Über passiv erworbene Anaphylaxie.

Von

Dr. Kurt Moeckel, Abteilungsvorsteher,

früher Assistenzarzt am allgemeinen Krankenhaus Eppendorf auf der Abteilung für Serologie
(Oberarzt: Dr. Much).

Wenn man auch heutigen Tages noch nicht behaupten kann, dass die komplizierte chemische Zusammensetzung des Tuberkelbazillus restlos enthüllt sei, so ist doch immerhin die erfreuliche Tatsache festzustellen, dass die frühere Unklarheit auf diesem Gebiete in den letzten Jahren genaueren Vorstellungen Platz gemacht hat. Namentlich die verdienstvollen Arbeiten Deycke und der Muchschen Schule haben es ermöglicht, eine Anzahl gut charakterisierter Bestandteile zu isolieren, von denen ein jeder spezifische Immunitätsreaktionen auszulösen vermag, und denen im natürlichen Immunisierungsprozess des erkrankten Organismus eine wichtige Rolle zukommt. Wir haben entsprechend diesen Ergebnissen folgende Stoffe oder, besser gesagt, Stoffgruppen im Tuberkelbazillus anzunehmen:

1. Ein Gift.
2. Eiweiss.
3. Neutralfett + Fettalkohol.
4. Fettsäure + Lipoid¹⁾.

Das zuerst genannte Gift ist eine wasserlösliche, hitzebeständige, dialysable Substanz, die sich sowohl im Alttuberkulin als in dem wasserlöslichen Anteil der nach Deycke und Much mit Milchsäure aufgeschlossenen Tuberkelbazillen befindet und tuberkulöse Meerschweinchen, denen sie in hinreichender Menge und nach ge-

---

¹⁾ Über einen ausserdem vorhandenen, sicher spezifischen Riechstoff vgl. Léschke, Med. Klinik 1911.

nügend langem Bestehen der Infektion eingespritzt wird, zu töten vermag, eine Eigenschaft, die keiner der drei unlöslichen Teilsubstanzen zukommt. Man hat diese Reaktion des tuberkulösen Organismus gegen Tuberkulin als eine anaphylaktische aufgefasst, doch gewiss mit Unrecht. Wir vermissen beim Tuberkulintod die für die anaphylaktische Vergiftung charakteristische Lungenblähung, den Komplementschwund, den akuten Exitus, sowie die Übertragbarkeit mit Hilfe des Serums. Auch waren Versuche, im Reagenzglase aus Tuberkulin oder aus dem Milchsäuretuberkelbazillenfiltrat mit Meer-schweinchenserum ein anaphylaktisches Gift darzustellen, bisher erfolglos.

Ganz anders verhält sich in diesem Punkte das Tuberkelbazilleneiweiss. Friedberger und Mita konnten mit getrockneten und zerriebenen Leibern von Tuberkelbazillen Tiere aktiv so präparieren, dass die Injektion von einem Viertel der für unvorbehandelte Tiere tödlichen Dosis akuten Tod herbeiführte. Auch liess sich mit Hilfe von Antituberkuloseserum vom Pferde Anaphylaxie passiv erzeugen. — Lässt man auf reines Tuberkelbazilleneiweiss im Glase Meer-schweinchenserum entsprechend der Friedbergerschen Versuchsanordnung einwirken¹⁾, so erhält man ebenfalls wirksames Überempfindlichkeitsgift.

Von den Fettsubstanzen des Tuberkelbazillus ist meines Wissens nur das Neutralfett (Tuberkulonastin) einer Prüfung auf anaphylaktogene Wirkung unterworfen worden, und zwar von Leschke auf Veranlassung Muchs²⁾. Es zeigte sich, dass bei einem gewissen Optimum aus Nastin unter der Einwirkung von Meerschweinchen-serum in vitro Stoffe entstanden, deren Wirkung diese Autoren als anaphylaktische deuteten. Die Übertragung dieser Anaphylaxie gegen Neutralfett ist, soviel ich weiss, noch nicht untersucht worden.

Im Intrakutanversuch geprüft, vermögen alle vier Stoffgruppen beim Tuberkulösen Reaktionen hervorzurufen, und es erhebt sich die Frage, ob diese Reaktionen anaphylaktischer Natur sind. Nun zeigen sich jedoch schon bei einfacher Betrachtung deutliche Unterschiede in der Beschaffenheit der Hautreaktionen, die von Deycke und Much³⁾ genau beschrieben worden sind. Ferner stellen sich Unterschiede heraus in den Konzentrationsverhältnissen der einwirkenden Antigene und im zeitlichen Verlauf der Reaktionen. Daraus können

---

1) Much, Über Fettantikörper. Beiträge z. Klinik d. Infektionskrankh. Bd. 1. H. 1. 1912.

2) loc. cit.

3) Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 3 und 4.

wir entnehmen, dass es sich um in ihrem Effekt zwar ähnliche, in ihrem Wesen aber völlig disparate Phänomene handelt.

Versuchen wir eine Analyse des Mechanismus dieser Hauterscheinungen, so liegt es wenigstens für die Reaktion mit Tuberkelbazilleneiweiss nahe, die Anaphylaxie zur Erklärung heranzuziehen. Denn angenommen, das in die Haut gebrachte Antigen findet daselbst Antikörper vor, so sind die Bedingungen zur Entstehung anaphylaktischen Giftes gegeben, das seinerseits lokale Entzündung des betreffenden Hautbezirks hervorrufen könnte. Dies gilt natürlich unter der Voraussetzung, dass der Eiweissantikörper im Blute vorhanden ist, denn die Anaphylaxie wird bekanntlich durch gelöste Blutstoffe hervorgerufen. Es fragt sich, ob wir die komplementbindenden Antikörper für die Hauterscheinungen verantwortlich machen können. In der Tat hat sich in 75% aller klinisch beobachteten Fälle ein völliger Parallelismus von Komplementbindung und Intrakutanreaktion bei den Eiweiss- und Fettsubstanzen der Tuberkelbazillen ergeben. Andererseits wechseln jedoch in vielen Fällen die Antikörper häufig im Blute oder treten überhaupt nicht auf, während die Hautreaktion lange konstant bleibt. Wir müssen deshalb, wollen wir nicht auf die gezwungene und irreführende Annahme einer Mehrheit von Antikörpern rekurrieren, entweder annehmen, dass in manchen Fällen aus unbekannten Gründen die Komplementbindungsreaktion im Serum trotz Anwesenheit des spezifischen Antikörpers ausbleiben kann, oder wir müssen der Hautreaktion einen anderen Modus zuschreiben als der Komplementbindungsreaktion. Wir werden bald sehen, wie Much auf Grund solcher Überlegungen zur Annahme einer zellulären Immunität bei Tuberkulose geführt worden ist.

Was die Entstehung der Reaktionen mit dem Neutralfett und den Lipoiden anbetrifft, so ist vielleicht folgende Erklärung diskutabel: Aus den eingespritzten Fettkörpern werden durch im Blute enthaltene lipolytisch wirkende Abwehrfermente an der Einspritzungsstelle Seifen gebildet, die eine lokale Entzündung des Hautgewebes hervorrufen. Dass Seifen noch bis zu starker Verdünnung Hautreaktionen erzeugen, davon konnte ich mich durch einige auf diesen Punkt gerichtete orientierende Versuche mit einer aus Lebertran hergestellten Seife und einem Verseifungsprodukt aus Tuberkelbazillen überzeugen.

Hinsichtlich der Intrakutanreaktion mit Alttuberkulin ist zunächst die Frage zu erörtern, ob diese durch einen spezifischen Giftstoff ausgelöst wird, etwa denselben, der den Tuberkulintod bei tuber-

kulösen Tieren herbeiführt, oder ob sie auf die Wirkung von Begleitsubstanzen zurückzuführen ist, die sowohl dem Alttuberkulin als auch dem Milchsäuretuberkelbazillenfiltrat anhaften. Im Sinne der letzteren Auffassung ist der Befund von Much und Leschke zu verwerthen, wonach Tiere, die nur mit den wasserunlöslichen Bestandteilen der Tuberkelbazillen vorbehandelt sind, im Intrakutanversuch nicht nur auf diese, sondern auch auf Alttuberkulin reagieren. Auch lässt sich, worauf Altstädt¹⁾ hinweist, die häufig gemachte Beobachtung, dass die v. Pirquetsche Reaktion verspätet eintritt, vielleicht so erklären, dass wir es in solchen Fällen mit einer isolierten Reaktion auf die Lipoide des Alttuberkulins zu tun haben.

So könnte es sich immerhin in einigen Fällen um eine Reaktion der Begleitsubstanzen des Alttuberkulins handeln, aber sicher nicht in allen, denn wenn wir andererseits bedenken, dass regelmässig durch Behandlung von Tuberkulösen mit durch Milchsäure aufgeschlossenen Tuberkelbazillen der Titer der Intrakutanreaktion steigt, dass dagegen der Titer der Tuberkulinreaktion im Laufe einer erfolgreich durchgeführten Alttuberkulinbehandlung sinkt, so müssen wir notwendig im Alttuberkulin einen speziellen Stoff neben den anderen Partialantigenen annehmen, der seinerseits Hautreaktionen auszulösen vermag. Dass der Reaktionsmechanismus bei den wasserunlöslichen Substanzen des Tuberkelbazillus ein anderer sein muss als bei den wasserlöslichen, mithin der chemische Charakter dieser beiden Gruppen verschieden sein muss, dafür spricht auch der oben erwähnte Unterschied im Aussehen der einzelnen Hautreaktionen. Histologische Untersuchungen der betreffenden Hautpartien, die dringend erforderlich sind, würden gewiss manches zur Kenntnis des Wesens der verschiedenen Hautreaktionen beitragen.

Nunmehr wäre die Frage zu erörtern: Ist diese Hautreaktion mit dem reinen Tuberkulin anaphylaktisch? Diese Frage ist auf Grund der oben angeführten Beweise dann zu verneinen, wenn wir annehmen, dass der im Intrakutanversuch wirksame Bestandteil des Alttuberkulins mit dem identisch ist, welcher die Allgemeinreaktion des tuberkulösen Organismus hervorruft. Diese Identität ist aber keineswegs bewiesen; es liegen sogar Beobachtungen vor, die dagegen sprechen. Verdaut man Tuberkulin mit Pepsinsalzsäure, so erhält man mit dem Verdauungsprodukt zwar noch Allgemeinreaktion, jedoch keine Hautreaktion mehr. Es muss sich also zum mindesten um verschiedene Komplexe desselben Moleküls handeln. Nach neueren Untersuchungen ist es überhaupt fraglich, ob der Allgemeinreaktion

---

¹⁾ Brauers Beitr. z Klinik der Tuberkulose, IV. Supplementband.

mit Tuberkulin Spezifität zukommt, was von der Hautreaktion mit Sicherheit behauptet werden kann¹⁾.

Bei gesunden Tieren, die mit Serum tuberkulöser Tiere oder Menschen vorbehandelt sind, lässt sich, wie wir wissen, weder eine Allgemeinreaktion, noch eine Intrakutanreaktion mit Alttuberkulin auslösen, auch fehlen anaphylaktische Erscheinungen. Das spricht gegen den anaphylaktischen Charakter der Hautreaktion.

Bessa u²⁾ hat vorgeschlagen, zur Entscheidung der Frage nach der anaphylaktischen Natur einer Reaktion von der Antianaphylaxie auszugehen. Nun pflegt sich ein solcher Zustand der Antianaphylaxie, die, wie die Anaphylaxie, natürlich unspezifisch ist, mit grosser Regelmässigkeit bei den Masern auszubilden. Er kommt z. B. dadurch zum Ausdruck, dass, wie Hamburger und Pollak fanden, die Serumüberempfindlichkeit herabgesetzt ist. Da aber bei den Masern nach den Erfahrungen v. Pirquets auch die Hautreaktion mit Alttuberkulin schwindet, so könnten wir aus dieser Analogie folgern, dass auch die Hautreaktion anaphylaktischer Natur ist. Leider ist unsere Kenntnis vom Wesen der Antianaphylaxie noch zu gering, als dass wir diesem Befunde bei Erörterung unserer Frage entscheidende Bedeutung beimessen dürften.

Solche und ähnliche Überlegungen haben Much dazu geführt, eine zelluläre Immunität bei Tuberkulose anzunehmen. Deycke und Much geben folgender Auffassung vom Wesen der intrakutanen Tuberkulinreaktion Ausdruck: „Wir neigen deshalb . . . . zu der Ansicht, dass die durch das reine Tuberkulin hervorgerufene Intrakutanreaktion zellulärer Natur sei. Wahrscheinlich ist überhaupt jede wirkliche Tuberkulinreaktion weniger humoraler als zellulärer Natur. Oder anders ausgedrückt: Die Tuberkulinreaktion ist meistens eine zelluläre Lokalreaktion. Darauf weist auch schon die nach subkutaner oder intravenöser Einverleibung eintretende Herdreaktion mit einiger Deutlichkeit hin. Ob nun diese zelluläre Reaktion als eine durch zelluläre Immunität hervorgerufene Überempfindlichkeit aufzufassen ist, ist eine andere Frage.“

Die Annahme, dass die Haut das einzige Organ sei, in dem sich bei Applikation der Teilsubstanzen des Tuberkelbazillus Immunitätsreaktionen abspielen, wäre gezwungen. Es ist vielmehr wahrscheinlich, dass auch andere Organe, vielleicht alle Körperzellen, im Verlauf des tuberkulösen Prozesses entsprechend umgestimmt werden,

---

¹⁾ Vgl. Aronson, Sitzung v. 15. Dez. 1913 im Verein f. innere Med. u. Kinderheilk. Berlin.

²⁾ Münch. med. Wochenschr. 1912. S. 802.

so dass sie, wenn irgend die mechanischen Bedingungen dazu gegeben wären, gleich der Haut reagieren würden. Ein Weg, den Zustand innerer Organe zu enthüllen, wäre etwa der, die gesunden Organe tuberkulöser oder tuberkuloseimmuner Tiere einem gesunden Tiere einzuverleiben und festzustellen, ob sich die etwaige Immunität des so übertragenen Organes dem gesunden Tiere mitteilt.

Solche Versuche habe ich auf Anregung von Herrn Oberarzt Dr. Much ausgeführt. Es kam darauf an, festzustellen, wie sich Meerschweinchen, denen die Milzen und Lymphdrüsen tuberkuloseimmuner Rinder intraperitoneal einverleibt werden, im Intrakutanversuch gegenüber den Partialantigenen verhalten. Von den Rindern wurden nur solche Tiere ausgesucht, die nach der Schlachtung bei der Fleischschau ausser Kalkherden in den Bronchial- oder Mesenterialdrüsen keinerlei makroskopisch erkennbare tuberkulöse Veränderungen aufwiesen, und von denen jedenfalls ein hoher Prozentsatz bei Lebzeiten auf Tuberkulin reagiert hatte. Es ist anzunehmen, dass die Bronchialdrüsentuberkulose des Rindes ebenso wie die des Menschen eine relative Immunität für das ganze Leben erzeugt. Was nun den Immunitätszustand der benutzten Rinder anbelangt, so hat sich im weiteren Verlauf der Versuche gezeigt, dass von 60 Meerschweinchen, die mit den Milzen und Kniefaltendrüsen von insgesamt 40 Rindern behandelt wurden, 10, d. h. 17%, an Tuberkulose erkrankten. Daraus geht hervor, dass bei vielen der Rinder auch in den nicht direkt vom tuberkulösen Prozess betroffenen Organen die Tuberkelbazillen eine Art saprophytischen Daseins fristen, und dass sie wieder zu vollvirulenten Parasiten werden können, sobald sie aus dem tuberkuloseresistenten Organismus in den eines gesunden Tieres übergeführt werden. Je nach der Intensität der immunisierenden Kräfte oder der Dauer ihrer Einwirkung werden wir nach abgelaufener Bronchialdrüsentuberkulose entweder noch virulente, oder stark abgeschwächte, oder — bei vollentwickelter Immunität — gar keine Erreger in den gesunden Organen mehr vorfinden. Ein ähnliches Verhalten des Erregers im immunisierten Organismus haben wir bei der Trypanosomenerkrankung und beim Milzbrand, denn auch bei diesen Krankheiten lassen sich im Körper immuner Tiere virulente Keime nachweisen¹⁾.

Es wurde nun im einzelnen folgendermassen vorgegangen: Die Organe, die mir von den Herren Tierärzten des Bremer Schlachthofes

¹⁾ Nach J. Lebedewa und S. Scashina (Nowoje w. Medézine 1913, Nr. 10; Referat i. Münch. med. Wochenschr. 1013, Nr. 43, S. 2424) befindet sich in der völlig gesunden Milz von Phthisikern der Tuberkuloseerreger in Gestalt der Muchschen Granula.

in reichlicher Menge zur Verfügung gestellt wurden, wurden in einer sterilen Maschine zu einem feinen Brei zermahlen, der zuerst ausfliessende Presssaft weggegossen, und der Organbrei vor der Einspritzung mit einer geringen Menge physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Die Menge des intraperitoneal einverleibten Materials, ebenso die zwischen der Einspritzung der Organe und der Applikation der Partialantigene liegende Zeit, sowie die Verdünnungen der Teilsbstanzen wurden möglichst variiert. Man kann in der Menge des eingespritzten Organbreies bei erwachsenen Meerschweinchen bis zu 20 ccm in die Höhe gehen, doch werden so hohe Dosen nicht immer gut vertragen. Mengen bis zu 10 ccm dagegen bringen, vorausgesetzt, dass steril gearbeitet wurde, keinen Schaden, und die Tiere sind bald nach der Einspritzung wieder munter.

Die Partialantigene und das Alttuberkulin wurden auf dem frisch enthaarten Rücken der Tiere 1—5 Tage nach Einspritzung des Organbreies intrakutan verabfolgt, und zwar in folgenden Verdünnungen:

Eiweiss (A): 1:1000.

Fettsäure + Lipoid (F): 1:1000 bis 1:500.

Neutralfett + Fettalkohol (N): 1:1000 bis 1:500.

Milchsäuretuberkelbazillenfiltrat (M-Tb-F): 1:10 bis 1:5.

Alttuberkulin: 1:10 bis 1:5.

Innerhalb eines Zeitraumes von 10 Tagen nach Injektion der Partialantigene wurden die Tiere täglich nachgesehen, und die Hauterscheinungen registriert.

Ich war mir wohl bewusst, dass ich nur in besonders günstigen Fällen und bei Anwesenheit grosser Immunkörpermengen hoffen konnte, bei dieser Versuchsanordnung Reaktionen zu erhalten. Daher die grosse Zahl der Versuche. Doch konnte ich, wie ich gleich bemerken will, trotzdem in keinem einzigen Falle eine einwandfreie Reaktion erzielen.

Als Beispiele seien drei Versuche angeführt:

1. Meerschwein von 720 g erhält am 20. VII. 13 15 ccm Milzbrei von Rind 9 (in der linken Bronchialdrüse mehrere verkalkte tuberkulöse Herde von Erbsengrösse, sonst keine wahrnehmbaren pathologischen Veränderungen) intraperitoneal.

22. VII.: Die Partialantigene intrakutan in folgenden Verdünnungen:

A: 1:1000.

F: 1:500.

N: 1:500.

M-Tb-F: 1:5.

Alttuberkulin: 1:5.

Während der darauffolgenden 10 Tage zeigt sich an keiner der Einspritzungsstellen eine Reaktion.

2. Meerschwein von 550 g erhält am 18. VIII. 13 10 ccm Milzbrei von Rind 17 (Befund wie in Versuch 1) intraperitoneal.

20. VIII.: Die Partialantigene intrakutan in folgenden Verdünnungen:

A: 1:1000.

F: 1:1000.

N: 1:1000.

M-Tb-F: 1:10.

Alttuberkulin: 1:10.

Reaktion negativ.

3. Meerschwein von 620 g erhält am 22. IX. 13 10 ccm Lymphdrüsenbrei (Kniefaltendrüse von Rind 28: bohnergrosser Kalkherd in der linken Bronchialdrüse) intraperitoneal.

23. IX.: Die Partialantigene intrakutan; Verdünnungen wie in Versuch 2.

Reaktion negativ.

In einem einzigen Fall gab ein mit Milzbrei vorbehandeltes Tier am 2. Tage eine Reaktion I. Grades mit Alttuberkulin. Doch ist dieses Resultat nicht zu verwerten, denn genanntes Tier hatte im Gegensatz zu allen übrigen, die frisch in den Versuch kamen, zwei Monate vorher als Kontrolltier gedient und, ohne vorher mit Organ behandelt zu sein, die Partialantigene intrakutan erhalten. Es handelt sich in diesem Fall also wohl um eine Nachwirkung dieser früheren Einspritzung.

An dem negativen Resultate der Versuche änderte sich nichts, wenn ich die Organe mit A.-T. vorbehandelte. Die Versuche, die ich hier nicht einzeln anzuführen brauche, wurden ganz wie die vorigen ausgeführt, nur wurde der Organbrei vor der Injektion 5—15 Stunden mit Alttuberkulin (2—3 ccm, mit physiologischer Kochsalzlösung zu 10 ccm verdünnt, auf 10 ccm Organbrei) bei 37° in Berührung gelassen. Bodensatz und Zentrifugat wurden dann, voneinander getrennt, verschiedenen Meerschweinen in die Bauchhöhle injiziert.

Weitere Versuche sind nötig, um festzustellen, ob die Übertragung der Hautempfindlichkeit vielleicht mit anderen Organen gelingt. Ein gangbarer Weg, der vielleicht zum Ziele führt, wäre ferner der, die Organe vor der Injektion in schonender Weise aufzuschliessen, ähnlich wie D e y c k e und M u c h die Tuberkelbazillen aufgeschlossen haben, ohne den Leibessubstanzen ihren spezifischen Charakter zu nehmen. Es käme darauf an, die eventuell vorhandenen wirksamen

Stoffe schneller in den Kreislauf zu bringen. Die Diffusion des Zellinhaltes in die Bauchhöhle findet doch jedenfalls sehr langsam statt, und die Organisierung des fremden Gewebes, die von den Lymphozyten in mühsamer Arbeit vollbracht wird, erstreckt sich über Wochen.

Das Ergebnis meiner Untersuchungen kann ich in folgendem Satz kurz zusammenfassen: Die Hautempfindlichkeit gegen die Teilsbstanzen des Tuberkelbazillus liess sich bei der von mir angewandten Versuchsanordnung mittels der gesunden Organe (Milz und Lymphdrüsen) tuberkuloseimmuner Rinder auf Meerschweinchen nicht übertragen.

Herrn Much sage ich für die Anregung zu dieser Arbeit meinen besten Dank.