

Die Antigenanalyse der Tuberkuline.

Vergleichende Untersuchungen über die Entwicklung
positiver dynamischer Immunität bei der Behandlung
der Lungentuberkulose mit Tuberkulinen, Partial-
antigenen und Strahlen.

Von

Primarius Dr. Wilhelm Müller,

ehem. Assistenten am Tuberkuloseforschungsinstitut Hamburg.

Das Bedürfnis, den immunbiologischen Vorgängen bei Tuberkulose in erster Linie diejenige Seite abzulauschen, welche für die Therapie von Bedeutung ist, hat dazu geführt, eine Reihe von Erscheinungen, welche in der Immunitätswissenschaft der Tuberkulose die Vorstellungen des Arztes geleitet haben, unter ein einheitliches Prinzip zu stellen.

Es handelt sich um die statische und dynamische Immunität, ein Prinzip, das von der Erkenntnis ausgeht, dass das Wesen der Immunitätsvorgänge an sich schlechterdings bis heute nicht oder nur sehr mangelhaft zu analysieren ist, dass aber ihre Veränderungen in den Bereich der Erscheinung fallen und somit dem Gesetz der wissenschaftlichen Kausalität unterliegen. Mit Hilfe der dynamischen Immunität ist es gelungen, die verschiedenartigsten Heilmethoden der Tuberkulose vergleichend zu prüfen und in bezug auf ihre therapeutische Wertigkeit zu klassifizieren.

Das Schwergewicht der spezifischen Tuberkuloseforschung ruhte vor der Fixierung der statischen und dynamischen Immunität auf der Ergründung jener Erscheinungen, die vorwiegend das Wesen der statischen Immunität ausmachen, eines immunbiologischen Gleichgewichtszustandes, welcher eine Wechselfunktion zweier spezifischer Elemente darstellt und der anzeigt, dass mit der spezifischen Reaktivität der Allergie v. Pirquets die Tatsache der tuberkulösen Durchseuchung des Organismus festgestellt wird. Die Grösse der zueinander in Beziehung tretenden Faktoren wechselt von Fall zu Fall und ändert sich mit der Zeit. Ihr gegenseitiges Verhältnis, d. h. der immunbiologische Quotient der statischen Immunität

(Verhältnis der Antikörpermenge zur Antigenmenge) bestimmt Qualität und Intensität der spezifischen Reaktion, die am einfachsten in der experimentell gesetzten Hautreaktion durch Tuberkuline oder Partialantigene zum Ausdruck gelangt.

Die spezifische Tuberkuloseforschung hat sich mit der Erklärung des Zustandekommens der spezifischen Reaktivität die grösste Mühe gegeben und Begriffe, wie Überempfindlichkeit und Unempfindlichkeit geschaffen. Die Akten über die Interpretation dieser immunstatistischen Vorgänge im Organismus sind noch nicht abgeschlossen. Ich erinnere nur an die grosse Zahl der Theorien und Hypothesen, welche zur Erklärung der Tuberkulinwirkung herangezogen wurden, unter denen die Lysintheorie wohl die grösste Bedeutung gewonnen hat.

Nachdem durch die Gesetze der statischen Immunität die wichtige Tatsache der tuberkulösen Durchseuchung des Organismus festgestellt war, ging man daran, ihr Anwendungsgebiet auszudehnen und mit ihrer Hilfe aktive von inaktiver Tuberkulose zu unterscheiden, jedoch ohne dass es gelungen wäre, in jedem Falle diese Unterscheidung mit Erfolg zu machen.

Geradezu einen Fehler jedoch hat die spezifische Tuberkuloseforschung begangen, als sie auf dem Boden der statischen Immunität Untersuchungen über die Prognose der Tuberkulose anzustellen begann. Man glaubte häufig, aus dem Ausfall eines mehr oder weniger starken Intensitäts- und Konzentrationstiters der einmal angestellten statischen Immunitätsanalyse bindende Schlüsse auf den weiteren Krankheitsverlauf ziehen zu dürfen. Das ist natürlich gänzlich unmöglich, weil die statische Immunität bei den verschiedensten Formen und Stadien der Tuberkulose denselben Wert haben kann. Ausgenommen sind die schweren Erkrankungsfälle und der nicht angesteckte Organismus. Eine einmalige Immunitätsanalyse kann aus rein logischen Gründen niemals genaue Anhaltspunkte für die Dynamik der Immunität und damit Hand in Hand für den weiteren klinischen Verlauf der Krankheit geben.

Ich habe aus diesem Grunde die Notwendigkeit mehrfacher Wiederholungen von Reaktivitätsanalysen betont und den Schwerpunkt von der statischen auf die dynamische Immunität verlegt. Diese ist der Massstab für die Veränderungen der immunbiologischen Vorgänge und die einfachste und am leichtesten zu verstehende Tatsache der Immunität. Immunitätsschwankungen sind jederzeit messbar und der Kliniker kann sich die Gesetze dieser Immunitätsveränderungen auf rein empirischem Wege zurechtlegen.

Zur Vermeidung von Wiederholungen verweise ich an dieser Stelle auf meine Ausführungen über „Statische und dynamische Immunität¹⁾“ sowie über „Physiologie und Pathologie der Immunität bei Tuberkulose²⁾“, deren genaue Kenntnis für das Verständnis dieser Arbeit unentbehrlich ist.

¹⁾ Müller, Wilhelm, Untersuchungen über statische und dynamische Immunität bei Tuberkulose. Brauers Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Bd. 36. 1917.

²⁾ Derselbe, Physiologie und Pathologie der Immunität bei Tuberkulose. Brauers Beitr. z. Klin. d. Tuberk. 1918. Bd. 38. H. 3 u. 4.

In jenen Untersuchungen handelt es sich um die Verwertung der positiven dynamischen Immunität für das immunbiologische Korrelat und die Prognose des Leidens, während sie hier zum erstenmal als immunbiologischer Wertmesser der wichtigsten Tuberkuloseheilmittel auftritt.

Es hat sich in der Tat herausgestellt, dass positive dynamische Immunität die beste Methode ist, um zu prüfen, welche Tuberkulosemittel auf die spezifischen Abwehrvorgänge des Organismus von günstigem Einfluss sind. Mit ihr wurde zum erstenmal festgestellt, dass die moderne Strahlentherapie wie kein anderes Heilmittel die ureigentliche spezifische Tuberkuloseimmunität zu heben imstande ist. Die bei Tuberkulose bekannten therapeutischen Strahlen sind demnach nicht mehr unter die nichtspezifischen, sondern unter die spezifischen Tuberkuloseheilmittel zu rechnen. Durch das Prinzip der positiven dynamischen Immunität sind wir ferner dazu gelangt, in Analogie zu dem Gesetze der spezifischen Sinnesenergie, das Gesetz von der spezifischen Immunitätsenergie aufzustellen. Wir verstehen darunter die gleichartige spezifische Reaktionsweise des Körpers auf die verschiedenartigsten therapeutischen Reize.

Lange nicht alle Reize vermögen den Apparat der spezifischen Abwehr zu beeinflussen, diejenigen jedoch, die es können, werden stets in gleicher Weise beantwortet, sei es nach der positiven, sei es nach der negativen Seite.

Auf Grund dieser Auseinandersetzungen werden wir im folgenden die wichtigsten Tuberkuline auf ihren Antigengehalt analysieren und im Anschluss daran vergleichende Untersuchungen über die Entwicklung positiver dynamischer Immunität bei der Therapie mit Partialantigenen und Strahlen anstellen.

Diese drei spezifischen Heilfaktoren wetteifern heute miteinander in der spezifischen Beeinflussung der Tuberkulose und es lohnt der Mühe, einmal genau festzustellen, dass sie alle dem Gesetz der spezifischen Immunitätsenergie folgen und zu einer mehr oder weniger starken, aber konstanten Entwicklung positiver dynamischer Immunität führen.

Das analytische Prinzip unserer Methode ist klar vorgezeichnet. Nach den Grundgesetzen der Partialreaktivität beim tuberkulösen Menschen¹⁾, sind die als Partialantigene definierten Bestandteile des Tuberkelbazillus am besten dazu geeignet, ein deutliches Bild von der Immunität des Organismus zu entwerfen. Sie sind ein vortreffliches Werkzeug zur Analyse der statischen und dynamischen Immunität und wurden deshalb auch in der vorliegenden Arbeit zu einer neuen antigenmässigen Charakterisierung der Tuberkuline herangezogen.

Wie Deycke und Much feststellten, lassen sich die Tuberkelbazillen in vier wichtige Bestandteile zerlegen, denen die Fähigkeit zukommt, eine selbständige spezifische Teilreaktion im Organismus auszulösen. Die beiden Autoren, insbesondere Much sind der An-

¹⁾ Müller, Wilhelm, Die Grundgesetze der Partialreaktivität beim tuberkulösen Menschen. Zürich 1918. Albert Müllers Verlag.

sicht, dass durch die Aufschliessung des Tuberkelbazillus und durch die Reindarstellung seiner Partialantigene die Grundlagen für eine vorteilhaftere Entwicklung der Teilreaktivität und der Immunisierung gegen das Tuberkulosevirus gegeben sei, als wenn diese Partialantigene unaufgeschlossen, gleichsam zur Synthese vereint, in Form der heutigen Tuberkulinpräparate dargeboten werden. Durch die isolierte Darreichung der Partialantigene soll nach der Ansicht Muchs dem Organismus die Arbeit der Aufschliessung erspart werden, eine Arbeit, die ihm angesichts seiner Erkrankung sehr schwer fällt und die er sehr häufig nicht mehr zu leisten imstande sein soll.

Aus diesem Grunde sind die Tuberkuline in den Augen dieser Forscher für die spezifischen Heilbestrebungen unvorteilhafte Präparate und ihre immunisatorische Wirkung auf die unbeständige Basis des Zufalles gestellt: Ist das betreffende Tuberkulin einmal zufälligerweise so zusammengesetzt, dass seine Partialantigene entsprechend gruppiert, auf den Leib des kranken Organismus zugeschnitten sind und zu seinen immunbiologischen Bedürfnissen passen, wie der Schlüssel zum richtigen Schloss, dann ist er ausnahmsweise imstande, die Immunkräfte des Körpers zu heben und positive dynamische Immunität zu erzeugen.

Abgesehen davon, dass man bei der Tuberkulintherapie nicht wie bei der Partialantigen-therapie weiss, welche Partialantikörper vorhanden sind und welche fehlen, und dass man unter Umständen gerade die verkehrten Partialantigene einspritzt, soll dort auch die Durchkreuzung der Immunität bzw. die Dekompensierung der Antigenwirkung durch die ungünstige Beeinflussung der weniger toxischen durch die stärker toxisch wirkenden Antigene eine für die Therapie schädliche Rolle spielen. So argumentiert Much.

In den nachfolgenden Untersuchungen soll nun die Frage, ob die einzelnen Partialantigene in den Tuberkulinen in therapeutisch resorbierbarer Form enthalten sind, oder nicht, auf Grund eines beweiskräftigen Materials beantwortet werden. Es handelt sich um die Antigenanalyse der Tuberkuline. Die Antigene der Tuberkuline werden zwar nicht direkt als solche untersucht, sondern die durch sie zur Auslösung gebrachten Teilantikörper im Organismus. Diese sind ja das vitale Äquivalent der entsprechenden Teilantigene.

Der Massstab für die Beurteilung des Antigengehaltes der Tuberkuline ist demnach auch hier die Dynamik der spezifischen Teilreaktivität des Organismus. Das Tuberkulin, das auf den Gehalt bzw. auf die therapeutische Verwendbarkeit seiner verschiedenen Partialantigene geprüft werden soll, wird während kürzerer oder längerer Zeit den Tuberkulösen eingespritzt. Vor, während und nach der Tuberkulinbehandlung werden erschöpfende Analysen der Partialreaktivität vorgenommen. Die Steigerung derselben, d. h. die positive dynamische Partialreaktivität ist das Kriterium für die Entwicklung der Partialantikörper.

Ein Tuberkulin, das beispielsweise vorwiegend Albuminantigene enthält, muss in erster Linie die Albuminreaktivität heben, wenn es dieselben in leicht resorbierbarer Form enthält; umgekehrt darf aus der Steigerung der Albuminreaktivität auf die

Anwesenheit leicht resorbierbarer Albuminantigene in dem betreffenden Tuberkulin geschlossen werden. Dasselbe gilt natürlich auch *ceteris paribus* für die Fettsäurelipoid- und Nastinantigene. Auf alle diese Bestimmungen finden die Gesetze Anwendung, die ich in den „Klinisch-biologischen Methoden zur Bestimmung des Antigengehaltes der Tuberkuline¹⁾“ des näheren entwickelt habe. Es handelt sich in erster Linie um die beiden Methoden, die für die Antigenanalyse der Tuberkuline am Krankenbett in Betracht kommen, die Methode der Therapie und die Methode des Reaktionsdifferenzverfahrens oder die Schnellmethode.

Die Methode der Therapie arbeitet mit grösseren Tuberkulinmengen während längerer Zeit, die Schnellmethode jedoch mit kleineren Dosen und sozusagen von einem Tag auf den anderen.

Wie aus einer vergleichenden Betrachtung der Ergebnisse beider Methoden zu ersehen ist, gehen die Veränderungen der Teilreaktivität bei beiden Methoden nicht immer parallel. Die Gründe hierfür sind plausibel:

Erstens wurden nicht in jedem Falle bei ein und demselben Individuum beide Methoden angewendet.

Zweitens sind die Tuberkulindosen, die bei der Schnellmethode zur Anwendung kommen, zur Vermeidung von Tuberkulinschädigungen verhältnismässig gering, und zu schwach, um in jedem Falle eine sichtbare Steigerung der betreffenden Partialreaktivität zu bewirken, wo sie mit der Methode der Therapie mit Leichtigkeit zu erzielen ist.

Drittens haben wir bei der Methode der Therapie mit der Dekompensierung der Antigenwirkung zu rechnen, die bisweilen Verschiebungen in der Entwicklung der dynamischen Partialreaktivität bewirkt.

Viertens hat der Organismus bei der Methode der Therapie besser Zeit, Antikörper zu entwickeln, als bei der Schnellmethode.

Die beiden Methoden sollen sich demnach, wie bereits an anderem Orte gesagt wurde, nicht ersetzen oder vertreten, sondern ergänzen.

Was die Technik der Analysen anbelangt, wurden die Kontrollen immer von ein und demselben Beobachter vorgenommen und als Massstab die jeweilige maximale Partialreaktivität zum Vergleich herangezogen. Zur Anwendung kamen folgende Konzentrationen:

M.Tb.A. 1:1 Mill. — 1:100000 Mill.

M.Tb.F. 1:10000 — 1:100 Mill.

M.Tb.N. 1:10000 — 1:10 Mill.

Bei Bestrahlungen sowie bei der kombinierten Therapie mit Strahlen und Partialantigenen mussten noch höhere Verdünnungen appliziert werden, weil dort eine ungemein starke Partialreaktivität beobachtet wurde (für A beispielsweise bis zu 1:10 Billionen).

Bei der Methode der Therapie wurde ausser dem betreffenden Tuberkulin natürlich kein anderes spezifisches Heilverfahren angewendet; insbesondere von Bestrahlungen abgesehen, um den Effekt

¹⁾ Die klinisch-biologischen Methoden zur Bestimmung des Antigengehaltes der Tuberkuline. Brauers Beitr. z. Klin. d. Tuberk. 1918. Bd. 38. H 3 u. 4.

der betreffenden Heilmethode möglichst rein zu erhalten. Überhaupt wurden alle Vorsichtsmassregeln, die bei der Besprechung beider Methoden empfohlen wurden, peinlich genau erfüllt. Wo mehrere Analysen, beispielsweise drei oder vier gemacht wurden, wurde nur immer die erste und letzte Analyse, d. h. diejenige vor der Behandlung und diejenige nach Abschluss derselben verwertet. Die tabellarische Zusammenstellung berücksichtigt den Konzentrations- und Intensitätstiters. Der in der Literatur häufig angeführte Mittelwert der Partialreaktivität wird gänzlich ignoriert, weil ein solcher in Tat und Wahrheit nicht existiert, er ist ein Phantom, das beim Kliniker nur Verwirrung schafft und nicht die geringste theoretische und praktische Bedeutung hat. Die Zahlen in der Tabelle beziehen sich also auf die Summe der positiven Reaktionen. Der Extensitätstiter kann aus technischen Gründen nicht zur Darstellung gelangen. Aus demselben Grund muss auch auf die Reproduktion der empirischen Analysen, wie man sie am Krankenbett direkt wahrnimmt, verzichtet werden.

In dem Bestreben, ein vergleichendes Mass für die Teilantigenkraft der einzelnen Tuberkuline zu schaffen, wurde für jedes Tuberkulin das Verhältnis der Teilreaktivität zwischen End- und Anfangsanalyse, d. h. die durchschnittliche Steigerung des Konzentrationstiters bestimmt.

Die tabellarische Zusammenstellung der verschiedenen Werte der positiven dynamischen Immunität bei den spezifischen Heilmethoden der Lungentuberkulose hat ergeben, dass zwischen Partialantigenen, Tuberkulinen und den angeführten Strahlengattungen kein wesentlicher Unterschied in bezug auf die Steigerung der Partialreaktivität besteht. Im allgemeinen kann gesagt werden, dass die Methode der Therapie, wie dies ja auch begreiflich ist, grössere Werte erzeugt, als die nur mit kleinen Dosen arbeitende Schnellmethode. Immerhin ergeben sich beachtenswerte Unterschiede.

Innerhalb der Gruppe der Partialantigene vermag das Partialantigengemisch M.Tb.R., wie ich dies anderwärts bereits gezeigt habe, die Fettsäurelipoid- und Nastinreaktivität ungleich besser zu steigern, als dies die isolierten Partialantigene M.Tb.F. und M.Tb.N. vermögen.

Unter den Tuberkulinen vermag das Neu-Tuberkulin Koch T.R., die Gesamtpartialreaktivität am besten zu steigern. Auch die Immunkörper Spengler fördern die Gesamtpartialreaktivität in vorteilhafter Weise. Beim Alttuberkulin Koch und beim Tuberkulomuzin beobachten wir eine geringe Abnahme der Albuminreaktivität, beim albumosefreien Tuberkulin eine Abnahme der Nastinreaktivität.

Die höchsten Werte der positiven dynamischen Immunität ergeben sich für die Strahlentherapie¹⁾ und für Kombinationen von Strahlentherapie und Tuberkulin- oder Partialantigentherapie.

¹⁾ Ausführliche Untersuchungen über die Beeinflussung der Partialreaktivität durch heliotherapeutische Massnahmen bei Tuberkulose sind im Gange.

Tabelle der positiven dynamischen Immunität bei den

	Therapie (Tuberkulin, Strahlen- therapie, kombinierte Therapie)	Methode der Therapie und Schnell- Methode	Anzahl der Fälle: 568	Albuminreaktivität				
				Konzentrationstiter			Steigerung des Intensitäts- titers	
				Vor	Nach	Absol- ute		
				der Behandlung		Steige- rung		
Partialantigene	M.Tb.R.	Therapie	99	232	420	188	1,81	++
		Schnell-	17	68	76	8	0,47	+
	M.Tb.A.	Therapie	7	28	24	— 4	—	+
		Schnell-	19	75	81	6	0,32	+
	M.Tb.F. + M.Tb.N.	Therapie	86	247	321	74	0,86	(+)
		Schnell-	10	36	36	—	—	0
	M.Tb.R. nach M.Tb.F. und N.	Therapie	27	79	106	27	1	++
Tuberkuline	Alt-Tuberkulin Koch (A.T.)	Therapie	36	125	99	— 26	— 0,72	+
		Schnell-	11	36	40	4	0,36	+
	Neutuberkulin Koch Tuberkelbazillen-Rück- stand (T.R.)	Therapie	22	49	102	53	2,41	++
		Schnell-	10	42	42	—	—	0
	Neutuberkulin Koch Bazillenemulsion (B.E.)	Therapie	19	39	76	37	1,95	+
		Schnell-	11	53	60	7	0,63	+
	Tuberkulin Rosenbach	Therapie	11	20	26	6	0,56	0
		Schnell-	20	55	61	6	0,3	+
	Albumosefreies Tuber- kulin	Therapie	18	48	65	17	0,94	+
		Schnell-	10	43	43	—	—	0
	Tuberkulomuzin Wele- minsky	Therapie	10	28	15	— 13	— 1,3	0
		Schnell-	12	39	40	1	0,08	0
I.K.	Immunkörper Spengler (I.K.)	Therapie	18	38	76	38	2,11	+(+)
		Schnell-	7	23	23	—	—	0
Strahlen- therapie	Röntgenbestrahlung	Therapie	18	45	71	26	1,44	++
	Bestrahlung m. künst- licher Höhensonne	Therapie	16	35	57	22	1,38	++
Kombin. Therapie	Röntgenbestrahlung + Partigen M.Tb.R.	Therapie	29	67	121	54	1,86	++
	Röntgenbestrahlung + Partigen M.Tb.A.	Therapie	9	22	44	22	2,44	+
	Höhensonne + Partigen M.Tb.R.	Therapie	8	14	34	20	2,5	+
	Höhensonne + Partigen M.Tb.A.	Therapie	8	21	38	17	2,12	+

spezifischen Heilmethoden der Tuberkulose.

Fettsäurelipoidreaktivität					Nastinreaktivität				
Konzentrationstiter				Steigerung des Intensitätstiters	Konzentrationstiter				Steigerung des Intensitätstiters
Vor	Nach	Absolute Steige- rung	Durch- schnitt- liche Steige- rung		Vor	Nach	Absolute Steige- rung	Durch- schnitt- liche Steige- rung	
der Behandlung					der Behandlung				
113	323	210	2,12	++	87	181	94	0,95	+
45	45	—	—	0	12	14	2	0,12	0
24	25	1	0,14	+	15	24	9	1,29	+
56	56	—	—	0	36	36	—	—	0
31	104	73	0,85	(+)	11	59	48	0,56	(+)
29	29	—	—	0	16	16	—	—	0
13	94	81	3	++	5	63	58	2,14	+
53	65	12	0,33	(+)	34	35	1	0,02	0
15	19	4	0,37	0	16	20	4	0,37	(+)
12	86	74	3,36	+(+)	10	48	38	1,73	+(+)
30	30	—	—	0	20	20	—	—	0
16	63	47	2,47	+	7	28	21	1,1	+
31	30	—1	—0,09	+	25	27	2	0,18	(+)
27	39	12	1,09	0	30	28	—2	—0,18	(+)
35	62	27	1,35	+	39	54	15	0,75	+
34	79	45	2,5	+	24	44	20	1,11	(+)
17	18	1	0,1	0	17	17	—	—	0
15	27	12	1,2	(+)	17	23	6	0,6	(+)
17	17	—	—	0	10	10	—	—	0
17	59	42	2,33	+(+)	7	37	30	1,67	+(+)
12	12	—	—	0	12	12	—	—	0
25	55	30	1,66	++	16	34	18	1	+
18	47	29	1,81	++	13	18	5	0,31	+
36	120	84	2,89	++	29	78	49	1,71	+
12	36	24	2,66	++	7	18	11	1,22	(+)
7	33	26	3,25	+	7	25	18	2,25	+
11	37	26	3,35	+	6	24	18	2,25	(+)