Die Spezifität der Tuberkulinreaktion.

Vergleichende Untersuchungen mit Tuberkulin und Eiweißkörpern an experimentellem und klinischem Material.

Von

Dr. Erich Hagemann.

(Aus der Medizinischen Klinik Kiel [Direktor: Prof. Dr. A. Schittenhelm].)

Eingegangen am 2. Juni 1922.

Eine Arbeit über die Spezifität des Tuberkulins wird zweckmäßig mit einer kurzen Definition des Begriffs beginnen müssen, so überflüssig dies bei einer so allgemein bekannten und gebrauchten Vorstellung anmuten mag. Ein Überblick aber über die seit 3 Jahrzehnten entstandene Literatur dieser Frage rechtfertigt dieses Vorgehen; scheint doch gleichsinnig mit der Häufigkeit der Anwendung eines solchen Begriffs seine Anschaulichkeit zu verblassen.

Unter spezifischer Wirkung des Tuberkulins verstehen wir zunächst, daß sie sich allein auf den tuberkulösen Organismus beschränkt und den gesunden unbeeinflusst läßt. Letzteres wird heute fast allgemein zugegeben (bewiesen durch Untersuchungen an sicher tuberkulosefreien Individuen. *Engel* und *Bauer*, *Ruppel* u. a.).

Ferner muß gefordert werden, daß das Tuberkulin in einzigartiger Weise imstande ist, im tuberkulösen Herd wie im Gesamtorganismus des Kranken charakteristische Veränderungen hervorzurufen, die auf Grund einer spezifischen Überempfindlichkeit (Allergie) auftreten.

Wäre irgendein anderer Stoff, ein Eiweißkörper z. B., imstande, „Tuberkulinreaktionen“ in *gleicher* Weise auszulösen, dürften wir den Ausdruck der Spezifität auf das Tuberkulin allerdings nicht mehr anwenden.

Seit den ersten Beobachtungen über die Wirkungen des Tuberkulins auf den tuberkulösen Organismus, insbesondere den tuberkulösen Herd, sind auch Zweifel über ihre Spezifität laut geworden. Auf dem X. Kongreß für innere Medizin (1891) betonte *Ziegler*, daß die Prozesse, die sich in der Umgebung des Tuberkels infolge der *Kochs*chen Injektionen abspielen, keine Vorgänge sind, die etwas ganz Besonderes darbieten, und im Verlaufe der durch Tuberkulin nicht beeinflussten Tuberkulose fehlen. Die Entzündungsprozesse, die auch sonst in der Umgebung des Tuberkels vorhanden sind, werden durch die Injektion gesteigert, bzw. sie treten in ganz akuter und vielleicht intensiverer Weise auf als unter gewöhnlichen Verhältnissen. Wie bei unbeeinflusstem Ver-

lauf kann dieser Vorgang in Richtung der Heilung oder Verschlimmerung ausfallen, aber rascher und energischer.

Damit wird also die Tuberkuliureaktion als Reizerscheinung in den Rahmen natürlicher Krankheitsvorgänge eingeordnet -- eine Vorstellung, die uns heute ganz zu eigen ist; mögen auch die reaktiven Prozesse, die sich dabei abspielen, im einzelnen der Gegenstand der mannigfachsten Kontroverse gewesen sein. Heute nähern wir uns mit der Auffassung des Tuberkulins als Reizstoff, wie sie am prägnantesten wohl durch *Selter* vertreten wird, fast vollkommen jener vor 30 Jahren ausgesprochenen Vorstellung.

Diese Fähigkeit des Tuberkulins, Reaktionen zu erzeugen, beruht nach fast allgemein gültiger Anschauung auf der spezifischen Überempfindlichkeit, der Allergie v. *Pirquet's*, des tuberkulösen Herdes wie aller scheinbar unbeteiligten Körperzellen, einer biologischen Umstimmung mit fein abgestimmter Reaktion auf adäquate Reize. Andere Stoffe können außerhalb des Herdes im tuberkulösen Organismus diese charakteristischen Reaktionen, z. B. in der Haut, nicht erzeugen (*Bessau, Sons* und *v. Mikulicz-Radecki*). Es ist bewiesen, daß Tuberkulininjektionen histologisch ein andres Bild machen als Cutanreaktionen anderer Stoffe (*Klingmüller, Zieler, Doutrelepont*), durch Neuinjektionen (auch von Eiweißkörpern) oder Veränderungen im Krankheitsverlauf zum Aufblühen gebracht werden können, was bei klinisch ähnlichen Intracutanquaddeln von Proteinkörpern nicht der Fall ist (*v. Hayek, Bessau, eigene Beobachtungen*). Weniger eindeutig stellt sich der Ablauf von Reaktionen im tuberkulösen Gewebe dar. Es scheint möglich, mit „unspezifischen“ Reizen der verschiedensten Art, vor allem mit Proteinen verschiedener Herkunft gleiche oder ähnliche Anfuchungen des Entzündungsprozesses wie mit Tuberkulin zu erzielen (Albumosentheorie von *Kühne, Buchner, Matthes, Krehl*; Proteinkörpertherapie bei Tuberkulose nach *R. Schmidt, Kraus, Kaznelson, A. Mayer* u. a.). Die Autoren glaubten daher, die Spezifität der Tuberkuline ablehnen zu dürfen. Der Vorgang ist zu komplex, als daß man heute eindeutig entscheiden könnte, ob es sich bei der Tuberkulinreaktion um ein Spiel von Antigen und Antikörpern handelt (*Wassermann und Bruck*) oder wenigstens zum Teil -- ob um eine reine Form der Anaphylaxie (*Krehl*) oder um die Wirkung eines Reizstoffes, der weder mit Antikörpern noch mit Anaphylaxie etwas zu tun hat, sondern als Katalysator zu betrachten ist (*Selter*).

Es ist daher sehr wohl möglich, daß Reaktionen im tuberkulösen Gewebe qualitativ gleichartig ablaufen, ohne Rücksicht auf ihre kausale Genese. Die Vorstellung der Autotuberkulinisation v. *Hayeks* spricht vielleicht dafür. Es ist kaum anzunehmen, daß die Aktivierung eines Prozesses z. B. durch Masern oder Grippe ihrem Wesen nach von einem Tuberkulinschaden verschieden sei.

Wenn Gegner der Spezifität sie aus diesem Grunde ablehnen, wird man ihnen heute bei dem wenig befriedigenden Stand unserer Kenntnisse über den eigentlichen Charakter des Tuberkulins wenig widersprechen können. Aber selbst wenn sich jemand auf den Standpunkt einer rein anaphylaktischen Erklärung stellte, müßte man doch auch für das T.B.-Protein die auf diesem Gebiet gültigen Gesetze der strengen Spezifität gelten lassen. Verwandtschafts- und Gruppenreaktionen lassen sich im Gebiet der ganzen Immunitätslehre aufweisen. Die Entscheidung wird gefällt durch die Dosen-

menge, die zur Auslösung der Reaktion genügt. Ein krankes Organ, in dem sich chronische Entzündungsprozesse abspielen, ist empfindlicher als gesundes Gewebe; es spricht auf viele Reize an. Daß es gegen einen besonderen Stoff stets besonders *überempfindlich* sei, macht die Beziehungen aus, die wir mit Spezifität bezeichnen.

In diesem Sinne darf das Tuberkulin als Stoff mit spezifischer Wirkung angesprochen werden. Es wirkt in kleinsten Dosen auf den tuberkulösen Organismus (z. B. MTbR.), in größten auf einen nicht infizierten nicht anders als Eiweißkörper in entsprechender Menge. Schon *Matthes* betonte die auffallende Potenz kleinster Tuberkulindosen und erklärte sie durch ein besonders giftiges Pepton. *Selter* sah beim Pepton bei intracutaner Einverleibung erst bei Mengen von 1 mg Substanz eine deutliche Reaktion, bei TB bei 0,01 mg und darunter. Verfügen wir über einen derart wirksamen Stoff und wollen wir eine Reiztherapie in der Klinik der Tuberkulose anwenden, so scheint er von vornherein anderen, nicht so fein abgestimmten Reizstoffen überlegen — falls es uns nicht gerade auf eine allgemeine unspezifische Leistungssteigerung ankommt (wie sie den Proteinkörpern seit *Weichardt* zugeschrieben wird), unter möglicher Umgehung der direkten Wirkung auf den Herd. Ob wir nun mit den Proteinkörpern die Möglichkeit in der Hand haben, empfindliche Herde stets schonend und milde zu beeinflussen oder ob ihre Wirkungsweise gelegentlich unberechenbar sein kann, bedarf jedenfalls eingehender Prüfung, da uns genügend brauchbare Tuberkuline verschiedener Reizstärke vorliegen.

Es muß daher Widerspruch hervorrufen, wenn *R. Schmidt* seine Proteinkörpertherapie der Tuberkulose inauguriert mit den Worten: „Was die Tuberkulintherapie leistet, scheint die Milchtherapie auch zu leisten“. Der vorjährige Tuberkulosekongreß in Elster zeigte, wie übereinstimmend unsere namhaftesten Tuberkuloseforscher auf dem Boden der Spezifität stehen; die Frage ist, abgesehen von einer Diskussionsbemerkung *Mayers* kaum ventiliert worden. Und wenn zwar die einst hochgestimmten Erwartungen, die sich an das Tuberkulin als immunisierendes Mittel knüpften, eine Ernüchterung erfahren haben, so scheinen die Ansichten über seine therapeutische Verwertbarkeit heute doch durchaus gleichmäßig gesicherte zu sein. *Neufeld*, *Uhlenhuth* u. a. vertraten die Überzeugung, daß die spezifische Therapie die im Körper vorhandenen Heilkräfte wirksam unterstützen kann. Einstweilen scheint wenig Neigung, zugunsten der Proteinkörpertherapie in diesem ausschließlichen Sinne *Schmidts* und seiner Mitarbeiter das Feld zu räumen. Die Erfahrungen sind noch nicht ausreichend. Im vorigen Jahr berichtete *Weicksel* über unspezifisch behandelte Tuberkulosefälle und stellte die Tuberkulin-

therapie über die unspezifischen, die er zu gefährlich fand. Caseosan soll danach leicht zu stark reizend wirken. *Klemperer* sah von Milchinjektionen keinen sicheren Nutzen und keinen Anlaß, sie an Stelle der spezifischen Therapie zu setzen.

Nachdem *Sons* und *v. Mikulicz-Radecki* an unserer Klinik die Frage der Spezifität der Tuberkuline im Vergleich ihrer Wirkungen mit der von Proteinkörpern auf den tuberkulösen Organismus experimentell in einer Reihe von Tierversuchen und unter Benutzung der Intracutanreaktion am Menschen studiert hatten, schien es aussichtsreich, dieselbe Frage noch in anderer Beziehung zu verfolgen.

Die Intracutaneurreaktion, immer noch ein wenig geklärtes und viel umstrittenes Gebiet im Bereich der immunbiologischen Zustandsänderungen, kann hier keinen vollbefriedigenden Aufschluß bringen. Bei der Frage nach der Wirkungsweise eines Reizstoffes (der Ausdruck sei als möglichst neutral und unverbindlich für das Tuberkulin wie für Proteine hier gebraucht) kommt es uns neben seiner Wirkung auf den tuberkulösen Gesamtorganismus vor allem auf die entzündlichen und hyperämischen Veränderungen an, die er im tuberkulösen Herd hervorruft, und ihre mittelbaren Folgen. Von diesem Herd ist ja jede Wirkung überhaupt erst abhängig. Neben einer Ergänzung der früheren Tierversuche soll der Zweck dieser Arbeit daher hauptsächlich sein, die Wirkung von Proteinkörpern auf Tuberkulose mit den bekannten Reaktionen auf subcutane Tuberkulineinverleibung zu vergleichen. Um bei diesem Vorgehen nach Möglichkeit Schädigungen zu vermeiden, wurden die Injektionen des Eiweißkörpers (durchweg Caseosan) in den Rahmen einer Alt-tuberkulintherapie eingefügt, so daß unter diesen Bedingungen vielleicht gleichzeitig ein Urteil über die Möglichkeiten einer Proteinkörpertherapie bei Tuberkulösen gewonnen werden konnte. Davon wird im 2. Teil der Arbeit die Rede sein.

I. Versuche an Meerschweinchen.

Als *Sons* unsere Klinik verließ, übernahm ich den Abschluß seiner Tierversuche und verfuhr zunächst ganz in seinem Sinne. Da der Proteingehalt der T.B. und der bekannten Tuberkuline den Grund für eine Identifizierung ihrer Reaktion mit jener der parenteral verabfolgten Proteinkörper bei chronischen Entzündungszuständen abgegeben hat, mußte jeder Vergleich ihrer Wirkungen von der Kenntnis ihres N-Gehalts ausgehen. Da die Konstanz dieses N-Gehalts weder bei Tuberkulinen noch bei den im Handel befindlichen Proteinkörpern eine gesicherte ist, überprüfte ich in einigen Kjeldahlbestimmungen, die hier wiedergegeben seien, die *Sonsschen* Zahlen (in Klammern):

Es sind enthalten in

1 ccm Alttuberkulin (Stammlösung)	32,26 mg N (11,9 mg, dagegen Perlsucht 32,34)
1 „ Aolan	7,07 „ N (3,37)
1 „ Caseosan	6,79 „ N (5,67)
1 „ Abijon	5,39 „ N (—)

Die Differenzen sind nicht unbeträchtlich; für Caseosan geringer als für das Alttuberkulin. Ich benutzte meine Werte, um den möglichen N-Gehalt des Tuberkulins eher zu hoch als zu niedrig anzusetzen (*v. Hayek* schätzt nach *Ruppel* 1 ccm AT auf 30 mg Proteinsubstanzen). Das Tuberkulin ist in seiner Wirkung auf empfindliche tuberkulöse Herde in kleinsten Dosen dem Proteinkörper so weit überlegen, daß man bei diesem Vergleich den N-Gehalt des Tuberkulins getrost etwas zu seinem Nachteil berechnen darf, und wäre es, wie hier, vielleicht um das Dreifache. Es verhalten sich danach in bezug auf N-Gehalt

$$\text{AT: Caseosan} = 4,7:1$$

$$(\text{ „ : Aolan} = 4,5:1)$$

oder eine bekannte Menge AT zur Errechnung des erforderlichen N-Gehalts x einer Caseosandosis

$$\text{AT: } x = 1:4,7.$$

Z. B.

$$0,3 \text{ ccm AT: } x \text{ Cas.} = 1:4,7$$

$$x \text{ „} = 1,41 \text{ ccm Caseosan}$$

oder

$$0,5 \text{ AT: } x \text{ „} = 1:4,7$$

$$\text{ „} = 1,35 \text{ ccm Caseosan.}$$

Am 21. VI. 21 wurden 28 Meerschweinchen mit $\frac{1}{3}$ Öse Tb. 9 hum. (Kultur vom 14. VI. 21 Reichs-Ges.-A.) infiziert, subcutan linke Kniekehle. Von diesen Tieren starben vorzeitig, ehe sie für Versuchszwecke benutzt werden konnten, 21 von Ende Juni bis Mitte Juli an Stallseuchen. Die vergleichenden Untersuchungen an den überlebenden Tieren hatten das folgende Ergebnis:

	Nr.	Datum der Injektion	Menge und Stoff intraperitoneal	Ergebnis
Infizierte Tiere	32	2. VIII. 21.	0,5 ccm Alttuberkulin (Stammlösung)	stirbt nach 8 Stunden
	45	„	0,3 ccm Alttuberkulin	„ „ 6 „
	39	„	2,5 „ Aolan	lebt bis Ende August
	42	„	3,0 „ Abijon	„ „ 31. „
	48	„	2,5 „ Caseosan	„ „ 25. „
Kontrolltiere	29	„	0,5 „ Alttuberkulin	überleben sämtlich bis Ende September
	28	„	0,3 „ „	
	55	„	2,5 „ Aolan	
	26	„	3,0 „ Abijon	
	27	„	2,5 „ Caseosan	

Am 24. VIII. 21 wurde der Versuch mit Tieren derselben Reihe wiederholt. Diesmal wurde 2 Tieren noch albumosefreies Tuberkulin injiziert, da *Sons* gefunden hatte, daß ein mit 0,5 cem AF. (ip) gespritztes Tier noch 31 Tage überlebte, und vermutete, das verwandte Tuberkulin könnte in seiner Wirkung unzuverlässig sein (*Moro*).

	Nr.	Datum der Injektion	Menge und Stoff intraperitoneal	Ergebnis
Infizierte Tiere	48 (ohne Nummer)	24.VIII.21	0,5 cem Alttuberkulin	stirbt nach 5 $\frac{1}{2}$ Std.
		"	0,3 " "	lebt (?)
	49	"	0,5 " albumosenfr. Tub.	stirbt nach 7 Std.
	37	"	0,3 " " "	" " 6 $\frac{1}{2}$ Std.
	42	"	3,0 Abijon	lebt bis 31. VIII.
	39	"	3,0 Caseosan	" " Ende August
Kontrolltiere	28	"	0,5 cem Alttuberkulin	überleben bis Ende September
	26	"	0,3 " "	
	27	"	0,5 " albumosenfr. Tub.	
	29	"	0,3 " " "	
	55	"	3,0 " Abijon	

Bei allen infizierten Tieren wurde autopsisch, makroskopisch und mikroskopisch Tuberkulose nachgewiesen. Die tuberkulösen Veränderungen waren durchweg von ziemlich gleicher Ausdehnung, bei den Anfang August gestorbenen Tieren natürlich wesentlich geringer. Neben den linkseitigen Leistendrüsen waren am stärksten die Milz, danach die Leber erkrankt, die später eingegangenen Tiere wiesen außerdem sämtlich ausgedehnte Knötchen in den Lungen auf. Über das Schicksal des Tieres „ohne Nummer“ ist mir leider nichts bekannt geworden. Der Todestag ist mir unbekannt geblieben, ebenso vermisste ich das Sektionsprotokoll. Der Ausfall ist daher nicht zu verwerten; möglicherweise handelte es sich überhaupt um ein Kontrolltier.

Das Ergebnis der beiden Versuche ist augenfällig. Es handelt sich bei den Proteinkörperinjektionen um die gleiche bis doppelte Stickstoffmenge, als sich aus dem Tuberkulin berechnen läßt; trotzdem überleben alle mit ihnen gespritzten Tiere. Ich halte dabei in dem 2. Versuch für die Tiere Nr. 42 und 39 die Dauer von einer Woche für ausreichend als Beweis; Ende August bestand die verhältnismäßig massige Infektion ($\frac{1}{3}$ Öse) über 2 Monate und mußte auch spontan zum Tode führen.

Am 14. XII. 21 wurden 10 Tiere mit $\frac{1}{6}$ Öse Tb. 1 (Stuttgart 17) hum. (Kultur vom 8. X. 21 Reichs-Ges.-Amt) in der gleichen Weise infiziert. Von diesen Tieren starben vorzeitig 7, durchweg an

Lobulärpneumonien, eins an Pleuraempyem (im Ausstrich-Eiter keine Tbc.-B.). Es standen also nur 3 Tiere zur Verfügung. Am 26. I. 22 erhielt Tier Nr. 6 um 12³⁰^h 0,5 ccm Altuberkulinstamm-lösung intraperitoneal. Es starb nach 5 Stunden. $\frac{1}{3}$ Stunde später wurden die Tiere Nr. 7 und Nr. 10, die zur gleichen Zeit (12³⁰^h) 3,0 ccm Caseosan bzw. 5 ccm sterilisierte Kuhmilch intraperitoneal bekommen hatten, durch Schlag auf den Hinterkopf getötet. Sie waren vorher vollkommen munter und gaben keinerlei Krankheitszeichen zu erkennen, als Nr. 6 sich längst in der Agone befand. Soweit wäre der Versuch als eine gleichartige Bestätigung der Vorversuche zu betrachten.

Zweck der Versuchsanordnung war nun außerdem, autoptisch und histologisch auf Veränderungen zu achten, die vielleicht als *Herdreaktionen* angesprochen werden könnten. Die Temperaturmessungen bei früheren Tierversuchen hatten uns keine eindeutigen Anhaltspunkte geben können, wann man die zeitliche Höhe einer Reaktion anzunehmen hat. Da die bisher mit Proteinkörpern gespritzten Tiere nie auf der Höhe einer Reaktion eingegangen waren, wurden Nr. 7 und 10 eben annähernd gleichzeitig mit dem Tod des AT.-Tiers getötet.

Die Sektionsbefunde der Tiere sind nun folgende:

Nr. 6: In der Bauchhöhle etwas sanguinolente Flüssigkeit. Leistendrüsen links kleinerbsengroß, verkäst. Därme und Magen stark gebläht, intensiv gerötet. Dieselbe intensive Rötung zeigen alle Abdominalorgane (Leber, Milz, Nieren, Nebennieren). Besonders die Milz fällt durch ihre Größe und ihren Blutreichtum auf. In Leber und Milz zahlreiche Knötchen, Lunge makroskopisch frei. Hilusdrüsen etwas geschwollen, nicht verkäst.

Nr. 7: Leistendrüsen kleinerbsengroß, verkäst. Retroperitonealdrüsen vergrößert, verkäst. In der freien Bauchhöhle in Spuren etwas trüb seröse Flüssigkeit. Därme wenig aufgetrieben, blaß. Leber zeigt nur spärliche Tuberkel. Milz zahlreiche große Knötchen. Milz im ganzen kleiner als bei Nr. 6, auch kein auffallender Blutreichtum. Lungen klein, blasse Partien mit dunkelroten wechselnd (aspiriertes Blut). Nieren und Nebennieren o. B., kleiner als bei Nr. 6.

Nr. 10: Leistendrüsen links bohnen groß, verkäst. Retroperitonealdrüsen vergrößert, verkäst. Im Abdomen mehrere Kubikzentimeter milchiger Flüssigkeit. Leber makroskopisch keine sicheren Knötchen. Milz sehr klein, deutliche Knötchen. Abdominalorgane im ganzen eher blaß als blutreich. Lungen wie bei Nr. 7.

Auch mikroskopisch fand sich in Schnitten von Hämatoxylin-Eosin-Färbung dieser auffallende Unterschied im Blutreichtum der tuberkulös erkrankten Organe bei den drei Tieren; eine starke Hyperämie in Umgebung der Herde von Tier Nr. 6. Vielleicht kann diese Hyperämie als Herdreaktion angesprochen werden; immerhin könnte der Blutverlust der getöteten Tiere eine Rolle spielen. Das genaue Studium derartiger Veränderungen müßte natürlich eine größere

Versuchsreihe umfassen und setzt pathologische Schulung voraus. Herr Dr. *Siegel* ging mir bei der histologischen Beurteilung der Präparate hilfreich zur Hand, wofür ihm an dieser Stelle gedankt sei.

II. Subcutane Alttuberkulin- und Caseosaninjektionen bei tuberkulösen Menschen.

Während diese Tierversuche, wie angenommen, in gleicher Weise ausfielen wie die von *Sons* und *v. Mikulicz* unternommenen und sie also weiter bestätigten, interessierte es mich vor allem, die Wirkung subcutan oder intramuskulär einverleibter Proteinkörper am tuberkulösen Menschen zu beobachten. Ist nach *Schmidt* das Tuberkulin in der Therapie Tuberkulöser entbehrlich? Lassen sich mit Eiweißstoffen unspezifischer Art (ich wählte hauptsächlich Caseosan) Herd- und Allgemeinreaktionen nach Art der Tuberkulinreaktionen erzielen, und welche Mengen sind dazu erforderlich? Es mußten die Injektionen vergleichsweise an demselben Patienten durchgeführt werden, da die Empfindlichkeit Tuberkulöser gegen spezifische wie unspezifische Reize eine durchaus individuelle ist und Kranke mit klinisch ganz gleichem Befund in dieser Beziehung weit verschieden reagieren. Andererseits ist aber auch an einem Individuum diese Empfindlichkeit keine konstante, sondern stetigen Verschiebungen, Entwicklungen nach der einen oder nach der anderen Seite unterworfen. Wer heute auf 1 mg AT z. B. reagiert, braucht es in 14 Tagen durchaus nicht mehr zu tun, und umgekehrt. So wird die nach dem N-Gehalt des Tuberkulins errechnete Caseosandosis nicht mehr die gleichen Verhältnisse antreffen, nachdem auf eine bestimmte Tuberkulingabe eine Reaktion erfolgte. Jede Reaktion muß das immunbiologische Zustandsbild verschieben, nach welcher Seite erkennen wir eigentlich erst aus der Antwort auf die nächste Injektion — sc. des *gleichen*, quantitativ und qualitativ genau bekannten Reizstoffes. Hier bleiben also 2 Unbekannte in der Rechnung (1. welche Caseosaumenge macht eine ähnliche Reaktion; 2. wie stark ist im Augenblick die Reaktionsempfindlichkeit des Herds?). Man wird die eine — nämlich die Frage der veränderten Reaktionsfähigkeit — notgedrungen vernachlässigen dürfen, wenn auf der andern Seite sich sinnfällige Unterschiede der Dosisgröße erweisen lassen. Es mußte also möglichst gezeigt werden, daß nicht nur eine Dosis Caseoson vom *gleichen* N-Gehalt wie die entsprechende AT-Gabe dort keine Reaktion macht, wo diese AT-Gabe eine auslöste, sondern auch die *doppelte, vielfache*, ja eventuell 100- oder 1000fache nicht.

Ich bin im allgemeinen so vorgegangen, daß ich in den Turnus einer ordnungsmäßigen Tuberkulintherapie dann eine Caseosaninjektion

einschob, wenn die letzte AT-Menge eine deutliche Reaktion gemacht hatte. Dabei kam die Stichreaktion weniger in Frage; neben der Herdreaktion mußte die Allgemeinreaktion die wichtigere Komponente dieser Reaktion bilden — die *Herdreaktion*, weil die Frage nach der Spezifität eines Reizstoffes hauptsächlich durch die Wirkung auf den besonderen Krankheitsherd entschieden wird; die *Allgemeinreaktion*, weil sie unter Umständen die objektivere sein kann. Unsere Fälle gehören durchweg zur Gruppe der tertiären Phthisen mit vorgeschrittenen Lungenprozessen. Die initialen Fälle lassen sich meistens nicht lange in der Klinik halten. Es sind also vorwiegend Patienten mit ausgedehnten Veränderungen, häufig mit Kavernenbildung, die ständig reichlich physikalisch nachweisbare Symptome aufweisen. Dabei hat die Zunahme von Rasselgeräuschen über Partien, wo schon vorher welche gehört wurden, nicht immer Beweiskräftiges und ist dem subjektiven Entscheid des Untersuchers mehr oder weniger unterworfen. Eine genaue, möglichst 4 malige tägliche Temperaturmessung bietet da häufig die bessere Handhabe für die Beurteilung der Reaktionen und die Leitung der Therapie.

Durch das Vorgehen der nachzeitigen Caseosaninjektion wird die Beurteilung der Wirksamkeit des Caseosans wahrscheinlich oft etwas zugunsten einer stärkeren Wirkung verschoben. Nach allgemeingültigen Anschauungen sind grob merkbare Tuberkulinreaktionen (deutliche Herd-, starke Allgemeinreaktion) nicht die besten, sondern stehen an der Grenze des Tuberkulinschadens. Bei einigen der im folgenden beschriebenen Reaktionen wird man zweifellos den Eindruck eines Schadens, d. h. einer Steigerung der Empfindlichkeit des Herdes mit Neigung zur Propagation gewinnen. Der dann einsetzende Reiz wird also häufig nur ein kleinerer zu sein brauchen, um ähnliche Effekte zu erzielen. (Selbstverständlich ist bei mittleren Reaktionen ebensooft das Umgekehrte, die Resistenzsteigerung möglich. Sonst müßten wir ja immer in der Dosierung nach einer Reaktion heruntergehen.)

Da mir die Wirkung des Caseosans auf Lungenherde durchaus unbekannt war, mußte die vertraute AT-Therapie als Maßstab dienen. Im Anfang wurden ganz kleine Mengen Caseosan (z. B. 0,003 ccm entsprechend 0,5 mg AT) injiziert, nachdem ähnlich wie beim Tuberkulin Verdünnungen hergestellt waren. Nachdem sich dann zeigte, daß derartige Dosen wohl *nie* eine Reaktion hervorrufen können, blieben wir bei der Stammlösung und begnügten uns mit dem Herabgehen auf 2 bis 3 Strich. Schon diese Stellungnahme in der Mengenfrage beleuchtet deutlich die Überlegenheit des Tuberkulins, so daß man dem Caseosan ruhig quasi den Vorsprung einräumen konnte, vielleicht öfters als das Tuberkulin einen empfindlich gemachten

Boden anzutreffen. Es konnte durch dieses Vorgehen unsere Frage ja nur sicherer entschieden werden.

Der zeitlichen Entstehung und Entwicklung der Versuchsbedingungen folgend — tastende evtl. sehr kleine Mengen von möglichst gleichem N-Gehalt im Beginn, später $\frac{1}{2}$ —3 ccm Caseosan — sollen im folgenden die Versuchsprotokolle wiedergegeben werden. Zunächst soll der Versuch gemacht werden, die Frage zu beantworten: lösen Caseosaninjektionen von gleichem N-Gehalt wie entsprechende AT-Dosen auch eine Reaktion aus, wenn die AT-Injektion dieses bewirkte? dann, da hierauf durchweg eine verneinende Antwort erfolgte, möglichst die entsprechende Caseosanmenge gefunden werden, die dann imstande war, reaktiv zu wirken. Zuletzt soll ohne Anhaltspunkte für die Allergieverhältnisse des betreffenden Falles, wie sie durch eine Tuberkulinreaktion in positivem Sinne gegeben werden, in beliebigen Fällen stets eine relativ gleiche Caseosanmenge (1—2 ccm) injiziert werden, um festzustellen, ob vielleicht diese Proteinkörpermenge konstant Reaktionen macht, unabhängig von immunbiologischen Verhältnissen. Eine scharfe Trennung in 3 Gruppen wird sich dabei nicht durchführen lassen, immerhin soll möglichst nach dieser Disposition vorgegangen werden.

Fall Nr. 1: La., Friedrich, 39 jähriger Arbeiter. 14. IX. 21, bei Abschluß der Arbeit noch in stationärer Behandlung.

Diagn.: Proliferierend-indurierende Tuberkulose beider Oberlappen.

Hereditär o. B. Seit 1916 lungenkrank, öfters Hämoptoe. — Mäßiger Ernährungs- und Kräftezustand. Durchweg afebril. Ausgedehnte Prozesse in beiden Oberlappen, geringere in den Unterlappen, Mischung produktiver Herde mit alten cirrhotischen Prozessen. Verdacht auf Cavum r. o. Pleuraschwarte l., Verziehung des Herzens nach l. Sputummenge: zwischen 50 und 100 ccm in 24 Std., T.B. +. Immunbiologisch: allergisch mit geringer Tendenz zur positiven Anergie. (Wir verwenden die Ausdrücke positive und negative Anergie im Sinne v. Hayeks).

Gewicht bei Aufnahme 63,5 kg,

Ende März 68,3 „,

häufig schwankend.

Therapie: AT, Beginn mit 0,001 mg, bisher bis 40 mg.

Schon bei den Anfangsdosen häufig leichte Temperatursteigerungen, keine deutlichen Herdreaktionen.

Injektion von	Datum 1921	Rektale Temperaturen °				Menge des Sputums in ccm	Bemerkungen
		8 ^h	12 ^h	4 ^h	8 ^h		
0,2 mg AT	28. X.	normal				50	reaktionslos
	31. X.	36,6	37,1	37,4	37,8	70	
0,5 mg AT	1. XI.	36,5	36,8	37,3	40,0	100	Erbrechen StR 0 HR +
	2. XI.	39,0	38,4	38,1	38,0	50	
	3. XI.	36,8	37,0	37,0	37,2	50	
	4.—6. XI.	normal				50	

(Fortsetzung.)

Injektion von	Datum 1921	Rektale Temperaturen °				Menge des Sputums in cem	Bemerkungen
		8 ^h	12 ^h	4 ^h	8 ^h		
0,003 cem Case- osan	7. XI.	36,4	36,5	36,6	36,0	50	2 St. auf; Höhen- sonne
	8. XI.	36,6	37,0	36,9	37,2	40	StR 0
	9. XI.	36,3	36,6	36,4	37,2	50	HR 0
0,005 cem Cas.	10. XI.	36,2	36,6	37,1	37,1	50	StR 0
	11. XI.	36,3	37,6	37,0	37,2	50	HR 0
	12. XI.	36,5	36,3	36,8	36,8	50	Bettruhe
0,5 mg AT	13. u. 14. XI.	normal				50	
	15. XI.	36,8	37,0	37,0	37,4	50	StR } 0
	16. XI.	36,0	37,4	37,7	37,7	50	HR }
	17. XI.	31,1	37,0	37,0	37,5	50	
	18. XI.	36,6	37,2	38,0	37,6	50	
	19. XI.	normal				50 —	
	20. XI.	37,9 37,8					
	21.—23. XI.	normal				100	
	0,05 cem Cas.	24. XI.	36,4	36,7	37,1	37,4	50
25. XI.		36,6	37,4	36,8	37,4	50	HR }
26. XI.		36,4	37,2	37,4	37,5	50	
0,5 mg AT	29. XI.	normal					keine Reaktion

Bemerkung: StR = Stichreaktion; 0 = nicht nachweisbar;
HR = Herdreaktion; + = vorhanden.

Dgl. im wesentlichen bis 5 mg; hierbei Allgemeinreaktion bis 38°, Stich-
reaktion, Husten vermehrt, Auswurfmenge steigt auf 200 cem. Physikalisch
keine sichere Änderung. Dann bis 30 mg gut vertragen.

Injektion von	Datum 1922	Rektale Temperaturen °				Menge des Sputums in cem	Bemerkungen
		8 ^h	12 ^h	4 ^h	8 ^h		
40 mg AT	13. III.	36,6	36,8	37,1	37,3	100	
	14. III.	36,4	37,0	37,1	38,5	250	StR +
	15. III.	38,9	37,4	36,8	37,3	100	HR +
	16. III.	36,4	37,2	37,5	37,1	100	
0,5 cem Cas.	17.—20. III.	normal				50	
	21. III.	36,4	37,0	36,5	37,0	40	
	22. III.	36,1	37,0	36,8	37,2	70	StR } 0
	23. III.	36,6	37,0	37,2	37,2	100	HR }
1,0 cem Cas.	24. III.	36,4	37,3	37,2	37,6	90	StR —
	25. III.	36,0	37,0	37,0	36,8	90	HR 0
	26. III.	36,2	37,0	37,2	37,0	60	
	27. III.	36,6	37,2	36,9	36,9	50	
40 mg AT	28. III.	36,3	36,6	37,2	39,0	100	StR +
	29. III.	37,6	37,7	37,7	37,5	150	HR +
	30. III.	36,7	36,7				(mehr Husten) vorne Rg >

Der Fall zeigt folgendes:

Es verhalten sich 0,5 mg AT: x Cas. = 1:4,7
 $x = 2,35 \text{ mg}$
 $= 0,00235 \text{ ccm Cas.}$

Während also 0,5 mg AT am 1. XI. eine starke Allgemeinreaktion und eine deutliche Herdreaktion auslöst, wird die entsprechende Menge Caseosan = 0,003 ccm *reaktionslos* vertragen, ebenso am 10. XI. die doppelte Menge von 0,005 ccm. Am 15. XI. auf 0,5 mg AT eine fragliche Allgemeinreaktion; 0,05 ccm Caseosan = 20fache N-Menge keine Reaktion. Dasselbe Verhalten läßt sich im März bei 40 mg AT noch einmal zeigen:

40 mg AT: x Cas. = 1:4,7
 $x = 188 \text{ mg}$
 $= 0,2 \text{ ccm Cas.}$

40 mg AT ruft wieder deutliche Allgemein- und Herdreaktion hervor; 0,5 ccm und 1,0 ccm Caseosan keine Reaktion; am 28. März auf 40 mg AT wieder starke Allgemein-, deutliche Herdreaktion, als Zeichen, daß die Herdempfindlichkeit inzwischen nicht abgenommen hat.

Fall Nr. 2: Pat., Hermann, 18jähriger Knecht.

18. V. bis 18. VI. 1921 und 30. VI. 1921 bis 27. I. 1922.

Diagnose: *Proliferierend-indurierende Tbc. beider Oberlappen l>r.* Hereditär belastet (Vater an Tbc. gestorben, Mutter krank). Seit November 1920 suspekter Anamnese. — Guter Allgemeinzustand; subfebril. Klinisch und röntgenologisch produktive Herde mit cirrhotischen Veränderungen gemischt im Bereich des linken Oberlappens, kleine Pleuraadhäsion l.; geringere Veränderungen im mittleren Drittel des r. Oberlappens. Sputummenge etwa 50 ccm; T.B. + Immunbiologisch: schwach allergisch, Neigung zu positiver Anergie. Bei Entlassung Sputum T.B. θ.

Gewicht bei Aufnahme 49,4 kg;
 bei Entlassung 55,0 kg (Heilstätte).

Therapie: AT, Beginn mit 0,01 mg, durchgeführt bis 60 mg. Bis 40 mg keine stärkere Reaktion, leichte Temperatursteigerungen im Verlauf der Injektionstherapie bisweilen, ebenso Stichreaktionen.

Nach mehrtägiger fieberfreier Vorperiode (s. folgende Tabelle).

Es scheint mir zweifelhaft, ob man die Temperatursteigerung auf 38,0° am 4. Tag noch als Allgemeinreaktion auf das Caseosan auffassen darf, viel eher auf Aufstehen und Höhengonne. Jedenfalls läßt sie sich mit dem Fieber am 25. und 26. X. nicht vergleichen; damals Herd- und Stichreaktion, beide fehlen jetzt. Die Menge von 0,3 ccm Caseosan entspricht im N-Gehalt ziemlich genau einer Dosis von 60 mg AT:

60:x = 1:4,7
 $x = 282 \text{ mg}$
 $= 0,3 \text{ ccm Caseosan.}$

Injektion von	Datum 1921	Rektale Temperaturen. ^o				Menge d. Sputums in ccm	Bemerkungen
		8 ^h	12 ^h	4 ^h	8 ^h		
60 mg AT	23. X.	36,7	37,4	37,5	37,5	50	
	24. X.	36,6	37,3	37,5	37,5	50	
	25. X.	36,4	37,3	37,2	39,8	90	StR +
	26. X.	39,5	38,8	38,3	38,4	100	HR +
	27. X.	37,1	37,3	37,0	37,5	150	
	28. X.	36,8	37,2	37,1	37,3	70	
	29. X.	36,1	37,5	37,5	37,5	40	
0,3 ccm Cas	30. X.	36,6	36,7	37,3	37,3	50	
	1. b. 4. XI.	normal				150	
	5. XI.	36,3	37,5	37,0	37,5	100	StR } ^θ
	6. XI.	36,3	37,4	37,4	37,4	100	HR }
	7. XI.	36,4	37,4	37,6	37,6	140	Aufstehen
	8. XI.	36,3	37,3	37,4	38,0	100	Höhensonne

Es folgt jetzt wieder eine fieberfreie Periode bis zum 17. XI. unter symptomatischer Therapie.

Injektion von	Datum 1921	Rektale Temperaturen ^o				Menge des Sputums in ccm	Bemerkungen
		8 ^h	12 ^h	4 ^h	8 ^h		
60 mg AT	16. XI.	36,4	37,2	37,2	37,3	60	
	17. XI.	36,3	37,0	37,1	37,4	50	Höhensonne
	18. XI.	36,4	37,5	39,2	40,5	100	StR θ
	19. XI.	39,2	38,0	36,4	36,8	100	HR ?
	20. XI.	37,4	37,3	37,5	37,3	120	
	21. XI.	36,5	36,9	37,0	37,4	100	

Patient klagt am 18. und 19. über stärkeren Husten (und Auswurf). Obj. Rasselgeräusche gleich. Keine Reaktion der Einstichstelle, dagegen Aufflammen alter Intracutanquaddeln vom 7. XI.

(AT 0,1 ccm Lsg. 1:1 Million

dgl. 1:100 000

dgl. 1:10 000).

Die Caseosaneinstichstelle ist nicht mehr aufzufinden. Nachdem Patient sich wieder im alten fieberfreien Zustand befindet, die Auswurfmenge auf 50 ccm zurückgegangen ist, erfolgt am 6. XII. eine Injektion von 0,5 ccm Caseosan (s. folgende Tabelle):

Der Fall zeigt also bei 60 mg AT, anscheinend seiner derzeitigen Grenzdosis, konstant eine äußerst kräftige, prompt einsetzende Reaktion, während die eingeschaltete Dosis Caseosan von gleichem N-Gehalt keine, die folgenden 0,5 und 0,7 ccm (also fast bzw. mehr als doppelte N-Menge) *nur schwache, verschleppte Reaktionen* auslösen, jedenfalls *keine merkliche Herdreaktion*. Die Temperaturen des 25. XII. sind noch angeführt, um zu zeigen, daß derartige Temperatur-

Injektion von	Datum 1921	Rektale Temperaturen °				Menge des Sputums in cem	Bemerkungen
		8 ^h	12 ^h	4 ^h	8 ^h		
0,5 cem Cas.	5. XII.	36,4		37,3		50	StR } HR } "
	6. XII.	36,3		37,5		45	
	7. XII.	36,6		37,6		45	
	8. XII.	36,4		38,0		50	
	9. XII.	36,0		37,4		100	
	10. XII.	36,0		37,2		90	
0,7 cem Cas.	20. XII.		normal				StR + HR "
	21. XII.	36,4		37,0		50	
	22. XII.	36,5		38,0		100	
	23. XII.	36,5		37,4		120	
	24. XII.	36,4		37,0		50	
	25. XII.	36,3		38,5		100	
	26. XII.	36,3		37,5		70	

steigerungen, wie Caseosan sie hervorrief (?), auch ohne deutlichen Grund, durch jeden andern unspezifischen Reiz bei diesem Fall auftreten konnten.

Fall Nr. 3: Ra., Lisbeth, 16jährige Haustochter. 8. VI bis 8. XII. 1921.

Diagnose: Proliferierend-indurierende Tbc. beider Oberlappen l > r. Larynx-Tbc. Erbliche Belastung fraglich. Früher nie krank. Seit November 1918 (nach Grippe Tbc.-suspekte Anamnese. — Guter Ernährungszustand. Nach Periode subfebriler Temperaturen im wesentlichen afebriler Verlauf. Klinisch und röntgenologisch vorwiegend proliferierende Spitzenherde, geringere in der Hilus-gegend l. > r. Initialer spezifischer Larynxprozeß. Sputummenge wechselnd, 60 und weniger cem, T. B. +. Immunbiologisch: stark allergisch. Unter vorsichtiger AT- und Krysolganbehandlung Besserung des Lungen- und Kehlkopfbefundes.

Gewicht bei Aufnahme 57,6 kg,

bei Entlassung 60,5 kg (Heilstätte).

Therapie: AT, Beginn mit 0,001 mg, durchgeführt bis 5 mg. Auf relativ geringe Dosen oft Temperatursteigerung und Herdreaktion (bei 0,07 mg z. B. bis 39,0°). Zuletzt 2 mg gut vertragen.

Injektion von	Datum 1921	Rektale Temperaturen °				Menge des Sputums in cem	Bemerkungen
		8 ^h	12 ^h	4 ^h	8 ^h		
3 mg AT	27. X.	36,7	37,4	37,0	37,1	40	StR — HR "
	28. X.	36,7	37,2	37,3	37,2	50	
	29. X.	37,4	38,1	38,2	37,5	40	
	30. X.	36,5	36,9	37,2	37,1	50	
	31. X.	36,8	37,0	37,0	36,8	50	
0,02 cem Cas.	1. XI.	36,6	37,2	37,2	36,5	40	StR } HR } 0,2 Kry- solgan.
	2. XI.	36,5	36,9	37,1	36,7	40	
	3. XI.	36,7	37,1	37,1	36,7	30	
	4. XI.	36,6	37,1	37,3	36,4	30	
0,2 cem Cas.	5. XI.	36,5	37,0	37,0	36,7	40	StR (+) HR "
	6. XI.	36,7	37,2	37,4	37,0	20	
	b. 10. XI.		normal				
3 mg AT	11. XI.	36,5	37,4	37,2	37,0	20	StR + HR " (Brust- schmerzen)
	12. XI.	37,2	37,9	38,0	37,8	30	
	13. XI.	36,7	37,3	37,2	36,8	20	

Einer Menge von 3 mg AT würde in bezug auf den N-Gehalt 0,014 ccm Caseosan entsprechen. Für 3 mg AT besteht eine ziemlich konstante Empfindlichkeit (am 25. XI. erfolgt auf 3 mg eine ganz ähnliche Reaktion [38,0°], erst am 28. reaktionslos vertragen; am 1. XII. auf 3 mg 37,9°, am 5. XII. auf 5 in 38,1° und deutliche Herdrektion), während sogar die 14fache N-Menge in 0,2 ccm Caseosan unter sonst gleichen Verhältnissen *reaktionslos* vertragen wird (ganz geringe Stichreaktion).

Fall Nr. 4: Zi., Frieda, 22jährige Haustochter. 8. VI. bis 19. XII. 1921. *Diagnose:* Vorwiegend indurierende Tbc. der linken Lunge. Vater an Lungenentzündung gestorben, eine Schwester an Hirnhautentzündung. Seit September 1918 Tbc.-Anamnese. — Mäßiger Ernährungs- und Kräftezustand; durchweg afebril. Ausgedehnter, vorwiegend cirrhotischer Prozeß der linken Lunge mit Pleuraschwarte und großer Caverne im Oberlappen. Linke Thoraxseite geschrumpft. Chronische Pharyngitis. Sputummenge: etwa 10—40 ccm durchschnittlich, T.B.-. Immunbiologisch: Neigung zu positiver Anergie

Gewicht bei Aufnahme 57,3 kg.,
bei Entlassung 61,3 kg (Heilstätte).

Stellt sich Mitte März 1922 mit 10 kg Gewichtszunahme und ganz geringem katarrhalischen Befund nach Rückkehr aus der Heilstätte vor.)

Therapie: AT, Beginn mit 0,05 mg, dann 0,1; durchgeführt bis 50 mg.

Bis 30 mg heine wesentliche Reaktion, Temperaturen normal, geringe Stich-, keine Herdrektion.

Injektion von	Datum 1921	Rektale Temperaturen °				Menge des Sputums in ccm	Bemerkungen
		8 ^h	12 ^h	4 ^h	8 ^h		
40 mg AT	28. XI.	36,5	37,3	37,4	37,2	10	
	29. XI.	36,7	37,3	36,9	40,2	10	StR +
	30. XI.	37,6	38,1	37,7	37,4	10	HR 0
	1. X.	36,3	37,2	37,5	36,8	10	
40 mg AT	12. X.	normal					keine Reaktion
50 mg AT	27. X.	36,5	36,5	37,4	38,0	10	StR +
	28. X.	37,5	37,5	37,4	37,4	10	HR? (Husten >)
		normal				ca. 10	
50 mg AT	15. XI.	37,2	37,5	37,9	39,8	80	StR +
	16. XI.	37,7	37,9	37,8	38,0	40	HR? (Husten >)
	17. XI.	37,3	37,7	37,8	37,7	50	
	18. XI.	37,4	37,3	37,7	37,6	30	

Es folgt nach einigen fast fieberfreien Tagen vom 22. bis 30. XI. eine Periode febriler Temperaturen mit vermehrtem Auswurf, frischem pleuritischen Reiben und Brustschmerzen. Anscheinend bedeuten 50 mg die derzeitige Grenzdosis, vielleicht ist auch eine Aktivierung des Prozesses durch die letzte Injektion anzunehmen. Dieses Stadium mußte erst abgewartet werden, ehe vergleichsweise

Caseosan injiziert werden konnte. Man mußte erwarten, die Krankheitsherde gegen jegliche Reize empfindlicher zu finden. Ich injizierte am 6. XII. 0,5 ccm Caseosan ($50 : x = 1 : 4,7$; $x = 235 \text{ mg} = 0,235 \text{ ccm}$), also die doppelte N-Menge im Vergleich zu 50 mg AT.

Injektion von	Datum 1921	Rektale Temperaturen °				Menge des Sputums in ccm	Bemerkungen
		8 ^h	12 ^h	4 ^h	8 ^h		
0,5 ccm Cas.	4. XII.	36,9	37,3	37,5	37,5	30	StR 0 } Neigung zu HR 0 } Nachtschweissen, Schmerzen im r. Schultergelenk. Obj. o. B. Halsschmerzen (Pharyngitis).
	5. XII.	37,0	37,3	37,5	37,4	20	
	6. XII.	37,0	37,3	37,5	37,6	40	
	7. XII.	37,0	37,4	37,5	37,6	10	
	8. XII.	37,3	37,5	37,8	37,6	10	
	9. XII.	37,2	37,3	37,4	37,8	20	
	10. XII.	37,0	37,6	37,5	37,6	40	
fieberfrei (nicht über 37,5)							

Pat. fühlt sich wieder wohler, hat auch am 6. XII. und am 13. XII. wieder an Gewicht zugenommen, das unter den letzten AT-Dosen zurückgegangen war. Der Tuberikulinschaden (?) scheint überwunden.

Injektion von	Datum 1921	rektale Temperaturen				Menge des Sputums in ccm	Bemerkungen
		8 ^h	12 ^h	4 ^h	8 ^h		
1 ccm Cas.	15. XII.	36,9	37,4	37,5	37,4	25	Str 0 } HR 0 }
	16. XII.	36,7	37,3	37,3	37,5	10	
	17. XII.	36,8	37,3	37,5	37,5	20	
	18. XII.	36,9	37,3	37,5	37,5	10	
	19. XII.	36,7	entlassen				

1 ccm Caseosan enthält über die 4fache N-Menge von 50 mg AT; es wird *ohne jede Reaktion* vertragen. Die Injektion von 0,5 ccm am 6. XII. trifft wahrscheinlich einen weniger widerstandsfähigen Organismus. Eine sichere Reaktion ist auch hierbei nicht zu verzeichnen; wobei unentschieden gelassen werden muss, ob Schulter- und Halsaffektion als Ursache der geringen Temperatursteigerungen anzusprechen sind oder als Begleit- und Folgeerscheinung einer verschleppten Allgemeinreaktion durch Caseosan:

Fall Nr. 5: Kl., Heinrich, 32-jähriger Arbeiter. 28. X. 1921 bis 8. II. 1922.

Diagnose: *Proliferierend-indurierende Tbc. beider Oberlappen r. > l.* Vater und Schwester an Tbc gestorben. Schon als Kind Neigung zu Husten und Erkältungen. Seit September 1921 deutliche Tbc.-Anamnese. — Guter Ernährungszustand. Im Beginn subfebril, später durchweg afebril. Klinisch und röntgenologisch vorwiegend indurierende Prozesse der r. Lunge. Pleuraschwarte

und Kaverne r. o. Sputummenge zwischen 50 und 100 ccm, T.B. -, Immunbiologisch Neigung zu positiver Anergie. Anfangs geringer Katarrh, der im Verlauf der Behandlung verschwindet.

Gewicht bei Aufnahme 61,4 kg.

bei Entlassung 65,7 kg.

Therapie: AT, Beginn mit 0,01 mg, ambulant bisher bis 1 mg.

Injektion von	Datum 1921	Rektale Temperaturen °				Menge des Sputums in ccm	Bemerkungen
		8 ^h	12 ^h	4 ^h	8 ^h		
0,01 mg AT	4. XI.			37,9			
				normal			
0,07 mg AT	27. XI.	37,6	37,0	36,8	37,0	60	StR } HR } ⁰
	28. XI.	37,0	36,8	37,3	37,8	100	
	29. XI.	37,3	36,6	38,0	37,8	50	
	30. XI.	37,0	37,2	37,3	37,3	60	
				normal		20	
0,1 mg AT	3. I. 1922	36,8	37,0	37,4	37,5	50	StR + HR +
	4. I.	37,5	37,0	37,3	37,0	20	
	5. I.	37,5	36,5	37,5	37,4	50	
	6. I.	37,2	37,0	37,5	37,4	100	
0,2—04 mg AT	17.—24. I.			normal			keine Reaktion

Injektion von	Datum 1921	Rektale Temperaturen				Menge des Sputums in ccm	Bemerkungen
		8 ^h	12 ^h	4 ^h	8 ^h		
0,5 ccm Caseosan	26. I.	36,8	37,2	36,8	36,5	40	StR } HR } ⁰
	27. I.	36,6	37,0	36,8	36,4	20	
	28. I.	36,8	37,4	37,3	36,8	40	
	29. I.	36,5	37,2	37,1	37,3	50	
	30. I.	36,5	37,0	37,2	36,8	100	
0,5 mg AT	3. II.	normal					keine Reaktion
0,7 " "	7. II.						
	8. II.						
		entlassen					
1 mg AT	14. II.	36,5		38,5			StR + HR 0
	15. II.	37,5		37,6			
	16. II.	36,4		37,8			

Es bleibt also die Injektion von 0,5 ccm Caseosan *ohne jede Reaktion* (N-Gehalt entsprechend 100 mg AT), während vorher 0,07 und 0,1 mg, nachher 1 mg AT Reaktionen auslösen.

Fall Nr. 6: Pe., Alfred, 23-jähriger Sattler. 23. IV. bis 25. IV. 21, verlegt in Halsklinik zwecks Tracheotomie.

4. V. Wiederaufnahme, Ende März 1922 noch in stationärer Behandlung.

Diagnose: Proliferierend-indurierende Tuberkulose beider Lungen; Larynx-tuberkulose.

Hereditär o. B. Taubstumm. Seit März 1921 Tuberkulose-Anamnese, starke Atemnot. — Dürrtätiger Ernährungszustand. Subfebril, später meist afebril. Ausgedehnte vorwiegend proliferierende Prozesse in beiden Oberlappen mit

großer Caverne rechts oben, geringere in Unterlappen. Sputummenge zwischen 50 und 100 cem, T.B. -. Kehlkopf: Zunächst Larynxödem infolge spezifischer infiltrativer Prozesse, keine Ulcera. Starke Stenosebeschwerden. Tracheotomie, dann durch Dauerkanüle Stillstellung des Kehlkopfs mit sehr gutem Heilungserfolg. Immunbiologisch zunächst unentschieden, schwach allergisch, später Neigung zu positiver Anergie. Lungenprozeß zeigt unter spezifischer Behandlung ganz gute Indurationstendenz.

Gewicht bei Aufnahme 46,7 kg.

„ Mitte März 53,0 „

Therapie: Zunächst M.Tb.R., dann AT; Beginn mit 0,01 mg, durchgeführt bis 80 mg.

Am 18. X. werden 60 mg AT, wie bisher alle Injektionen, reaktionslos vertragen. Am 1. XI. werden 80 mg injiziert, die eine derart heftige und nachhaltige Reaktion hervorrufen, daß man von Tuberkulinschaden sprechen muß. Es folgt eine Periode hochfebriler, dann allmählich abklingender Temperaturen, die sich erst Ende November der Norm nähern bzw. sie erreicht haben. Wenige Tage nach der Injektion setzt eine Pleuritis sicca links ein; die katarrhalischen Erscheinungen über beiden Lungen sind vermehrt; es entsteht eine Rekurrenslähmung, wahrscheinlich durch frisch geschwollene Drüsenpakete verursacht. Die bereits entfernte Trachealkanüle mußte wieder eingelegt werden. Das Körpergewicht nimmt um 3 kg ab; öfters Erbrechen. Erst im Dezember und Januar trat eine Annäherung an den alten Zustand wieder ein, wenn auch in Temperatur, Gewicht und Allgemeinbefinden sich noch eine gewisse Labilität geltend machte. Noch im Januar erfolgten Temperatursteigerungen nach mehrstündigem Aufstehen. Zur Zeit geht es dem Patienten recht gut. Es ist anzunehmen, daß nach diesem Ereignis zu Vergleichszwecken verabfolgte Caseosaninjektionen einen ungünstigen Boden vorfinden. Ich lasse jetzt die tabellarische Übersicht zum Vergleich folgen:

Injektion von	Datum 1921	Rektale Temperaturen °				Menge des Sputums in cem	Bemerkungen
		8 ^h	12 ^h	4 ^h	8 ^h		
80 mg AT	31. X.	36,5		37,5	37,5	50	
	1. XI.	36,8	37,6	39,0	40,2	50	Erbrechen StR +
	2. XI.	39,5	38,8	38,1	38,5	60	HR +
	3. XI.	37,5	37,8	37,7	38,0	60	Rekurrenslähm.
	4. XI.	37,5	38,1	37,8	38,2	50	Pleuritis
	5. XI.	38,2	38,6	38,1	39,0	50	
	6. XI.	38,1	38,6	39,0	38,5	50	

usw. bis 12. XI. dann wesentlich leicht- bzw. subfebril, immerhin an einzelnen Tagen, zuletzt am 26. XI. bis 39°. Vom 28. XI. bis Ende Dezember afebril, gelegentlich subfebril. Sputummenge um 100 cem.

Injektion von	Datum 1922	Rektale Temperaturen °				Menge des Sputums in cem	Bemerkungen
		8 ^h	12 ^h	1 ^h	8 ^h		
1 cem Caseosan	2. I.	36,6	37,5	37,7	38,3	100	Aufstehen; Bettruhe
	5. I.	36,0	37,3	37,1	37,5	50	
	6. I.	36,5	37,8	37,5	37,5	100	StR 0
	7. I.	36,1	37,4	37,2	37,3	50	HR 0
2 cem Caseosan		normal					
	11. I.				38,0		
	16. I.	36,2	37,3	37,0	37,5	50	
	17. I.	36,2	37,0	37,5	37,3	50	StR 0
	18. I.	36,1	37,3	37,1	37,2	90	
	19. I.	36,4	37,4	37,6	37,5	100	3 Std. a. Rg HR 0
2,5 cem Caseosan	20. I.	37,3	37,5	37,5	38,1	60	3 Std. a. u. Höhen- sonne
		normal					
	26. I.	36,0	37,3	37,1	37,1	80	
	27. I.	36,1	37,3	38,0	38,4	50	StR } ⁰
	28. I.	37,0	37,5	37,3	37,2	70	HR } ⁰
	29. I.	36,0	36,9	37,0	37,3	70	
2,5 cem Caseosan	30. I.	36,5	37,1	37,0	37,2		
		normal					
	6. II.	36,3	37,4	37,3	37,1	60	1 Stunde auf
	7. II.	36,1	37,5	37,8	38,1	60	StR ...
	8. II.	36,6	37,2	37,6	37,6	40	HR +
2,5 cem Caseosan	9. II.	36,2	37,3	37,4	37,3	50	
		normal, am 13. II. 38,4° und pleuritisches Reiben links					
	16. II.	36,2	36,8	37,4	37,5	60	
	17. II.	36,0	36,7	37,0	37,5	70	StR } ⁰
	18. II.	36,3	37,1	37,1	37,3	200	HR } ⁰
	19. II.	36,0	37,2	37,0	37,4	110	
1 cem Aolan	20. II.	36,2	37,2	37,2	37,3	50	
		normal					
	24. II.	36,0	37,4	37,1	37,4	60	
	25. II.	36,0	37,3	37,4	37,0	60	StR } ⁰
	26. II.	36,0	37,0	37,3	37,3	100	HR } ⁰
3 cem Caseosan	27. II.	36,1	37,2	37,0	37,3	80	
	28. II.	36,0	37,0	36,9	36,9	60	
	1. III.	36,1	37,2	37,2	37,6	90	StR + (Oberarm), HR 0
	2. III.	36,5	37,4	37,3	37,2	60	
3 cem Caseosan	3. III.	36,3	37,2	37,2	37,0	60	
	4. III.	36,2	37,0	37,2	37,8	50	StR (+) (Ober- schenkel);
	5. III.	36,8	37,6	37,4	37,4	100	HR 0
	6. III.	37,2	37,3	37,3	37,5	100	
		normal					Rg < früher.

Die Reaktionen, die auf steigende Caseosanmengen erfolgen, sind nicht hochgradig und werden trotz Dosensteigerung allmählich geringer. Ihre N-Mengen entsprechen dem mehr als Doppelten bis

6fachen der AT-Dosis (80 mg AT entspricht 0,376 cem Caseosan). Wir scheuten uns in diesem Fall, nochmals mit AT die Allergieverhältnisse zu überprüfen. Nach den Erfahrungen der letzten Injektion würde es ein Wagnis bedeutet haben, dem Caseosan-N entsprechend etwa 200—600 mg AT zu injizieren. Immerhin zeigt der Fall, daß man mit diesen Eiweißdosen *in empfindlichen Herden Reaktionen* auslösen kann.

Fall Nr. 7: Le., Frieda, 23jährige Arbeiterin. 17. VII. 1921 bis 18. II. 1922.
Diagnose: *Proliferierend indurierende Tuberkulose beiderseits.*

Hereditär o. B. 1920 Grippe, anschließend Tuberkulose-Anamnese. — Dürriger Ernährungszustand. Temperatur subfebril-febril mit normalen Intervallen. Ziemlich ausgedehnte produktive und cirrhotische Prozesse. Kleine Cavernen; Pleuraschwarte links. Sputummenge durchschnittlich um 50 cem. T.B. -. Immunbiologisch: allergisch, stark tuberkulinempfindlich. Geringe Besserung, klingende Rasselgeräusche nach Abschluß der Behandlung verschwunden

Gewicht bei Aufnahme 41,7 kg,

„ „ Entlassung 48,6 „

Therapie: AT, Beginn zunächst mit 0,1, dann 0,01 mg. Über 2 mg hinaus nicht durchführbar.

Injektion von	Datum 1922	Rektale Temperaturen °				Menge des Sputums in cem	Bemerkungen
		8 ^h	12 ^h	4 ^h	8 ^h		
0,02 mg AT	4. I.			37,6		20	
	5. I.			38,5		50	STR + HR ?
0,02 mg AT	17. I.			normal			keine Reaktion
0,03 mg AT	21. I.			38,0		25	
						50	STR + HR +
0,04 mg AT	24. I.			normal			keine Reaktion
0,05 mg AT	26. I.	36,6	37,0	37,2	37,4	10	
	27. I.	36,5	37,2	36,9	36,5	25	STR +
	28. I.	37,0	37,5	38,0	38,0	30	HR 0
	29. I.	37,0	37,7	38,0	37,3	45	
	30. I.	36,5	37,1	37,5	37,4	20	
	31. I.	36,7	37,4	37,8	37,6	20	
	1. II.	36,9	37,4	37,7	37,3	20	
	2. II.	36,8	37,6	37,6	37,6	50	pleurit. Reiben
	3. II.	37,0	37,6	38,2	38,7	50	STR +
	4. II.	37,2		37,9	38,1	50	HR 0
0,5 cem Caseosan	5. II.	36,8	37,6	37,9	37,4	50	
	6. II.	36,8	37,2	37,8	37,0	50	
		usw. subfebrill				unter	
		bis 13. II.				50	
	14. II.	37,4	37,5	37,9	37,6	50	STR +
	15. II.	37,4	38,0	38,0	38,5	50	HR 0
0,05 mg AT	16. II.			37,9		30	
	17. II.				38,5	40	

Der Fall ist schwer zu beurteilen. An und für sich unterbrechen schon ständig Temperatursteigerungen die normalen Perioden; es bestehen sicher neben älteren ganz frische reaktive Prozesse. Dazu gesellt sich eine starke neurasthenische Komponente; die Patientin war einer Injektionstherapie sehr abgeneigt.

Der Fall ist für unsere Fragestellung kaum verwertbar. Man vermißt die Vergleichsprüfung mit kleineren Caseosandosen. Die Dosis von 0,5 cem Caseosan (N-Dosis entspricht 100 mg AT) war entschieden für einen Vergleich viel zu hoch gewählt (2000fach) und außerdem zu einer ungeeigneten Zeit, nämlich einen Tag nach dem Einsetzen einer frischen Pleuritis, eingebracht. Sie stellt einen Reiz für den empfindlichen Organismus dar, der eine ganz gleiche Reaktion auslöst wie die umrahmenden AT-Dosen von 0,05 mg. Immerhin darf zugegeben werden, daß — nach Kenntnis der oben gezeigten Tuberkulinempfindlichkeit — die entsprechende Dosis von 100 mg AT einen kaum gut zu machenden Tuberkulinschaden heraufbeschwören müßte.

Auch der folgende Fall entspricht in seiner Versuchsanordnung nicht der eigentlichen Fragestellung der Arbeit. Da er jedoch gut zu den Fällen der 3. Gruppe überleitet, sei er hier angeführt:

Fall Nr. 8: Lu., Wilhelm, 21-jähriger Schlosser, 21. I. bis 1. III. 1922.

Diagnose: Proliferierend-indurierende Tuberkulose beider Oberlappen.

Hereditär o. B. Seit Grippe Juni 1921 Tuberkulose-suspekte Anamnese. — Mäßig ernährt, afebril. Klinisch und röntgenologisch vorwiegend cirrhotische, nicht sehr ausgedehnte Prozesse besonders am Hilus beiderseits. Sputummenge zwischen 20 und 50 cem, T.B. (nach Antiformin) spärlich +. Nach Behandlung Katarrh fast verschwunden. Immunbiologisch: Allergisch mit Neigung zu positiver Anergie.

Gewicht bei Aufnahme 53,6 kg,

„ „ Entlassung 56,5 „

Therapie: AT, Beginn mit 0,001 mg. ambulant bisher bis 0,04 mg.

Injektion von	Datum 1922	Rektale Temperaturen °				Menge des Sputums in cem	Bemerkungen
		8 ^h	12 ^h	4 ^h	8 ^h		
0,001 mg AT	7. II.						
	9. II.			37,7		20	
0,002 mg AT	10. II.						
	12. II.			37,8		20	
0,004 mg AT	13. II.	36,0	37,3	37,3	37,2	10	
	14. II.	36,2	37,3	37,4	37,2	10	StR +
	15. II.	36,3	37,5	37,8	38,2	10	HR +
	16. II.	36,8	36,8	36,8	36,7	10	
1 cem Caseosan	17. II.	36,3	37,9	38,5	39,5	15	Alte AT—StR +
	18. II.	37,4	37,1	37,3	37,3	fehlt	HR + (Rg r=1 θ)
	19. II.	37,7	38,3	37,7	37,5	40	
	20. II.	37,1	38,0	37,3	36,9	30	
		normal					

Blutbild

a) vor der Caseosaninjektion:

Leukocyten	8900, davon
Polynucl. neutroph.	70 ⁰ / ₀ ,
<i>Lymphocyten</i>	22 ⁰ / ₀ ,
Mononucl.	3 ⁰ / ₀ ,
Übergangsf.	3 ⁰ / ₀ ,
Eosinoph.	2 ⁰ / ₀ .

b) 6^h nach der Injektion (Höhe der Reaktion):

Leukocyten	9400, davon
Polynucl. neutroph.	84 ⁰ / ₀ ,
<i>Lymphocyten</i>	9 ⁰ / ₀ ,
Mononucl.	5 ⁰ / ₀ ,
Übergangsf.	0 ⁰ / ₀ ,
Eosinoph.	2 ⁰ / ₀ .

An dieser Stelle sei bemerkt, daß die in mehreren Fällen vor und nach AT- und Caseosaninjektionen untersuchten Blutbilder im allgemeinen keine deutlich verwertbaren Verschiebungen zeigten. Man kann vielleicht sagen, daß reaktionslose Caseosandosen auch keine Blutbildsveränderungen machen, während bei Auftreten einer fieberhaften Reaktion eine leichte *polynucleäre Leukocytose* beobachtet werden konnte.

AT machte bisweilen deutliche Lymphocytose, auch bei Fehlen sonstiger Reaktionen (siehe z. B. Fall Nr. 12, Jh.; ebenso Fall Nr. 1. La., bei 10 mg um 10⁰/₀ von 22 auf 32⁰/₀).

Naegeli hält die bei Tuberkulosen mit Heilungstendenz durchweg beobachtete Lymphocytose für den Ausdruck der Überwindung des toxisch-infektiösen Moments, nicht für ein Zeichen der Chronizität. Seit *Bergels* experimenteller Begründung der Lymphocytose sind wir geneigt, mit ihm anzunehmen, daß die lymphocytären Elemente des Bluts elektiv chemotaktisch auf Krankheitserreger lipoiden Charakters reagieren.

Bergel hält sinngemäß die *wahllose* künstliche Erzeugung einer polymorphkernigen Leukocytose durch Proteinkörpertherapie bei *verschiedensten* Krankheiten für fehlerhaft.

Wenn *Weicksel*, wie oben erwähnt, dem Caseosan die Eigenschaft, öfters zu stark reizend zu wirken, zuschrieb, so geschah das auch mit besonderer Berücksichtigung der Lymphocytenkurve. Wo infolge Überdosierung eine Verschlechterung als Folge der Injektionen eintrat (beim AT wegen seiner bekannten Dosierung seltener als beim Caseosan), fand er besonders bei schwereren Fällen Lymphocytensturz als ungünstiges Zeichen.

Schulz fand Lymphocytose nach Tuberkulininjektionen als konstanten Befund. *Bergel* betont, daß therapeutisch günstig wirkende Prozeduren wie neben dem Tuberkulin die Höhensonne, der Pneumothorax, Fettnahrung, Jod, Lebertran, Stauung, Höhenluft auch Lymphocytosen erzeugen.

Diese Annahmen und Ergebnisse, die sich mit unsern Befunden decken, *scheinen danach sämtlich für eine spezifische Wirkung des Tuberkulins auf das Blutbild zu sprechen, die dem Caseosan abgeht.*

Im weiteren Verlauf der Therapie wurden am 22. II. 0,005 mg AT und 0,007 mg am 25. II. reaktionslos vertragen. Am 29. II. wurde Pat. aus der stationären Behandlung entlassen und kam weiter ambulant:

0,01 mg AT	7. III.	normal	keine Reaktion
0,02 „ „	10. III.	dgl.	
0,04 „ „	14. III.	38°	StR ++ HR? (vermehrter Husten)

In diesem Fall macht die Injektion von 1 ccm Caseosan eine beträchtliche Allgemein- und Stichreaktion am 17. II., beides stärker als die reaktiven AT-Dosen von 0,004 und später 0,04 mg (N-Gehalt des Caseosans 50 000—5000 fach), dagegen sicher keine Herdreaktion (Kopfschmerzen und Allgemeinerscheinungen, aber kein vermehrter Husten, keine Rasselgeräusche) wie das AT vorher und vielleicht auch am 14. III. Die Pause zwischen den beiden Injektionen (0,004 mg AT und 1 ccm Caseosan) — ein fieberfreier Tag — ist zu kurz.

Fall Nr. 9: Gi. Max, 42 jähriger Arbeiter. Seit Oktober 1920 mehrfach in stationärer Behandlung der Klinik, zuletzt vom 12. I. bis 16. III. 22.

Diagnose: Proliferierend-indurierende Lungentbc. vorw. r. Status nach paravertebraler Rippenresektion r. (zweizeitig Februar 1921).

Familienanamnese o. B. Seit 1918 lungenkrank. — Mäßiger Ernährungszustand. Oktober 1920 zunächst hochfebril, dann mit zunehmender Indurationstendenz des vorwiegend rechtsseitigen Prozesses Entfieberung und Gewichtszunahme. Pleuraschwarte r., Schrumpfung der r. Thoraxseite. Nach paravertebraler Rippenresektion zunächst wieder febril, bis Juni 1921 dann afebril. Sputummenge um 50 ccm, T. B. +, später 0. Januar 1922 nach Verschlechterung (Grippe) wieder febril aufgenommen. Auch links produktive Herde. Hämoptoe. Von Anfang Februar an Besserung, afebril. Sputummenge um 100 ccm, T. B. +. Neigung zu positiver Anergie. — Tertiäre Lues.

Therapie: AT von Juli bis Sept. 1921 bis 40 mg. Anfang Februar 1922 Beginn mit 0,001 mg (s. folgende Tabelle).

Leichte Allgemein- und Stichreaktion, vermehrte Sputummenge nach 1 ccm Caseosan; keine AT-Reaktion.

Injektion von	Datum 1922	Rektale Temperaturen				Menge des Sputums in cem	Bemerkungen
		8 ^h	12 ^h	4 ^h	8 ^h		
Bis 0,01 mg AT	1. III.	normal				70	keine Reaktion.
1 cem Caseosan	3. III.	36,7	37,5	37,4	37,4	100	StR+ Vermehrung der poly- nucl. Leuko- cyten von 66 auf 71 % HR 0
	4. III.	36,9	37,4	37,4	38,1	120	
	5. III.	37,3	37,5	37,3	37,1	150	
	6. III.	36	36,9	37,1	37,1	110	
0,02 mg AT bis 0,1 mg	7. III.	normal					StR +
	16. III.	ohne Reaktion (StR + entlassen					

Fall Nr. 10: Bl., Ferdinand, 62jähriger Arbeiter. 23. I. 22 — noch in stationärer Behandlung.

Diagnose: Proliferierend-indurierende Tuberkulose beider Oberlappen.

Hereditär o. B. 1918 Lungenentzündung, 1921 leichte Grippe. Anfang Januar 1922 Hämoptoe. — Mäßiger Ernährungszustand. Im Beginn leicht febril, dann afebril. Wenig ausgedehnte produktive Herde über beide Spitzen und in der Hilusgegend, mit guter Indurationsneigung. Sputummenge zwischen 50 und 100 cem, T.B. +. Immunbiologisch: Neigung zu positiver Anergie.

Gewicht bei Aufnahme 66,0 kg,

Ende März 70,0 „

Therapie: AT, Beginn mit 0,001 mg, bisher bis 0,7 mg.

Injektion von	Datum 1922	Rektale Temperaturen				Menge des Sputums in cem	Bemerkungen
		8 ^h	12 ^h	4 ^h	8 ^h		
0,001 mg AT	10. II.	normal				50	keine Reaktion
0,002 „ „	14. II.	„				50	„ „
1 cem Caseosan	17. II.	36,5	37,0	37,8	38,1	50	StR+ Vermehrung der neutro- philen HR 0 Leukocyten von 65 auf 80 %
	18. II.	37,1	37,2	37,8	37,7	—	
	19. II.	36,6	37,7	37,5	37,4	100	
	20. II.	normal				50	
0,003—0,7 mg AT		„					ohne Reaktion.

Wie der vorhergehende Fall.

Fall Nr. 11: We., Adolf, 24jähriger Arbeiter 13. II. 22 — noch in stationärer Behandlung.

Diagnose: Proliferierend-indurierende Tbc., vorwiegend der r. Lunge.

Hereditär o. B. Seit Herbst 1921 lungenkrank. — Mäßig ernährt; kurze Zeit leicht febril, dann afebril. Im Bereich der rechten Lunge (Ober- und Mittellappen mehr als Unterlappen) produktive und indurierende Herde in ziemlicher Ausdehnung, l. bedeutend geringer. Sputummenge zwischen 20 und 50 cem, T.B. +. Immunbiologisch: allergisch, Neigung zu positiver Anergie.

Gewicht bei Aufnahme: 55,3 kg,

Ende März 57,5 „

Therapie: AT, Beginn mit 0,001 mg, bisher bis 0,8 mg.

Injektion von	Datum 1922	Rektale Temperaturen				Menge des Sputums in cem	Bemerkungen
		8 ^h	12 ^h	4 ^h	8 ^h		
0,005 mg AT	1. III.	normal				40	keine Reaktion
	3. III.	normal					
1 cem Caseosan	4. III.	36,6	37,3	37,4	38,7	30	StR +
	5. III.	36,4	37,4	37,4	37,3	20	HR 0
	6. III.	normal					
1 cem Caseosan						40	
	7. III.	36,3	37,4	37,4	38,1	50	StR +
	8. III.	36,5	37,0	36,7	37,3	40	HR 0
0,01 mg AT	9. III.	normal					
	10. III.	normal					StR 0
	11. III.	normal					HR +
0,05 mg AT	14. III.				37,6		StR + HR 0

Auf 1 cem Caseosan beide Male leichte Allgemein- und Stich-, keine Herdreaktion. 0,01 mg AT ($N = \frac{1}{20.000}$ des Caseosans) macht sichere Herdreaktion.

Fall Nr. 12: Ih., Gustav, 36 jähriger Dreher. 20. I. bis 15. III. 22.

Diagnose: Vorw. rechtsseitige proliferierend-indurierende Lungenbc.

Vater an Lungenentzündung gestorben. Seit Sommer 1920 lungenkrank. — Mittelernährt, afebril. Nicht sehr progresse produktive Herde im Bereich des r. Oberlappens mit guter Indurationstendenz. Sputummenge zwischen 50 und 100 cem, T. B. +. Immunbiologisch: allergisch mit Neigung zu positiver Anergie.

Gewicht bei Aufnahme 54,7 kg,
bei Entlassung 56,3 „

Injektion von	Datum 1922	Rektale Temperaturen				Menge des Sputums in cem	Bemerkungen
		8 ^h	12 ^h	4 ^h	8 ^h		
Bis 0,1 mg AT	1. III.	normal				40	keine Reaktion
	2. III.	"				70	
	3. III.	"				50	
1 cem Caseosan	4. III.	"				100	StR +
	5. III.	"				100	HR 0
	6. III.	"				70	
3 cem Caseosan	7. III.	"				100	StR +
	8. III.	"				100	HR 0
	9. III.	"				100	
0,2 mg AT	10. III.	"				60	StR +
	11. III.	"				50	HR 0
	14. III.	Aus disziplinären Gründen entlassen.					

1. III. Blutbild:

a) vor Injektion von 0,1 mg AT
5200 Leukozyten, davon
polynucl. neutroph. 76 $\frac{0}{0}$
Lymphocyten 22 $\frac{0}{0}$
Eosinoph. 2 $\frac{0}{0}$
Mononucl. —
Übergangsf. —

b) 6^h nachher
5900
56 $\frac{0}{0}$
39 $\frac{0}{0}$
1 $\frac{0}{0}$
3 $\frac{0}{0}$
1 $\frac{0}{0}$

4. III. **Blutbild:**

a) vor Injektion von 1 ccm Caseosan	b) 6 ^h nachher
6200 Leukozyten, davon	7000
polynucl. neutroph. 66 $\frac{0}{0}$	68 $\frac{0}{0}$
Lymphocyten 28 $\frac{0}{0}$	26 $\frac{0}{0}$
Eosinoph. —	—
Mononuel. 5 $\frac{0}{0}$	4 $\frac{0}{0}$
Übergangsf. 1 $\frac{0}{0}$	2 $\frac{0}{0}$

7. III. **Blutbild:**

a) vor Injektion von 2 ccm Caseosan	b) nachher
5800 Leukozyten, davon	5200
polynucl. neutr. 65 $\frac{0}{0}$	67 $\frac{0}{0}$
Lymphocyten 29 $\frac{0}{0}$	27 $\frac{0}{0}$
Eosinoph. 1 $\frac{0}{0}$	—
Mononuel. 5 $\frac{0}{0}$	5 $\frac{0}{0}$
Übergangsf. —	1 $\frac{0}{0}$

Zu den Blutbildsveränderungen s. Bemerkungen zu Fall Nr. 8. Im übrigen ein Fall, der sich Injektionen von 1 und 2 ccm Caseosan gegenüber refraktär verhält, dessen Reaktion auf AT leider nicht durchgeprüft werden konnte, da seine Entlassung vorher erfolgen mußte.

Fall Nr. 13: Bl., Emil, 21 jähriger Schweizer. 27. X. 21 bis 1. II. 22.

Diagnose: Cavernöse Lungenphthise (Mischform). Larynx-Tbc.

Hereditär o. B. Seit 1918 lungenkrank. — Leidlich ernährt; febril (bis 38,5°). Ausgedehnte Prozesse in beiden Lungen, bes. r. produktiv-cirrhotischer Art mit großer Caverne r. o.; l. frischere Prozesse, teils wohl auch acinöskäsiger und sublobulär-käsiger Natur. L. kleineres Cavum. Ulceröse Larynx-tbc. Sputummenge um 100 ccm, T. B. +. Immunbiologisch: allergisch.

Gewicht bei Aufnahme: 62,4 kg,

bei Entlassung: 62,3 kg.

Therapie: Symptomatisch, kleine Caseosandosen (0,1—0,5 ccm) subcut., Krysolgan 0,05—0,1 iv als Larynxtherapie.

Es würde zu weit führen, die Fieberkurve im ganzen tabellarisch wiederzugeben. Deutliche Einflüsse des Caseosans auf die Temperaturbewegung sind nicht zu bemerken. Pat. erhielt am 15. XI. 0,1 ccm Caseosan, höchste Abendtemp. 38,6° gegen 38,2° am Vortage; am 29. XI. 0,2 ccm [28. 38,1°; 29. 38,1°]; am 3. XII. 0,3 [38,2—38,2]; am 6. XII. 0,4 [38,0—38,0]; am 12. XII. 0,5 [37,7—38,2]. Weitere Caseosanmengen erhielt er nicht. Die Auswurfmenge ist 1—2 Tage nach 0,3 ccm um 20 ccm vermehrt, sonst unbeeinflusst. Leichte Stichreaktionen waren jedesmal vorhanden. Eine Herdreaktion konnte nicht beobachtet werden; es scheint, als ginge der Katarrh allmählich während der Zeit von Mitte November bis Mitte Dezember zurück, wie auch die Temperaturkurve eher eine leichte Neigung zur Norm zeigt. Das Gewicht nahm auf 64 kg zu. Es folgten dann die Krysolganinjektionen. Von ihnen hatte ich

(wie auch in anderen Fällen) den deutlichen Eindruck eines ungünstigen Einflusses auf empfindliche Lungenherde. Trotzdem es nicht zum eigentlichen Thema der Arbeit gehört, sei es hier erwähnt, weil es dem Caseosan gegenüber eine gewisse Vergleichsmöglichkeit gewährt.

		Höchste Tagestemperatur:	Sputum
13. XII.		37,9°	100
14. XII.	0.05 Krysolgan	38,4°	100
15. XII.		38,7°	100
16. XII.		38,7°	120
17. XII.		38,3°	150
20. XII.		37,8°	100
21. XII.	0,05 „	38,6°	100
22. XII.		38,7°	100
23. XII.		37,7°	100
24. XII.		37,7°	150

und in ähnlicher Weise fort bis zum Absetzen der Therapie. Der Husten war stärker, das Allgemeinbefinden schlechter, Gewicht fiel auf 62,1°; Herdreaktionen nicht sicher.

Dagegen kann man dem Caseosan keinen merklich ungünstigen Einfluß nachweisen. In diesen Mengen scheint es selbst auf empfindliche Herde nicht stark reaktiv zu wirken.

Ich möchte nicht verfehlen, den Assistenten der Klinik, die nach mir Stationsärzte der Tuberkulosestation waren, Herrn Dr. *Schmid von Neidhardt* und Herrn Dr. *Graf*, welche die vergleichenden Injektionen in meinem Sinne fortführten, für ihre Mitarbeit meinen Dank auszusprechen.

III. Kritik der Versuchsergebnisse.

Die Ergebnisse beider Versuchsreihen sprechen eindeutig dafür, daß ein aus der Errechnung gleichen N-Gehalts im Tuberkulin und im vergleichsweise injizierten Proteinkörper gewonnener Maßstab eine ausgesprochene *Überlegenheit der reaktiven Wirkung des Tuberkulins* erweist.

Im *Kochschen* Hauptversuch gehen die mit 0,3—0,5 ccm AT oder AF-Stammlösung ip gespritzten Tiere prompt zugrunde, während entsprechende Mengen von Eiweißkörpern ohne Effekt auf Leben und Gesundheitszustand der Tiere bleiben.

Die vergleichenden Injektionen am tuberkulösen Menschen lassen sich eigentlich nur im Zusammenhang des Reaktionsablaufs, d. h. mit Berücksichtigung des sich ständig verschiebenden immunbiologischen Zustandsbildes beurteilen und sich schwer in einer Synopsis nach + und — zusammenbringen. Doch sei der Versuch gemacht. Es sind dabei von positiven AT-Injektionen nur die unmittelbar der Caseosaninjektion vorausgehenden oder die nachzeitigen berücksichtigt.

Fall Nr.	AT			Caseosan					
	StR	AR	HR	Menge in		StR	AR	HR	N-Menge
				mg	ccm				
1	—	+	+	0,5	0,003	—	—	—	=
	—	(+)	—	0,5	0,005	—	—	—	2 fach
	—	—	—	0,5	0,05	—	—	—	20 "
	+	+	+	40,0	0,5	—	—	—	2 "
	+	+	+	40,0	1,0	(+)	(?)	—	4 "
2	—	+	?	40,0	0,3	—	(?)	—	=
	—	+	?	60,0	0,5	—	—	—	2 "
	—	+	?	60,0	0,7	—	—	—	> 2 "
3	+	+	—	3,0	0,02	—	—	—	1,4 "
	+	+	—	3,0	0,2	(+)	—	—	14 "
4	+	+	?	3,0	0,5	—	(+)	—	2 "
	+	+	?	50,0	1,0	—	—	—	4 "
5	[+]	(?)	[+]	0,1	0,5	—	—	—	1000 "
	+	+	—	1,0	0,5	—	—	—	100 "
6	—	+++	+++	80,0	1,0	—	(+)	—	> 2 "
					2,0	—	—	(?)	> 4 "
					2,5	—	+	—	6 "
					2,5	+	+	+	
					2,5	—	—	—	
					3,0	+	(?)	—	8 "
7	+	+	—	0,05	3,0	(+)	(+)	—	
	+	+	—	0,05	0,5	—	+	—	2000 "
8	+	+	+	0,004	1,0	(+)	+	—	{ 50000 "
	+	+	?	0,04					5000 "
9	+	—	—	0,01	1,0	+	+	—	
10	—	—	—	0,1	1,0	+	+	—	
				0,001 bis					
11	—	—	—	0,7	1,0	+	+	—	
				0,005					
12	—	—	+	0,01					
	+	(+)	—	0,05					
	—	—	—	0,1	1,0	+	—	—	
13	+	—	—	0,2	2,0	+	—	—	
					0,2bis	+	—	—	
					0,5	+	—	—	

Es ergibt sich aus dieser Gegenüberstellung, daß *das Caseosan bei gleichem N-Gehalt nie, aber auch bei doppeltem und vielfachem bei weitem nicht immer Reaktionen auslöst, wo durch AT solche hervorgerufen wurden.* In Mengen von 0,5—3,0 ccm kann es Reaktionen auslösen, die denen des AT gleichen, unter denen aber *nur eine sicher beobachtete Herdreaktion* sich findet. Dieser Unterschied erscheint mir sehr wesentlich. Daß Tuberkulöse an und für sich leicht fieberhaft auf beliebige Reize reagieren, bietet keine Besonderheiten. Sie scheinen sich hierin übrigens kaum von andern Kranken mit entzündlichen Affektionen zu unterscheiden. *Bier* betont die erhöhte Reizbarkeit, die Entzündungsherde vor dem gesunden Gewebe auszeichnen, so daß Proteinkörper auf Kranke ganz anders als auf Gesunde wirken. Für die individuell sehr verschiedenen Reizschwellen lassen sich wohl kaum Standardzahlen aufstellen. Alle Autoren betonen die Schwierigkeit der Dosierung von Proteinkörpern (*Zimmer. Lindig* u. a.). *Arweiler* fand, daß 0,05 ccm Casein bei gynäkologisch Kranken Fieber hervorrufen kann; das würde also einer Menge von 1 ccm Caseosan-Heyden (5 proz. Caseinlösung) entsprechen. Dosen unter 0,5 ccm scheinen bei Tuberkulösen nicht reaktiv zu sein.

Es scheint mir nach dem Gesagten nicht möglich, dem Caseosan eine ähnlich elektive Wirkung wie dem Tuberkulin zuzuschreiben. Vielleicht ist die Tuberkulinreaktion zum Teil eine Proteinkörperreaktion; darin mag auch die äußere Ähnlichkeit beider begründet sein. *Das Tuberkulin ist dem Eiweißkörper jedenfalls in den beiden wichtigsten Punkten überlegen: in dem gesetzmäßigen Überschreiten der Reizschwelle, unter Umständen auch mit kleinsten Dosen, unabhängig vom N-Gehalt, und in der stärkeren Affinität zum spezifischen Herd.*

Dabei ist heute immer noch nicht in verneinendem Sinne über die Frage entschieden, ob mit der bloßen Reizwirkung des Tuberkulins, die ja schließlich auch die Proteinkörper, wenn auch in größerem Maße, mit ihm gemein hätten, seine Wirkungsweise erschöpfend erklärt ist.

Therapeutisch wird man die elektive, fein abstufbare Wirksamkeit des Tuberkulins nicht missen wollen, falls man eben nicht gerade von der geringeren Affinität der Proteinkörper zum spezifischen Herd in frisch-proliferierenden oder exsudativen Fällen Gebrauch machen will. Dabei scheint mir immer noch fraglich, ob man mit den verwendbaren kleinen Dosen überhaupt Effekte erzielt oder unter der Reizschwelle bleibt. Es sei ferner noch einmal an die *Beeinflussung des Blutbilds und die prognostische Bedeutung seiner symptomatischen Veränderungen* erinnert, die auch nicht für die Proteinkörpertherapie bei Tuberkulose sprechen. Ich glaube kaum, daß man in derartigen

Fällen mit Proteinkörpern Besseres erzielen kann als mit intracutaner Applikation kleinster Tuberkulindosen, wie z. B. bei der MTbR-Therapie, die schon in der Haut spezifische Umstimmungen hervorrufen.

Zusammenfassung.

1. AT- und Caseosaninjektionen von gleichem N-Gehalt haben auf tuberkulöse Individuen, Meerschweinchen wie Menschen, eine durchaus verschiedene Wirkung: erst Caseosandosen von weit höherem N-Gehalt als entsprechende AT-Dosen machen ähnliche Reaktionen.

2. In den verglichenen Mengen (bis zu 3 cem Caseosan) macht das Caseosan wohl flüchtige Stich-, mäßige Allgemein-, aber fast niemals Herdreaktionen.

3. Mengen unter 0,5 cem Caseosan scheinen unwirksam.

4. Es geht die Spezifität des Tuberkulins aus seiner außerordentlich fein abgestuften Wirksamkeit auf empfindliche tuberkulöse Herde hervor, die sich unter Umständen auch bei kleinsten Mengen in hohem Maße äußert.

5. In der Therapie der Tuberkulose verdient daher das Tuberkulin vor den schwer dosierbaren Proteinkörpern den Vorzug.

Literaturverzeichnis.

- Arweiler*, Therap. Halbmonatshefte 1920, H. 17. — *Bergel*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 20. 1921. — *Bessau*, Jahrb. f. Kinderheilk. 1915, Nr. 5 u. 6; Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 10. — *Bier*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 6 u. 14. — *Buchner*, Münch. med. Wochenschr. 1891, Nr. 49. — *Doutrelepoint*, Klin. Jahrbuch. Erg.-Bd. 1891, S. 322; Dtsch. med. Wochenschr. 1908, S. 263. — *Engel und Bauer*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 13, Nr. 3. — *v. Hayek*, Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 35 u. 36; Tuberkuloseproblem. Springer, 1921, S. 99 ff. — *Kaznelson*, Therap. Halbmonatshefte 1917, S. 437; Weichardts Ergebn. IV. — *Klemperer*, Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 45 u. 46. — *Krehl*, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1895, S. 222; Pathologische Physiologie, Vogel, 1918, S. 80. — *Kühne*, Zeitschr. f. Biol. 1893, S. 221. — *Lindig*, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 33 u. 50. — *Matthes*, Zentralbl. f. inn. Med. 1895, Nr. 16; Dtsch. Archiv f. klin. Med. 1895, S. 39. — *Mayer*, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 19, 1917; Zeitschr. f. Tuberkulose 1921, S. 621 (Elster). — *Moro*, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 44. — *Naegeli*, Kraus Brugsch, Spez. Pathol. u. Ther. Urban und Schwarzenberg 8, S. 64. 1920. — *Neufeldt*, Zeitschr. f. Tuberkulose 1921, S. 606 (Elster). — *v. Pirquet*, Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 30. — *Ruppel*, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 46; Zeitschr. f. physikal. Chemie 26; — und *Josef*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. 1914. — *R. Schmidt*, Med. Klin. 1919, Nr. 21. — *E. Schulz*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 21, 1911. — *Selter*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. 1921, S. 329; Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 11. u. 19; Zeitschr. f. Tuberkulose 1921, S. 626 (Elster). — *Sons und v. Mikulicz-Radecki*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 26. — *v. Wassermann*, Zeitschr. f. Tuberkulose 1921, S. 596 (Elster); — und *Bruck*, Dtsch. med. Wochenschr. 1906; Berl. klin. Wochenschr. 1907. — *Weichardt*, Zeitschr. f. Neurol. 22, H. 4 5. 1914; Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 45; 1918, Nr. 22; 1919, Nr. 11; 1920, Nr. 4. — *Weicksel*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 30. — *Ziegler*, Verhandl. des X. Kongr. f. inn. Med. 1891. — *Zieler*, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 32; Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 45. — *Zimmer*, Therap. d. Gegenw. 1920, August.