Über die durch Komplementbindung nachweisbaren Tuberkulose-Antikörper im Blute von Phthisikern.

Von

Dr. Sigismund Cohn,

Berlin-Boxhagen-Rummelsburg,

früher Assistenzarzt der Inneren Abteilung des Krankenhauses.

I.

Vor zwei Jahren veröffentlichten Wassermann und Bruck (1) eine Reihe von Versuchen, die nach ihrer Ansicht beweisen, dass sowohl im tuberkulösen Gewebe, als auch im Blutserum von mit Tuberkulin behandelten Patienten ein Antistoff gegen das Tuberkulinum vetus Kochii nachweisbar sei. Diesen Antistoff nannten sie „Antituberkulin“.

Zu seinem Nachweis bedienten sie sich einer zuerst von Bordet (2) angegebenen Versuchsanordnung. Sie beruht darauf, dass beim Zusammentreffen gewisser Antigene mit den zugehörigen Antistoffen gleichzeitig vorhandenes Komplement gebunden wird. Das Verschwinden freien Komplements wird dabei in eleganter Weise durch das Ausbleiben der Hämolyse nach weiterem Zusatz eines hämolytischen Systems (Blutkörperchen einer Tierart + zugehörigem hämolytischen Ambozeptor) demonstriert.

Dadurch, dass Wassermann in jüngster Zeit diese Versuchsanordnung mit so grossem Erfolge in nur wenig modifizierter Form auf das Gebiet der Lues übertragen und zur Serodagnostik dieser Erkrankung benutzt hat, ist sie als „Komplementbindungs- oder auch Komplementablenkungsmethode“ weiten ärztlichen Kreisen bekannt geworden. Ich kann deshalb darauf verzichten, näher auf ihr Wesen einzugehen und verweise in dieser Beziehung auf die zahlreichen Publikationen Wassermanns und seiner Schüler (3, 4).

Während die Zuverlässigkeit und die klinische Brauchbarkeit der Wassermannschen Luesreaktion von sämtlichen Nachuntersuchern bestätigt wurde, fanden die in der zu Anfang erwähnten Arbeit von Wassermann und Bruck (1) aufgestellten Behauptungen heftigen Widerspruch.

Verursacht ist diese Unstimmigkeit durch die Schwierigkeit der Versuchsanordnung, die zahlreiche Fehlerquellen in sich birgt.

Schon Wassermann und Bruck (1) weisen darauf hin, dass sowohl das als Antigen verwandte Tuberkulin als auch die auf „Antituberkulin“ zu untersuchenden Organextrakte und Blutseren in grösseren Mengen jedes für sich allein imstande sind, Komplement zu binden. Sie verlangen deshalb, dass man sich in jedem Falle davon überzeuge, dass die im Hauptversuch verwandte Menge der einzelnen Agentien nicht schon an und für sich genüge, um Komplement abzulenken.

Demgegenüber betonen Weil und Nakayama (5) sowie Weil (6), dass auch diese Kautelen vor Missdeutungen nicht schützen. Sie führen ein Beispiel an, in dem das Gemisch zweier Agentien, die nichts miteinander zu tun haben (Tuberkulin und Choleraextrakt) in Mengen, die an und für sich keine Komplementbindung geben (0,1 Tuberkulin resp. 0,05 Choleraextrakt) deutliche Hemmung der Hämolyse bewirkte. Und so glauben sie, dass auch bei der Mischung von Tuberkulin und Serum in dem von Wassermann gewählten Mengenverhältnis ein Antituberkulingehalt des Serums vorgetäuscht werden kann, während es sich in Wirklichkeit um einfache, nicht spezifische Summation der antihämolysischen Kraft eines jeder der beiden Agentien handelt.

Diesem Einwand schliessen sich im wesentlichen auch Morgenroth und Rabinowitsch (7) auf Grund ihrer negativen Versuchsergebnisse an und halten ihn auch gegenüber einer inzwischen erschienenen, den Wassermannschen Befunden zustimmenden Arbeit Lüdtkes (8) aufrecht. Der Einspruch Morgenroths musste um so mehr Eindruck machen, als gerade dieser Forscher einer der ersten war, die die Zuverlässigkeit der Wassermannschen Luesreaktion in vollem Umfang bestätigen konnten (9).

Nach der Morgenrothschen Publikation ist nur noch eine Arbeit über unseren Gegenstand erschienen und zwar aus dem Institut Wassermanns, von seinem Schüler Citron (10). Auf die Ergebnisse dieser Arbeit komme ich noch zurück. In diesen Tagen, während der Niederschrift dieser Arbeit, berichtet noch Lüdtke über das Resultat der Fortsetzung seiner Untersuchungen (17).

Aus dem Gesagten erhellt, dass es bei einer erneuten Nachprüfung der Wassermannschen Befunde darauf ankommt, die Mengenverhältnisse so zu wählen, dass der Summationseinwand ausgeschlossen werden kann. Es muss in jedem Falle nachgewiesen werden, dass nicht nur die einfache, sondern auch die doppelte Dosis des Tuberkulins und des Serums an und für sich noch nicht imstande sind, die Hämolyse zu hemmen.

Diese Versuchsanordnung ist zuerst bei zwei Patienten von Citron durchgeführt und von Wassermann und Bruck in einer zweiten Arbeit (11) als Gegenbeweis gegen die Einwendungen Weils und Nakayamas angeführt worden. Ich selbst habe in allen Fällen diese Mengenverhältnisse innegehalten und bei jedem der auf diese Weise als positiv erkannten Fälle ausserdem noch in einem besonderen Versuch, die geringste Menge Tuberkulin bestimmt, mit welcher 0,2 des betreffenden Serums noch deutliche Komplementbindung gab.

Die eben beschriebene Versuchsanordnung ist durchaus nicht in allen bisher publizierten Fällen innegehalten worden. Dadurch leidet die Beweiskraft der in Frage kommenden Beobachtungen. Das gilt insbesondere von den Lüdtkeschen Versuchen, da dieser Autor nicht mit genau demselben hämolytischen System gearbeitet hat, wie Wassermann (Ochsenblut statt Hammelblut). Die Wahl des hämolytischen Systems ist aber, wie ich später an der Hand der Ranzi'schen Versuchsergebnisse zeigen werde, durchaus nicht gleichgültig.

Ich untersuchte die Seren von 3 Rindern und von 70 Menschen. Ausser durch die erheblich grössere Zahl der Fälle unterscheidet sich mein Material von dem Wassermanns, Lüdtkes, Morgenroths und Citrons dadurch, dass die Mehrzahl meiner Patienten Phthisiker waren, bei denen eine Behandlung mit Tuberkulin vor der Blutuntersuchung nicht stattgefunden hatte.

Als Komplement verwandte ich 0,1 Meerschweinchenserum. Das Serum wurde meist frisch verwandt, seltener nach ein- bis höchstens dreitägiger Aufbewahrung in eingefrorenem Zustande und einer Verdünnung von 1:10. Ältere Seren verwandte ich nicht, obwohl auch nach achttägiger Aufbewahrung im Gefrierapparat die Wirksamkeit des Komplements nur wenig abnimmt.

Als Antigen des hämolytischen Systems benutzte ich dreimal gewaschene Hammelblutkörperchen in 5%iger Lösung. Nur in den letzten Versuchsreihen kam eine 7%ige Lösung zur Anwendung, da das Blut des Hammels durch die zahlreichen Blutentziehungen sehr dünn geworden war. Selbstverständlich wurden Ambozeptor und Komplement gegen dieses Blut besonders ausgewertet.

Den hämolytischen Ambozeptor gewann ich durch Vorbehandlung eines Kaninchens mit gewaschenem Hammelblut. Die mit 0,1 Komplement einfach lösende Dosis desselben betrug in den meisten Versuchsreihen 0,002, in wenigen anderen 0,003 und 0,004. Die Auswertung geschah mit 0,1 Komplement, das eine Stunde bei 37° gestanden hatte; die Ablesung des Titers erfolgte nach zwei

stündiger Einwirkung bei 37°. Dabei wurde stets eine Kontrolle mit Meerschweinchen Serum allein angesetzt, nachdem ich die Beobachtung gemacht hatte, dass zuweilen auch Meerschweinchen Serum allein in einer Dosis von 0,1 hämolytisch auf Hammelblut wirkten.

Zur Verwendung gelangte stets die dreifach lösende Dosis Ambozeptor. Mit dieser bewirkt noch 0,02 Komplement Hämolyse. Es musste also, wenn deutliche Hemmung der Hämolyse eintrat, mindestens 0,08, d. h. $\frac{8}{10}$ des zugesetzten Komplements unwirksam geworden sein. In den stark positiven Fällen wurde das Resultat auch bei Verwendung beliebig hoher Dosen des inaktivierten Ambozeptors nicht geändert, offenbar, weil hier das gesamte zur Verfügung stehende Komplement gebunden wurde.

Als Reagens auf den gesuchten Antistoff diente mir Höchster Alt-Tuberkulin. 0,3 davon hemmte in fast allen Fällen die Hämolyse, 0,2 nur ganz vereinzelt. Zweimal machte ich die Beobachtung, dass das frisch aus den Fläschchen entnommene Tuberkulin sehr viel stärker antihämolytisch wirkte, als dasselbe Präparat, nachdem es in einer Verdünnung von 1:10 mehrere Tage im Eisschrank bei 0° aufbewahrt worden war. Ich verwandte deshalb nur abgestandene 10 oder 20%ige Stammlösungen. Eine erhebliche Änderung ihrer hemmenden Kraft trat, vom dritten Tag ab gerechnet, auch nach Wochen nicht ein.

Die auf Antikörper zu untersuchenden menschlichen Seren wurden inaktiviert (30' auf 56° erhitzt) und eingefroren aufbewahrt. Die Rinderseren waren mit $\frac{1}{2}$ % Phenol versetzt und wurden bei 0° im Eisschrank konserviert. Der Titer der so aufbewahrten positiven Seren erhielt sich wochen- und monatelang fast unverändert. Dass ein negatives Serum durch längeres Verbleiben im Gefrierapparat positiv wird, wie das bisweilen bei den Lues-Versuchen beobachtet worden ist, habe ich nie konstatieren können.

Ich untersuchte stets Reihen von 5—8 Fällen zu gleicher Zeit. Darunter befand sich jedesmal eine negative und eine positive Kontrolle, d. h. ein Serum, das mir von früheren Versuchen her als antikörperhaltig bekannt war und ein sicher antikörperfreies Serum. 0,1 und 0,05 Tuberkulin kamen mit je 0,2 Serum und 0,1 Komplement zusammen auf eine Stunde in den Brutschrank, ebenso 0,2 und 0,1 Tuberkulin allein, sowie 0,2 und 0,4 Serum allein mit je 0,1 Komplement. Das Gemisch wurde mit Kochsalz auf 3 ccm aufgefüllt. Nach 60 bis 90 Minuten erfolgte Zusatz der dreifach lösenden Dosis Ambozeptor, auf 1 ccm Volumen verdünnt, sowie von 1 ccm 5%igen Hammelblutes, so dass das Gesamtvolum der Mischung 5 ccm betrug. Nach Zusatz des hämolytischen Systems wurden die Röhrchen zwei Stunden im Brutschrank gelassen, wiederholt umgeschüttelt und häufig nachgesehen.

Das gewöhnliche Verhalten war folgendes: Die leere Kontrolle, d. h. das Röhrchen, welches nur das hämolytische System enthielt, war meist nach 20—30 Minuten gelöst. Schon früher, meist nach 15—20 Minuten, trat die Hämolyse in den Röhrchen ein, welche ausser dem hämolytischen System noch Serum enthielten und zwar gleichviel, ob es sich um positive oder negative Fälle handelte. Das Röhrchen, welches 0,1 Tuberkulin enthielt, war meist nach etwa 60 Minuten komplett; oft noch etwas früher trat die Lösung in den Gläschen ein, die ausser dem Tuberkulin noch normales, d. h. antikörperfreies Serum enthielten. Nach zwei Stunden schliesslich war die Hämolyse nur noch in der positiven Kontrolle, d. h. in dem Röhrchen ausgeblieben, welches Tuberkulin + antikörperhaltiges Serum enthielt, und ausserdem eventuell noch in einigen Reagensgläsern, in denen Tuberkulin + Patientenserum sich befand. Diese letzteren Fälle wurden dann als positiv bezeichnet und in besonderen Versuchen genauer ausgewertet.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich bemerken, dass ich unter den etwa 80 verschiedenen Seris nur eins fand, welches auto-antikomplementär wirkte (Moreschi [5]), d. h. an und für sich die Hämolyse hemmte. Es war das Serum einer tuberkulösen Kuh, von dem 0,4 totale Hemmung der Hämolyse bewirkte, während 0,3 die Lösung nicht hinderte. Bei menschlichen Seris beobachte ich weder durch 0,2 noch durch 0,4 je eine Hemmung der Hämolyse; im Gegenteil beschleunigten, wie schon bemerkt, die Sera infolge ihres Gehaltes an Normalambozeptoren gegen Hammelblut gewöhnlich sogar die Hämolyse.

Diese Beobachtungen stehen scheinbar im Widerspruch zu denen von Ranzi (12), der unter 13 untersuchten menschlichen Seren 9 fand, die bereits in einer Dosis von 0,1 das Komplement ablenkten. Zum Teil mag es darauf zurückzuführen sein, dass Ranzi mit der doppelt lösenden Ambozeptordosis arbeitete, während ich die dreifach lösende Dosis verwandte. Hauptsächlich aber dürfte der Unterschied in unseren Befunden darauf beruhen, dass Ranzi mit einem anderen hämolytischen System arbeitete als ich, nämlich mit Hammelblut, Antihammelblutziegenserum und Kaninchenkomplement. Man sieht also, dass es notwendig ist, um gleichmässige Resultate zu erhalten, mit der von Wassermann angegebenen Kombination zu arbeiten.

(Von 9 Leichenseris, die Ranzi untersuchte, fand er nur eines, welches allein die Hämolyse hemmte. Er registriert diesen Unterschied zwischen dem Blut Lebender und dem Leichenblut, ohne ihn zu erklären. Bei Durchsicht seiner Tabellen finde ich, dass die Leichensera mittelst der Kombination Hammelblut, Ambozeptor vom Kaninchen und Komplement vom Meerschweinchen untersucht wurden, während die Patientensera mit der oben beschriebenen Kombination (Hammelblut, Ambozeptor von der Ziege, Kaninchenkomplement) geprüft wurden. Darauf dürfte der von Ranzi bemerkte Unterschied beruhen.)

Von den zahlreichen, auf die Weise angestellten Versuchsreihen führe ich nur eine als Beispiel an:

27. III. 1908:

Böhr- chen	Tuber- kulin	Serum Supplie	Serum Hiller	Serum Wind	Serum Langer	Serum Krüger	Höchster Tuberk- immun- serum	Kom- plement	Ampo- zeptor	5% Häm- mel but	H ä m o l y s e n a c h				20Std. Eis- schrank
											20'	30'	70'	150'	
1	0,2	—	—	—	—	—	—	0,1	0,006 ¹⁾	1,0	—	—	co	co	co
2	0,1	—	—	—	—	—	—	0,1	0,006	1,0	—	—	co	co	co
3	0,1	0,2	—	—	—	—	—	"	"	"	—	—	co	0	0
4	0,05	0,2	—	—	—	—	—	"	"	"	—	—	co	co	co
5	—	0,2	—	—	—	—	—	"	"	"	—	—	co	co	co
6	—	0,4	—	—	—	—	—	"	"	"	—	—	co	co	co
7	0,1	—	0,2	—	—	—	—	"	"	"	—	—	co	co	co
8	0,05	—	0,2	—	—	—	—	"	"	"	—	—	co	co	co
9	—	—	0,2	—	—	—	—	"	"	"	—	—	co	co	co
10	—	—	0,4	—	—	—	—	"	"	"	—	—	co	0	0
11	0,1	—	—	0,2	—	—	—	"	"	"	—	—	co	0	Kuppe
12	0,05	—	—	0,2	—	—	—	"	"	"	—	—	co	co	Kuppe
13	—	—	—	0,2	—	—	—	"	"	"	—	—	co	co	co
14	—	—	—	0,4	—	—	—	"	"	"	—	—	co	0	Kuppe
15	0,1	—	—	—	0,2	—	—	"	"	"	—	—	co	co	Kuppe
16	0,05	—	—	—	0,2	—	—	"	"	"	—	—	co	co	co
17	—	—	—	—	0,2	—	—	"	"	"	—	—	co	co	co
18	—	—	—	—	0,4	—	—	"	"	"	—	—	co	co	co
19	0,1	—	—	—	—	—	—	"	"	"	—	—	co	co	co
20	0,05	—	—	—	—	—	—	"	"	"	—	—	co	co	co
21	—	—	—	—	—	0,2	—	"	"	"	—	—	co	co	co
22	—	—	—	—	—	0,4	—	"	"	"	—	—	co	co	co
23	0,05	—	—	—	—	—	0,1	"	"	"	—	—	co	0	0
24	—	—	—	—	—	—	—	"	"	"	—	—	co	co	co
25	—	—	—	—	—	—	—	"	"	"	—	—	co	0	0
26	—	—	—	—	—	—	—	"	0,006	"	—	—	co	0	0

1¹/₂ Stunde Brutschrank bei 37°.2¹/₂ Stunde Brutschrank bei 37°.

1) Dreifach lösende Dosis. — 2) co = complett.

Das Ergebnis dieser Reihe ist also:

Die Sera Hiller und Krüger enthalten keine Antikörper; die Sera Supplic, Langer und Wind enthalten Antikörper.

Sodann erfolgte die Auswertung der positiven Sera und ihr Vergleich mit dem Höchster Tuberkulose-Immunserum:

Beispiel.

Röhr- chen	Tuber- kulin	Serum Krüger	Serum Supplic	Höchster Tuberk.- Serum	Kom- plement	Ambo- zeptor	5 % Hammel- blut	Hämolyse nach 2 Stunden
1	0,2	—	—	—	0,1	0,006	1,0	complett
2	0,1	0,2	—	—	"	"	"	complett
3	0,05	—	0,2	—	"	"	"	0
4	0,025	—	0,2	—	"	"	"	0
5	0,0125	—	0,2	—	"	"	"	fast 0
6	0,006	—	0,2	—	"	"	"	complett
7	0,003	—	0,2	—	"	"	"	complett
8	0,003	—	—	0,2	"	"	"	0
9	0,001	—	—	0,2	"	"	"	complett
10	—	—	—	0,2	"	"	"	complett
11	—	—	—	0,4	"	"	"	complett
12	—	—	—	—	"	"	"	complett

1 Std. bei 37°

2 Std. bei 37°

Ich berichte zunächst über das Ergebnis der Untersuchung von zwei tuberkelbazillenagglutinierenden Rinderseren, die mir von der Leitung der Serumabteilung der Höchster Farbwerke (Prof. Ruppel) in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt wurden. Die Mitteilungen über die Vorbehandlung der betreffenden Rinder verdanke ich ebenfalls den Höchster Farbwerken.

I. Rind, seit etwa zwei Jahren mit intravenösen Injektionen auf Glycerinbouillon gezüchteter lebender Tuberkelbazillen vom Typus humanus behandelt. (Nährboden nicht mitinjiziert.)

Erste Blutentnahme November 1907 zur Gewinnung von Serum 1.

0,2 Serum 1 + 0,006 Tuberkulin: totale Hemmung.

0,2 " + 0,003 " fast totale Hemmung.

0,2 " + 0,0016 " fast komplette Lösung.

0,2 " + 0,0008 " Lösung.

Kontrolle:

0,2 Tuberkulin allein: Lösung.

0,2 und 0,4 Höchster Serum 1 allein: Lösung.

0,05 Tuberkulin + 0,2 normales inaktives Rinderserum: Lösung.

Die Kuh hatte am 11. XI. 1907 auf 0,5 Tuberkulin nicht reagiert.

10. I. 1908 erneute Blutentnahme zur Gewinnung von Serum 2.

0,2 Serum 2 + 0,003 Tuberkulin: totale Hemmung.

0,2 „ + 0,00016 „ Küppchen.

0,1 „ + 0,003 „ Kuppe.

0,1 „ + 0,0016 „ Schleier.

Kontrolle wie oben.

19. II. 1908 Injektion (subk.) von 1,0 Trockensubstanz lebender Tuberkelbazillen in 100 ccm NaCl-Lösung.**6. III. 1908** Blutentnahme für Serum 3.

0,2 Serum 3 + 0,003 Tuberkulin: fast totale Hemmung.

0,1 „ + 0,003 „ fast totale Hemmung.

0,1 „ + 0,0016 „ fast komplette Lösung.

0,2 und 0,3 Serum 3 allein: Lösung.

0,4 Serum allein: fast totale Hemmung!

(Tuberkulin + Antituberkulin gleichzeitig im Serum?)

Die anderen Kontrollen wie oben.

14. III. 1908 Blutentnahme für Serum 4.

0,1 Serum 4 + 0,003 Tuberkulin: fast totale Hemmung.

0,1 „ + 0,0016 „ Küppchen.

0,1 „ + 0,0008 „ Lösung.

0,4 Serum 4 allein: Lösung.

Die anderen Kontrollen wie oben.

18. III. 1908 Ophthalmoreaktion auf 1% Trockentuberkulin: negativ.

Wir sehen also, dass das Serum dieses Rindes mit noch etwa dem hundertsten Teil der Tuberkulinmenge Komplementbindung gab, die allein die Hämolyse nicht hemmte. Von Summation kann hier natürlich nicht die Rede sein. Wir konstatieren ferner, dass durch die Injektion von 1 g lebender Tuberkelbazillen nur eine geringe Hochtreibung des Antikörpergehaltes erzielt wurde. — Bemerkenswert ist schliesslich, dass 16 Tage nach der Injektion das Serum auto-antikomplementär wirkte, d. h. in einer Dosis von 0,4 allein die Hämolyse hemmte. Ob diese Eigenschaft, die nach weiteren acht Tagen verschwunden war, auf der gleichzeitigen Anwesenheit von Antigen und Antikörpern in dem Serum beruhte, lasse ich dahingestellt.

Das Serum von dem zweiten Rinde wirkte noch stärker:

II. Jungrind, immunisiert bis vor 1½ Jahren mit Typ. human., seit dieser Zeit mit Typ. bovin. Verträgt etwa die 500fache tödliche Dosis. Letzte Injektion am 19. II. 1908: 0,5 g Trockensubstanz lebender Tuberkelbazillen des Typ. bovin.

18. III. 1908 Blutentnahme: Das Tier macht einen „vollkommen gesunden Eindruck“ und verträgt die Injektion ohne eingreifende Reaktionen.

Untersuchung des Serum:

0,2 Serum	+	0,003	Tuberkulin:	totale Hemmung.
0,2	„	+	0,001	„ Küppchen.
0,2	„	+	0,0005	„ Schleier.
0,1	„	+	0,0016	„ Küppchen.
0,1	„	+	0,0008	„ dichter Schleier.
0,04	„	+	0,02	„ totale Hemmung.
0,04	„	+	0,01	„ Küppchen.
0,03	„	+	0,02	„ fast totale Hemmung.
0,03	„	+	0,01	„ Schleier.
0,02	„	+	0,1	„ Küppchen.
0,02	„	+	0,02	„ Schleier.

Kontrolle wie stets.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die dreifache Menge Serum (0,1 statt 0,03) noch den zehnten Teil der Tuberkulinmenge anzeigt, mit der ein Drittel des Serums Komplementbindung gibt (0,001 gegenüber 0,01). Zum Nachweis des Tuberkulins ist es also erheblich vorteilhafter, sich grösserer Mengen des Serums zu bedienen.

Ich gehe jetzt zur Besprechung der Untersuchungsergebnisse von menschlichen Seris über.

In den folgenden kurzen Krankengeschichten habe ich die negativen Fälle nur ganz kurz, die positiven etwas ausführlicher behandelt. Die Stadieneinteilung geschah nach dem Turban-Gerhardschen Schema. Kräftezustand, Charakter der Temperaturkurve und Verlauf der Erkrankung sind in jedem Fall kurz angegeben. Besonders berücksichtigt wurde die Tuberkulinüberempfindlichkeit der einzelnen Patienten. Diese konnte nur selten durch subkutane Injektionen festgestellt werden. Die Prüfung geschah meist mittelst der Wolff-Eisnerschen Methode durch Einträufelung einer 1%igen Alt-Tuberkulinlösung in den Konjunktivalsack. (Bezeichnung: „Konj.-R. r.“ = Einträufelung in das rechte Auge, „Konj.-R. l.“ = Einträufelung in das linke Auge). In zahlreichen Fällen wurde auch die v. Pirquetsche Kutanreaktion angestellt und zwar mittelst 5, 10 und 25%iger Tuberkulinlösungen. Notiert wurde in jedem einzelnen Fall die Grösse der Papel in Millimetern, welche mittelst der stärksten Tuberkulinverdünnung noch erzielt wurde (z. B. Kut.-R. +; 10% Tuberk. 6:7 mm). — Nur wenige Patienten waren vor der Blutuntersuchung mit subkutanen Injektionen von Tuberkulin behandelt worden. Die Injektionen sind in diesen Fällen besonders vermerkt und gleichzeitig angegeben, wie sich die Patienten den Injektionen gegenüber verhielten. Wenn besonders starke Escherichsche Stickreaktionen auftraten, wurde dieser Befund ebenfalls notiert.

Die Art und Weise der Untersuchung der Sera ist bereits oben geschildert worden. Bei einigen positiven und negativen Seris wurde auch die komplementbindende Kraft mit alkoholischen Extrakten aus luetischen Lebern geprüft (Wassermannsche Lues-Reaktion). Diese Untersuchungen hatte Herr Dr. Fritz Lesser die Freundlichkeit zu machen.

Ich gebe zunächst die Krankengeschichten der 15 positiven Fälle:

I. Positive Fälle.

1. Do. 33 J. 3660. Krank seit einigen Jahren, Stadium III. Leidlicher Kräftezustand. Selten afebril, meist subfebrile bis leichtfebrile Temperaturen; unregelmässige Kurve.

Konjunktivalreaktion: 25. XI. l. — 9. XII. r. —.

Kutanreaktion (25% Tuberkulin) 19. III. schw. +. (Kl. Papel 3:2 mm).

Subkutanreaktion cf. weiter unten.

Blutentnahme am 3. III.

0,2 Serum + 0,014 Tuberkulin: totale Hemmung.

(Desgl. mit 0,1, 0,05, 0,025 Tuberk.)

Verlauf: Pat. verträgt eine Tuberkulinkur (Beginn 14. III. 1908) gut.

15. IV. gebessert entlassen. 9 Pfund Zunahme.

Bem. Wassermannsche Lues-Reaktion negativ.

2. Mü. 46 J. 5004. Krank seit 1 Jahr, Stadium II. Fieberlos. Leidlicher Kräftezustand.

Konjunktivalreaktion 20. II. r. +. 24. II. l. +.

Kutanreaktion 20. III. + (10% Tbk. 5:4 mm).

3. III. Blutentnahme.

0,2 Serum + 0,014 Tuberkulin: totale Hemmung.

Verlauf: Lungenprozess schreitet fort. Körpergewicht schwankt. Eine am 23. II. begonnene Tuberkulinkur lässt sich wegen allzugrosser Überempfindlichkeit des Patienten gegen Tuberkulin nur schwer durchführen. Pat. reagiert bereits auf 0,00004 Alttuberkulin (am 6. III. mit 2° Temp.-Erhöhung) und auf 0,00006 Tuberkulin (am 14. III mit dreitägigem Fieber).

Bem. Vor der Blutentnahme hatte Patient innerhalb von 8 Tagen nur drei Injektionen erhalten und reaktionslos vertragen. Die Dosen waren: 0,000006, 0,00001 und 0,00002; die letzte Dosis wurde am 2. III., d. h. einen Tag vor der Blutentnahme verabreicht.

3. Roi. 20 J. 5253. Krank seit 1 Jahr. Geringer Kräftezustand. Stadium II—III. Temperatur schwankend, häufig leicht febril, meist afebril.

Konjunktivalreaktion 8. III. l. +.

Kutanreaktion 20. III. stark +.

(10% Tuberkulin. Papel 7:6 mm.)

Auf Bovinfiltrat stärkere Reaktion als auf Filtrat von Typ. hum.

(Papel 4 mm, bzw. 2 mm).

Subkutanreaktion cf. unten.

Blutentnahme 7. III.

0,1 Serum + 0,05 Tuberkulin: totale Hemmung.

0,2 „ + 0,014 „ totale Hemmung.

0,2 „ + 0,007 „ kleines Küppchen (geringe Hemmung).

Bem. Wassermannsche Lues-Reaktion negativ.

Verlauf: Tuberkulinkur seit 15. III. Starke Reaktionen auf sehr geringe Dosen. 6. V. 1908 auf $15/10000$ mg Neutuberkulin-Bazillen-Emulsion Reaktion mit 38,6. 16. V. Nach $1/1000$ mg 37,7.

25. V. Zweite Blutentnahme:

Noch sehr reichlich Antituberkulin! Trotzdem erweist sich Pat. weiterhin sehr stark überempfindlich; reagierte am 28. V. auf $1/100$ mg Trockensubstanz der

Bazillen-Emulsion mit 40,3° Temperatur. Keine Gewichtszunahme. Lungenbefund stationär.

4. Su. 27. J. Krank seit 2 Jahren. Stadium III. Geringer Kräftezustand. Temperatur schwankend, nicht febril.

Konjunktivalreaktion 24. III. r. +.

Subkutanreaktion cf. unten.

Blutentnahme 23. III.

0,2 Serum + 0,025 Tuberkulin: totale Hemmung.

0,2 „ + 0,0125 „ fast totale Hemmung.

0,2 „ + 0,006 „ Lösung.

Kontrollen wie stets.

Bem. Wassermannsche Lues-Reaktion negativ.

27. III. auf 0,005 Tuberkulin Reaktion (39,2).

28. III. Zweite Blutentnahme:

0,2 Serum + 0,012 Tuberkulin: Hemmung (Küppchen).

0,2 „ + 0,02 „ grosse Kuppe.

23. IV. Untersuchung der Pleuraflüssigkeit:

1. 0,2 Pl.-Fl. + 0,02 Tuberkulin: totale Hemmung.

0,2 Pl.-Fl. + 0,012 „ grosse Kuppe.

Also Antituberkulin stark +.

2. 0,2 Pl.-Fl. + 0,4 Tuberkuloseserum Höchste: Lösung.

Ebenso 0,4, 0,6, 0,8 1,0 Pl.-Fl. + je 0,4 Tuberkuloseimmunserum: komplette Lösung (in 30°).

Gleichzeitig angesetzt

0,001 Tuberkulin + 0,4 Höchster Serum: deutliche Hemmung.

Also: in der Pleuraflüssigkeit kein „Tuberkulin“ nachweisbar.

Verlauf: Lungenprozess stark progredient. Gewichtsabnahme. Fieber. Kräfteverfall.

Die bisher aufgeführten vier Patienten, ausserdem der unter 11. erwähnte Fall, wiesen also einen verhältnismässig sehr hohen Antikörpergehalt auf. Noch 0,01, d. h. etwa der zwanzigste Teil der allein eben nicht mehr hemmenden Dosis Tuberkulin ergab mit 0,2-Serum Komplementbindung. Gemessen an der geringsten Dosis Tuberkulin, mit der 0,2 des Serum noch Komplementbindung gibt, war der Antikörpergehalt der vier menschlichen Seren etwa $\frac{1}{4}$ von dem des spezifischen Rinderserums Nr. 1, von dem 0,2, gleichzeitig geprüft, noch mit 0,003 Tuberkulin Hemmung ergab.

In den folgenden zehn Fällen (5—10, 12—15) war der Antikörpergehalt zwar kein so grosser; jedoch war er deutlich genug, um auch hier den Einwand nichtspezifischer Summationswirkung zu widerlegen.

5. Win. 33 J. 4890. Krank seit 3 Jahren. Mässiger Kräftezustand. Leichtfebrile Temperaturen. Stadium II.

Konjunktivreaktion 14. II. l. —

Blutentnahme 24. III.:

0,2 Serum + 0,1 Tuberkulin: grosse Kuppe.

0,2 „ + 0,05 „ grosse Kuppe.

Die genauere Auswertung konnte erst am 28. III. vorgenommen werden. Sie ergab:

0,2 Serum + 0,1 Tuberkulin: komplette Lösung.

0,2 „ + 0,05 „ Hemmung (Kuppe).

0,2 „ + 0,025 „ geringe Hemmung (dichter Schleier).

Bei dieser Prüfung hemmte also das Serum mit einer geringeren Tuberkulinmenge stärker, als mit einer grösseren (cf. auch Fall 7, 11 und 13).

Verlauf: Ungünstig. Progredienz des Lungenprozesses. Gewichtsabnahme.

6. Schü. 38 J. 4240. Krank seit 2 Jahren. Stadium III. Kräftezustand gering. Temperatur unregelmässig, häufig leicht febril.

Konjunktivreaktion: 1. I. S. — 7. I. l. — 25. I. r. ?

Kutanreaktion: 20. III. schw. + (10 % Tuberk.).

Nach 0,00001 Alttuberkulin am 8. II. und 0,00002 Alttuberkulin am 10. II. anscheinend Reaktion mit Fieber (38,1) und Allgemeinerscheinungen, so dass Tuberkulinkur ausgesetzt werden musste.

15. III. Blutentnahme:

0,2 Serum + 0,1 Tuberkulin: Kuppe.

0,2 „ + 0,05 „ kleine Kuppe.

Bem. Wassermannsche Lues-Reaktion positiv.

Verlauf: Progredienz des Lungenprozesses. Keine Gewichtszunahme.

7. Gü. 21 J. 5578. Krank $\frac{1}{2}$ Jahr. Stadium III. Hochgradige Schwäche und Anämie. Temperatur unregelmässig, oft hochfieberhaft.

Konjunktivreaktion 2. IV. r. schw. +.

30. III. Blutentnahme:

0,2 Serum + 0,1 Tuberkulin: Kuppchen.

0,2 „ + 0,05 „ grosse Kuppe.

Bem. Wassermannsche Lues-Reaktion negativ.

Verlauf: Rapide Progredienz. Exitus am 8. IV. 1908.

Auch in diesem Falle war auffallend, dass die Hemmung der Hämolyse mit der grösseren Menge Tuberkulin (0,1) geringer war, als die mit der Hälfte des Antigens (0,05).

Noch deutlicher trat dieser Befund am 6. IV. hervor, nachdem das Serum also eine Woche eingefroren aufbewahrt worden war:

0,2-Serum + 0,2-Tuberkulin: kleines Kuppchen.

0,2- „ + 0,1- „ grosse Kuppe.

0,2- „ + 0,05-Tuberkulin: grosse Kuppe.

Ähnliche Befunde wurden, wie aus den gemachten Zahlenangaben hervorgeht, in den Fällen 5, 11 und 13 erhoben.

Diese Befunde erinnern an das von L. Michaelis studierte Ausbleiben der Präzipitation bei Vermehrung der Menge des Präzitinogens (13) und an die von Moreschi beschriebenen analogen Verhältnisse bei der Komplementbindung durch eiweisspräzipitierende Sera (14). Sie sind gleichzeitig der beste Beweis gegen eine Erklärung der Komplementbindung durch irgendwelche Summationswirkungen.

8. Hu. 29. J. 5418. Krank $\frac{1}{2}$ Jahr. Stadium II. Kräftezustand gering. Temperatur häufig subfebril.

Konjunktivreaktion 17. III. l. +.

Kutanreaktion 20. III. stark +.

(10% Tuberk. Papel 10:10 mm).

21. III. Blutentnahme.

0,2 Serum + 0,1 Tuberkulin: Kuppe.

0,2 „ + 0,05 „ Küppchen.

Verlauf: Gut. Lungenprozess stationär. Langsame aber stetige Gewichtszunahme. Vorsichtige Tuberkulinkur wird gut vertragen.

9. Heck. 39 J. 4705. Krank seit $\frac{1}{2}$ Jahr. Stadium II—III. Kräftezustand leidlich. Temperatur normal, zuweilen subfebril.

4. II. Konjunktivreaktion r. +.

19. III. Kutanreaktion stark +.

(5% Tuberk. 12:5 mm).

Tuberkulininjektionen

6. II. 0,00015, 10. II. 0,0004, 13. II. 0,0002, 20. II. 0,0002.

Dabei stets kleine Reaktionen mit starker Affektion des Allgemeinbefindens. Deshalb von jetzt ab geringere Dosen

28. II. 0,00001, 2. III. 0,00002, 6. III. 0,00003,

ohne Reaktion.

Jetzt, am 9. III. Blutentnahme.

0,2 Serum + 0,1 Tuberkulin: Kuppe.

0,2 „ + 0,05 „ Küppchen.

Derselbe Befund später wiederholt erhoben.

Konjunktivreaktion I. IV. l. +.

Verlauf: Sehr vorsichtig fortgeführte Tuberkulinkur wird gut vertragen. Stets starke Stichreaktionen. Besserung des Lungenbefundes. Vom 1. II. bis 18. IV. 22 Pfund Zunahme.

10. La. 40 J. 5110. Krank seit 3 Jahren. Wiederholt Hämoptoe. Zum letzten Male 26. II. 1908. Fieberlos. Stadium I—II. Guter Kräftezustand. (Verschärftes Atmen, Schallerhöhung und vereinzeltes Rasseln über den l. Oberlappen bei der Aufnahme. Bei der Entlassung am 3. IV. nur noch vereinzeltes Knacken über dem l. Oberlappen.)

Blutentnahme am 23. III.

0,2 Serum + 0,1 Tuberkulin: totale Hemmung.

0,2 „ + 0,05 „ grosse Kuppe.

Derselbe Befund wiederholt erhoben.

Konjunktivreaktion 27. III. r. +.

Subkutanreaktion: am 28. III. auf 0,001 Tuberkulin keine Reaktion.

Verlauf: Günstig. Besserung des Lungenbefundes. Gewichtszunahme. Erheblich gebessert in eine Lungenheilstätte entlassen.

11. Slowinski. 28. J. 692. Stadium III. Fieberlos.

13. V. Konjunktivreaktion +.

15. V. Blutentnahme.

0,2 Serum + 0,2 Tuberkulin: geringe Hemmung (kl. Küppchen).

0,2 „ + 0,1 „ starke Hemmung (grosse Kuppe).

0,2 „ + 0,05 „ totale Hemmung (grosse Kuppe, Flüssigkeit darüber ungefärbt).

0,2 „ + 0,01 „ totale Hemmung.

Bei wiederholter Untersuchung derselbe Befund.

Verlauf: Günstig.

12. Meier. 43. J. 598. Stadium III. Fieberlos.

9. V. Konjunktivalreaktion +.

15. V. Blutentnahme:

0,2 Serum + 0,2 Tuberkulin: grosse Kuppe.

(0,2 Tuberkulin allein: Lösung.)

Verlauf: Günstig. Gewichtszunahme.

13. Lang. 56 J. 841. Stadium III. Fieberlos.

2. VI. Blutentnahme.

0,2 Serum + 0,2 Tuberkulin: geringe Hemmung.

0,2 „ + 0,1 „ fast totale Hemmung.

Verlauf: Günstig.

14. Poppke. 53 J. 565. Stadium II—III. Leichtes Fieber.

1. V. Konjunktivreaktion +. Vom 9. V. ab Tuberkulinkur beginnend mit 0,00001 Alttuberkulin. Letzte Dosis 30. V. (0,00025). Keine Reaktionen.

2. VI. Blutentnahme.

0,2 Serum + 0,2 Tuberkulin: totale Hemmung.

0,2 „ + 0,1 „ starke Hemmung.

0,2 „ + 0,05 „ mässige Hemmung.

Verlauf: Günstig. Gewichtszunahme.

15. Klest. 24 J. 447. Stadium II—III. Kehlkopfphthise.

1. V. Konjunktivreaktion +.

25. V. Blutentnahme.

0,2 Serum + 0,1 Tuberkulin: grosse Kuppe.

Verlauf: Nicht günstig. Lungen- und Kehlkopfveränderungen progredient.

Überschauen wir die 15 Patienten, deren Serum „Antituberkulin“ enthielt, so können wir zunächst konstatieren, dass es sämtlich offene, d. h. Bazillen auswerfende, Tuberkulosen des II. und III. Stadiums sind. Damit ist aber das Gemeinsame der Fälle erschöpft. Im übrigen zeigen sie untereinander die grössten Verschiedenheiten. Wir finden unter ihnen Patienten von gutem (Fall 10), mässigem (7) und sehr schlechtem Kräftezustand; fieberlose Formen (2, 8, 9, 10) und Fälle mit zum Teil recht hohem Fieber (4, 7). Wir sehen Erkrankungsformen mit starker Heilungstendenz (9, 10), Fälle von mehr stationärem Charakter (1, 8) aber auch, besonders zahlreich, stark progrediente Formen von ausgesprochen toxischem Allgemeineindruck (4, 5, 6, 7).

Trotz hohen „Antituberkulin“gehalts kann also die Krankheit stark progredient sein. Andererseits werden wir unter den später aufzuführenden negativen Fällen zahlreiche kennen lernen, die trotz fehlenden Antituberkulingehaltes durchaus günstigen Verlauf nehmen und ausgesprochene Heilungstendenz zeigen. Schon aus diesen Beobachtungen ersehen wir, dass dem „Antituberkulin“ durchaus

nicht etwa, wie sein Name vielleicht glauben machen könnte, eine klinisch konstatierbare heilende, antitoxische oder antiinfektiöse Wirkung zuzuschreiben ist. Auf die Beziehungen des Antituberkulins zur Tuberkulinüberempfindlichkeit komme ich im zweiten Teil meiner Arbeit noch ausführlich zurück, möchte aber schon darauf aufmerksam machen, dass sich unter den eben aufgeführten 15 positiven Fällen Patienten mit positiver (2, 3, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15), schwach positiver (7) und negativer (1, 5, 6) Konjunktivalreaktion befinden, offenbar also die verschiedensten Grade der Tuberkulinempfindlichkeit.

Hinweisen möchte ich ferner auf die Tatsache, dass 4 daraufhin untersuchte antituberkulinhaltige Sera mit den erwähnten Organextrakten keine Komplementbindung gaben (Fälle: 1, 3, 4, 7; bei dem Fall 6, dessen Serum sowohl mit Tuberkulin als auch mit den Organextrakten Komplementbindung gab, konnte nachträglich eine frühereluetische Infektion anamnestisch festgestellt werden). Zusammengehalten mit dem aus den späteren Krankengeschichten zu entnehmenden Befunde, dass zahlreiche andere Fälle, die mit Tuberkulin die Hämolyse nicht hemmten, die Wassermannsche Lues-Reaktion geben (z. B. die Fälle 17, 18, 19, 20 u. a.), ist diese Feststellung also ein erneuter, wenn auch kaum mehr nötiger Beleg für die strenge Spezifität dieser Reaktionen.

Dass die meisten der 15 antituberkulinhaltigen Fälle nicht mit subkutanen Tuberkulininjektionen vorbehandelt waren, also spontan, im natürlichen Verlauf ihrer Erkrankung das Antituberkulin gebildet hatten, habe ich schon erwähnt. Die Fälle 2, 6, 9, 14 hatten vor der Blutuntersuchung Tuberkulininjektionen erhalten, jedoch so geringe Dosen (hundertstel und tausendstel Milligramme), dass auch bei ihnen mit grösster Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann, dass die Antikörper sich unabhängig von den Tuberkulininjektionen gebildet haben, also wohl schon vor den Injektionen vorhanden gewesen sind.

Ich bespreche nun die negativen Fälle und zwar der Reihe nach klinisch Nichttuberkulose (9 Fälle), Tuberkuloseverdächtige aus geschlossenen Tuberkulosen (13 Fälle) und offene Tuberkulosen (36 Fälle); zum Schluss ausserdem noch zwei Fälle von Miliartuberkulose.

II. Negative Fälle.

In allen Fällen ergab 0,2 Serum + 0,1 Tuberkulin, sowie 0,2 Serum + 0,05 Tuberkulin keine Hemmung der Hämolyse.

A. Nichttuberkulose.

16. Ku. 4999. Nephrit. chron. interstit.

Blutentnahme 2. III.

17. Eberhardt. Tabes dorsal.
Bem. Lues-Reaktion (Wassermann) positiv.
18. Schwede. Lues II.
Bem. Lues-Reaktion positiv.
19. Fall 97. Lues.
Bem. Lues-Reaktion positiv.
20. Bersdorf. Luetische Leberzirrhose (Geprüft Aszites).
Bem. Lues-Reaktion positiv.
21. Tro. 1540. Chron. Sepsis. Anämie.
Pirquet positiv.
22. Andr. 5125. Polyarthritis, alte Lues.
Bem. Lues-Reaktion negativ.
23. Grossmann. Pleurit. exsud. postpneumonic.
Untersucht Pleuraflüssigkeit.
24. Horst. 5093. Lungentumor. (Blutentn. 4. IV.).
25. Manczinski. Lungenkarzinom.

Sämtliche untersuchten Nichttuberkulösen zeigten also kein Antituberkulin im Blut. Darunter befanden sich vier (Fälle 17, 18, 19, 20), deren Serum mit alkoholischen Extrakten aus Menschenherzen, sowie mit Extrakten ausluetischer Leber Komplementablenkung gaben (cf. oben).

B. Tuberkuloseverdächtige und Tuberkulöse des I. Stadiums ohne Bazillen im Auswurf.

26. Müll. 4473. 27 J. Hereditär belastet. Kein deutlicher Lungenbefund. Husten. Nachtschweisse.

Konjunktivreaktion 16. I. r. ?.

Diagnostische Tuberkulininjektion:

20. I. 0,001 ohne Reaktion.
24. I. 0,001 ohne Reaktion.
26. I. 0,004 Reaktion (37,9).
30. I. 0,001 ohne Reaktion.
1. II. 0,003 starke Reaktion:

Anstieg von 36,5 auf 39,5, Abfall erst nach 24 Stunden. Während der Reaktion Aufflammen des rechten Auges.

Blutentnahme am 11. II., d. h. 10 Tage nach der Reaktion: Kein Antituberkulin.

27. Zech. 4682. Undeutlicher Lungenbefund.

Konjunktivreaktion 31. I. l. —

I. II. Injektion von 0,003 Tuberkulin. Starke Reaktion (38,6, 24 Stunden lang). Starke Escherichsche Stichreaktion.

11. II., also 8 Tage nach der Reaktion, Blutentnahme: Kein Antituberkulin.

13. II. R. Auge. Konjunktivreaktion negativ.

29. Rei. 4580. Undeutlicher Befund über der rechten Spitze.

25. I. Konjunktivreaktion r. —.

28. I. 0,001 Tuberkulin ohne Reaktion.

31. I. 0,005 Tuberkulin ohne Reaktion.

4. II. 0,01 Tuberkulin.

5. II. Starke Reaktion (39,0) mit Aufflammen des rechten Auges.
12. II., also 7 Tage nach der Reaktion, Blutentnahme. Kein Antituberkulin.
13. II., Konjunktivreaktion I. +.

29. Har. 5247. Husten. Nachtschweisse. Rechtsseitiger Spitzenkatarrh. Keine Tuberkelbazillen. Hereditär belastet.

Blutentnahme 6. III. Kein Antituberkulin.

Konjunktivreaktion 7. III. r. —.

8. III. r. +.

30. Kiesow. 5138. Linksseitiger Spitzenkatarrh. Frau und Kind tuberkulös. Konjunktivreaktion 29. II. r. —.

2. III. l. —.

Kutanreaktion 18. III. stark +. (10% Tuberk. Papel 7:7 mm).

Blutentnahme 7. III.

Vom 12. III. ab Tuberkulinkur, die gut vertragen wird. Dabei wiederholt starke Escherichsche Stichreaktionen.

31. Monz. 5194. Polyarthrit. Latente Tuberkulose (Anämie, subfebrile Temperaturen). Spärliches Knacken über beiden Spitzen.

4. III. Konjunktivreaktion I. +.

Blutentnahme 5. III.

32. Pahlk. 5198. Krank 4 Wochen. Rechtsseitiger geringer Spitzenkatarrh. Zuweilen subfebrile Temperaturen.

14. III. Konjunktivreaktion r. —.

19. III. Kutanreaktion +. (10% Tuberk. 5:5 mm.)

Blutuntersuchung 13. III.

33. Hahn. 4915. Kränkelt seit Jahren. Spärliches feinblasiges Rasseln über der l. Spitze. Häufig subfebrile Temperaturen.

Konjunktivreaktion 14. II. r. — (1% Tuberkulin).

18. II. l. — (2% Tuberkulin).

20. II. l. + (2% Tuberkulin).

Kutanreaktion 19. III. stark +. (5% Tuberk. 5:6 mm).

Tuberkulinkur (Alttuberkulin). Stets Stichreaktionen.

28. II. 0,00001 ohne deutliche Reaktion.

2. III. 0,00002 „ „ „

6. III. 0,00004 „ „ „

9. III. 0,00007 deutliche Reaktion (37,6°. Temperaturdifferenz 0,6°).

12. III. 0,0001 Reaktion (37,5).

14. III. 0,00015 „ (37,4. Differenz 0,4°).

16. III. Blutentnahme. Kein Antituberkulin.

34. Matsch. 27 J. 5347. Verdächtige Erscheinungen über den Spitzen.

13. III. Konjunktivreaktion ?

17. III. Blutentnahme.

Vom 18. III. ab Tuberkulinkur. Starke Überempfindlichkeit. Starke Reaktion schon auf 0,0004 Tuberkulin.

35. Na. 28 J. 4724. Stadium I.

Konjunktivreaktion 14. II. —.

Blutentnahme 6. II.

Verlauf günstig.

36. Jahn. 5568. 17 J. Krank seit einigen Wochen. Pleuritis exsud. Anämie.
 26. III. Konjunktivreaktion r. +.
 30. III. Blutentnahme.
 2. III. Konjunktivreaktion l. +.
 5. III. Auf 0,001 Tuberkulin starke Reaktion (38,5).

37. Nath. 31 J. Hereditär belastet. Seit Jahren Husten. Doppelseitiger Spitzenkatarrh (Rasseln).

2. IV. Konjunktivreaktion l. —.
 3. IV. Blutentnahme. Kein Antituberkulin.
 5. IV. Auf 0,001 Tuberkulin typische Reaktion (37,6). Starke Stichreaktion.
 Bei der anschliessenden Tuberkulinkur erweist sich Pat. als ziemlich stark überempfindlich. (Reaktion auf 0,0006 Tuberkulin. Starke Stichreaktionen.)

38. Wiech. 48 J. 5543. Krank seit 3 Jahren. Wiederholt Hämoptoe. Rasseln und Schallverkürzung über dem l. Oberlappen und Unterlappen. Normale Temperatur. Leidlicher Kräftezustand. Nie Tuberkelbazillen im Sputum.

14. III. Konjunktivreaktion l. negativ.
 15. III. Blutentnahme. Kein Antituberkulin.
 16. III. Konjunktivreaktion l. +.
 1. IV. Konjunktivreaktion r. ?

Bei Tuberkulinkur (vom 27. III. ab) erweist sich Pat. stark überempfindlich. Reaktion auf 0,00002 und 0,00008. Starke Stichreaktionen. Günstiger Verlauf.

C. Offene Tuberkulosen (Tuberkelbazillen im Sputum).

39. Weip. 5202. 34 J. Hereditär belastet. Krank seit 10 Jahren. Fieberlos. Geringer Lungenbefund (Stadium I—II). Guter Kräftezustand.

4. III. Konjunktivreaktion l. —.
 5. III. Blutentnahme. Kein Antituberkulin.
 Vom 9. III. ab Tuberkulinkur.

12. III. Konjunktivreaktion r. + +.

18. III. bereits auf 0,00015 Tuberkulin starke Reaktion (38,6). Auch später häufig kleine Reaktionen. Stets Stichreaktionen.
 Verlauf im ganzen günstig.

40. Raud. 5331. 34 J. Krank seit 4 Jahren. Kräftig. Fieberlos. Stadium I. Später wurden Tuberkelbazillen nachgewiesen.

Blutentnahme 16. III. Kein Antituberkulin.

17. III. Konjunktivreaktion l. +.

18. III. Kutanreaktion stark +. (10% Tuberk. 10:7 mm).

Tuberkulinkur gut vertragen (Stichreaktionen). 27. V. 50 mg Alttuberkulin ohne Reaktion. Trotzdem bei zweiter Blutuntersuchung am 2. VI. kein Antituberkulin. In den nächsten zwei Wochen bis 100 mg Tuberkulin reaktionslos vertragen!

41. Rügen. 36 J. 4532. Krank seit 2 Jahren. Temperatur meist febril. Geringer Kräftezustand. Stadium II.

Blutentnahme 24. III. Kein Antituberkulin.

Verlauf ungünstig. Gewichtsabnahme. Progredienz des Lungenprozesses.

42. Krüger. 18. J. 3505. Krank seit $\frac{3}{4}$ Jahren. Hereditär belastet. Stadium II. Kräftezustand gering. Temperatur häufig febril, meist normal oder subfebril. Nephritis. Wiederholt Hämoptoe.

Blutuntersuchung 24. III. Kein Antituberkulin.

Verlauf: Lungenprozess progredient. Rapide Gewichtsabnahme.

43. Friederike H. 53 J. 2114. Krank seit 6 Jahren. Stadium III. Reduzierter Kräftezustand. Temperatur normal, oft subnormal. Nephritis.

Blutentnahme 18. III. Kein Antituberkulin.

Konjunktivreaktion 16. XII. 1907 l. negativ.

Verlauf: Gewichtszunahme. Starke Progredienz des Lungenprozesses.

44. Albrecht. 28 J. 5481. Krank seit 1 Jahr. Stadium III. Dauerndes Fieber. Kachexie.

Blutuntersuchung 1. III. Kein Antituberkulin.

Konjunktivreaktion 25. IV. —.

Verlauf: Kräfteverfall. Progredienz.

45. Agnes Wittk. 27 J. 2898. Krank seit 9 Jahren. Stadium II—III. Geringer Kräftezustand. Temperatur oft subfebril.

17. III. Konjunktivreaktion r. —.

5. IV. Kutanreaktion negativ (25 % Tuberk.)

Blutuntersuchung 19. III. Kein Antituberkulin.

Verlauf: Kräfteverfall. Progredienz.

46. Schmidt. 5259. Hereditär belastet. Krank seit 2½ Jahren. Kräftezustand leidlich. Fieberlos. Stadium II.

Blutentnahme 30. III.

1. IV. Konjunktivreaktion r. +.

Tuberkulinkur vom 8. IV. ab gut vertragen. Starke Stichreaktionen. Fieberreaktion auf 0,0001 (21. IV.).

Verlauf günstig.

47. Müller. 5130. 57 J. Krank 4 Jahre. Meist fieberlos. Guter Kräftezustand. Stadium II.

29. II. Konjunktivreaktion +.

15. III. Blutentnahme.

Kutanreaktion +. (10 % Tuberk. Papel 5:5).

Tuberkulinkur mit schneller Steigerung ohne Fieberreaktionen vertragen. Starke Stichreaktionen.

Verlauf günstig.

48. Bethke. 26 J. Krank 1 Jahr. Stadium III. Kachexie. Fieber (38—39).

13. III. Blutentnahme.

Konjunktivreaktion 14. III. r. +.

Kutanreaktion 19. III. +. (10 % Tuberk. 7:6 mm).

Verlauf stark progredient.

49. Ullr. 47 J. 4204. Krank 2 Jahre. Kachexie. Fieber. Stadium III.

30 XII. Konjunktivreaktion r. —. 1. I. Kutanreaktion r. —

15. I. Kutanreaktion l. schw. +.

21. III. Blutentnahme.

9. IV. Kutanreaktion +. (10 % Tuberk. 10:10 mm).

Auf Bovinfiltrat stärker als auf Humanfiltrat (9:9 resp. 9:6).

Verlauf: Langsam progredient. Geringe Gewichtszunahme.

50. Schulz. 42 J. Krank 5 Jahre. Stadium I—II. Kräftezustand leidlich. Temperatur subfebril.

26. III. Konjunktivreaktion r. ?

30. III. Blutentnahme.

6. IV. Konjunktivreaktion l. +.

Verlauf gut.

51. Bernh. 55 J. Hereditär belastet. Krank 4 Jahre. Geringer Ernährungszustand. Fieberlos. Stadium III.

Blutentnahme 3. IV.

4. IV. Konjunktivreaktion r. +.

Verlauf stationär. Gewichtszunahme.

52. Wilsk. 44 J. 4349. Krank 1—2 Jahre. Stadium I—II. Guter Kräftezustand. Fieberlos.

8. I. Konjunktivreaktion r. —

25. I. Konjunktivreaktion l. +.

Vom 29. I. ab Tuberkulinkur. Beginn mit 0,00001. 4. II. Reaktion (38°) auf 0,001. 8. II. Reaktion (39°) auf 0,0004 mit starkem Aufflammen des l. Auges. Später noch häufig kleine Reaktionen. Am 18. III. auf 0,0009 keine Reaktion.

Am 21. III. Blutentnahme. Kein Antituberkulin.

Regelmässige Stichreaktionen. Am 21. IV. wird 0,005 reaktionslos vertragen.

Verlauf günstig. Gewichtszunahme. Besserung des Lungenprozesses.

53. Helterhof. 34 J. Krank 2 J. Stadium I. Guter Kräftezustand. Fieberlos. Bis zum 4. III. 1908 4 Wochen lang mit Antituberkuloseserum Marmorek behandelt (28 Spritzen rektal)!

10. IV. Kein Antituberkulin.

11. IV. Konjunktivreaktion r. +.

Verlauf günstig. Gewichtszunahme.

54. Gleich. 28 J. 4753. Krank 3 Jahre. Stadium II. Guter Kräftezustand. Fieberlos.

13. VIII. 1907 Konjunktivreaktion l. + +.

Vom 20. II. 1908 ab Tuberkulinkur. Vielfach geringe Reaktionen ($\frac{1}{2}^{\circ}$).

2. IV. werden 0,0045 reaktionslos vertragen.

28. II. Erste Blutentnahme. Kein Antituberkulin.

3. IV. Zweite Blutentnahme. Kein Antituberkulin.

5. IV. Auf 0,0065 keine Reaktion. 7. IV. 0,007 ohne Reaktion. 14. IV. 0,01 minimale Reaktion (37,5 am Tage nach der Injektion). 21. IV. 0,01 ohne Reaktion. (Nur Stichreaktion).

Verlauf günstig. 12 Pfund Gewichtszunahme. Stationärer Lungenprozess.

55. Wolk. 23 J. 3837. Krank 2 J. Wiederholt Hämoptoe. Stadium III. Kräftezustand leidlich. Fieberlos.

9. XII. 1907 Konjunktivreaktion l. +.

Vom 29. I. ab Tuberkulinkur, beginnend mit 0,000001. Starke Überempfindlichkeit. Fieberhafte Reaktion schon auf 0,00002. Langsame Überwindung des anaphylaktischen Stadiums.

9. III. 0,0001 ohne Reaktion.

Kurz vor der Injektion Blutentnahme. Kein Antituberkulin.

Späterer Verlauf günstig. 7 Pfund Zunahme. Lungenbefund stationär.

56. Schmi. 21 J. 5276. Krank 1 Jahr. Stadium II. Geringer Kräftezustand. Leichtes Fieber.

13. III. Blutentnahme.

14. III. Konjunktivreaktion l. + (schwach).

19. III. Kutanreaktion (10% Tuberk.) +. (3:3 mm).

Vom 18. III. ab Tuberkulinkur. Wird gut vertragen.

Günstiger Verlauf.

57. Ritt. 46 J. 2848. Hereditär stark belastet. Krank 4 Jahre. Stadium III. Fieberlos. Guter Kräftezustand.

7. X. 1907 Konjunktivreaktion r. + +.

28. II. Blutentnahme.

Verlauf ziemlich günstig. Sehr langsame Progredienz. Gewichtszunahme.

58. Scheid. 57 J. 5193. Krank 2 Jahre. Kachexie. Subfebrile Temperaturen. Stadium III.

4. III. Konjunktivreaktion r. —

17. III. Kutanreaktion + (5% Tuberk. 5:3 mm, 10% Tuberk. 7:7 mm).

6. III. Blutentnahme.

Verlauf: Rapide Progredienz. 23. III. Pneumothorax. 30. III. Exitus.

59. Tewald. 36 J. 5091. Krank seit 3 Monaten. Stadium II. Subfebril. Geringer Kräftezustand.

29. II. Konjunktivreaktion r. +.

7. III. Blutentnahme.

8. III. Konjunktivreaktion l. A. +.

18. III. Kutanreaktion stark + (10% Tuberk. 7:7).

Tuberkulinkur vom 9. III. ab gut vertragen.

Verlauf günstig. 12 Pfund Zunahme in 6 Wochen. Keine Progredienz.

60. Zem. 41 J. 5326. Krank seit 6 Jahren. Fieberlos. Geringer Kräftezustand (52 Kilo). Stadium II.

Konjunktivreaktion 14. III. r. —. 16. III. r. +.

17. III. Blutentnahme.

19. III. Kutanreaktion + (25% Tuberk. 4:5).

Gegen therapeutische Tuberkulindosen stark überempfindlich. Reaktion (37,6) schon auf 0,00002, 0,00004 und 0,00005 (37,9). Starke Stichreaktionen.

Verlauf leidlich günstig. 10 Pfund Zunahme in 4 Wochen.

61. Ewald. 21 J. 5278. Hereditär belastet. Krank $\frac{1}{2}$ Jahr. Stadium II. Temperatur normal. Kräftezustand gering.

13. III. Blutuntersuchung.

14. III. Konjunktivreaktion l. +.

18. III. Kutanreaktion + + (10% Tuberk. 10:9 mm).

Verlauf unter Tuberkulinbehandlung günstig. 11 Pfund Zunahme in vier Wochen.

62. Stielow. 59 J. 4979. Krank 6 Jahre. Kachexie. Kein Fieber. Stadium III. Amyloid.

19. II. Konjunktivreaktion r. +.

21. III. Kutanreaktion + (5% Tuberk. 6:5).

13. III. Blutentnahme.

Verlauf ungünstig. Langsame Progredienz und Gewichtsabnahme.

63. Müller. 31. 54 J. Stadium III. Hohes Fieber. Kachexie. Pleuritis exsudativa.

3. IV. Blutentnahme. Kein Antituberkulin.

6. IV. Konjunktivreaktion +.
11. IV. Pleuraflüssigkeit. Kein Antituberkulin.
Verlauf stark progredient. 20. IV. Exitus.
64. Brauner. 34 J. 5409. Hereditär belastet. Krank über 1 Jahr. Stadium III. Kavernös. Larynxphthise. Kachexie. Fieber.
17. III. Konjunktivreaktion + (schwach, 24 Stunden Dauer).
21. III. Kutanreaktion —.
Blutentnahme 20. III.
Verlauf stark progredient. Exitus 18. IV.
65. Zilski. Pav. 8. Progrediente Phthise. Stadium III.
10. III. Konjunktivreaktion l. —. 15. III. Kutanreaktion —.
19. III. Konjunktivreaktion l. —.
Blutentnahme 27. III. 29. III. 1908 Exitus.
66. Hiller. Pav. 14. Progrediente Phthise.
Blutentnahme 26. III. April 1908 Exitus.
67. Gaspar. 681. 31 J. Stadium III. Zuweilen leichtes Fieber.
13. V. Konjunktivreaktion —.
16. V. Blutentnahme.
Vorsichtige Tuberkulinkur reaktionslos vertragen.
68. Düsterhöft. 920. Stadium I—II. Fieberlos.
2. VI. Blutentnahme.
17. VI. Konjunktivreaktion stark +.
Günstiger Verlauf.
69. Berger. 502. 25 J. Stadium III.
2. V. Konjunktivreaktion schw. +.
Tuberkulinkur vom 9. V. ab, beginnend mit $\frac{1}{100}$ mg Alttuberkulin. Letzte Dosis 30. V. $\frac{8}{100}$ mg. Wiederholt leichte Reaktionen.
2. VI. Blutentnahme.
Verlauf günstig.
70. Transke. 597. 57 J. Stadium III. Fieberlos.
15. V. Blutentnahme.
Verlauf günstig. 20 Pfund Zunahme in 2 Monaten.
71. Marke. 28 J. 373. Stadium III. Hochfiebernd.
25. IV. Konjunktivreaktion —.
16. V. Blutentnahme.
Verlauf stark progredient.
72. Gramatzki. 28 J. 388. Stadium III.
25. IV. Konjunktivreaktion +.
16. V. Blutentnahme.
Verlauf leidlich günstig.
73. Vrusek. 44 J. 631. Stadium II. Fieberlos.
Günstiger Verlauf.
74. Wollf, Otto. 33 J. Hereditär belastet. Krank $\frac{1}{2}$ Jahr. Stadium III. Pleuritis exsudativa.
19. I. Konjunktivreaktion r. +.
31. I. Untersuchung der Pleuraflüssigkeit:

1. 0,05 Tuberkulin + 0,2 Pl.-Fl.: Lösung.

0,1 Tuberkulin allein: Schleier.

Also kein „Antituberkulin“.

2. 0,2 Pl.-Fl. + 0,2 Höchster Tuberkulose-Immuneserum: Lösung.

1,0 Pl.-Fl. + 0,4 Höchster Serum: Lösung.

Also kein „Tuberkulin“.

Ein Überblick über die negativen Fälle ergibt, dass sich unter ihnen genau dieselben Kategorien befinden, wie unter den 15 Fällen mit Antituberkulin im Blut. Wir finden wiederum fieberhafte und fieberlose Formen, sowie alle möglichen klinischen Verlaufsarten, von den gutartigsten bis zu den progredientesten. Auch die verschiedensten Grade der Tuberkulinempfindlichkeit sind unter ihnen vertreten, wie sich aus dem in den Krankengeschichten verzeichneten Verhalten des Patienten gegenüber den konjunktivalen, kutanen und den meist zu therapeutischen Zwecken gemachten subkutanen Tuberkulinapplikationen ergibt.

Vor der Blutuntersuchung hatten nur sieben Fälle Tuberkulineinspritzungen erhalten. Drei von ihnen (33, 52, 55) nur minimale therapeutische Gaben; vier (26, 27, 28, 54) schon etwas grössere (bis zu 10 mg). Fall 40 hatte sogar kein Antituberkulin im Blut, obwohl er 50 mg Alttuberkulin reaktionslos vertrug. Trotzdem war bei keinem dieser Patienten Antituberkulin im Blut nachweisbar. Wahrscheinlich war die einverleibte Tuberkulinmenge doch noch nicht gross genug, oder aber es fehlten irgendwelche anderen, bisher noch unbekannten, zur Antituberkulinbildung oder zum Antituberkulinnachweis notwendigen Bedingungen. (Die von Wassermann [1] für notwendig gehaltene Bedingung, dass Fieberreaktionen ausgelöst werden müssen, war in allen Fällen, ausser Fall 34 erfüllt.)

Bei Nichttuberkulösen, Tuberkuloseverdächtigen, geschlossenen Tuberkulosen und offenen Tuberkulosen des ersten Stadiums konnte in keinem einzigen Falle Antituberkulin im Blut nachgewiesen werden.

Zum Schluss führe ich zwei Fälle von Miliartuberkulose an, die aus gleich zu erörternden Gründen ein besonderes Interesse darbieten.

In einer bald nach der ersten Publikation von Wassermann [1] erschienenen Arbeit behauptete Bruck [16], in einem Fall von Miliartuberkulose an verschiedenen Tagen sowohl Antituberkulin als auch gelöste Tuberkelbazillenstoffe im Serum nachgewiesen zu haben. Jeden dieser beiden, bei nicht spezifisch vorbehandelten Phthisen bis dahin noch nie erhobenen Befunde betrachtet er als pathognostisch

und daher diagnostisch verwertbar für die Miliartuberkulose. Über einen ganz analogen Fall berichtet in diesen Tagen Lüdtké [17].

Inzwischen hat sich, wie bekannt, herausgestellt, dass Antituberkulin auch im Serum nicht spezifisch vorbehandelter gewöhnlicher Phthisen spontan auftreten kann. Damit fällt natürlich auch die diagnostische Bedeutung des Antituberkulinnachweises für die Miliartuberkulose. Dagegen ist tuberkulöses Antigen auch bis heute noch in keinem Falle im Blut nachgewiesen worden, ausser in dem Bruckschen und dem ganz ähnlichen Fall von Lüdtké [17]. Der Nachweis gelöster Tuberkelbazillenstoffe im Blute würde also in der Tat für die Miliartuberkulose charakteristisch und diagnostisch verwertbar sein.

Leider gelang es mir in den beiden folgenden Fällen klinisch sicher konstatierter Miliartuberkulose nicht, diesen Nachweis zu führen:

I. Fall 75. Fischer. 20 J. 5850.

Seit Februar 1908 Lungenerscheinungen. Anfang März Verschlimmerung: Dyspnoe, Cyanose, hochgradige Anämie, atypisches, stark remittierendes Fieber. 11. IV. Ophthalmoreaktion positiv. 10. IV. diffuses feinblasiges Rasseln ohne Dämpfung über der ganzen Lunge. 12. IV. Tuberkelbazillen im Sputum. Am 18. IV. wird die Diagnose „Miliartuberkulose“ durch den Befund von spezialistischer Seite (Dr. Ginsberg) konstatierter Chorioidaltuberkel gesichert.

Erste Blutentnahme 3. IV. 1908.

0,1 und 0,05 Tuberkulin + je 0,2 Serum: vollständige Lösung.

Also: Kein Antituberkulin.

Zweite Blutentnahme 23. IV. 1908.

1. 0,1 und 0,05 Tuberkulin + 0,2 Serum: vollständige Lösung.

Also: Kein Antituberkulin.

2. 0,1 und 0,05 Serum + je 0,1 stark wirkenden Höchster Tuberkuloseimmunsersums: vollständige Lösung.

Dasselbe Resultat mit 0,2 Höchster Serum.

Alle Kontrollen wie üblich.

Also: Kein tuberkulöses Antigen nachweisbar.

II. Fall 76. Erna Zim. 6 J. Rek. Nr. 77. 3. IV. 1908 plötzlich erkrankt. 8. IV. Aufnahme ins Krankenhaus. 15. IV. Exitus. Sektion: Akute Miliartuberkulose.

Blutentnahme am 11. IV.

1. 0,1 und 0,05 Tuberkulin + 0,2 Serum Z.: komplette Lösung.

0,1 Tuberkulin + 0,1 Serum Z.: komplette Lösung.

Also: Kein Antituberkulin.

2. 0,3 Serum Z. + 0,1 Höchster Serum, ebenso 0,35 Serum Z. + 0,1 Höchster Serum: komplette Lösung.

Also: Kein tuberkulöses Antigen.

Kontrollen wie stets.

In beiden Fällen sicherer Miliartuberkulose war also weder tuberkulöses Antigen noch Antituberkulin im Blut nachweisbar.

Worauf dieser auffallende Unterschied zwischen meinen Ergebnissen und denen Brucks und Lüdtkes beruht, kann ich nicht sagen. Mir selbst erscheint die Möglichkeit des Nachweises gelöster Tuberkelbazillensubstanzen in Körperflüssigkeiten mittelst der Komplementbindungsmethode höchst unwahrscheinlich. Wie bereits geschildert, haben meine Auswertungen der Höchster Tuberkuloseimmunseren ergeben, dass die geringste Menge Tuberkulin, welche mit 0,1 des Serum noch Komplementbindung gab, 0,001 war. Wenn wir also, wie Bruck in seinem Fall, noch Komplementbindung bei Zusammenbringen von 0,1 Höchster Serum mit 0,1 Krankenserum beobachten und diese auf das Zusammentreffen von „Tuberkulin“ und „Antituberkulin“ zurückführen, so müssen wir in der zur Verwendung gelangten Menge des Patientensерums einen Gehalt von Tuberkelbazillensubstanzen annehmen, der etwa 0,001 Tuberkulin entspricht. Das Gesamtserum zu 2 Liter gerechnet, hätte das Betreffende also nicht weniger als 20 g Tuberkulin (bzw. die entsprechende Menge gelöster Tuberkelbazillensubstanzen) im Blut. Das ist natürlich höchst unwahrscheinlich. — Auch in pleuritischen Flüssigkeiten konnte ich übrigens — im Gegensatz zu Bruck — kein „Tuberkulin“ nachweisen (cf. die Fälle 4 und 74 der obigen Zusammenstellung).

Natürlich lassen sich gegen meine Ausführungen verschiedene Einwände machen. Das von Bruck verwandte Immunserum konnte stärker antikörperhaltig und daher vielleicht empfindlicher gewesen sein als das meine. Das glaube ich jedoch nicht. Denn wie mir die Leitung der Höchster Farbwerke mitteilte, besaßen die mir übersandten Sera den stärksten Antituberkulingehalt, den sie erzielen konnten (geprüft durch Komplementbindung).

Ein anderer Einwand wäre der, dass der Tuberkulinnachweis im Blut, etwa infolge des Fortfalles die Reaktion störender Substanzen, oder aus sonstigen Gründen leichter sei, als in der Kochschen Flüssigkeit.

Eine zahlenmässige Zusammenstellung meiner Gesamtergebnisse und ihr Vergleich mit den Ergebnissen der früheren Autoren ergibt:

Mit Tuberkulin vorbehandelte Patienten sind bisher 60 geprüft worden, unter Einrechnung meiner acht (negativen) Fälle also 68. Von ihnen hatten 33 Antituberkulin im Blut.

Nichttuberkulöse sind von Lüdtke 18, von mir 10 untersucht worden; im ganzen also 28, sämtlich mit negativem Resultat.

Von nicht spezifisch vorbehandelten Phthisen wurden bisher — abgesehen von den Miliartuberkulosen — 32 untersucht. Von ihnen hatten vier (2 Fälle von Wassermann-Citron und 2 Fälle von Lüdtke) Antituberkulin. Ich selbst habe 57 derartige Fälle untersucht (darunter 50 offene Tuberkulosen und einige nicht ganz sicher Tuberkulöse) und 15 mal ein positives Resultat erhalten. In allen bisher gefundenen Fällen von spontaner Antituberkulinbildung (ohne Tuberkulininjektionen) handelt es sich um offene Tuberkulosen vorgeschrittener Stadien.

II.

Die von Wassermann und Bruck [1] aufgestellte Behauptung, dass im Serum von Tuberkulösen durch Komplementbindung spezifische Antikörper nachweisbar seien, ist durch die vorstehenden Untersuchungen in vollem Umfange bestätigt worden.

Die beiden Autoren haben nun auf ihren Befunden eine ganz neue Theorie der Tuberkulinwirkung aufgebaut, die sich infolge ihrer Einfachheit und Anschaulichkeit sehr schnell Eingang in die Kreise der Praktiker verschafft hat. Sie besteht im wesentlichen aus zwei Hauptsätzen:

1. Das subkutan injizierte Tuberkulin wird von dem im tuberkulösen Gewebe befindlichen (von Wassermann und Bruck durch Komplementbindung nachgewiesenen) „Antituberkulin“ in den Krankheitsherd hineingezogen. Die hier stattfindende Verbindung von Tuberkulin und Antituberkulin mit den sich an diese Verbindung anschliessenden unmittelbaren und mittelbaren Folgen (Komplementbindung, Leukozytenansammlung, Gewebseinschmelzung, Resorption) sind die Ursache der (lokalen und allgemeinen) Tuberkulinreaktion.

2. Die Unempfindlichkeit gegen Tuberkulin, die bei einigen meist schweren Tuberkulösen, spontan auftritt und bei zahlreichen Phthisikern künstlich durch Tuberkulininjektionen hervorgerufen werden kann, ist durch den Gehalt des Serums dieser Fälle an Antituberkulin bedingt. Das im Blut kreisende Antituberkulin „fängt“ das injizierte Tuberkulin „ab“, „legt es in Beschlag“, und verhindert so seinen Übertritt in das tuberkulöse Gewebe. Daher bleibt die Tuberkulinreaktion aus.

Diejenigen Autoren, welche die objektiven Befunde Wassermanns und Brucks bestätigen konnten — Lüdtke und Citron —, schliessen sich im wesentlichen auch ihren theoretischen Ausführungen an (8 und 10). Morgenroth und Weil dagegen gelangen infolge oder wenigstens unter dem Eindruck ihrer negativen Versuchs-

ergebnisse zu einer völligen Verwerfung der Wassermann-Bruck-schen Theorie.

Hieraus erwächst für mich die Pflicht, auch meinerseits Stellung zu dieser Frage zu nehmen.

Da ich mich mit dem Nachweis von Antituberkulin im tuberkulösen Gewebe nicht beschäftigt habe, möchte ich auf den ersten Hauptsatz der Theorie nicht näher eingehen. Es ist das um so weniger nötig, als die in der Zwischenzeit durch v. Pirquet gemachte Entdeckung, dass auch das nichterkrankte Gewebe Tuberkulöser auf Tuberkulin reagiert, mit Sicherheit gegen die alleinige Bedeutung des tuberkulösen Herdes für die Tuberkulinreaktion spricht. Auch die von mir näher studierten Erscheinungen der artefiziellen lokalen Tuberkulinempfindlichkeit [19] scheinen mir eine wesentliche Stütze der von v. Pirquet, Löwenstein und anderen Autoren vertretenen Ansicht zu sein, dass die Reaktion der Tuberkulösen auf Tuberkulin ein Überempfindlichkeitsphänomen ist, vergleichbar der durch wiederholte Injektionen von artfremdem Eiweiss erzeugten Überempfindlichkeit („Allergie“) [20]. Bei dieser ist aber von einem Krankheitsherd im pathologisch-anatomischen Sinne nicht die Rede. Als Ursache der Allergie nimmt v. Pirquet Antikörper an, Reaktionsprodukte des Organismus auf das eingeführte Gift, und lässt bei der Tuberkulinüberempfindlichkeit die Frage offen, ob diese Antikörper im Blut kreisen oder an die Zellen gebunden sind. Ich glaube, dass die beim Studium der lokalen artefiziellen Überempfindlichkeit gemachten Erfahrungen (19) durchaus dafür sprechen, dass die im Laufe der Allergisierung eintretenden Zustandsänderungen nicht das Blut, sondern die Körperzellen betreffen, und zwar nicht nur das Gewebe des tuberkulösen Krankheitsherdes, sondern auch die pathologisch-anatomisch nicht nachweisbar erkrankten Zellen.

Viel leichter als der erste ist der zweite Satz der Wassermannschen Theorie einer experimentellen Prüfung zugänglich. Die Frage lautet:

Sind die Patienten, deren Blut „Antituberkulin“ enthält, wirklich unempfindlich gegenüber den gewöhnlichen diagnostischen Tuberkulin-gaben?

Bei Durchsicht der Krankengeschichten meiner einschlägigen Fälle (Fälle 1—10) fiel bereits auf, dass sieben von ihnen, darunter drei mit besonders hohem Antituberkulingehalt (Fall 2, 3, 4) positive Konjunktivalreaktion auf 1%iges Alttuberkulin zeigten. Nun geht, wie ich nachweisen konnte [18], der Ausfall der Konjunktivalreaktion in allen Fällen parallel dem der subkutanen Reaktion. Die empfindlichere der beiden Methoden ist die subkutane. Mit anderen Worten:

Die Patienten, welche positive Konjunktivalreaktion auf 1%o Alt-tuberkulin zeigen, reagieren stets auch auf subkutan einverleibte diagnostische Dosen. Umgekehrt aber können Patienten mit negativer Konjunktivalreaktion auf subkutan einverleibtes Tuberkulin (in den von Koch zu diagnostischen Zwecken angegebenen Dosen) noch reagieren.

Schon hieraus geht hervor, dass mindestens in sieben meiner zehn antituberkulinhaltigen Fälle die Reaktionsfähigkeit auf Tuberkulin noch nicht erloschen war. Da ich meine vergleichenden Untersuchungen der beiden diagnostischen Methoden aber nur an geschlossenen Tuberkulösen und Tuberkuloseverdächtigen angestellt hatte, prüfte ich, um mir Gewissheit zu verschaffen, dass bei den offenen Tuberkulösen die Verhältnisse nicht anders liegen, bei drei Phthisikern mit besonders hohem Antituberkulingehalt ihre Reaktionsfähigkeit gegenüber subkutan einverleibtem Tuberkulin:

I. Do. (cf. Fall 1).

3. III. 0,2 Serum + 0,014 Tuberkulin: totale Hemmung.

14. III. 0,0005 Tuberkulin subkutan: keine Reaktion.

16. III. (40 Std. später) 0,005 Tuberkulin subkutan: starke typische Reaktion.

Temperaturanstieg in 6 Std. von 36,8 auf 38,8, dreistündige Akme, Abfall in 12 Std. auf 36,9. Am Tage vor und nach der Injektion Maximaltemperatur 37,2 bzw. 37,1.

II. Roi. (cf. Fall 3).

7. III. 0,2 Serum + 0,014 Tuberkulin: totale Hemmung.

0,2 Serum + 0,007 Tuberkulin: geringe Hemmung.

12. III. 0,000002 Tuberkulin subkutan: keine Reaktion.

14. III. 0,0005 Tuberkulin subkutan: keine Reaktion.

16. III. 0,005 Tuberkulin subkutan: typische Reaktion.

Anstieg 5 Std. nach der Injektion von 36,9 innerhalb 8 Std. auf 39,3. Abfall in 12 Std. auf 36,8. Gleichzeitig Aufflammen des 8 Tage vorher 'eingeträufelten' Auges.

III. Su. (cf. Fall 4).

23. III. 0,2 Serum + 0,012 Tuberkulin: fast totale Hemmung.

27. III. 0,005 Tuberkulin subkutan: typische Reaktion.

Maximaltemperatur 39,1 (Maximaltemperatur am Tage vorher 37,4).

Am Morgen des 28. III. erneute Blutentnahme.

Blut enthält noch reichlich Antituberkulin.

(cf. Krankengeschichte.)

In allen drei Fällen trat also, trotz hohen „Antituberkulingehaltes“ des Blutes auf 0,005 Tuberkulin eine starke Reaktion auf. In Fall III ist noch besonders erwiesen, dass während der Reaktion eine wesentliche Verminderung des Antituberkulingehaltes nicht eingetreten ist.

Andererseits war im Fall 54, der im Verlauf einer Injektionskur eine ziemlich starke relative Unempfindlichkeit gegen Tuberkulin erworben hatte (keine Reaktion auf 0,007 Tuberkulin), kein Antituberkulin im Blute nachweisbar (cf. Krankengeschichte 54); dasselbe war der Fall bei Fall 40, der sogar 50 mg Tuberkulin ohne Reaktion vertrug.

Es kann also bei offenen Tuberkulösen sowohl relative Unempfindlichkeit gegen Tuberkulin ohne Antituberkulingehalt des Blutes bestehen, als auch Tuberkulinüberempfindlichkeit trotz grösserer Mengen „Antituberkulin“ im Blut.

Ebensowenig wie in vivo vermag das „Antituberkulin“ in vitro die Wirkung des Tuberkulins zu neutralisieren. Mischte ich Tuberkulin und Antituberkulin (Höchster Immunserum) in einem Verhältnis, bei dem totale Komplementbindung erfolgte, miteinander (z. B. 0,2 Serum + 0,05 Tuberkulin; in einem zweiten Versuch 0,025 Tuberkulin und 1,0 antituberkulinhaltiges Serum), füllte die Mischung auf das hundertfache Volum des verwendeten Tuberkulins mit Kochsalz auf, und liess sie mit oder ohne Komplementzusatz zwei Stunden bei 37° im Brutschrank, so verhielt sich das Gemisch in seiner Wirkung genau so wie eine 1/100ige Tuberkulinlösung. Bei zehn Tuberkulösen erzeugte es Konjunktivalreaktionen, bei ebensoviel Gesunden nicht. Dieser Versuch bestätigt also die Anschauung Wolff-Eisners, dass das „Antituberkulin“ nicht als Antitoxin aufgefasst werden darf (cf. Wolff-Eisner, Die Ophthalmo- u. Kutandiagnose der Tuberk., Würzburg 1908).

Der von Wassermann und Bruck [1] erhobene Befund, dass sich bei mehreren mit Tuberkulin behandelten Patienten einerseits Unempfindlichkeit gegen Tuberkulin, andererseits mit Tuberkulin komplementbindende Antikörper im Serum entwickelten, ist nach den vorliegenden Protokollen natürlich nicht zu bezweifeln. Der kausale Zusammenhang zwischen diesen beiden Eigenschaften aber scheint mir damit noch nicht erwiesen. Meine Befunde schliessen ihn sogar, wenigstens soweit das sich spontan bei Tuberkulösen bildende „Antituberkulin“ in Frage kommt, aus. Es wäre deshalb vielleicht zweckmässiger, den Namen „Antituberkulin“, der unwillkürlich zu der Annahme verleitet, dass es sich um einen antitoxinähnlichen Körper handelt, fallen zu lassen und durch einen indifferenten Namen zu ersetzen. Wir kennen von den Eigenschaften des „Antituberkulins“ nur die eine, dass es mit Tuberkulin zusammen Komplement bindet. Die eigentliche Natur dieses Antistoffes ist uns noch völlig unbekannt.

Zum Schluss möchte ich noch erwähnen, dass die komplementbindenden Tuberkuloseantistoffe mit den bisher am besten bekannten tuberkulösen Antikörpern, den Agglutininen nichts zu tun haben. Ver-

gleichende Untersuchungen hierüber sind bisher noch nicht angestellt worden. Ich selbst untersuchte sieben antituberkulinhaltige und neun antituberkulinfreie Seren auf spezifisches Agglutinin nach der von Koch [21] angegebenen Methode. Von den sieben antituberkulinhaltigen Seren besass nur eines gleichzeitig Agglutinin in geringen Mengen (1:10 = feine Flocken), während von den neun antituberkulinfreien Seris zwei Agglutinine enthielten (Serumverdünnung 1:10 und 1:20: feine Flocken, resp. Trübung). Zur Untersuchung auf Agglutinin wurden die aktiven, frisch entnommenen Seren verwandt.

Herrn Prof. L. Michaelis, unter dessen technischer Anleitung und Kontrolle ich die hier geschilderten Komplementbindungsversuche ausgeführt habe, spreche ich hiermit meinen ergebensten Dank aus. Meinem hochverehrten Chef, Herrn Professor A. Fraenkel, danke ich auch an dieser Stelle für das meiner Arbeit entgegengebrachte Interesse.

Zusammenfassung der wesentlichsten Ergebnisse.

1. Die in den Augen vieler Autoren noch strittige Frage nach der Möglichkeit des von Wassermann und Bruck behaupteten Nachweises tuberkulöser Antistoffe in menschlichen Seris mittelst der Komplementbindungsmethode ist endgültig in bejahendem Sinne entschieden.

2. Die Reaktion ist streng spezifisch. Sie beruht nicht auf Summation.

3. „Antituberkulin“ kommt auch im Serum nicht mit Tuberkulin vorhandelter Phthisiker nicht so selten vor, jedenfalls erheblich häufiger als nach den bisherigen Angaben angenommen wurde.

4. Alle Patienten mit spontan entstandenem Antituberkulingehalt des Serums sind offene Phthisen des II. und III. Stadiums. Es finden sich unter ihnen sowohl günstig verlaufende Fälle, als auch stark progrediente Formen von ausgesprochen toxischem Charakter.

5. Der Befund von Antituberkulin bei Miliartuberkulose ist nicht konstant. Der Nachweis von tuberkulösem Antigen im Blut und in pleuritischen Exsudaten mittelst der Komplementbindungsmethode ist in keinem Falle gelungen und aus theoretischen Gründen unwahrscheinlich.

6. Trotz hohen Antituberkulingehaltes des Blutes kann Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin bestehen; trotz fehlenden Antituberkulins relative Unempfindlichkeit.

7. Die komplementbindenden Tuberkuloseantikörper sind von den Tuberkuloagglutininen verschieden.

Literatur.

1. Wassermann und Bruck, Deutsche med. Wochenschr. 1906. 12.
2. Bordet, Annales de l'Institut Pasteur. Mai 1900. p. 257 und Mai 1901. p. 289 und 303.
3. Wassermann, Berl. klin. Wochenschr. 1907. 1. u. a.
4. Wassermann und Bruck, Med. Klinik. 1905. 55.
5. Weil und Nakayama, Münch. med. Wochenschr. 1906. 21.
6. Weil, Münch. med. Wochenschr. 1907. 6.
7. Morgenroth und Rabinowitsch, Deutsche med. Wochenschr. 1907. 18.
8. Lüdke, Brauers Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. 1907. Bd. VII. H. 1.
9. Morgenroth und Stertz, Virchows Arch. 1907.
10. Citron, Berl. klin. Wochenschr. 1907. 36.
11. Wassermann und Bruck, Münch. med. Wochenschr. 1906. 49.
12. Ranzi, Wiener klin. Wochenschr. 1906. 51.
13. L. Michaelis, Hofmeisters Beiträge. IV. 1903.
14. Moreschi, Berl. klin. Wochenschr. 1906. 4.
15. Derselbe, Berl. klin. Wochenschr. 1905.
16. Bruck, Deutsche med. Wochenschr. 1906. 24.
17. Lüdke, Münch. med. Wochenschr. 1908. 15 und 16.
18. S. Cohn, Berl. klin. Wochenschr. 1907. 47.
19. Derselbe, Berl. klin. Wochenschr. 1908. 17.
20. cf. v. Pirquet und Schick, Serumkrankheit. Wien. Deuticke. 1905.
21. R. Koch, Deutsche med. Wochenschr. 1901. 48.

Nachtrag bei der Korrektur.

Die vorliegende Arbeit wurde im April des Jahres abgeschlossen, konnte aber aus äusseren Gründen erst jetzt veröffentlicht werden. Eine kurze Zusammenfassung ihrer wesentlichsten Resultate habe ich inzwischen in Nr. 28 der Berliner klinischen Wochenschrift gegeben.

Seitdem sind eine Reihe anderer Arbeiten über dasselbe Thema erschienen, die ich der Vollständigkeit halber kurz referieren muss.

Mit dem Antigennachweis in tuberkulösen Exsudaten mittelst der Komplementbindungsmethode hat sich Kurt Meyer (Deutsche med. Wochenschr. 1908, Nr. 20) beschäftigt, aber in keinem Fall konnte er tuberkulöses Antigen nachweisen. Dies Ergebnis steht also in vollem Einklang mit dem meinen und in striktem Gegensatz zu dem von Bruck (16) und Lüdke (17).

Übrigens hat schon früher Braun (Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 48) dargetan, dass die Komplementbindungsmethode für den Nachweis kleinster Typhus-antigenmengen unbrauchbar ist. Mit Recht zog er schon damals aus seinen Versuchen Analogieschlüsse auf andere Infektionen, besonders auch auf die Tuberkulose.

So dürften also die Befunde von Bruck und Lüdke vereinzelt dastehen und die Gültigkeit des in meiner obigen „Zusammenfassung“ unter „5“ ausgesprochenen Satzes gesichert sein.

Mit dem Nachweis tuberkulöser Antistoffe haben sich mehrere Autoren beschäftigt: Czastka (Wien. klin. W. 1908, Nr. 24); Weil und Strauss (Wien. klin. W. 1908, Nr. 28); M. Wolff und Mühsam (Deutsch. med. W. 1908, Nr. 34); Wolff-Eisner und Ascher (Wien. klin. W. 1908, Nr. 37).

Alle diese Autoren stimmen mit mir darin überein, dass das „Antituberkulin“ auch im Serum nicht vorbehandelter Phthisiker nicht selten vorkommt, dass aber — im Gegensatz zu der Ansicht Wassermanns und Brucks — ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Antikörper im Blut und der Tuberkulinempfindlichkeit der betreffenden Patienten nicht zu konstatieren ist. In bezug auf die Häufigkeit des Vorhandenseins der komplementbindenden Stoffe gehen am weitesten Wolff-Eisner und Ascher, die sie „in der Mehrzahl der Tuberkulosefälle“ fanden — ein Ergebnis, dem ich auf Grund meiner Untersuchungen durchaus nicht beipflichten kann.

Aber in einem noch viel wesentlicheren Punkte weicht Wolff-Eisners Ergebnis von dem meinen ab: Satz 2 meiner Zusammenfassung lautet: „Die Reaktion ist streng spezifisch.“ Auch von den anderen Autoren hat keiner die Spezifität der mit Tuberkulin komplementbindenden Serumstoffe bezweifelt. Nur Wolff-Eisner hält sie für unspezifisch und versteigt sich sogar zu der Behauptung, dass auch die Seren von Luetikern, Pneumonikern, bei Typhus und Meningitis „konstant“ mit Tuberkulin Komplementbindung geben.

Dieser Behauptung muss ich auf das entschiedenste widersprechen.

Aus meinen Krankengeschichten ist ersichtlich, dass bei Nicht-tuberkulösen in keinem Fall „Antituberkulin“ gefunden wurde, und dass insbesondere das Blut von Luetikern, das die Wassermannsche Luesreaktion aufwies, d. h. also mit Organextraktion die Hämolyse hemmte (Fälle 17, 18, 19, 20), mit Tuberkulin niemals Komplementbindung gab, falls nicht etwa — wie in Fall 6 — gleichzeitig eine offene Tuberkulose bestand. Auch die Fälle 1, 2, 4 und andere, deren Serum mit Tuberkulin stark, mit Orgomextrakten gar nicht die Hämolyse hemmte, sprechen durchaus — wie bereits ausgeführt — für die Spezifität unserer Reaktion.

Wie es zugeht, dass Wolff-Eisner zu einem entgegengesetzten Resultat gelangt, vermag ich allerdings nicht zu sagen; und zwar kann ich das um so weniger, als die Angaben über die bei seinen Versuchen innegehaltene Technik ziemlich dürftig sind.