Über eine refraktäre Phase bei der Tuberkulinreaktion.

Von

Dr. K. Vorpahl,

früher Assistent der Abteilung, jetzt Sekundärarzt der inneren Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses zu Lübeck.

Mit 6 Temperaturkurven auf Tafel VI.

Bei Versuchen, welche mit Tuberkulin aus therapeutischen Gründen angestellt wurden, lag uns daran, möglichst rasch zu hohen Dosen von 1,0 g Tuberkulin und darüber zu gelangen. Da die gewöhnlichen Methoden der Tuberkulinsteigerung unserem Zwecke nicht entsprachen, suchten wir unser Ziel auf einem neuen Wege zu erreichen. Dieser Anwendungsweise legten wir die Annahme zugrunde, dass nach der Tuberkulinreaktion ein Stadium der Unempfindlichkeit auftreten könnte, wie es im allgemeinen bei Überempfindlichkeitsreaktionen der Fall ist. Diese Annahme gewann an Sicherheit dadurch, dass Kurt Meyer, wissenschaftlicher Assistent der hiesigen Abteilung, in unveröffentlichten Versuchen an tuberkulösen Meerschweinchen nach Überstehen einer Tuberkulinreaktion eine zwar nicht absolute, aber doch deutlich nachweisbare relative Unempfindlichkeit gegenüber Tuberkulin beobachtet hatte.

Traf diese Beobachtung auch für den Menschen zu, so konnten wir bei einer Wiederholung der Tuberkulininjektion im refraktären Stadium eine zweite Reaktion umgehen und durften andererseits doch von dieser zweiten Injektion erwarten, dass sie die günstige immunisatorische Wirkung der ersten noch entsprechend erhöhen würde.

Von diesen Erwägungen ausgehend machten wir folgende Feststellungen.

Wenn man die Tuberkulindosis, welche eine Fieberreaktion ausgelöst hat, nach dem gebräuchlichen Intervall von 3—4 Tagen wiederholt, so folgt ihr bekanntlich in sehr vielen Fällen eine erneute Reaktion. Eine nochmalige Reaktion auf die folgende Injektion konnten wir nun immer vermeiden, wenn wir diese auf der Fieberhöhe der von der ersten Tuberkulininjektion verursachten Reaktion verabfolgten. Einige Kurven mögen zum besseren Verständnis dienen.

Kurve I zeigt den Fieberverlauf bei einer solchen „Doppelspritze“ in dreistündlichen Messungen. Es ist ersichtlich, dass sie sich in keiner Weihe vom dem gewöhnlichen Fieberverlauf einer Tuberkulininjektion unterscheidet.

Sie erstreckt sich weder über einen besonders langen Zeitraum, noch weist sie im absteigenden Schenkel auffallende Zacken erneuter Fieberanstiege auf. Und dennoch ist hier auf dem Gipfel der Fieberkurve noch einmal jene Dosis Tuberkulin, welche den Fieberanstieg bewirkte, nämlich 0,1 Alt-Tuberkulin¹⁾, injiziert worden. Diese zweite Injektion verbreitert, wie gesagt, weder die Fieberhöhe, noch führt sie nach dem Absinken der Temperatur zu neuen Anstiegen, sie bleibt also wirkungslos. Bei ungefähr vierzig in dieser Weise verabfolgten Doppelspritzen konnten wir stets den gleichen Ablauf der Reaktion beobachten. In allen diesen Fällen wurde die zweite Injektion in derselben Dosis wie die erste verabreicht.

Um den geeignetsten Zeitpunkt für die nochmalige Injektion zu finden, haben wir verschiedene Versuche gemacht.

Im Beginn des Fieberanstiegs zu injizieren, unterliessen wir in der Befürchtung, dass die Wirkung der zweiten Injektion diejenige der ersten kumulierend beeinflussen könnte. Jedenfalls liesse sich wohl bei einer solchen Anordnung viel schwerer oder gar nicht der Beweis erbringen, dass die zweite Dosis unwirksam bliebe, selbst wenn das wirklich der Fall wäre.

Die Wiederholung der Injektion im absteigenden Schenkel des Fieberverlaufs haben wir mehrfach vorgenommen, meist aber mit dem Erfolge, dass sich eine ihr entsprechende zweite Reaktion einstellte. Gewöhnlich waren es die Injektionen in der unteren Hälfte des absteigenden Schenkels, welche erneute Reaktionen auslösten.

¹⁾ In der Regel kam Alt-Tuberkulin Koch zur Anwendung, nur vereinzelt Neu-Tuberkulin.

Denselben Effekt hatten auch die nach dem Absinken des Fiebers und noch später vorgenommenen Reinjektionen.

War somit der Gipfel des Reaktionsfiebers der in unserem Sinne am meisten geeignete Zeitpunkt für die Wiederholung der Injektion, so ergab sich die Schwierigkeit, diesen richtig zu erkennen. Wir halfen uns damit, dass wir sehr häufige Temperaturmessungen vornehmen liessen. Sofort nach der ersten Tuberkulinspritze begannen wir mit halbstündlichen Messungen. Sobald dann die Temperatur 39° überschritt, wurde der weitere Temperaturverlauf öfter sogar viertelstündlich kontrolliert. Wenn nun das erste Sinken der Temperatur, auch nur um Zehntelgrade, bemerkt wurde, erfolgte die zweite Injektion. Durch diese Art Messung liess sich meist ziemlich genau die Fieberhöhe feststellen. Natürlich kam es wohl hin und wieder vor, dass dem erstmaligen Absinken der Temperatur noch eine kleine Schwankung nach oben hin folgte, doch war im allgemeinen mit dem Zeitpunkt der ersten Fiebersenkung gerade der Höhepunkt des Fiebers überschritten. Kurve II zeigt den Ablauf eines Reaktionsfiebers bei halbstündlicher Messung mit den beiden Zeitpunkten der „Doppelspritze“ (Einzeldosis 0,05 A. T.). Auch hier wieder ist der ebenmässige Abfall des Fiebers und die augenscheinliche Unwirksamkeit der zweiten Tuberkulindosis ersichtlich.

Dass in der Tat der Reaktionsablauf während der Doppelspritze kein anderer ist als bei der einmaligen Tuberkulininjektion, zeigt der Vergleich von Kurve III und IV. Kurve III bringt den Fieverlauf eines Patienten, welcher in gewöhnlicher Weise auf eine einmalige Tuberkulinspritze (0,2 A. T.) reagiert, in halbstündlichen Messungen, und demgegenüber ist auf Kurve IV in analoger Weise die Reaktion desselben Patienten auf eine Doppelspritze (0,5 A. T.) verzeichnet. Man erkennt, dass beide Kurven grosse Ähnlichkeit miteinander haben, sowohl hinsichtlich ihrer Breite, welche die Zeitdauer ihrer Reaktion umfasst, als auch in ihrem sonstigen Charakter. Hätte nämlich die zweite Injektion eine erneute Wirkung, so würde diese entweder eine kumulierende sein oder aber sich in einer nochmaligen Reaktion äussern können. Im ersteren Falle dürfte man eine auffallende Verbreiterung der Fieberhöhe oder ein sehr protrahiertes Absinken des Fiebers erwarten. Im zweiten Falle müsste sich das bereits im Sinken begriffene Fieber etwa nach der Stundenzahl, nach welcher die erste Reaktion der ersten Injektion folgte, vom Zeitpunkt der zweiten Injektion an gerechnet, noch einmal zur vollen Fieberhöhe erheben, um erst dann in entsprechend verlängerter Zeit zur Norm abzufallen. Jedoch der Vergleich von Kurve III und IV lässt eine erneute Wirkung der zweiten Injektion ausschliessen.

Abgesehen vom Fehlen einer Fieberwirkung stellte sich auch sonst kein Symptom heraus, welches man als eine Reaktion auf die zweite Tuberkulindosis hätte auffassen können. Das subjektive Befinden der Patienten wurde durch die Doppelspritze nur gerade so gestört, wie bei jeder gewöhnlichen Tuberkulinreaktion. Auf keinen Fall führte die zweite Injektion eine schwerere oder eine länger anhaltende Schädigung des Allgemeinbefindens herbei.

Von ganz besonderem Interesse war in dieser Richtung für uns auch die Beobachtung einer Herdreaktion: Diese betraf einen Fall von Keratitis parenchymatosa tuberculosa. Bei der Patientin, welche zugleich an Lungentuberkulose litt, wurde eine Tuberkulinkur durchgeführt. An dem erkrankten Auge kam es bei jeder Tuberkulinreaktion zu einer sehr deutlichen Herdreaktion. Während es nämlich nach dem Rückgang der anfänglichen starken Entzündungserscheinungen für gewöhnlich schon ein ganz reizloses normales Aussehen bot, trat bei jeder Tuberkulinreaktion gleichzeitig mit dem Fieberanstieg stets eine starke entzündliche perikorneale Gefässinjektion der Konjunktiva auf, die bis zur Fieberhöhe an Intensität zunahm und mit dem Aufhören des Fiebers verschwand. An dieser Herdreaktion konnten wir nun sehr deutlich beobachten, dass sie auch bei der Verwendung einer Doppelspritze nur der ersten Tuberkulindosis folgte, dass sie dagegen in entsprechender Zeit nach der zweiten Injektion sich nicht erneuerte, sondern stetig weiter abklang. Sie verlief also keineswegs anders, als sonst nach einmaliger Tuberkulininjektion.

Sprechen alle diese Beobachtungen schon genügend für das Ausbleiben der Wirkung auf die zweite Injektion einer Doppelspritze, so konnte ich neuerdings eine weitere Feststellung machen, die noch beweiskräftiger sein dürfte.

Während man nämlich für gewöhnlich die nächste Tuberkulindosis nach einer Tuberkulinreaktion aus dem Grunde nicht erhöht, weil erfahrungsgemäss prompt eine weitere Reaktion folgen würde, welche wegen ihrer Stärke sogar sehr unangenehm werden kann, wagte ich es in vereinzelt Fällen, die zweite Injektion der Doppelspritze höher zu dosieren als die erste. Aber selbst bei diesem Vorgehen zeigte sich keine Reaktionserscheinung, welche auf diese zweite höhere Dosis zu beziehen gewesen wäre. Kurve V stammt von einem Patienten, der auf 0,1 A.T. reagiert. Kurve VI zeigt zum Vergleiche bei demselben Patienten die Reaktion auf eine Doppelspritze, deren erste Injektion 0,1 A. T., deren zweite Injektion — auf der Höhe des Fiebers — 1,0 A. T., mithin die zehnfache Dosis der ersten, beträgt. Auch hier weicht die Kurve der Doppelspritze bezüglich

der Fieberbreite und der Verlaufsart nicht wesentlich von der ersteren ab. Dass das Fieber der Doppelspritze einen etwas höheren Grad erreicht als das der einfachen Reaktion, ist wohl schwerlich auf die zweite Injektion zu beziehen, denn dazu erfolgt die letzte Fiebersteigerung zu unmittelbar (1 Stunde) nach der zweiten Injektion. Vielmehr ist anzunehmen, dass die zweite Injektion etwas verfrüht — in unserem Sinne — zur Anwendung gekommen ist, bevor nämlich die volle Fieberhöhe erreicht war. Hätte wirklich die zweite Injektion neues Fieber hervorgebracht, so dürfte man dessen Höhe, wie der Vergleich mit dem ersten Fieber ergibt, erst 10–12 Stunden später erwarten, also am nächsten Morgen etwa um 6 Uhr. Dass diese Wirkung fehlt, ist um so bemerkenswerter, als man von der zehnfach höheren Dosis, falls sie einige Tage nach der ersten Dosis verabfolgt worden wäre, mit Sicherheit eine besonders heftige Reaktion zu erwarten gehabt hätte.

Aus diesen Feststellungen geht hervor, dass es auch bei der Tuberkulinreaktion des Menschen eine — übrigens eng begrenzte — Zeit gibt, in welcher der Körper unempfindlich gegenüber Tuberkulindosen ist, auf welche er zu anderen Zeiten sicher reagieren würde.

Dieses Stadium der Tuberkulinunempfindlichkeit dürfte der refraktären Phase entsprechen, welche Überempfindlichkeitsreaktionen im allgemeinen aufzuweisen haben. Ob es sich hierbei um spezifische Unempfindlichkeit im Sinne der Antianaphylaxie handelt oder um unspezifische Unterempfindlichkeit, wie sie neuerdings nach Einverleibung toxischer oder pyretischer Substanzen gesehen wurde, kann nicht sicher entschieden werden. Doch haben wir Anhaltspunkte, die für den spezifischen Modus sprechen. Es zeigte sich nämlich, dass bei der Verwendung dieser Doppelspritzen der praktische Erfolg nicht den Erwartungen entsprach. Eine schnellere Gewöhnung an Tuberkulin als sonst wurde mit diesem Verfahren in keinem der zahlreichen Versuchsfälle erzielt, selbst dann nicht, wenn eine ganze Reihe Doppelspritzen hintereinander statt der gewöhnlichen Tuberkulininjektionen gegeben wurden. Es scheint demnach so, als ob die zweite Injektion der Doppelspritze in jeder Hinsicht wirkungslos bliebe, als ob nämlich auch die immunisatorische Kraft bei ihr nicht zur Geltung käme. Und dieser praktisch ja unerwünschte Umstand spricht gewiss dafür, dass tatsächlich freie Antikörper zur Bindung der zweiten Tuberkulindosis nicht zur Stelle waren, was also einem antianaphylaktischen Zustande entsprechen würde.