ Verdünnung der St.L. $\left(= \frac{TL}{100\,000}\right)$ 0,1 ccm verwenden, oder man verteilt 1 ccm St.L. zuerst auf 100 ccm $\left(= \frac{TL}{10\,000}\right)$ und fügt dann von dieser Verdünnung wiederum 1 ccm zu 100 ccm reinem Wasser $\left(= \frac{TL}{1\,000\,000}\right)$ hinzu. Von dieser zweiten Verdünnung ist dann 1 ccm $= {}^1/_{1000}$ mg. Die quantitative Bewertung der aus St.L. zu entnehmenden Bruchteile soll immer in Milligramm erfolgen; auch in den Journalen und Kurvenprotokollen soll die Dosierung durch Angabe der zur Anwendung gelangten Tulasedosen in Milligrammen verzeichnet werden. Ausserdem aber sollen auch noch die zur Anwendung gelangten Verdünnungsgrade gekennzeichnet werden, und zwar nach folgendem Muster: $^1/_{1000}$ mg $\left(0{,}1 \text{ ccm } \frac{TL}{100\,000} \text{ oder } 1 \text{ ccm } \frac{TL}{1\,000\,000} \text{ u. s. w.}\right)$

d) In mehreren Heilstätten werden Versuche durchgeführt, in denen die subkutane Therapie mit einer Anfangsdosis von 1 mg und mit einer Anfangsdosis von $^1/_{100}$ mg begonnen wird. Es ist sehr bemerkenswert, dass in Uebereinstimmung mit den tierexperimentellen Erfahrungen Temperatursteigerungen gerade bei den grösseren Dosen nicht selten vollkommen ausbleiben, während bei dem Beginn mit sehr kleinen Dosen sich ein deutlicher Einfluss auf die Temperaturkurve im Sinne der Temperatursteigerung vorübergehend geltend zu machen pflegt, und zwar nicht sofort nach der ersten oder zweiten Dosis, sondern erst im weiteren Verlauf der subkutanen Behandlung. Von fundamentaler Bedeutung für die Beurteilung unseres Tulaselaktins ist die Tatsache, dass seine Toxizität bei subkutaner Applikation für tuberkulöse Individuen nicht nennenswert grösser ist wie für tuberkulosefreie Individuen. Keinesfalls darf man die Erfahrungen bezüglich der Ueberempfindlichkeit tuberkulöser Menschen gegenüber dem Kochschen Tuberkulin ohne weiteres auf unsre TL-Präparate übertragen. Auch in anderen Beziehungen tritt ein deutlicher Antagonismus zwischen der Tulasewirkung und der Wirkung des Kochschen Alt-Tuberkulins zutage.

e) Mit besonderem Dank würden wir es begrüssen, wenn Sie statistisches Material zur Beantwortung der diagnostischen und prognostischen Tulaseverwertung sammeln wollten.

Diagnostisch kommt die einmalige TL-Einspritzung kaum in Frage, weil bis jetzt selbst nach 100 mg viele tuberkulöse Menschen weder eine temperatursteigernde noch auch eine entzündungserregende Wirkung erkennen liessen. Dagegen sind die eben noch opaleszierenden TL-Verdünnungen zu agglutinationsdiagnostischen Zwecken in vitro ganz hervorragend geeignet.

Prognostisch günstig scheinen solche Fälle zu sein, bei welchen man bis zu 100 mg mit der subkutanen Injektion ansteigen kann, ohne dass sich irgendwelche Störungen des Allgemeinbefindens einstellen.

f) Was die Auswahl der Patienten für die Tulasebehandlung angeht, so ist darüber folgendes vorauszuschicken:

Ich habe an verschiedenen Stellen betont, dass meine experimentell-therapeutischen Beobachtungen sich nur beziehen auf solche noch gesunde Individuen, die immunisatorisch zum Zweck der Tuberkuloseverhütung behandelt werden sollen, und ausserdem auf infizierte, aber noch nicht phthisische Individuen in gutem Ernährungszustand. Tiere, die in einem Zustand sich befinden, der auch nur annähernd dem eines phthisischen Menschen entspricht, habe ich bisher gar nicht in den Bereich meiner Untersuchung hineingezogen. Daraus ergibt sich noch nicht, dass nicht etwa auch phthisische Individuen von der Tulasebehandlung Vorteil haben könnten, es ergibt sich aber daraus, dass ich derartiges nicht versprechen kann, weil mir zur Beurteilung dieser Frage die tierexperimentellen Anhaltspunkte fehlen.

Aus den klinischen Berichten glaube ich schliessen zu können, dass, falls man überhaupt Fälle von Phthisis pulmonum und sonstige tuberkulöse Allgemeinerkrankungen, die auf eine konstitutionelle tuberkulöse Affektion hindeuten, der Tulasebehandlung unterwerfen will, die Anfangsdosis nicht mehr als $^1/_{100}$ mg für die subkutane Applikation betragen darf, während Fälle mit lokalisierter Tuber-

kuloseerkrankung, zumal wenn sie sich in gutem Ernährungszustande befinden, zweckmässiger gleich von vornherein mit etwas grösseren Dosen zu behandeln sind.

Ob tuberkulöse Patienten, wenn sie sich in einer Fieberperiode befinden, mit Tulaselaktin behandelt werden sollen, kann ich gegenwärtig weder bejahen noch verneinen. Es sieht so aus, als ob beim Beginn mit $^1/_{100}$ mg und mit noch kleineren Anfangsdosen der Fieberverlauf günstig beeinflusst wird. Manche Beobachtungen sprechen auch dafür, dass es vorteilhaft ist, während der Fieberperiode sehr kleine Tulaselaktindosen stomachal zu verabreichen.

g) Ich will nicht unterlassen, auch an dieser Stelle zu betonen, dass bis zur Freigabe des Tulaselaktins für den industriellen Vertrieb Mitteilungen über das Tulaselaktin nur durch mich selbst veröffentlicht werden dürfen.

10. Für den Tulaselaktingebrauch bei fieberfreien Patienten in Heilstätten sind gelegentlich eines Vortragszyklus von mir folgende Regeln aufgestellt worden:

I. Alle fieberfreien Patienten sollen als Anfangsdosis $^1/_{100}$ mg TL bekommen, welche Dosis von Tag zu Tag stetig zu verdoppeln ist, so dass nach Ablauf von 10 Tagen die Enddosis von ca. 5 mg (genau 5,12 mg) erreicht wird.

II. Für die Einspritzungen von $^1/_{100}$—$^1/_{20}$ mg stelle man sich zunächst eine 1prozentige Stammlösung her, aus welcher dann 0,5 ccm zu 99,5 ccm Wasser hinzuzufügen sind. Von der so entstandenen $^1/_{20\,000}$ TL-Flüssigkeit sind 0,2 ccm = $^1/_{100}$ mg.

III. Durch interkurrente Temperatursteigerungen soll man sich in der konsequenten Zuendeführung der 10tägigen Behandlungsperiode (Dekadenbehandlung) nicht beirren lassen.

IV. Bei solchen Patienten, bei denen die Dekadenbehandlung ohne lokale Entzündungsprozesse und ohne nennenswerte Fieberreaktionen durchgeführt werden konnte, fahre man mit der Weiterbehandlung so lange fort, bis ein deutlicher Temperaturausschlag anzeigt, dass es zu einer lebhafteren Allgemeinreaktion gekommen ist. Danach soll bis auf weiteres, d. h. so lange, bis (nach Einsendung der Temperaturkurve und des Journals an das Behringwerk Marburg, z. H. des Herrn Dr. Siebert) mit mir Abmachungen über die Weiterbehandlung getroffen sind, eine Ruheperiode eintreten, in welcher aber Temperaturmessungen, Gewichtsbestimmungen etc. nach wie vor zu notieren sind.

V. Die Temperaturen, das Gewicht, die Behandlungsart und sonstige Daten sind (nach den in den Marburger Heilstättenkursen erläuterten Vorschriften) in ein Kurvenprotokoll einzutragen, welches genau die Beschaffenheit des nachstehenden Protokolls besitzt und für das die Schemata käuflich zu beziehen sind von dem Lithographen Meder in Marburg, Judengasse.

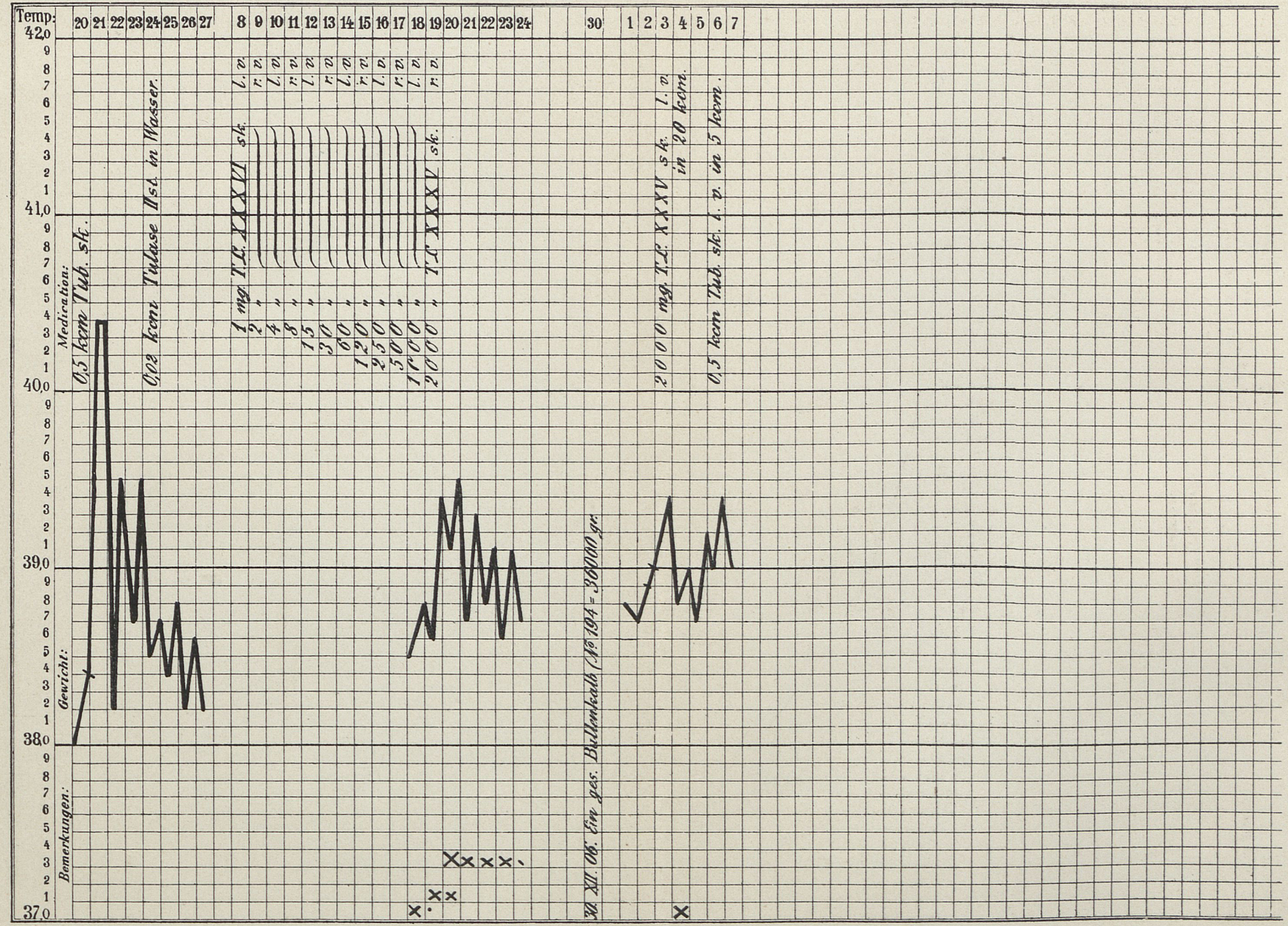
VI. Die Rückseite der Schemata benutze man zur abschriftlichen Wiedergabe der bemerkenswertesten Daten des Krankenjournals.

VII. Die Absendung der Kurvenprotokolle an das Marburger Behringwerk soll so rechtzeitig erfolgen, dass sie spätestens am 10. jedes Monats in Marburg eintreffen. Die Kurvenabschnitte werden bei unseren Akten aufbewahrt und sollen später für eine statistische Zusammenstellung der Tulaselaktinfälle nach einheitlichen Grundsätzen verwertet werden*).

*) Solche Anstaltsärzte, welche die rechtzeitige Einsendung der Kurvenprotokolle versäumen, sollen von der Liste der Tulaseempfänger gestrichen werden.

Kuh 97

1906 August — Dezember — Januar 1907



VIII. Für die etwaige Veröffentlichung der Kurvenprotokolle ist es von Wichtigkeit, dass sie deutlich genug geschrieben sind, um bei zinkographischer Vervielfältigung auch in verkleinertem Massstabe noch deutlich lesbar zu sein.

IX. Sollte es nach kürzerer oder längerer Zeit an einigen Einspritzungsstellen zur Abszessbildung kommen, so ist die Reifung des Abszesses bis zu deutlicher Fluktuation abzuwarten und dann der eiterähnliche Inhalt mit Hilfe einer Saugspritze zu entleeren, wonach der Abszess bald zu heilen pflegt.

In der entleerten eiterähnlichen Flüssigkeit findet man keine Eiterkörperchen, sondern Fragmente von epithelioiden Zellen und ausserdem durch Gramfärbung nachweisbare Tb-Granula.

X. In dem Journal ist mit besonderer Genauigkeit der etwaige Beginn und Verlauf der lokalen Reaktionen zu verzeichnen, und ich bitte auch darauf zu achten, welche prognostische und therapeutische Bedeutung dem Auftreten und Ausbleiben lokaler Entzündungsherde beizumessen ist.

Möglicherweise spielt die lokale Nekrose mit konsekutiver Gewebeeinschmelzung im Tuberkuloseimmunisierungsprozess eine ähnliche Rolle, wie die Epithelnekrose und Pustelbildung im Prozess der Kuhpockenimpfung. Da aber in der zähen Abszessflüssigkeit das immunisierende Agens in Gestalt von gramfärbbaren Tb-Granulis nachweisbar ist, so muss die Abszedierung als ein unerwünschtes Ereignis betrachtet werden. So viel sich bis jetzt darüber ein Urteil fällen lässt, müssen die Tb-Granula zum essentiellen Bestandteil fixer Gewebszellen transformiert werden, wenn sie immunitätserzeugende Wirkung haben sollen. Die Abszedierung bedingt demgemäss einen Verlust an immunisierender Substanz.

XI. Ob man bei fiebernden Patienten mit einer Anfangsdosis beginnen soll, die noch kleiner als $^1/_{100}$ mg ist, muss erst durch vergleichende Beobachtungen vieler Einzelfälle entschieden werden.

XII. Solchen Anstaltsdirektoren, welche die Tulaselaktinbehandlung in zahlreichen Fällen längere Zeit fortgesetzt und durch ihre Protokolle zur Zusammenstellung meines tulasetherapeutischen Materials wesentlich beigetragen haben, gedenke ich demnächst speziell für die Behandlung fiebernder Phthisiker mein Antitulaseserum zur Prüfung zu übergeben.