

(Aus der inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses in Düren. [Oberarzt
Dr. G. Liebermeister].)

Beitrag zur Therapie und Prophylaxe der Tuberkulose.

Von

Dr. Sons,

derzeitigem Assistenzarzt, jetzt Volontärarzt der Medizinischen Klinik Kiel.

(Eingegangen am 12. August 1920).

Die Ausbreitung der Tuberkulose in dem Bezirk, aus dem sich die Patienten rekrutieren, über die im folgenden berichtet werden soll, war infolge des Krieges und der Grippe besonders stark. Die Zahl der Todesfälle an Tuberkulose im Jahre 1918 hat gegen 1913 um 117% zugenommen. Ausgedehnte Abwehrmaßnahmen sind dringender wie je geboten. Wir kennen die Erfolge der Prophylaxe akuter Infektionskrankheiten. Prophylaxe ist die beste Bekämpfung einer Krankheit. Der Krieg hat uns am deutlichsten gelehrt, was in der Prophylaxe des Typhus und Tetanus, der Cholera, Ruhr und Pocken erreichbar ist. Der schwerste Schaden, den die Volksgesundheit durch den Krieg und die Grippe erlitten hat, ist die enorme Ausbreitung der Tuberkulose. Die lebende Generation von der Tuberkulose zu sanieren und die kommende vor ihr zu schützen, ist eine der schwerwiegendsten ärztlichen Aufgaben der Zukunft. Es fehlt uns hinsichtlich der hygienischen und Ernährungsmaßnahmen an den notwendigsten Dingen. Wir sind weit davon entfernt, die Jugend durch ausreichende Zufuhr von Luft und Licht, durch gute Wohnung, Bekleidung und Ernährung zum Kampf mit den Tuberkelbazillen zu kräftigen und die Bazillenausscheider als ständige Quelle der Neu- und Reinfektion vom Verkehr mit der gesunden Menschheit auszuschalten. Um so notwendiger ist es, das Tuberkuloseproblem theoretisch zu erfassen und eine praktische Durchführung mit allen Mitteln zu erstreben, die uns die ärztliche Wissenschaft in die Hand gibt. Die Hoffnung, daß mit der Friedmannschen Impfung einmal eine „Jennerisation“ der Tuberkulose, wie Kraus sich ausdrückt, möglich sein wird, scheint sich nicht zu verwirklichen;

v. Hayek hat in seinem Buch: Das Tuberkuloseproblem (Verlag Julius Springer, Berlin 1920) eine zusammenfassende Darstellung der theoretischen Grundlagen und praktischen Durchführung gegeben, die geeignet ist, Klarheit in den Streit der Meinungen zu bringen und unserem Handeln Zielsicherheit zu verschaffen. Er hat m. a. den Nachweis erbracht, daß das Tuberkuloseproblem nur vom immunbiologischen Standpunkt aus zu lösen ist. Das Ziel ist: Hebung des Durchseuchungswiderstandes unter Berücksichtigung des Gesamtzustandes des Einzelfalles; die Methode: spezifische Antigenbehandlung bei richtiger immunbiologischer Indikationsstellung und Beherrschung der Technik.

Wir haben seit Frühjahr 1919 unser gesamtes Krankenmaterial der immunbiologischen Prüfung mit Alt-Tuberkulin und Bazillen Emulsion Koch unterzogen und berichten im folgenden über unsere Erfahrungen.

Wir behandelten alle diejenigen Fälle von Tuberkulose, die uns einer Hebung des Durchseuchungswiderstandes überhaupt zugänglich erschienen und benutzten als Antigen in allen Fällen lediglich Alt-Tuberkulin und Bazillen-Emulsion unter Beobachtung aller Kautelen, die die Konstitution, der immunbiologische Verlauf und die Anspruchsfähigkeit der tuberkulösen Herde erforderten. Wir sind aber der Ansicht, daß andere Methoden der spezifischen Behandlung die gleiche Berechtigung haben wie die von uns gewählte unter der Voraussetzung richtiger Indikationsstellung und Beherrschung der erforderlichen Technik.

Als Ziel der Behandlung erstrebten wir die bis zur Heilung durchgeführte aktive Immunisierung mittels langsam steigender, schließlich möglichst hoher Dosen Alt-Tuberkulin und Bazillen-Emulsion. Diesem Ziel sind in der Praxis Grenzen gesetzt durch den Eintritt von unerwünschten Herdreaktionen. Sie zeigen an, daß der tuberkulöse Organismus nicht imstande ist, gegen höhere Antigendosen die notwendigen Abwehrstoffe zu bilden. Dieser Zustand, den wir als „Reaktionsgrenze“ bezeichnen wollen, kann lange Zeit bestehen bleiben.

In einem Teil der Fälle ist damit die Beeinflußbarkeit der immunbiologischen Abwehrvorgänge erschöpft. In einem anderen stellt der Organismus sich allmählich durch Luxusproduktion von Antikörpern auf erhöhte Antigenreize ein und gelangt zu dem für ihn günstigen Zustand der positiven Anergie (v. Hayek), d. h. er ist imstande, höhere Antigendosen ohne wahrnehmbare Reaktion abzubauen, er hat im Kampfe mit dem Tuberkelbazillus die Oberhand gewonnen infolge des künstlich erhöhten Durchseuchungswiderstandes.

Bei welchen Antigendosen die „Reaktionsgrenze“ erreicht wird, ist in jedem einzelnen Falle verschieden und hängt ab von den ihm eigentümlichen immunbiologischen Verhältnissen. Der allergische Typ z. B., der sich noch in lebhaftem unentschiedenem Kampf mit dem Tuberkelbazillus befindet, reagiert stark bei geringen Antigendosen, der positiv anergische, dessen Abwehr gut organisiert ist, reagiert erst bei hohen Antigendosen und überwindet die „Reaktionsgrenze“ infolge seiner Fähigkeit zu lebhafter Antikörperbildung meist nach kurzer Zeit (Pause von 1—2 Wochen). Zwischen diesen Typen bestehen alle Übergänge. Der negativ anergische, der nicht mehr imstande ist, Antikörper zu bilden, scheidet für die Behandlung aus.

Es muß betont werden, daß in keinem Falle der klinische Befund am tuberkulösen Herd irgendeine Auskunft über den immunbiologischen Zustand gibt. Er kann lediglich durch eine Funktionsprüfung mit Antigenreizen festgestellt werden.

Es ist nun Sache der immunbiologischen Erkenntnis und Erfahrung, wie die Behandlung im einzelnen Falle durchzuführen ist. Einen Anhalt sollen die folgenden Ausführungen dazu bieten.

Was die Behandlungsdauer angeht, so ist nach unseren Erfahrungen als Minimum $\frac{1}{2}$ Jahr festzusetzen. Eine mehr oder weniger längere stationäre Beobachtung ist in jedem Fall erwünscht, um einen Einblick in die immunbiologischen Verhältnisse zu gewinnen. Es ist unmöglich, diesen Zeitpunkt näher zu begrenzen. Ambulante Behandlung kommt erst dann in Frage, wenn die immunbiologischen Verhältnisse des Einzelfalles geklärt sind, was meistens nach Feststellung der „Reaktionsgrenze“ der Fall ist.

Tertiärstadium der Tuberkulose.

Die Behandlung erstreckte sich auf 16 Fälle von tertiärer Tuberkulose, bei denen es im größten Teil der Fälle gelang, die anfangs bestehende Überempfindlichkeit gegen Alt-Tuberkulin durch vorsichtige, langsam gesteigerte Erhöhung der Dosen zu überwinden. Beim Eintritt der „Reaktionsgrenze“ — die individuelle starke Schwankungen aufwies — legten wir regelmäßig Pausen von 1—2 Wochen ein und prüften alsdann erneut die Immunitätsverhältnisse mit der gleichen oder einer verminderten Antigendosis. Erst wenn wir feststellen konnten, daß sich der Durchseuchungswiderstand gehoben hatte, d. h. der Antigenreiz nicht durch eine stärkere Stich-, Fieber- oder Herdreaktion beantwortet wurde, fuhren wir in der Behandlung vorsichtig bis zur absoluten bzw. der erreichbaren relativen Maximaldosis fort.

Nach Abschluß der Behandlung mit Alt-Tuberkulin folgte die mit Bazillen-Emulsion, und zwar mit einer auf $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{10}$ herabgesetzten Dosis.

Ein Beispiel vom Verlauf der immunisierenden Kur mit Alt-Tuberkulin und Bazillen-Emulsion bis zur absoluten Maximaldosis unter Vermeidung von Reaktionen zeigt Fall 700.

Es handelt sich um einen 17jährigen Pferdeknecht — H. R. — aus gesunder Familie, der vor einem halben Jahre zum ersten Male, vor 14 Tagen zum zweiten Male und zwei Tage vor der Krankenhausaufnahme zum dritten Male Bluthusten bekam. Er hat eine Schallverkürzung beider Lungenspitzen l. > r., beiderseits verschärftes und verlängertes Vesikuläratmen, links mit kleinblasigem feuchtem Rasseln. Im Auswurf mit Antiformin Tuberkelbazillen ++. Acht Tage nach der Aufnahme erfolgt die vierte Hämoptoe, die drei Tage anhält. Nach Abklingen der akuten Erscheinungen — $3\frac{1}{2}$ Wochen nach der Aufnahme — setzt die Prüfung der Durchseuchungsresistenz ein. Der Patient erweist sich — wie die Kurve zeigt, die aus wirtschaftlichen Gründen leider nicht abgedruckt werden konnte — als guter Antikörperbildner. Die „Reaktionsgrenze“ tritt erst bei 500 mg A.T. mit kurzdauernder Fieberreaktion ein und wird nach einer Pause von 8 Tagen und Wiederholung der gleichen Dosis überwunden. Die Behandlung wird mit 1000 mg A.T. und 500 mg B.E. abgeschlossen.

Das klinische Resultat am Ende der Behandlung ist:

+ 10 Kilo Körpergewicht, kein Katarrh mehr über den Spitzen, noch ganz geringe Menge Auswurf am Morgen, in dem mit Antiformin noch einzelne Tuberkelbazillen nachweisbar sind ¹⁾.

¹⁾ Patient ist später bazillenförmig geworden und befindet sich auf dem Wege zur biologischen Heilung.

Die klinischen und biologischen Resultate der Behandlung sind in der folgenden Tabelle niedergelegt (Anlage 1).

Anlage 1.
Resultate.

Fall	Bisher erreichte Dosis in mg	Dauer		Tbc. Bazillenbefund			Gewichts- zunahme kg	Bemerkungen	Biologische Resultate
		stationär Mon.	ambulant Mon.	vor Behandlung	Antifor- min	nach Behandlung			
				frisch		frisch Antiformin negativ			
700	1000,0 A.T. 1000,0 B.E.	6 $\frac{1}{2}$	2		++	—	+ 10,0	— bedeutet schwach positiv	erheblich gebessert
703	800,0 A.T. 400,0 A.E.	4	4		—	—	+ 7,0		geheilt
704	1000,0 A.T. 1000,0 B.E.	3	4 $\frac{1}{2}$		—	—	+ 4,5		gebessert
706	200,0 A.T.	5 $\frac{1}{2}$	0	+		—	+ 6,0		geheilt
710	100,0 A.T.	3	2	—		—	+ 4,0		geheilt
713	1000,0 A.T. 400,0 A.T.	5	0	++		—	+ 5,0		gebessert
712	1000,0 A.T.	4 $\frac{1}{2}$	0	+		—	+ 3,0		gebessert
705	600,0 B.E. 100,0 A.T.	2	1		+	—	+ 0		wenig gebessert
707	100,0 A.T.	6 $\frac{1}{2}$	0	+		—	+ 6,5	Pneumo- thorax	gebessert
702	40,0 A.T.	6 $\frac{1}{2}$	4	+++		—	+ 5,0		gebessert
709	40,0 A.T.	4	4		+	—	+ 1,0		gebessert
708	25,0 A.T.	1	6	+		—	+ 12,5		gebessert
711	20,0 A.T.	7	3	+		—	+ 2,0	Am 8. 12. 19 +	gestorben
701	8,0 A.T.	6	1 $\frac{1}{2}$	+		—	+ 9,5		wenig gebessert
714	80,0 A.T.	10	0	+		—	+ 8,0	Pneumothorax: ist wieder in stat. Behandl. aufgenommen.	unentschieden
715	0,2 A.T.	13	0	+		+	— 1,5		fraglich

Den in der Anlage aufgeführten Resultaten können wir noch zwei weitere inzwischen zu Ende behandelte Fälle hinzufügen:

Fall 850. Regina K., 16 Jahre, im Röntgenbild dichte verwaschene Trübungen im Bereich der Lungenwurzeln, die rechts weit auf den Unterlappen übergreifen. Reichlich Katarrh. Im frischen Auswurf zahlreiche Bazillen. Der Fall, der eine akut-entzündliche Phthise von ziemlicher Ausdehnung darstellt, wird stationär innerhalb eines halben Jahres bis zur absoluten Maximaldosis von A.T. und B.E. behandelt. Im letzten Monat kaum noch entzündliche Erscheinungen an den Herden, wenig Auswurf, in dem zweimal 2—3 Bazillen, dreimal hintereinander keine Bazillen mit Antiformin gefunden wurden. Das Röntgenbild zeigt am Ende der Behandlung deutliche Schrumpfungerscheinungen an den Stellen der verwaschenen Trübungen des ersten Bildes, die zu einer sehr deutlich sichtbaren Verlagerung des Herzens nach rechts geführt haben. Der Allgemeinzustand der Patientin ist ausgezeichnet. Bei Injektion von 600,0 mg B.E. trat ein steriler Abszeß auf, im Ausstrich fanden sich mikroskopisch nur einzelne Leukozytentrümmer, keine Erreger¹⁾.

¹⁾ Behandlung wurde noch bis 1000 mg B.E. fortgesetzt, Patientin ist dauernd bazillenfrei.

Fall 851. Otilia B., 26 Jahre, mit doppelseitiger fibröser Oberlappenphthise und zahlreichen Bazillen im Auswurf 1000,0 mg A.T. und 600,0 mg B.E. wurden innerhalb von $6\frac{1}{2}$ Monaten fast ganz ohne Reaktion erzielt. Die Herde bestehen noch, zeigen Neigung zur Ausheilung¹⁾.

Besondere Einzelbeobachtungen:

Fall 700 zeigt nach fast jeder A.T.-Injektion ohne Fieber u. Allgemein — bei mitunter leichter Stichreaktion Pulssteigerungen von 12—24 Stunden Dauer.

Fall 708 und 715 sind gleichzeitig erfolgreich mit Pneumothorax behandelt.

Fall 714 bekam eine interkurrente Pleuritis, während der die A.T.-Behandlung ausgesetzt wurde. Die nachher wieder einsetzende A.T.-Behandlung zeigte vollen Erfolg, so daß die Patientin entlassen wurde. Zu Hause soll sie erneut an exsudativer Pleuritis erkrankt sein, worüber näheres nicht bekannt ist.

Der zur Autopsie gelangte Fall 711 sei hier noch angefügt:

Fall 711. Balthasar L., 18jähriger Arbeiter mit schwerster T.B.-Belastung, phthisischem Habitus und doppelseitiger Oberlappentuberkulose entzog sich am 31. 7. 1919 der Behandlung, nachdem wir bei einer therapeutischen Dosis von 20,0 mg A.T. angelangt waren. Er wurde am 28. 10. 1919 wieder aufgenommen, nachdem er im ganzen nur drei Monate ohne Behandlung war, allerdings in denkbar schlechten wirtschaftlichen und hygienischen Verhältnissen zugebracht hatte. Er hatte 10 Kilo an Gewicht verloren, war in schlechtestem Allgemeinzustand und hatte eine floride Lungen-, Darm- und Kehlkopftuberkulose. Der Fall war jetzt hoffnungslos. Der Durchseuchungswiderstand war durch interkurrente Schädigungen durchbrochen worden. Der Patient starb am 8. 12. 1919, $1\frac{1}{2}$ Monate nach der Wiederaufnahme. Die Sektion bestätigte den klinischen Befund. Es fiel auf, daß ein größerer Teil der erkrankten Oberlappen stark schieferig induriert war, während nur einzelne Partien zu Kavernen eingeschmolzen waren. Daneben fanden sich zahlreiche frische Herde in Form einer diffusen Peribronchitis tuberculosa in beiden Ober- und dem rechten Mittellappen, ausgedehnte Dickdarmgeschwüre mit frischen Granulationen und Narben im Kehlkopf ohne frische Herde.

Der Patient ist nun zweifellos einer frischen Aussaat von Bazillen und derer anatomischen Substrat, einer ausgedehnten Peribronchitis tuberculosa, erlegen. Die außerordentlich schlechte Konstitution des Patienten bei schwerer Belastung (Mutter und zwei Geschwister an Tuberkulose gestorben) im Verein mit ungünstigen Ernährungs- und hygienischen Verhältnissen tragen die Hauptschuld an der erneuten Azertation der tuberkulösen Prozesse. Solange wenigstens die einfachsten Forderungen an Hygiene und Ernährung erfüllt werden konnten, war unter der spezifischen Behandlung eine Besserung klinisch unverkennbar. Ohne einen bestimmten Grad von allgemeiner Widerstandskraft des Organismus wird an das Zustandekommen spezifischer Antistoffe nicht zu denken sein, andererseits wird ein Urteil über den Wert der Methode erst an dem Krankenmaterial zu gewinnen sein, bei dem die Behandlung durchgeführt und nicht, wie im vorstehenden Falle, vorzeitig abgebrochen wurde. Wir haben an diesem Falle keineswegs eine Beobachtung gemacht, die Anhaltspunkte dafür vermittelt hätte, daß die Propagation der Prozesse dem Tuberkulin zuzuschreiben sei, sind hingegen dazu geneigt, sie der schlechten Konstitution des Patienten, den ungünstigen äußeren Bedingungen, unter denen er lebte, und schließlich interkurrenten Schädigungen zuzuschreiben, denen er in der Zwischenzeit ausgesetzt gewesen war.

Wir werden durch weitere klinische Beobachtungen unserer Patienten festzustellen haben, ob der günstige Eindruck, den wir gleich nach der erstmaligen Behandlung mit A.T. und B.E. gewonnen haben, bei später vorzu-

¹⁾ Patientin ist später unter Grippekomplikation schlechter geworden, dann langsam gebessert, aber wieder stärker tuberkulinempfindlich.

nehmenden Nachuntersuchungen bestehen bleibt bzw. nach welcher Richtung hin neue Erscheinungen auftreten.

Wir werden in unseren Fällen erst nach Ablauf von Jahren ein endgültiges Urteil über das Zustandekommen, die Dauer und Intensität der beabsichtigten Immunisierung gewinnen können. Wir behalten die Patienten unter dauernder Kontrolle, werden versuchen die Immunitätsverhältnisse von Zeit zu Zeit zu prüfen und werden jedenfalls eine neue Kur beginnen, wenn wir am Eintreten neuer Azerbationen wahrnehmen, daß die Dauer der Immunisierung beschränkt ist.

Im allgemeinen ist zu sagen, daß Fälle, bei denen eine geringe Überempfindlichkeit vorhanden war, bei denen also rasch reaktionslos mit den Dosen gesteigert werden konnte, die günstigere Prognose haben vor dem überempfindlichen. Unter diesen haben wir einen klinisch fortgeschrittenen Fall von Lungentuberkulose (715 Gertrud D.) 6 Monate mit kleinen und kleinsten A.T.-Dosen behandelt, mußten öfters in der Dosierung zurückgehen, um Reaktionen zu vermeiden und kamen schließlich bis zu 0,2 mg A.T. Dieser Fall verläuft klinisch schlecht. Wir nehmen an, daß bei diesen kleinen Dosen der Grad der Immunität gering ist, so daß der Effekt an Intensität und Dauer geringer sein muß als bei den höher Immunisierten. Die betreffende Patientin mußte denn auch nach zweimonatlicher Unterbrechung der Behandlung wegen neuer Azerbation der Herderscheinungen wieder in stationäre Behandlung genommen werden.

Fälle mit schweren Komplikationen — Kehlkopf, fortgeschrittener Darmtuberkulose, maligner Tuberkulose — finden sich unter den ausgeführten nicht, eignen sich nach allen Erfahrungen auch nicht zur Behandlung mit Tuberkulin. In einem Fall von Lungen-Kehlkopf-Tuberkulose und terminaler Meningitis tuberculosa waren Dosen von 0,01 bis 0,1 mg A.T. ohne Einfluß auf den tuberkulösen Prozeß. Es bestand komplette Anergie. In einem anderen mit Lungen-, Kehlkopf- und Darm-Tuberkulose, den wir über ein Jahr in stationärer Behandlung hatten, versuchten wir immer wieder kleinste Dosen A.T. Wir waren gezwungen, die Behandlung schließlich aufzugeben, da eine Beeinflussung der ausgedehnten Organveränderungen einfach unmöglich war.

Jedoch möchten wir darauf hinweisen, daß auch in fortgeschrittenen Fällen der Versuch mit vorsichtig dosiertem A.T., wie wir erlebt haben, ein recht überraschendes Resultat ergeben kann.

Fall 702. Peter K., 28jähriger Kaufmann mit schwerer Tuberkulosebelastung, seit acht Jahren an Knochentuberkulose krank, mehrfach operiert, vor acht Jahren erste Lungenblutung, seitdem stets in ärztlicher Behandlung, mehrfach in Heilstätten. In jedem Jahr ein bis zwei Lungenblutungen, zuletzt vor 1½ Jahren. Der Patient wurde von seinem behandelnden Arzte als „hoffnungsloser Fall“ zu einem Versuch mit spezifischer Behandlung überwiesen. Der Befund bei der Aufnahme war: Asthenischer Habitus, starke Abmagerung und schlechter Allgemeinzustand; lokal: Infiltration des linken Oberlappens und der rechten Spitze mit zahlreichen klein- bis mittelgroßblasigen Rasselgeräuschen, reichlich Auswurf, in dem frisch zahlreiche Tuberkelbazillen vorhanden sind. Der Patient war sechs Monate in stationärer Behandlung mit Höhensonne, Schwitzkasten, Jod und Kalzium. In den ersten drei Monaten bestanden dauernd subfebrile Temperaturen. Drei Wochen nach der Aufnahme wurde mit der Tuberkulinbehandlung bei noch bestehendem Fieber mit Dosen von 0,01 mg A.T. begonnen und in Abständen von acht Tagen langsam gesteigert. Die Stichreaktionen waren stets lebhaft, wurden aber allmählich schwächer.

Bei 0,1 mg. A.T.—3 Monate nach der Aufnahme waren die Temperaturen zur Norm abgesunken und blieben niedrig. Die erste Fieberreaktion mit 38,4 erfolgte bei 40,0 mg A.T. 5½ Monate nach der Aufnahme. Hier lag die „Reaktionsgrenze“, über die wir innerhalb der nächsten fünf Monate bei wöchentlich einer Injektion nicht hinausgekommen sind, da alle Versuche zur Steigerung erneute, zwar kurz dauernd Fieber und Stichreaktionen hervorriefen.

Das klinische Resultat der stationären Behandlung war folgendes: Gewichtszunahme um 5 Kilo, Abnahme der subfebrilen Temperaturen; ein geringer Katarrh über dem linken Oberlappen blieb bestehen, ebenso geringe Mengen Auswurf. Im Auswurf hatte die Zahl der Bazillen erheblich abgenommen.

Der Patient, der monatelang bettlägerig und arbeitsunfähig gewesen war, fühlte sich bei der Entlassung kräftig. Er wurde vier Monate ambulant behandelt und hielt sich während der Zeit auf dem gleichen Allgemein-, Lokal- und biologischen Befund. Eine interkurrente Erkältung mit diffusum Katarrh der linken Lunge veranlaßte ihn, unsere stationäre Behandlung am 10. 12. 1919 nochmals aufzusuchen¹⁾.

Gerade dieser Fall ist nach unserer Ansicht für die günstige Wirkung, die allein der spezifischen Behandlung zugeschrieben werden kann, geradezu beweisend. Wir haben den bestimmten Eindruck, daß das Resultat ohne spezifische Behandlung nicht erreichbar gewesen wäre. Wir möchten nicht verfehlen, nochmals auf die Methode hinzuweisen, die bei tertiärer Tuberkulose alle schwereren reaktiven Entzündungen an tuberkulösen Herden vermeidet. Leichte reaktive Entzündungen werden selbst bei vorsichtigster Dosierung nicht immer zu vermeiden sein, haben in unseren Fällen dann aber nie Schaden angestiftet.

Sekundärstadium der Tuberkulose.

Wenn es in den Fällen mit tertiärer Tuberkulose möglich war, am Verlauf und den objektiven Erscheinungen des Krankheitsherdes die Wirkung von Tuberkulin und Bazillen-Emulsion zu verfolgen, so ist im Sekundärstadium der Tuberkulose Erkenntnis und Beurteilung der Wirkung der beabsichtigten aktiven Immunisierung von vornherein schwieriger, wenn man den Krankheitsherd zum Objekt der Beurteilung macht. Da, wo bei aktiv-latenter Tuberkulose Herde vorhanden sind — geschlossene Spitzen-Tuberkulose, Hiluslymphknoten, vergrößerte Lymphdrüsen, Skrofulose —, sind bei der angewandten Methode, die mit Absicht Herdreaktionen zu vermeiden trachtet, etwa auftretende Herd- und Organreaktionen so geringfügiger Art, daß sie klinisch in den seltensten Fällen wahrnehmbar sind. Wir dürfen also a priori keine Beobachtungen erwarten, die, wie bei tertiärer Tuberkulose, auf Veränderungen an den Krankheitsherden — Katarrh, Bazillenbefund — schließen lassen. Die Beurteilung nach immunbiologischen Gesichtspunkten tritt in den Vordergrund.

Die zweite Gruppe umfaßt die Versuchsreihen: Sekundärstadium der Tuberkulose, Tuberkulosebelastung und Verdacht, und zwar:

1. 21 Fälle mit geschlossener Spitzentuberkulose, Bronchialdrüsen-, Serosatuberkulose.

2. 8 Fälle von Grippe + sekundärer Tuberkulose wie unter Nr. 1.

¹⁾ Patient besserte sich weiter wesentlich und gelangte bis zur Dosis von 200 mg B.E.

3. 16 Fälle von Tuberkulosebelastung und Verdacht mit geringem oder keinem Lokalbefund, mit Allgemeinleiden wie: Asthenie, Neurasthenie, Chlorose, Anämie.

4. 25 Fälle von sekundärer Tuberkulose, Tuberkulosebelastung und Verdacht bei Kindern (darunter 7 Fälle von tertiärer Tuberkulose).

Der Fall 731, Peter C., betrifft einen 23jährigen jungen Mann mit ausgesprochener Asthenie und einer geschlossenen Spitzentuberkulose. Die Fieberkurve zeigt, daß der Verlauf der Tuberkulinkur bei der gewählten Methode mit dem in Fällen von tertiärer Tuberkulose übereinstimmen kann. Der Patient wurde früh — nach Feststellung der „Reaktionsgrenze“, die bei 0,5 mg A.T. lag — in ambulante Behandlung genommen. Es gelang ein glattes Ansteigen auf 400,0 mg A.T. ohne jede Reaktion mit Pausen, die der Patient infolge seines Berufes selber einlegen mußte, ein Beispiel, daß durch kurze Pausen von 2—3 Wochen der bereits erreichte erhöhte Grad des Durchseuchungswiderstandes bestehen bleiben kann. Der Patient befindet sich noch in ambulanter Behandlung. Es steht zu erwarten, daß die absolute Maximaldosis erreicht wird. Der latente Prozeß an den Lungen ist nicht aufgeflammt, das Allgemeinbefinden des Patienten ist dauernd gut, das biologische Resultat gut.

Die Fieberkurve von Fall 732, Heinrich L., einem 28jährigen Manne mit Neurasthenie bei asthenischem Habitus zeigt einen bedeutend langsameren Anstieg der A.T.-Dosen. Der Patient bekam bei 1,0 mg A.T. stärkste Stichreaktionen mit Anschwellung der regionären Lymphdrüsen (A.T.-Lösung war absolut steril, sie verursachte bei vielen anderen Patienten gleichzeitig keine Reaktionen). Es bestand also eine Überempfindlichkeit gegen das Antigen, die zur vorsichtigen Dosierung zwang. Die Injektionen, die sowohl an der Schulter wie an den Streckseiten der Oberschenkel appliziert wurden, verursachten Drüsenschwellungen ebenso an den Hals- wie an den Leistenrücken. Sie blieben ein bis höchstens drei Wochen bestehen und gingen dann langsam zurück. Nach Abklingen dieser Herdreaktionen zeigte die wiederholte Prüfung, daß keine Herdreaktionen mehr auftraten. Nachdem eine Dosis von 50 mg A.T. erreicht war, entzog der Patient sich der Behandlung.

In keinem unserer 21 Fälle der Gruppe 1. wurde eine latente Tuberkulose manifest. Die gutartigen Serosatuberkulosen ohne Tuberkelbazillen im Punktat (Fall 716 und 717) wurden durch Tuberkulin auch lokal günstig beeinflusst, jedoch ist hierbei eine absolut beweisende Feststellung unmöglich, da sie auch bei anderer Behandlung günstig verlaufen.

Die Kur hat keinen nachteiligen Einfluß bei sekundärer Tuberkulose + Gravidität (Fall 722).

Vorübergehende Beschwerden stellten sich in folgenden beiden Fällen ein:

Fall 737a. Karl K., 38jähriger Mann mit alten Tuberkulosedrüsennarben und einer schwer beeinflussbaren chronischen Bronchiolitis, bekommt an der Reaktionsgrenze bei 30,0 mg A.T. vorübergehend asthmatoide Anfälle¹⁾.

Fall 737b. Helene Sch., mit geschlossener Affectio apicum, Asthenie und Anämie, reagiert bei 2,0 mg A.T. mit subfebrilen, sich über vier Wochen hinziehenden Temperaturen ohne erkennbare Verschlechterung des Lokalbefundes. Es ist dies der einzige Fall, bei dem die Überempfindlichkeit bestehen blieb. Die Behandlung wurde abgebrochen. Dem reduzierten Allgemeinzustand war auch nicht durch langdauernde Arsen- und Eisenmedikamentation und allgemeine Behandlung beizukommen.

In mehreren anderen Fällen von Asthenie erlebten wir gerade nach einer kurzdauernden Fieberreaktion eine „Umstimmung“ mit nachfolgender erheblicher Besserung des Allgemeinbefindens und rascher Steigerung des Körpergewichtes.

¹⁾ Individuelle Maximaldosis mit 30 mg A.T. $\frac{1}{2}$ Jahr lang festgehalten, kann nach begleitender Salvarsankur (Wassermann positiv) gesteigert werden.

Gruppe 2 handelt von 8 Fällen mit sekundärer Tuberkulose nach Grippe, bei denen die sekundäre Tuberkulose erst Monate nach Ablauf der Grippe klinisch wahrnehmbar wurde. In keinem Falle lag tuberkulöse Belastung vor.

Sie zeichnen sich aus durch geringe Tuberkulinempfindlichkeit und spontan hohe Durchseuchungsresistenz.

Die Fieberkurve des Falles 738, Heinrich S., eines 17jährigen kräftigen jungen Mannes mit rechtsseitiger Pleuraschwarte, zeigt einen glatten, reaktionslosen Verlauf bis zur absoluten Maximaldosis von A.T. Erst bei 200,0, 300,0 und 500,0 mg B.E. treten Fieberreaktionen auf. Das Allgemeinbefinden blieb gut, der Lokalprozeß wurde nicht beeinflusst.

Fall 740, von einem 15jährigen Schüler, Joseph C., mit Asthenie, vergrößerten Hiluslymphknoten und interlobären Exsudat (im Röntgenbild) nach Grippe, zeigt auffallende Besserung des Lokalbefundes. Das interlobäre Exsudat verschwindet (Röntgenbild), und das sonst nicht beeinflussbare Allgemeinbefinden hebt sich erst nach Einsetzen der einschleichenden A.T.-Behandlung, obwohl der Patient ziemlich empfindlich ist. Er reagiert bei 0,1 leicht, bei 2,0 mg A.T. mehrfach stärker. Die Behandlung des Patienten ist noch nicht abgeschlossen¹⁾.

Die Gruppe 3 Tuberkulosebelastung und Verdacht umfaßt 16 Fälle von Patienten im Alter zwischen 14 und 29 Jahren. Bei allen bestanden Allgemeinleiden wie: Asthenie, Anämie, Chlorose, vergrößerte Hilusschatten im Röntgenbild, trockene Pleuritis, Bronchiolitis, adenoide Vegetationen in Kombination mit Verdacht auf Tuberkulose bzw. mit Belastung. Bei allen stand der schlechte Allgemeinzustand im Vordergrund und im Gegensatz zu den meist geringen Lokalbefunden.

Allgemein ist zu sagen, daß die „Reaktionsgrenze“ in allen diesen Fällen bei einer niedrigen Dosis Tuberkulin — unter 1,0 mg — lag. Dies wird klar, wenn man bedenkt, daß im Alter zwischen 14 und 29 Jahren der Organismus vielfach im Kampf gegen den Erreger begriffen ist und in diesem Zustand auf Antigenreize besonders lebhaft antwortet. In diese Zeit fällt vielfach die Entscheidung zwischen Heilung und Verschlimmerung der Infektion. Bei Vorsicht und Ausdauer gelingt es häufig, die Durchseuchungsresistenz durch künstliche Antigenzufuhr zu heben, die Allergie in positive Anergie umzuwandeln und damit die Entscheidung voraussichtlich zugunsten des Organismus herbeizuführen.

Eine sehr rasche und glatte Steigerung bis zur relativen Maximaldosis von 400,0 mg A.T. und 200,0 mg B.E. gestattete der Fall 752, Paul F. Es handelt sich um einen 15jährigen, hochaufgeschossenen asthenischen Schüler ohne Tuberkulosebelastung mit Gelenksbeschwerden im rechten Hüftgelenk und Blasenschwäche. Der Allgemeinzustand legte den Verdacht auf latente Tuberkulose nahe. Bis zu 5,0 mg A.T. waren nur leichte Stichreaktionen zu verzeichnen. Bei 5,0 einmal kleine Fieberreaktion, dann nichts Besonderes mehr bis zum Abschluß der Behandlung.

In der ersten Hälfte der Kur bis zu 16,0 mg nahm das Körpergewicht ohne sichtbare Ursache um 2 Kilo ab, dann stieg es langsam an und überholte das Anfangsgewicht gegen Abschluß der Kur bei fortwährend reaktionslosem Ansteigen um 3½ Kilo.

Eine Acne rosacea eines tuberkulös belasteten Mädchens — Fall 746 — wurde bei Dosen bis zu 1000,0 mg A.T. und B.E. nicht beeinflusst, ebensowenig ein bronchiales Asthma ohne Tuberkulosebelastung — Fall 751.

¹⁾ Die Überempfindlichkeit verschwindet in diesem Fall bei häufiger Unterbrechung der ambulanten Behandlung durch den Patienten nicht.

III. Kinder.

Besonders geeignete Objekte der immunisierenden Tuberkulinbehandlung sind tuberkulosekranke, -belastete und -verdächtige Kinder, weil bei ihnen eine spezifische Behandlung mit Anregung der Antikörperbildung grundsätzlich so früh als möglich einsetzen sollte. Dies gilt für tuberkulosekranke Kinder und ist im besonderen als Vorbeugungsmaßnahme zur Verhütung des Ausbruchs der tertiären Tuberkulose für belastete und verdächtige Kinder gedacht. Bei der starken Ausbreitung der Tuberkulose müssen prophylaktische Maßnahmen mehr, als es bisher geschehen ist, in den Vordergrund gerückt werden. Die spezifische Behandlung kommt im Stadium der sekundären und tertiären Tuberkulose meist schon zu spät.

Rein praktisch ist für die Durchführung bei Kindern wichtig, daß sich die Kur leicht durchführen läßt, da Kinder keinen Berufsstörungen ausgesetzt sind. Als Mindestdauer ist $\frac{1}{2}$ Jahr von vornherein festzusetzen, zu prophylaktischen Kuren genügen meistens 4 Monate.

Unsere Erfahrungen an 8 ausgiebig und lange behandelten Kindern mit tertiärer Tuberkulose zeigen, daß die Methode bei Kindern einer besonderen Vorsicht und Kritik bedarf, da die immunbiologischen Verhältnisse in einem wachsenden Organismus anderen Bedingungen unterworfen sind als in einem erwachsenen. Zur näheren Erläuterung seien gleich einzelne Fälle beschrieben.

Fall 764, Agnes K., 8 Jahre alt, Vater und Mutter an Tuberkulose gestorben, eine Schwester von neun Jahren leidet an offener Tuberkulose des rechten Oberlappens, derentwegen sie seit einem Jahr in unserer stationären Behandlung ist. Ein jüngerer Bruder wurde wegen rachitischer X-Beine im Krankenhaus vor $\frac{3}{4}$ Jahren operiert und gelegentlich einer probatorischen Pirquetprobe als tuberkuloseinfiziert herausgefunden, ohne daß ein Herd feststellbar war.

Agnes K. hat eine offene Tuberkulose des linken Oberlappens, im Auswurf frisch Tuberkelbazillen +. Am 1. 1. 1919 wurde ein Pneumothorax angelegt und bis heute unterhalten. Die linke Lunge ist dauernd in kollabiertem Zustand. Anfangs nicht lösbare Verwachsungen im Bereich des kranken Oberlappens haben sich nach zahlreichen Nachfüllungen allmählich ganz abgelöst. Das Kind hat in einem Jahre 5 Kilo zugenommen.

Am 30. 7. 1919 wurde zuletzt Auswurf untersucht; frisch negativ, mit Antiformin spärlich Tuberkelbazillen vorhanden. Seitdem wurde kein Auswurf mehr produziert.

Drei Monate lang bestanden mäßige Temperaturen, die auf Bettruhe mit gleichzeitiger Pneumothoraxbehandlung ohne Tuberkulin zurückgingen. Seit 1. 4. 1919 wird das Kind mit A.T. nach den oben benannten Grundsätzen behandelt. Am 24. 6. erfolgte auf 7,0 mg A.T. eine starke Stichreaktion ohne Fieber und Allgemeinreaktion. Am 29. 8. bei 150,0 mg A.T. 38,3° Fieber und Stichreaktion von ganz kurzer Dauer. Seitdem haben wir uns lange Zeit vergeblich bemüht, höhere A.T.-Dosen reaktionslos anzubringen¹⁾. Wir sind mehrfach auf $\frac{1}{2}$ bis $\frac{1}{10}$ der zuletzt injizierten Dosis zurückgegangen, haben auch Pausen eingelegt von regelmäßig 8 Tagen, mitunter 14 Tagen, ohne daß eine höhere Dosis als 150 mg A.T. reaktionslos erzielt werden konnte. Wir haben auch versucht, allmählich höhere Dosen — bis zu 800,0 mg A.T. trotz der eintretenden Reaktionen — zu applizieren, um zur absoluten Maximaldosis zu gelangen. Wir mußten uns davon überzeugen, daß eine Erhöhung der Durchseuchungsresistenz nicht erzwungen werden kann. Es ist hervorzuheben, daß die Reaktionen bei Dosen über 150 mg mit kurzdauernden Fieberanstiegen bis zu 39,5° in unserem Falle keinen Schaden angerichtet haben. Das Kind war in der Zwischenzeit fieberfrei und hat dauernd an Gewicht zugenommen.

¹⁾ Weiter bis zu 2000 mg B.E. behandelt und wahrscheinlich biologisch geheilt.

Die Schwester Billa K., 9 Jahre alt, mit offener Tuberkulose des rechten Oberlappens, von gleicher Konstitution wie Agnes, mit gleicher erblicher Belastung, gleichfalls ab 1. 1. 1919 in stationärer Behandlung, wurde von uns als „Vergleichsobjekt“ mit den bisher üblichen Mitteln ohne „immunisierende“ Tuberkulinkur durchbehandelt. Der Versuch zur Anlegung eines Pneumothorax mußte aufgegeben werden.

Es war vor allen Dingen festzustellen, daß die nicht spezifisch behandelte Billa gegen alle interkurrenten Insulte weit weniger widerstandsfähig war als die behandelte Agnes. Bei Billa blieb die Tuberkulose des rechten Oberlappens offen, sie behielt immer eine wenn auch kleine Menge Auswurf, in dem zuletzt am 20. 11. 1919 frisch Tuberkelbazillen nachweisbar waren¹⁾. Allgemein- und Lokalbefund der spezifisch behandelten Schwester stellen sich im Laufe der Behandlung wesentlich günstiger als bei der nicht behandelten, eine Tatsache, die unter den gleichen Vorbedingungen lediglich der spezifischen Behandlung zugeschrieben werden kann.

Der jüngere Bruder Hans, 5 Jahre alt, der unsere Aufmerksamkeit gelegentlich einer Pirquetprobe der Kinderstation auf sich zog, ist klinisch tuberkulosefrei, zeigt aber stark positive Pirquetprobe. Die Impfstellen des Pirquet am Unterarm flammten bei den vorsichtig gesteigerten subkutanen Injektionen von A.T. monatelang immer wieder auf. Bei 0,2 dauerte die Kutanreaktion 4 Tage, bei 0,4 und 0,6 mg sogar 9 Tage lang. An den Stichstellen bildeten sich etwa markstückgroße Infiltrate, die ebenfalls mehrere Monate bestehen blieben und bei Injektionen an anderen, auch entfernt gelegenen Stellen der Haut immer wieder aufflammten. Ein exzidiertes derartiges Infiltrat zeigte mikroskopisch echte histologische Tuberkulose. Bazillen waren in etwa 100 Schnitten mit Antiformin nicht nachweisbar. Tierimpfung konnte nicht angestellt werden. Bei langsam und vorsichtig fortgesetzter A.T.-Kur gingen die Infiltrate nach einem halben Jahre restlos zurück und traten nicht wieder auf. Die relative Maximaldosis lag bei Hans K. bei 100,0 mg A.T. Er hat in 11 Monaten $3\frac{3}{4}$ Kilo zugenommen, ein Herd ist in dieser Zeit nicht entstanden²⁾.

Fall 765, ein zweijähriger tuberkulös belasteter Junge Fritz N. mit Wirbelkaries des ersten Brustwirbels und tuberkulöser Otitis media reagiert erstmalig auf 1,0 mg und zeigt bei vorsichtigem Weitersteigen bei 15,0 und 30,0 mäßige Fieber- und Stichreaktion. Am 6. 5. 1919 wurde irrtümlicherweise statt 40,0 400,0 mg A.T. injiziert. Es erfolgte ein Fieberanstieg bis zu 40,3 mit Kollapserscheinungen (wie beim anaphylaktischen Shock) und heftiger Stichreaktion. Die Temperatur fiel am 7. 5. auf 38,7 und 38,2 und am 8. 5. auf 37,5. Eine Herdreaktion war nicht zu erkennen. Das Kind erholte sich endgültig erst am 4. Tage und befand sich von da ab wieder wohl. Nach einer Pause von 14 Tagen wurden die Injektionen mit 20,0 mg wieder aufgenommen und langsam gesteigert. Am 17. 6. fand bei 60,0 mg wieder eine Reaktion mit Fieber bis 38,8° statt. Am 24. 6. erfolgte die nächste Injektion mit 10,0 ohne Reaktion.

Am 15. 7.	trat bei	40,0 mg	
.. 25. 7.	50,0	..
.. 8. 8.	70,0	..
.. 2. 9.	100,0	..
.. 9. 9.	100,0	..
.. 16. 9.	100,0	..
.. 23. 9.	100,0	..
.. 30. 9.	100,0	..

jedesmal mäßiges Allgemein-
Fieber und Stichreaktion auf.

Am 7. 10. blieb nach der 6. Injektion von 100,0 mg bei achttägigen Pausen die Reaktion ganz aus, trat am 14. 10. bei 120,0 und am 21. 10. bei 150,0 wieder auf. Das Körpergewicht stieg in den 11 Monaten von 9,6 auf 11,3 Kilo, der Allgemeinzustand war leidlich, der Lokalprozeß an der Wirbelsäule und am Mittelohr blieb bestehen³⁾.

¹⁾ $\frac{1}{2}$ Jahr später nur noch vereinzelte Tuberkelbazillen mit Antiformin nachweisbar.

²⁾ Später bis 2000 mg B.E. appliziert.

³⁾ Nach monatelanger Dosis unter 10 mg A.T. wesentliche Besserung der Wirbelkaries, Ausheilung der Otitis media. In diesem Falle war die Dosierung zu hoch gewesen; jetzt wird versucht, durchzubehandeln.

Wie bei Fall 764 sehen wir, daß die relative Maximaldosis unter 100,0 mg A.T. liegt und daß es nicht gelingt, zu höheren Dosen zu gelangen. Wir dürften in unserem Falle in dem Bestreben, durch größere Dosen einen höheren Immunitätsgrad zu erzielen, dauernd zu hohe A.T.-Dosen appliziert haben.

Fall 766, Josepha B., 12 Jahre alt, mit ausgedehnter multipler Knochentuberkulose, besonders einer Stirnbeinkaries, wird seit 8 Monaten einer stationären Tuberkulinkur unterzogen. In diesem Falle gelang das Einschleichen und Steigern der Dosen reaktionslos bis zu 200,0 mg A.T., abgesehen von ganz vereinzelt mäßigen Reaktionen. Das Kind nahm $4\frac{1}{4}$ Kilo zu, die großen Knochendefekte wurden kleiner und überhäuteten sich gut, nachdem sich einzelne Sequester abgestoßen hatten. Das Kind war gleichzeitig mit Höhensonne behandelt worden¹⁾.

Bei Fall 767, Wilhelm J., 10 Jahre alt, mit Narben von Lymphdrüsenabszessen, geschlossener Spitzentuberkulose und asthenischem Symptomenkomplex entstand bei 0,2 mg A.T. eine Herdreaktion an den strahligen Narben der tuberkulösen Abszesse. Sie schwellen vom 3.—5. Tage nach der Injektion an und wurden rot²⁾.

Über die Wirkung des Tuberkulins bei tertiär-tuberkulösen Kindern möchten wir auf Grund unserer, allerdings noch weiter zu ergänzenden Erfahrungen sagen: Wir haben in keinem Falle Schaden im Allgemeinbefinden oder Propagation am tuberkulösen Herd feststellen können. Die Durchführung einer „immunisierenden“ Behandlung bei Kindern ist wegen der besonderen immunbiologischen Verhältnisse des Kindesalters schwierig. Dies findet seinen Ausdruck in einer labilen Durchseuchungsresistenz. Man erzielt mit einer mäßig hohen relativen Maximaldosis, die in unseren Fällen etwa bei 100,0 mg A.T. lag, durchweg Besserung des Lokalbefundes und des Allgemeinzustandes. Bei der spezifischen Behandlung ist stets die Labilität tuberkulöser Kinder in Rechnung zu stellen und vorsichtige Dosierung geboten. Die Dauer der Behandlung betrug in unseren Fällen im Durchschnitt 8 Monate, war aber damit noch nicht abgeschlossen. Die Resultate stellen sich nicht so günstig wie bei den tertiär-tuberkulösen Erwachsenen nach einer Behandlungszeit von rund 6 Monaten.

Der Vergleich zwischen den beiden Geschwistern K. zeigt aber, daß der spezifischen Behandlung tertiär-tuberkulöser Kinder mehr Erfolg beschieden sein muß als der nicht spezifischen.

Ein ähnliches Verhalten wie die Kinder mit tertiärer Tuberkulose gegenüber der spezifischen Behandlung zeigen weitere 14 stationär und 28 ambulant behandelte Kinder mit tuberkulöser Belastung und den Erscheinungen der sekundären Tuberkulose, d. h. asthenischen Symptomenkomplex, vergrößerten Hiluslymphknoten im Röntgenbild, Skrofulose.

Ein Beispiel:

Es handelt sich wieder um ein Geschwisterpaar mit tuberkulöser Belastung; die Mutter war mit 34 Jahren an Lungentuberkulose gestorben. Die 7 Jahre alte Paula E. — Fall 769 — hat den geringsten klinischen Befund, die 11 Jahre alte Sophia — Fall 770 — den deutlicheren. Bei beiden sind im Röntgenbild vergrößerte Hiluslymphknoten vorhanden. Die ältere zeigt ausgesprochenen asthenischen Symptomenkomplex. Die lange Zeit vorhandene Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin konnte allmählich überwunden werden, jedoch war es unmöglich, ohne Reaktion mehr als 300,0 mg A.T. zu

¹⁾ Steht noch in Behandlung, verträgt bis zu 500 mg B.E. reaktionslos. Ein Lupus der Gesichtshaut beginnt jetzt auch abzuheilen.

²⁾ Ist biologisch geheilt.

injizieren, während die jüngere 700,0 mg A.T. ziemlich reaktionslos ertrug, von da ab bis auf 1000,0 mg reagierte und dann eine ausgeprägte Überempfindlichkeit gegen Bazillen-emulsion zeigte. Die Kur hat das Allgemeinbefinden beider Kinder gehoben, nur vom Eintritt der Reaktionen an war es vorübergehend gestört. Herdreaktionen sind bei der 9 Monate dauernden Beobachtung nicht festzustellen gewesen. Die Kinder konnten nach nur zweimonatlicher stationärer Beobachtung in ambulante Behandlung genommen werden und blieben es bis, zum Schluß der Kur¹⁾.

Die 12jährige Schwester der beiden vorgenannten, Josephine E. — Fall 771 — mit geschlossener Spitzenaffektion beiderseits, die ebensolange und zur selben Zeit mit den jüngeren Schwestern in stationärer und ambulanter Behandlung war, erwies sich als die tuberkulinempfindlichste. Zu der Zeit, wo die beiden jüngeren Schwestern bei 300,0 bzw. bei 700,0 mg A.T. angelangt waren, stand die älteste erst bei 50,0 und neigte sehr zu Reaktionen.

Der Grad der Tuberkulinempfindlichkeit entspricht in den Fällen der drei Geschwister der Ausdehnung der klinisch feststellbaren tuberkulösen Herd-erkrankungen. Bei gleicher Belastung erweist sich die älteste Schwester mit dem größten Herd als die empfindlichste, die jüngste mit dem geringsten als die unempfindlichste. Wir werden die aktive Immunisierung fortsetzen und uns durch fortlaufende Nachuntersuchungen an solchen Fällen überzeugen, ob die beabsichtigte Immunisierung tatsächlich zustande kommt.

Umgebungsuntersuchungen, zu denen wir durch die Tuberkulosefürsorge bei Kindern tuberkulosekranker Eltern in ausgiebigem Maße veranlaßt wurden, brachten noch mehrere Gruppen tuberkulosebelasteter Kinder in unsere ambulante Behandlung. Die Erfahrung an ihnen decken sich mit denen der genannten Fälle.

An zehn weiteren Fällen asthenischer Kinder mit Allgemeinleiden ohne Tuberkulose-Belastung oder -Befund, die wir den A.T.- und B.E.-Injektionen unterzogen, machten wir die Erfahrung, daß sie weit seltener reagieren und weit höhere Dosen von Tuberkulin ohne Reaktion vertragen. Die immunbiologische Prüfung gibt Auskunft über etwa bestehende Zusammenhänge zwischen Allgemeinerkrankung und Tuberkulose.

Bei Fall 783, Agnes W., einem 5 $\frac{1}{2}$ -jährigen schwächlichen Mädchen mit Rachitis und trockener Pleuritis, das bis zu 10,0 mg A.T. in langsam aufsteigender Dosis reaktionslos vertrug, verursachte die irrtümlich injizierte Dosis von 100,0 mg — an Stelle von 10,0 mg — 3 Stunden nach der Injektion die Erscheinungen einer akuten Vergiftung: Schüttelfrost, 40,4° Fieber, Erbrechen, Unruhe, schlaflose Nacht und an der Stichstelle starke Schwellungen. Die Reaktion klang in 48 Stunden allmählich ab.

Im Fall 785, eines 5 $\frac{1}{2}$ -jährigen Mädchens, Ida R., das an genuiner Epilepsie litt, wurden die epileptischen Anfälle durch Dosen bis zu 100,0 A.T. nicht beeinflußt.

IV. Klinisch Nichttuberkulöse ohne Belastung und Verdacht.

1913 wurde von mir eine Versuchsreihe von Tuberkulinreaktionen bei „klinisch Nichttuberkulösen“ veröffentlicht, in der der Nachweis erbracht wurde, daß die Reaktion bei Asthenikern und bei bestimmten Formen von „rheumatischen Erkrankungen“ besonders häufig positiv auszufallen pflegt. (Brauers Beiträge zur Klinik der Tuberkulose 1913). Damit ist festgestellt, daß bei diesen Krankheitsbildern Beziehungen zwischen Tuberkulose und den genannten Allgemeinleiden besonders häufig sind. Der definitive Beweis, daß Erkrankung und Tuberkulose bei diesen in ursächlichem Zusammenhang mit-

¹⁾ Paula E. ist jetzt biologisch geheilt.

einander steht, konnte bisher nicht erbracht werden, jedoch liegt bei dem besonders häufigen positiven Ausfall der Tuberkulinreaktion diese Vermutung nahe.

Wir haben nun bei weiteren 33 klinisch tuberkulosefreien Patienten, bei denen auch keine Tuberkulose-Belastung vorlag, immunbiologische Untersuchungen mit A.T. und E.B. angestellt, und zwar handelt es sich bei

1. 8 Fällen um Grippe und Grippefolgen,
2. 10 Fällen um „rheumatische Erkrankungen“,
3. 15 Fällen um verschiedene Krankheiten.

Zu 1. Die 8 Patienten mit Grippe und Grippefolgen reagierten auf die probatorische Tuberkulininjektion nicht, waren also tuberkulosefrei.

Zu 2. Von 10 Patienten mit „rheumatischen Muskel- und Gelenkerkrankungen“ sind folgende Beobachtungen mitzuteilen:

Bei Fall 802, Peter V., einem 33jährigen, sehr kräftigen Heizer mit Muskelrheumatismus, gelang ein rasches reaktionsloses Ansteigen bis zu 1000,0 mg A.T. innerhalb von sechs Wochen.

Fall 803, Bernhard B., 42 Jahre, mit Polyarthrits rheumatica und Mitralinsuffizienz, reagiert viermal bei 0,5 mg mit leichter Fieber-Allgemein-Stichreaktion ohne Herdreaktion.

Fall 804, Joseph M., 55 Jahre, mit chronischer Entzündung des rechten Sprunggelenkes, reagiert mehrfach leicht bei 4,0 bis 10,0 mg ohne Herdreaktion. Bis 200,0 mg treten keine weiteren Reaktionen auf.

Fall 806, Maria Sch., 23 Jahre, mit Erythema nodosum und Conjunctivitis phlyctaeulosa reagiert nach Ablauf der fieberhaften Erscheinungen bei 0,01 bis 0,04 mg A.T. jedesmal mit Stichreaktion und Schienbeinschmerzen ohne Herdreaktion. Die Injektionen wurden über 0,04 nicht fortgesetzt.

Eine 18jährige Patientin — Maria M. — mit einem Kniegelenkserguß reagiert bei 0,07 und 2,0 mg mit leichter Herdreaktion, verträgt dann bei langsamer Steigerung bis zu 70,0 mg A.T.

Drei weitere Fälle von Polyarthrits reumatica reagieren bei 0,04, 0,3 und 0,5 mg A.T. mit Stich-, ohne Herdreaktion.

Derartige Reaktionen auf Tuberkulin bei rheumatischen Erkrankungen, im besonderen bei Erythema nodosum sind bekannt. Ich verweise auf die Feststellungen von Wegerer (Med. Klin. 1913, Nr. 15), R. Schmitt (Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 48) und Moro (Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 21).

Zu 3. Verschiedene Krankheiten.

Von einem 24jährigen Arbeiter — Fall 813 — Hubert T. mit Blepharitis und Ischias wurde A.T. bis zu 300,0 mg und B.E. bis zu 1000,0 mg innerhalb von 6 Wochen vertragen, von einem 18jährigen jungen Mann — Fall 814 — Michael E., mit Basedow und Wachstumsstörungen an den unteren Extremitäten infolge von Unterernährung 800,0 mg A.T. innerhalb von 5½ Monaten.

Negatives Ergebnis hatten ferner:

Fall 816 mit Asthma bronchiale bis zu 10,0 mg A.T.

Fall 826 mit Myokarditis, Arteriosklerose bis zu 20,0 mg A.T.

Fall 825 mit Lungen- und Rippenfellentzündung bis zu 2,0 mg A.T.

Fall 820 mit akuter Bronchitis bis zu 3,0 mg A.T.

Eine 25jährige Patientin — Fall 817 — Maria P., mit Bronchilolitis, machten ambulante A.T.-Injektionen starke subjektive Beschwerden, dagegen stationär bis zu 800,0 A.T. und 1000,0 mg B.E. ohne besondere Reaktionen nicht. Ein Einfluß auf die bestehende Bronchilolitis wurde nicht beobachtet.

Bei einer 43jährigen Patientin — Fall 815 — Klara S., mit Hystero-Neurastheme, verursachten langsam bis 15,0 mg gesteigerte A.T.-Injektionen subjektiv zum Teil Besserung, zum Teil Verstärkung der Beschwerden. Eine Stichreaktion war bei 5,0 mg, eine leichte Fieberreaktion bei 1,5, 5,0 und 15,0 mg A.T. zu verzeichnen.

Eine 26jährige Patientin — Fall 819 — Frau Johanna Kl., mit myatrophischer Lateral-sklerose, reagiert bei 1,0 mit starkem Fieber (39,5°), Allgemein- und Stichreaktion und bekommt auf der Höhe der Reaktion Schmerzen in die Beine und leichte Schienbein-ödeme, die mit Abfall der Temperatur zurückgingen. Von weiteren Injektionen wurde Abstand genommen.

Aus den wenigen angeführten Beispielen ist zu erkennen, daß das Zusammen-treffen von positiver Tuberkulin-, auch Herdreaktion mit gewissen Formen von „rheumatischen Erkrankungen“ besonders häufig ist.

Ambulante Fälle.

Behandelt wurden 10 Fälle mit tertiärer Tuberkulose, 57 Fälle mit sekundärer Tuberkulose, Tuberkulose-Belastung und Verdacht, darunter 28 Kinder.

Bei 2 Fällen mit offener Spitzentuberkulose (703 und 704) gelang die Applikation der absoluten Maximaldosis von A.T. und B.E. reaktionslos bzw. mit ganz vereinzelt, kurzdauernden Reaktionen ambulant, nachdem die „Reaktionsgrenze“ während stationärer Behandlung festgestellt war. Einer davon ist bisher als klinisch und biologisch geheilt, einer als gebessert zu betrachten. Es bleibt festzustellen, ob die erworbene Immunität anhält.

Ein weiterer (710) gelangte reaktionslos bis zu 100,0 mg A.T., entzog sich alsdann der Behandlung.

Bei drei (706, 709, 702) machte die ambulante Behandlung bei einer Dosis zwischen 50,0 und 100,0 Schwierigkeiten, da immer wieder Reaktionen eintraten. Sie eignen sich nicht zur ambulanten Behandlung, solange nicht ein höherer Grad von Durchseuchungsresistenz erzielt ist.

In einem Falle von geschlossener Spitzentuberkulose (712) machte die ambulante A.T.-Behandlung Schwierigkeiten, da bereits bei kleinen Dosen von 0,01 mg A.T. Reaktionen eintraten. Die Patientin bedarf der Aufnahme in stationäre Behandlung, in der die „Reaktionsgrenze“ erst festzustellen ist.

Drei weitere Fälle (708, 713, 714) verlaufen bisher günstig. Ihre Behandlung ist noch nicht abgeschlossen.

Von den 57 Fällen mit sekundärer Tuberkulose, Tuberkulose-Verdacht und -Belastung ist die Behandlung in vier Fällen (773, 738, 828, 829) abgeschlossen. In allen vier Fällen gelang die Steigerung bis zur absoluten Maximaldosis von A.T. und B.E. mit ganz vereinzelt, kurzdauernden Reaktionen ohne Berufsstörung bei bestem Befinden der Patienten. Sie erstreckte sich im Durchschnitt über 6 Monate. Bei einem Patienten (828) heilte unter der Behandlung eine periprotitische Fistel aus. Einzelne Injektionen wurden in die Umgebung der Fistel appliziert.

Unter den Behandelten befindet sich ein 10jähriges Mädchen (773) mit Bronchiolitis, vergrößerten Hiluslymphknoten und Tuberkulosebelastung, bei dem keine Reaktionen auftraten. Während der Behandlung heilte der Bronchialkatarrh aus.

Alle übrigen Fälle stehen noch mitten in der Behandlung bei mehr oder minder hohen Dosen. Die Erfahrung an zahlreichen Beispielen der ambulanten

Klientel lehrt, daß man beim Eintritt der „Reaktionsgrenze“ mit der Steigerung der Dosen vorsichtig sein soll, um unerwünschte Herdreaktionen zu vermeiden. Im übrigen haben wir nichts anzuführen, was der Durchführung einer ambulanten A.T.-Kur im Sekundärstadium der Tuberkulose entgegenstünde. Es waren keine schädlichen Folgen hinsichtlich des Allgemeinbefindens und kein Aufflammen von Herden zu verzeichnen.

Tuberkulös belastete Kinder erweisen sich, wie bereits oben erwähnt, als tuberkulinempfindlich, auch wenn klinisch noch keine oder geringe Herd-erkrankung nachweisbar ist. Wir haben durch die Tuberkulosefürsorge jeweils alle Kinder von Eltern mit offener Tuberkulose der immunbiologischen Prüfung und bei positivem Befund der spezifischen Behandlung zugeführt. Wenn die ambulante Kur, wie es in einzelnen Fällen geschah, wegen Überempfindlichkeit auf Schwierigkeiten stößt, legen wir eine mehr oder minder langdauernde stationäre Behandlung ein. Auf diese Weise hoffen wir, in einer großen Zahl belasteter und tuberkulosegefährdeter Kinder den Versuch zu einer „Prophylaxe“ der sie bedrohenden sekundären und tertiären Tuberkulose nach den oben angeführten Gesichtspunkten durchführen zu können. Wir werden die behandelten Kinder durch die Fürsorge auf Jahre hinaus in Beobachtung behalten. Ein abschließendes Urteil über die Ergebnisse der Methode können wir zur Zeit noch nicht abgeben.

Wir fanden fast bei allen belasteten Kindern, die ausnahmslos der ärmeren Bevölkerungsschicht angehörten und sich infolge der ungünstigen Ernährungslage während des Krieges in schlechtem Allgemeinzustand befanden, auch mehr oder minder deutliche Anzeichen für die bereits stattgefundene Infektion; vor allen Dingen häufig positiven Ausfall der Tuberkulinprobe.

Bisher sprechen alle Anzeichen dafür, daß der Durchführung der aktiven Immunisierung bei diesen Kindern keine Schwierigkeiten im Wege stehen.

Kontraindikationen der immunisierenden spezifischen Behandlung.

Man wird nicht daran denken können, mit Antigen in Fällen von Tuberkulose mit darniederliegender Resistenz des Organismus einen Erfolg erzielen zu wollen. Abgesehen davon, daß es überhaupt nicht denkbar ist, innere Krankheiten, die schwere Organveränderungen hervorgerufen haben, durch irgendeine Methode wesentlich im Sinne der Heilung, Vernarbung, Entgiftung zu beeinflussen, ist es auch bei akut entzündlicher und bei chronisch fortgeschrittener Tuberkulose mit Komplikationen nicht möglich, durch Tuberkulin den Organismus vor dem Untergang zu bewahren. Für die Behandlung scheiden also Milieretuberkulose, käsige Pneumonie, Meningitis tuberculosa, fortgeschrittene Lungen-, Kehlkopf- und Darmtuberkulose aus. Im übrigen möchten wir nach unseren Erfahrungen das Feld zur Betätigung mit spezifischen Antigenen recht weit gesteckt wissen unter ausdrücklicher Betonung, daß richtige Indikationsstellung und Technik im Einzelfall Vorbedingung ist. Man wird, wie wir in unserem Falle 702, bei einem klinisch anscheinend schlechtem Falle den richtigen Einblick in die Immunitätsverhältnisse nur durch die immunbiologische Funktionsprüfung gewinnen.

Was die sekundäre Tuberkulose und alle Verdachtsfälle angeht, so gibt es nach unserer Meinung keine Kontraindikationen für die Behandlung. Bei interkurrenten, akuten Erkrankungen anderer Ätiologie wird man mit der Behandlung aussetzen.

Schlußsätze.

Ein Urteil über die immunbiologischen Verhältnisse in Fällen von primärer, sekundärer und tertiärer Tuberkulose ermöglicht nur die immunbiologische Diagnose. Alt-Tuberkulin und Bazillen-Emulsion Koch erwiesen sich in unseren Untersuchungen als geeignete Antigene zur biologischen Diagnostik und Therapie.

Voraussetzung jeder spezifischen Behandlung ist Beherrschung der Technik, der Methode und der Indikationsstellung nach immunbiologischem Prinzip.

Die Bekämpfung der Tuberkulose muß im Primärstadium eingeleitet werden. Die Feststellung der Durchseuchungsverhältnisse hat sich besonders auf die Umgebung aller Tuberkulosekranken zu beziehen. Die klinische Diagnostik versagt, während die immunbiologische die erfolgte Infektion aufdeckt. Hier hat die Behandlung einzusetzen.

Die praktische Durchführung ist besondere Aufgabe der ärztlichen Tuberkulosefürsorge. Sie hat alle Kinder tuberkulöser Eltern systematisch und in regelmäßigen Zeitabschnitten klinisch zu untersuchen und immunbiologisch zu prüfen, bei positivem Befund nach immunbiologischen Grundsätzen zu behandeln. Hierzu ist Kenntnis der theoretischen Grundlagen des Tuberkuloseproblems und technisch richtige Handhabung der spezifischen Behandlung erforderlich. Das Tuberkuloseproblem ist eines der schwierigsten medizinischen Probleme überhaupt.

Zu den Fällen 700, 731, 732, 738, 752, 769 und 770 liegen Fieberkurven vor, die über viele Monate fortgeführt wurden, aus wirtschaftlichen Gründen zu dieser Arbeit aber nicht veröffentlicht werden konnten. Der Verfasser ist gerne bereit, sie zur Einsicht gegen Rückgabe zur Verfügung zu stellen.

Nachtrag.

Vorstehende Abhandlung wurde am 1. Januar 1920 abgeschlossen. Die im Text beigelegten Bemerkungen (Fußnoten) über den weiteren Fortgang der Behandlung der einzelnen Fälle wurde mir Anfang August 1920 von Herrn Dr. G. Liebermeister, dem ich auch sonst für vielseitige Förderung der Arbeit zu Dank verpflichtet bin, zur Verfügung gestellt. Herr Dr. Liebermeister wird in einem bei Julius Springer erscheinenden Buch die Fortsetzung und Erweiterung der bisherigen Behandlungsversuche bringen und die theoretischen Grundlagen sowie die praktische Durchführung einer ausgedehnten Tuberkulosesanierung besprechen.