

II.

Aus der Königl. Universitätspoliklinik für Lungenleidende
(Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. M. Wolff).

Zur Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit.

Von

Dr. Felix Klopstock.

Nach Versuchen durch Vorbehandlung mit Tuberkulin tuberkulosefreie Tiere gegen Tuberkulin zu sensibilisieren (vgl. diese Zeitschrift, 1913, Bd. 13), habe ich mich auf Veranlassung meines Chefs, Herrn Geheimrats Prof. Dr. M. Wolff, Experimenten zugewandt, die die Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit von dem tuberkulösen auf das gesunde Tier zum Ziele hatten.

Seitdem gezeigt worden ist, dass sich gesetzmässig der anaphylaktische Zustand vom sensibilisierten auf das normale Tier übertragen lässt, ist immer wieder der Versuch gemacht worden, auch die Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit vom tuberkulösen auf das tuberkulosefreie Tier zu überführen. Die Mehrzahl der Untersucher ist hierbei entsprechend den Versuchen über passive Anaphylaxie von dem Serum Tuberkulöser ausgegangen.

Friedemann stellte bei seinen Experimenten über passive Ueberempfindlichkeit auch Versuche über die Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit an. Es erhielten 4 Meerschweinchen, die mit dem Serum tuberkulöser Tiere vorbehandelt waren, je 0,4 ccm Alttuberkulin. Die Tiere machten ebenso wie die Kontrollen einen leichtkranken Eindruck. Weitere Erscheinungen traten nicht auf.

Yamanouchi injizierte Blut, Serum, Vesikatorenhalt, Exsudate und Transsudate von Tuberkulösen kleinen Kaninchen von 500—600 g Gewicht; 24—48 Stunden später wurden den Tieren Tuberkulinpräparate oder Bazillenextrakte intravenös injiziert; es war häufig 2 malige Injektion notwendig. Im allgemeinen entwickelten sich Dyspnoe, Krämpfe, Parese und der Tod der Versuchstiere. Unsicher in seiner Wirkung war Tuberkulin-Höchst; ein aus Vogeltuberkelbacillen gewonnenes Tuberkulin war wirksamer, ebenso Bouillon filtré Denys und ein eigenes Alttuberkulin.

Nach Bauer reagieren Meerschweinchen, denen das Serum Tuberkulöser subcutan injiziert ist, auf eine folgende Injektion von Tuberkulin mit typischer Fieberreaktion. Bauer injizierte je 2 ccm Serum und 24—48 Stunden später 0,125 bis 0,2 Tuberkulin. Die Fieberreaktion bleibt nach ihm aus, wenn das Tuberkulin bereits 8 Stunden später eingespritzt oder wenn Tuberkulin mit Tuberkuloseserum gemischt wird. Bei gesunden Meerschweinchen sah er nach 0,25 Tuberkulin niemals eine Fiebersteigerung.

Röpke und Busch unterzogen die Angaben Yamanouchis einer Nachprüfung und hielten sich bezüglich der Technik genau an seine Vorschriften. In keinem ihrer 17 Fälle gelang es ihnen mit Vesikatorenhalt oder Blut der verschiedenen Stadien angehörenden Phthisiker einen anaphylaktischen Reaktionskörper auf Kaninchen zu übertragen und Ueberempfindlichkeitserscheinungen auszulösen.

Nach Starkloff, der die Technik Bauers anwandte, zeitigt das Tierexperiment bei der passiven Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit ein durchaus eindeutiges Ergebnis. In allen Fällen von Tuberkuloseverdacht mit positiven Tuberkulinproben gelingt die Uebertragung, niemals jedoch bei Gesunden.

Moro und Noda prüften 1909 die Resultate von Yamanouchi nach. Sie arbeiteten anfangs mit Alttuberkulin-Höchst, dann mit dem von Yamanouchi empfohlenen Vogeltuberkulin. Bei 12 Kaninchen, die mit dem Blute manifest Tuberkulöser oder mittels der Tuberkulinreaktion als infiziert erkannter Kinder vorbehandelt waren, traten nach den beiden Tuberkulininjektionen nur ein einziges Mal Erscheinungen zu Tage, die leichten anaphylaktischen ähnlich waren. Ebenso verliefen 3 weitere Versuche völlig negativ, die sich mit der Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit mit dem Blute von 3 tuberkulösen Meerschweinchen auf Kaninchen beschäftigten.

Auch Kraus konnte die Resultate von Yamanouchi nicht bestätigen; einerseits konnte er mit einem primär giftigen Tuberkulin auch durch Vorbehandlung der Kaninchen mit normalem Pferdeserum oder mit Bouillon die beschriebenen Erscheinungen hervorrufen, andererseits vermochten andere Tuberkulinpräparate bei Kaninchen, die mit dem Serum tuberkulöser Menschen bis zu 10 ccm vorbehandelt waren, weder nach einmaliger, noch nach zweimaliger Injektion Reaktionen zu erzeugen.

Fränkel und Bierotte, Röpke und Fränkel legen dar, dass bei Meerschweinchen Temperatursteigerungen nach Injektion von Serum und einer darauf folgenden Tuberkulininjektion nicht spezifischer Natur sind. Die Temperatursteigerungen können nach Vorbehandlung mit sicher tuberkulösem Serum auch fehlen, treten häufig auch nach Vorbehandlung mit Normalserum auf, schliesslich nach Tuberkulininjektion allein, wenn die Tuberkulindosis über 0,1 ccm hinausgeht.

Turan gelang es mit einem polyvalenten Tuberkulin, das er sich aus 7 verschiedenen Stämmen hergestellt hatte, in der Versuchsanordnung von Yamanouchi anaphylaktische Erscheinungen auszulösen.

Nach Vallardi erhält man bei intraperitonealer Vorbehandlung mit dem Serum tuberkulöser Meerschweinchen und Kaninchen sofort nach der intravenösen Reinjektion von Tuberkulin und von Serum tuberkulöser Meerschweinchen einen leichten Temperaturabfall, der aber durchaus vorübergehender Natur und nicht spezifisch ist, da er auch bei den Kontrolltieren in Erscheinung tritt. Die Komplementmenge der Versuchstiere bleibt vor, wie nach der Reinjektion regelmässig konstant. Es fehlen somit die objektiven Symptome der Uebertragung der Ueberempfindlichkeit (Temperatursturz und Komplementverminderung).

Finzi versuchte die Uebertragung der Ueberempfindlichkeit durch das Serum von Pferden, welche mit nach Vallés Methode gewonnenem Tuberkelbacillenendotoxin vorbehandelt waren. Das Serum solcher Pferde wurde Meerschweinchen intraperitoneal eingespritzt, und die Tiere wurden 24 Stunden später intravenös oder intracerebral mit dem gleichen Tuberkelbacillenendotoxin geprüft. Während normale oder mit Normalpferdeserum vorbehandelte Meerschweine dieses Tuberkelbacillenendotoxin ohne Schaden ertrugen, erlagen die mit dem Serum der immunisierten Pferde vorbehandelten Meerschweinchen der intravenösen bzw. intracerebralen Injektion des Tuberkelbacillenendotoxins innerhalb 3—5 Minuten.

Bail gelangen Uebertragungsversuche mit dem Serum Tuberkulöser nicht.

Eitner und Störk machten bei ihren serologischen Untersuchungen bei Tuberkulose der Lunge und Haut auch Versuche mit passiver Anaphylaxie, hatten jedoch negative Ergebnisse.

Joseph injizierte Meerschweinchen, die mit 2 ccm Serum tuberkulöser Tiere vorbehandelt waren, nach 24—30 Stunden 0,25 Tuberkulin. Er sah eine Reaktion sowohl bei Tieren, die mit dem Serum gesunder Tiere, wie bei denen, die mit dem Serum tuberkulöser Tiere vorbehandelt waren. Bei der intracutanen Prüfung vor-

behandelter Tiere erhielt er in keinem Falle eine Lokalreaktion. Joseph bediente sich auch der Vorbehandlung mit dem Serum tuberkulöser Schafe, die sich durch besondere Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit auszeichnen, mit negativem Ergebnis.

Baldwin gelang nicht die Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit mit dem Serum von Meerschweinchen auf Meerschweinchen, von Kaninchen auf Kaninchen, und von Kaninchen auf Meerschweinchen. Vom Menschen auf Meerschweinchen war die Uebertragung zweifelhaft, vom Menschen auf Kaninchen dagegen bisweilen erfolgreich.

Neufeld und Dold gelang es weder mit dem Serum eines tuberkulösen Meerschweinchens noch mit dem Serum künstlich immunisierter Tiere (Ziegenserum und Höchster Serum) die Tuberkulose-Ueberempfindlichkeit auf gesunde Tiere (Meerschweinchen und Kaninchen) zu übertragen. Nicht einmal eine Beeinflussung der Temperatur, die man als Zeichen einer bestehenden Anaphylaxie hätte deuten können, war bei der Reinjektion im allgemeinen zu konstatieren.

Kiralyfi mischte Serum Tuberkulöser und Tuberkulin und nahm nach 24 stündigem Aufenthalt im Brutschrank den Tierversuch vor. Beim Meerschweinchen wählte er die intraperitoneale Injektion, bei Kaninchen die Ophthalmoreaktion und intracutane Reaktion. Verfasser glaubt aus seinen Versuchen schliessen zu können, dass das Serum von Tuberkulösen dem Tuberkulin *in vitro* eine toxische Eigenschaft verleiht oder aus demselben toxisch wirksame Eigenschaften freimacht. Diese Wirkung ist nicht immer, aber doch in einzelnen Fällen nachweisbar.

Valenti bestätigt die Resultate von Yamanouchi bei der Verwendung von dem Serum von Phthisikern, und tuberkulösen Pleuraexsudaten.

Tadini konnte niemals bei Kaninchen durch intravenöse Einspritzung einer 2 Stunden im Brutschrank und 1 Stunde bei Körpertemperatur gehaltenen Mischung von Tuberkulin und Serum eines Tuberkulösen anaphylaktische Erscheinungen auslösen.

Nach Sata ist die Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit durch einmalige Uebertragung des Tuberkuloseserums auf das gesunde Meerschweinchen sicher erzielbar. Die dadurch entstandene passive Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit zeichnet sich nicht nur durch eine typische Temperatursteigerung gegen Tuberkulininjektion bei Verwendung einer Reaktionsdosis aus, sondern es ist dabei auch ein typischer Tuberkulintod erzielbar.

Aronsohn gelang es nicht durch Injektion grosser Mengen von Serum schwerkranker Tiere den klassischen Tuberkulintod selbst nach Anwendung der doppelten Tuberkulindosis bei gesunden Meerschweinchen zu erzielen, ja nicht einmal eine Erkrankung hervorzurufen.

Weitere Untersucher bedienten sich nicht des Serums, sondern des Gesamtbluts oder des defibrinierten Blutes zur Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit.

Helmholz entblutete stark cutan reagierende Tiere und spritzte das defibrinierte Blut normalen Tieren intraperitoneal ein. Bei 6 Versuchen erhielt er 5 mal bei den vorbehandelten Tieren eine cutane Reaktion auf Tuberkulin.

Onaka zweifelt die Befunde Helmholz's an, da sich die Möglichkeit der passiven Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit nicht mit der Cutanreaktion beweisen lässt. Leichte Rötungen erhält man auch nach vorhergehender Injektion von normalem Meerschweinchenserum.

Weber gelang nicht die Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit mit dem Blute tuberkulöser Kühe und Meerschweinchen.

Meyer und Schmitz haben bei experimentellen Untersuchungen über das Wesen der Tuberkulinreaktion das Resultat, dass aus einer Mischung der roten Blutkörperchen tuberkulöser Tiere mit Tuberkulin eine giftige Substanz resultiert, die imstande ist,

bei normalen Tieren Krankheitserscheinungen auszulösen, die durch die Mischung von Normalblut und Tuberkulin nicht hervorgerufen werden können.

Aronsohn prüfte die Resultate von Meyer und Schmitz nach, verwandte jedoch nicht nur die roten Blutkörperchen, sondern auch das abgegossene Serum. Er konnte keine ausgesprochenen Unterschiede in der Wirkung des Serums resp. der roten Blutkörperchen von tuberkulösen und normalen Tieren konstatieren.

Eine letzte Reihe Versuche zur Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit ist nach dem Vorgange Bails mit den Emulsionen tuberkulöser Organe angestellt worden.

Bail gelang es, normale Meerschweinchen durch Injektion tuberkulösen Gewebes von infizierten Tieren gegen eine nachfolgende Injektion von Tuberkulin empfindlich zu machen. Er verimpfte tuberkulösen Organbrei auf Meerschweinchen intraperitoneal und injizierte 20 Stunden später Tuberkulin. Während sich die mit normalem Organbrei vorbehandelten Tiere rasch erholten, entwickelte sich bei den mit tuberkulösem Organbrei behandelten bereits nach 3 Stunden ein schweres Krankheitsbild und bald darauf der Tod. — In einer neueren Arbeit konnte Bail seine früheren Resultate bestätigen. Er weist insbesondere darauf hin, dass nur hochgradige tuberkulöse Organe Verwendung finden dürfen, und dass sich die Entzündung und Krankheit auch bei subcutaner Injektion des Tuberkulins im Peritoneum in der Umgebung des injizierten Organbreis entwickelt.

Onaka bestätigt die Resultate Bails und teilt mit, dass die Uebertragung nicht nur mit dem Organbrei, sondern auch mit Antiforminextrakten, nicht aber mit wässrigen Extrakten gelingt. Onaka macht im allgemeinen von einer zweimaligen Tuberkulininjektion (0,6) Gebrauch. Es konnte bei der passiven Tuberkulinanaphylaxie meist, wenn auch nicht konstant, eine Komplementverminderung im Serum beobachtet werden.

Joseph benutzte dieselbe Versuchsanordnung wie Bail. Er sah bei Injektion von Organbrei immer Krankheitserscheinungen leichter Art, und bei der nachfolgenden Tuberkulininjektion schwerere, sowohl bei den mit normalen Organen, wie bei den mit tuberkulösen Organen vorbehandelten Tieren. Joseph weist darauf hin, dass tuberkulöse Organe überhaupt giftiger sind, und dass 0,6 ccm Tuberkulin intraperitoneal für sich allein Krankheitserscheinungen auslöst, und die Giftwirkung beider Injektionen sich summieren kann. Eine intracutane Tuberkulinprobe erhielt Joseph bei den mit tuberkulösem Organbrei behandelten Tieren niemals.

Weber versuchte die Uebertragung durch Injektion von Organbrei tuberkulöser Meerschweinchen auf 12 Meerschweinchen, und der Milch von einer Kuh mit Euter-tuberkulose auf 6 Kaninchen und 4 Meerschweinchen. Die Prüfungsinjektion erfolgte 24—48 Stunden später intravenös mit Kochschem Tuberkulin, Perlsucht-tuberkulin, Geflügeltuberkulin, Tuberkelbazillenemulsion und Tauruman. Mit keinem dieser Präparate gelang es ihm, die Symptome der Ueberempfindlichkeit auszulösen.

Kraus, Löwenstein und Volk kommen bei der Nachprüfung der Ergebnisse Bails zu dem Resultat, dass die Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit auf diesem Wege nicht gelänge. Bei 5 Versuchsreihen erlebten sie in 2 Versuchen bei je 6 Tieren einen Todesfall; in einer Versuchsreihe gingen alle Tiere an Peritonitis zu Grunde; in den beiden letzten Versuchsreihen blieben alle Tiere am Leben.

Neufeld und Dold konnten eine Uebertragung der Tuberkulose-Anaphylaxie durch tuberkulöse Organe nicht mit Sicherheit feststellen. Sie betonten wie Joseph, dass die-intraperitoneale Injektion von tuberkulösem Organbrei kein indifferenten Eingriff ist, sondern die Tiere akut krank macht, und zwar um so mehr, je mehr Organmaterial im Verhältnis zum Körpergewicht des Tieres injiziert wird.

Aronsohn hatte bei der Nachprüfung der Versuche von Bail zumeist positive Resultate.

Es herrscht somit über die Möglichkeit der Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit kein klares Bild. Yamanouchis positiven Resultaten mit dem Serum Tuberkulosekrankér ist fast durchweg von Nachuntersuchern widersprochen worden. Die Ergebnisse von Meyer und Schmitz mit den roten Blutkörperchen Tuberkulöser sind bisher nur einer Nachprüfung unterzogen. Bails Versuche sind wohl von Onaka bestätigt worden; Joseph, Kraus, Löwenstein und Volk, Neufeld und Dold kommen jedoch zu negativen Ergebnissen und sprechen berechnigte Bedenken gegen die Deutung der Resultate im Sinne einer passiven Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit aus.

Ich komme zu meinen eigenen Untersuchungen, bei denen ich einmal von dem defibrinierten Blut tuberkulöser Meerschweinchen, dann von den Emulsionen tuberkulöser Organe ausgegangen bin. Es wurde defibriniertes Blut und Organemulsion in Mengen von etwa 2 ccm mit 0,6—1 ccm Tuberkulin gemischt und in etwa der Hälfte der Fälle der Mischung 1—3 ccm Komplement zugesetzt. Nach 4- bis 24 stündigem Aufenthalt im Brutschrank wurde die Mischung normalen Meerschweinchen subcutan injiziert.

Eine derartige Versuchsanordnung konnte ergeben, ob *in vitro* das Blut Tuberkulöser oder tuberkulöser Organbrei aus dem Tuberkulin giftige Abbauprodukte freizumachen imstande ist, oder anders ausgedrückt, ob die Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit an einen im Blute circulierenden Reaktionskörper gebunden ist, oder in Abhängigkeit von dem tuberkulösen Organ steht. Sie gab die Möglichkeit, gleichzeitig den Einfluss des Komplements zu studieren.

Es musste in Abweichung von den Anaphylaxieversuchen die subcutane Methode vor der intravenösen zur Anwendung kommen, da sowohl tuberkulöse Organemulsionen und ihre Filtrate (vgl. Dold), wie die hohen Tuberkulindosen, die bei den Versuchen verwandt wurden, intravenös auch für sich allein schwere Krankheitserscheinungen zur Auslösung bringen können.

Die intraperitoneale Injektion von Organbrei, wie sie Bail anwendet, wurde vermieden, da, wie bereits hervorgehoben, Joseph, und Neufeld und Dold schwere peritoneale Erscheinungen, selbst den Tod auf Injektion des Organbreis allein ohne Tuberkulin gesehen haben.

Neufeld und Dold sagen: „Der injizierte tuberkulöse Organbrei verursacht offenbar eine starke Reizung und Entzündung des Peritoneums. Alle im Anschluss an die Organinjektion eingegangenen Tiere zeigten bei der Sektion eine allgemeine Peritonitis mit fibrinös-eitriger Exsudation und Verklebungen der serösen Häute der Därme. Ob die Tiere an dieser Peritonitis zu Grunde gehen, oder ob es sich dabei um die Wirkung von spezifischen Tuberkulosegiften handelt, dürfte nicht leicht zu entscheiden sein.“

Es wurden zur Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit tuberkulöse Meerschweinchen benutzt, die in den Versuchen a) und f) 4 Wochen, in allen anderen Fällen 2—3 Monate nach einer experimentellen Tuberkulose-Infektion waren. Bei den in den Tabellen mit gleichen Buchstaben angegebenen Versuchen gelangte Blut und Organemulsion desselben

tuberkulösen Meerschweinchens zur Verwendung. Es wurden für die Erzeugung einer passiven Ueberempfindlichkeit Meerschweinchen von 250 bis 300 g Gewicht verwandt. Die Herstellung der Organemulsion erfolgte durch Verreibung tuberkulöser Organstücke im Mörser und Filtrieren der erhaltenen Masse durch sterile Gaze oder sterile Glaswolle.

Tabelle I.

Versuche zur Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit mit dem defibri-
nierten Blut tuberkulöser Meerschweinchen.

Meerschw. Nr.	Versuch	Subcutane Injektion von			Nach Aufent- halt im Brut- schrank	Resultat
		defibrin. Blut	+ Tuber- kulin	+ Komple- ment		
1	a	1,5 ccm	0,6 ccm	2,0 ccm	6 Stunden	Keine Krankheits- erscheinungen
2	a	1,5 "	0,6 "	—	6 "	do.
3	b	2,0 "	1,0 "	2,5 ccm	24 "	do.
4	b	2,0 "	1,0 "	—	24 "	do.
5	c	2,0 "	0,6 "	1,0 ccm	24 "	do.
6	d	2,0 "	1,0 "	1,0 "	7 "	Exitus nach 24 Stunden
7	d	2,0 "	1,0 "	1,0 "	7 "	Exitus nach 36 Stunden
8	e	2,0 "	0,6 "	1,5 "	4 "	do.
9	e	2,0 "	0,6 "	1,5 "	4 "	Vorübergehendes leichtes Kranksein
10	e	2,0 "	0,6 "	—	4 "	Keine Krankheits- erscheinungen
11	f	2,0 "	0,8 "	2,0 ccm	5 "	do.
12	f	2,0 "	0,8 "	—	5 "	do.
13	g	1,5 "	1,0 "	1,5 ccm	6 "	do.
14	g	1,5 "	1,0 "	—	6 "	do.
15	h	1,5 "	1,0 "	3,0 ccm	4 "	do.
16	h	1,5 "	1,0 "	—	4 "	do.

Bei insgesamt 16 Versuchen mit dem defibrierten Blut tuberkulöser Tiere blieben somit in 12 Fällen jegliche Krankheitserscheinungen aus; in einem Falle erholte sich das Tier nach leichtem Kranksein. In etwa 80 pCt. der Versuche war somit eine toxische Wirkung eines Blut-Tuberkulin- und Blut-Tuberkulin-Komplementgemisches nicht nachweisbar.

In drei Fällen erfolgte der Tod der Versuchstiere, einmal 24, zweimal 36 Stunden nach der Injektion. Es geschah dies in denjenigen beiden Versuchen (d und e), bei denen auch die Injektion von Organemulsion mit Tuberkulin schwere Krankheitserscheinungen oder den Tod der Versuchstiere auslöste. Der Tod erfolgte ohne charakteristische Erscheinungen. Die Sektion ergab, abgesehen von einer beginnenden Hautnekrose, seröser Durchtränkung und Auflockerung des umliegenden Gewebes entsprechend der Injektionsstelle keinen Befund. Die Todesfälle des Versuchs d, bei dem auch alle Organtiere zum Exitus gelangten, sind nur mit Vorbehalt verwertbar (vgl. unten).

Der negative Ausfall der weit überragenden Zahl der Versuche lässt nicht zu, bei den wenigen Todesfällen mit Sicherheit von einem Gelingen der Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit mittels des Blutes tuberkulöser Tiere zu sprechen.

Tabelle II.

Versuche zur Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit mit Emulsionen tuberkulöser Meerschweinchenorgane.

Meerschw. Nr.	Versuch	Subcutane Injektion von			Nach Aufent- halt im Brut- schrank	Resultat
		Organemulsion	+ Tuber- kulin	+ Komple- ment		
17	a	2,0 tbc. Milzemul- sion (Milz auf das Doppelte vergr. mit mässig zahl- reichen Tuberkeln durchsetzt)	0,6	2,0	6 Stunden	Keine Krankheits- erscheinungen
18	a	2,0 tbc. Milzemul- sion (wie 17)	0,6	—	6 "	do.
19	a	2,0 tbc. Drüsen- emulsion (Drüse geschwollen mit käsigen Einspren- gungen)	0,6	2,0	6 "	do.
20	a	2,0 tbc. Drüsen- emulsion (wie 19)	0,6	—	6 "	do.
21	b	2,0 tbc. Milzemuls. (Milz vergr. mit miliaren Tuberkeln u. einigen erbsen- grossen käsigen Herden)	1,0	2,5	24 "	Zweitägiges schweres Kranksein
22	b	2,0 tbc. Milzemuls. (wie 21)	1,0	—	24 "	Etwa zweitägiges schweres Kranksein
23	c	2,0 tbc. Milzemuls. (Milz stark vergr. mit unregelmässig begrenzten helleren Feldern und deut- lich sichtb. Tuberk.)	0,6	1,0	24 "	Keine Krankheits- erscheinungen
24	c	2,0 tbc. Lungenemuls. (Lungen v. zahlr. wie hyalin. Herden durchsetzt)	0,6	1,0	24 "	Anfangs keine Krank- heitserscheinungen, dann Bauchdecken- phlegmone, die zum Exitus führt.
25	d	2,0 tbc. Milzemuls. (Milz mässig vergr., von infarktartigen Herden durchsetzt)	1,0	1,0	7 "	Exitus innerhalb 24 Stunden
26	d	2,0 tbc. Milzemuls. (wie 25)	1,0	1,0	7 "	Exitus nach 36 Std.
27	d	2,0 tbc. Lungenemuls. (Lungen mit teils hyalinen, teils kä- sigen Herden)	1,0	1,0	7 "	Exitus nach 24 Std.
28	d	2,0 tbc. Lungenemuls. (wie 27)	1,0	1,0	7 "	do.
29	e	2,0 tbc. Milzemuls. (Milz vergr., mit zahlr. Tuberk. u. einigen infarkt- artigen Herden)	0,6	2,0	4 "	Exitus innerhalb 24 Stunden
30	e	2,0 tbc. Milzemuls. (wie 29)	0,6	2,0	4 "	Leichtes Kranksein. (Infektion!) Späterer Tod an einer Bauch- deckenphlegmone

Meerschw. Nr.	Versuch	Subcutane Injektion von			Nach Aufent- halt im Brut- schrank	Resultat
		Organemulsion	+ Tuber- kulin	+ Komple- ment		
31	e	2,0 tbc. Milzemuls. (wie 23 u. 30)	0,6	—	4 Stunden	Keine Krankheits- erscheinungen
32	f	2,0 tbc. Milzemuls. (Milz vergr. mit zahlr. Tuberkeln)	0,8	2,0	5 "	do.
33	f	2,0 tbc. Milzemuls. (wie 32)	0,8	—	5 "	do.
34	g	2,0 tbc. Milzemuls. (Milz vergr. mit zahlr. Tuberkeln u. einigen käsigen Herden)	1,0	2,0	6 "	do.
35	g	2,0 tbc. Milzemuls. (wie 34)	1,0	—	6 "	do.
36	h	2,0 tbc. Milzemuls. (Milz stark vergr. mit zahlreichen Tuberkeln)	1,0	3,0	4 "	do.
37	h	2,0 tbc. Milzemuls. (wie 36)	1,0	—	4 "	do.
38	i	2,0 tbc. Drüsen- emulsion (Stark ge- schwollene, gröss- tenteils verkäste Inguinaldrüse)	0,6	—	24 "	do.
39	i	2,0 tbc. Drüsen- emulsion (wie 38)	0,6	—	24 "	do.

Bei 23 Versuchen mit Organemulsionen tuberkulöser Tiere sind somit 5 Tiere zum Exitus gekommen; bei 2 weiteren bestanden schwere Krankheitserscheinungen (Apathie, Mangel der Fresslust, kurzes Liegenbleiben bei Umlegen auf die Seite), von denen sich die Tiere langsam erholten. Vier von den Meerschweinchen, bei denen der Exitus eintrat, entstammen ein und derselben Versuchsreihe, jenem Versuche d, bei dem auch die Blut-Tuberkulin-Komplementgemische zum Tode führten und somit alle Versuchstiere starben. Es ist hier die Möglichkeit gegeben, dass toxische Produkte aus den Organen oder Bakteriengifte zur Wirkung gelangten, und das Resultat dieser Versuchsreihe nur mit Einschränkung verwertbar.

Bei den 5 Tieren erfolgte der Tod, ohne dass charakteristische Erscheinungen vorangegangen wären. Niemals war ein Symptomenkomplex vorhanden, der mit einem anaphylaktischen in Vergleich gesetzt werden konnte. Die Sektion ergab bei den verstorbenen Tieren wiederum das gleiche Bild: Entsprechend der Injektionsstelle Haut missfarben oder beginnend nekrotisch, subcutanes Gewebe und Muskulatur serös durchtränkt, umliegende Muskulatur wie aufgelockert und auffallend hell; im übrigen keinen Organbefund. — Auch bei den Tieren mit Krankheitserscheinungen entwickelte sich entsprechend der Injektionsstelle eine Hautnekrose und fiel die starke seröse Durchtränkung der Umgebung auf.

Trotz des übereinstimmenden Befundes bei den zum Exitus gelangten oder schwer affizierten Tieren erscheinen mir auch diese Resultate im Sinne einer gelungenen Uebertragung der

Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit durch Organemulsionen nur mit Vorsicht verwertbar. Den positiven Resultaten, bei denen die Mehrzahl nur unter Vorbehalt zu verwenden ist, stehen 16 völlig negative Versuche gegenüber. Gerade in einer Versuchsanordnung, bei denen tuberkulöser Organbrei zur Anwendung gelangt, hat ein negativer Ausfall der grossen Masse der Versuche mehr Beweiskraft, als einzelne Todesfälle unter den Versuchstieren.

Ueber die Bedeutung des Komplements lässt sich bei einem derartigen Ausfall der Versuche nichts Wesentliches sagen.

Die hier mitgeteilten Versuche zur Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit betreffen nur eine Versuchsanordnung und erschöpfen nicht alle Möglichkeiten bei der Bemessung des Bluts, Organbreis, Tuberkulins und Komplements.

Sie haben bei der Verwendung von Blut tuberkulöser Meerschweinchen keinen rechten Beweis dafür erbringen können, dass der Ablauf der Tuberkulinreaktion dem einer anaphylaktischen Reaktion entspricht. Es ist nicht gelungen, im Blute Tuberkulöser mit einiger Regelmässigkeit einen Reaktionskörper nachzuweisen, der aus dem Tuberkulin giftige Abbauprodukte zu bilden vermag. — Die wesentliche Differenz zwischen den klinischen Erscheinungen der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit und dem anaphylaktischen Shock, die Unmöglichkeit, mit dem Tuberkulin tuberkulosefreie Tiere zu sensibilisieren, und eben das Misslingen der Versuche in dem Blute Tuberkulöser jenen Reaktionskörper nachzuweisen, geben nicht die Berechtigung, die Tuberkulinreaktion anaphylaktischen Reaktionen gleichzusetzen.

Weiter sind die wenigen positiven Resultate meiner Versuche bei der Verwendung tuberkulöser Organemulsionen nicht imstande, der Anschauung Bails eine weitere experimentelle Grundlage zu geben, dass sich bei dem Zusammentreffen von tuberkulösem Gewebe und Tuberkulin ein giftiges Agens bildet, das die Allgemeinreaktion auslöst. Bails Anschauung ist in folgenden Sätzen niedergelegt:

„Wo immer tuberkulöses Gewebe entwickelt ist, bildet sich das giftige Reaktionsprodukt, sobald das irgendwo injizierte Tuberkulin mit dem Kreislauf hingebracht wird. Ohne tuberkulöses Gewebe ist eine typische Reaktion nicht denkbar, weil nicht das Tuberkulin giftig ist, sondern nur einen Bestandteil des Giftes liefert. Es wäre aber auch möglich, dass dem Tuberkulin nicht einmal diese Rolle zukommt, dass es nicht so sehr zu einem integrierenden Bestandteil des Giftes wird, sondern nur den Anreiz zur Giftabscheidung aus dem Herde liefert.“

Aber bei allen lokalen Reaktionen, die nicht etwa von der Allgemeinreaktion grundsätzlich verschieden sind, insbesondere bei der cutanen und conjunctivalen Reaktion, tritt zu Tage, dass es nicht des Zusammentreffens mit dem tuberkulösen Organ zur Auslösung einer Reaktion bedarf; der Tuberkulöse besitzt nicht nur eine Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit seiner erkrankten Organe, sondern eine Ueberempfindlichkeit des gesamten Organismus. Dieses Verhalten der Tuberkulosekranken, die misslungenen

Versuche von Joseph, Kraus, Löwenstein und Volk, Weber, Neufeld und Dold und meine eigenen überwiegend negativen Resultate mit Organemulsionen tuberkulöser Meerschweinchen demonstrieren, dass auch diese Auffassung der Tuberkulinreaktion nur als eine unvollkommene anzusehen ist.

Literatur.

1. Aronsohn, Arch. f. Kinderheilk. 1913. Bd. 60/61.
 2. Bail, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 4.
 3. Derselbe, ebenda. Bd. 12.
 4. Baldwin, Journ. of med. research. 1910.
 5. Bauer, Münchener med. Wochenschr. 1909. Nr. 24.
 6. Derselbe, Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Bd. 13.
 7. Eitner und Störk, Wiener klin. Wochenschr. 1909. Nr. 23.
 8. Finzi, Compt. rend. soc. biol. 1910. 23.
 9. Fränkel, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 58.
 10. Friedemann, Münchener med. Wochenschr. 1907. Nr. 49.
 11. Helmholtz, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 3.
 12. Joseph, Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Bd. 16.
 13. Kiralyfi, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 71.
 14. Kraus, cit. nach Moro und Noda.
 15. Kraus, Löwenstein und Volk, Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 9.
 16. Meyer und Schmitz, Deutsche med. Wochenschr. 1912.
 17. Moro und Noda, Lubarsch-Ostertag. 1910. Bd. 14.
 18. Neufeld und Dold, Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 38.
 19. Onaka, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 5.
 20. Derselbe, ebenda. Bd. 7.
 21. Röpke, Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Bd. 18.
 22. Röpke und Busch, ebenda. Bd. 14.
 23. Sata, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 17.
 24. Starkloff, Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Bd. 16.
 25. Tadini, Pathologica. 1912. IV.
 26. Turan, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Refer. 1909.
 27. Valenti, Pathologica. 1912.
 28. Vallardi, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 7.
 29. Weber, Mitt. d. K. Inst. f. Landwirtschaft. Bromberg 1911.
 30. Yamanouchi, Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 47.
-