

# Gibt es eine Ausheilung der Tuberkulose? Bleibt danach Tuberkulinempfindlichkeit und Immunität zurück?

(Die Anergie als Antwort.)

Von

Dr. C. Kraemer, Stuttgart.

(Eingegangen am 29. 7. 1921.)

Wie mancherlei Proben zeigen werden, herrschen gerade über die biologischen Vorgänge um die Heilung der Tuberkulose noch sehr verschiedenerlei Ansichten, oder man stößt allenthalben auf Unklarheiten der Ausdrucksweise, die sich wechselseitig in schlimmer Weise beeinflussen und den Blick für die Wirklichkeit ewig umschleiern.

Ich machte es mir daher zur Aufgabe die in der Überschrift gestellten, eng miteinander verflochtenen Fragen einmal eingehender zu behandeln und mit ihrer möglichst unzweideutigen Beantwortung einen Beitrag zu liefern zur Gewinnung einheitlicher Begriffe auf diesem Gebiet, sowie zum Gebrauch einer klaren, allgemeinverständlichen, und auch wahrheitsgetreuen Sprache.

Weiß man doch oft nicht, was ein Autor sagen will. Z. B. die stattgehabte „Berührung“, „Bekanntheit“ mit Tuberkelbazillen, der „durch die Infektion umgestimmte Organismus“, oder daß der Körper einmal „eine tuberkulöse Infektion erlitten“, „durchgemacht“, daß er „im Kampf mit Tuberkelbazillen gestanden“, die Tuberkulose „glücklich überwunden“ habe und dergl. — was soll das heißen? Man wird nie klug daraus, ob nun histologische Tuberkulose oder nur Tuberkelbazillen noch vorhanden oder vorhanden gewesen sein sollen, kurz ob der betreffende Körper geheilt oder fortdauernd tuberkulös sei? Und das ist hier durchweg von der größten Wichtigkeit. — So geht es weiter. Es scheint fast, daß man sich gerne so „unklar“ (s. unten) ausdrückt, mangels genügend sicherer Anschauungen über diese oder jene Vorgänge. Daß aber für solche Unverbindlichkeiten kein Zwang vorliegt, daß vielmehr genügend tatsächliche Unterlagen vorhanden sind, die, wenn gekannt und richtig gewürdigt, es wohl gestatten, sich eindeutig auszudrücken — das auseinanderzusetzen und die betreffenden Unterlagen in Erinnerung zu bringen ist der Hauptzweck vorliegender Ausführungen.

Hamburger wünscht (bei Gelegenheit der Richtigstellung eines Irrtums von anderer Seite) „daß die auf dem Tuberkulosegebiet endlich einmal zweifel-

los festgestellten Tatsachen sich auch möglichst allgemeine Verbreitung<sup>1)</sup> verschaffen“. So möchte ich auch, daß in dieser Abhandlung nicht etwa meine eigene Ansicht als vielmehr die zwingende Logik der Tatsachen zur Geltung komme. Möchten diese widerlegt, entsprechend richtig gestellt oder in breiterem Maße nachgeprüft werden, oder möchte man endlich aufhören an Anschauungen festzuhalten, die sich mit dem objektiven Tatbestande, so wie er sich jetzt gibt, nicht ertragen. Einem gedeihlichen Fortschritt der Tuberkuloseforschung würde das sicher zum Vorteile gereichen.

Ich beginne zunächst mit der Frage nach der Tuberkulinempfindlichkeit, weil sie, wie wir sehen werden, sich gleichsam zur Alleinherrscherin aufwirft, die die anderen Fragen zugleich verlangt und beantwortet und so den Gang der Handlung bestimmt; und weil sie mir selbst auch die Führerin in meiner Lehrzeit war.

Schon in meiner „Studie über die Heilung und Ausrottung der Tuberkulose“<sup>2)</sup>, eingehender und zusammenfassender später in meinem Buche über die spezifische Behandlung der Tuberkulose<sup>3)</sup> und auch sonst noch bei verschiedenen anderen Gelegenheiten, habe ich mich bestimmt dahin ausgesprochen, daß eine ausgeheilte Tuberkulose auf Tuberkulin in keiner Weise mehr reagiere.

Zu dieser Annahme drängten mich meine Erfahrungen an tuberkulösen Patienten, die diagnostisch oder therapeutisch mit Tuberkulin (vorzüglich mit Alttuberkulin, von dem hier allein die Rede sein soll) injiziert wurden. Und ich stelle laut fortlaufender Beschäftigung mit dem Gegenstand und der einschlägigen Literatur heute fest, daß mir seither nichts Stichhaltiges bekannt geworden ist, was dagegen anzuführen wäre; daß vielmehr zahlreiche Beobachtungen an Mensch und Tier mittelbar oder unmittelbar in gleichem Sinne sprechen.

Trotzdem stößt man in der Literatur immer wieder auf Äußerungen folgender Art (wobei ich die Antikörper gleich mit dazu nehme):

„Eine positive Stichreaktion beweist ebensowenig wie eine positive Allgemeinreaktion, daß ein tuberkulöser Herd im Körper besteht, sondern zeigt nur an, daß der Körper einmal eine tuberkulöse Infektion erlitten hat“ (1). „So daß fast jeder Erwachsene (in Europa), wenn auch keine Bazillen, so doch Reaktionsstoffe gegen diese Krankheit enthält“ (2). „Ferner ist es jetzt wohl die allgemein gültige Anschauung, daß die positive Lokalreaktion nur in dem durch eine tuberkulöse Infektion umgestimmten Körper auftritt und dann nicht wieder verschwindet. Der Pirquet geht zwar öfter wieder zurück und wird negativ, nicht aber die feinere Intrakutan-<sup>4)</sup> und Stichreaktion, die für das ganze Leben positiv bleibt“ (3). „Klinisch ist die Mehrzahl dieser spontan geheilten Tuberkulosen durch den positiven Ausfall der Pirquetschen Tuberkulinprüfung zu

<sup>1)</sup> Das gesperrt Hervorgehobene hier und an anderen Stellen ohne Rücksicht auf das Original.

<sup>2)</sup> Württemb. med. Korrespbl. 1906.

<sup>3)</sup> F. Enke, Stuttgart 1914, worauf ich auch wegen mancher Einzelheiten, die hier nicht näher begründet werden konnten, verweise.

<sup>4)</sup> Bei Meerschweinchen hat Selter selbst die Intrakutanprobe mit Ausheilung der Tuberkulose wieder negativ werden sehen (s. unten).

erkennen“ (4). „Der hohe Prozentsatz positiver Pirquet-Reaktionen bei Erwachsenen kann nur durch die positive Reaktion aller ausgeheilten Fälle erklärt werden“ (Löwenstein, s. unten). Ähnlich Oberndorfer, worauf ich später, in anderem Zusammenhang, zurückkomme. „In unseren Breiten sind einzig die Säuglinge sicher tuberkuloseantikörperfrei“ usw.

Hinzugefügt sei gleich, daß derartige Äußerungen offenbar stets wie eine selbstverständliche Sache abgegeben werden; von einer Begründung verlautet wenigstens nirgends etwas, ebensowenig von einer Widerlegung entgegenstehender Ansichten. Ein sachlicher Gegenbeweis gegen meine oben gegebene Behauptung ist darin also nirgends zu erblicken.

Wie erklärt sich nun dieser Widerspruch zwischen Wort und Wirklichkeit? Ist vielleicht nur eine ungenaue Ausdrucksweise, insbesondere eine verschiedene Auffassung des Begriffs „Heilung“ daran schuld?

In der Tat gewinnt man oft einen solchen Eindruck. So spricht z. B. Curschmann (s. oben) weiter von „harmlosen, ausgeheilten oder doch inaktiven Herden in Drüsen, Lungenspitzen u. a.“. Much (s. oben) sagt bezüglich der kindlichen Bronchialdrüsentuberkulose, es handle sich „meist nur um eine ruhende oder lauernde, nicht um eine geheilte Tuberkulose“. Kämmerer (s. oben) faßt fortwährend „Nichttuberkulöse, Unsichere, latente Tuberkulöse und Leichtkranke“ (mit positiver Reaktion) zusammen. Gerwiener sagt, daß das Fieber bei der Tuberkulinreaktion „vor allem auch bei abgeheilten Tuberkulosen nur in den seltensten Fällen fehle“ und spricht weiter von abgeheiltem latenten Herd (6) usw. — Oder die einzelnen Arbeiten enthalten sich selbst widersprechende Unstimmigkeiten: So die Richtlinien des Preussischen Kriegsministeriums von 1917, wo zuerst ganz bestimmt gesagt wird, daß der Nachweis der Tuberkulose sichergestellt werden könne durch den positiven Ausfall der Tuberkulinprobe — und einige Zeilen nachher, daß auch Individuen, deren tuberkulöse Infektion völlig ausgeheilt sei, noch einen positiven Ausfall der Tuberkulinproben darbieten können; ebenso bei der Kutanprobe, daß ihr positiver Ausfall nicht bloß bei aktiver, sondern auch bei inaktiver und völlig ausgeheilter Tuberkulose vorkomme. So ferner die Dissertation von Volkmar (unter Moro, Heidelberg 1918), wo zuerst steht, die negative Tuberkulinreaktion beweise in jedem Lebensalter, „daß der betreffende Mensch mit dem Tuberkelbazillus überhaupt noch nicht in wirksamem Reaktionskontakt gestanden hat, oder daß ein einmal erfolgter Infekt bereits vollständig und restlos abgeheilt ist“ — daneben aber: „die positive Reaktion zeigt fast ausnahmslos amfesten, sehr häufig aber auch latente und ausgeheilte Tuberkuloseherde an“. Fast am auffälligsten endlich der Aufsatz Hamburgers (7) „Zur Pharmakologie des Tuberkulins“ dessen Leitsatz 2 lautet: „Jede positive Tuberkulinreaktion, gleichgültig welche, beweist die Anwesenheit eines tuberkulösen Herdes im Körper des betreffenden Individuums“ — dagegen Leitsatz 3: „Trotz Heilung der Tuberkulose bleibt die Tuberkulinempfindlichkeit zeitlebens bestehen“.

Da nun Hamburger (8) an anderer Stelle noch weiter sagt: „Es ist ungerechtfertigt anzunehmen, daß bei Ausheilung der Tuberkulose die Tuberkulinallergie verschwindet; denn es ist von mir schon vor Jahren nachgewiesen worden, daß die Tuberkulinempfindlichkeit nach Tuberkuloseheilung nicht verschwindet, sondern zeitlebens bestehen bleibt“, so bat ich ihn um Aufklärung

des Widerspruches, den ich darin erblickte, daß das eine Mal die Tuberkulinreaktion nur beim Vorhandensein eines tuberkulösen Herdes vorkommen, das andere Mal auch nach seiner Heilung, sogar zeitlebens, weiterbestehen solle. Hamburger war darauf so liebenswürdig mir, mit der Erlaubnis freien Gebrauch davon machen zu dürfen, folgendes mitzuteilen: „Ich glaube der Widerspruch in meinen Leitsätzen erklärt sich ohne weiteres: Ich verstehe unter Ausheilung die klinische, Sie die biologisch-anatomische. Ich meine letztere kommt eigentlich nicht vor (s. Naegelis 97% positive Befunde). Ich bin — und da war ich entschieden unklar — nun der Meinung, daß, wenn tatsächlich eine völlige biologisch-anatomische Ausheilung erfolgt, auch die Reaktionsfähigkeit verschwindet<sup>1)</sup>. Ich habe schon vor Jahren darauf hingewiesen, daß die Allergie zeitlebens bestehen bleibt (an vielen Stellen), bewiesen habe ich es nicht. Freilich geht es aus logischer Verwertung von Naegelis und meinen Zahlen hervor“.

Wir werden sehen, daß aus Hamburgers eigenen Untersuchungen manches anzuführen ist, was sich schlechterdings nicht verträgt mit seiner oben wiedergegebenen Behauptung, die mir deshalb um so verwunderlicher und aufklärungsbedürftiger erschien. Nun dürfte das Rätsel gelöst sein: Nach Hamburgers freimütigem Geständnis fehlt auch von seiner Seite nicht nur jeglicher Beweis für das alleinige Fortbestehen der Tuberkulinempfindlichkeit, er ist vielmehr vollkommen mit mir einig darüber, daß sie mit der Tuberkuloseheilung verschwindet<sup>2)</sup>.

Ich sprach vorher die Vermutung aus, daß man sich vielleicht über den Begriff „Heilung“ der Tuberkulose nicht klar sei. Hamburger glaubt, wie er selbst sagt, nicht an sie. Auch Selter (9) hat sich kürzlich dagegen geäußert mit den Worten: die Tuberkelbazillen „werden in ein latentes Dasein hineingezwungen“, und nachher: „Da es wahrscheinlich zur vollen Ausheilung einer tuberkulösen Infektion im pathologisch-anatomischen Sinne beim Menschen überhaupt nicht kommt.“ Wie viel von den oben wiedergegebenen Literaturangaben für und wider die Heilung zu verwerten sind, ist oft zweifelhaft und muß dem betreffenden Autoren zur Entscheidung überlassen bleiben, deren Namen ich teils deshalb genannt habe, teils um hier und später zu zeigen, wie leider auch so viele Hochschullehrer zu Zweifeln an der Richtigkeit ihrer Anschauungen Anlaß geben. —

Der — ausgesprochene oder oft zu vermutende — Zweifel an der Möglichkeit einer völligen Ausheilung der Tuberkulose verlangt, daß wir uns ein-

<sup>1)</sup> Biologische Heilung und Verschwinden der Reaktionsfähigkeit ist eigentlich eine Tautologie, wie sich aus den weiteren Ausführungen ergeben dürfte.

<sup>2)</sup> Dieser Standpunkt Hamburgers muß um so mehr hervorgerufen werden, als andere, nicht kritisch genug, sich schon irreführen ließen. So Löwenstein (Vorlesungen über Tuberkulose, Jena, H. Fischer 1920. S. 265), wenn er Hamburger als Gewährsmann anführt, der „mit Nachdruck die Anschauung vertritt, daß die Tuberkulinreaktion auch nach Ausheilung positiv bleibt“. Desgleichen Schröder (Zeitschr. f. Tuberkul. 34, H. 2. 108), wenn er sagt: „Hamburger hat dagegen nachgewiesen, daß bei Ausheilung der Tuberkulose die Allergie nie verschwindet“. Auch Güterbock (Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 48, 1. 13) glaubt seine — richtige — Ansicht, „daß gleichzeitig mit dem endgültigen Verschwinden der Tuberkelbazillen auch die Allergie aufhört“, gegen Hamburger verteidigen zu müssen.

gehender und vor allem anderen damit beschäftigen. Wäre es doch zwecklos zu fragen, was hinterdrein geschähe, wenn dieses Ereignis niemals oder nur ausnahmsweise einträte. Auch die Bitte, des besseren gegenseitigen Verständnisses halber lieber von latenter oder inaktiver Tuberkulose zu sprechen, wenn man nicht an eigentliche Ausheilung denkt, hätte dann wenig praktischen Wert mehr. So mußte ich die Frage nach dem Ausheilen der Tuberkulose besonders stellen und ihr hier den ersten Platz einräumen.

Der Eigenart der Tuberkulose entsprechend ist es zuvor erst nötig Klarheit darüber zu schaffen, was unter ihrer Heilung verstanden werden soll?

Forderte man allgemein als erste, eigentlich selbstverständlicste, Vorbedingung dazu die Vernichtung der Tuberkelbazillen, dann bedürfte es dieser Vorfrage nicht. Denn die bakteriologische zieht alsbald die anatomische (bezüglich des tuberkulösen Gewebes) und, wie hier gerade erwiesen werden soll, auch die biologische Heilung nach sich.

Die Tuberkulose bereitet aber dieser einfachen Rechnung dadurch Schwierigkeiten, daß ihre Erreger selbst in anatomisch weitgehendst verheilten Herden, nämlich in den Verkalkungen des öfteren noch virulent erhalten werden können. Man dürfte also doch auch von einer anatomischen ohne bakteriologische Heilung sprechen. Dies ist indeß kein grundsätzlicher Einwand gegen die Heilungsmöglichkeit überhaupt, denn es liegt hier nur ein besonderer Fall vor, eine andere Methode die Tuberkelbazillen für den Körper unschädlich zu machen (wobei die anatomische Heilung die bakteriologische vielleicht vollends verhindert hat). Ob solche, in verkalkten oder sonstwie abgekapselten Herden lebenden Bazillen eine Tuberkulinreaktion nicht mehr auszulösen vermögen, ob es demgemäß auch eine biologische ohne bakteriologische Heilung gibt, ist eine Frage für sich, die ich hier allgemein nur so zu beantworten brauche: jede anatomische Veränderung, die die Tuberkelbazillen verhindert weiterhin antigen zu wirken, ist auch als biologische Heilung anzusprechen und in ihrem Werte danach einzuschätzen<sup>1)</sup>. Mit dieser Einschränkung bleibt die Schlußfolge: bakteriologische-anatomische-biologische Heilung zu Recht bestehen, und ich bitte nun die Worte Heilung oder Ausheilung (der Tuberkulose) hier stets in diesem Sinne aufzufassen.

Nach der Auseinandersetzung über den Begriff der Heilung wollen wir nun untersuchen, ob es wahr ist, daß es überhaupt nicht zu einer Ausheilung der Tuberkulose kommt?

Da Hamburger sich auf die bekannten Untersuchungen Naegeli am Leichentisch beruft, so ist es nötig zunächst hierauf näher einzugehen.

Zu einer Irreführung<sup>2)</sup> mag beigetragen haben, daß Naegeli seine Ill

<sup>1)</sup> Wozu vorweg bemerkt sei, daß nach Petruschkys Sektionsbefunden zu urteilen, die Verkalkung als Folge einer Tuberkulinbehandlung nicht vorzukommen scheint (was durch die hyperämisch-entzündliche Wirkung des Tuberkulins auf die tuberkulösen Herde verständlich gemacht wird).

<sup>2)</sup> Der wohl auch Kämmerer anheimfiel, wenn er sagt: „Nach Nägeli, Hamburger, Monti und anderen sind von allen über 12 Jahre alten Personen 95% an Tuberkulose erkrankt“. Schon Hamburger ist weit davon entfernt alle seine tuberkulinpositiven Fälle als tuberkulös erkrankt anzusehen; und bei Naegeli dürften nur die 74 „nicht letalen (meist) latenten, aktiven Tuberkulosen“ der Erwachsenen, also der kleinste Teil, dafür in Betracht kommen. Über die Häufigkeit der Tuberkulose siehe übrigens nachher.

Fälle, als „latente inaktive Tuberkulosen“ den anderen gegenübergestellt. Was er aber darunter versteht, ist auf S. 451 genau angegeben: Nach Ausscheidung der vorhergehenden, histologisch oder durch Bazillennachweis als tuberkulös gekennzeichneten Gruppen „bleibt jetzt eine sehr ansehnliche Anzahl Fälle übrig, bei denen der positive Beweis latenter inaktiver Tuberkulose nach der Natur der Sache nicht direkt zu liefern war. Gleichwohl ist aus der Form und typischen Verbreitung (Lokalisation), aus den zahlreichen Übergängen dieser Veränderungen zu jenen bei absolut erwiesener Tuberkulose der Nachweis des früheren Leidens indirekt mit höchster Wahrscheinlichkeit darzulegen, sofern eine peinlich genaue Untersuchung, mit der nötigen Kritik gepaart, stattgefunden hat. Die hier in Betracht kommenden Veränderungen sind jetzt pleuritische Spitzen-Adhäsionen, pleuritische Narben mit darunterliegenden schiefrigen Indurationen, Kalkherde in der Lunge, in dem indurierten Gewebe oder viel häufiger in den Tracheobronchialdrüsen“ usw. (s. Tabelle auf S. 452 und 453). Vom 18.—30. Jahr entfallen 33% der in diesem Alter mit Tuberkulose behafteten Sektionen auf diese 111 Fälle; „die Häufigkeit der Ausheilung wächst dann ziemlich regelmäßig bis auf  $\frac{3}{4}$  im 70. Jahr“ (S. 464). Dementsprechend spricht Naegeli auch weiterhin beiläufig von „vollständiger Ausheilung“ (S. 460), von „zahllosen Ausheilungen tuberkulöser Affektionen“ (S. 456), „da eine Menge tuberkulöser Herde ausheilen“ (S. 460), und sagt in besonders charakteristischer Weise (S. 455): „indem unsere Resultate zeigen, wie außerordentlich oft der Körper vermöge seiner natürlichen Schutzeinrichtungen die eingedrungenen Tuberkelbazillen vernichten kann“.

Um nun trotzdem ganz sicher zu sein, daß ich Naegeli richtig gelesen und verstanden habe, setzte ich ihn von dem Brief Hamburgers in Kenntnis mit der Bitte um Aufklärung von seiner Seite. Herr Prof. Naegeli war so freundlich mir darauf zu schreiben: „Gewiß gibt es eine völlige Heilung der Tuberkuloseherde, wie meine Befunde oft ergeben haben. Hamburger hat mich wohl in diesen Fragen nicht richtig verstanden“ (Naegeli fügt noch bei, was ich der Vollständigkeit halber anführe, daß seit seinen Untersuchungen allerdings in verkalkten Drüsen noch virulente Tuberkelbazillen gefunden worden seien; wovon ja oben schon die Rede war.)

Für den Nachweis, daß Narben, induriertes Gewebe u. dgl. durch Tuberkulose entstanden sind, also die Möglichkeit ihrer Ausheilung beweisen, hat schon von Baumgarten auf die charakteristische Knötchenstruktur des Bindegewebes aufmerksam gemacht. In gleichem Sinne spricht der gleichzeitige Befund noch fortbestehender Tuberkulose neben Narben an entfernten oder besonders an benachbarten Stellen. Ein alter Lupuspatient z. B. gewährt häufig diesen Anblick. Auch Naegeli beruft sich darauf und bringt einige Beispiele (S. 454), auf die ich am Schluß aus anderen Gründen noch einmal zurückkomme. Einen besonders bemerkenswerten Fall, der von Hauser (10) mitgeteilt ist, möchte ich kurz anführen, um zugleich auch die Ansicht eines pathologischen Anatomen von Beruf über die Ausheilung der Tuberkulose zu hören. Es handelte sich um einen 62jährigen Mann mit früheren wiederholten Lungenblutungen, Tuberkelbazillen im Sputum usw., der an den Erscheinungen einer Myodegeneratio cordis zugrunde ging, der klinisch immer noch für einen

Phthisiker gehalten wurde, während die Sektion beiderseitige abgeheilte Spitzentuberkulose mit hochgradiger schiefriger Induration und Schrumpfung besonders der rechten Lungenspitze, mit Bronchiektasien in beiden Lungenspitzen usw. ergab — neben einem tuberkulösen Geschwür des Kehlkopfs, Tuberkulose der Bifurkationsdrüsen und Tuberkelknötchen in der rechten Nebenniere. Die mikroskopische Untersuchung des schwielig indurierten Narbengewebes ergab überall welliges Bindegewebe; „nur in der Peripherie des indurierten Bezirkes konnten, mitten in schwieligem, mäßig kernreichem Narbengewebe, einige verkümmerte, von feinen Rußstäubchen durchsetzte Riesenzellen nachgewiesen, Tuberkelbazillen konnten in den zahlreichen untersuchten Schnitten nirgends gefunden werden“. „Der Fall ist also“, wie Hauser zusammenfassend sagt, „auch ein schönes Beispiel dafür, wie selbst eine beiderseitige und dabei ziemlich ausgedehnte Lungenspitzen-tuberkulose selbst unter ungünstigen Lebensbedingungen und hygienischen Verhältnissen des Individuums in wenigen Jahren zur vollständigen Ausheilung gelangen kann, mit Verschwinden aller spezifischen tuberkulösen Veränderungen und Hinterlassung einer einfachen Induration des Lungengewebes“.

In scharfem Gegensatz zu der Ansicht Hamburgers und Selters und aller die ihnen beipflichten, sagt denn auch Hauser zu Anfang seiner Mitteilung: „Das außerordentlich häufige Vorkommen abgeheilter Lungentuberkulose als Nebebefund bei den Sektionen von Erwachsenen, welche an beliebigen anderen Krankheiten gestorben sind, ist heutzutage als eine bekannte und allgemein anerkannte Tatsache zu betrachten“ (folgt histologische Charakteristik wie im angeführten Fall) — und damit dürfte wohl, wenn ich nicht irre, der Standpunkt der meisten pathologischen Anatomen, denen doch das letzte Wort darüber zukommt, gekennzeichnet sein.

Hamburger und Selter wurden durch das so überaus häufig positive Ergebnis ihrer Tuberkulinprüfungen — die beide als Zeichen noch fortbestehender Tuberkulose betrachten — dazu geführt die Ausheilung der Tuberkulose zu leugnen; wozu bei Hamburger als Kinderarzt noch kommen mag, daß in der Tat Ausheilungen im Kindesalter am seltensten vorkommen (bei Naegeli z. B. nur 1 mal unter 18 Jahren; in keinem Fall, nach den Sektionsprotokollen, im pathologisch-anatomischen Institut Moabit<sup>1)</sup>). Wie unrichtig es aber ist, die da und dort festgestellte „obligate Durchseuchung“ der Bevölkerung mit Tuberkulose zu verallgemeinern, zeigen einige andere Angaben aus demselben Wien, worin Hamburger seine Tuberkulin-Untersuchungen anstellte: So gibt Schlesinger<sup>2)</sup> an, daß er unter 1800 Greisenaupsien im Wiener Allgemeinen Krankenhause nur „500 mit tuberkulösen Lungenveränderungen, darunter 177 mit schweren aktiven Veränderungen“ gefunden

<sup>1)</sup> Siehe die Dissertation von Theodor Beyer (Über abgelaufene Lungentuberkulose. Leipzig 1906). Hier entfielen auf 100 von manifester Lungentuberkulose freie Leichen 12,30 geheilte Fälle. Auf 840 Gesamtheilungen kamen 38,21 „sichere“, 61,79% „wahrscheinliche“.

<sup>2)</sup> Die Krankheiten des höheren Lebensalters. 1, 383. Wien 1914.

habe; und Bartel<sup>1)</sup> fand unter 46, zu anderen Zwecken untersuchten, 40 bis 68jährigen Leichen in Wien gar nur 11 mal „Schwielen nach Tuberkulose mit Kalk und Käseherden der Lungenspitzen und anderer Lungenabschnitte“, während die restlichen Fälle (also 35 d. h. über 78%!) überhaupt frei von Tuberkulose waren<sup>2)</sup>. Zu erinnern ist diesbezüglich auch daran, daß Merkel<sup>3)</sup> unter mehr als 3500 Sektionen im Felde nur in 17 Fällen „alte oder ältere thorakale Tuberkuloseherde“ fand (in 23 Fällen Kalkherde in den Mesenterialdrüsen). Desgleichen Oberndorfer<sup>4)</sup> in nur 10% seiner Sektionen, von denen ungefähr  $\frac{3}{4}$  auf Schußverletzungen oder andere akute Todesfälle entfielen; darunter waren 35 Todesfälle an Tuberkulose, sonst wurden „kleine Kalkherde, größere Spitzennarben und ähnliche abgekapselte Herde“ mitgezählt. Hart<sup>5)</sup> fand unter seinen 573 Soldatensektionen (28 Fälle von tuberkulöser Lungenphthise nicht mit eingerechnet) 196 mal Tuberkulose, die in 151 Fällen „obsolet“ war.

Hart sagt deshalb: „An dem Ergebnis meiner Befunde gemessen erscheinen uns die von Naegeli und Burkhardt gewonnenen Zahlen, die nahe an 100% heranreichen geradezu ungeheuerlich.“ Ebenso Oberndorfer: „Die Zahlen, wie wir sie fanden, berechtigen, glaube ich, dazu mit der alten Angabe, jeder erwachsene Mensch hätte tuberkulöse Herde im Körper aufzuräumen.“ Wenn nun aber Oberndorfer, wie schon oben angedeutet, ebenfalls wegen der bei Erwachsenen „an 100% heranreichenden positiven Tuberkulinreaktionen“, weiter meint: „Es bleibt nichts übrig als anzunehmen, daß der positive Impfversuch auch der Ausdruck einer überstandenen Invasion von Tuberkelbazillen, nicht der einer latenten Infektion durch dieselbe sein kann“, so glaube ich eben das, d. h. den Verbleib der Tuberkulinempfindlichkeit nach Ausheilung der Tuberkulose oder gar nur dem Wiederschwinden „invadierter“ (keinerlei Reaktion auslösender) Tuberkelbazillen, mit aller Entschiedenheit laut der hier beigebrachten Belege bestreiten zu dürfen. Der Schluß Oberndorfers wäre nur berechtigt, wenn immer und überall die positiven Tuberkulinprüfungen so häufig wären (streng genommen, wenn alle seine seziierten Soldaten im Leben solche aufgewiesen hätten). Das ist aber keineswegs der Fall. Hamburger sagt selbst, daß er die „Durchseuchung“ mit Tuberkulose nur für die Großstädte gelten lassen will (schon in Graz fand er nur 70 % Infizierte im Pubertätsalter). An anderen Orten fielen dementsprechend die Haut-Tuberkulinprüfungen, auch wenn sie, wie es sich gehört, nötigenfalls 1—2 mal wiederholt wurden, wesentlich seltener positiv aus; so in der Fürsorgestelle Apolda<sup>6)</sup> nur 207 mal bei 625 Kindern und (seltener) Erwachsenen, also in etwa 33%; oder in der Heidelberger Universitätskinderklinik, wo von 7000 Fällen im Durchschnitt 19,15% (Höchstzahl 41,3% bei den 10—14jährigen Kindern), von den Kindern des Landes

<sup>1)</sup> Über Mesoarthritis und Körperkonstitution. Zeitschr. f. Anat. u. Konstitutionslehre. 6, 173. 1920.

<sup>2)</sup> In einer anderen Zusammenstellung Bartels erwiesen sich unter 1767 Obduktionen in Wien 59,5% als tuberkulosefrei (s. Neumann, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 18. 3. 404).

<sup>3)</sup> Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 19. 1418.

<sup>4)</sup> Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 42. 1155.

<sup>5)</sup> Zeitschr. f. Tuberkul. 31, H. 3. 131.

<sup>6)</sup> Jaenicke, Zeitschr. f. Tuberkul. 33. H. 5.



und der Privatpraxis Moros dagegen noch viel weniger positiv auf die Kutanprobe reagierten. Daß Schloßmann bei Kindern seiner Privatklinik nur in 4% positive Reaktion erzielte, dürfte bekannt sein.

Ich habe mich früher schon gegen die Verallgemeinerung der Naegelischen Untersuchungen bezüglich der Häufigkeit der Tuberkulose gewandt, und gebe Kayserling Recht, wenn er sagt, der Beweis für das „Schlagwort“, daß jeder Mensch klinisch mit Tuberkulose infiziert wäre, sei noch nicht erbracht. Durch die Kriegssektionen ist zweifellos das Gegenteil erwiesen. Die auffälligen, auch bei richtiger Technik verbleibenden Schwankungen in der Häufigkeit positiver Tuberkulinreaktionen können nur zurückgeführt werden auf die so sehr verschiedene Ansammlung tuberkulöser Individuen, z. B. in Krankenhäusern gegenüber dem freien Verkehr, oder auf ungleich starke und vervielfältigte Infektionsgelegenheiten an dem oder jenem Ort. Man kann das am besten im Kleinen verfolgen: In Familien, die einen infektiösen Lungenkranken berherbergen und schlechte hygienische Verhältnisse aufweisen, herrscht sozusagen eine örtliche beschränkte Ubiquität der Tuberkelbazillen und damit der Infektionsgelegenheiten, so daß gelegentlich 100% tuberkulinpositive Kinder dort gefunden werden, nicht weit davon oder wo anders dagegen wieder ganz tuberkulosefreie Familien<sup>1)</sup>. So gibt es weiter besonders tuberkulosereiche Häuser, und, schon auf breiterer Basis, eine sehr bedeutende, bis auf das 17fache gesteigerte, Verschiedenheit der Tuberkuloseanhäufung in den ärmsten oder wohlhabendsten Teilen vieler Großstädte. Die Kinderärzte, insbesondere auch Hamburger, haben viele und schöne Beispiele bekannt gegeben, die zeigen, wie rasch eine Infektion erfolgen kann und wie sie nur erfolgt von einem infektiösen Kranken aus. Ob — bei unbekannter Infektionsgelegenheit — nicht doch auch die bovine oder kongenitale Tuberkulose mehr oder weniger stark mitspielt?

Diese Abschweifung über die Häufigkeit der Tuberkulose war nötig, um nicht von dieser Seite den Glauben aufkommen zu lassen, daß zwischen den Ergebnissen der Tuberkulinprüfungen und den Sektionsbefunden ein Mißverhältnis bestünde, das die Fortdauer der Tuberkulinempfindlichkeit nach Heilung der Tuberkulose wahrscheinlicher machte. Nur der Vergleich von Unvergleichbarem kann solches vortäuschen. Der negative Beweis, daß die positiven Tuberkulinreaktionen da, wo sich die Gelegenheit dazu bot, nicht durch die Sektion gedeckt worden seien, ist nirgends erbracht, obwohl er an Orten mit entsprechender Häufigkeit der Tuberkulose geradezu tagtäglich zu liefern sein müßte. Wir werden gleich das Gegenteil erfahren.

Nachdem nun, dank der vielfach genauesten bakteriologisch-histologischen Untersuchungen Naegelis und Hausers — auf weitere Literaturangaben glaube ich verzichten zu dürfen — wohl einwandfrei erwiesen ist, nicht nur, daß es eine bakteriologisch-anatomische Heilung der Tuberkulose gibt, sondern auch, daß sie als ein recht

<sup>1)</sup> Aus vielen Fürsorgestellen werden solcherlei Angaben gemacht. Eine besondere Arbeit darüber ist von Dethloff erschienen („Vergleichende Tuberkulinuntersuchungen aus tuberkulösen und nichttuberkulösen Familien“, Zeitschr. f. Tuberkul. 25. H. 4). Die Unterschiede in der graphischen Darstellung der infizierten Kinder aus „tuberkulösen und nichttuberkulösen Häuslichkeiten“ sind gewaltig.

häufiges Vorkommen betrachtet werden muß; nachdem ferner die „allgemeine tuberkulöse Durchseuchung“ der Menschheit als Gegengrund abgelehnt werden konnte — ist die Bahn freigemacht weiter zu fragen, ob es auch eine biologische Heilung der Tuberkulose gibt?

Biologische Heilung, d. h. ob die durch die Antigene der Tuberkelbazillen verursachten und unterhaltenen biologischen Veränderungen im Körper, seine „Umstimmung“, konkreter ausgedrückt: die spezifischen Antikörper <sup>1)</sup> — ob diese ebenfalls mit dem Aufhören der Antigenwirkung, mit der Heilung der Tuberkulose, verschwinden? Nebenfragen, die sich von selbst beantworten sind dann: Ob die biologische eine gesetzmäßige Folge der bakteriologisch-anatomischen Heilung ist und ihr Nachweis demgemäß einen zwingenden Rückschluß darauf gestattet, daß die Tuberkulose völlig ausgeheilt sei?

Das führt uns zur Beantwortung der zweiten der Überschriftsfragen: Ob Tuberkulinempfindlichkeit nach Heilung der Tuberkulose zurückbleibt; mit anderen Worten: ob eine ausgeheilte Tuberkulose auf Tuberkulin noch zu reagieren vermag?

Bekanntlich hat schon Robert Koch erklärt, daß man das Tuberkulin auch zum Nachweis der Tuberkuloseheilung benützen könne. Andere Ärzte, vor allem Petruschky, Hager, dann Bandelier, Kremser, Holdheim u. a. haben davon praktischen Gebrauch gemacht und, unter Mitteilung zahlreicher Fälle, das Tuberkulin als wichtigstes Mittel angesprochen zur Erkennung, ob eine Tuberkulose schon geheilt sei oder noch nicht. Was eben immer sagen will, daß die geheilte Tuberkulose auf Tuberkulin nicht mehr reagiere. Koch selbst aber, wie wohl die meisten der genannten Kollegen, waren in der freien Entfaltung ihrer Tuberkulindosen gehemmt durch den, gleich einem Bann wirkenden Glauben, daß auf höhere Tuberkulindosen „auch ein Gesunder“ reagieren könne. So wurden denn Fälle bekannt, die trotz negativer Reaktion auf die — von R. Koch als Grenze angesprochene — Dose von 10 mg später wieder an Tuberkulose erkrankten. Für erreichte Heilung, insbesondere dafür, daß die geheilte Tuberkulose auf Tuberkulin nicht mehr reagiere, haben diese Erfahrungen also nicht die nötige Beweiskraft.

Soll das Tuberkulin diesen Nachweis liefern, so ist es darum zuvörderst nötig, sich zu vergewissern, ob das Mittel für diesen Zweck überhaupt in der richtigen Weise geeignet sei?

Die erste Vorbedingung dazu ist natürlich, daß das Tuberkulin selbst nicht irgendwelche Reaktion auslöst, weder bei ein- noch bei mehrmaliger Anwendung. Daß dem so ist, geht aus dem folgenden klar hervor (es ist hier immer nur von dem Antigen im Tuberkulin die Rede; daß die unspezifischen Nebenbestandteile sich schließlich störend bemerkbar machen, ist zu erwarten, wie denn auch im Tierversuch mancherlei anscheinende Reaktionserscheinungen ebensowohl durch Glyzerin, Bouillon usw. bei der Kontrollprüfung erzielt wurden).

<sup>1)</sup> Sollten die Antikörper, trotz der Möglichkeit ihrer Erkennung mit der Komplementbindung und trotz ihrer passiven Übertragbarkeit, nur ein Scheindasein führen, so paßte für sie vortrefflich, was Saathoff soeben (Münch. med. Wochenschr. Nr. 27. 843) über derartiges gesagt hat: „Die Bedeutung einer Fiktion liegt also nicht in ihrer objektiven Richtigkeit, sondern in ihrer Zweckmäßigkeit für unser Forschen und Handeln, und diese entscheidet über ihren Wert oder Unwert.“

Die negative Tuberkulinprüfung als Anzeige wieder erworbener Tuberkulosefreiheit gewinnt dann von vornherein an Wert, je unzweifelhafter festgestellt ist, daß einerseits eine positive Tuberkulinreaktion immer Tuberkulose anzeigt, während andererseits ein tuberkulosefreier Organismus ausnahmslos jegliche Reaktion vermissen läßt. Auch das darf als eine sowohl durch die Erfahrung, wie besonders auch durch die Sektionskontrolle hinreichend gesicherte Tatsache angesprochen werden. So sagt Volkmar (s. oben) zusammenfassend über die Ergebnisse von über 5000 Haut-Tuberkulinprüfungen von seiten verschiedener Kinderärzte: „Es ergab sich übereinstimmend, daß sich bei Kindern, die während ihres Lebens eine positive Reaktion darboten, am Sektionstisch bei genauer Untersuchung ausnahmslos tuberkulöse Herde, wenn auch minimalster Art, nachweisen ließen, und daß bei Fällen mit negativer Reaktion, abgesehen von Ausnahmen, von denen später die Rede sein wird, auch der Sektionsbefund ein negatives Resultat ergab“, womit die strenge Spezifität der Pirquetschen Reaktion erwiesen sei<sup>1)</sup>. Ich möchte auf die, dadurch genugsam erwiesene tuberkulöse Unterlage jeder positiven Kutanreaktion besonders hinweisen, weil eben ihre oft so überraschend große Häufigkeit sie, wie auch Volkmar sagt „in weiten Kreisen in Mißkredit gebracht“ hat, und weil, wie wir oben erfahren haben, dadurch Zweifel an der Tuberkuloseheilung oder am Erlöschen der Tuberkulinempfindlichkeit hernach veranlaßt wurden.

Für die Intrakutanprobe gilt dasselbe, wie schon ihre gebräuchliche Anwendung zur Erkennung der Meerschweinchentuberkulose zeigt; tuberkulosefreie Tiere reagieren niemals. Desgleichen für die subkutane Tuberkulininjektion, die den geringsten Fehlerquellen unterworfen, beliebig steigerungsfähig und daher am meisten berufen ist, uns über die vorliegenden Zwecke richtige Aufklärung zu geben. Hamburger, dessen Arbeiten ich wegen seiner eingangs geschilderten, zweideutig erschienenen Haltung besonders gerne anführe, sagt z. B.: Wir haben bisher keinen Fall von positiver Stichreaktion beobachtet, der bei der Autopsie keinen tuberkulösen Herd gezeigt hätte“<sup>2)</sup>. Der Säugling, als noch am sichersten tuberkulosefrei, war von jeher ein beliebtes Prüfungsobjekt; die früheren negativen Ergebnisse von Epstein (bis 2 mg), Berendt (bis 10 mg), Schreiber (bis 50 mg) dürften bekannt sein. F. Klemperer<sup>3)</sup> injizierte 2 Säuglingen, nach vorherigem negativem Ausfall der Pirquetreaktion, 150 und 250 mg Alttuberkulin ohne Reaktion, ferner nach 20 und 30 Tagen 1 mg, ebenfalls ohne die geringste Reaktion, wie auch der Pirquet negativ

<sup>1)</sup> Daß sich Volkmar trotzdem weiterhin widerspruchsvoll oder unklar ausdrückt, ist oben schon erwähnt.

<sup>2)</sup> Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 9. Über weitere Literatur mit Obduktionskontrolle siehe in Löwensteins Buch über die Tuberkulose (G. Fischer, Jena 1920. S. 350 und 363). Die positiv Reagierenden waren stets tuberkulös, die negativ Reagierenden tuberkulosefrei (mit seltenen Ausnahmen). Folgerichtig sagt Löwenstein daher auch (S. 346), daß „jede einzelne Form der Tuberkulinreaktion natürlich für die Diagnose Tuberkulose beweisend sei“, und auf S. 365 führt er für die spezifische Hautreaktion 7 Gründe an. In auffälligem Gegensatz dazu steht seine oben erwähnte Äußerung, daß auch die ausgeheilte Tuberkulose Reaktion aufweise, sowie eine unten, bei der Immunitätsfrage wiederzugebende Bemerkung. Solche Widersprüche finden sich leider in dem guten Buche noch mehrfach.

<sup>3)</sup> Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 30. H. 3.

blieb. Bezüglich Doshöhe und diagnostischer Sprünge übertreffen aber Schloßmann und seine Schüler<sup>1)</sup> alles Dagewesene: ein  $\frac{1}{2}$ jähriges Kind erhielt 10, 100, 500, dann 6 mal 1000 mg, nach einer Pause 3 mal 5000, dann 10 000 mg; ein  $6\frac{1}{2}$  Monate altes Kind bekam ebenfalls 10, 100, 500, 1000 (4 mal), 5000 (3 mal), dann 1000—5000 und nach einer zweiten Pause 5000, 10 000, 10 000, 20 000 mg; ein 5 monatliches Kind bekam nach 1 gleich 100 und dann 500, 1000—5000 mg. Daß dies bei älteren Kindern auch nicht anders ist, wenn sie nur tuberkulosefrei sind, hat Hamburger in einer besonderen Arbeit<sup>2)</sup> nachgewiesen: 43 Kinder von 0—14 Jahren, die negative Haut- und Stichreaktion gezeigt hatten, bekamen teils  $\frac{1}{1000}$  oder  $\frac{1}{100}$ , dann 1—10—100 mg, meist 10—50—100 mg, ein 6jähriges Mädchen „sogar“ 500 mg; in seinem Buche über die Kindertuberkulose (1910) teilt Hamburger mit, daß er nun mehr als 50 Kinder in dieser Weise untersucht habe und bis 1000 mg gegangen sei (4 Kinder kamen zur Sektion und erwiesen sich als tuberkulosefrei). Das höhere Alter macht weiter keinerlei Ausnahme; und daß es — trotz so vieler entgegenstehender Ansichten — noch genügend tuberkulosefreie Erwachsene gibt, nicht nur laut Sektionsbefund (siehe oben), sondern gerade auch nach Maßgabe der völlig negativen subkutanen Tuberkulinprobe mit beliebig hoher Dosierung, zeigen zahlreiche Beobachtungen der Art, wie sie nachher Erwähnung finden müssen (immer nur zu dem einen Zweck, um auf verschiedene Weise zu begründen, daß die ausgeheilte Tuberkulose nicht mehr auf Tuberkulin reagiere). Angesichts der gewaltigen Tuberkulinmengen, die bei den wiederholten subkutanen Injektionen teils zur Anwendung gelangten, ist es nicht nötig weiter auf die Fälle einzugehen, die nach 6—8 maliger Augenprobe, Hauteinreibung und Hautimpfung andauernd reaktionslos blieben.

Es sei schließlich nur noch auf die Zusammenstellung von Voges<sup>3)</sup> hingewiesen, die 6804 Rinder mit positiver Tuberkulinreaktion betrifft, von denen 6684 nach der Schlachtung tuberkulöse Krankheitsherde zeigten; zu den widersprechenden 156 Fällen sagt Voges, „daß diese Fehlerquelle sich sofort auf Null reduziert, wenn wir nur nicht erlahmen wollen, dort die Tuberkulose zu suchen, wo das Tuberkulin uns den Fingerzeig gibt<sup>4)</sup>“.

Die Unempfindlichkeit der Tuberkulosefreien, nicht nur auf eine, sondern auch auf beliebig häufige, beliebig hohe Tuberkulindosen, wie, wo und in welcher Reihenfolge man sie auch verabreichen mag, läßt erkennen, einmal, daß das Tuberkulin an und für sich gänzlich ungiftig ist, zum anderen, was natürlich damit zusammenhängt, daß es, so wie es ist, nicht antigen oder sensibilisierend wirkt, d. h. daß seine Einführung in den Körper allein keine

<sup>1)</sup> Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 8. H. 3.

<sup>2)</sup> Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 23.

<sup>3)</sup> Der Kampf gegen die Tuberkulose des Rindviehs (aus dem Institut für Infektionskrankheiten, Berlin). Jena. G. Fischer 1897.

<sup>4)</sup> So erzählt Römer (Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 17, 391) von einem geschlachteten Rind, das auf Tuberkulin positiv reagiert hatte und erst nach 2tägigem Suchen einen kleinen Herd in einer Mesenterialdrüse erkennen ließ. — Auch Hamburger berichtet später (Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 14) über 2 Kinder die positiv reagiert hatten und bei der Sektion zunächst tuberkulosefrei befunden wurden; bei dem einen fand sich aber mikroskopisch ein kleiner Drüsenherd, beim anderen fiel der Tierversuch nach Verimpfung einer Drüse positiv aus.

Bildung von Antikörpern hervorruft, die als Folge davon eine Reaktion ohne Tuberkulose auszulösen imstande wären. Das haben Hamburger und Monti<sup>1)</sup> noch besonders mittels der Komplementbindung festgestellt: Während die im Anschluß an Tuberkulininjektion auftretenden Antikörper im Blutserum Tuberkulöser leicht nachweisbar waren, wurden sie bei Nichttuberkulösen bis zu den höchsten Dosen immer vermißt (s. z. B. das 5½-jährige Kind auf S. 275, das 1—3—5—10—20—30—50—50—50—100—200—800 und dann 15 mal 1000 mg erhielt!). Auch bei gesunden Tieren konnten weder Löwenstein, noch Ruppel und Rückmann, noch Rothe-Bierbaum Antikörper erzeugen trotz vieler und größter Tuberkulininjektionen (bis 20 ccm intravenös). — Ich füge dem noch bei, daß Baumgarten sowie Zieler im tuberkulosefreien Organismus niemals spezifische Gewebsveränderungen nach Tuberkulininjektionen fanden, desgleichen Reichmann keine Lymphozytose, Brösamlen keine Eosinophilie; wie auch in besonderen Tierversuchen keinerlei Wirkung auf gesunde Organe gesehen wurde, weder auf die Nebennieren (Sorgo) oder Schilddrüsen (Arzt), noch auf die Nerven (Hammer) (was übrigens schon aus der gänzlichen Unschädlichkeit der eben genannten gewaltigen und oft wiederholten Tuberkulindosen zu erschließen war).

Die toxische, chemische, histologische, zytologische, organ-zelluläre Reizlosigkeit, zusammen also die vollkommene biologische Unwirksamkeit des Tuberkulins an und für sich, ist somit auf die verschiedenste Weise einwandfrei erwiesen<sup>2)</sup> und damit die verlangte Vorbedingung erfüllt für seine Brauchbarkeit zur Erkennung, sei es der Tuberkulose, wenn Reaktion eintritt, sei es der Tuberkulosefreiheit des Körpers, wenn keinerlei Antwort erfolgt.

Die spezifischen Antikörper, von denen ich schon sprach und die am Schlusse aus einem anderen Grunde noch einmal Erwähnung finden müssen, sind, wie jetzt kaum mehr bezweifelt werden dürfte, die eigentliche Ursache für das Auftreten der Tuberkulinreaktion im Körper, indem sie das Antigen des Tuberkulins abbauen, lösen und erst dadurch äußerst giftige intermediäre Stoffe erzeugen, die die Reaktionserscheinungen machen. Die Frage, ob eine ausgeheilte Tuberkulose noch weiter auf Tuberkulin reagiere, kann also auch so lauten: ob nach Ausheilung der Tuberkulose, d. h. ohne fortdauernden Antigenreiz noch Antikörper allein im Körper zurück oder bestehen bleiben?

Außer den besonders daraufhin gemachten Untersuchungen im Berliner hygienischen Institut, wo Christian und Rosenblat<sup>3)</sup> an tuberkulös infizierten Meerschweinchen feststellten, daß nach Exstirpation der etwa kirschgroßen Leistendrüsen der komplementbindende Antikörper alsbald verschwand, spricht schließlich alles, was für das Erlöschen der Tuberkulinempfindlichkeit mit Ausheilung der Tuberkulose beigebracht werden kann, in gleichem Sinne; weil ja das Fehlen der Antikörper die Voraussetzung dafür ist, daß eine Tuberkulinreaktion nicht mehr eintreten kann. So, um zunächst bei den Tierversuchen

<sup>1)</sup> Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 16. H. 3.

<sup>2)</sup> Trotzdem liest man fortwährend von dem „Giftgehalt“, dem „Toxin“ des Tuberkulins u. dgl.

<sup>3)</sup> Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 39.

zu bleiben, die Beobachtungen Bahrds<sup>1)</sup>, der die Tuberkulinempfindlichkeit geringer werden oder vollständig schwinden sah, je nachdem er seinen tuberkulösen Meerschweinchen die Infektionsgeschwulst teilweise oder ganz entfernte. Desgleichen die weiteren Untersuchungen F. Klempers (s. oben), der bei einem Teil der subkutan infizierten Kaninchen nach 10–20 Tagen die kirsch- bis walnußgroßen, gut abgekapselten tuberkulösen Herde herausnahm, unmittelbar danach sowohl den Operierten wie nicht operierten Kontrolltieren 300 mg Tuberkulin subkutan injizierte, und „mit absoluter Konstanz“ stets das gleiche Ergebnis erzielte, daß nämlich alle Tiere, deren Herde exstirpiert waren, fieberlos blieben, wogegen bei den nicht Operierten Temperatursteigerung eintrat; dabei war es einerlei, ob täglich, mit kleineren oder größeren Pausen, ob intravenös oder intraperitoneal oder subkutan gespritzt wurde, mit beliebigen Dosen von 100–200–500–1000–3000–7500–10 000 mg (1 Kaninchen erhielt im ganzen 21 500 mg Tuberkulin). Auch Selter<sup>2)</sup> fand in seinen Versuchen mit möglichst schwacher Infektion der Meerschweinchen, daß die Intrakutanreaktion nach  $2\frac{1}{2}$  bis  $5\frac{1}{2}$  Monaten positiv, später aber wieder negativ wurde, und glaubt das, laut Sektionsbefunden, auf spontane Ausheilung der Impftuberkulose zurückführen zu dürfen (weiteres darüber später). — Auf das experimentell festgestellte Erlöschen der Immunität nach Heilung der Tuberkulose werden wir noch zurückkommen: es ist ebenfalls dafür zu verwerthen, daß nicht Antikörper, und damit Tuberkulinempfindlichkeit allein weiter bestehen bleiben.

Wie verhält es sich nun beim Menschen mit der Tuberkulin-Empfindlichkeit, wenn die Tuberkulose als ausgeheilt zu gelten hat? Daß sie auch da alsbald und gesetzmäßig erlischt, hat zunächst Neißer<sup>3)</sup> in geradezu klassischer Weise am Lupus gezeigt, indem er die örtliche Tuberkulinreaktion, außer zur genauen Abgrenzung des Lupus, insbesondere auch zum Nachweis seiner Heilung verwandte; wo, selbst in tadellos aussehenden Narben, Reaktion auftrat, ließ sich ausnahmslos mikroskopisch noch Tuberkulose nachweisen, während es in keinem Falle gelang in den nicht reagierenden Teilen tuberkulöse oder lupusähnliche Veränderungen zu finden<sup>4)</sup>. Ferner sei hier nochmals auf die oben erwähnten Untersuchungen Hamburgers hingewiesen: Die 50 Kinder mit negativer Tuberkulinreaktion auf hohe Dosen stammen ebenfalls aus Wien, aus den gleichen sozialen Verhältnissen, gehören demselben Alter an, wie diejenigen, die Hamburger seine hohen positiven Tuberkulinzahlen (bis 95%) lieferten; was der Vermutung Raum gibt, daß wenigstens ein entsprechender Bruchteil unter ihnen auch schon mit Tuberkulose infiziert und inzwischen wieder ausgeheilt war. Noch sicherer glaube ich eine (spontan) geheilte Tuberkulose annehmen zu dürfen bei Patienten mit einem charakteristischen Lungenbefund (Spitzen-Hilusdämpfungen), die aus irgendwelchen Gründen eine Tuberkulin-

<sup>1)</sup> Dtsch. Arch. f. klin. Med. 86.

<sup>2)</sup> Veröff. d. Rob. Kochstiftung. H. 11/12.

<sup>3)</sup> Dtsch. Klinik 1902. S. 171–175.

<sup>4)</sup> Das sollte wenigstens den Dermatologen bekannt sein. Aber Arzt und Kummer (aus der Dermat. Univ.-Klinik Wien; Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 47. H. 2. 194) schreiben soben wieder, daß alle diese Tuberkulinreaktionen „nur ein Anzeiger für die Immunitätsbereitschaft eines Individuums sind, die durch einen in der Jugend erworbenen, längst ausgeheilten kleinen Tuberkuloseherd hervorgerufen sein kann“ usw.

prüfung rätlich erscheinen ließen und negativ reagierten. Solchen Fällen begegnet man hin und wieder. 95 stammen allein aus meinem Lazarett, wo wegen Feststellung der Dienstfähigkeit verhältnismäßig oft Gelegenheit sie zu finden gegeben war; sie reagierten nicht auf Dosen bis 5 mg (nach der Bestimmung des Württ. San.-Amtes), aber auch nicht auf 0,3—0,6—1,5—4—10 mg, oder 0,2—0,6—1,5—5—15 mg, oder 2—10—30—60—150 mg, oder bis 600 mg (man kann ja, nach den oben gegebenen Darlegungen, bei Tuberkulosefreien beliebig hoch gehen). Hier dürfen auch die Beobachtungen Erwähnung finden, die Petruschky bezüglich der (nötigenfalls wiederholten) Pirquetprüfungen bei Erwachsenen gemacht hat<sup>1)</sup>; während bis zur Altersstufe 30—40 die Zahl der Positivreagierenden ständig stieg, reagierten von den Patienten über 40 Jahre statt der erwartungsgemäßen weiteren Steigerung um 7%, 4% weniger (im ganzen reagierten unter den Erwachsenen dieser Gruppe 16% dauernd negativ). „Diese Tatsache“, heißt es weiter, „scheint darauf hinzudeuten, daß bei einer nicht ganz kleinen Zahl der Leichttuberkulösen die Erkrankung zur völligen Ausheilung kommt“.

Von den (vermutlich) spontan Geheilten, die also ebenfalls tuberkulinunempfindlich sind, geht der Weg weiter zu solchen Fällen, die offenbar gerade im Begriff standen von selbst auszuheilen und dies dadurch zur äußeren Anschauung brachten, daß sie nur ein- oder wenige Male, ausgesprochen oder nur leicht, auf Tuberkulin reagierten und dann nicht mehr. Sie kamen — aus naheliegenden äußeren Gründen — wiederum am häufigsten während meiner Lazaretttätigkeit zur Beobachtung. Bei 89 Fällen dieser Art waren teils nur wenige Einspritzungen nötig, so daß die Anergie schon innerhalb des für gewöhnlich festgesetzten Prüfungsschemas bis 5 mg entdeckt werden konnte; meist aber erforderte ihre sichere Erkennung höhere Dosen (bis 20, 30, 40, 60, öfters bis 150, seltener höher bis 300 mg). So reagierte beispielsweise 1 Mann ausgesprochen auf 0,2, ein anderer auf 0,7 mg, beide dann nicht mehr bis 5 mg; einer hatte 2 Reaktionen auf 0,5 und 0,6 mg und keine mehr bis 10 mg, einer reagierte erst auf 10 mg, ferner noch 2 mal leicht bis 200 mg; andere wiesen überhaupt nur 2, 3, 4 oder 5 leichte Reaktionen auf bis 50, 60, 100, 300 mg usw. (immer zuletzt in diagnostischer Steigerung der Dosen). — Ob und wieviel in diesen und den folgenden Fällen das Tuberkulin zur Heilung beigetragen hat, soll hier, wo ich nur die Titelfragen beantworten will, ganz außer Erörterung bleiben; ebenso manch andere praktische Nebenfrage. Bezüglich der Möglichkeit solch rascher Heilungen möchte ich nur an die Peritonealtuberkulose erinnern, die trotz dichtester Aussat in kurzer Zeit vollständig wieder verschwinden kann, wie die zweite Laparotomie in einigen Fällen zu erkennen gestattete.

Getreu meinem Grundsatz die Tuberkulintherapie stets, wenn irgend möglich, so zu gestalten, daß sie eine fortlaufende biologische Diagnose bleibt, so daß man also die Fühlung mit der Tuberkulose während ihres Bestehens nicht verliert, konnte mir Solches nicht entgehen, d. h.: die alsbaldige Erkennung derer, die auf Tuberkulin überhaupt nicht reagierten und daher als tuberkulosefrei (zum Teil spontan geheilt?) keinerlei Behandlung bedurften; dann der — meiner Annahme nach — leichtest Tuberkulösen, die gleich oder bald wieder

<sup>1)</sup> Mitgeteilt von Peters (Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 47. H. 1. 135).

aufhörten zu reagieren; endlich derjenigen Fälle, die erst nach mehr oder weniger langer Behandlung sich als anergisch erwiesen und damit, wie die vorigen, früher oder später ankündigten, daß die Behandlung beendet sei. Die Beobachtungen letzterer Art sind für die Frage, ob die geheilte Tuberkulose zu reagieren aufhöre, die wichtigsten, weil sie ursprünglich eine ausgesprochene (teils offene) klinische Tuberkulose darboten. Ich konnte auf diese Fälle aber erst jetzt eingehen, nachdem alles soweit vorbereitet war, daß sie richtig verstanden werden können; daß insbesondere die Berechtigung die Anergie als das Zeichen eingetretener Heilung zu betrachten aus ihnen möglichst eindeutig hervorgehe.

Mein erster Fall, den ich in dieser Hinsicht erlebte, erfüllt gleich alle Bedingungen: Es handelte sich um ein 25jähriges Fräulein mit hartnäckiger, 6 Monate lang leicht febriler Phthise (und sehr zahlreichen Bazillen im Auswurf), die nun seit fast 20 Jahren gesundgeblieben ist, obwohl sie sich alsbald nach Abschluß der Kur verheiratete, seither mehrere Kinder bekam und sich niemals wieder irgendwelcher Schonung oder Behandlung unterzog. Die Patientin war 14 Monate im Sanatorium (1. Mai 1902 bis 1. Juli 1903), bekam Tuberkulol- (bis 75 mg), Hetol-, und Alttuberkulin-Injektionen (bis 60 mg), stets mit bleibender Tuberkulinempfindlichkeit, und gebrauchte daneben eine sehr ausgiebige, aus eigenen Stücken übertriebene Sonnenkur, die ihr ausgezeichnet bekam und der ich den Haupterfolg zuschreiben möchte; bei der Wiederaufnahme reagierte sie nicht mehr auf 1—4—10—20—40—60—80—80—80<sup>1)</sup>—120—200 mg.

Ob es damals etwas voreilig von mir war, daraufhin die Patientin, obwohl auch der klinische Befund und das ganze Befinden dafür sprach, als geheilt zu entlassen und in besagter Weise handeln zu lassen, mag sein — jetzt haben mir Theorie und Praxis Recht gegeben. Um aber sicher zu sein, daß wirklich völlige Anergie — die erste Voraussetzung für eine Heilung der Tuberkulose — bestünde, gab ich künftighin etwas stärkere Dosen. So zum Beispiel bei einem 38jährigen Patienten mit geschlossener Spitzen-Bronchialdrüsentuberkulose, dessen beide Eltern an Schwindsucht gestorben waren, der zuerst auf 0,5 mg dann auf 0,3 und 0,2 mg reagierte, immer noch leichte Reaktionen behielt bis zum Ende der Kur (700 mg), während die Nachprüfung nach 1 $\frac{1}{4}$  Jahren (März-April 1910) keine Reaktion mehr ergab auf 1—2—5—15—45—150—450 mg. Seither völlig gesund. — Diese Patienten haben also während der ganzen Kur — andere während mehrerer — fortdauernd reagiert und sind erst bei der Nachprüfung als anergisch erkannt worden. Ein andermal tritt die Anergie aber auch schon am Schluß der ersten Kur in Erscheinung; als natürliche Fortsetzung der oben genannten Fälle, die schon nach einer oder wenigen Reaktionen aufhörten zu reagieren. Als charakteristisches Beispiel dafür sei ein Patient genannt, der, in Brasilien ansässig, schon 5 Jahre vorher „mit einem Lungenspitzenkatarrh  $\frac{1}{2}$  Jahr zu tun gehabt hatte“ (Husten, Schweratmigkeit, starke Abmagerung) und sich jetzt wegen häufiger Bronchialkatarrhe mit Schweratmigkeit vor seiner Rückreise behandeln lassen wollte. Auf der Lunge waren nur Spitzen- und kleine Hilusdämpfungen nachweisbar (welch

<sup>1)</sup> Die Wiederholung dieser Dosen erfolgte, weil einige Male leichte Reaktion eintreten zu wollen schien und wegen zwischenfallender Periode.



letztere sich zu Anfang der Kur deutlich vergrößerten!). Der Patient bekam 34 Tuberkulininjektionen, war sehr tuberkulinempfindlich, so daß er schon auf die erste Dosis von 0,5 mg stark reagierte und mit der 18. Injektion noch auf 0,1 mg stand, während auf die diagnostisch verstärkten Schlußdosen 5—15—25—50—100 mg nur noch einmal (15 mg) leichte Reaktion erfolgte. Diese Kur wurde im Jahre 1909 gemacht (Mai-September, mit kleiner Pause dazwischen); der Patient schrieb mir dann aus Brasilien, daß er über den guten Erfolg sehr erfreut sei, sich auf der Brust ganz frei fühle und noch 3 kg (19 Pfund im ganzen) zugenommen habe. Heute, also nach 12 Jahren, stellte er sich mir unvermutet in voller Gesundheit wieder vor (weshalb ich gerade diesen Fall zur Mitteilung gewählt habe).

Ich habe das Auftreten der Anergie am Schlusse der Behandlung oder bei der Nachprüfung biologischen Abschluß der Tuberkulinkur genannt, um zunächst nur sagen zu wollen, daß die Kur auf alle Fälle damit beendet sei. Wegen weiterer Beispiele verweise ich auf mein Buch (1914), wo am Schluß eine Anzahl solcher mitgeteilt ist (einige finden unten noch Erwähnung). Sie haben den Vorzug schon weit zurückzuliegen und damit die Annahme einer Heilung der Tuberkulose am ehesten zu rechtfertigen. — Auch Petruschky gibt an, daß seine bei der Nachprüfung negativ reagierenden Fälle alle geheilt geblieben seien. Desgleichen Hager, Holdheim u. a. Ebenso teilt mir Toepfitz soeben mit, daß „bisher keines von seinen 220 bis zum biologischen Abschluß behandelten Kinder wieder tuberkulös geworden sei“. Von der ausgezeichneten körperlichen Entwicklung der früheren jugendlichen Patienten, die, ob sie offene oder geschlossene Tuberkulose hatten, keinerlei Kurmaßregeln mehr gebrauchten, stets im Berufe tätig waren, teils mehrfache Mütter geworden sind usw., habe ich immer wieder Gelegenheit mich jetzt zu überzeugen. Ähnliches ist vielfach auch von anderen Ärzten angegeben worden. Ein anderes Kriterium: In Bestätigung meiner Beobachtungen hat v. Hayek besonders betont, daß die anergisch gewordenen Soldaten den Strapazen des Kriegsdienstes am besten gewachsen waren. Also auch die äußere Erscheinung früherer Patienten, deren Tuberkulose sicher festgestellt war, entspricht in jeder Hinsicht den Anforderungen, die man an eine völlige Ausheilung der Tuberkulose stellen darf.

Für das bessere Verständnis dieser Fälle und ihre richtige Würdigung war es vorteilhaft von den einfachst liegenden Beobachtungen auszugehen, und so stellt sich uns das Gesamtmaterial in natürlicher stufenmäßiger Entwicklung dar: Von der schon gegebenen Anergie der Tuberkulosefreien und spontan Geheilten, über die erlöschende Allergie der in Heilung begriffenen, bis zum Eintritt der Anergie bei Patienten, die sich durch klinischen Befund (teils offene Lungenerkrankung) und länger anhaltende Tuberkulinempfindlichkeit als manifest tuberkulös erwiesen hatten. Ich glaube, es müßte bei genügend großem Material gelingen eine ununterbrochene arithmetische Reihe zu bilden von Fällen, die nur 1—2—3 ... oder 10 .. oder 20 mal usw. reagiert haben; mit der wichtigen Ergänzung: bis zu den zahlreichen Kranken, die ihre Tuberkulinempfindlichkeit überhaupt nicht verlieren. Über das gegenseitige Zahlenverhältnis derjenigen Tuberkulösen, die leicht, schwer oder gar nicht anergisch werden, ist im übrigen nichts bestimmtes zu sagen,

weil eben die ersteren, als nicht eigentlich behandlungsbedürftig, seltener oder nur zufällig ermittelt werden; würden alle Tuberkulinpositiven auf Eintritt der Anergie, wie oben dargestellt, untersucht, so erhielten die Anergischen, entsprechend dem Überwiegen der Leichttuberkulösen, wohl bald die bedeutende Überzahl. Daß die Anergie aber lange nicht bei allen Tuberkulinbehandelten sich einstellt und für gewöhnlich um so länger auf sich warten läßt, je schwerer der Fall auch dem klinischen Ansehen nach liegt, unbekümmert um Dauer der Kur, Zahl und Höhe der Dosen — gerade das gibt der kleineren Gruppe, die früher oder später die Tuberkulinempfindlichkeit verliert, ihren Wert. Eine obligate Anergie aller Tuberkulinbehandelten ließe den Verdacht einer künstlichen Maché doch sehr rege werden.

In der Tat gibt es eine vorgetäuschte Anergie, dank ungenügender Technik der Tuberkulin-Nachprüfung, die das Intervall oder die nötige Höhe und Verstärkung der Dosen nicht genügend berücksichtigt.

Wenn man eine abgestufte Hautprüfung mit etwa 1%, 10%, 50% und 100% Tuberkulin zu gleicher Zeit macht, so kann eine Reaktion auf die ersten beiden Lösungen ausbleiben, während das 50% leichte, das unverdünnte Tuberkulin starke Reaktion hervorruft. Warum das? Weil im Verhältnis zu dem zur Zeit vorhandenen Antikörperbestande die eingepfote Antigenmenge in der 1 und 10% Lösung zu gering war und erst in der 50% und 100% Lösung jenen überbot. Dadurch erfolgte bei den verdünnten Lösungen ein zu rascher und vollständiger Abbau, der die sichtbare Wirkung verhinderte, während das andere Mal die Antikörperzahl zu gering war, um die Anaphylatoxinbildung aus den größeren Antigenmengen nicht in Erscheinung treten zu lassen. In besonders deutlicher Weise haben das Löwenstein und Pickert zur Anschauung gebracht, indem sie das Blutserum tuberkulinbehandelter Patienten auf verschieden starke Tuberkulinlösungen einwirken ließen, die dann zur Hautprüfung benutzt wurden; 80–100% der Impfinge vermochten eine 2% Tuberkulinlösung zu „neutralisieren“, bei einer 5% Lösung sank die Prozentzahl auf 45%, bei einer 10% Lösung auf 15% (s. die Tabelle auf S. 297 des Buches von Löwenstein). Deshalb ist es ja auch nötig bei allen künstlichen aktiven Immunisierungen, wie bei der spezifischen Therapie des Menschen, so auch bei der Serumgewinnung aus Tieren, die Dosen mit zunehmender Immunität zu steigern, d. h. immer größere Antigenmengen im Verhältnis zur wachsenden Antikörperzahl zu verabreichen; und die Erfahrung hat hier bemerkenswerterweise überall dieselbe Dosen-Skala als notwendig ergeben, jeweils etwa die Verstärkung der folgenden um die Hälfte der vorigen. — Die Nichtbeachtung des quantitativen gegenseitigen Verhältnisses, dieses für alle Technik, für die ganze Biologie usw. elementarsten Grundsatzes, war bekanntlich schuld daran, daß die von Robert Koch in seinem berühmten Versuch entdeckte Tuberkulose-Immunität von den Nachprüfern übersehen wurde, weil sie die Reinfektion zu stark wählten, d. h. eben viel zu viel (diesmal lebendes) Antigen verabreichten. Die Technik der Tuberkulin-Nachprüfung leidet an dem entgegengesetzten Fehler, an der Verwendung zu geringer Dosen, so daß auch ihre Beurteilung danach ausfallen mußte.

Die Anergie infolge eines Überschusses von Antikörpern ist eben immer nur eine relative, wie man durch entsprechende Verstärkung

der Tuberkulindosen, ebensowohl bei Tausendstel, wie in der Gegend von Tausend Milligramm jederzeit erkennen kann. Relative Anergie ist aber immer noch Allergie; es gibt keinen grundsätzlichen Unterschied zwischen einer gewissen Unempfindlichkeit, die sich schon nach kleinsten, wie später nach größten Tuberkulinmengen bemerkbar macht. Und Allergie ist und bleibt das biologische Symptom der fortbestehenden Tuberkulose.

Demgegenüber ist die Anergie als Folge der Tuberkuloseheilung eine absolute, wie die der ursprünglich Tuberkulosefreien, da das völlige Fehlen der Antikörper jegliche Tuberkulinreaktion unmöglich macht. Hier wäre jede beliebige Höhe und diagnostische Verstärkung der Tuberkulindosen erlaubt, ohne die Anergie brechen und ohne irgendwelchen Schaden oder Nutzen stiften zu können. Freilich steht noch nicht fest, wo die absolute Anergie beginnt, d. h. ob es eine bestimmte Höhe der Tuberkulindosen gibt, von der ab mit Sicherheit davon gesprochen werden dürfte. Zu berücksichtigen ist dabei besonders, ob und wieviel Tuberkulin vorher schon gegeben wurde; ob also noch zu viele Antikörper vorhanden sein könnten, oder ob die Anti-Anaphylaxie, ein offenbar unspezifischer Reiz-Unempfindlichkeitszustand, störend mit eingreift? Am schönsten wären daher immer Patienten nachzuprüfen, die ohne oder mit verhältnismäßig wenig Tuberkulin vorher behandelt wurden, wie die erst erwähnte Patientin (Sonnenheilung?), oder wie eine Anzahl der von Cronquist beobachteten Kinder (s. gleich nachher), die nur unter physikalisch-diätetischer Behandlung zur „Ausheilung“ kamen. Auch Löwenstein sagt, daß er über einzelne derartige Fälle verfüge, die trotz nicht spezifischer Behandlung keine Reaktion mehr darboten (anscheinend aber nur bis 10 mg). Da muß die Erfahrung eingreifen, die gezeigt hat, daß die oben genannten Dosen zur Feststellung der absoluten Anergie wohl genügen, wenn zugleich zwischen Beendigung einer Tuberkulinkur, die bis zu höheren Dosen führte, und der Nachprüfung eine Pause von mindestens 1 Jahr eingeschaltet wird.

Zu beachten sind ferner Störungen der normalen Reaktionsfähigkeit während der Gravidität oder der Rekonvaleszenz nach bestimmten Krankheiten; wobei übrigens daran zu erinnern ist, daß die „Anergie“ sich hier zumeist nur auf die Hautprüfung erstreckt<sup>1)</sup>. Die kachektische Anergie wird hier, wo es sich um Heilung der Tuberkulose handelt, kaum zu Täuschungen Anlaß geben und kann deshalb außer Berücksichtigung bleiben. Nur das soll dazu gesagt sein: Die damit einhergehende Trübung der Prognose hat der Anergie einen üblen Beigeschmack gegeben. Die Unfähigkeit des erlahmenden Organismus Antikörper zu bilden oder die zur Reaktion nötige Arbeit zu leisten darf aber nicht verwechselt werden mit der durch das Fehlen der Antikörper bedingten Unmöglichkeit eines biologisch geschäftsfähigen Organismus auf Tuberkulin zu reagieren: Sonst wird die Furcht vor der Anergie zu einer Furcht vor der Heilung der Tuberkulose.

Wenn zum sicheren Nachweis der absoluten Anergie höhere Tuberkulindosen und stärkere diagnostische Steigerungen meist kaum zu entbehren sind, so ist andererseits nicht zu vergessen, daß natürlicherweise da, wo jede Äußerung einer

<sup>1)</sup> So zeigte sich nach Grippe der Prozentsatz der positiven Pirquetreaktionen in der Berliner Charité wesentlich herabgesetzt, während der Komplementbindungsversuch keine Verminderung des Blut-Antikörpergehalts ergab (Berliner D. med. Wochenschr. 1919. Nr. 9).

Tuberkulinreaktion ausgeschlossen ist, schon die fehlende Reaktion auf kleinste Tuberkulindosen das Zeichen der völligen Anergie sein kann; ich erinnere an die Beobachtungen mancher Kinderärzte (Cronquist, Czerny, Schloß, Hollensen), die bei günstigem Verlauf der Kinder-, selbst schon der Säuglingstuberkulose, die Hautreaktion negativ werden und bleiben sahen (Cronquist unter 124 Kindern bis 7 Jahre lang, weshalb er die 1 Jahr lang anhaltende negative Reaktion für dauernd hält). Oder wenn ein Tuberkulöser trotz fortbestehender Allergie gesund bleibt, so kann auch über kurz oder lang von selbst vollends Heilung und damit absolute Anergie eingetreten sein, die dann eben nicht bekannt wurde; Beweis: die Beispiele mit bleibender Tuberkulinreaktion, die erst bei weiter fortgesetzter oder späterer Tuberkulinprüfung sich völlig anergisch erwiesen, also mehr oder weniger zufällig gefunden wurden. Zwecks richtiger Auffassung des Verhältnisses von Anergie zur Heilung der Tuberkulose fordert das Berücksichtigung.

Mit diesen Bemerkungen über die Technik der Tuberkulinprüfung auf Anergie soll gesagt sein, daß einerseits die entgegenstehenden Hindernisse (vorzüglich eine vielleicht noch überragende Antikörpermenge oder die Antianaphylaxie) überwunden werden können; wogegen andererseits die Gefahr besteht sich durch eine unzulängliche Tuberkulintechnik dazu verführen zu lassen schon von Anergie zu sprechen, wenn sie noch lange nicht vorhanden zu sein braucht. Es ist leicht zu verstehen, daß nur die absolute Anergie diejenigen Garantien für die Zukunft bietet, die man von der Heilung einer Krankheit erwarten darf. Das Fortbestehen einer Tuberkulose hingegen, wovon die relative Anergie oder Allergie Zeugnis gibt, macht die Möglichkeit eines Rückfalls selbstverständlich: Eine dadurch entstehende Enttäuschung — und darauf kommt es hier an — darf also nicht als Beweismittel gegen die Anergie als Zeichen geheilter Tuberkulose gebucht werden.

Da die Vielfältigkeit der Erscheinungen immer noch zu mancherlei Unklarheiten über die Allergie und Anergie und über das jeweilige Ergebnis einer Tuberkulinprüfung Anlaß gibt, seien zusammenfassend folgende kurze Richtlinien dafür gegeben:

1. Die Allergie ist das biologische Symptom der Tuberkulose; wer also auf Tuberkulin reagiert, ist tuberkulös<sup>1)</sup> (genauer ausgedrückt: mit zur Zeit antigen wirkenden Tuberkelbazillen behaftet).

2. Die Heilung der Tuberkulose führt zu absoluter Anergie; wer also geheilt sein will oder soll, darf vorweg in keiner Weise mehr auf Tuberkulin reagieren.

3. Die Umkehr des letzten Satzes, d. h. wer auf Tuberkulin nicht mehr reagiert, ist geheilt — gilt nur mit den oben gemachten Einschränkungen.

Wenn keine anderen Gründe bekannt sind, die die normale Reaktionsfähigkeit herabzusetzen vermögen, und wenn die Technik eine einwandfreie ist, so darf demgemäß die negative Tuberkulinprüfung, die theoretisch als *conditio sine qua non* für eine ausgeheilte Tuberkulose verlangt werden muß, auch

<sup>1)</sup> Siehe die Bestätigung dieses Satzes am Schluß.

praktisch zu ihrer Erkennung benützt werden. Die biologisch-negative<sup>1)</sup> Anergie zeigt dann an, daß die Tuberkulose auch bakteriologisch-anatomisch geheilt ist, und dem Kliniker ist ein Mittel in die Hand gegeben schon am Lebenden zu finden, was der Pathologe an der Leiche so oft Gelegenheit hat zu sehen. Die klinische Erkennung der geheilten Tuberkulose entspricht also nur einer pathologisch-anatomischen Forderung und bestätigt und verlangt rückwirkend wieder Obduktionsbefunde der Art, wie wir sie oben kennen gelernt haben.

Damit findet die geläufige Literaturangabe, daß die Heilung der Tuberkulose klinisch nicht zu erkennen sei, ihre Widerlegung; sie ist nur ein Vorurteil, das der Wahrheit nicht gestattete ans Licht zu kommen. Die während des Lebens erkannten Tuberkuloseheilungen fügen sich als notwendiges Glied in dem Werdegang der Krankheit ein, schützen den Arzt davor, irgendwelche Behandlung länger als nötig auszudehnen und beweisen endlich: daß nach Heilung der Tuberkulose keinerlei Tuberkulinempfindlichkeit zurückbleibt. —

Nun drängt sich die dritte der hier der Beantwortung harrenden Fragen von selbst auf: Kann sich ein von Tuberkulose Geheilter wieder neu infizieren; oder, wie die Frage in der Überschrift lautet, bleibt nach Ausheilung der Tuberkulose Immunität zurück?

Es scheint eine verbreitete Meinung zu sein, daß dies der Fall ist. So sagt Fr. v. Müller in seiner Rektoratsrede (München 1920): „Dieser“ (d. h. der Primärherd der Kindheitsinfektion) „heilt aus und hinterläßt eine das ganze Leben bleibende Immunität“. Wilms (11) spricht für die Röntgenbehandlung der Halsdrüsentuberkulose, weil, „wir während der Heilung der Drüsentuberkulose durch die Röntgenbestrahlung den Körper gewissermaßen immunisieren gegen erneute Infektion“. Aus demselben Grunde empfiehlt Vogt (12) die Kombination der operativen und Röntgen-Therapie für die weibliche

<sup>1)</sup> Diese Bezeichnung wäre eher gerechtfertigt, als „positive Anergie“, die v. Hayek dafür vorschlägt. Es ist doch wohl nicht richtig das reine Nichts, das nach Wegfall der Tuberkulose und der Antikörper die absolute Anergie charakterisiert (wofür ich auch noch auf meine Schlußworte verweise) positiv zu nennen und damit der Einstellung des Betriebs, nach Vollendung der Aufgabe und Entlassung der Arbeiter, den Anschein fortdauernder Tätigkeit zu geben. „Negative Anergie“ nennt v. Hayek demgegenüber die der Kachektischen. Auch das ist zu beanstanden, weil es gar nicht sicher ist, ob bei ihnen die Antikörper gänzlich fehlen, ob nicht vielmehr chronische Antianaphylaxie und Insuffizienz des Reaktionsvermögens mitspielen oder den Ausschlag geben. Negativ im wahrsten Sinne des Worts, in allen ihren Teilen, ist nur die absolute Anergie: also negative Negativität — oder wäre positive Negativität besser?

Ich fürchte darum, daß v. Hayeks Vorschläge eher noch mehr verwirrend als klärend wirken. Es ist schlechterdings nicht möglich, die 3 Formen der Anergie unter 2 Hüte zu bringen, zudem wenn man nicht recht weiß, auf welche Köpfe sie gehören. Die hier durchgeführte Unterscheidung relative (durch Antigen zu überbietende), absolute (unwandelbare) und kachektische Anergie wäre daher das Gegebene, weil sie den tatsächlichen biologischen Verhältnissen am meisten Rechnung trägt. Aus praktischen Gründen könnte man auch einfach von Heilungsanergie sprechen, wenn man glaubt, daß die Heilung nahe gerückt oder erreicht ist.

Übrigens bezeichnet jetzt v. Hayek selbst seine Worte als „nicht glücklich“ und spricht dafür von „erschöpfter Reaktionsfähigkeit“ und „gesteigerter Fähigkeit zur Reizüberwindung“ — wiederum nicht genügend bestimmte und ausreichende Ausdrücke.

Genitaltuberkulose. Und Bernhard (13) sagt bezüglich der Dauerheilung durch die Sonnenkur, daß der Körper „auch noch bei diesem Sieg über die Infektion durch Bildung von Immunstoffen für die Zukunft gewappnet“ würde. Ritter-Vehling (14) setzen die Ausheilung einer „vollkommenen Immunität“ gleich. Much (Kindertuberkulose 1920): „Und geheilte Tuberkulose ist gleich einem dauernden Schutz gegen weitere Ansteckungen“, oder „Tuberkuloseberührung setzt Immunität“. Otfried Müller (15): Daß diejenigen, die „schon in ihrem früheren Leben mit Tuberkulose Bekanntschaft gemacht, eine mehr oder weniger relative Immunität gegen dieses Leiden erworben hatten“ usw. — Besonders wird dann als Ziel der Behandlung und Bekämpfung der Tuberkulose so oft, „die dauernde Behebung des Durchseuchungswiderstandes“<sup>1)</sup>, oder „die Erhöhung der Widerstandskraft“, oder, etwas bestimmter, „die Bestrebung in möglichst viel Organismen möglichst viel Abwehrstoffe zu produzieren“ (Jaenicke) u. dgl. verkündet; wie denn auch Hager seine geheilten Fälle „dauernd immun“ nannte, oder Ranke (16) in seinem Vortrage über den „heutigen Stand der Tuberkulinbehandlung“ die spontane Heilung ganz richtig als Vorbild hinstellt, zuvor aber „als Ziel der Behandlung die Immunität“ erklärt, oder endlich Löwenstein seinen „in Ausheilung begriffenen“ Fällen (die auf Tuberkulin nicht mehr reagierten) eine „hohe Immunität“ zuspricht<sup>2)</sup> und fordert, daß „diese Formen durch die ganze fernere Lebenszeit auf einer gewissen Höhe der Immunität gehalten werden sollen“ (durch ungefähr 100 mg Alttuberkulin oder 0,5 mg Bazillensubstanz; S. 383—384 seines Buchs)<sup>3)</sup>. Da mutet man dem Tuberkulin Dinge zu, die ganz außerhalb seines Wirkungsbereichs liegen. Es ist oben nicht umsonst so genau und auf verschiedene Weise zu beweisen versucht worden, daß das Tuberkulin dem tuberkulosefreien Organismus nichts, aber auch gar nichts zu sagen hat, so wenig wie den tuberkulosefreien Zellen oder Organen eines Tuberkulösen. Der davon Geheilte ist aber ebenso frei von Tuberkulose. Jede Art der Tuberkulinbehandlung

<sup>1)</sup> Ich finde dieses Wort unschön und nicht am richtigen Platze, wie ich zu meinem lebhaften Bedauern Petruschky gegenüber sagen muß. Immunität ist viel zweckentsprechender, wenn der Name nur nicht falschem Scheine dienen soll. Sie verdient den Zusatz „positiv“ viel besser (s. oben, wo ich mich gegen die „positive Anergie“ gewandt habe), der aber immer dabei stehen müßte, wo es sich um eine wirkliche Immunität handelt, und darum entbehrlich ist. Nie weiß man ob nun der einzelne Mensch oder das ganze Volk „durchseucht“ sein soll. Gewiß käme das schließlich auf eines heraus. Aber einmal ist ein Tuberkulöser, mit vielleicht einem ganz kleinen abgekapselten Herd, doch niemals so „durchseucht“ wie ein an Lues oder gar akuter Infektionskrankheit Erkrankter (seine — des Tuberkulösen — allgegenwärtige Antikörper sind doch keine Infektion); eher ließe sich dann von ganzen tuberkulosedurchseuchten Familien sprechen, darüber hinaus aber mit immer breiteren, jeweils vom Alter, der Örtlichkeit, sozialen Stellung usw. geschaffenen Ausnahmen, die die „obligate Durchseuchung“ alle zudeckt; und drittens werden diese Ausnahmen, schon beim Säugling schüchtern beginnend, immer größer durch die vielen geheilten Tuberkulosefälle, die nur ein Irrtum noch den „Durchseuchungswiderstand“ darbieten läßt. Der „Durchseuchungswiderstand“ paßt also so wenig als möglich für die Tuberkulose, die keinen Vergleich mit den akuten Infektionskrankheiten trägt. Daß aber trotzdem diese Bezeichnung, wie die „positive“ oder „negative“ Anergie so allgemein schon gebraucht wird, läßt wiederum erkennen, wie wenig man darüber nachgedacht hat und wie gern man sich mit einem Schlagwort Genüge tut.

<sup>2)</sup> Handb. d. Techn. u. Meth. d. Immunitäts-Forschung 1907. S. 832.

<sup>3)</sup> Auf S. 241 steht aber: „Nur der tuberkulöse Organismus kann tuberkuloseimmun sein“.

ist daher nur berechtigt, solange der Körper tuberkulös ist. Dann allerdings geht, wie vielfache Blutuntersuchungen und — weniger sicher — wiederholte Hautprüfungen gezeigt haben, eine Erhöhung der Antikörpermenge mit mancherlei Behandlungsmethoden, insbesondere mit der „immunisierenden“ Tuberkulintherapie einher; aber nur mehr oder weniger lange Zeit: wenn die Heilung, mit oder gegen den Willen des Arztes, erreicht ist, herrscht unweigerlich völlige Anergie, sind die Antikörper geschwunden, ist die weitere „Immunisierung“ mit Tuberkulin vergebliches Bemühen. So sah Selter in seinen schon erwähnten Versuchen die Intrakutanreaktion bei der spontan ausheilenden Meerschweinchentuberkulose teils ziemlich schnell, teils allmählich unter Übergang in fragliche Reaktion negativ werden; genau so verhält es sich beim Menschen, wenn die Tuberkulose ausheilt: wie das dem mehr oder weniger raschen Vergehen der tuberkulösen Herde entspricht, ohne deren Rückhalt es keine Tuberkulinwirkung gibt, worauf ich am Schlusse noch kurz zu sprechen komme.

Die Immunitätsfrage, die wir nun weiter verfolgen wollen, steht nicht nur wegen des Interesses an der zukünftigen Gesundheit der von Tuberkulose Geheilten in engem Zusammenhang mit den seitherigen Ausführungen, sondern mehr noch deshalb, weil Immunität und Tuberkulinempfindlichkeit vielleicht gar nicht zu trennen, sondern ein und dasselbe sind. Wenn nämlich die Tuberkulose-Immunität eine reine Antikörper-Immunität wäre, so gälte für sie ganz das gleiche, was seither über die Tuberkulinreaktion gesagt wurde und die Antwort lautete kürzest: Nach Ausheilung der Tuberkulose sind mit den Antikörpern auch die dadurch bedingte Tuberkulinempfindlichkeit und Immunität geschwunden.

Der bekannte „Plasma-Versuch“ Muchs würde, wenn weiterhin und im größeren bestätigt, unmittelbar die Antikörper-Immunität <sup>1)</sup> beweisen: Die Immunität erwies sich bei der Übertragung nur, dann aber ausgezeichnet, wirksam, wenn Antikörper im Blut des Spenders (Mensch oder Tier) vorhanden gewesen waren. Da wir nunmehr wissen, daß die Antikörper mit der Tuberkulose verschwinden, so würde das in den folgenden Versuchen festgestellte Erlöschen der Immunität nach Heilung der Tiertuberkulose ihre (der Antikörper) immunisierende Wirkung gleichfalls wahrscheinlich machen.

<sup>1)</sup> Ich behalte hier, wo so viel von Antikörpern die Rede ist, diesen Namen bei, der zugleich schärfer ausdrückt, was dabei das Wirksame ist. Es ist kaum anzunehmen, daß die „Infektionsimmunität“, von der man nach Uhlenhuth (Dtsch. med. Wochenschr. 1920, 33 und 51) nur solange sprechen darf „als der Körper infiziert ist und lebende Erreger beherbergt“, sachlich etwas anderes ist. Die Bazillen können ja doch nicht allein, ohne Helfershelfer immunisieren, sondern nur durch die gegen sie gerichteten Reaktionsstoffe, allgemein Antikörper genannt. — Ob es aber, mit Verweis auf die vorliegenden Ausführungen, richtig ist, wie Uhlenhuth weiter sagt, daß „noch Beobachtungsmaterial fehlt“, um zu wissen, wie es sich bezüglich der Immunität nach Ausheilung der Tuberkulose verhält, und daß „es zu einer vollkommenen Ausheilung und restlosen Schwinden der Krankheitserreger wohl nur selten kommt“? Uhlenhuth sagte auf dem Kongreß für innere Medizin (April 1921) bereits, daß die Tuberkuloseimmunität mit der völligen Ausheilung verschwinde, zugleich aber, daß sich die Heilung nicht feststellen lasse. Ich hoffe, daß sich Uhlenhuth aus dem hier vorliegenden Material überzeuge, daß es eine völlige Ausheilung der Tuberkulose wohl gibt und daß sie beim Lebenden schon nachweisbar ist.

Schon Robert Koch konnte einen Hund 5 Monate nach der ersten Infektion, die wieder ausgeheilt war, von neuem mit Erfolg infizieren, so daß sich Verlauf und Sektionsbefund nicht von dem eines gleichzeitig infizierten Kontrolltieres verschieden erwiesen; Koch bestritt demgemäß, daß „ein einmaliges Überstehen der Tuberkulose einen Schutz gegen ein zweites Befallenwerden von der Krankheit verleiht — wofür beiläufig bemerkt, die Erfahrung am Krankenbett keinen Anhalt bietet“. Ebenso kommt v. Baumgarten<sup>1)</sup> nach seinen diesbezüglichen Versuchen (s. z. B. die Epikrise der V. Versuchsreihe, S. 61) zu dem Schluß: „Auch das Überstehen mehrerer leichter (lokal)er Impftuberkulosen vermochte, wie beiläufig festgestellt werden konnte, Kaninchen nicht refraktär — weder lokal, noch allgemein — gegen erneute Tuberkuloseimpfungen zu machen.“ Krauß und Volk<sup>2)</sup> bestätigten ferner das gleiche in ihren Versuchen an Affen (*Macacus rhesus*). Infektion durch Skarifikation an den rechtsseitigen Augenbrauen bewirkte progrediente Hauttuberkulose; nach 16–20 Tagen war eine Impfung der linken Braue, selbst mit massigen Dosen, erfolglos. In je 2 Fällen mit schwach-virulenter Impfung (Geflügel-Tuberkulose oder Stamm Courmont) heilte die Infektion von selbst aus und das Ergebnis der 2. Infektion war danach jedesmal positiv und erzeugte, wie die Erstinfektion, progrediente Hauttuberkulose. Selbst an der ausgeheilten Augenbraue hatte die Reinfektion eine typische Hauttuberkulose zur Folge. „Man muß also annehmen“, sagen die Verfasser, „daß der Antikörper, der zur spezifischen Immunität des Organismus gegen eine neuerliche Infektion führt, nur im tuberkulösen Organismus gebildet werden kann“. Hierher gehört endlich die Rinder-Immunisierung mit Bovovakzin, Tauruman oder dgl., ein in großem Maßstab durchgeführtes Experiment. Die Immunität wurde dadurch in ausgesprochener Weise erreicht, es zeigte sich ein „sehr hoher Grad von Widerstandsfähigkeit“<sup>3)</sup> gegen eine 5 Monate nach der künstlichen Immunisierung vorgenommene virulente experimentelle Infektion, der die Kontrolltiere rasch erlagen. Aber die Immunität hielt im Durchschnitt nur etwa 1 Jahr stand und war dann spurlos verschwunden. So starb ein Rind, das 2 Jahre nach der Immunisierung intravenös mit 0,01 mg boviner Tuberkelbazillen nachgeimpft wurde, schon nach 21 Tagen an schwerster Tuberkulose („es verhielt sich also genau wie nicht vorbehandelte Tiere“). Oder, was ich hier für besonders erwähnenswert halte, „das Tier besaß offenbar anfangs einen gewissen Grad von Immunität, der aber nach einigen Monaten sich erschöpfte“; so das 2 mal bovovakzinierte Rind 33 (S. 28), das auf die Injektion von 0,01 mg Perlsucht-bazillen anfangs kaum reagierte, dann aber, 5 Monate nach der Infektion und 13 Monate nach der 2. Bovovakzination, plötzlich akut erkrankte und in 4 Wochen starb. Man braucht übrigens bei der künstlichen Rinderimmunisierung, solange sie Stand hält, ebenfalls nicht an eine allein, ohne fortdauernde antigene Wirkung, weiterbestehende Immunität zu denken. Denn Weber beobachtete die Ausscheidung der Bazillen mit der Milch bis ca. 16 Monate lang nach der Letztimpfung und fand als Grund einen örtlichen Herd im Euter, was beides in

<sup>1)</sup> Arbeiten aus dem Tübinger path. Institut. 2. H. 1.

<sup>2)</sup> Zur Frage der Tuberkuloseimmunität. Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 19.

<sup>3)</sup> S. Weber und Titze, Die Immunisierung der Rinder gegen Tuberkulose. Tuberkul. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt. H. 9.



besonderen Versuchen von Titze<sup>1)</sup> bestätigt werden konnte. Ferner waren an der Impfstelle, sowie in den benachbarten Drüsen die Bazillen noch nach 2 Jahren nachzuweisen; nach der intravenösen Taurumanimpfung wurden sie bis zum 6. Monate<sup>2)</sup> gefunden, nach subkutaner Impfung bis zu 11½ Monaten (in schwierigen, käsig-kalkigen, oder eitrigen Herden)<sup>3)</sup>.

Die Annahme einer Immunität nach Ausheilung der Tuberkulose widerspricht also den experimentellen Ergebnissen.

Nun gibt es aber noch andere Tierversuche, in denen es sich zwar nicht um den Immunitätsverlust mit Ausheilung der Tuberkulose handelt, die aber Zweck und Einheitlichkeit der Antikörperwirkung in schöner Weise zur Anschauung bringen und dadurch den zwingenden Schluß gestatten, daß alles, was für die Tuberkulinempfindlichkeit gilt, ebenso für die Immunität zu fordern ist.

So vermochte Römer 2 Schafe gegen die Infektion mit Perlsuchtsbazillen zu schützen, indem er ihnen je 70 ccm Serum von immunisierten (mit Perlsuchtbazillen vorbehandelten) Hammeln vor und nach der Infektion einspritzte; während das Kontrolltier in 42 Tagen an Miliartuberkulose zugrunde ging, zeigten die Serumtiere bei der Obduktion (nach ¾ und 1½ Jahren) höchst geringfügige oder keine Tuberkulose. Und nun das für uns Bemerkenswerteste: Die mit dem Serum der aktivimmunisierten Hammel vorbehandelten (also passivimmunisierten) Schafe zeigten bei der nachfolgenden Infektion mit Tuberkelbazillen eine Fieberreaktion, wie sie sonst nur bei tuberkulösen Tieren zu beobachten ist. Erklärung: Das Blutserum der (mit lebenden Tuberkelbazillen) immunisierten Tiere baute, gesunden Tieren wieder eingespritzt, in diesen die nachher eingebrachten Tuberkelbazillen alsbald ab — Beweis: Die Fieberreaktion, die einer Tuberkulinreaktion (ebenfalls Bakterieneiweiß-Abbau) vollkommen gleichzusetzen ist<sup>4)</sup>; die Tuberkelbazillen wurden aber zu gleicher Zeit vernichtet — Beweis: die nicht angegangene Infektion (die das Kontrolltier rasch tötete). Also wieder Tuberkulinempfindlichkeit und Tuberkuloseimmunität in engstem Zusammenhange. Oder vielmehr in voller Identität: denn es liegt keinerlei Grund vor anzunehmen, daß es nicht ein und dieselben Antikörper waren, die Römer mit der Spritze in der Hand hatte, und daß es nicht ein und derselbe Vorgang war, der die Tuberkulinreaktion auslöste und die Tuberkelbazillen vernichtete (ob das dazu nötige Komplement aus den aktiv- oder passivimmunisierten Tieren stammte, tut hier nichts zur Sache).

Spricht schon die Möglichkeit ihrer passiven Übertragung (wie in Römers, so auch in Muchs oben genanntem Plasmaversuch) dafür, daß die Immunität durch körperliche Stoffe hervorgerufen wird (die allgemein Antikörper genannt werden), so ist, nachdem wir die Antikörper als Ursache der Tuberkulinempfind-

<sup>1)</sup> Tuberkul. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt. H. 9.

<sup>2)</sup> Weber-Titze, Schütz-Holland. Ebenda.

<sup>3)</sup> Auch Kolle und Schloßberger (Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 51) sagen, wie ich nach Abschluß dieses Kapitels ersehe: „die mit Tauruman oder Bovovakzin geimpften Tieren sind nur so lange immun, bzw. resistent, wie die durch diese Mittel gesetzte tuberkulöse Infektion besteht“.

<sup>4)</sup> Es ist ja bekannt, daß man eine „Tuberkulin“-Reaktion ebenso mit lebenden und toten Tuberkelbazillen wie mit Tuberkulin auslösen kann.

lichkeit schon zur Genüge und soeben ihre gleichzeitig immunisierende und reaktionsauslösende Wirkung kennen gelernt haben — so ist, sage ich, kaum mehr ein Zweifel möglich, daß es die (komplementbindenden) spezifischen Antikörper sind, die, von Natur aus darauf eingestellt, das lebende Antigen (in den Tuberkelbazillen) abbauend zu vernichten, dasselbe Schicksal auch dem toten Antigen (im Tuberkel) zuteil werden lassen.

Wir können uns aber von dieser doppelten (in Wahrheit einheitlichen) Wirkung der Antikörper noch anschaulicher und in erweiterter Form überzeugen. Sahen wir nämlich bei Römer Fieber eintreten als Zeichen der („Tuberkulin“-) Reaktion, so ist es in anderen Versuchen die unmittelbar sicht- und mikroskopisch untersuchbare örtliche Reaktion, die gleichfalls mit Vernichtung der Tuberkelbazillen einhergeht. Besonders schön haben dies die Untersuchungen Lewandowskys<sup>1)</sup> erwiesen, indem er bei Tieren eine Hauttuberkulose erzeugte, entweder hämatogen (durch intrakardiale Injektion der Bazillen) oder durch Verimpfung der Bazillen in eine Skarifikationswunde der Haut und danach durch genaue histologisch-bakteriologische Untersuchungen die entstandenen Veränderungen sowohl bei vorher normalen wie tuberkulösen Tieren verglich. Die prächtigen Abbildungen auf S. 47 bis 52 des Lewandowskyschen Buches zeigen aufs deutlichste die bei den tuberkulösen (also antikörperbesitzenden) Tieren alsbald erfolgende örtliche Reaktion mit all den Zeichen hochgradiger Entzündung, die seit „Kochs Elementarversuch“ bekannt sind, während die normalen Tiere nichts davon erkennen ließen; die Tuberkelbazillen aber vermehrten sich bei den letzteren uneingeschränkt, während sie dort abgestoßen wurden oder rasch zugrunde gingen. So zeigten (S. 51) die normalen, intrakardial infizierten Tiere in der Haut „nicht sehr scharf abgesetzte Infiltrate von ganz uncharakteristischem Bau“ mit „Tuberkelbazillen in ungeheurer Menge in jedem Gesichtsfeld“; bei der hämatogenen Hauttuberkulose der reinfizierten Tiere dagegen „findet man scharf begrenzte, kleine Infiltrationsherde von deutlich tuberkuloidem Bau, aus Epitheloiden und typischen Riesenzellen“. . . . „In vielen Knötchen ist auch bei Durchmusterung von Serienschnitten kein Bazillus zu finden. Nach langem Suchen gelingt es, in einzelnen ein Exemplar zu entdecken.“ Lewandowsky spricht denn auch (S. 54 und 55) von dem „Untergang von Bazillen unter der Einwirkung abbauender Antikörper“ (wodurch erst der histologisch typische Tuberkel erzeugt werde), identifiziert den Immunitätszustand mit dem Antikörpergehalt des Organismus (S. 61), fand bei der Extrahierung intrakutaner Infektionsstellen, daß der Abbau nur bei tuberkulösen Tieren vor sich ging (S. 53) und sagt dazu: „Diesen edemischen Prozeß können wir uns am besten, wenn nicht als eine Lyse, so doch als einen Abbau vorstellen, von derselben Art, wie wir es schon bei der Tuberkulinreaktion kurz besprochen haben“ (die Lewandowsky mit v. Pirquet und Schick immer als Antikörperreaktion bezeichnet).

Lewandowsky hat also in prachtvoller Weise, mit Hilfe genauester mikroskopischer Untersuchungen (teils mittels Serienschnitten) erwiesen, daß die

<sup>1)</sup> Die Tuberkulose der Haut. Berlin, Julius Springer, 1916.

Herdreaktion mit dem Abbau, sei es des Tuberkulins, sei es der Tuberkelbazillen, einhergeht; er hat damit nicht nur den Mechanismus der Tuberkuloseheilung klargestellt, sondern auch gezeigt, daß die Tuberkulose überhaupt heile und daß dies je nachdem rasch geschehen kann (s. meine Beispiele mit rasch eintretender Anergie).

Die Versuche Römers und Lewandowskys, die sich wieder so schön ergänzen, dürften vollends den Ausschlag geben für die Antikörpersnatur sowohl der Tuberkulinempfindlichkeit wie der Tuberkuloseimmunität, die beide nur verschiedene Äußerungen ein und desselben Vorgangs (Abbau) sind. Womit es schließlich zu einer selbstverständlichen Forderung wird, daß in der Tat mit der Tuberkulinempfindlichkeit unfehlbar auch die Immunität vergeht.

Man könnte sich nun denken, daß, entweder durch das Absterben progredienter Tuberkulöser biologisch leistungsfähigere Individuen gezüchtet<sup>1)</sup> würden, oder daß im Einzelmenschen selbst, dank der langjährigen Einwirkung von seiten der Tuberkulose, kampfgewöhnlichere Zellen zurückblieben, die bei erneutem Angriff raschere, wirksamere Arbeit zu leisten im Stande wären. Hierher gehört wohl die „beschleunigte Reaktion“ v. Pirquets, ebenso R. Pfeiffers Annahme, daß nach dem Überstehen einer Infektionskrankheit „eine latente Disposition der antikörperbildenden Stellen zurückgeblieben ist, die sofort, wenn die spezifischen Krankheitserreger wieder eindringen, in Funktion tritt und nun die beginnende Infektion im Keime erstickt“. Auch an das Gedächtnis der Zellen, das ja aller Materie anhaftet, darf dabei erinnert werden; so, wenn dieser abwegige Vergleich gestattet ist, z. B. daran, daß man ein Musikstück noch heute ganz anders zu spielen vermag, wenn man es vor langer Zeit gut eingeübt, aber seither nie wieder angesehen hat. Bei den vorhin erwähnten, gegen verbleibende Immunität sprechenden Tierversuchen könnte demgegenüber die Tuberkulose im Körper zu kurz gedauert haben<sup>2)</sup>, vielleicht auch zu wenig virulent gewesen sein.

Zugunsten einer Selektions-Immunität, wie ich sie kurz hier nennen will, der Grote kürzlich eine besondere Arbeit gewidmet hat<sup>3)</sup>, wären gerade die oben besprochenen Patienten anzuführen, die nach Maßgabe der erreichten Anergie als geheilt angesprochen wurden, also keine Antikörper-Immunität mehr besaßen und danach doch gesund geblieben sind. Aber deren Zahl ist doch zu klein, um über das Walten von Zufälligkeiten erhaben zu sein; wie auch über besondere Infektionsgelegenheiten oder deren Mangel nachher nichts bekannt ist. Zudem kann die bleibende Gesundheit der Geheilten ebensowohl dafür sprechen,

---

<sup>1)</sup> An eine solche Auslese der Tüchtigsten möchte ich am ehesten glauben, da kaum zu bezweifeln ist, daß bezüglich der Leistung rascher und guter Immunitätsarbeit erhebliche individuelle Unterschiede bestehen. Diese „Immunität“ der ein an Tuberkulose Erkrankten oder Wiedergenesenen wäre aber ganz unabhängig von dieser und würde keine Förderung von ihr erfahren. Die Tuberkulose war hier nur der Prüfstein zur Erkennung derartiger Verschiedenheiten und brachte dabei die biologisch Insuffizienten (die „Disponierten“) zu Fall.

<sup>2)</sup> Vgl. die Versuche Römers, in denen die Resistenz der tuberkulösen Tiere um so ausgesprochen war, je länger die Tuberkuloseerkrankung bestand.

<sup>3)</sup> Über die selektionistische Auffassung des Infektionsprozesses. Münch. med. Wochenschrift 1921. Nr. 38.

daß keine Neuinfektion stattgefunden hat, wie daß sie nicht anging. Gegen den Wiedererwerb einer leichten latenten Tuberkulose spricht die, allerdings bis jetzt nur in seltenen Fällen ermöglichte Feststellung fortdauernder Anergie; so im Falle Nr. 8 (meines Buches), der bei der 2. Nachprüfung (im Jahre 1910, 2 Jahre nach der 1. Nachprüfung, 3 Jahre nach der Kur) auf 5—10—50—250 mg Tuberkulin nicht mehr reagierte; so im Falle Nr. 12, der (im Jahr 1911, 1 Jahr nach der Kur) auf 3—10—30—100—300 mg nicht reagierte und bei dem ich nach weiteren 4 Jahren (im Juni 1915), eine Hautprüfung mit reinem Alttuberkulin zu machen Gelegenheit hatte, die ebenfalls völlig negativ blieb; oder bei einer anscheinend spontan geheilten Patientin, die 1912/13 auf 0,01—500 mg nicht reagierte, ebensowenig nach fast 8 Jahren auf 1 und 5 mg (Oktober 1920) sie hatte andere Beschwerden, auf der Lunge waren jetzt wie früher deutliche Spitzendämpfungen, besonders hinten, nachweisbar <sup>1)</sup>. — Diese Einzelbeobachtungen könnten dann auch ein Licht werfen auf das Zustandekommen der zunehmenden Tuberkulose-Immunität bei den Kulturvölkern; denn, wie Grote sagt, gilt die „intraselektionistische Ausmerzungen nicht resistenter und das Überdauern resistenter Zellen nicht nur für die Person, sondern die Fähigkeit resistente Zellen zu produzieren („Erblichkeit der Potenz“, Roux) ist zweifellos auch im Keimplasma enthalten, kommt so auf die Deszendenz und unterstützt die Personalselektion“. Ob allerdings die Kulturvölker nicht durch gesteigerte Ausbreitung der Tuberkulose, also durch Summierung tuberkulöser Individuen, stärker immunisiert sind, ist immer wieder die andere Frage; die jetzt mehrfach gemachte Erfahrung, daß schon-tuberkulöse Kriegsteilnehmer besser abschnitten, als kräftige gesunde Leute, die anamnestisch kein Zeichen für frühere Infektion darboten und oft an schwerster Tuberkulose erkrankten, könnte dafür beigebracht werden.

Auch Löwenstein denkt wohl an eine Art von Selektions-Immunität, wenn er auf S. 265 seines Buches sagt: „Der Organismus vergißt niemals einen parenteral erhaltenen Reiz, sein Gedächtnis bleibt für das Tuberkelbazillen-antigen immer geschärft oder zum mindesten leichter erweckbar“. Aber seine gleichfolgende Angabe, daß man „deshalb durch eine entsprechend große Tuberkulindose in jedem Fall abgeheilte Tuberkulose eine Reaktion erzielen könne“, muß ich als einen bedauerlichen Irrtum bezeichnen, ebenso wie die oben erwähnte Bemerkung aus der Haut-Klinik in Wien über die Tuberkulinreaktion als „Anzeiger für die Immunitätsbereitschaft“. Gediente Soldaten wissen freilich besser mit den Waffen umzugehen als Rekruten; wenn sie aber keine haben? Wo die Antikörper, das biologische Werkzeug für die Auslösung der Tuberkulinreaktion, fehlen, bleibt die Erinnerung an Vergangenes ein leerer Traum. Da lautet die Äußerung von Roux über die völlige Unabhängigkeit der beiden Immunitätsarten doch ganz anders: „Die bereits bekannte Immunisierung durch Bildung von Immunkörpern geschieht ganz unabhängig von derjenigen

<sup>1)</sup> Die Patientin wurde inzwischen von Hofmeister wegen chronischer Appendizitis operiert. Die histologische Untersuchung der herausgenommenen Teile ergab nichts von Tuberkulose. — Soeben hatte ich Gelegenheit, einen anderen (31-jährigen) Patienten nachzuprüfen, der im August 1915 bis Januar 1916 35 Tuberkulininjektionen erhalten hatte (1. Reaktion auf 0,15 mg; Abschluß mit 300 mg und fraglicher Reaktion). Jetzt, nach 4¼ Jahren, keine Reaktion auf 1,5—3—7—15 mg.

durch Teilauslese und wirkt viel präziser und wohl auch stärker; sie ist jedenfalls viel leichter nachweisbar. Deshalb braucht aber die Immunisierung durch Teilauslese nicht unwirksam zu sein. Ihr Vorkommen, ihre Wirkungsarten und Wirkungsgrößen sind noch zu erforschen<sup>1)</sup>.

Das Verhältnis der Antikörper- zur Selektions-Immunität, die Unsicherheit der letzteren, besonders aber ihre völlige Unabhängigkeit voneinander und gegenseitige Wesensverschiedenheit, kann kaum besser zum Ausdruck gebracht werden. Das erscheint mir hier am meisten der Betonung wert. In der Tat, es wäre eine grobe Täuschung, daran zu denken, daß die fort-dauernde Allergie, die ich immer als das biologische Symptom der Tuberkulose erklärt haben will, mit der Selektions-Immunität irgend etwas zu schaffen habe oder gar Zeugnis von ihr ablegen könnte. Sollten die, auf irgendwelche Weise oder ohne ärztliches Zutun, von Tuberkulose Geheilten weiterhin Träger einer solchen Zell-Immunität sein und bleiben, so würden die als anergisch Erkannten unter ihnen (was sie ja in Wirklichkeit alle sein müssen) vielmehr unmittelbar das beweisen, was der Inhalt dieser Arbeit, wie ich hoffe, geradezu selbstverständlich macht: Daß nämlich die Selektions-Immunität keinerlei Beziehung zur Tuberkulin-Empfindlichkeit hat und wegen des Fehlens spezifischer Antikörper durch keinerlei Art der Tuberkulinprüfung zur Anschauung gebracht werden kann.

Es bleibt also dabei: die gewollte Erhaltung der Allergie ist die gewollte Erhaltung der Tuberkulose. Ob allerdings die Fortdauer der Tuberkulose als „natürliche Schutzimpfung“, als „wohlthuende Vakzinierung“ u. dgl., d. h. mit Rücksicht auf die mit ihr — und anscheinend nur mit ihr — zu erhaltenden Immunität, der Heilung vorzuziehen wäre, gehört nicht hierher. Mit der Spontanheilung enthebt die Natur den Arzt oft genug der Verantwortung. Schließlich kommt das immer auf einen Kompromiß mit der Tuberkulose hinaus, den sich das Karzinom keinesfalls gefallen ließe.

So sehr es zu Nutzen der von Tuberkulose Geheilten, also absolut Anergischen, aller Antikörper Baren, auch zu wünschen wäre, daß sie weiterhin auf andere Weise immun bleiben möchten, so kann ich doch an eine „selektionistische“ Zellimmunität nach Abheilung der Tuberkulose nicht recht glauben, und zwar deshalb, weil ich in dem tuberkulösen Herd den Erfüllungsort der ganzen Pathologie und Biologie der Tuberkulose sehe, der keinen Grund hat, andere als rein anatomische Erinnerungen nach seinem Schwund zu hinterlassen. Daß insbesondere die Tuberkulintherapie, wahrscheinlich aber auch zahlreiche andere Methoden der Tuberkulosebehandlung, ausschließlich oder in letzter Linie auf Herdreaktion zurückzuführen sind, habe ich schon lange nachdrücklichst vertreten und wird jetzt ziemlich allgemein anerkannt; daß es, streng genommen, überhaupt keine Tuberkulin- (oder ähnliche) Reaktionen gibt, die nicht von einem tuberkulösen Herd ausgehen, habe ich letzthin in einer besonderen Arbeit<sup>2)</sup> darzustellen versucht; und daß die Antikörperbildung aufs innigste mit den tuberkulösen Herden zusammenhängt, mit ihnen alsbald aufhört, ist auch hier an verschiedenen Stellen erwähnt oder zu erschließen.

1) Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 38. 1104.

2) Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 42. H. 3.

Wenn nun nicht einmal an Stelle der früheren Herde eine Immunität zurückbleibt, wie es täglich an Lupösen zu sehen ist, und wie wir es auch aus Tierversuchen (s. Baumgarten, Krauß-Volk) erfahren haben, also da, wo während des Lebens der Tuberkelbazillen die regste biologische Tätigkeit herrschte, so ist meiner Meinung nach nicht recht einzusehen, wieso die anderen Körperzellen, die, fern vom Krankheitsherde, mit der Antikörperbildung wahrscheinlich gar nichts zu tun und somit auch nichts gelernt hatten, zu immunsatorischen Dauerleistungen befähigt sein sollten.

Für das Erlöschen der Immunität mit Heilung der Tuberkulose findet sich auch bei Naegeli, von dessen Untersuchungen oben schon viel die Rede war, ein kleiner Hinweis, wenn er für das Nebeneinandervorkommen noch bestehender und ausgeheilter Tuberkulose zwei Möglichkeiten annimmt (S. 454): Entweder „es kann der Prozeß so ungemein chronisch verlaufen sein, daß lokale Heilungen erzielt wurden, daß aber doch an anderen Stellen die Tuberkulose aktiv manifest oder latent weiter fortschritt — oder aber es kann sich handeln um eine frühere, längst ausgeheilte Affektion, von der unabhängig eine neue Infektion des Körpers mit Tuberkelbazillen stattgefunden hat“. . . . „In einer großen Anzahl von Beobachtungen war die Annahme einer Reinfektion sehr naheliegend, aber wegen der Schwierigkeit der Verhältnisse nicht genau zu begründen“. — Wenn es wirklich wahr sein sollte, daß, wie man seit Naegeli so häufig hört, jenseits des Kindesalters in unseren Landen jeder Mensch „sich immer wiederholende“ (Selter) Tuberkuloseinfektionen erleidet, so wäre der jetzt gerade so häufig gemachte Sektionsbefund frischer, oft bösartiger Tuberkulose im hohen Alter schließlich ebenfalls dahin zu verwerten, daß eine ein- oder selbst mehrmalige Spontanheilung keine Immunität hinterlasse (s. dazu die Abnahme der positiven Haut-Tuberkulinprüfung im Alter über 40 Jahren als Zeichen der Spontanheilung, von der oben berichtet ist). Da hätten wir dann doch, unter der Masse der unbewußt Geheilten, die Neuinfektionen, die wir oben bei der ungleich kleineren Zahl früherer Patienten, deren Heilung dem Arzt bekannt war, vermißten.

Die oben wiedergegebenen Literaturangaben über die Immunität ohne Tuberkulose stehen also doch auf recht schwachen Füßen. Jedenfalls finden sie durchaus keine Stütze in der etwaigen „Unheilbarkeit“ der Tuberkulose, die vielmehr, wie wir anatomisch und klinisch erfahren haben, recht häufig zur Ausheilung kommt — womit dann auch die Antikörper-Immunität geschwunden ist. Und auf das Problematische der „Immunität durch Teilauslese“ hat ihr Begründer Roux mit seinen eigenen Worten (s. oben) genügend hingewiesen. Der Glaube an die Tuberkuloseimmunität „auf Lebenszeit“ u. dgl. verdankt sein Dasein offenbar nur einer wohlwollenden Phantasie. —

Es ist mir schon vorgeworfen worden, daß ich „die Anergie erzwingen wolle“. Das ist eine betrübende Verkennung der Sachlage. Wie und wo soll z. B. bei dem spontan Geheilten irgend etwas „erzwungen“ sein; oder bei dem ohne Tuberkulin Geheilten; oder auch bei den früher mit Tuberkulin Behandelten nach langem Intervall? Soll das „Erzwingen“ vielleicht gar durch die Prüfung mit Tuberkulin selbst geschehen, das doch im anergischen (tuberkulosefreien) Organismus gänzlich wirkungslos ist. Nicht um Erreichung der Anergie ist

es mir in erster Linie zu tun, sondern um ihren Nachweis: damit ich es möglichst rasch gewahr werde gegebenenfalls einen Tuberkulosefreien, ob er es von Anfang an war oder erst geworden ist, vor mir zu haben, und damit man mir wegen seiner Weiterbehandlung nicht mit Recht den Vorwurf einer unwissenschaftlichen Handlung mache. Die dadurch gewonnenen Erfahrungen brachten mich auf den Standpunkt, den ich hier vertrete. Und wenn ich an dieser Stelle wieder so viel von der Anergie sprechen mußte, so geschah das auch wieder nicht aus „Vorliebe“ für sie, sondern deshalb, weil in dem anergischen Zustand die gemeinsame Antwort zum Ausdruck kommt auf die in der Überschrift gestellten Fragen. Denn die absolute Anergie, unberührt von Gunst oder Mißgunst: bejaht die Frage nach Ausheilung der Tuberkulose auch vom klinischen Standpunkt aus; verneint die Frage des Zurückbleibens von Tuberkulinempfindlichkeit, weil das Fehlen der Antikörper jede Reaktion unmöglich macht; sagt, daß mit ihrem Eintritt die Tuberkulose wenigstens ihrer Antikörper-Immunität verlustig gegangen ist.

Wenn nicht noch andere, bisher unbekannte Dinge in die Immunitätsfrage mit hereinspielen, so scheint mir darum als die kürzeste Zusammenfassung meiner Ausführungen die Schlußfolgerung gestattet zu sein: daß mit dem Tode der Tuberkelbazillen, mit der Auflösung des tuberkulösen Herdes, mit dem Versiegen der spezifischen Antikörper — kurz, daß mit der bakteriologisch-anatomisch-biologischen Heilung alles, was zur Tuberkulose gehört, sein Ende hat.

#### Nachtrag bei der Korrektur:

Die vorliegende Arbeit wurde vor dem Tuberkulosekongreß in Elster beendet. Während ihrer Drucklegung sind die Vorträge v. Wassermanns und Neufelds<sup>1)</sup> sowie eine sich darauf beziehende weitere Veröffentlichung Selters<sup>2)</sup> erschienen und erfordern einige kritische Worte, damit nicht gleich wieder Zweifel an der Berechtigung meiner oben gezogenen Schlußfolgerungen aufkommen möchten. Nach Richtigstellung weniger — teils nur scheinbar — abweichender Bemerkungen nämlich, die offenbar dem Mangel entsprechender Erfahrung entspringen, wird sich vielmehr zeigen, daß die mit anderen Methoden gewonnenen Untersuchungsergebnisse der genannten Forscher alles, was hier gesagt wurde, in schönster Weise bestätigen. Ganz verschiedene Wege führen also zu demselben Ziel: Die beste und glaubhafteste Lösung eines schwierigen Problems.

Auch v. Wassermann und Neufeld sprechen fortwährend von der „Untrennbarkeit“ und „Unlösbarkeit“ der Tuberkulinempfindlichkeit und Tuberkuloseimmunität (die oben als identisch bezeichnet wurde), sowie davon, daß es die Immunität nur gibt, solange der Körper lebende Tuberkelbazillen in sich birgt (womit gleichfalls gesagt ist, daß die Immunität mit der bakteriologischen Ausheilung der Tuberkulose verschwinden muß).

Aber v. Wassermann hält merkwürdigerweise ebenfalls — wie oben Hamburger, Selter, Uhlenhuth — die bakteriologische Heilung der Tuber-

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Tuberkul. 35, Heft 1.

<sup>2)</sup> Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 25.

kulose „für äußerst selten“ oder „für einen reinen Zufall“. Das stimmt zweifellos mit den hier beigebrachten, sich gegenseitig so schön ergänzenden Tatsachen, sowohl pathologisch-anatomischer (s. besonders die mikroskopischen Untersuchungen), wie experimenteller, wie schließlich klinisch-biologischer Art, nicht überein. So wenig wie Selters neuerliche Angabe, daß es — in logisch-richtiger Folgerung seiner Anschauungen — eine vollkommene Anergie nicht gäbe, weil sie eben, wie Selter übereinstimmend mit mir sagt, „identisch wäre mit absoluter Heilung und Verschwinden des letzten Tuberkelbazillus“, was aber „noch niemals beobachtet worden sei“. Meine in dieser Arbeit niedergelegten Erfahrungen lehren wohl anderes. Ich möchte auf deren Grund das Vorkommen der vollkommenen Anergie zu einer gar nicht seltenen Tatsache erhoben wissen, und wenn Selter, wie ich vielleicht hoffen darf, dies zugibt, so muß er, sich selbst treu bleibend, darin auch den Rückbeweis der von ihm bis jetzt geleugneten Ausheilung der Tuberkulose erblicken (wie denn oben auch alles für, nichts gegen die Annahme sprach, daß die absolute Anergie das biologische Symptom der Heilung sei). Allen (stets unbewiesenen!) Einwendungen gegenüber muß ich daher daran festhalten, daß der Verlust der Tuberkulinempfindlichkeit und Immunität mit der Tuberkuloseheilung nicht etwa bloß theoretisch zu fordern ist, sondern auch praktische Bedeutung besitzt.

Auch Selter sagt in seiner jüngsten Veröffentlichung: „Die Tuberkuloseimmunität muß in innigem Zusammenhang stehen mit der Tuberkulinempfindlichkeit“, und nachher noch bestimmter: „Wir wissen nur, daß es beim Menschen keine Tuberkuloseimmunität ohne Tuberkulinempfindlichkeit gibt“, sowie daß er beides bis „vor kurzem“ für „wahrscheinlich identisch“ hielt, während er auffallenderweise „jetzt dagegen annehmen möchte, daß wir hier zwei nebeneinander hergehende Erscheinungen vor uns haben“. Und weiter: „Die Tuberkulinempfindlichkeit wäre dann der Ausdruck und eventuell auch der Gradmesser für die vorhandene Immunität, die selbst aber auf der Fähigkeit der von den Zellen abgegebenen Stoffe beruht, welche die neueindringenden Bazillen durch Abbau vernichten“. Ich vermisse aber in Selters Arbeit jeden Beweis für die Richtigkeit seiner jetzigen Ansicht, bin vielmehr des Glaubens, daß, wenn die Tuberkulinreaktion der „Ausdruck“ und „Gradmesser“ der Immunität, d. h. also doch seiner Immunitäts-„Stoffe“ (auch „abwehrende Kräfte“, „Abwehrstoffe“ von ihm genannt, alias Antikörper) sein soll (worin ich ihm natürlich beistimme), dies nur durch den gleichsinnigen Abbau des Tuberkulins geschehen kann. Der ganze Unterschied besteht eben wieder darin, daß ein und dieselben Antikörper das eine Mal totes, das andere Mal lebendes Antigen oder Bakterieneiweiß „durch Abbau vernichten“.

Selter scheint deshalb schwankend geworden zu sein, weil er — nun bestärkt durch Wassermann und Neufeld, die jede Tuberkuloseimmunisierung ohne lebende Bazillen als unmöglich erklären — das Tuberkulin ausschließlich für einen „spezifischen Reizstoff“ hält, ohne jede antigene Wirkung. Ob das Tuberkulin im tuberkulösen Organismus sich in dieser Hinsicht ebenso verhält wie im nichttuberkulösen, soll hier nicht weiter erörtert werden. Auch ich halte ja — wie Wassermann, Neufeld und Selter — die Herdreaktion



für die Hauptsache, ohne die es nach meiner Meinung eine Tuberkulinreaktion überhaupt nicht gibt und von der aller Nutzen (oder Schaden) der Tuberkulosebehandlung abhängt. Daß aber Selter — eben und nur aus jenem Grunde? — auch gegen die Auslösung der Tuberkulinreaktion durch die Antikörper, die doch der Immunität halber nun schon einmal da sind, sich ausspricht, kann ich nicht billigen. Der Beweis dafür dürfte doch durch die passive Übertragung der Tuberkulinempfindlichkeit (zugleich mit der Immunität) ein für allemal erbracht sein, ebenso wie schon durch Kochs ersten Meerschweinchenversuch oder Lewandowskys gleichsinnige Versuche oder endlich durch die alltäglichen Hauttuberkulinprüfungen, d. h. dort durch virulente, hier durch die avirulente Reinfektion fern vom tuberkulösen Herd; auch der Tuberkulintot tuberkulöser Meerschweinchen, die notwendige Steigerung der Tuberkulindosen während der Therapie, endlich die gegenüber den Proteinkörpern u. dgl. schon durch die allergeringsten Tuberkulinmengen ausgelösten Herdreaktionen, sind kaum anders als durch die abbauende Tätigkeit der Antikörper zu verstehen, die erst die Herdreaktion zustande kommen läßt. Selter, der selbst die Lücken beim Verzicht auf die Antikörper fühlt und sie als noch zu erforschende Probleme erklären muß, kann also ruhig an der (alleinigen?) Reiz- und Nicht-Antigenwirkung des Tuberkulins festhalten, ohne den Antikörpern feind sein zu müssen.

Ich mußte der (wie ich glaube unbegründeten) Anzweiflung der Antikörper als Ursache der Tuberkulinempfindlichkeit entgegentreten, weil sie es sind, die mit ihrem Wegfall den Titelfragen einen natürlichen Zusammenhang geben und sie ganz einheitlich zu beantworten gestatteten. Es ist mir darum auch nicht recht verständlich, warum v. Wassermann bei Erwähnung des Römerschen Versuches <sup>1)</sup> die Frage aufwirft, „ob es sich bei dieser Übertragung von Serum vorbehandelter Tiere auf solche der gleichen Art nicht doch etwa um eine passive Übertragung von Überempfindlichkeit und nicht von Immunität gegenüber Tuberkelbazillen handelt?“ Das Nichtangehen der Tuberkulose bei den serumempfangenden Tieren zeigte doch, daß die Immunität mit übertragen wurde; und dieser Versuch selbst, wie alles, was ich oben noch dazu anführen konnte, läßt das nicht „auffallend“ (v. Wassermann), sondern als ziemlich selbstverständlich erscheinen. Mit dem Mute der Konsequenz könnte man daher sagen: Es wäre nur die eine Frage zu stellen gewesen, ob die Tuberkulinempfindlichkeit mit Ausheilung der Tuberkulose schwindet? Ihre Bejahung hätte dann allein schon genügt, die vorausgegangene Heilung der Tuberkulose und den gleichzeitigen Verlust der Immunität mit zu verkünden.

Endlich liegt mir noch eines am Herzen. Selter sagt nämlich in seiner letzterwähnten Arbeit weiter: Das offene Bekenntnis der Schüler Kochs (von Wassermanns und Neufelds), daß die in den Tuberkulinen wirksame Substanz nicht als ein immunisierendes Antigen aufzufassen sei, habe „deprimierend“ gewirkt und die Tuberkulintherapie müsse „sich nun auf der veränderten Grundlage einstellen“ usw. Wie Selter zu diesem Glauben kam, ist leicht zu erraten: Man braucht nur einen Blick in die oben wiedergegebenen Literaturangaben zu werfen, die in dieser Art bis zum heutigen Tage fort dauern. Ich möchte demgegenüber betonen, daß auf mich die Bestätigung meiner Anschau-

<sup>1)</sup> Muchs Plasmaperversuch wurde in Elster nicht gedacht.

ungen von so autoritativer Seite im Gegenteil nur höchst erfreulich gewirkt hat, weil ich eben den „großen Nutzen der Tuberkulintherapie“ (Selter) immer nur in den Herdreaktionen begründet und weder ihr noch jeglicher Tuberkulosebehandlung Ziel in der „Immunisierung“ erblickte. Natürlich: Wer die (absolute) Anergie zu erkennen vermag (nicht zu „erzwingen“, wie leider auch Selter sagt) und ihr Wesen kennt, der weiß, daß die Heilung der Tuberkulose, deren Nachweis er mit der Anergie in Händen hat, nicht zur „Immunisierung“, sondern zur Desimmunisierung führt. Bedauerlich oder nicht: So ist es. Es erscheint mir daher wichtig festzustellen — und deshalb besonders gehe ich hierauf ein —, daß wenigstens meine Erfahrungstatsachen durchaus schon auf dem „festen Boden“ stehen, den Selter erst jetzt „durch den Nachweis der spezifischen Reizwirkung des Tuberkulins“ geschaffen glaubt: Die, im Sinne Selters neu zu leistende Arbeit ist also bereits getan.

#### Literatur:

1. Gerhardt, D., Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 18.
2. Kämmerer, Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 13.
3. Selter, Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 24.
4. Curschmann, H., Vortrag in Rostock.
5. Much, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 46. H. 3.
6. Gerwiener, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 40. H. 12.
7. Hamburger, Zur Pharmakologie des Tuberkulins. Münch. med. Wochenschr. 1920 Nr. 17.
8. Derselbe, Dtsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 9.
9. Selter, Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 5.
10. Hauser, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 84. H. 1—4.
11. Wilms, Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 1.
12. Derselbe, Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 11.
13. Bernhard, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 48. H. 1. 103.
14. Ritter-Vehling, Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 43.
15. Müller, Otfried, Ther. d. Gegenw. 1921. S. 10.
16. Ranke, Münch. med. Wochenschr. 1920. S. 1425.