

## Fortsetzung der Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose.<sup>1)</sup>

Von

Prof. R. Koch.

Seit der vor 2 Monaten erfolgten Veröffentlichung (cf. diese Wochenschr. 1890, Nr. 46 a) meiner Versuche mit einem neuen Heilverfahren gegen Tuberkulose haben viele Ärzte das Mittel erhalten und sind dadurch in den Stand gesetzt, sich durch eigene Versuche mit den Eigenschaften desselben bekannt zu machen. So weit ich die bisher hierüber erschienenen Publikationen und die an mich gelangten brieflichen Mitteilungen übersehe, haben meine Angaben im großen und ganzen volle Bestätigung gefunden. Darüber, daß das Mittel eine spezifische Wirkung auf tuberkulöses Gewebe ausübt und infolgedessen als ein sehr feines und sicheres Reagens zum Nachweis versteckter und zur Diagnose zweifelhafter tuberkulöser Prozesse verwertet werden kann, ist man wohl allgemein einig. Auch in bezug auf die Heilwirkung des Mittels wird von den meisten berichtet, daß trotz der verhältnismäßig kurzen Dauer der Kur bei vielen Kranken schon mehr oder weniger weitgehende Besserung eingetreten ist. In nicht wenigen Fällen soll wie mir berichtet wurde, selbst Heilung erzielt sein. Nur ganz vereinzelt ist behauptet, daß das Mittel nicht allein bei zu weit vorgeschrittenen Fällen gefährlich werden könne, was man ohne weiteres zugeben wird, sondern daß es den tuberkulösen Prozeß geradezu befördere, also an und für sich schädlich sei. Ich selbst habe seit 1½ Monaten Gelegenheit gehabt, an etwa 150 Kranken mit Tuberkulose der verschiedensten Art im städtischen Krankenhaus zu Moabit weitere Erfahrungen über die Heilwirkung und die diagnostische Verwendung des Mittels zu sammeln, und kann nur sagen, daß alles, was ich in letzter Zeit gesehen habe, mit meinen früheren Beobachtungen im Einklang steht, und daß ich an dem, was ich früher berichtete, nichts zu ändern habe<sup>2)</sup>.

Solange es nur darauf ankam, meine Angaben auf ihre Richtigkeit zu prüfen, war es nicht erforderlich zu wissen, was das Mittel enthält und woher es stammt. Es mußte im Gegenteil die Nachprüfung um so unbefangener ausfallen, je weniger von dem Mittel selbst bekannt war. Nachdem nun aber die Nachprüfung, wie mir scheint, in hinreichendem Maße stattgefunden und die Bedeutung des Mittels ergeben hat, wird es die nächste Aufgabe sein, das Mittel auch über den bisherigen Bereich der Anwendung hinaus zu studieren und womöglich die Prinzipien, welche der Entdeckung desselben zugrunde liegen, auch auf andere Krankheiten anzuwenden. Diese Aufgaben verlangen

<sup>1)</sup> Aus Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1891, Nr. 3.

<sup>2)</sup> In bezug auf die Dauer der Heilung möchte ich hier anführen, daß von den Kranken, welche von mir vorläufig als geheilt bezeichnet waren, zwei in das Krankenhaus Moabit zur weiteren Beobachtung wieder aufgenommen sind, und daß sich seit 3 Monaten keine Bazillen im Sputum gezeigt haben; auch die physikalischen Symptome sind bei denselben allmählich vollkommen verschwunden.

selbstverständlich die volle Kenntnis des Mittels, und ich halte deswegen den Zeitpunkt für gekommen, daß nach dieser Richtung hin die erforderlichen Angaben gemacht werden, was in folgendem geschehen soll.

Ehe ich auf das Mittel selbst eingehe, halte ich es zum besseren Verständnis der Wirkungsweise desselben für geboten, ganz kurz den Weg anzugeben, auf welchem ich zur Entdeckung desselben gekommen bin.

Wenn man ein gesundes Meerschweinchen mit einer Reinkultur von Tuberkelbazillen impft, dann verklebt in der Regel die Impfwunde und scheint in den ersten Tagen zu verheilen; erst im Laufe von 10—14 Tagen entsteht ein hartes Knötchen, welches bald aufbricht und bis zum Tode des Tieres eine ulzerierende Stelle bildet. Aber ganz anders verhält es sich, wenn ein bereits tuberkulös erkranktes Meerschweinchen geimpft wird. Am besten eignen sich hierzu Tiere, welche 4—6 Wochen vorher erfolgreich geimpft wurden. Bei einem solchen Tier verklebt die kleine Impfwunde auch anfangs, aber es bildet sich kein Knötchen, sondern schon am nächsten oder zweiten Tage tritt eine eigentümliche Veränderung an der Impfstelle ein. Dieselbe wird hart und nimmt eine dunklere Färbung an, und zwar beschränkt sich dies nicht allein auf die Impfstelle selbst, sondern breitet sich auf die Umgebung bis zu einem Durchmesser von 0,5 bis 1 cm aus. An den nächsten Tagen stellt sich dann immer deutlicher heraus, daß die so veränderte Haut nekrotisch ist, sie wird schließlich abgestoßen, und es bleibt dann eine flache Ulzeration zurück, welche gewöhnlich schnell und dauernd heilt, ohne daß die benachbarten Lymphdrüsen infiziert werden. Die verimpften Tuberkelbazillen wirken also ganz anders auf die Haut eines gesunden, als auf diejenige eines tuberkulösen Meerschweinchens. Diese auffallende Wirkung kommt nun aber nicht etwa ausschließlich den lebenden Tuberkelbazillen zu, sondern findet sich ebenso bei den abgetöteten, ganz gleich, ob man sie, wie ich es anfangs versuchte, durch niedrige Temperaturen von längerer Dauer, oder durch Siedehitze, oder durch gewisse Chemikalien zum Absterben gebracht hat.

Nachdem diese eigentümliche Tatsache gefunden war, habe ich sie nach allen Richtungen hin weiter verfolgt, und es ergab sich dann weiter, daß abgetötete Reinkulturen von Tuberkelbazillen, nachdem sie verrieben und im Wasser aufgeschwemmt sind, bei gesunden Meerschweinchen in großer Menge unter die Haut gespritzt werden können, ohne daß etwas anderes als eine lokale Eiterung entsteht<sup>1)</sup>. Tuberkulöse Meerschweinchen werden dagegen schon durch die Injektion von sehr geringen Mengen solcher aufgeschwemmten Kulturen getötet, und zwar je nach der angewendeten Dosis innerhalb von 6—48 Stunden. Eine Dosis, welche eben nicht mehr ausreicht, um das Tier zu töten, kann eine ausgedehnte Nekrose der Haut im Bereich der Injektionsstelle bewirken. Wird die Aufschwemmung nun aber noch weiter verdünnt, so daß sie kaum sichtbar getrübt ist, dann bleiben die Tiere am Leben, und es tritt, wenn die Injektionen mit ein- bis zweitägigen Pausen fortgesetzt werden, bald eine merkliche Besserung im Zustande derselben ein; die ulzerierende Impfwunde verkleinert sich und vernarbt schließlich, was ohne eine derartige Behandlung niemals der Fall ist; die geschwollenen Lymphdrüsen verkleinern sich; der Ernährungszustand wird besser, und der Krankheitsprozeß kommt, wenn er nicht bereits zu weit vorgeschritten ist und das Tier an Entkräftung zugrunde geht, zum Stillstand.

Damit war die Grundlage für ein Heilverfahren gegen Tuberkulose gegeben. Der praktischen Anwendung solcher Aufschwemmungen von abgetöteten Tuberkelbazillen stellte sich aber der Umstand entgegen, daß an den Injektionsstellen die Tuberkelbazillen

<sup>1)</sup> Derartige Injektionen gehören zu den einfachsten und sichersten Mitteln, um Eiterungen zu erzeugen, welche frei von lebenden Bakterien sind.

nicht etwa resorbiert werden oder in anderer Weise verschwinden, sondern unverändert lange Zeit liegen bleiben und kleinere oder größere Eiterherde erzeugen.

Das, was bei diesem Verfahren heilend auf den tuberkulösen Prozeß wirkt, mußte also eine lösliche Substanz sein, welche von den die Tuberkelbazillen umspülenden Flüssigkeiten des Körpers gewissermaßen ausgelaugt und ziemlich schnell in den Säftestrom übergeführt wird, während das, was eitererzeugend wirkt, anscheinend in den Tuberkelbazillen zurückbleibt oder doch nur sehr langsam in Lösung geht.

Es kam also lediglich darauf an, den im Körper sich abspielenden Vorgang auch außerhalb desselben durchzuführen und womöglich die heilend wirkende Substanz für sich allein aus den Tuberkelbazillen zu extrahieren. Diese Aufgabe hat viel Mühe und Zeit beansprucht, bis es mir endlich gelang, mit Hilfe einer 40 bis 50proz. Glycerinlösung die wirksame Substanz aus den Tuberkelbazillen zu erhalten. So gewonnene Flüssigkeiten sind es gewesen, mit denen ich die weiteren Versuche an Tieren und schließlich am Menschen gemacht habe und welche zur Wiederholung der Versuche an andere Ärzte abgegeben sind.

Das Mittel, mit welchem das neue Heilverfahren gegen Tuberkulose ausgeübt wird, ist also ein Glycerinextrakt aus den Reinkulturen der Tuberkelbazillen.

In das einfache Extrakt gehen aus den Tuberkelbazillen natürlich neben der wirksamen Substanz auch alle übrigen in 50% Glycerin löslichen Stoffe über, und es finden sich deswegen darin eine gewisse Menge von Mineralsalzen, färbende Substanzen und andere unbekannte Extraktivstoffe. Einige dieser Stoffe lassen sich ziemlich leicht daraus entfernen. Die wirksame Substanz ist nämlich unlöslich in absolutem Alkohol und kann durch denselben, allerdings nicht rein, sondern immer noch in Verbindung mit anderen ebenfalls in Alkohol unlöslichen Extraktivstoffen ausgefällt werden. Auch die Farbstoffe lassen sich beseitigen, so daß es möglich ist, aus dem Extrakt eine farblose trockene Substanz zu erhalten, welche das wirksame Prinzip in viel konzentrierterer Form enthält, als die ursprüngliche Glycerinlösung. Für die Anwendung in der Praxis bietet diese Reinigung des Glycerinextraktes indessen keinen Vorteil, weil die so entfernten Stoffe für den menschlichen Organismus indifferent sind und also der Reinigungsprozeß das Mittel nur unnötigerweise verteuern würde.

Über die Konstitution der wirksamen Substanz lassen sich vorläufig nur Vermutungen aussprechen. Dieselbe scheint mir ein Derivat von Eiweißkörpern zu sein und diesen nahe zu stehen, gehört aber nicht zur Gruppe der sogenannten Toxalbumine, da sie hohe Temperaturen erträgt und im Dialysator leicht und schnell durch die Membran geht. Das im Extrakt vorhandene Quantum der Substanz ist allem Anscheine nach ein sehr geringes; ich schätze es auf Bruchteile eines Prozents. Wir würden es, wenn meine Voraussetzung richtig ist, also mit einem Stoffe zu tun haben, dessen Wirksamkeit auf tuberkulös erkrankte Organismen weit über das hinausgeht, was uns von den am stärksten wirkenden Arzneistoffen bekannt ist.

Über die Art und Weise, wie wir uns die spezifische Wirkung des Mittels auf das tuberkulöse Gewebe vorzustellen haben, lassen sich selbstverständlich verschiedene Hypothesen aufstellen. Ich stelle mir, ohne behaupten zu wollen, daß meine Ansicht die beste Erklärung abgibt, den Vorgang folgendermaßen vor. Die Tuberkelbazillen produzieren bei ihrem Wachstum in den lebenden Geweben ebenso wie in den künstlichen Kulturen gewisse Stoffe, welche die lebenden Elemente ihrer Umgebung, die Zellen, in verschiedener Weise und zwar nachteilig beeinflussen. Darunter befindet sich ein Stoff, welcher in einer gewissen Konzentration lebendes Protoplasma tötet und so verändert, daß es in den von Weigert als Koagulationsnekrose bezeichneten Zustand

übergeführt wird. In dem nekrotisch gewordenen Gewebe findet der Bazillus dann so ungünstige Ernährungsbedingungen, daß er nicht weiter zu wachsen vermag, unter Umständen selbst schließlich abstirbt. Auf diese Weise erkläre ich mir die auffallende Erscheinung, daß man in frisch tuberkulös erkrankten Organen, z. B. in der von grauen Knötchen durchsetzten Milz oder Leber eines Meerschweinchens, zahlreiche Bazillen findet, während letztere selten sind oder gar fehlen, wenn die kolossal vergrößerte Milz fast ganz aus weißlicher, im Zustande der Koagulationsnekrose befindlicher Substanz besteht, wie man es häufig beim natürlichen Tode tuberkulöser Meerschweinchen findet. Auf große Entfernung vermag der einzelne Bazillus deswegen auch nicht Nekrose zu bewirken; denn, sobald die Nekrose eine gewisse Ausdehnung erreicht hat, nimmt das Wachstum des Bazillus und damit die Produktion der nekrotisierenden Substanz ab, und es tritt so eine Art von gegenseitiger Kompensation ein, welche bewirkt, daß die Vegetation vereinzelter Bazillen eine so auffallend beschränkte bleibt, wie z. B. beim Lupus, in skrofulösen Drüsen usw. In solchem Falle erstreckt sich die Nekrose gewöhnlich nur über einen Teil einer Zelle, welche dann bei ihrem weiteren Wachstum die eigentümliche Form der Riesenzelle annimmt; ich folge also in dieser Auffassung der zuerst von Weigert gegebenen Erklärung von dem Zustandekommen der Riesenzellen.

Würde man nun künstlich in der Umgebung des Bazillus den Gehalt des Gewebes an nekrotisierender Substanz steigern, dann würde sich die Nekrose auf eine größere Entfernung ausdehnen, und es würden sich damit die Ernährungsverhältnisse für den Bazillus viel ungünstiger gestalten, als dies gewöhnlich der Fall ist. Teils würden alsdann die in größerem Umfange nekrotisch gewordenen Gewebe zerfallen, sich ablösen und, wo dies möglich ist, die eingeschlossenen Bazillen mit fortreißen und nach außen befördern; teils würden die Bazillen soweit in ihrer Vegetation gestört, daß es viel eher zu einem Absterben derselben kommt, als dies unter gewöhnlichen Verhältnissen geschieht.

Gerade in dem Hervorrufen solcher Veränderungen scheint mir nun die Wirkung des Mittels zu bestehen. Es enthält eine gewisse Menge der nekrotisierenden Substanz, von welcher eine entsprechend große Dosis auch beim Gesunden bestimmte Gewebs-elemente, vielleicht die weißen Blutkörperchen oder ihnen nahestehende Zellen schädigt und damit Fieber und den ganzen eigentümlichen Symptomenkomplex bewirkt. Beim Tuberkulösen genügt aber schon eine sehr viel geringere Menge, um an bestimmten Stellen, nämlich da, wo Tuberkelbazillen vegetieren und bereits ihre Umgebung mit demselben nekrotisierenden Stoff imprägniert haben, mehr oder weniger ausgedehnte Nekrose von Zellen nebst den damit verbundenen Folgeerscheinungen für den Gesamtorganismus zu veranlassen. Auf solche Weise läßt sich, wenigstens vorläufig, ungewollten der spezifische Einfluß, welchen das Mittel in ganz bestimmten Dosen auf tuberkulöses Gewebe ausübt, ferner die Möglichkeit, mit diesen Dosen so auffallend schnell zu steigen, und die unter nur einigermaßen günstigen Verhältnissen unverkennbar vorhandene Heilwirkung des Mittels erklären.

---