Weitere Mittheilungen über die mit dem Koch'schen Heilmittel gewonnenen Erfahrungen.

XV. Zwei Fälle von mehrere Wochen lang andauernder Allgemeinreaction bei Leprösen nach einmaliger Einspritzung von 0,8 mg Tuberkulin, nebst Bemerkungen über die Wirkungen des Tuberkulins.

Von Prof. N. Kalindero und Prof. V. Babes zu Bukarest.

In unserer vorläufigen Mittheilung (Societatea de medicina Bukarest 1890, Dec. 1; Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 3) betonten wir die Eigenthümlichkeit des Verhaltens der Leprösen gegenüber dem Koch'schen Mittel. Obwohl die zu beschreibenden Fälle im wesentlichen in den Rahmen der von uns aufgestellten Merkmale passen, illustriren dieselben doch in anschaulicher Weise die ungemeine und kaum erklärliche Empfindlichkeit vieler Leprösen dem Mittel gegenüber, sowie die Eigenthümlichkeit der Reaction bei dieser Krankheit und mahnen uns zur äussersten Vorsicht im Gebrauche des Tuberkulins bei Leprösen.

Schon als wir am 28. November einen an trophoneurotischer Lepra leidenden Mann mit maculösen und pemphigoiden Eruptionen, Geschwüren, symmetrischen Anästhesien, sowie ausserordentlicher dermatographischer Empfindlichkeit mit 1 mg des Mittels impften, fiel uns die ungemein heftige und langdauernde Reaction, welche dieser Impfung folgte, auf. Schon 3 Stunden nach der Impfung stieg die Temperatur auf $39,1^{\circ}$, erreichte nach 2 Stunden $39,4^{\circ}$, blieb zwei Stunden auf dieser Höhe, um dann während 12 Stunden allmählich auf $37,8^{\circ}$ zu sinken, worauf aber nächsten Tages, genau 24 Stunden nach der ersten Acme der Reaction, die Temperatur wieder $39,4^{\circ}$

Von nicht leprösen Eltern stammend, hatte das Mädchen einen leprösen Bruder, welcher nach 15jährigem Leiden erlag. Die Krankheit des Mädchens hatte im Jahre 1887 mit Knötchenbildung an der linken Hand begonnen. Zur Zeit besteht Knotenlepra mit ungewöhnlich grossen Lepromen bis 2 cm Durchmesser besonders an der Nase, dem Kinn, den Wangen und den Ohrfläppchen. Im übrigen ist das ganze Gesicht leprös infiltrirt und sind die Augenbrauen ausgefallen. An Händen und Füssen bestehen schlaflle Infiltration und wenige diffuse Leprome. Ausserdem finden sich lepröse Infiltration und Geschwüre an Gaumen und Rachen. Manche grössere Leprome sind mit oberflächlichen Krusten bedeckt, die Haut der vorderen Tibialgegend ist sehr verdickt und mit schuppenartig verdickter Hornschicht bedeckt. Der Allgemeinzustand und die inneren Organe lassen keinerlei Abweichungen erkennen, Blut und Harn sind normal, die Krusten und Geschwüre enthalten massenhaft Leprabacillen.

Am 30. December 1890 um 10 Uhr morgens wurde 0,8 mg des Mittels eingespritzt, erst nächsten Tages entstand (wie gewöhnlich bei Leprösen) Fieber, welches um 6 Uhr abends $38,4^{\circ}$ erreicht.

Nächsten Tages entsteht eine neue Temperaturerhöhung, welche bis $38,9$ reicht, des Nachts fällt die Temperatur und beträgt am dritten Tage um 12 Uhr $36,5$. Nun erhebt sich dieselbe schnell auf $39,6$, fällt des Nachts auf 38 , um sich am vierten Tage nach der Impfung auf 39° zu erheben. Am Morgen des fünften Tages verzeichnen wir wieder $39,6^{\circ}$, doch plötzlich

Maria Craciun.

erreichte, langsam abfiel, nächsten Tages wieder 24 Stunden nach der zweiten Temperaturerhöhung bis $39,4$ stieg, um nun während der Nacht $37,4^{\circ}$ zu erreichen. Nächsten Tages entstand eine Temperatursteigerung bis 39° , um nach geringer Steigerung auf $38,2^{\circ}$ am fünften Tage nunmehr einem normalen Verhalten Platz zu machen. — Das intermittirende Fieber, welches sich in diesem Falle an die Einspritzung anschloss, dauerte also über 5 Tage; während dieser Zeit waren Mattigkeit, Kopfweh, Appetitlosigkeit vorhanden. Während in den ersten zwei Tagen des Fiebers die leprösen Erscheinungen stationär blieben, begann mit dem dritten Fieberanfall bedeutende Röthung und Schwellung der Haut in der Umgebung der Geschwüre und der Pemphigusblasen an den Händen, welche Blasen hierauf abzutrocknen begannen und nach wenigen Tagen in von dünnen Krusten bedeckte geröthete Hautzellen umgewandelt erschienen. Wir hatten dieser Reaction deshalb keine grössere Bedeutung beigelegt, weil wir glaubten, die so rasch eintretende Reaction trotz der Abwesenheit von Fieber bei Beginn der Behandlung zum Theil auf die ausgebreitete bullöse Eruption zurückführen zu dürfen. (Siehe Temperaturcurve 1.)

Seitdem hatten wir aber 2 mal unter 11 Fällen Gelegenheit, und zwar in eclatanter Weise, zu erfahren, dass selbst nach einmaligen sehr kleinen Dosen (unter 1 mg) des Koch'schen Mittels äusserst heftige und langdauernde Wirkung entstehen kann, und dass 5 mal unter 11 Fällen auf Dosen unter 2 mg ähnlich heftige und langdauernde Reaction eintrat.

Eine überraschende Wirkung sahen wir bei einem 12jährigen Mädchen Maria Craciun eintreten, welches schon früher im Brancovanspital von uns genauer untersucht und behandelt war.

steigt die Temperatur auf $40,4^{\circ}$, fällt ganz wenig während der Nacht und erreicht nächsten Tages $40,6$, um am nächsten Morgen auf $38,2^{\circ}$ zu fallen, am achten Tage neuerdings Steigerung der Temperatur, welche auf nunmehr angewendete Antipyretica (Chinin, Antipyrin) auf $37,4^{\circ}$ fällt. Am neunten Tage erreicht die Temperatur wieder $40,2^{\circ}$, um des Nachts abzufallen. Das Fieber wiederholt sich noch 3 Tage nacheinander, um am 13. Tage einer bedeutenden Hypothermie bis $35,6^{\circ}$ Platz zu machen, welche am 14. Tage normalem Befinden Platz macht. (Siehe Temperaturcurve 2.) Zu gleicher Zeit mit dem Fieber entwickelte sich Frostgefühl, Schwäche, Glieder- und Kopfschmerz und Erbrechen. Mit der Steigerung des Fiebers entsteht ein somnolenter Zustand, welcher 8 Tage lang anhält und mit dem Höhepunkt des Fiebers sich zu Bewusstlosigkeit steigert.

Es handelt sich also um ein sehr hohes intermittirendes oder remittirendes Fieber, welches infolge der Einspritzung einer äusserst geringen Dose des Koch'schen Mittels entstand und trotz Zuhilfenahme einer energischen Behandlung 14 Tage lang dauerte.

Ebenso ausserordentlich war die während dieser Zeit beobachtete Localreaction.

Wie wir dies in unserer erwähnten Mittheilung für die Lepra betont hatten, trat auch hier die Localreaction nicht zugleich, sondern erst nach wiederholten Fieberanfällen auf. Nächsten Tages nach der Injection bemerkt man geringe Infiltration und Röthung der Injectionsstelle, welche nächsten Tages verschwand, erst 3 Tage nach der Injection entsteht Schüttelfrost, Kopfschmerz und allgemeine Schwäche. Jetzt erst beginnt das Gesicht sich schwach zu röthen. Am 5. Tage sind die Gesichtshaut und besonders die Leprome empfindlich und etwas geschwellt. Am 6. Tage sind die Leprome und die infiltrirten Stellen ungemein geschwellt und geröthet, sehr empfindlich, die Backen besonders stark geschwellen und gespannt, violett missfarbig

mit ziemlich grossen Phlyctänen bedeckt, welche klare Flüssigkeit enthalten. Am 7. Tage bei monstrosen Schwellung des ganzen Gesichtes, Ausbreitung und Verschmelzung der Blasen. Die violette Färbung der Backen ist etwas verblasst. Die Stirn ist ebenfalls geschwellt und geröthet, die Augenspalte ist durch die Schwellungen fast gänzlich geschlossen, ebenso die Nasen- und selbst die Mundöffnung, welche als kleine unförmliche, kraterförmige Vertiefungen imponiren. Zugleich erscheinen in der Umgebung der Nasenlöcher und des Mundes besonders auf der Höhe der Leprome ausgebreitete dicke Krusten, welche oberflächliche Substanzverluste bedecken. Am 8. Tage beginnt der mittlere Theil des Gesichtes abzuschwellen, die Blasen beginnen zu vertrocknen, die Krusten breiten sich aus, doch die Schwellung schreitet peripher auf die leprös infiltrirten Theile der Stirne, der Ohrmuscheln fort. Namentlich die letzteren nehmen monströse Dimensionen an, sind wulstig, prall, livid, die Ohrläppchen mit Krusten bedeckt. Am 9., 10., und 11. Tage bleiben die Schwellungen bestehen, um am 12. Tage auf dem Nacken in Form einiger umschriebenen rothen erhabenen Flecken überzugehen, während das Gesicht allmählich erblasst von reichlichen Krusten bedeckt ist. Am 14. Tage verschwinden auch die rothen Flecke in der Nackengegend,

jich braunen, etwas erhabenen Flecken bedeckt, unter welchen die Haut infiltrirt ist. Patient ist robust und arbeitsfähig, und im übrigen ohne nachweisbare Organveränderungen. Am Grunde der Gaumengeschwüre finden sich zahllose Leprabacillen. Temperatur, Harn und Blut sind normal.

Der Kranke bekam am 5. Februar eine Einspritzung von 0,8 mg des Koch'schen Tuberkulins. Schon nach 2 Stunden erreicht die Temperatur 39,2°, und der Kranke fällt ohnmächtig zusammen. Das Fieber hält 8 Stunden an, um nach 2 Stunden auf 37,8° zu sinken, steigt aber sogleich wieder fast plötzlich auf 39,8°, erhält sich mehrere Stunden auf dieser Höhe, um nächsten Tages früh auf 38,5° zu sinken. Nach 4 Stunden entsteht eine neue Steigerung bis auf 40°, welche am Morgen des nächsten (4.) Tages auf 38,4° sinkt. Am 5. Tage nach der Injection entsteht wieder Temperatursteigerung bis auf 39,4°, dann ein Abfall der Temperatur bis auf 36,8°, worauf von neuem Fieber einsetzt, welches am 6. Tage 39,2° erreicht, auf 38° fällt, am 7. Tage 39,8° erreicht, auf 38,2° sinkt, am 8., 9., 10. und 11. Tage des morgens nur wenig nachlässt und bis auf 39,8° steigt. Am 12. Tage morgens sinkt die Temperatur vorübergehend auf 37,5°, um von neuem auf 39,5° zu steigen. Nächsten Tages besteht geringer Fieberabfall, gefolgt von bedeutender Steigerung, und dieses remittirende Fieber setzt sich trotz energischer Antipyrese noch 8 Tage lang fort, indem 3 Wochen nach der Einspritzung die leprösen Infiltrationen von neuem bedeutend anschwellen, und die Temperatur 40° überschreitet. Während drei

und die lepröse Infiltration beginnt zu schwinden und die Krusten mit Hinterlassung narbiger Einziehungen abzufallen. Doch erst 14 Tage nach Ablauf der Allgemeinreaction erkennt man die bedeutende Abschwellung der leprös infiltrirten Antheile des Kopfes und Gesichtes, sowie die Reduction der Lepraknoten, besonders oben die Verblässung der vor der Behandlung strotzenden, bläulichrothen, injicirten Knoten. Die leprösen Infiltrationen der Extremitäten hatten nur wenig Antheil an den beschriebenen Veränderungen.

Man sieht, dass hier die Reaction unverkennbare Aehnlichkeit mit einem bullösen Erysipel aufweist, wie wir ähnliches schon in unserer vorläufigen Mittheilung erwähnt hatten. Doch weicht der Typus und Verlauf sowohl der Allgemeinreaction als auch der Localreaction, welche an die lepröse Infiltration gebunden ist, wesentlich von jenem des Rothlaufes ab, und werden demgemäss in den veränderten Stellen keine Streptococcen gefunden. Die Infiltration war auf ihrem Höhepunkt von polynucleären Leucocyten durchwuchert, während die Leprabacillen ihre gewöhnlichen Fundorte innehatten. Nur hier und da fanden sich freie oder in Leucocyten eingeschlossene Bacillen, namentlich im Inhalte der Blasen. Es handelt sich also um eine wahre Reaction, welche alle Charaktere der leprösen aufweist, aber über alle Maassen heftig und langdauernd war. Meines Wissens ist bisher kein Fall selbst von Tuberculose bekannt, bei welchem nach einmaliger Einspritzung einer Dosis unter einem Milligramm eine derartig mächtige und langdauernde lebensgefährliche Reaction ausgelöst worden wäre wie hier. Es ist kaum nöthig zu wiederholen, dass in diesem Falle bei sorgfältigster Untersuchung keine Spur von Tuberculose entdeckt werden konnte.

Ein dritter derartiger Fall betrifft einen kräftigen 46jährigen Landmann Stanciu Maria. Derselbe ist hereditär nicht belastet und war wissentlich nicht im Contact mit Leprösen; fühlte seit dem Jahre 1884 Schmerzen in den unteren Extremitäten. Im Jahre 1886 erschienen Geschwüre an der Gaumenschleimhaut, worauf langsam Knoten an den Lippen und im Gesichte auftraten.

Bei seiner Aufnahme ist das Gesicht diffus infiltrirt, bräunlich röthlich, mit drusiger oder tief gefurchter Oberfläche. Die Nasenflügel und die Oberlippe sind, obwohl bedeutend infiltrirt und mit diffus Knoten bedeckt, narbig contrahirt, die oberen Schneidezähne und das atrophische Zahnfleisch derselben sind infolge dessen blossgelegt. Im Pharynx, am Gaumen sowie an der Laryngealschleimhaut bestehen multiple Infiltrationen, wodurch die Stimme gänzlich klanglos geworden ist. Der Körper ist mit zahllosen röth-

Wochen hatte sich also das Fieber täglich wiederholt und hatte in den letzten Tagen überhaupt nicht mehr ausgesetzt. (Siehe Curve 3.) Erst 30 Tage nach der Einspritzung kehrt die Temperatur zum Normalzustand zurück.

Zu gleicher Zeit mit dem Fieber bestehen ganz bedeutende Schwäche, Ohnmachtsanfälle, Appetitlosigkeit und Erbrechen, Kopf und Gliederschmerzen.

Erst am 3. Tage nach der Einspritzung entsteht bedeutendere Röthung, Schwellung und Empfindlichkeit der leprösen Infiltration des Gesichtes, besonders der Nase und der Lippen, welche im Verlaufe der Allgemeinreaction zunimmt. Die am meisten infiltrirten Stellen bedecken sich zugleich mit oberflächlichen Krusten. Die Aphonie erreicht zugleich den höchsten Grad, so dass der Patient sich nicht mehr zu verständigen vermag, ohne dass aber Athembeschwerden eintreten. — Von nun an bleibt während der Dauer des Fiebers die Nase stark geröthet, während die Aphonie etwas nachlässt. — Am 12. Tage des Fiebers entsteht rothlaufähnliche Anschwellung der leprös infiltrirten Stellen, welche am 24. Tage allmählich schwindet. Streptococcen konnten in der Tiefe der afficirten Stellen nicht entdeckt werden.

Wenn wir diese Fälle, in welchen wochenlange Allgemeinreaction durch eine minimale Dose von Tuberkulin (0,8 mg) ausgelöst wurde, und welche wir noch um 2 Fälle vermehren könnten, wo ähnliche langdauernde Reaction mit besorgniss-erregenden Zufällen nach Dosen von 1,5 mg eingetreten waren, betrachten, bekommen wir zunächst den Eindruck, dass viele Lepröse (5 unter 11) auf sehr geringe Dosen des Tuberkulins noch viel heftiger reagiren als Tuberculöse, und dass die Allgemeinreaction in diesen Fällen einen sehr bedenklichen Charakter annimmt. Wir wissen nicht, ob in den 2 beschriebenen Fällen das Fieber überhaupt so bald nachgelassen hätte, wenn wir nicht angesichts der Erschöpfung des Kranken energische Antipyrese eingeleitet hätten. Es kann also keine Rede von einer geringeren Allgemeinreaction bei Lepra als bei Tuberculose, sein und ebenso wenig kann man die Empfindlichkeit dem Mittel gegenüber auf den herabgekommenen Zustand der Kranken zurückführen, da dieselben im Gegentheil in der Regel bei Beginn der Behandlung kräftig und arbeitsfähig sind, überhaupt fast immer einen viel besseren Allgemeinzustand darbieten als Tuberculöse. Besonders empfindlich sind auch hier jugendliche Individuen, und zwar gewöhnlich empfindlicher als jugendliche tuberculöse Individuen.

Es wirft sich nun die Frage auf, was die ungemein prolongirte

staunenswerthe Empfindlichkeit so ungemein minimalen Dosen gegenüber bedeutet. Wenn man bedenkt, dass das Koch'sche Mittel eine Lösung ist, welche nur wenig feste Substanz enthält, und dass diese nur zum geringen Theil aus wirksamen Stoffen besteht, so gelangt man zu Dosen von Tausendstel von Milligrammen, welche die Reaction bedingt hatten. Unter den wirksamen Stoffen, welche nach den in unserem Institute angestellten Untersuchungen Enzyme, zum Theil auch als Albumosen aufgefasste Substanzen sind, giebt es, wie wir leicht nachweisen konnten, mehrere fiebererzeugende. Wir haben dem Koch'schen Mittel ganz ähnlich wirkende und auch äusserlich ähnliche Stoffe aus Glycerin-Bouillon-Reinculturen der Hühnertuberculose gewonnen (einer von uns [Babes] hat die Beschreibung der Substanz und der Wirkung derselben schon vor Publication der Zusammensetzung des Koch'schen Mittels in der Académie de médecine niedergelegt), welche in äusserst kleinen Mengen bei Thieren Fieber erzeugen und zum Theil dialysirbar sind, theils aber allem Anschein nach durch die thierische Membran zurückgehalten werden.¹⁾ Ähnliche für Thiere noch in viel kleineren Dosen fiebererzeugende Substanzen konnten vom Chemiker unseres Instituts Dr. A. Babes aus Rotzreinculturen und aus dem Centralnervensystem bei Hundswuth ausgezogen werden.

Alle diese Substanzen sind offenbar solche, welche in minimaler Menge im Organismus eine fortwährende oder eine intermittirende, periodische Umsetzung von Fieber erzeugenden Substanzen einleiten. Bei allen diesen Substanzen konnten wir einmaliges, intermittirendes oder aber remittirendes Fieber erzeugen. Hierbei war die Menge des angewendeten Mittels, der Gesundheitszustand und die Art des Versuchsthiers maassgebend.

In unserem Falle handelt es sich um zwei verschiedene, doch ähnliche Krankheiten, bei deren einer in der Regel auf kleine Dosen eine einmalige, kurz andauernde Temperatursteigerung erfolgt, während bei der anderen, welche nicht durch den Bacillus erzeugt ist, aus welcher die wirksame Substanz gewonnen ist, oft ein lange dauerndes, intermittirendes oder remittirendes Fieber entsteht.

Oft sind, wie wir gesehen haben, die Individuen hier dem Mittel gegenüber viel empfänglicher als jene, welche die Bacillen beherbergen, aus welcher die Substanz gewonnen wurde.

Der intermittirende Typus des Fiebers selbst hat offenbar manche Analogie mit hektischem Fieber der Tuberculösen, und auch bei Leprösen beobachtet man manchmal ähnliches Fieber, obwohl hier häufiger continuirliches Wundfieber infolge von Infection von den Wunden aus, von Abscessen, Phlegmone und Erysipel vorkommt.

Es ist vielleicht nicht überflüssig zu bemerken, dass gewöhnlich solche Lepröse, welche auch sonst Neigung zu Entzündung zeigen, gegen das Mittel besonders empfindlich zu sein pflegen.

Wir müssen immerhin annehmen, dass die Allgemeinwirkung des Tuberkulins in minimalen Dosen nicht streng specifisch ist, sondern seine Wirksamkeit auf eine Gruppe von Krankheiten ausdehnt, welche durch Bakterien verursacht werden, die auch sonst ähnlich sind, und dass die Wirksamkeit des Mittels oft bei verwandten Krankheiten noch grösser sein kann als bei Tuberculose, was darauf hinweist, dass nicht die Bakterien als solche und auch nicht deren specifische Stoffwechselproducte die alleinige Ursache der Allgemeinreaction sind, da in diesem Falle doch vorausgesetzt werden könnte, dass das specifische Enzym bei Tuberculose am wirksamsten sein soll. Wir sehen, dass, während die Krankheitsproducte des Tuberkelbacillus, also die tuberculösen Localerkrankungen sich dem Tuberkulin gegenüber specifisch empfindlich verhalten, die Allgemeinwirkung von weniger specifischen Eigenschaften der Bakterien bedingt ist.

Die Leprabacillen sind demnach offenbar unter Umständen imstande, den Organismus für die Allgemeinwirkung des Tuberkulins

¹⁾ In Bezug der Dialysirbarkeit müssen wir vor Augen halten, dass hauptsächlich der Salzgehalt für dieselbe massgebend ist, und dass es sich sonst wohl nur um eine grössere oder geringere Durchlässigkeit handelt.

empfindlicher zu gestalten als die Tuberkelbacillen selbst. Wir sind nicht imstande, die Ursache dieses Verhaltens zu bestimmen, glauben aber doch annehmen zu dürfen, dass die Allgemeinwirkung mit der Vermehrung von schon im normalen Körper vorhandenen, durch Enzyme continuirlich zersetzungsfähigen Substanzen zusammenhängt, nachdem auch der gesunde Organismus auf grössere Dosen des Mittels mit Fieber reagirt. Diese Substanzen vermehren sich offenbar durch die Wirkung der pathogenen Bakterien und sind je nach den verschiedenen Bakterien verschieden. Lepra und Tuberkelbacillen scheinen aber ähnlich wie andere langsam wirkende Bakterien ein und dieselben oder ähnliche derartige Substanzen zu bilden, welche eben durch das Tuberkelenzym zu fiebererzeugenden Umsetzungen veranlasst werden.

Die stärkere und lange dauernde intermittirende Wirkung des Tuberkulins bei Lepra liesse sich vielleicht mit der Eigenthümlichkeit des Leprabacillus, sich in ungeheuren Mengen anzuhäufen und sich in anscheinend normalen Organen zu verbreiten (Babes), vielleicht auch mit dessen Vorliebe für das Nervensystem in Zusammenhang bringen. — Einer von uns (Babes) hat im Verein mit A. Babes nachgewiesen, dass die ähnlich eingedickte Lösung aus Rotzreinculturen für Thiere noch in viel kleineren Dosen als das Tuberkulin fiebererzeugend wirkt und für Pferde, welche an Rotz erkrankt sind schon in minimalen Dosen tödtlich ist, während dieselbe auf gesunde oder tuberculös erkrankte Thiere weniger heftig wirkt. Es handelt sich hier also offenbar auch um eine gewisse Specificität, welche aber weniger eng und scharf umschrieben ist, als jene der Localwirkung. Wir sind natürlich noch weit entfernt bestimmen zu können, ob ein und derselbe Körper die Localwirkung und die Allgemeinwirkung bedingt, nachdem aber 1) mehrere dialysirbare und allem Anscheine nach auch nicht dialysirbare Substanzen aus Culturen fieberhafte Allgemeinerscheinungen erzeugen, 2) die die locale Heilwirkung bei Tuberculose bewirkende Substanz dialysirbar ist, 3) die Allgemeinwirkung des Tuberkulins viel weniger specifisch ist, als die Localerscheinungen auslösende, 4) nachdem das Koch'sche Mittel nur bei Tuberculose typische und primäre Localerscheinungen erzeugt, während dasselbe bei Lepra oft heftigere und länger dauernde Allgemeinerscheinungen auslöst als bei Tuberculose, erscheint es uns nicht zu gewagt, der Vermuthung Raum zu geben, dass das Koch'sche Mittel nicht einheitlich wirkt, sondern dass in demselben zunächst ganz specifisch wirksame Substanzen enthalten sind, welche die Localreaction veranlassen, und andere weniger specifische, welche die Allgemeinreaction bedingen.

Nachdem unzweifelhaft eben die Allgemeinreaction bedenkliche Complicationen herbeiführen kann, und eine Vermeidung derselben nach unseren Erfahrungen¹⁾ die therapeutische Wirksamkeit des Tuberkulins nicht beeinträchtigt, gewinnt diese Möglichkeit praktische Wichtigkeit. Wir haben gesehen, dass die Rotzkrankheit der Pferde unter dem Einflusse fiebererzeugender ähnlicher Producte aus Rotzreinculturen schnell zum Tode führen kann, und bemerken auch bei Tuberculose, dass verhältnissmässig grössere Dosen von Tuberkulin bedenkliche Recrudescenz des tuberculösen Processes verursachen können. Die locale Wirkung kommt bei Tuberculose zweifellos schon in äusserst geringen Dosen zur Wirkung, so dass durch sehr vorsichtige Dosirung die schädliche heftige Allgemeinwirkung umgangen werden kann. Immerhin wäre es viel vortheilhafter, wenn wir — vorausgesetzt, dass es sich um verschiedene Substanzen handelt — mit der reinen, Localwirkung erzeugenden Substanz arbeiten könnten.

In unserem Institute sind nun Versuche im Gange, eine bloss local wirkende Substanz von jener zu trennen, welche fieberhafte Allgemeinerscheinungen verursacht. Dass es solche Mittel giebt, ist ja bekannt, und sind solche erst neuerdings durch Liebreich praktisch verworther worden. Wenn man aber bedenkt, welche undenkbar geringen Dosen einer derartigen Substanz, welche aus Tu-

¹⁾ Bericht über die Wirkung des Koch'schen Mittels in 46 Fällen von Lepra und Tuberculose (Bulletin sanitair Februar 1891).

berkelbacillencultur gewonnen würde, wirksam wären, und wenn man erwägt, dass denn doch die Localwirkung des Tuberkulins specifischer ist, als die irgend einer anderen Substanz, so gewinnen Versuche in der angegebenen Richtung hohe Wichtigkeit.