Ueber das Wesen der Tuberkulinreaktion.¹⁾

Experimentelle Untersuchungen.

Von Fritz Meyer und Karl E. F. Schmitz in Berlin.

Die Ursachen der Reaktionserscheinungen, die die Injektion von Tuberkulin beim tuberkulösen Individuum im Gegensatz zum tuberkulosefreien zur Folge hat, sind bis jetzt ungeklärt geblieben. Wir wissen durch dahingehende Untersuchungen, an denen sich R. Kraus, Wassermann, Pirquet, Pickert und Wolff-Eisner beteiligt haben, daß sich im Blute und in den Tuberkuloseherden derartiger Kranker Antituberkulin durch Komplementbindung nachweisen läßt; wir wissen ferner, daß das Serum erfolgreich tuberkulinisierter Kranken durch Mischung im Reagenzglas die Pirquetsche Hautreaktion aufzuheben vermag. Schließlich konnte Jochmann zeigen, daß während einer Tuberkulinkur die Empfindlichkeit der Haut gegen Tuberkulin dauernd abnimmt. — Von diesen wenigen Tatsachen aus sind verschiedenartige Theorien über das Wesen der Tuberkulinreaktion gebildet worden. Während man anfangs im Tuberkulin ein echtes Toxin sah, das durch Einverleibung in langsam steigenden Dosen Immunität zu erzeugen fähig sei (R. Koch), glaubt man jetzt allgemein, daß im tuberkulösen Organismus ein hypothetischer Reaktionskörper kreist, der das an sich ungiftige Tuberkulin zu einer hochtoxischen Substanz umwandelt. Diesen Körper nennt Wolff-Eisner einen albumolytischen Ambozeptor, Wassermann findet ihn im tuberkulösen Herde und nennt ihn Antituberkulin, Sahli hält ihn für einen bakteriolytischen Ambozeptor, andere Autoren für einen in den verschiedenen Zellen befindlichen, „sessilen“ Rezeptor. Dementsprechend erklärt man sich die Tuberkulinreaktion folgendermaßen: Durch das im Herde aufgeschlossene Tuberkulin wird zunächst dort eine Hyperämie (Herddreaktion) und durch die folgende allgemeine Intoxikation des Organismus die Allgemeinreaktion hervor-

gerufen. — Die Unempfindlichkeit gegen Tuberkulin nach einer Tuberkulinbehandlung erklären einige Autoren als echte Immunität, andere sehen darin eine schnelle Verankerung des Tuberkulins an neugebildete Zellrezeptoren, welche den Zutritt an den tuberkulösen Herd und somit die Herddreaktion verhindert.

Viele dieser Ansichten bestechen durch die Form der Erklärung, keine befriedigt völlig; vor allem ist es trotz zahlreicher Versuche noch nicht gelungen, die sekundär entstehende toxische Kernsubstanz des Tuberkulins darzustellen. Zwar hat Yamanouchi versucht, die Empfindlichkeit tuberkulöser Individuen auf normale Tiere durch Injektion von Blutserum zu übertragen, um durch eine darauffolgende Tuberkulineinspritzung Fieber zu erzeugen. Diese von Bauer bestätigten Versuche sind von anderer Seite energisch bestritten worden, sodaß sich eine brauchbare frühdiagnostische Methode daraus nicht entwickeln konnte. Der Vorteil einer derartigen auf das Tier übertragbaren probeweisen Tuberkulinreaktion liegt auf der Hand: dem Kranken würde die oft peinliche Reaktion erspart bleiben.

Unsere nachfolgenden Versuche zur Erklärung der Tuberkulinreaktion gingen von diesen Versuchen aus. Um zunächst die Gründe der differenten Resultate aufzudecken und um möglichst alle Fehlerquellen auszuschalten, arbeiteten wir mit Perlsuchtbazillen, Perlsuchttuberkulin und den dafür hochempfindlichen Kaninchen.

Vier große, etwa sechs Pfund schwere Kaninchen wurden mit je $\frac{1}{10}$ Oese der gleichen Perlsuchtkultur intravenös infiziert. Sie stellten uns die verschiedenen Stadien einer tödlichen bazillären Infektion dar. Sie wurden als Tiere A, B, C, E bezeichnet. (Das Tier D erlag einer interkurrenten Krankheit, bevor es zu Versuchen benutzt werden konnte.) Kaninchen A war im Mai, B am 10. Juni, C am 18. Juli, D und E am 21. September infiziert worden. Die Kultur war ein Perlsuchtstamm, den wir der Güte von Frau Prof. Rabinowitsch-Kempner verdanken, als Tuberkulin wurde das uns in freigebigster Weise zur Verfügung gestellte Höchster Präparat P. T. verwendet. Die Temperaturmessungen wurden viertelstündlich ausgeführt und über mehrere Stunden des Injektionstages ausgedehnt.

I.

Injektion des Serums tuberkulöser Tiere mit nachfolgender Injektion von Perlsuchttuberkulin (Intervall 24 Stunden).

Die einfache Nachahmung der Yamanouchischen Versuche am normalen Kaninchen wurde so ausgeführt, daß das Serum eines sicher tuberkulösen Tieres intravenös injiziert und nach 24 Stunden wechselnde Mengen Tuberkulin ebenfalls intravenös eingespritzt wurden. Die Tabelle zeigt die schwankenden Resultate. Während manchmal geringe Steigungen, manchmal kleine Temperaturstürze zu beobachten waren, zeigt eine Uebersicht aller Versuche in Uebereinstimmung mit denen anderer Autoren, daß diese Methode eine diagnostische Sicherheit nicht bietet.

Tabelle 1.

Kaninchen 1 erh. 5 ccm Serum A:	39 ¹	Kaninchen 2 erh. 5 ccm Serum A:	39 ²
nach 24 Std. 0,1 A. TK:	38 ⁹	nach 24 Std. 0,05 Pt. O. (Spengler):	38 ²
am 15. Oktober 1911	39 ²	am 19. Oktober 1911	39 ⁰
	40		39 ⁰
			39 ⁰
Kaninchen 3 erh. 4 ccm Serum B:	39 ⁰		
nach 24 Std. 0,2 Pt.:	38 ⁸		
am 21. Oktober 1911	39 ¹		
	39 ²		
	39 ⁴		
	39 ⁴		
	39 ⁵		

Messungen erst $\frac{1}{4}$ stündlich, dann stündlich.

Ebensowenig vermochten die vorangehenden Injektionen des defibrinerten Blutes tuberkulöser Tiere mit nachfolgender Tuberkulininjektion uns eine Erklärung der Tuberkulinreaktion zu bringen, wie Tabelle 2 zeigt.

Tabelle 2.

Kaninchen 7 erh. defibr. Blut B:	38 ²	Kaninchen 8 erh. 3,5 ccm Blut C:	38 ⁵
nach 24 Std. 0,2 Pt.	38 ⁴	nach 24 Std. 0,05 P.T.O.:	39 ¹
am 22. Septbr.	38 ⁹	am 19. Septbr.	39 ²
	38 ⁹		39 ²
	39 ¹		39 ⁵
	39 ¹		39 ⁵
	39 ⁴		
	39 ⁴		

Aus diesem Grunde gingen wir zu der bedeutend ergiebigeren Versuchsanordnung über, das tuberkulöse Blut in seinen verschiedenen Bestandteilen im Reagenzglas auf Tuberkulineinwirken zu lassen und die Gemische normalen

¹⁾ Vortrag in der Inneren Sektion des Vereins für Innere Medizin und Kinderheilkunde in Berlin, 1. VII. 1912.

Tieren intravenös zu injizieren. Wir begannen mit der Mischung von Serum und Tuberkulin. Manchmal setzten wir zur Aktivierung des Serums Komplement in Gestalt von frischem Meerschweinchenserum zu.

II.

Tb-Serum + Perlsucht tuberkulin (mit und ohne Komplement).

Diese Versuchsanordnung wurde unter dem Einfluß der Friedbergerschen Versuche über die Bildung des Anaphylatoxins gewählt, bei denen sich durch Mischung von Bazillen + Immuns Serum + Komplement ein akut wirksames Gift herstellen ließ, das Friedberger als die Ursache der anaphylaktischen Störungen ansieht. Da überdies viele Autoren in der Tuberkulinreaktion eine Ueberempfindlichkeitserscheinung sehen wollen, so lag es nahe, diesen Spuren zu folgen. Zunächst wurde das inaktive Serum eines schwer tuberkulös kachektischen Tieres A mit Tuberkulin und Komplement gemischt und zeigte folgende Resultate.

Tabelle 3.

Kaninchen 25 erhielt am 3. Oktober 1911 5 ccm Serum C + 0,2 Pt + 0,5 Komplement nach ½ stündiger Bindung bei 37°¹⁾. Temperaturverlauf: 39°, 39°, 38⁷⁵, 38°, 38⁸⁵, 39²⁵, 39¹, 39⁰⁵, 39¹, 39⁰⁵, 39°, 39¹⁵. (Siehe Kurve 1.)

Kaninchen 52 erhielt am 20. Oktober 1911 5 ccm Serum E + 0,2 Pt nach 2 stündiger Bindung bei 37° und 20 stündiger im Eis-schrank¹⁾. Temperaturverlauf: 38°, 38°, 39⁴, 39⁰⁵, 39⁷, 39⁹, 40², 39⁹, 39⁷, 39⁴, 39⁴, 39². (Siehe Kurve 2.)

Diese sich widersprechenden Ergebnisse finden ihre Erklärung vielleicht in dem Faktum, daß das Serum C einem lange tuberkulösen, das Serum E einem frisch tuberkulösen

Messungen der Tiere wurden einige Tage vor der Injektion begonnen und nach der Einspritzung viertelstündlich durchgeführt.

Kaninchen 37 erhielt 4 ccm Blut E + 0,2 Pt (ohne Komplement) nach 24 stündiger Bindung bei 37° am 11. Oktober 1911. (S. Kurve 3.)

Kaninchen 40 erhielt 5,0 ccm Blut vom tuberkulösen Tier C¹⁾ + 0,2 Pt, Bindung 24 Stunden bei 37°, am 13. Oktober 1911.

39°	39° ⁹⁵	39°	38° ¹
Inj.	40° ¹	40° ¹	38° ²
38° ⁸	40° ¹	40° ²	38° ³
39° ⁴	40° ⁰	38° ⁶	a. 14. IX. 38° ⁷
39° ⁹			

b) Blutkörper mit Tuberkulin gemischt. Schließlich zentrifugierten wir die Blutkörperchen, befreiten sie durch mehrmaliges Waschen von jedem Serumrest und füllten zur Vollblutmenge mit Kochsalzlösung auf. Dann wurden 5 ccm dieser Aufschwemmung mit verschiedenen Mengen P. T. gemischt und verschieden lange im Brut- oder Eis-schrank gehalten. Die Injektionen wurden intravenös gemacht.

Tabelle 5.

Kaninchen 20 erhielt von 5,0 ccm Blut C die Erythrozyten¹⁾ + 0,2 P. T. + 0,5 Komplement am 29. September. Bindung ½ Stunde.

38° ⁴⁵	37° ⁰
Inj.	36° ³⁵
38° ⁸	36° ⁰⁵ Kollaps
38° ⁸	37° ²⁵
39° ⁴	38° ²
39° ³⁵	40° ⁰
39° ⁰⁵	40° ⁰
38° ⁸⁵	a. 30. IX. 38° ⁶
38° ⁰	38° ⁵

Kaninchen 30 erhielt von 5 ccm Blut E die Erythrozyten + 0,2 P. T. + 0,5 Komplement am 6. Oktober. Bindung zwei Stunden.

38° ²	39° ⁷
Inj.	39° ⁶
37° ⁹	39° ⁴
37° ⁹	38° ⁰
39° ⁰⁵	38° ³
39° ¹	am 1. X. 38° ⁶
38° ⁵	38° ⁶
39° ²	38° ⁸
39° ⁰⁵	

Ein kurzer Ueberblick dieser Versuche zeigt, daß die normalen Tiere auf die genannten Gemische (Vollblut +

Kurve 1. Kaninchen 25.

Uhr 1 2 3 4 5 6 7 8
Injekt.

5 ccm Serum eines schwer tuberkulösen Tieres + 0,2 P. T. + 0,5 Kompl.

Kurve 2. Kaninchen 52.

9 10 11 12 1 2 3 4 5 6

5 ccm Serum eines frisch tuberkulösen Tieres + 0,2 P. T.

Kurve 3. Kaninchen 37.

1 2 3 4 5 6 7

4 ccm Blut eines frisch tuberkulösen Tieres + 0,2 P. T. Tod in der Nacht!

Tiere entstammte. Die verschieden starke Reaktionsfähigkeit ist möglicherweise auf die gleichen Gründe zurückzuführen, die auch beim Menschen in Fällen progressiver Phthise die Reaktion verhindern.

III.

a) Tbc-Blut mit Tuberkulin gemischt. — b) Tbc-Blutkörperchen mit Tuberkulin gemischt.

Nachdem wir durch unsere Versuche bewiesen hatten, daß auch in der Reaktion des Serum-Tuberkulingemisches sich eine Regelmäßigkeit auf die Dauer nicht nachweisen ließ, untersuchten wir, unserem Plane folgend, ob nicht das Gesamtblut oder die roten Blutkörperchen allein eine regelmäßige Wirkung in Verbindung mit Tuberkulin ausübten.

Spengler hat bereits vor neun Jahren Untersuchungen veröffentlicht, aus denen hervorgeht, daß nach einer erfolgreichen Tuberkulinbehandlung sich die neugebildeten Immunkörper und Antitoxine in den roten Blutkörperchen nachweisen lassen. Er benutzt daher die aufgeschlossenen Erythrozyten lange behandelter Individuen zur Darstellung seines I. K.-Präparates, das in starker Verdünnung noch nennenswerte Antitoxinmengen enthalten soll.

a) Blut + Tuberkulin. Bei der Prüfung des Gesamtblutes auf seine Reaktionsfähigkeit verfahren wir folgendermaßen: 10—12 ccm Blut wurden aus der Ohrvene eines tuberkulösen Tieres entnommen, defibriert und mit Tuberkulin gemischt. Die

Tabelle 4.

Kaninchen 10 erhielt 5 ccm Blut vom tub. Tier B + 0,2 Pt (ohne Komplement) nach fünf Minuten Bindung bei 37° intravenös, am 22. September 1911.

39° ⁴⁵	40° ⁰	39° ⁰	38° ⁰
Inj.	40° ²	Inj.	40° ²
38° ⁰	39° ⁴	38° ⁷	40° ²
39° ¹	38° ⁹	39° ²	40° ⁰ (schwer krank)
39° ⁹	39° ²	39° ⁸	am 28. IX. 38° ⁶
40° ⁰	am 23. IX. 38° ⁸	38° ⁴	38° ⁵

Kaninchen 16 erh. 4,5 ccm Blut vom tub. Tier C + 0,2 Pt + 1,0 Komplement nach 30 minutenlanger Bindung bei 37° am 27. September 1911.

39° ⁰	38° ⁰
Inj.	40° ²
38° ⁷	40° ²
39° ²	40° ⁰ (schwer krank)
39° ⁸	am 28. IX. 38° ⁶
38° ⁴	38° ⁵

¹⁾ Das Resultat der Injektion war immer gleich bei wechselnder Bindungszeit.

P. T., und Blutkörperchen + P. T.) reagieren. Temperaturen, Dyspnoe, Prostration, Durchfälle und Temperaturstürze wurden so regelmäßig beobachtet, daß an einer toxischen Wirkung nicht gezweifelt werden kann.

Zum Vergleich wurden die gleichen Versuche mit dem Blut und den Blutkörperchen normaler Kaninchen, allein und mit P. T. gemischt, ferner mit tuberkulösem Blut ohne P. T. angestellt und zeigten, daß auf diesem Wege nur ganz minimale Temperatursteigerungen zu erzielen waren, die schnell wieder verschwanden.

Kurve 4. Kaninchen 20.

9 10 11 12 1 2 3 4 5 6 7

[29. V. Blutkörperchen von 5 ccm Blut eines tuberkulösen Tieres + 0,2 Pt.

Tabelle 6.

ad a) Kaninchen 8 erhielt 3,5 ccm frisch entnommenes, undefibriertes tuberkulöses Kaninchenblut B intravenös am 18. September ohne P. T. Messung stündlich.

38° ⁵	39° ⁵
Inj.	am 19. IX. 39° ⁸
38° ⁸	39° ²
39° ⁵	39° ⁵
39° ²	

¹⁾ Das Serum C löste nie die Reaktion aus, die Blutkörperchen C immer mit und ohne Komplement. An anderen Tieren ließ sich sogar das Verschwinden der Reaktionskörper zuerst aus dem Serum, dann auch aus den Blutkörperchen mit der weiter fortschreitenden tuberkulösen Erkrankung beobachten. Näheres darüber in den folgenden Arbeiten.

Kaninchen 41 erhält 3,0 ccm defibriniertes normales Kaninchenblut intravenös am 13. Oktober ohne P. T.

38 ⁸	38 ⁰
Inj.	38 ⁰
37 ⁹	38 ²
37 ⁹	37 ⁹
37 ⁷	38 ¹
37 ⁷	38 ⁴
37 ⁰	38 ⁴
38 ⁹	38 ⁵

14. X. 38⁵

ad b) Kaninchen 77 erhält von 5 ccm Normal-Blut G die roten Blutkörper + 0,2 P. T. am 2. November. Bindung 24 Stunden.

38 ⁶	38 ⁹
Inj.	38 ⁹
38 ⁰	38 ⁹
38 ⁸	38 ⁹

Kaninchen 15 erh. 4 ccm Normalblut + 0,2 P. T. am 26. September. Bindung 1/2 Stunde.

38 ⁹⁵	39 ¹
Inj.	39 ²
38 ⁶	38 ⁷
38 ⁹⁵	38 ⁷
38 ⁹	39 ²
39 ⁰	

Kaninchen 78 erhält das Gleiche.

38 ⁰	38 ⁹
Inj.	38 ⁹
38 ²	38 ⁷
38 ⁷	38 ⁷

Aus diesen Tatsachen geht hervor, daß aus der Mischung der roten Blutkörperchen tuberkulöser Tiere mit Tuberkulin eine giftige Substanz resultiert. Diese ist imstande, Krankheitsercheinungen beim normalen Tier auszulösen, die durch die Mischung von Normalblut + Tuberkulin nicht hervorgerufen werden.

IV.

Die Frage, ob dieser Körper nach seiner Entstehung dauernd in der Zelle festgehalten oder in die umgebende Flüssigkeit abgegeben wird, suchten wir durch Versuche zu entscheiden, die in der Injektion der Kochsalzlösung allein nach verschieden bemessenem Kontakt mit den Blutkörpern tuberkulöser Tiere und P. T. bestanden.

Nach der verschiedenen langen Mischung der Blutkörperchen von 5 ccm Blut mit differenten P. T.-Mengen wurde scharf zentrifugiert und das darüberstehende erste und zweite Waschwasser im Tierversuch geprüft. Es zeigte sich, daß die umgebende Flüssigkeit eine hohe Giftigkeit bekommen hatte.

Tabelle 7.

Kaninchen 49 erhält das Waschwasser von 7 ccm Blut C + 0,3 P. T. am 19. Oktober. Bindung 24 Stunden. Eisschrank.

38 ⁵	40 ⁰
Inj.	40 ⁰
38 ⁶	40 ²
38 ⁷	40 ²
39 ⁰⁵	39 ⁸
39 ⁴	39 ⁵⁵
39 ⁷	39 ²
39 ⁸	

Kaninchen 60 erhält das Waschwasser von 14 ccm Blut E + 0,6 P. T. am 27. Oktober.

38 ⁸	39 ³
Inj.	39 ⁴
39 ⁵	38 ¹
40 ²	38 ⁴
40 ⁸	38 ⁹
40 ⁹	38 ¹
40 ⁷	36 ¹
39 ⁸	38 ⁶

am 28. X. 38⁶

Kurve 5. Kaninchen 60.

13	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6
----	---	---	----	----	----	---	---	---	---	---	---

5 ccm Waschwasser, nach Bindung von 14 ccm tuberkulöser Blutkörperchen + 0,6 Pt.

Kontrollversuche mit dem Blut normaler Tiere hatten ein negatives Ergebnis.

Tabelle 8.

Kaninchen 54 erhält das Waschwasser von 5 ccm Normalblut 52 + 0,2 P. T. am 20. Oktober.

38 ⁷	38 ⁹
Inj.	38 ⁹
38 ⁷	38 ⁹
38 ⁹	38 ⁸
38 ⁹⁵	38 ⁸
38 ⁹	38 ⁷

Kaninchen 74 erhält das Waschwasser von Normalblut G + 0,2 P. T.

38 ⁹	39 ¹
Inj.	39 ⁰
39 ⁰	39 ¹⁵
39 ⁰	39 ⁹

Das oben beschriebene Waschwasser wurde durch Temperaturen von 55—65° in seiner Giftigkeit nicht verändert.

V.

Die Blut-Tuberkulin-Reaktion tuberkulöser Tiere im Vergleich zur Tuberkulinreaktion des Tieres selbst.

Wie wir mehrfach beobachten konnten, entsprach die nach oben beschriebener Methode angestellte Blutreaktion durchaus der gleichzeitig angestellten originalen Tuberkulinreaktion in ihrem Ausfall.

Versuchsordnung: Kaninchen 49 vor der Infektion weder Blut- noch Tuberkulinreaktion, nach dieser reagierte es auf 0,2 P. T. mit dem Tode, während die gleichzeitige Blutreaktion eine starke Temperatursteigerung des Normaltieres hervorrief.

Der bestimmende Einfluß der Infektion auf die Reaktionsfähigkeit des Blutes ließ sich in jedem Falle nachweisen. Die vor der Infektion negativ verlaufende Blutreaktion verwandelte sich ziemlich bald nach der Infektion in eine positive.

VI.

Der mit Tuberkulin behandelte Tuberkulose wird, falls er nicht überempfindlich wird, schließlich unempfindlich gegen Tuberkulin. Lassen wir es dahingestellt, ob es sich hier um eine echte antitoxische (Pickert) oder eine histogene Immunität handelt. Für uns kam es darauf an zu zeigen, ob sich Tiere gegen die beschriebene toxische Substanz immunisieren ließen. Zu diesem Zweck wurden Tieren in Abständen von 14 Tagen beträchtliche Giftdosen injiziert. Wir konstatierten, daß sich tatsächlich eine wachsende Unempfindlichkeit gegen das Blut-Tuberkulingemisch bei ihnen einstellte.

Folgen die Injektionen zu schnell aufeinander, so tritt leicht der Tod ein, ohne daß wir entscheiden konnten, ob es sich vorerst dabei um Giftsummation oder Ueberempfindlichkeit handelt.

Tabelle 9.

Kaninchen 12 erhält a) 5 ccm Blut B + 0,2 P. T. (Bindung 1/2 Stunde) ohne Komplement¹⁾; b) das Gleiche mit Komplement¹⁾ (Bindung eine Stunde) am 29. September:

25. IX. 38 ⁸	39 ²	39 ⁶	40 ⁹
Inj.	39 ⁴	Inj.	30. IX. 41 ²
38 ⁸	38 ⁸	39 ⁶	41 ²
38 ³	39 ³	39 ⁷	40 ²
38 ⁶⁵	39	40 ¹	39 ⁵
39		40 ⁷	
39 ⁰	Steigerung: 0,8°		Steigerung: 1,6°

c) 4 ccm Blut E + 0,2 P. T. + 0,5 Komplement (Bindung eine Stunde) am 10. Oktober:

38 ⁵	39 ²
Inj.	38 ⁹
38 ⁶	38 ⁷
38 ³	38 ⁶
38 ⁷	38 ⁶
38 ⁶	38 ⁸
39 ⁰	38 ⁸
	Steigerung: 1,4

d) Waschwasser von 5 ccm Blutkörperchen C + 0,2 P. T. am 19. Oktober:

38 ⁸	39 ⁰
Inj.	39 ⁰⁵
38 ⁸	39 ⁰
38 ⁸	39 ⁰
38 ⁸	39 ¹
38 ⁸	39 ¹
39 ⁰	
	Steigerung: 0,25

Aus diesen Versuchen ergibt sich als wichtigstes Moment die Tatsache, daß die wiederholten Injektionen des fraglichen Körpers nach einer kurzen Periode der Ueberempfindlichkeit zur Unempfindlichkeit führen. Versuche, welche eruieren sollten, ob die im Höchster Tuberkuloseserum und im Marmorekschen Tuberkuloseserum enthaltenen Tuberkulose-Antikörper imstande sind, die Giftwirkung unseres Toxins aufzuheben, hatten ein negatives Ergebnis.

Tabelle 10.

Kaninchen 69 erhält 3 ccm Waschwasser von Blut E + 2 ccm Serum Höchst (Messung halbstündlich) am 1. November 1911.

1. XI. 1911 39 ⁰
Inj.
39 ⁸
40 ⁷
40 ⁹
40 ⁹
39 ⁷
2. XI. 1911 38 ⁸

Kaninchen 70 erhält 3 ccm Waschwasser von Blut E + 2 ccm Serum Marmorek.

1. XI. 1911 38 ⁸
Inj.
40 ⁰
40 ¹
39 ⁷⁵
40 ⁴
2. XI. 1911 38 ⁷

Ebensowenig vermochten die Sera oder Blutkörperchen der unempfindlich gewordenen Tiere eine Schutz- oder Neutralisationswirkung hervorzurufen.

Da es, wie unsere Versuche zeigen, gelungen ist nachzuweisen, daß das Tuberkulin im Blute, besonders in roten Blutkörperchen tuberkulöser Tiere, einen Reaktionskörper findet, der nach entsprechender Bindung die Entstehung toxischer Substanzen bedingt, da wir ferner zeigen konnten, daß im Blute gesunder Individuen ähnliche Stoffe nicht enthalten sind, so lassen sich jetzt zwanglos die Lücken ausfüllen, die sich bisher in der Erklärung des Tuberkulinmechanismus fühlbar machten. Ferner erklären sich durch unsere Versuche

¹⁾ Wie aus verschiedenen anderen Versuchen hervorgeht, hat der Zusatz von Komplement keine Schuld an dem verschiedenen Ausfall der Reaktion.

die wechselnden Resultate früherer Autoren, die Tuberkulinreaktion am Normaltier durch Serumübertragung hervorzurufen versuchten.

Nach Injektion von kleinsten Tuberkulinmengen werden diese von den Erythrozyten aufgenommen und zum Herde getragen. Dort befinden sich die ersten und stärksten Rezeptoren für Tuberkulin (das Antituberkulin Wassermanns), während sich bei längerem Bestehen der Tuberkulose weitere Rezeptoren in den Zellen des Blutes bilden. Die im Herde befindlichen starken Rezeptorenapparate üben nach der Tuberkulininjektion einen großen Anziehungsreiz auf die mit dem Tuberkulin verbundenen Blutkörperchen aus und rufen so die Hyperämie des Herdes und somit die Herdreaktion hervor. Gleichzeitig löst das bei der Vereinigung von Rezeptor + Tuberkulin freiwerdende Toxin die allgemeine Reaktion aus. Ist der Fall progredient, so sind die Rezeptoren des Serums und der Zellen (s. o. Tier C) derartig mit Tuberkulin abgesättigt, daß die Aufschließung nach der Injektion nicht mehr stattfinden kann und die Reaktion ausbleibt. Die wiederholte Injektion kleiner Tuberkulinmengen führt zur Bildung von dauernd wachsenden Quantitäten Toxins, auf die der Körper mit Unempfindlichkeit, vielleicht durch Bildung eines Gegenkörpers, eines echten Antitoxins (Pickert) antwortet. Dieses scheint im Serum zu kreisen und ist vielleicht mit den von Pickert und Loewenstein beschriebenen Neutralisinen identisch, Stoffen, von denen sich nachweisen ließ, daß sie, ohne Komplementwirkung, die Pirquetsche Reaktion aufzuheben vermögen, somit nicht mit dem Antituberkulin Wassermanns identisch sind. Ist dieser Körper ein echtes Antitoxin gegen das Gift, das bei der Vereinigung des im Blutkörperchen sitzenden Rezeptors mit dem Tuberkulin entsteht, dann ist die Tuberkulinimmunität, die im Laufe der Behandlung eintritt, leicht zu erklären: Die entstehenden Toxine werden vor dem Eintreten der allgemeinen Reaktion durch die Neutralisine unschädlich gemacht.

Die wichtigste Frage, die später bearbeitet werden soll, ist der Nachweis der echten Antigennatur unseres Giftes.

Die von uns gefundenen Tatsachen und Folgerungen sind neu, wenn auch Spengler seit langem die roten Blutkörper als Antitoxinproduzenten proklamiert und durch Aufschließen der Erythrozyten immuner Menschen und Tiere seinen Immunkörper geschaffen hat. Seinen Schlußfolgerungen vermögen wir nicht zu folgen, weil unsere Versuche über eine eventuelle Immunität keinerlei Aufschluß geben. Da Spenglers Immunkörper Reaktionen hervorruft und in steigenden Dosen nur vorsichtig gebraucht werden darf, so sind es wahrscheinlich die von uns beschriebenen Reaktionskörper, die durch Bindung an das Tuberkulin des Organismus Fieber erzeugen. Damit stellt seine Behandlung nur eine Umkehrung der originalen Tuberkulinbehandlung dar.

In interessanter Beziehung zu den von uns gewonnenen Resultaten steht die jüngst von Abderhalden veröffentlichte Angabe, daß Blutplasma tuberkulöser Patienten im Gegensatz zu demjenigen normaler Menschen imstande war, ein aus Tuberkelbazillen gewonnenes Pepton abzubauen (optischer Versuch). Nach unserer Annahme von der großen Rolle der Erythrozyten in der Pathologie der Tuberkulose wäre die Heilwirkung von Hochgebirge und Seeklima leicht zu verstehen.