

Zur Kenntnis der mit Tuberkulin komplement- bindenden Stoffe im Serum tuberkulöser Kinder.

Von

Dr. R. Fua und Dr. H. Koch.

An unserer Klinik wurden in der letzten Zeit eine grössere Anzahl tuberkulöser Kinder einer systematischen Tuberkulinkur unterworfen. Diese Gelegenheit wurde benützt, um das Serum dieser Kinder auf Antikörper, speziell auf solche, welche mit Tuberkulin Komplementbindenden, zu untersuchen. Die Anwendung dieser Methode zum Nachweise von Antikörpern bei der Tuberkulose reicht schon eine Reihe von Jahren zurück. Im Jahre 1903 hatten Bordet und Gengou nach Antikörpern bei Tieren gesucht, im nächsten Jahr hierauf Dempinsky. Als Antigen verwendeten diese Autoren Tuberkelbazillen sowohl lebende wie abgetötete. Bordet und Gengou erzielten positive Resultate, Dempinsky negative. In grösserem Umfange nahm Wassermann im Jahre 1906 diese Untersuchungen wieder auf, verwendete aber, was als grosser Fortschritt zu bezeichnen ist, Tuberkulin also gelöste Tuberkelbazillenbestandteile statt der Bazillen selbst als Antigen. Gestützt auf seine Ergebnisse, stellte er eine vollständig neue Hypothese zur Erklärung der Tuberkulinwirkung auf. Der im tuberkulösen Gewebe vorhandene Antikörper soll das eingeführte Tuberkulin infolge der grossen Avidität an sich reissen und durch Komplementbindung die Einschmelzung und Erweichung des Gewebes bedingen. Diese Publikation hatte eine grössere Anzahl von Arbeiten anderer Autoren zur Folge, über die in Kürze referiert sei. Von den Untersuchungen seien nur diejenigen erwähnt, welche sich mit dem Nachweise von mit Tuberkulin komplementbindenden Antikörpern im Serum Tuberkulöser befassen.

Wassermann fand, dass in manchen Fällen das Serum Tuberkulöser, die mit Tuberkulin behandelt wurden, die Komplementbindungsreaktion gibt. Bruck wies in einem Falle von Miliartuberkulose Tuberkulin und Antituberkulin nach. Citron fand bis auf einige Fälle im Blute Tuberkulöser keine Antikörper, aber solche bei mit Tuberkulin vorbehandelten Tuberkulösen. Weil und Nakajama wiesen darauf hin, dass das Alttuberkulin allein schon hemmt, und dass man leicht durch Nichtbeachtung dieser Tatsache zu falschen Ergebnissen gelangen könnte. In einer daraufhin erfolgenden Polemik teilten Wassermann und Bruck zwei Fälle von unbehandelten Tuberkulösen mit, die die Komplementbindungsreaktion einwandfrei zeigten. Morgenrot und Rabinowitsch fanden bei vier spezifisch Behandelten keine Hemmung. Lüdke konnte im Serum eines an Miliartuberkulose erkrankten Patienten Antituberkulin nachweisen, bei behandelten Fällen ergaben von 31, 17 Hemmung. Cohn erzielte bei 14 geschlossenen Tuberkulösen einen negativen Ausfall der Reaktion, bei 17 von 53 offenen Tuberkulösen, die nicht spezifisch behandelt wurden, einen positiven. Wolf, Eisner und Ascher untersuchten 10 nicht behandelte Tuberkulösen. Sie verwendeten verschiedene Antigene für dasselbe Serum, fanden meistens Komplementbindung, ohne aber eine Übereinstimmung der einzelnen Resultate zu erzielen. Die Fälle von Wolff und Mühsam zeigten ca. zur Hälfte Komplementbindung ohne Unterschied, ob eine Tuberkulinbehandlung vorausgegangen war oder nicht. Weil und Strauss konnten bei 35 Fällen sowohl behandelt wie nicht behandelt Komplementbindung nachweisen. Czastka fand unter 20 Fällen von nicht behandelten Tuberkulösen 7 positive Reaktionen. Schlossmann erzielte erst bei hoch immunisierten Kindern Komplementbindung, Engel und Bauer sahen bei unbehandelten tuberkulösen Kindern nie bei hochimmunisierten beinahe stets eine Hemmung der Hämolyse.

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, dass im Serum erwachsener Tuberkulöser gleichgültig, ob sie behandelt oder nicht behandelt wurden, mehr oder minder häufig komplementbindende Antikörper gefunden wurden, während Schlossmann und Engel und Bauer nur bei hochimmunisierten tuberkulösen Kindern Komplementbindung sahen. Demgemäss ergeben sich auch bei unseren Untersuchungen zwei Gruppen, die der nichtbehandelten und der behandelten Tuberkulösen. Was die Methode anbelangt, so wanden wir die allgemein übliche an und richteten uns im grossen und ganzen nach dem Schema, das Weil und Strauss angegeben hatten.

Tuberkulin	Serum	Komplement $\frac{1}{15}$	Na Cl		Ambozeptor	Hammelblut 5 %
0,05	0,1	1	1,85	1 Stunde bei 37°	1	1
0,05	0,2	1	1,75		1	1
0,1	0,1	1	1,8		1	1
0,1	0,2	1	1,7		1	1
0,05	—	1	1,95		1	1
0,1	—	1	1,90		1	1
—	0,4	1	1,6		1	1

Die Mengen sind in ccm angegeben. Vom Ambozeptor wurde immer die dreifach lösende Menge genommen. Dieser wurde für jede Untersuchung ausgewertet.

Bei 27 Fällen von nicht spezifisch behandelten Tuberkulosen fanden wir kein einzigesmal Hemmung der Hämolyse. Die Fälle kamen ohne Auswahl zur Untersuchung, so dass wir darunter finden von Tbc. pulm., 3 Tbc. men., 6 Tbc. ossium, 5 Pleuritis serosa, 1 Skrophulose, 1 Tbc. Pharyngis, 1 Tbc. Peritonei, 1 Fall von Hauttuberkuliden und ein Fall mit starker Kutanreaktion ohne sonstige Zeichen Tbc. (Pirquet), so dass ziemlich alle tuberkulösen Erkrankungen vertreten waren. Es fanden sich darunter floride und abgeheilte Tuberkulosen, dann solche im Stadium der Rekonvaleszenz und solche, die vor dem Exitus standen. Das Alter schwankte von 5 Monaten bis 13½ Jahre.

Bei 6 Kindern fanden wir eine ganz geringe Hemmung, die aber nie so stark war, dass sie als eine positive Reaktion angesprochen werden konnte. Dann wurden auch 13 Zerebrospinalpunktate tuberkulöser Kinder, darunter 9 mit tuberkulöser Meningitis untersucht. Auch hier trat nie Komplementbindung auf.

Wir kommen jetzt zu den spezifisch behandelten tuberkulösen Kindern. Wir verfügen über 41 Fälle und zwar kamen die meisten öfter (2, 3 oder 4mal) zur Untersuchung. Von diesen 41 Fällen reagierten 14 positiv. Meistens fanden wir die positiven Reaktionen, wenn die Kinder schon auf hohe Dosen immunisiert waren, so viermal bei 1000 mg AT (Nr. 1, 3, 9, 20), 2 bei 500 mg AT (7, 22), 1 bei 200 mg AT (Nr. 26), 1 bei 100 mg AT (Nr. 2), 1 bei 0,2 mg TR (Nr. 31) 1 bei 3 mg TR (Nr. 21). Bei einem endlich war eine längere spezifische Behandlung vorausgegangen und ist dabei bis auf die Dosis von 0,006 mg TR (Nr. 14) gestiegen worden. Daneben sahen wir auch 2 schwachpositive Reaktionen bei der Dosis von 1 und 3 mg AT (Nr. 4, 6), 1 bei 5 mg AT (Nr. 23).

Da wir einige Fälle vor oder vom Anfang der spezifischen Behandlung an prüften, konnten wir sehen, wie im Laufe derselben nach grösseren Dosen die komplementbindenden Substanzen im Blute auftraten. Im Gegensatz zu diesen Befunden haben auch Kinder, die ziemlich hoch immunisiert waren, keine nachweisbaren komplementbindenden Substanzen im Serum gehabt. Es sei auf die Fälle Nr. 33 und 5 (200 mg AT), Nr. 8 (500 mg AT) und Nr. 39 (1000 mg AT) hingewiesen. Ein Grund dafür kann nicht angegeben werden, da diese so ziemlich dieselben klinischen Erscheinungen wie Allgemeinzustand, Reaktionsfähigkeit auf Tuberkulin zeigten. Die übrigen negativen Fälle betreffen Kinder, die noch nicht hoch immunisiert waren, bei denen teils die Behandlung abgebrochen wurde oder die aus anderen Gründen uns nicht mehr zur Untersuchung zur Verfügung standen.

Um nun unsere Untersuchungen zusammenzufassen, so sahen wir bei unbehandelten Tuberkulosen weder im Serum noch in der Zerebrospinalflüssigkeit komplementbindende Substanzen, während wir diese in ca. $\frac{1}{3}$ der Fälle im Serum von behandelten Tuberkulosen nachweisen konnten. Was das Verhalten dieser Substanzen und ihre Beziehungen zur spezifischen Behandlung anbelangt, so wird darüber von anderer Seite noch ausführlicher berichtet werden.

Literatur.

1. Bordet und Gengou, Compt. rend. de l'acad. des sciences Paris, August 1903.
 2. Dembinsky, Compt. rend. de la soc. de biologie. 1904. S. 34 (beide zitiert nach Zentralblatt f. Bakt. Bd. XXXVI. d. Ref. 1905).
 3. Wassermann und Bruck, Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 12.
 4. Bruck, Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 32.
 5. Weil und Nakajama, Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 21.
 6. Citron, Berl. med. Wochenschr. 1907. Nr. 36.
 7. Morgenrot und Rabinowitsch, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 18.
 8. Lüdke, Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 15.
 9. Cohn, Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 28.
 10. Weil und Strauss, Wien. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 29.
 11. Wolf-Eisner, Wien. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 27.
 12. Wolff und Mühsam, Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 35.
 13. Czastka, Wien. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 24.
 14. Engel und Bauer, Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 44.
 15. Schlossmann, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 7.
-

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Datum	P.	Stich	Tuber- kulin	Dosis	Komplement- bindung	Bemerkungen
1	Malecha, Franz	14 Jahre	Tbc. pulm. (Turban II)	14. XI. 15. XII.	Ø	DR	AT	1000 1000	pos. (stark) pos. (stark)	Allgemeinbefinden befriedigend. Allgemeinbefinden ausgezeichnet.
2	Hess ♀	2 3/4 Jahre	Skrofulose	10. XI. 27. XI.	Ø	I DR	AT	100 1000	pos. (stark) pos. (stark)	Allgemeinzustand gut. "
3	Dames ♀	8 Monate	tuberkulöse Osteomyelitis, Lues hered.	9. XI. 9. XII.	Ø	III I	AT	1000 —	pos. (schwach) pos. (schwach)	Allgemeinzustand mässig, jedoch ziemlich widerstandsfähig. Extreme Kachexie.
4	Benda ♂	2 1/2 Jahre	Skrofulose, Tbk. der Bronchialdrüsen	9. III. 31. X. 10. XI.	Ø	Ø	TR	0,01	neg.	Allgemeinzustand mässig.
5	Loeb ♀	1 1/2 Jahre	Skrofulose	27. XI. 1. II.	10 Ø	I II	AT	Ø 200	neg. neg.	Allgemeinzustand gut. "
6	Nowak ♂	9 1/2 Jahre	Pleuritis ser. dextra	29. I. 9. II. 5. III.	3 Ø	I III III	AT	3 100 1000	pos. (schwach) pos. (schwach) pos. (schwach)	Besserung des Allgemeinbefindens. Resorption des Exsudates.
7	Swoboda ♀	10 Jahre	Pleuritis ser. dextra	17. XI. 27. XI. 17. II.	Ø Ø Ø	DR DR DR	AT TR	500 1000 5	pos. (stark) pos. (kompl.) pos. (kompl.)	Stets ausgezeichnetes Befinden.

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Datum	P.	Stich	Tuber- kulin	Dosis	Komplement- bindung	Bemerkungen
8	Milacek ♂	2 1/2 Jahre	Tbk. der Bronchial- drüsen	5. XII.	Ø	DR	AT	500	neg.	Allgemeinbefinden ziemlich gut.
9	Bartl	11 Jahre	Tbc. mil.?	9. XI. 14. XI. 29. I.	pos. Ø	pos. DR	AT	0 0 1000	neg. neg. pos.	Allgemeinbefinden gut. 16 Tage nach der letzten Injektion.
10	Kaiser	9 Jahre	Apicitis	7. III.			AT	0,4	neg.	
11	Dubsky	6 Jahre	Tbc. pulm.	7. III.	pos.		AT	0,5	neg.	
12	Volkmann	3 1/2 Jahre	Fungus	7. III.			AT	10	neg.	
13	Friedrich	10 Jahre	Karies	7. III.	pos.		AT	40	neg.	
14	Cernik	9 Jahre	Tbc. pulm.	7. III.	pos.		TR	0,006	pos. (schwach)	Behandlung vor 1/2 Jahr.
15	Leinwand	6 Jahre	Fungus	7. III.	pos.		AT	60	neg.	
16	Kr.	4 Jahre	Tbc. peritonei	23. III.			TR	0,1	neg.	
17	Hasenöhrl	5 Monate	Tbk. der Bronchial- drüsen	5. III. 1. IV.	pos. Ø	I —	TR	0,004	neg. neg.	31. III. † an Miliartuberk. Blut mittels Herzpunktion.
18	Breinstl	8 Monate	Tbk. der Lungen u. Bronchialdrüsen	9. XI. 16. XI.	Ø	II	AT	50	neg. neg.	Zuerst relativ gutes Bef., plötzlich rascher Verfall. 16. XI. †, Serum mittels Herzpunktion genommen.

19 Hatz	Lungentuberkulose	9. XI. 13. XI.	Ø	II	AT	50 100	neg. (schwach) neg.	13. XI. Serum mittels Herz- punktion genommen.
20 Ruhdorfer	Tbk. der Bronchial- drüsen	9. XI. 9. XII. 1. II.	Ø	DR	AT	1000	pos. (schwach) neg. neg.	17. XI. Tuberkulinkur aus- gesetzt. Keine Verände- rung der bestehenden Er- scheinungen. 30. I. Mor- bill. 4. II. Exitus letalis.
21 Hofbauer	Spondylitis tbc.	24. II. 1. IV.	pos. Ø	I III	TR	0,07 3	neg. pos.	9. IV. †.
22 Sladek	Serositas tbc.	5. XII. 29. I. 9. II.	pos. Ø —	I DR DR	AT	1 500 1000	neg. pos. pos.	Wohlbefinden, Besserung der Erscheinungen.
23 Wesselofsky	Skrofulose	12. II. 5. III.	Ø 0	II III	AT	5 2	neg. pos.	Besserung, dann plötzliche Verschlimmerung, Verfall. 7. IV. †.
24 Köpf	Peritonitis tbc.	24. II. 9. III. 1. IV.	pos. pos. pos.	I II I	TR BE	Ø 0,003 0,003	neg. neg. neg.	Wegen allgemeiner Ver- schlimmerung Injektions- kur ausgesetzt.
25 Reingruber	Tbk. der Bronchial- drüsen	17. III.	—	I	TR	0,07	neg.	
26 Augenthaler	Skrofulose	12. II. 2. III. 1. IV.	0 0 0	II II II	AT	5 200 100	neg. schwach pos. schwach pos.	
27 Mark	Tbk. der Bronchial- drüsen	25. II.	pos.	II	TR	0,003	neg.	
28 Köpf	Tbk. der Bronchial- drüsen	24. II. 9. III. 1. IV.	pos. pos. pos.	II II I	TR	0,003 0,005 0,002	neg. neg. neg.	
29 Perzen	Skrofulose	17. III. 16. IV.	pos. pos.	— I	— TR	— 0,03	neg. neg.	

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Datum	P.	Stich	Tuber- kulin	Dosis	Komplement- bindung	Bemerkungen
30	Urbanek	11 Monate	Skrifulose	17. III. 16. IV.	pos. pos.	I I	— TR	— 0,005	neg. neg.	
31	Zamrzla	11 Jahre	Pleuritis serosa	24. II. 2. III. 9. III. 1. IV.	pos. pos. pos. ø	I II III III	— TR	— 0,005 0,01 0,2	neg. neg. neg. pos.	
32	Hennenberg	10 Jahre	Tbc. peritonei	25. III.	pos.	II	TR	0,002	neg.	
33	Balzar	2 3/4 Jahre	Skrifulose	13. II. 17. II. 5. III.	neg. neg. neg.	II III —	AT	100 200 —*)	neg. neg. neg.	*) Tuberkulinbehandl. seit 14 Tagen ausgesetzt.
34	Gross	6 Jahre	Pleuritis peracta	9. III.	pos.	I	TR	0,003	neg.	
35	Spitzer	13 Jahre	Tbc. pulm.	25. III.	ø	II	TR	0,005	neg.	
36	Nejedly	13 Jahre	Pleuritis sierra per- acta	25. III.					neg.	
37	Wienhofer	3 Jahre	Skrifulose	17. II. 24. II.	pos. pos.	I —	AT —	0,01	neg. neg.	
38	Wagner	1 Jahr	Bronchialdrüsentbk.	14. XI. 15. XII. 1. II.	neg. — pos.	DR I I	AT — —	1000 — 5	neg. neg. neg.	
39	Zizmann	10 Monate	Tbc. univers. Tbk. Pharinx- geschwüre	15. III.	pos.	II	AT	0,2	neg.	
40	Leksa	6 Jahre	Skrifulose	12. II. 9. III.)*	pos. pos.	II	AT —	0,1 —	neg. neg.	*) Blutentnahmenach einem urämischen Anfall.

DR = Depotreaktion.

TR = Neu-Tuberkulin.

AT = Alt-Tuberkulin.