Zur Frage des sogenannten Neutralisations- phänomens bei Tuberkulose.

Von

Dr. Arnold Kirch und Dr. Béla Szigeti.

Ausgehend von der Pickert-Löwensteinschen Hypothese (1), nach welcher im Serum von mit grossen Tuberkulindosen behandelten Tuberkulösen Kutan-Antikörper (Antikutine) enthalten sind, welche die Wirkung des Tuberkulins auf die Haut Tuberkulöser aufheben, neutralisieren, hat Grete Singer (2) den Versuch gemacht, mit Hilfe dieses „Neutralisationsphänomens“ zu untersuchen, ob das Eigenserum nicht tuberkulinisierter Kinder, vorwiegend solcher mit chirurgischer Tuberkulose, eine abschwächende Wirkung auf das Tuberkulin hat und ob sich aktive und inaktive Prozesse in dieser Hinsicht verschieden verhalten. Schon Pickert und Löwenstein (3) hatten durch Untersuchungen an nicht spezifisch behandelten Tuberkulösen festgestellt, dass auch deren Serum eine neutralisierende Wirkung besitze, besonders das Serum günstig verlaufender Fälle; sie meinten, dass die Tuberkulintherapie das gleiche bewirke wie der natürliche Heilungsvorgang, nämlich eine gewisse Tuberkulin-Immunität. Im Serum nicht Tuberkulöser vermissten sie die Tuberkulin neutralisierenden Eigenschaften gänzlich (4). Die erwähnten Autoren kamen bei ihren Untersuchungen zu dem Schlusse, dass es sich bei diesen neutralisierenden Stoffen um echte Antikörper handle, die denselben Gesetzmässigkeiten unterlägen wie andere Immunisierungsprodukte etwa bei Diphtherie und Tetanus (5 u. 1). Als besonders charakteristisch wird ein Parallelismus zwischen der neutralisierenden Fähigkeit des Serums und der natürlichen Resistenz des Organismus gegen subkutan einverleibtes Tuberkulin bezeichnet.

Sorgo (6) hat, besonders mit Rücksicht auf jene Fälle, bei welchen keine Abschwächung, sondern im Gegenteil eine Verstärkung der Tuberkulinwirkung durch das Serum Tuberkulinbehandelter eintrat, die spezifische und antitoxische Natur der „Tuberkulin-Antitoxine“ stark in Zweifel gezogen, während Hamburger und Monti (7) eine echte antitoxische Immunität im Sinne von Löwenstein und Pickert anerkennen und bestätigt finden.

Singer hat nun ihre Untersuchungen an Kindern mit dem Ergebnisse durchgeführt, dass dem Eigenserum bei aktiven tuberkulösen Prozessen die neutralisierenden Eigenschaften fehlen, bei latenten und besonders günstig verlaufenden Prozessen jedoch regelmässig eine die Intrakutanwirkung aufhebende oder stark abschwächende Wirkung zukomme. Die Ergebnisse ihrer Untersuchungen sind so eindeutig und vielversprechend, dass wir gerne daran gingen, diese Methode an einem grösseren Material interner Tuberkulosen, Erwachsene betreffend, nachzuprüfen, um so eher, als die bisherigen spezifischen Methoden zur Entscheidung der Frage: aktive oder inaktive Tuberkulose und damit der Prognose sehr wenig befriedigende waren.

Wir haben im Laufe von 4 Monaten (November 1919 bis Februar 1920) 85 Tuberkulöse und ausserdem 59 andere Patienten untersucht, welche klinisch nicht tuberkulös waren, sondern an verschiedenen sonstigen Krankheiten litten. Es hat sich durchwegs um vorher nie spezifisch behandelte Erwachsene beider Geschlechter und sämtlicher Altersstufen gehandelt; in der Technik hielten wir uns genau an die Angabe Grete Singers.

Es wurde von jedem Patientenserum je 0,9 ccm mit 0,1, 0,01, 0,001 mg Alt-Tuberkulin, also je 0,1 ccm der betreffenden Tuberkulinverdünnung (Lösung III, IV u. V in physiologischer Kochsalzlösung) gemischt, durch 12 Stunden im Brutschrank bei 37°, dann durch 5—7 Stunden im Eiskasten gehalten und hierauf von den Gemischen je 0,1 ccm intrakutan verimpft; als Kontrolle dienten ebenso abgestufte Tuberkulin-Kochsalzverdünnungen. Gewöhnlich nahmen wir als weitere Kontrolle 0,1 ccm NaCl-Lösung allein und am anderen Arme ebensoviel Serum allein. Bei all diesen Injektionen wurde mit strenger Asepsis und Vorsicht beim Verdünnen etc. vorgegangen. Als massgebend betrachteten wir die Ablesung nach 24 Stunden, verfolgten aber fast jeden Fall auch am 2. und 3. Tage; beim Ablesen richteten wir uns vor allem nach dem Infiltrat, dann nach der Rötung und hatten folgende Bezeichnungen:

+++ = sehr stark positiv (4—6 cm im Durchmesser),
 ++ = stark positiv (2—3 cm), + = positiv ($1\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ cm), dann
 schwach positiv, Spuren und negativ.

Im folgenden geben wir zwei Tabellen wieder, welche in gedrängter Kürze eine Übersicht über die Impfresultate geben sollen, welche letzteren wir aus den ursprünglichen, viel ausführlicheren, jede einzelne Reaktion genau bezeichnenden Zusammenstellungen entnommen haben.

Die Ablesung der absoluten und Prozentzahlen ergibt sich aus den Tabellen von selbst; sie enthalten einerseits die Resultate: Komplette Neutralisation etc., wobei die Rubrik „anergische Fälle“ sich als nötig erwiesen hat, andererseits die Einteilungsmerkmale nach klinisch wichtigen Gruppen, also Temperaturen, Formen (Arten) der Krankheit und bei den Tuberkulosefällen auch die Rubriken: „Klinisch aktiv“ und „inaktiv“, wobei wir folgendes als Aktivitätszeichen annahmen: Positiven Bazillenbefund im Sputum oder eindeutigen physikalischen Befund allein auch ohne Bazillenausscheidung oder schliesslich hohes Fieber bei frischen Serosaeerkrankungen und auch andere

Äusserungen eines rezenten tuberkulösen Prozesses. Unter paradoxem Effekt verstehen wir die von Pickert, Löwenstein u. a. als Verstärkung bezeichnete Erscheinung, dass das Serum-Tuberkulingemisch eine deutlichere Intrakutanreaktion hervorrief als die entsprechende Kontroll-Lösung.

Was das Einteilungsprinzip der Tuberkuloseformen betrifft, so haben wir uns im allgemeinen nach dem Schema von Fraenkel-Albrecht gerichtet; bei den so häufigen Mischformen haben wir den im Vordergrund stehenden Typus berücksichtigt. Unter den Serositiden verstehen wir Erkrankungen der serösen Häute, bei denen die anatomische Beschaffenheit des zugrunde liegenden tuberkulösen Prozesses klinisch ganz in den Hintergrund trat oder nicht zu erkennen war. Wir verhehlen uns dabei nicht, dass auch diese Einteilung nicht erschöpfend ist und keineswegs sämtliche Formen, speziell pathogenetisch, umfasst; doch schien sie uns aus Gründen der Übersichtlichkeit angebracht (siehe Tabelle 1 und 2).

Wenn wir nun die Ergebnisse unserer Untersuchungen überblicken, so überrascht es uns vor allem, dass die Gesamtprozentzahlen beider Hauptgruppen weitgehend übereinstimmen, also z. B. komplette Neutralisation bei Tuberkulösen: 28, 24%, bei Nichttuberkulösen: 27, 12% und so fort. Nun könnte diese auffallende Erscheinung dadurch erklärt werden, dass ja der Gruppe I neben den schweren Tuberkulösen auch leichtere und leichteste angehören, welche das Resultat im Sinne der Gruppe II beeinflussen, mildern könnten, dass ferner Gruppe II Hochfebrile und sonst Schwerkranke umfasst, deren Serum die Eigenschaften des Normal-, bzw. „inaktiven“ Tuberkulose-

Tabelle 1. 85 Tuberkulöse.

Gesamtzahl (85)	Komplette Neutralis.		Inkompl. Neutralis.		Keine Neutralis.		Anergie		Paradoxe Effekt	
	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
	24	28,24	21	24,71	22	25,91	6	7	12	14,14
Aktiv (67)	18	26,86	18	26,86	15	22,38	6	9	10	14,9
Unter den aktiv. Lungentbc. solche mit Tbc.-Bazillen (28)	8 ²⁾	28,6	7	25,0	6	21,5	5	17,8	2	7,1
Inaktiv (18)	6	33,3	3	16,6	7	39	0	0	2	11,1
Hochfebril (26)	10	38,44	7	27	3	11,52	3	11,52	3	11,52
Subfebril (25)	4	16	6	24	9	36	2	8	4	16
Afebril (34)	10	29,4	8	23,5	10	29,4	1	3	5	14,7
Zirrhotisch (18)	5 ¹⁾	28	3	16,5	8	44,4	0	0	2	11,1
Knotig (30)	7 ²⁾	23,3	8 ³⁾	26,7	7 ³⁾	23,3	5 ⁴⁾	16,7	3 ³⁾	10
Pneumonisch (2)	1	50	0	0	0	0	0	0	1	50
Miliar (6)	2 ¹⁾	33,3	3 ¹⁾	50	0	0	0	0	1	16,7
Serositiden (24)	7	29,1	7	29,1	4	17	1	4,1	5	20,7
Chirurgisch (5)	2	40	0	0	3	60	0	0	0	0

¹⁾ Darunter 1 Hilustbc. — ²⁾ Darunter 3 kavernöse Tbc. — ³⁾ Darunter 1 kavernöse Tbc. — ⁴⁾ Darunter 4 kavernöse Tbc. — ⁵⁾ Darunter 3 später Verstorbene.

Tabelle 2. 59 Nichttuberkulöse.

Gesamtzahl (59)	Komplette Neutralis.		Inkompl. Neutralis.		Keine Neutralis.		Anergie		Paradoxe Effekt	
	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
	16	27,12	12	20,34	18	30,5	5	8,47	8	13,57
Hochfebril (11)	4	36,36	0	0	5	45,45	0	0	2	18,19
Subfebril (18)	5	27,77	2	11,11	5	27,77	3	16,68	3	16,67
Afebril (30)	7	23,33	10	33,33	8	26,67	2	6,67	3	10
Akute Infektionen ¹⁾ (17)	5 ^{b)}	29,41	2	11,76	7 ^{c)}	41,17	0	0	3 ^{d)}	17,66
Nichttuberkulöse ²⁾ Lungen- erkrankungen (12)	2	17	3	25	4	33	2	17	1	8
Nierenerkrankungen ³⁾ (5)	2	40	1	20	0	0	1	20	1	20
Sonstiges ⁴⁾ (25)	7	28	6	24	7	28	2	8	3	12

serums eingebüsst haben kann; ausserdem können ja in der Gruppe II doch noch latente, klinisch nicht als solche erscheinende Tuberkulosen enthalten sein. Diese Erklärungsversuche werden natürlich hinfällig, wenn wir uns zunächst auf die Tuberkulosefälle allein beschränken. Da finden wir, dass die inaktiven Tuberkulosen wohl etwas häufiger komplett, aber bedeutend seltener inkomplett und viel öfter nicht neutralisieren als die aktiven, also im ganzen schlechter abschneiden. Daran, als dem wichtigsten Ergebnisse, müssen wir festhalten und diesem Befunde gegenüber können alle übrigen nur von untergeordneter Bedeutung sein. Übrigens überzeugt uns auch die Untergruppe „aktive Lungenfälle mit positivem Bazillenbefunde“, und zwar als die Auslese der am meisten aktiven Fälle, ganz besonders von der Gesetzmässigkeit, mit der die Prozentzahlen der verschiedenen Resultate fast immer wiederkehren. Wir sehen auch unter diesen Fällen zumindest soviel komplette wie inkomplette und ausbleibende Neutralisationen auftreten und sind also nicht imstande die mangelnde Neutralisationskraft des Serums mit der Aktivität des Prozesses in einen sicheren Zusammenhang zu bringen. Besonders lehrreich in dieser Gruppe sind drei Patienten, die zur Zeit ihrer Spitalaufnahme komplette Neutralisation aufwiesen und die dann nach einigen Wochen, bzw. Monaten starben und bei denen die Autopsie in jedem Falle genau entsprechend dem von Anfang an vorhandenen klinischen Bilde schwere phthisische Veränderungen ergab, einen Befund also, der mit einer aus dem Serumbefund abgeleiteten Prognose im schärfsten Widerspruch hätte stehen müssen.

Was die Temperaturen anbelangt, so zeigen die hochfibrilen Fälle ein günstiges Verhalten den afebrilen, insbesondere aber den sub-

¹⁾ Darunter Pneumonie, Grippe, Polyarthritis, Sepsis. — ²⁾ Darunter Emphysem, Asthma, Bronchitis, Bronchiektasie. — ³⁾ Darunter Nephritiden und Nephrosen. — ⁴⁾ Erkrankungen des Herzens, Nervensystems, Magendarmtraktes, der Leber, Chron. Gelenkaffektionen, Osteomalazie, Diabetes, Basedowoid, Tumoren. — ⁵⁾ Darunter 3 hochfibrile. — ⁶⁾ Darunter 5 hochfibrile. — ⁷⁾ Darunter 2 hochfibrile.

febrilen gegenüber, was gegen eine Abschwächung der neutralisierenden Fähigkeit des Serums durch hohe Temperaturen spricht.

Wenn wir dann die Formen der Tuberkulose berücksichtigen, so fällt uns das häufige Ausbleiben der Neutralisation bei den zirkulären, also klinisch gutartigen Formen auf, während die Resultate im übrigen keine grossen Schwankungen zeigen, wenn man von den durch sehr kleine Zahlen vertretenen Formen (pneumonische und chirurgische) absieht.

Die Gruppe der gegen 0,01 mg Tuberkulin noch anergischen Patienten findet sich einerseits nur bei den aktiven, andererseits vorwiegend bei den fieberhaften und in der dritten Untergruppe bei den knotigen Formen (also Konglomerattuberkulose im gewöhnlichen Sinne) vertreten.

Paradoxe Reaktionen haben wir bei den aktiven und inaktiven, dann bei den verschiedenen Temperaturformen ziemlich gleich häufig, unter den klinischen Gruppen aber besonders oft bei miliaren und Serosatuberkulosen gefunden.

Eine Übersicht über die Gruppe der Nichttuberkulösen zeigt uns, dass sich, abgesehen von der schon erwähnten Übereinstimmung mit der Tuberkulosegruppe, bestimmte Gesetzmässigkeiten auch innerhalb der Gruppe II nur schwer aufstellen lassen; höchstens, dass hier die afebrilen Fälle das Phänomen der Neutralisation öfter aufweisen als die fieberhaften, ferner dass die akuten Infektionskrankheiten häufig die Neutralisation vermissen lassen. Bezüglich der anergisch und paradox reagierenden Kranken lassen sich sichere Schlüsse nicht ziehen.

Von technischen Besonderheiten wäre hervorzuheben, dass das Ablesen der Reaktionen nicht in jedem Falle eindeutig möglich ist, da vor allem manche Patienten sich als sehr wenig allergisch erweisen (auch da finden wir Phthisen- und Tuberkulosefreie gleichmässig vertreten), so dass feinere Differenzierungen fast unmöglich sind. Ferner finden sich nicht so selten Mischresultate, d. h. gute Neutralisation für 0,001 und 0,01, keine oder sehr schwache für 0,1; solche Fälle haben wir im allgemeinen den inkompletten zugezählt. Erwähnt seien hier auch die allerdings seltenen Beobachtungen, in denen das Resultat nach 24 Stunden auf „komplette Neutralisation“ oder „anergisch“ lautete, während nach 2—3 bis 5 Tagen die Ablesung anders hätte lauten müssen; wir sind aber in Übereinstimmung mit G. Singer grundsätzlich bei dem Resultat nach 24 Stunden geblieben.

Die Pirquetsche Reaktion, die wir bei einem grossen Teil unserer Patienten anstellten, ist im allgemeinen entsprechend der Reaktion am Kontrollarme ausgefallen; doch fanden sich bemerkenswerte Ausnahmen, d. h. deutlich positive Kutanreaktion bei intrakutaner Anergie und umgekehrt.

Endlich hat die Verimpfung von Autoserum allein ohne Tuberkulinzusatz in einigen Fällen mit paradoxer Wirkung ganz interessante Resultate ergeben, auf die wir später im Zusammenhange mit einem Erklärungsversuche für die paradoxen Reaktionen noch zu sprechen kommen.

Welche Schlüsse ergeben sich nun aus den Resultaten unserer Untersuchungen für die Frage der Aktivität eines tuberkulösen Prozesses und wie ist überhaupt das Neutralisationsphänomen aufzufassen?

Sicher scheint zunächst zu sein, dass wir aus dem Ausfalle der Serumtuberkulinreaktion einen Schluss auf aktiven oder inaktiven Prozess nicht ziehen können, ebensowenig aber bei sicher aktiver Tuberkulose die Prognose vom Ergebnis der Probe abhängig zu machen imstande sind. Damit taucht aber sofort die Frage auf, wie haben wir uns überhaupt das ganze Phänomen vorzustellen, auf welche Weise lässt sich das so differente Ergebnis der Neutralisationsversuche erklären. Hier müssen wir uns unbedingt mit dem Problem der Reaktion der Haut auf Tuberkulin beschäftigen.

Zweifellos existieren gewichtige Tatsachen, die dafür sprechen, dass die allergische Reaktion der Haut auf Tuberkulin von unspezifischen Faktoren mindestens beeinflusst wird. Wenngleich die Erscheinung, dass bei Masern, Kachexie und, wie Rolly (8) gefunden hat, bei den verschiedensten Infektionskrankheiten eine Anergie der Haut gegenüber Tuberkulin besteht, die in der Rekonvaleszenz wieder in eine Allergie umschlagen kann, gerade mit Rücksicht auf klinische Erfahrungen an Masernkranken so gedeutet werden kann, dass hier wirklich ein Verschwinden der Immunität im allgemeinen vorliegt, so gilt eine solche Auffassung nicht für die folgenden Untersuchungen Rollys (8). Dieser Autor konnte nämlich zeigen, dass durch Applikation verschiedener Hautreizmittel die Reaktionsfähigkeit der Haut gegenüber den mannigfachsten Bakteriengiften (Dysenterie, Cholera, Typhus) herabgesetzt; eventuell aufgehoben werden kann, Resultate, die in gleicher Weise auch für das Alt-Tuberkulin zutreffen. Rolly (8) hat solche Versuche auch an Kindern vorgenommen, die sicher nie Dysenterie etc. durchgemacht hatten und erzielte auch hier analoge Ergebnisse. Entz (9) vertritt die Auffassung, dass die Tuberkulinkutanreaktion nichts anderes sei als der Ausdruck eines rein örtlich reaktiven Vorganges gegenüber dem eingebrachten Gift ohne jede Spezifität. Ähnlich äusserst sich Sorgo (10): Die Tuberkulinreaktion der Haut ist nicht der Ausdruck von Immunitätsvorgängen sondern abhängig von der Giftempfindlichkeit der Haut. Jedenfalls zeigen die sinnfälligen Versuche Rollys (8) am Tiere, dass die kutane Überempfindlichkeit anderen Gesetzen folgt als die allgemeine.

Nur nebenbei sei darauf hingewiesen, dass die Deyke-Muchsche Behandlung mittelst der Partigene in der Intrakutanreaktion geradezu „eine mathematische Immunitätsanalyse“ (MUCH 11) sieht, ferner W. Müller (12) aus Veränderungen des Intrakutantiters unter dem Einflusse der Besonnung im Hochgebirge den Schluss zieht, dass man so den Prozess der Umwandlung von Strahlenenergie in Immunitätsenergie verfolgen kann, Anschauungen, denen wir uns nach dem früher Gesagten unmöglich anschliessen können.

Gegen die Auffassung von Pickert und Löwenstein, dass es sich um die Bildung von echten Antitoxinen handelt, hat, wie oben erwähnt, bereits Sorgo Einwände erhoben; er weist unter anderem darauf hin, dass nicht nur Serum von tuberkulinisierten Patienten, sondern auch Pferde- oder Meerschweinchenserum die Eigenschaft

besitzt, kutane bzw. intrakutane Tuberkulinreaktionen aufzuheben, wobei doch von spezifischen Antikörpern nicht gut die Rede sein kann.

Wir haben bei 16 Kranken mit einer kürzeren oder längeren Tuberkulinbehandlung mit Gesamtmengen von Alt-Tuberkulin zwischen 0.0185 mg und 328,7 mg nach Abschluss der Therapie neuerlich auf Neutralisation untersucht, wobei wir leider aus äusseren Gründen gezwungen waren die Prüfung wenige Tage nach Beendigung der Kur vorzunehmen, während wir lieber erst später an eine neuerliche Intrakutanprobe herangetreten wären, da Pickert und Löwenstein das Maximum der Antikörperbildung zwischen dem 16. und 28. Tag nach der letzten Tuberkulininjektion fanden. Für uns ergab sich, dass in 6 Fällen das Resultat unverändert blieb, 7 mal die Neutralisation schwächer ausfiel als vor der Behandlung, bzw. paradox wurde, während bei 3 Patienten das Serum jetzt stärkere neutralisierende Wirkung aufwies.

Wenden wir uns nun der Besprechung der paradoxen Reaktionen zu. Theoretisch haben wir zu ihrer Erklärung drei verschiedene Möglichkeiten oder Kombinationen derselben zu unterscheiden. Es kann im Serum autogenes Tuberkulin enthalten sein, das die Wirkung des zugefügten Tuberkulins verstärkt. Das Vorhandensein eines solchen autogenen Tuberkulins glaubt Wildbolz (13) im Harn von Menschen mit aktiver Tuberkulose nachgewiesen zu haben. Daneben wäre auch das gelegentliche Vorkommen von einzelnen Tuberkelbazillen denkbar; wissen wir doch aus den Untersuchungen von Bacmeister (14) und anderen, dass sich relativ häufig Tuberkelbazillen im strömenden Blute finden. Die Annahme von Autotuberkulinen kann aber in keinem Falle in Betracht kommen, wenn es sich nicht um aktive Tuberkulose handelt. Nun könnte das Serum entweder Tuberkulin sensibilisieren oder neben dem Tuberkulin eine eigene Giftwirkung entfalten. Es gelingt ja, wie Wolff-Eisner und Vertes (15) gezeigt haben, mit Leber, Nieren etc. eine Sensibilisierung gegen Körpereiwiss zu erzielen und schwere Überempfindlichkeitserscheinungen auszulösen. Schliesslich aber könnte es sich um eine ganz besondere Hautüberempfindlichkeit (gegen Eiweiss?) handeln.

Was speziell das letztere anlangt, so möchten wir nur auf die interessanten Beziehungen von exsudativer Diathese und Tuberkulose hinweisen, wobei wohl einmal eine besondere Überempfindlichkeit auf Tuberkulin und Eiweiss überhaupt als Folge einer exsudativen Diathese bestehen kann, anderseits, darin hat Wolff-Eisner (16) in seiner kürzlich erfolgten Mitteilung sicher recht, eine tuberkulöse Erkrankung eine gewisse exsudative Bereitschaft hervorrufen kann. Erwähnenswert sind an dieser Stelle noch die Ergebnisse Rollys (8), der bei sechs Säuglingen negative Kutanreaktion nicht nur auf Alt-tuberkulin, sondern auch auf die verschiedensten Bakterientoxine fand.

Wichtig wäre es nun, die früher erwähnten Möglichkeiten des Zustandekommens einer paradoxen Reaktion praktisch zu unterscheiden, was unserer Meinung nach etwa in folgender Weise zu geschehen hätte. Zieler (17) hat gezeigt, dass echte Lösungen von Substanzen, die aus Tuberkelbazillen stammen, das histologische Bild

der Tuberkulose hervorrufen können. So könnte die erste Gruppe, wenn es eine solche gibt, leicht herausgefunden werden. Betreffs der zweiten Gruppe wäre, wie folgt, vorzugehen: Serum (A) eines Patienten mit paradoxer Reaktion plus Tuberkulin wird auf Patienten mit deutlicher Hautallergie gegen Tuberkulin, die mit Eigenserum mehr minder neutralisiert haben, verimpft; gleichzeitig zur Kontrolle ein anderes Patientenserum (B), das am Spender selbst eine abschwächende Wirkung auf Tuberkulin gezeigt hatte. Löst dieses Serum (A) jetzt wieder paradoxe Reaktion aus im Gegensatz zum Serum (B), dann wäre wohl die Annahme berechtigt, dass im Serum selbst Substanzen vorhanden sind, die eine verstärkende Wirkung entfalten.

Das Serum kann jedoch auch selbst, wie schon früher erwähnt, eine Intrakutanreaktion hervorrufen, was wir in 5 Fällen (meist der Gruppe der paradoxen Reaktionen angehörig) bestätigt fanden. Hier sei auch noch die Entstehung von Pusteln als Reaktionsfolge intrakutaner Seruminjektionen erwähnt, die wir sonst nur noch bei Serum-Tuberkulingemisch öfters sahen. Eine der eben erwähnten fünf Beobachtungen betrifft einen suburämischen Nephritiker, was wir hervorheben, weil Wildbolz (13) mit Harn von Nephritikern bei intrakutaner Applikation denselben Effekt erzielte wie mit dem Urin aktiver Tuberkulosen.

Ferner besteht schon an sich ein Unterschied zwischen Tuberkulin-NaCl-Lösung und Serum-Tuberkulinmischung. Erstere stellt die Lösung von Tuberkulin in einem chemisch und physikalisch genau bekannten Kristalloid dar, letztere in einem Kolloid von variabler Zusammensetzung (mit verschiedenen und auch prozentuell differenten dispersen Phasen). Aus diesen Erwägungen heraus haben wir noch folgende Versuche angestellt: Bei fünf Patienten mit paradoxer Reaktion gegen Eigenserum-Tuberkulin haben wir analoge Mischungen von Pferdeserum-Tuberkulin und Aolan-Tuberkulin intrakutan injiziert. Die Resultate sind aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich.

Tabelle 3.

Name	NaCl-Tuberkulin	Eigenserum-Tuberkulin	Aolan-Tuberkulin	Pferdeserum-Tuberkulin
H.	+	+++	+	++
B.	+	++	++	+++
E.	+	++	+ Pustel	+
R.	+	++	+	++
G.	+	+++	+	++

Wir können wohl den Schluss ziehen, dass Pferdeserum in diesen Fällen meist eine dem Eigenserum analoge Wirkung äussert, jedenfalls in viel höherem Masse als das chemisch veränderte Milcheiweis Aolan.

Ferner wurde Serum eines Patienten mit paradoxer Eigenreaktion plus Tuberkulin auf zwei andere Kranke mit der gleichen Reaktionsweise intrakutan überimpft. Bei beiden zeigte sich wieder paradoxe Reaktion auch mit dem Serum des Spenders; wir konnten bei den

zwei Letztgenannten auch das Auftreten von Pusteln beobachten, worauf wir schon früher hingewiesen haben.

Die beiden eben mitgeteilten Versuchsergebnisse legen schon den Gedanken nahe, ob nicht das Hautorgan als solches einen gewissen Einfluss auf das Zustandekommen der Reaktion hat. Oft können wir ja im vorhinein eine positive Hautreaktion für unwahrscheinlich halten, wenn die Haut trocken ist. *Pityriasis tabescentium* besteht; das Gegenteil ist sehr häufig der Fall bei deutlichem Turgor der Haut. Kolloidchemisch haben wir beidemale einen verschiedenen Quellungszustand des Integumentes vor uns, wobei vielleicht ausserdem die Verteilung des molekularen und kapillaren Imbibitionswassers im Sinne von Pfeffer (18) eine Rolle spielt. Vergewärtigen wir uns nur, welchen Eingriff in die Struktur der Haut eine intrakutane Reaktion darstellen kann, wie gelegentlich Flüssigkeit unter ziemlichem Drucke eingepresst wird, eventuell Zellen der Drucknekrose verfallen, so wird man kaum fehl gehen, wenn man der Haut selbst für den Ausfall der Reaktion eine Bedeutung zuweist, die zum Teil mindestens unspezifische Faktoren betrifft. Einen Beweis dafür, dass es sich um eine irgendwie besondere Beschaffenheit der Haut handeln muss, würden wir darin erblicken, dass Serum-Tuberkulin eines Individuums, das bei dem Besitzer Neutralisation ergab und die gleiche Wirkung bei anderen „neutralisierenden“ Menschen zeigt, bei einem paradox (gegen Eigenserum-Tuberkulin) Reagierenden wieder eine paradoxe Reaktion hervorriefe.

Bei einer Patientin mit paradoxer Reaktion, die auch auf Aolan allein, Eigenserum allein reagierte, aber auch auf physiologische Kochsalzlösung eine Impfpapel bekam, muss wohl als eine ganz besondere Hautempfindlichkeit gedacht werden.

Eine Anzahl der früher aufgeworfenen Fragestellungen konnten wir vorläufig aus äusseren Gründen praktisch nicht berücksichtigen; wir glaubten aber doch, auf die theoretischen Erklärungsmöglichkeiten hinweisen zu dürfen.

Ergebnisse.

1. Mit Sorgo sind wir der Ansicht, dass es sich bei dem Pickert-Löwensteinschen Phänomen der Neutralisation nicht um spezifische Antikörper vom Charakter der echten Antitoxine handelt.
2. Die mitgeteilten Befunde, insbesondere paradoxe Reaktionen, legen den Gedanken nahe, in unspezifischen Faktoren des Serums und Integumentes wesentliche Momente für die Art und den Grad des Ausfalles der Reaktion zu sehen.
3. Die von Grete Singer vertretene Meinung, mit Hilfe des Neutralisationsverfahrens aktive Tuberkulose erkennen zu können, vermögen wir auf Grund unserer Beobachtungen nicht zu bestätigen; ebensowenig können wir dem Resultate dieser Methode einen prognostischen Wert bei der Tuberkulose Erwachsener beimessen.

Literatur.

1. Löwenstein, Zeitschr. f. Tbc. 1910. Bd. 15.
 2. Singer, Jahrb. f. Kind. 1918.
 3. Pickert, Deutsche med. Wochenschr. 1909. H. 23.
 4. Pickert und Löwenstein, Deutsche med. Wochenschr. 1908. H. 52.
 5. Pickert, Deutsche med. Wochenschr. 1909. H. 35.
 6. Sörgo, Wiener klin. Wochenschr. 1913. H. 45.
 7. Hamburger und Monti, Münch. med. Wochenschr. 1910. H. 25.
 8. Rolly, Münch. med. Wochenschr. 1911. H. 24.
 9. Entz, Wiener klin. Wochenschr. 1908. H. 12.
 10. Sörgo, Deutsche med. Wochenschr. 1911. H. 22.
 11. Much, In Weichardt, Ergebnisse der Hygiene etc. 1917. 2. Bd.
 12. W. Müller, In Brauers Beiträgen Bd. 36.
 13. Wildbolz, Korr.-Bl. f. Schweizer Ärzte 1919. H. 22.
 14. Bacmeister, Münch. med. Wochenschr. 1913. H. 7.
 15. Wolff-Eisner und Vertes, Münch. med. Wochenschr. 1912. H. 21.
 16. Wolff-Eisner, Münch. med. Wochenschr. 1920. H. 4.
 17. Zieler, Deutsche med. Wochenschr. 1911. H. 45.
 18. Pfeffer, Zitiert nach Bechhold, Die Kolloide etc. 2. Auflage 1919.
-