Aus der Lungenheilstätte in Belzig.
(Dirigierender Arzt: Prof. Dr. Moeller.)
**Ueber den Mechanismus der Tuberkulin-
immunität.**

Von Dr. Ernst Loewenstein und Dr. Eugen Rappoport,
Assistenzärzten der Heilstätte.

In den bisher über das Tuberkulin erschienenen Arbeiten sind die theoretischen gegenüber den therapeutischen Gesichtspunkten völlig in den Hintergrund getreten. In der vorliegenden Arbeit sei nun der Versuch gemacht, jene Reihe von Erscheinungen, welche in der Literatur zum Teil gar nicht erwähnt, zum Teil nur eben angedeutet sind, zusammenhängend und von einem einheitlichen Gesichtspunkte aus zu schildern.

Ueber den Mechanismus der Tuberkulinreaktion herrschten bis jetzt vollkommen unklare Vorstellungen. Man hatte noch keine Analogie mit anderen Infektionskrankheiten gefunden, und doch lag schon in den Arbeiten v. Behrings über Tetanus der deutliche Hinweis, wo die Analogie zu suchen sei: „So paradox es klingt, nichtsdestoweniger kann ein Zweifel darüber nicht mehr existieren, daß die durch isopathische Tetanustoxinbehandlung hoch immun gewordenen Pferde eine histogene Ueberempfindlichkeit der auf das Tetanustoxin reagierenden Organe besitzen.“ Daß auch bei dem Diphtheriegift analoge Verhältnisse obwalten, beweist die Entdeckung des „paradoxen Phänomen“ durch Kretz. Ein normales Tier reagiert auf die Injektion eines äquilibrierten Toxin-Antitoxingemisches nicht in einer durch uns wahrnehmbaren Weise, das isopathisch immunisierte Tier hingegen antwortet mit einer Antitoxinproduktion.

Bevor wir uns die Verhältnisse bei der Tuberkulose vergegenwärtigen, müssen wir, um Mißverständnissen vorzubeugen, erst diejenigen Tatsachen feststellen, welche die Annahme einer Analogie gestatten. In erster Linie muß die Frage der Spezifität der Tuberkulinreaktion erörtert werden. Vor allem sei hier bemerkt, daß als höchste Tuberkulindosis, welcher noch ein diagnostischer Wert zukommt, allgemein 10 mg angenommen sind. Zur Entscheidung der Spezifitätsfrage mußten Fälle von manifester Tuberkulose in Betracht kommen, d. h. jene Fälle, welche Tuberkelbazillen im Sputum aufwiesen. Von 91 manifesten Tuberkulosen boten 85 die typische Reaktion dar. Das Ausbleiben der Reaktion bei den übrigen sechs Fällen ist dadurch zu erklären, daß vier davon im Stadium der Ausheilung waren, wie der spätere Verlauf zeigte, und die beiden übrigen nicht mehr als 1 mg bekamen. Weiter ist hierbei noch zu erwähnen, daß diese sechs Fälle nicht zu jenen 18 Fällen gehörten, welche diagnostisch injiziert wurden, sondern zu jenen 73, welche einer einschleichenden (therapeutischen) Injektion unterzogen wurden.

Wie die Verhältnisse bei den geschlossenen Tuberkulosen liegen, zeigt die folgende Tabelle, in welcher einerseits die minimale Reaktionsdosis, andererseits das Krankheitsstadium berücksichtigt ist:

Tabelle über 389 diagnostisch injizierte Fälle.

Schon der erste Blick auf die Tabelle muß überzeugen, daß ein Zusammenhang zwischen Krankheitsstadium und minimaler Reaktionsdosis angenommen werden muß, und zwar in dem Sinne, daß mit dem Fortschreiten des Erkrankungsprozesses die Größe der minimalen Reaktionsdosis sinkt. Wir sehen also, daß durch die Ueberempfindlichkeit des tuberkulösen Organismus die Spezifität der Reaktion zum Ausdruck kommt.

Daß aber diese Ueberempfindlichkeit nicht etwa mit dem Momente der Infektion einsetzt, sondern auch hier eine gewisse Inkubationszeit vorhanden ist, geht aus unseren Tierversuchen hervor. Nach Infektion mit 0,15 mg Reinkultur von virulenten Tuberkelbazillen trat erst nach 11 bis 13 Tagen Ueberempfindlichkeit gegenüber dem Tuberkulin ein.

Aber nicht nur durch die natürliche Infektion mit Tuberkelbazillen wird eine Ueberempfindlichkeit gegenüber dem Tuberkulin

geschaffen, sondern es gelingt auch, auf künstlichem Wege Ueberempfindlichkeit gegen Tuberkulin zu erzielen. Folgende Beobachtungen mögen dies veranschaulichen:

Patient A. P., bei dem keine Tuberkelbazillen im Sputum gefunden worden waren, erhält am 7. August $\frac{2}{10}$ mg, am 11. August 2 mg, am 14. August 5 mg Alttuberkulin; Reaktion auf die letztere Dosis 38,6°. Am 1. September setzt die Behandlung mit Alttuberkulin ein. Am 4. September $\frac{2}{10}$ mg, Reaktion 39°. Die folgenden Injektionen werden ohne Reaktion vertragen. Das ist der Typus der Ueberempfindlichkeitsreaktion jener geschlossenen Tuberkulosen, welche sämtlich eine diagnostische Injektion von $\frac{2}{10}$ bis 5 mg vorher erhalten haben.

Bei offenen Tuberkulosen, welche Bazillen im Sputum haben, war das Bild der Ueberempfindlichkeitsreaktion ein wenig anders, wie der folgende Fall veranschaulicht:

Dritte Injektion $\frac{2}{10}$ mg, Reaktion 38°,
 Vierte „ $\frac{2}{10}$ „ „ 39,1°,
 Fünfte „ $\frac{2}{10}$ „ „ 40°.

Zwischen den einzelnen Injektionen liegt ein Zeitraum von je acht Tagen.

Die durch das Alttuberkulin geschaffene Ueberempfindlichkeit äußert sich aber nicht nur dem Alttuberkulin, sondern auch dem Neutuberkulin (Bazillenemulsion) gegenüber. Denn ist eine Reaktion auf eine diagnostische Injektion von $\frac{2}{10}$, 2 und 5 mg der therapeutischen Injektion mit Bazillenemulsion vorausgegangen, so treten ausnahmslos schon auf die ersten Injektionen von 0,005 mg Substanz Temperatursteigerungen auf, während bei denjenigen Fällen, welche vorher nicht diagnostisch mit Alttuberkulin injiziert waren, Reaktionen meist erst bei der 20- bis 60fachen Dosis zu beobachten sind.

Also einerseits setzt die natürliche Infektion mit Tuberkelbazillen Ueberempfindlichkeit dem Alttuberkulin gegenüber, andererseits besteht die durch das Alttuberkulin gesetzte Ueberempfindlichkeit auch gegenüber den Derivaten der lebenden Tuberkelbazillen, ein Verhalten, das ein unwiderleglicher Beweis für das Vorhandensein eines spezifischen Körpers im Alttuberkulin ist, zumal wenn man sich die so verschiedene Herstellungsweise der beiden Präparate vergegenwärtigt. Daß in der Beweiskette auch nicht das Glied der reziproken Immunität fehlt, wird aus Späterem ersichtlich werden.

Von 163 in Betracht kommenden Patienten zeigten im ganzen 83 Fälle typische Ueberempfindlichkeit in obigem Sinne. Wenn wir versuchen, aus diesem Tatsachenmaterial jene Momente herauszulesen, welche für die Auffindung einer etwa bestehenden Gesetzmäßigkeit im Auftreten der Ueberempfindlichkeit in Betracht kommen könnten, so ist es vor allem die Tatsache, daß die diagnostisch injizierten Patienten bei weitem ein größeres Kontingent von Ueberempfindlichkeitsfällen stellen, als die nicht diagnostisch injizierten, nur einer einschleichenden Behandlung unterzogenen Patienten. Von 98 diagnostisch injizierten Patienten zeigten 59,2% das Phänomen der Ueberempfindlichkeit, von 61 nicht diagnostisch injizierten (offenen) Tuberkulosefällen, welche nur der einschleichenden therapeutischen Injektion unterworfen waren, nur 31,1%, bzw. 20,8% (siehe später).

Bei der diagnostischen Injektion sind wieder zwei Faktoren zu berücksichtigen, denen beim Zustandekommen der Ueberempfindlichkeit eine ausschlaggebende Rolle zukommt, vor allem die Größe der Tuberkulindosis, auf welche die diagnostische Reaktion zu stande kam. Es zeigte sich, daß von fünf Fällen von geschlossener Tuberkulose, welche mehr als 5 mg als diagnostische Injektion bekommen hatten, nicht einer das Phänomen der Ueberempfindlichkeit bot. Von 23 Fällen, welche 3 bis 5 mg als diagnostische Dosis erhalten hatten, zeigten 16 ein Ausbleiben der Ueberempfindlichkeit. Dagegen wird die größte Zahl von Ueberempfindlichkeitsfällen von der Patientengruppe gestellt, welche auf eine diagnostische Dosis von $\frac{2}{10}$ bis 2 mg reagiert hatte; denn von 67 hierher gehörigen Fällen zeigten 45 = 67,2% typische Ueberempfindlichkeit. Das Verhalten des Organismus gegenüber späteren Tuberkulininjektionen hängt also in erster Linie von der Höhe der Tuberkulindosis ab, welche die erste Reaktion ausgelöst hat. Je höher diese diagnostische Dosis war, desto leichter war auch der Uebergang zur Immunität.

Daß die diagnostische Injektion nicht allein Ursache der Ueberempfindlichkeit ist, sondern auch dem Krankheitsstadium eine Bedeutung hierbei zukommt, geht aus der Tatsache hervor, daß sowohl manifeste als auch geschlossene Tuberkulosen, auch wenn letztere eine der Anfangsdosis nahestehende diagnostische Dosis erhalten hatten, also immerhin zu den schwereren Fällen zu

rechnen waren, Ueberempfindlichkeit zeigten. Aber auch hier blieb der Unterschied zwischen den geschlossenen und den offenen Tuberkulosen konstant. Während von manifesten Tuberkulosen nur bei 20,8 % Ueberempfindlichkeit auftrat, zeigten die geschlossenen Tuberkulosen, deren Reaktionstypus durch die diagnostische Injektion eben verändert war, in 66,3 % Ueberempfindlichkeit. Dabei war der Verlauf der Ueberempfindlichkeitsperiode bei manifesten Tuberkulosen ein ganz kurzer, höchstens drei Wochen umfassender, während bei den geschlossenen Tuberkulosen diese Zeit die Regel war. Diese Beobachtung legt die Erklärung nahe, daß die bereits im Stadium der Ueberempfindlichkeit befindlichen manifesten Tuberkulosen leichter das Stadium der Ueberempfindlichkeit überwinden, als die geschlossenen, bei denen durch die ersten Injektionen erst das Stadium der Ueberempfindlichkeit manifest wurde.

Die immunisierende Wirkung großer Dosen tritt aber dann nicht zu Tage, wenn das zeitliche Moment unberücksichtigt bleibt. Wir verfügen über Fälle, welche beim Einsetzen der therapeutischen Injektionen auf die erste Injektionsdosis von $\frac{1}{10}$ mg hoch reagierten, während sie ein Jahr vorher auf 5 oder sogar 10 mg nur eine geringe Temperatursteigerung aufwiesen. Daß eine Verschlimmerung des Krankheitszustandes die Ursache der erhöhten Empfindlichkeit gegenüber dem Tuberkulin war, konnten wir durch die klinische Untersuchung ausschließen. Dieser Umstand gibt uns auch Gelegenheit, auf die bisher übliche Erklärung der Ueberempfindlichkeitserscheinung zurückzukommen. Wenn ein Jahr noch nach der Injektion von wenigen Milligrammen Alttuberkulin eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber dem Tuberkulin vorhanden ist, so kann man nicht mehr von einer kumulativen Wirkung (d. h. Anhäufung oder Retention) des Tuberkulins sprechen, sondern es muß eine Unstimmung des Organismus vorliegen, eine Möglichkeit, die dem Begriffe der kumulativen Wirkung völlig fern steht. Allerdings ist dieser Begriff von pharmakologischer Seite nicht scharf genug gefaßt worden, denn er läßt die Frage vollkommen offen: ist diese Erscheinung zurückzuführen auf eine durch langsame Ausscheidung zu stande gekommene Summation der Reize oder wird die Empfindlichkeit des Organs gegenüber neuen Reizen derselben Art gesteigert? Die letztere Frage ist unseres Wissens von pharmakologischer Seite noch nicht aufgeworfen worden. Mag die kumulative Wirkung für die Digitalis- und Strychninpräparate vielleicht zu Recht bestehen, beim Tuberkulin jedoch hat diese Erklärung sicher keine Geltung.

Schon die Möglichkeit, gegen Tuberkulin zu immunisieren, schließt die Annahme einer kumulativen Wirkung des Tuberkulins völlig aus. Es ist eine alltägliche Erfahrung, daß es ohne wesentliche Schwierigkeiten gelingt, bei Leicht- und Schwerkranken einen hohen Grad von Tuberkulinimmunität zu erzielen. Wir sprechen dann von einer Tuberkulinimmunität, wenn der behandelte Patient auf Tuberkulindosen, auf die er früher mit Fieberreaktion geantwortet hat, keinerlei Reaktion mehr zeigt, und wir drücken den Grad der Immunität durch die letzte ohne Reaktion vertragene Dosis aus. Die Immunisierungstechnik entsprach der von Paul Gutmann und Paul Ehrlich vorgeschlagenen, mit der von Goetsch, Moeller und Petruschky eingeführten Modifikation, daß die Injektionen mit Intervallen von drei bis vier Tagen erfolgten. Hatte eine Reaktion stattgefunden, so wartet man mit der nächsten Injektion eine Woche, ohne jedoch die Dosis zu steigern. Die Immunisierung wurde mit $\frac{1}{10}$ mg eingeleitet und unter Berücksichtigung der Zahl und der Schwere der Reaktionen mit 1000 mg geschlossen.

Daß der Verlauf der Immunisierung in hohem Grade von dem Krankheitsstadium beeinflusst wird, kann zahlenmäßig belegt werden. Stellt man den Quotienten aus dem Durchschnitt aller Maximaldosen und der durchschnittlichen Zahl der Injektionen eines Stadiums den entsprechenden Quotienten anderer Stadien gegenüber, so findet man, daß die auf diese Weise gewonnenen Zahlen um so kleiner sind, je schwerer der Erkrankungsprozeß ist. Der Immunitätsquotient deckt sich also mit der durch die klinische Untersuchung gesicherten Prognose.

Die Schwierigkeit, auf welche die Immunisierung bei Schwerkranken stößt, ist vor allem auf den Umstand zurückzuführen, daß bei allzu schematischer Immunisierung häufig Reaktionen auftreten, welche den Kranken in seinem Allgemeinbefinden schädigen. Man hält deshalb allgemein ängstlich an dem Prinzip fest, nicht mit der Dosis zu steigen, wenn auf die vorhergehende

Injektion eine Reaktion erfolgt ist, ja, man beharrt sogar oft bei derselben Dosis, auch wenn keine Reaktion vorausgegangen ist. Der Effekt war ein dem beabsichtigten gerade entgegengesetzter. Denn sowohl bei Schwer-, wie bei Leichtkranken, bei denen man aus anderen Gründen fortgesetzt dieselbe kleine Dosis injiziert oder wenigstens eine äußerst vorsichtige Steigerung eingehalten hat, trat entweder überhaupt keine Immunität oder ein sehr protrahiertes Stadium der Ueberempfindlichkeit ein, welches den Eintritt der Immunität sehr hinausschob.

Tabelle des Immunitätsquotienten.

Krankheitsstadien	Durchschnitt der Zahl der Injektionen	höchsten ohne Reaktion vertragen- en Dosis	Immunitäts- quotient
A. Geschlossene Tuberkulose	22,89	213,35	9,3
B. Offene Tuberkulose:			
Stadium I	26,8	222,7	8,3
Stadium II	20,0	97,0	4,9
Stadium III	15,3	0,61	0,04

Wir haben gesehen, daß man durch geringe, nicht gesteigerte Tuberkulindosen weder bei geschlossenen, noch bei offenen Tuberkulosen eine Immunität erzielen kann. Dieser Vorgang scheint dem gewöhnlichen Verlaufe einer Tuberkulose am nächsten zu kommen, denn bei den Tuberkulösen und zumal den Manifesttuberkulösen ist schon lange Zeit seit der Infektion — auch vom Auftreten der ersten Krankheitssymptome gerechnet — verstrichen. Es wäre also genügend Gelegenheit zur Erreichung einer Immunität gegeben, wenn die Natur den richtigen Weg dazu einschlagen würde. Doch vermissen wir im Verlaufe einer natürlichen Tuberkuloseinfektion jene Steigerung der Reize, welche eben zur Erzielung einer Immunität notwendig ist. Es werden im Verlaufe der Krankheit allmählich und immer nur ganz minimale Giftdosen oder besser immunisierende Faktoren in die Blutbahn gelangen können, sodaß ein dem Stadium der Ueberempfindlichkeit bei in Behandlung befindlichen Individuen analoges Stadium hier stationär wird, während das Ueberempfindlichkeitsstadium bei den Behandelten nur einen gewissen Zeitraum umfaßt.

Aber auch in der Immunitätslehre existieren ganz ähnliche Beobachtungen, denn nach einer Angabe v. Behrings sinkt die Größe der einfach letalen Dosis des Diphtheriegiftes beim Meerschweinchen, sobald dieselbe fraktioniert in Einzeldosen, also in Bruchteilen der tödlichen Dosis gegeben wird. Auch durch die klassischen Versuche Ehrlichs über Ricininimmunität wissen wir, daß eine Resistenzvermehrung bei fortgesetzter Darreichung der gleichen Giftdosis nicht eintritt. Mußte die Beobachtung, daß auf dieselbe Dosis immer wieder Fieberreaktionen auftreten, den Gedanken wachrufen, daß die Fieberreaktion nicht mit der Immunitätsreaktion identisch sei, so wurde diese Vermutung zur Gewißheit durch die Beobachtung, daß auch Immunität ohne Fieberbewegung eintreten könne. Also einerseits wiederholte Fieberreaktionen ohne Eintritt der Immunität, andererseits Immunität ohne Fieberreaktion. Hierdurch ist der Weg einer einschleichenden Behandlung, wie er von den oben erwähnten Autoren in konsequenter Weise eingehalten wurde, als richtig erwiesen.

Wenn es auch sichergestellt ist, freilich nur durch Versuche bei Meerschweinchen¹⁾ und Kaninchen, daß eine Tuberkulinimmunität nicht gleichbedeutend sei mit einer Immunität gegen Tuberkelbazillen, so können wir durch unsere Erfahrungen die Angaben Bandeliers nur bestätigen, daß eine Tuberkulinimmunität einen Schutz gewährt gegen andere Tuberkulinpräparate (Neutuberkulin und T. R.), also Derivate der lebenden Tuberkelbazillen. Andererseits stimmen auch unsere Beobachtungen mit denen von Hahn, Riegner und Bandelier überein, daß nach spontaner, nicht durch spezifische Mittel erfolgter Ausheilung des tuberkulösen Herdes die diagnostische Reaktion, die früher positiv gewesen war, ausblieb.

In welcher Weise ein bereits bestehender tuberkulöser Prozeß durch eine isopathische Behandlung mit Alttuberkulin beeinflusst wird, mögen unsere Behandlungsergebnisse veranschaulichen. Statistisch verwertbar sind nur solche Fälle, welche längere Zeit behandelt wurden und einen gewissen Grad von Tuberkulinimmunität erreicht haben. Es kamen deshalb von 189 mit Alttuberkulin behandelten Fällen nur 85 in Betracht, welche bei der

1) Bekanntermaßen ist es auch fast unmöglich, Meerschweinchen gegen Diphtherie, Tetanus oder Milzbrand aktiv zu immunisieren.

Immunisierung eine Mindestdosis von 10 mg erreicht hatten. Die Verteilung auf die einzelnen Stadien war folgende: von 48 geschlossenen Tuberkulosen wurden 35 als geheilt, 9 als wesentlich gebessert und 4 als gebessert entlassen. Bei 16 leichteren offenen Tuberkulosen erwiesen sich 11 als geheilt, 5 als wesentlich gebessert und von 21 schweren offenen Tuberkulosen 6 als geheilt, 9 als wesentlich gebessert und 6 als gebessert. Allerdings sind diese Resultate insofern einzuschränken, als bei der Immunisierung der schweren Fälle jene Momente ins Gewicht fallen, welche wir oben erwähnt haben. Jedenfalls aber beweisen diese Resultate aufs neue, daß eine isopathische Therapie von den jetzt zu Gebote stehenden Mitteln die größte Berechtigung hat.¹⁾

Es ist uns eine angenehme Pflicht, zum Schlusse unserem hochverehrten Chef, Herrn Prof. Dr. Moeller, an dieser Stelle unseren wärmsten Dank auszusprechen. Nur durch die von ihm konsequent und zielbewußt geleitete Anwendung des Tuberkulins war es uns möglich, ein so ausgiebiges Material studieren zu können.