

Die histiogene und die humorale Tuberkuloseimmunität.

Von

A. Wolff-Eisner (Berlin).

Mit 9 Textabbildungen und 1 Kurventafel.

Die wertvollen Arbeiten der Dermatologen über Tuberkuloseimmunität haben das augenblickliche Schwergewicht der Tuberkuloseforschung nach der dermatologischen Seite geschoben. Speziell geben die Werke von Lewandowsky und Zieler Veranlassung, die Ergebnisse dieser Autoren mit den eigenen in Vergleich zu setzen.

Wenn auch schon im Jahre 1904 die Arbeit von Cornet und A. Meyer im Handbuch von Kollé und Wassermann den Titel „Tuberkuloseimmunität“ führt, so geschah dies eigentlich mehr der Symmetrie mit den anderen Abschnitten des Werkes halber, und man darf daher doch sagen, daß der Begriff der Tuberkuloseimmunität ein neuer ist und daß von ihr zu reden dem ärztlichen Denken recht ferne lag. Als 1909 mein Buch über Tuberkulose den Titel „Frühdiagnose und Tuberkuloseimmunität“ erhielt, erschien dies gewissermaßen als eine — und zwar gewagte — programmatische Erklärung.

Wenden wir uns der Frage zu, was die Klinik — gewiß doch eine maßgebende Instanz — gegen den Begriff der Tuberkuloseimmunität hatte, so müssen wir eine Bemerkung vorausschicken. Der Begriff der Immunität ist mehrfach in der letzten Zeit umgeprägt worden. Unter Immunität verstand man ursprünglich ganz im Wortsinn: eine angeborene oder erworbene Unempfindlichkeit gegen eine Infektion, und schon die übertragbare, sog. „passive“ Immunität änderte wesentlich den ursprünglichen Sinn des Begriffs. Denn soweit nicht die übertragbare antitoxische Immunität in Frage kam, sondern die antibakterielle, läuft der die Immunität erprobende Infektionsvorgang nicht ohne Krankheitserscheinungen ab. Und trotzdem sprach man hier ohne Bedenken von Immunität, wenn der infektiöse Prozeß nicht zum Tode führte, sondern in Heilung ausging. Hierin liegt aber eine laxer Anwendung des Begriffs „Immunität“, und dies hat sich später gerächt, indem dann bei den Diskussionen über Immunität, besonders soweit klinische Probleme in Betracht kamen, jeder Autor in einer anderen Sprache redete. Denn bei der bakteriellen „Immunität“ zeigen die Vorgänge an der Infektionsstelle, die im klassischen Pfeiffer-

schen Versuch so übersichtlich zu studieren sind, daß bei quantitativer Änderung nur eines der in Frage kommenden Faktoren, die Immunkörper — und diese sind die Träger der Immunität — nicht zur Heilung, sondern zum Tode führen. Dann nämlich, wenn die Menge des bei der Zerstörung der Bakterien gebildeten Endoxins ein gewisses Maß überschreitet. Die Grenze, welche diese beiden Endausgänge in Heilung oder Tod scheidet, liegt oft recht nahe beieinander und nicht nur im Tierversuch. Es ist nun verständlich, daß der Arzt sich dagegen wehrt, da von Immunität zu sprechen, wo der Tod erfolgt. Und doch kann man die biologisch bei Heilung und Tod ganz gleich sich abspielenden Vorgänge nicht prinzipiell trennen, und dies um so weniger, als wir nach unsern Versuchsergebnissen den Satz von Radziewski „auch bei der virulentesten Infektion gehen Bakterien zugrunde“ noch erheblich über seine ursprüngliche Bedeutung hinaus weitergeführt haben, als wir 1903 den Satz aufstellten: „Nicht durch die lebenden, sondern nur durch die sich auflösenden Bakterien kommen die Krankheitserscheinungen und der Tod zustande¹⁾.“ Wenn man diesen Satz in die immunologische Fachsprache übersetzt, so ist in ihm die Pirquetsche Theorie über die Inkubation²⁾ enthalten; denn nach ihm ist es selbstverständlich, daß die Krankheitserscheinungen einsetzen, wenn die Antikörperwirkung beginnt. Im weiteren Verlauf des Infektionsvorganges führt die Antikörperbildung je nach der Menge des bei der Bakteriolyse gebildeten Giftes den Tod oder die Heilung herbei. Die konstitutionellen und sonstigen Verhältnisse spielen dabei insofern eine Rolle, als sie die quantitativen Grenzen verrücken können. Wenn dieses Axiom, wie dies nach den langen Kämpfen und Diskussionen jetzt angenommen werden darf, als Grundlage anerkannt wird, so hat man stillschweigend den Begriff der Immunität gewandelt und versteht unter ihm heute nur das Eingreifen von Antikörpern in das Kriegsspiel zwischen dem infizierten Organismus und den Bakterien. Es ist ohne weiteres zuzugeben, daß eine andere Bezeichnung dieses Vorganges vielleicht weniger mißverständlich gewesen wäre. Die so künstlich hineingetragene Paradoxie hat auf die Kliniker und Praktiker abschreckend gewirkt, denen es ihre sonstige medizinische Schulung nicht erlaubte zu glauben, daß man nicht nur trotz, sondern gerade an seiner „Immunität“ zugrunde gehen kann. Darüber kommt der Arzt solange nicht hinweg, bis ihm deutlich geworden ist,

¹⁾ A. Wolff (Eisner), Beiträge zur Kenntnis der morphologischen Vorgänge bei der Infektion u. Immunität. Berl. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 17—20, S.-A. S. 29.

²⁾ v. Pirquet u. Schick, Die Serumkrankheit. Leipzig-Wien 1905, Deuticke; v. Pirquet, Klinische Studien über Vaccination u. vaccinale Allergie. Leipzig-Wien 1907, Deuticke.

daß es sich hier um historisch gewordene Begriffe handelt, die sich mit dem ursprünglichen Wortsinn nicht mehr decken.

Ganz sinnlos darf natürlich auch ein historisch gewordener Begriff sich nicht darstellen, besonders wenn er, wie der der Immunität, den ursprünglichen Charakter noch nicht ganz abgestreift hat. Der klinischen Denkweise muß es aber sinnlos erscheinen, das schwere Krankheitsbild der Lungenphthise als „Immunitäterscheinung“ aufzufassen. Aber gerade bei der Kavernenbildung hat Römer nachgewiesen, daß sie in seinen Versuchen beim Meerschweinchen einer Verlangsamung und Mitigierung des Krankheitsbildes entspricht und die Folge eines gewissen Immunitätszustandes ist.

Dürfen wir vielleicht einmal den Versuch machen, klarzulegen, welche „Immunitätsvorgänge“ durch die Antikörper bei der Tuberkulose bedingt werden:

1. Die Tuberkulose verläuft meist nicht als eine akute Infektionskrankheit (Miliartuberkulose), als welche sie ohne (genügende) Antikörper verläuft und jederzeit beim Fehlen (oder Verschwinden) der Antikörper verlaufen kann, sondern als eine chronische, mit vielen Remissionen und oft langjährigem, eventuell sogar dauerndem Stillstand einhergehende Erkrankung.

2. Reinfektionen haften, solange keine Verminderung der Antikörper eingetreten ist, nicht oder nur bei „massiver Infektion“, welche den Antikörperschutz durchbrechen kann. Dies ist der Grund, warum Metastasen (im Larynx, im Darm, auf der Haut) (bei Phthisikern) trotz täglich vielfacher Infektionsmöglichkeit so relativ selten sind und, wenn sie zustande kommen, einen Schluß auf mangelnden „Immunitätszustand“ und auf eine ungünstige Prognose nahelegen.

Die angeführten Sätze sind nicht ganz ohne Bedeutung für die klinische und natürlich auch für die immunologische Auffassung der Tuberkulose. Sie sind nicht von mir unter dem Eindruck und unter dem Einfluß der genannten neuen Tuberkuloseforschungen hierher gesetzt worden. Der erste Satz ist in meiner ersten Tuberkulosepublikation 1908 ausgesprochen, als ich die Reaktionslosigkeit auf Tuberkulin ausdrücklich auf mangelnden Antikörpergehalt zurückführte und sie mit der ungünstigen Prognose und mit der miliaren Verlaufsform der Tuberkulose beim Meerschweinchen in Beziehung brachte¹⁾. Der Begriff der „massiven Infektion“ in Verbindung mit der durch sie bedingten Durchbrechung des bestehenden Immunitätszustandes ist von mir 1909 in der Generalversammlung des Deutsch. Centr. Com. z. Bekämpfung der Tuberkulose gebraucht worden.

Es ist ohne weiteres zuzugeben, daß es sich bei der Tuberkulose

¹⁾ A. Wolff-Eisner, V. f. i. M. 16. XII. 1907 u. 6. I. 1908: Über cutane und conjunctivale Tuberkulinreaktion. Dtsch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 5.

um komplizierte Verhältnisse handelt oder richtiger um Verhältnisse, welche vieler Variationen fähig sind. Am Verlauf und am Endausgang haben folgende Faktoren Anteil:

1. die Bakterien,
2. die Antikörper,
3. das aus dem Zusammentreffen von Bakterien und Antikörpern entstehende giftige, krankmachende, Reaktion erzeugende Produkt, am zweckmäßigsten Endotoxin genannt.

Die Menge von 3 (Endotoxin) ist abhängig von der Präsenz der Antikörper am Ort des bakteriellen Angriffs (Mobilisationszustand), was nicht identisch mit der zahlenmäßigen Menge der Antikörper überhaupt ist. Um was es sich hier handelt, haben wir schon früher mit dem militärischen Vergleich der Mobilisation darzulegen versucht. Ferner abhängig von der Vermehrungsfähigkeit der Bakterien. Dies ist eine Funktion ihrer Virulenz, worunter wir ihre Widerstandskraft gegenüber den Antikörpern (die sog. „Immunität“ der Bakterien) verstehen. Sie ist also in letzter Instanz wieder eine indirekte Funktion der Antikörper.

Zum Zustandekommen eines Immunitätsphänomens müssen also erstens die Antikörper vorhanden sein, und zweitens, sie müssen am Ort der Infektion vorhanden sein (abhängig vom Mobilisationszustand). Daß beides nicht immer zusammentrifft und welche Bedeutung der zweckmäßigen Bereitschaft der Antikörper am Ort des Angriffs zukommt, möge ganz allgemein folgender Versuch aus dem Gebiet der bakteriolytischen Immunität darstellen.

1. Meerschweinchen, immunisiert gegen Cholera. Titrierung im Pfeifferschen Versuch ergibt im ccm 4200 I. E. (Immunitätseinheiten).

2. Nicht vorbehandeltes Meerschweinchen, erhält 1 ccm der Verdünnung 1 : 2000 des Serums von Meerschweinchen 1 : 1 Öse Choleravibrionen, d. i. die 10 fach tödliche Dosis. Das Peritonealexsudat enthält sofort zahlreiche Bakterien, keine Granula.

Nach $\frac{1}{4}$ Stunde: Bakterien $\frac{4}{5}$, Granula $\frac{1}{5}$.

Nach $\frac{1}{2}$ Stunde: $\frac{1}{3}$ Bakterien, $\frac{2}{3}$ Granula.

Nach 1 Stunde: reichlich Granula, vereinzelte Bakterien.

Nach 24 Stunden: Exsudat steril, Tier lebt und ist gesund.

Meerschweinchen 1, das aktiv immunisierte, durch dessen Serum Meerschweinchen 2 geschützt worden ist, erhält selbst 1 Öse Choleravibrionen peritoneal. Der Verlauf ist ein anderer, die Granulabildung bleibt gering, die Bakterien überwiegen dauernd. Nach 24 Stunden ist das Tier tot, im Peritonealexsudat massenhaft Bakterien. Das Ergebnis dieses Versuchs ist also folgendes:

Im Serum von Meerschweinchen 1 sind Antikörper so reichlich vorhanden, daß sie noch in 2000facher Verdünnung Meerschweinchen 2 zu schützen vermögen. Meerschweinchen 1 geht trotzdem zugrunde infolge der mangelnden Bereitschaft der Antikörper an dem Ort, wo sie gebraucht werden. Es gelingt nicht, die Bakterienvermehrung abzuschneiden, bevor die Dosis letalis an Endotoxinen bei ihrer Auflösung in Freiheit gesetzt wird.

Unseres Erachtens ist eine Sonderstellung der Tuberkulose nur dadurch bedingt, daß infolge der besonderen Struktur (Gefäßlosigkeit) ihrer pathologisch-anatomischen Produkte keine völlige Vernichtung der Tuberkelbacillen, besonders an der primären Lokalisation der Erkrankung eintritt. Vor mehr als 12 Jahren¹⁾ ist die Überempfindlichkeit von uns als eine konstante Erscheinung, welche die wiederholte (parenterale) Resorption von nicht abgebautem Eiweiß begleitet, beschrieben worden. Daß es sich unseres Erachtens nach um eine bedeutende Erscheinung handelte, versuchten wir durch die Benennung der betr. Arbeit als „Grundgesetze der Immunität“ zum Ausdruck zu bringen. Die Überempfindlichkeit begleitet jede wiederholte (parenterale) Resorption von Eiweiß und fragt nicht, wie jedes Naturgesetz, nach der Zweckmäßigkeit im Einzelfalle. So ist sie ausgesprochen unzweckmäßig bei der parenteralen Eiweißresorption, die nicht nur im Experiment vorkommt. Man denke an die Pollenresorption beim Heufieber und verschiedene auf Eiweißresorptionen beruhende Asthmaformen. Sie kann zweckmäßig sein bei bakteriellen Infektionen, wo die starke Überempfindlichkeitsreaktion stets mit Entzündung einhergeht und damit die Bahn für die beschleunigte und verstärkte Zufuhr von Antikörpern freimacht. Dieser Punkt ist auch von Bedeutung für die Frage der humoralen Antikörper; es wird auf ihn weiter unten noch zurückzukommen sein.

Wenn somit die Überempfindlichkeit die Bahn für den Afflux der Antikörper eröffnet, so wird auch bei der Tuberkulose *ceteris paribus* der Endeffekt von dem Zusammentreten der Bakterien mit den Antikörpern und der Menge des dabei freiwerdenden giftigen Produkts, des Bakterienleibesgifts oder Endotoxins, abhängen. An den extremsten Punkten der Reihe steht Heilung und Tod, beide durch die Antikörper, im wesentlichen also nur durch quantitative Modifikationen derselben bedingt.

Gewiß bieten diese variablen, im Experiment unzählig modifizierbaren Verhältnisse noch Stoff zu vielen Versuchen, aber es erscheint nicht zweckmäßig, hier von unlösbaren Rätseln zu sprechen. Wenn man die Grundlagen, welche zu diesen Schlußfolgerungen geführt haben, anerkennt, so liegen bei der Überempfindlichkeit die Verhältnisse relativ geklärt. Vielleicht stellt sich auch Lewandowsky auf diesen Standpunkt, wenn er die zahlreichen Publikationen, die ich zur Stütze dieser Ansicht veröffentlicht habe, nach diesen Gesichtspunkten einer nochmaligen Durchsicht unterzieht.

Lewandowsky sieht mit Recht den Grund für die Langsamkeit des Fortschreitens der Forschungen über Tuberkuloseimmunität in den

¹⁾ A. Wolff (Eisner), Über Grundgesetze der Immunität. Centralbl. f. Bakt. 37, H. 3/4/5, 1904.

Eigenschaften der Tuberkelbazillen, welche jeden einzelnen Versuch über Monate ausdehnen. Das ist vollkommen richtig, und darum möchten wir hervorheben, daß nach unserer Ansicht die Forschungen über Tuberkuloseimmunität noch auf eine andere Weise betrieben werden können und daß durch diese Forschungsrichtung wesentliche Fortschritte erzielbar gewesen sind.

Wir glauben, durch Beobachtung der klinischen Erscheinungen, durch pathologisch-anatomische Untersuchungen und auf experimentellem Wege den Nachweis erbracht zu haben, daß zwischen Tuberkelbacillen und Tuberkelbacillenderivaten, deren Hauptvertreter das Tuberkulin ist, keine prinzipiellen, sondern nur quantitative Differenzen bestehen. Anders ausgedrückt, daß alle klinischen und pathologisch-anatomischen Erscheinungen bei der Tuberkulose nicht durch die Lebenstätigkeit der Bacillen, sondern durch deren Auflösung oder deren Abbau zustandekommen. Wenn ich die Ausführungen von Lewandowsky richtig verstehe, so glaube ich, daß er in seinen Arbeiten durchaus auf dem Boden dieser Anschauungen steht und noch in seiner letzten wesentliche Stützen gegenüber der abweichenden Baumgartenschen Lehre, welche die Lebenstätigkeit der Tuberkelbacillen in den Vordergrund stellt, beigebracht hat.

Das Beweismaterial für unsere oben skizzierte Anschauung ist ziemlich reichhaltig: Vor allem ist die Tatsache anzuführen, daß man durch Tuberkulin alle Krankheitsbilder und Komplikationen experimentell hervorrufen kann, welche sonst im Verlauf der Tuberkulose beobachtet werden. Gegen die Anschauung war nur ein, aber gewichtiger Einwand vorzubringen, daß es im Gegensatz zu den lebenden Tuberkelbacillen mit Tuberkulin nicht gelingt, Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin hervorzubringen, aber dieser Einwand ist beseitigt, seitdem es in Versuchen, die von mir auf der Königsberger Naturforscherversammlung 1910 vorgelegt wurden, gelungen ist, durch wiederholte Tuberkulineinverleibungen bei gesunden Kaninchen Tuberkulinüberempfindlichkeit zu erzeugen.

Wenn wir nun annehmen, daß diese Ansicht zutreffend ist: Welche Bedeutung für die Erforschung der Tuberkuloseimmunität darf man ihr dann zuerkennen? Zunächst die Möglichkeit eines unbeschränkten Experimentierens auch am Menschen. Und da bekanntlich gerade bei der Tuberkulose große Unterschiede zwischen den einzelnen Tierpezies bestehen und man die Ergebnisse vom Tier nicht ohne weiteres auf ein anderes, noch weniger auf den Menschen übertragen darf, so ist dieser Vorteil nicht zu unterschätzen. Dazu kommt der Vorteil, daß man die Patienten und die an ihnen angestellten Reaktionen stets mit den klinischen Befunden in Beziehung setzen kann. Noch viel wichtiger erscheint uns die Tatsache, daß man die Verhältnisse ver-

einfacht, indem man den einen ganz unberechenbaren Faktor, den der Vermehrung der Bakterien ausschaltet und auf diese Weise zu Versuchsanordnungen kommt, welche eine relativ einfache Fragestellung und Deutung ermöglichen. Es ist kein Zufall, daß seinerzeit der Kochsche Reinfektionsversuch zu keiner wissenschaftlichen Ausbeute führte, obgleich man doch nicht sagen kann, daß das, was Robert Koch publizierte, sich nicht in der ganzen Welt der größten Beachtung erfreut hätte. Es fehlte damals für diesen Versuch an dem leitenden Faden, der uns heute diesen Kochschen Versuch so selbstverständlich und vertraut macht, vor allem darum, weil wir jetzt auch die bakterienzerstörenden Kräfte im Verlauf der Tuberkulose des Menschen am Werke sehen. Dieser verbindende Faden zu klinischen bekannten Tatsachen fehlte damals vollkommen. Wir haben ihn heute an dem aus den klinischen und immunologischen Versuchen mit Tuberkulin abgeleiteten Satze: Unter dem Einflusse einer tuberkulösen Infektion bilden sich (nach einiger Zeit und in wechselnder Menge) Antikörper, welche aus Tuberkelbazillen und Tuberkulin charakteristische giftige Stoffe in Freiheit setzen und somit die als Tuberkulinreaktion bekannten Erscheinungen hervorrufen. Lewandowsky ist für diese unsere lytische Theorie wiederholt eingetreten und hat sie im gewissen Sinn zur Grundlage seiner gesamten Forschungsrichtung gemacht. In seiner neuesten Arbeit hält er es aber für notwendig, sie zu modifizieren, worauf wir noch weiter zu sprechen kommen werden. Mit der unbedingten oder bedingten Annahme dieser Theorie ist konzedierte, daß diese Forschungsrichtung, neben die Tuberkelbacillen beim Studium der Tuberkuloseimmunität das Tuberkulin zu setzen, Berechtigung hat. Wir sehen in vielen Tuberkuloseinfektionsversuchen am Tier nur eine wünschenswerte und erforderliche, aber meist doch nur erwartete Bestätigung der Resultate, die man beim tuberkulösen Menschen oder Tier durch zweckmäßige Anwendung von Tuberkulin erhält. Dies ist natürlich etwas pointiert ausgesprochen, und es liegt mir natürlich fern, damit die geradezu klassischen Versuche Lewandowskys mit ihrer glänzenden kritischen Ausbeutung in ihrem Wert verkleinern zu wollen, die in ihrem Ergebnis so wertvolle Stützen für die lytische Theorie beigebracht haben, während diese früher von dermatologischer Seite (Zieler) wenig wohlwollend kritisiert wurde. Mir liegt nur daran, auch die dermatologischen Forscher darauf aufmerksam zu machen, daß gerade bei dem Problem der Hauttuberkulose die experimentelle Anwendung des Tuberkulins leicht übersehbare experimentelle Verhältnisse schafft und aufgestellte Fragen oft schneller und sicherer zu beantworten ermöglicht, als der oft vieler Deutung fähige Versuch mit lebenden Tuberkelbacillen.

Nach diesen mehr allgemeinen, einleitenden Ausführungen sollen

einige Punkte, welche nach den genannten Arbeiten von Lewandowsky und Zieler noch diskutiert werden müssen, zur Besprechung gelangen. Da ist zuerst die Frage der Nekrose, auch in theoretischer Beziehung einer der ungeklärtesten Punkte. Während wir seit langem davon sprechen, daß die Nekrose ebenso durch Tuberkelbacillen wie durch Tuberkulin hervorzurufen ist, weist Baumgarten auf seine frühere Arbeit hin, in welcher der histologische Nachweis geführt wird, daß die Tuberkulinreaktion nicht zur Nekrose, sondern zur dissezierenden Eiterung führt. Wenn auch vom klinisch-biologischen Standpunkt der Endeffekt der Nekrose und der dissozierenden Eiterung der gleiche ist, so ist der bestehende histologische Unterschied nicht zu leugnen. Vor allem glauben wir, daß der differente Standpunkt von Baumgarten durch eine abweichende Versuchsanordnung zu erklären ist. Bei den Baumgartenschen Versuchen mit subcutaner Tuberkulininjektion gelangte das Tuberkulin nur in die Peripherie des Herdes, während die Nekrose wohl nur dann zustandekommt, wenn, wie bei unsern Versuchen (erneute Cutanimpfung in eine bestehende Pirquetpapel, Tuberkulineinbringung in Hauttuberkulosen), das Tuberkulin in das Zentrum des Herdes gebracht wird. In diesen Fällen ist der Mechanismus ein anderer. Es kommt z. B. vor der Nekrotisierung oft zu einer vollkommenen Anämisierung der Papel, so daß auch Bessau auf diesen Zusammenhang aufmerksam geworden ist. Die Nekrose ist, wie wir an anderer Stelle ausführlich auseinandersetzen, die Folge einer konzentrierten Gifteinwirkung, und den Haupttypus der Nekrose stellt doch die Kaverne dar, d. i. eine Höhlung, welche von einer den Antikörper abschließenden Membran umgeben ist, in der sich die Tuberkelbacillen dauernd erhalten. Und auch Römer steht wohl z. T. auf unserem Standpunkt, wenn er sagt, „der immunisierte Organismus entledigt sich nicht der reinfizierenden Bacillen“ (notabene nach außen, wie man wohl hier hinzufügen muß), „er widersteht nur ihrem krankmachenden Einfluß“. Ich glaube also nicht, daß Lewandowsky recht hat, wenn er die Nekrose mit nachfolgender Krustenbildung und Abstoßung „einen Vorgang von größter Zweckmäßigkeit nennt, der in dem Mechanismus der Immunitätsreaktion gegen Neuinfektion sicher eine bedeutende Rolle spielt“; denn bei der Tuberkuloseinfektion geht die Bedeutung der Nekrose über die als praktisch relativ wenig in Betracht kommende rein cutane Reinfektion mit T. B. nicht hinaus. Die teleologische Auffassung der Nekrose im Sinne Lewandowskys erscheint mir als ein Rezidiv in die früher wiederholt geäußerte Anschauung, daß Tuberkulininjektionen mit schweren Herdreaktionen therapeutisch wünschenswert wären, weil auf diese Weise der Erkrankungsherd nach außen entfernt wird. Dies schließt natürlich nicht aus, daß in seinem

Spezialfall Lewandowsky mit Recht den Schluß zog, daß die schnelle Ausscheidung der Tuberkelbacillen durch Nekrose als etwas Günstiges zu bewerten war.

Zieler und Lewandowsky führen eine lebhafte Diskussion über die Frage, ob es sich bei der Infektion und Reinfektion mit T. B. um quantitative (Zieler) oder qualitative (Lewandowsky) Differenzen handelt. Wir haben die Nekrose, das Ödem und sonstige Erscheinungen, welche die Einbringung von Tuberkelbacillensubstanzen begleiten, stets als quantitativ verstärkte Reaktionen angesehen, weil sie auftreten entweder, wenn die Virulenz der T. B. quantitativ stärker ist oder bei bestehender Überempfindlichkeit, wenn Tuberkulin wiederholt, dadurch also quantitativ verstärkt zur Einwirkung kommt. Trotzdem dürfte eine Verständigung leicht möglich sein, da Lewandowsky und ich in Wirklichkeit das gleiche meinen und es sich nur um eine Differenz im Ausdruck handelt [s. auch die Versuche von Helmholtz und Toyofoku¹⁾].

Die Epitheloidzellen des Tuberkels sind identisch den Metschnikoffschen Makrophagen und können daher kein Charakteristicum des Tuberkels darstellen. Dies ist auch der Grund, warum Baumgarten mit gutem Grund nicht die Ansammlung der Epitheloidzellen, sondern nur die Nekrose als charakteristisch für den Tuberkel ansah. In von uns früher angestellten Versuchen traten Makrophagen nach Injektion von Taubenblut, Sperma, ferner auch in nichttuberkulösen Pleura- und Abdominalxsudaten in ausgedehntem Maße in Funktion, was übrigens nach den Metschnikoffschen Versuchen durchaus zu erwarten war. Die Epitheloidzellen stellen also wie die Leukocyten keine spezifische Abwehrreaktion des Organismus gegen eine bestimmte Infektion dar. Dies gilt auch für die Epitheloidzellen Bessaus, die er Tuberkulocyten nennt, und denen er die spezifische Produktion der Immunitätsstoffe zuschreibt. Da die Epitheloidzellen im Tuberkel vorhanden sind, werden sie wohl daran beteiligt sein, aber ihre „spezifische“ Stellung gibt ihnen kein Vorrecht vor den Lymphocyten.

Auch die Nekrose halten wir biologisch nicht für eine „spezifische“, sondern für eine verbreitete und banale Abwehrreaktion des Organismus, die zustandekommt, wenn resorbierbare Eiweißgifte konzentriert einwirken. Eine teleologische Schutzfunktion ist auch hier angedeutet, tritt aber meist nicht in Erscheinung, wenn die Resorption zu schnell erfolgt und es darum nicht zu einer lokalen konzentrierten Giftwirkung kommen läßt. Solche Nekrosen sieht man auch nach Injektionen von Diphtheriegift in allen Fällen, wo die Giftmenge nicht vorschnell den Tod des Tieres herbeiführte und dadurch die Entwick-

¹⁾ Brauers Beiträge, 17.

lung einer Nekrose abgeschnitten hat, ferner bei den Überempfindlichkeitserscheinungen nach der Injektion von Serum oder Organverreibungen bei der Form, welche mit Kachexie einhergeht, bei der nicht der Eintritt des schnellen Überempfindlichkeitstodes das Zustandekommen der Nekrose verhinderte.

Wenn wir uns jetzt der Hauptfrage, dem Mechanismus der Antikörperbildung, zuwenden, so erscheint es gegenwärtig am notwendigsten zu sein, sich für zelluläre oder humorale Antikörper zu entscheiden. Zuerst muß aber die Vorfrage besprochen werden, ob es sich beim Abbau der Tuberkelbacillen um eine Lyse oder um einen chemischen Abbau handelt. „Durch spezifische Antikörper wird aus den T. B., sei es durch Lyse, sei es durch chemischen Abbau, eine toxisch wirkende Substanz frei,“ sagt Lewandowsky, und auf ähnlichem Standpunkt steht Sahli. Für uns handelt es sich gar nicht um ein „Entweder-Oder“. Die Lyse ist uns das Bild für den chemischen Abbau, den Fermente (Antikörper) bei 37° und ohne starke Chemikalien ausführen, wo das chemische Laboratorium Kochtemperaturen und starke Säuren zum gleichen Effekt brauchen würde. Natürlich liegt hier eine gewisse Verwandtschaft mit der Verdauung vor, doch haben wir es im Gegensatz zu Friedberger vermieden, in der Nomenklatur auf diese Verwandtschaft hinzuweisen, weil es sich beim Abbau von Bakterien und beim parenteralen Abbau von Eiweiß um Vorgänge handelt, welche gegenüber der Darmverdauung mehr weitgehende prinzipielle Unterschiede als Analogien aufweisen.

Das Serum von tuberkulösen Tieren oder Menschen vermag nun nach den übereinstimmenden Versuchen von Römer, Lewandowsky und mir aus T. B. keine giftige Substanz in vitro frei zu machen, und ebenso ist die passive Übertragung der Immunität und Überempfindlichkeit, obwohl von mehreren Autoren beschrieben, nur unsicher. Es wäre falsch, zu leugnen, daß hier Verhältnisse vorliegen, deren Klärung erwünscht wäre. Trotzdem kann man nicht behaupten, daß eine Erklärung im Rahmen der bisherigen Theorie nicht möglich wäre. Bei den komplizierten Verhältnissen, welche die Tuberkuloseimmunität darbietet, ist es verständlich, daß selbst, wenn das Serum in vitro oder in den Tierkörper übertragen, Gift frei macht, hiermit noch nicht die Überempfindlichkeit übertragen worden ist, die, soweit Herdreaktionen in Frage kommen, ja an celluläre Rezeptoren gebunden ist. Auch sonst kann die Injektion von T.B.-Immunserum in ein für T. B. jungfräuliches Tier nur eine geringe Wirkung haben; denn es ist plausibel, daß bei Anwesenheit von T. B., in Analogie mit sonstigen Immunitätsversuchen, die Antikörper rapide aus dem Blut verschwinden, wenn nicht der Antikörperspiegel durch dauernde Abstoßung von Antikörpern aus den hier (im für T. B. jungfräulichen

Tier) nicht vorhandenen Produktionsstellen aufrechterhalten wird. Auf diese Weise erklärt sich der Befund von Lewandowsky sehr zwanglos, daß 24 Stunden nach Bluttransfusion der Einfluß der Antikörper, wie er es ausdrückt, „immerhin deutlich“, später „nicht mehr erkennbar“ ist. Dazu kommt die Erfahrung, wenn man ein anderes Serum, z. B. Diphtherieantitoxin subcutan, intravenös oder intramuskulär einspritzt, trotzdem, wie meine Versuche mit der cutanen Diphtherietoxinprobe ergaben, in der Haut nur relativ wenig Antikörper vorhanden sind, wie dadurch festzustellen war, daß durch die später angewandte intracutane Probe die in der Haut vorhandenen Antitoxinmengen quantitativ zu messen waren.

Viele Versuche von Lewandowsky zeigen eine weitgehende Parallelität zu unseren Befunden, selbst wo auf den ersten Blick Widersprüche vorhanden zu sein scheinen. Wir erinnern an den verschiedenen Ausfall der Tuberkulineinverleibung im lupösen Krankheitsherd und in der gesunden Haut. Wie fallen die Reaktionen aus? Im Krankheitsherd starke Reaktion, in der gesunden Haut schwächere und bei Lewandowskys Neuimpfung mit T. B. im Krankheitsherd abortiver Verlauf, während die gleichzeitig ausgeführte Impfung an anderer Stelle noch angeht. Hier wird mancher einwenden, das ist doch gerade der entgegengesetzte Befund! Wie kann man sagen, daß hier eine Parallelität besteht? Und doch besteht sie, sobald man die in Betracht kommenden Vorgänge analysiert. Infolge der Überempfindlichkeit im Herde verläuft die Infektion mit T. B. abortiv und infolge der schwächeren Überempfindlichkeit an gesunder Hautstelle geht die Infektion mit T. B. noch an. Die starke Reaktion auf Tuberkulin im Krankheitsherde und das Nichtangehen der Infektion sind kausal subordinierte Erscheinungen. Sie beruhen auf der gleichen Kausalität; ich kann hier auf die Ausführung in meiner Frühdiagnose und Tuberkuloseimmunität (1909) hinweisen, wo ich auf die schließlich doch teleologische Wirkung der Überempfindlichkeit hingewiesen habe, wie dies die gleichzeitigen großen Arbeiten von Römer auch tun.

Mit Recht hat Lewandowsky die Frage erneut ventiliert, warum bei der weitgehenden Immunität des T. B.-infizierten Tieres die T. B. nicht im primären oder Hauptherde durch die gleichen Kräfte erledigt werden, wie bei der Reinfektion. Die Versuche von Römer und Lewandowsky zeigen zunächst, daß es sich bei diesem Phänomen nicht um erworbene Antikörperfestigkeit der primär infizierenden T. B. handelt, wie man zunächst vielleicht annehmen möchte.

Jadassohn hat dafür folgende Erklärung gegeben. (Lewandowsky, dieses Archiv, 119, 70. 1914.)

„Wir müssen annehmen, daß die Differenzen im Gewebe an der ersten und an den späteren Inokulationsstellen die Differenzen in dem Verhalten der Bacillen

bedingen. Grob anatomisch können wir supponieren, daß die Gefäßalterationen an der ersten Stelle den Zutritt der Antikörper erschweren. Biochemisch könnten wir voraussetzen, daß die seit längerer Zeit imprägnierten Zellen zu intensiveren Reaktionen nicht mehr geeignet sind. Es kann auch sehr wohl sein, daß die verschiedenen Möglichkeiten sich kombinieren.“

Der zweite Teil dieser Erklärung entspricht nicht unserer Auffassung. Wir glauben, daß die Herdreaktionen uns sinnfällig zeigen, daß auch die Herde mindestens lange Zeit „reagibel“ sind. Den ersten hypothetischen Teil akzeptieren wir leichter, und es sei hier festgestellt, daß von uns in erweisbarer Weise bei der Erklärung des hier in Frage stehenden Problems etwas Analoges angeführt worden ist. Auch wir haben als Grund der Nichtausheilung des primären Herdes angegeben, daß die eigenen Antikörper an den primären Herd nicht mehr herankommen, soweit nekrotische Prozesse zu Verkäsungen geführt haben, in denen die Bacillen sitzen. Es lassen sich anatomische Beweise für diese Anschauung zahlreich anführen, und Lewandowsky hat sie auf Seite 59 seiner letzten großen Publikation als berechtigt akzeptiert. Hier möchten wir noch hinzufügen, daß die Möglichkeit besteht, daß an dem dauernden Sitz der T. B. die sessilen Receptoren (analog wie dies bei unseren Tuberkulinversuchen der Fall ist) sich an die dort herrschende Tuberkulinkonzentration gewöhnt haben, so daß stärkere Reize notwendig sind, um die T. B. zu „beschwören“, und dies wird erzielt durch starke Tuberkulinreaktionen oder durch sonstige zur Propagation der Tuberkulose führende Ereignisse.

Lewandowsky lehnt nun die humoralen Antikörper nicht vollkommen ab, glaubt aber doch, daß bei der Frühreaktion gegen Superinfektion histiogene Antikörper (L. spricht wörtlich von lokalen, an das Gewebe gebundenen Vorgängen) mit im Spiel sind. Die Versuche auf Seite 19 (von L. zu anderem Zweck angestellt) beweisen aber, daß die histiogenen Antikörper „einem gegen T. B. jungfräulichen Tier experimentell einverleibt, ja gegenüber der Infektion mit T. B. ebenso versagen wie die Einverleibung der humoralen Antikörper.“ Also darf man doch nicht aus dem Versagen der humoralen Antikörper im Übertragungsversuch schließen, daß die Tuberkuloseimmunität rein histiogener Natur ist!

Auch die Beweiskraft der Versuche Lewandowskys auf Seite 28 und 29 scheint mir nicht groß zu sein. In ihrer Anlage gleich den Baischen Aggressinversuchen beweisen sie nur, daß an Stellen der Reinfektion aufgeschlossene Bacillen vorhanden sind. Für die Bedeutung der histiogenen Antikörper beweisen sie aber um so weniger, als ja die übertragenen Stellen im neuen Tiere nicht als abortive Infektionen verlaufen, sondern trotz der vorhandenen histiogenen Antikörper zu progredienter tödlicher Tuberkulose führten. Daß Antikörper nicht humoral vorhanden sein können, ohne eine celluläre Erzeu-

gungsstelle zu haben, ist seit den Pfeiffer-Marx'schen Versuchen selbstverständlich. Es ist weiter Bessau, auf dessen Beweisführung wir noch näher eingehen, ohne weiteres zuzugeben, daß im klinischen Krankheitsbilde die zelluläre Immunität nirgends eine so große Rolle spielt wie bei der Tuberkulose. Wir haben diese Bedeutung neben der uns noch wichtiger erscheinenden humoralen Immunität stets anerkannt und nur den Begriff sessile Rezeptoren¹⁾ statt histiogener oder lokaler Immunität gebraucht (1908), halten den sehr plastischen Begriff fest und können heute noch nicht anerkennen, daß der Begriff „lokale Immunität“ für die Erleichterung des Verständnisses ein besonders glücklich gewählter wäre.

Ich möchte Wert auf die Feststellung legen, daß hier eigentlich zwischen mir und Lewandowsky kein Gegensatz besteht; denn auf Seite 30 sagt Lewandowsky: „Denn je mehr wir bei dieser Antikörperwirkung eine Beteiligung der lebenden Zelle annehmen müssen, um so wahrscheinlicher ist es, daß diese Tätigkeit kontinuierlich stattfindet, und daß nicht in einem bestimmten Augenblick so viel Antikörper frei vorhanden sind, um in einen anderen Organismus übertragen, sämtliche T. B. abzutöten“, was wir ganz unterschreiben können, wenn wir von dem Stillstand der Antikörperbildung bei inaktiven Prozessen absehen, die durch Sensibilisierung wieder stimuliert werden kann. Auf Seite 71 aber sagt Lewandowsky, was zu dem oben Geäußerten in einem gewissen Gegensatz steht, was wir daher nicht unterschreiben können: „Die Theorie Wolff-Eisners ist dahin zu berichtigen, daß die Zerstörung der neu hineingebrachten T. B. in erster Linie nicht durch Schutzstoffe, die im Serum gelöst sind, geschieht, sondern durch spezifische celluläre Abwehrfunktionen.“ Hier liegt das Neue deutlich zutage, zu dem Lewandowsky jetzt geneigt ist, die lytische Theorie umzugestalten. Nach meiner Ansicht beweisen die vorliegenden Experimente nicht, daß die lytische Theorie, deren Einfachheit und Klarheit gerade Lewandowsky selbst rühmte, überholt ist. Lewandowsky hat mit der ihm eigenen kritischen Gewissenhaftigkeit selbst an anderer Stelle hervorgehoben, daß die Beweise, die gegen die humoralen Antikörper angeführt werden, nicht zwingende sind.

Seit Sahlis Eingreifen in die Diskussion wird unseren sessilen Rezeptoren, die er histiogene celluläre Antikörper nannte, eine Rolle zugeschrieben, und es ist sehr interessant, wie gerade Bessau, der eigentlich den hier eingeschlagenen Weg bis ans Ende gegangen ist,

¹⁾ A. Wolff-Eisner, Theoretical and practical considerations concerning the significance of the conjunctival reaction read by invitation at the meeting of the New York path. society 14. Okt. 1908. Journ. of the Amer. med. assoc., 52, 622 ff., und Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 45.

erklärt, er könnte sich mit Sahli nicht einverstanden erklären, da dieser ihm ein zu großer Anhänger der lytischen Theorie wäre. In der 3. Auflage seines bekannten Werkes richtet Sahli eine Frage an mich über meine Stellung zu den histiogenen Antikörpern, die mir seinerzeit nicht ganz verständlich war und die ich daher bis heute nicht beantwortet hatte. Ich sehe ein, daß eine Antwort jetzt nötig ist. Es ist durchaus irrtümlich, wenn man nach meinen Arbeiten behaupten wollte, daß ich den jetzt „celluläre Antikörper“ genannten Gebilden früher keine Aufmerksamkeit zugewendet hätte. Denn schon 1909 habe ich Versuche über Tuberkulin mitgeteilt und die Ergebnisse auf Bindung des Tuberkulins an sessile Rezeptoren bezogen. Das sind aber die heutigen „cellulären Antikörper“. Die damals beigegebene Abbildung macht jede Diskussion über die von mir betonte celluläre Natur dieser Antikörper unmöglich. 1908 habe ich in New York (auch in der Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 45 veröffentlicht), eine Behandlungsmethode der Tuberkulose mitgeteilt, welche die Vermehrung der sessilen Rezeptoren und damit die Steigerung der lokalen Antikörperbildung zum Ziele hatte. Auf diese Arbeit muß ich um so mehr verweisen, als Sahli jetzt 1920¹⁾ auf die intracutane therapeutische Injektion und die durch sie bewirkten Immunisierungsvorgänge in der Haut den größten Wert legt. Auch von mir mit waren die „cellulären Antikörper“ zur Grundlage eines therapeutischen Vorgehens gemacht worden. Und schließlich habe ich in der Gynäkol. Gesellschaft 1910 mitgeteilt, daß die sessilen Rezeptoren sich an Tuberkulin gewöhnen und dann lokale Reaktionen dort ausbleiben, wo oft Tuberkulin injiziert wurde, z. B. am Arm, während sie am Bein noch auftreten²⁾. Auch die lokale Reaktion bei Lupus, die ich beschrieben habe, ist Lewandowsky und den meisten Dermatologen bekannt. Sie ist von mir neben ihrer diagnostischen Bedeutung doch hauptsächlich als Beweis dafür immer und immer wieder angeführt worden, daß die Antikörper zuerst nicht humoral, sondern nur lokal im Krankheitsherde vorhanden sind, und ich habe immer wieder darauf hingewiesen, daß die Reinstillationsreaktionen dadurch zu erklären sind, daß die Rezeptoren der Zellen gegen Tuberkulin eine Empfindlichkeit bewahren, welche das ewig wechselnde Serum nicht jahrelang erhalten konnte. Einen einwandfreien Beweis für meine Auffassung bildet schließlich meine Erklärung der Herdreaktion, welche ich dadurch zustande kommen ließ, daß T. B.-Derivate (Tuberkulin) an sessile Rezeptoren gelangen. Kurz lassen sich meine Anschauungen dahin zusammen-

¹⁾ Sahli, Über Tuberkulinbehandlung mit besonderer Berücksichtigung der Intracutanbehandlung. Schweiz. med. Wochenschr. 1920, Nr. 27.

²⁾ Wolff-Eisner, Über Tuberkulose und Schwangerschaft. Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gyn., 68.

fassen, daß die Antikörperbildung an celluläre Antikörper geknüpft ist, die abgestoßen humorale Antikörper erzeugen. Als Sinn der Tuberkulintherapie erschien mir die vermehrte Erzeugung sessiler Receptoren; die wichtige Herdreaktion stellte sich mir als Funktion der sessilen Receptoren dar, die im Sinne Ehrlichs, je nach der quantitativen Gifteinwirkung, die Abstoßung von Antikörpern oder die Giftübertragung auf die vitalen Zellzentren (Nekrose) zur Folge hat. Es ist mit der Anführung dieser Tatsachen der Beweis erbracht, daß wir die Bedeutung der cellulären Antikörper bei Tuberkulose sehr hoch bewertet haben, während wir jetzt gegen eine Überbewertung uns wenden müssen. Unser Widerspruch ist nicht von dem Wunsch diktiert, daß ein Autor seine Theorie nicht gern überholt sieht, sondern ein ganz prinzipieller Standpunkt veranlaßt mich, in diesem Punkte Lewandowsky zu widersprechen. Celluläre Receptoren sind für mich keine Antikörper gegen Bakterien, sondern wollen erst welche werden. Solange sie sessil sind, können sie nicht mit Bakterien in Reaktionskontakt treten, und sowie sie frei abgestoßen sind, sind sie eben humorale Antikörper. Daß diese Auffassung die Ehrlichs bis zu seinem Tode war, dafür kann ich die Manen des großen Forschers zitieren. Kein denkender Serologe glaubt heute an humorale Antikörper, die nicht cellulärer Abstammung sind. Daß wir die Bedeutung der cellulären sessilen Receptoren unterschätzt haben, wird niemand behaupten können, der sich nicht den oben mitgeteilten und leicht nachprüfbaren Tatsachen verschließt. Und die Bedeutung der cellulären Immunitätsvorgänge ist von uns schon zu einer Zeit hervorgehoben worden, wo die Mitteilungen auf Widerstand, und was uns bedeutungsvoller als dies zu sein scheint, auf jahrelange völlige Nichtbeachtung stießen.

Neben dem großen Werk von Lewandowsky gibt das Ziellersche den Beweis für die intensive wissenschaftliche Arbeit, welche die Dermatologen auf dem Tuberkulosegebiet entfalten. Auch auf das Ziellersche Werk muß ich Bezug nehmen, vor allem aus dem Grunde, weil der Streit um die „Wolff-Eisnersche Theorie“ einen umfangreichen Diskussionspunkt zwischen Lewandowsky und Zieler bildet. In dieser Diskussion ist es vorgekommen, daß Lewandowsky einen Satz aus einer Arbeit von Zieler zitiert, der das vollständige Einverständnis Ziellers mit der Wolff-Eisnerschen Theorie ausdrückt, während er in Wirklichkeit ein Zitat von Jadassohn darstellte. An diesem Mißverständnis ist Lewandowsky sicher ohne Schuld, denn der betr. Satz war von Zieler ohne Zitierung von Jadassohn und ohne Anführungsstriche wiedergegeben, so daß usancemäßig jeder Leser eine Äußerung des Autors selbst annehmen mußte. Hierbei ist für mich nur kaum verständlich, wie Lewandowsky annehmen konnte,

Zieler sei ein unbedingter Anhänger meiner Theorie geworden, nachdem er vor gar nicht so langer Zeit über Lewandowsky selbst in bezug auf meine Theorie sich folgendermaßen geäußert hatte:

(In der Besprechung meines Buches „Frühdiagnose und Tuberkuloseimmunität.“) „Für den Dermatologen bietet das Werk somit wenig Interesse, da es wenig geeignet ist, den Lernenden richtige Anschauungen zu vermitteln. Daß es selbst auf Erfahrene bestechend und damit völlig irreführend wirken kann, beweist die Arbeit von Lewandowsky.“ (Experimente und Studien über Hauttuberkulose in Bd. 98 dieses Archivs.)

Und ohne Rückzugsgefechte wird im wissenschaftlichen Krieg doch niemals aus einem Saulus ein Paulus, und dies war um so weniger anzunehmen, als Zieler in seiner Arbeit sogar im Vorhandensein von T. B. bei Darmerkrankungen der Phthisiker Beweismaterial gegen die lytische Theorie sieht. Aber trotz alledem mehren sich die Berührungs- und Annäherungspunkte, so daß in absehbarer Zeit ein Ausgleich zwischen den Meinungen, die sich einst diametral gegenüberstanden, zu erzielen sein dürfte, und vor allem möchte ich gern feststellen, daß die Polemik jetzt eine so sachliche ist, daß sie eine Förderung der Sache, die wir doch alle gleichmäßig erstreben, ermöglicht. Ich bin mit Lewandowsky jedoch auch der Ansicht, daß es der neuen Arbeit von Zieler eigentümlich ist, daß sie sich nicht ganz zu einem präzisen Standpunkt durchringen kann. Außer den schon von Lewandowsky angeführten Tatsachen wird jeder aufmerksame Leser dafür verschiedene Belege finden. Vor allem liegt es daran, daß Zieler bei seiner eminenten Literaturkenntnis oft mit Kasuistik anderer Autoren arbeitet, deren Richtigkeit oder Nichtrichtigkeit überhaupt nicht nachprüfbar ist. Wir sind bei der Tuberkulose erst mit der Aufstellung der Grundgesetze beschäftigt, und bei einer so polymorphen Krankheit, wie es die Tuberkulose ist, können immer extreme Fälle vorkommen, welche eine oft ad hoc aufgestellte Theorie stützen. Nur die Theorie aber, welche möglichst zwanglos alle Tuberkuloseprobleme umfaßt, durchdenken läßt und klärt, ist die beste. Daß selbst bei der relativ besten Theorie doch noch Rätsel bleiben, wie die Schwierigkeit der Übertragung der Überempfindlichkeit und die mangelhafte Wirkung des Tuberkuloseserums im fremden Tierkörper und in vitro, ebenso bei seiner therapeutischen Anwendung, wird von uns am wenigsten bestritten. Eine Möglichkeit, gerade diesen nur auf umfassendster experimenteller Grundlage nachzugehenden Problemen näherzutreten, ist mir persönlich aus äußeren Gründen leider bisher noch nicht gegeben worden, da mir der hierzu erforderliche Wirkungskreis verschlossen blieb.

Wenn auch Lewandowsky glaubt, durch seine letzten Forschungen über meine Theorie fortgeschritten zu sein, so rühmt er ihr doch ihre „außerordentliche Einfachheit“ nach und sagt von ihr, sie habe „durch ihre schematische Klarheit viel dazu beigetragen, das

Verständnis für diese Dinge zu fördern“. Und an anderer Stelle: „aber die Gerechtigkeit verlangt anzuerkennen, daß alle anderen, die seitdem auf diesem Gebiete gearbeitet haben, wie Zieler, Gougerot und ich (Lewandowsky), im wesentlichen den Gedankengängen Wolff-Eisners gefolgt sind.“ Daß die Aufstellung einer Theorie von großer Klarheit möglich war, ist vielleicht gerade dadurch gegeben, daß ich nicht wie Zieler ein Kenner der kompliziertesten Probleme der Hautpathologie war und so gerade gewissermaßen ahnungslos auf dem Hauptwege fortschritt, während Zieler sich in den interessanten und gepflegten Seitenpfaden erging. Es erscheint mir zweifelhaft, ob die Klarheit der Theorie erhalten bleibt, wenn an ihr komplizierte Erweiterungen erforderlich werden, und darum muß ich mich noch zu einigen Punkten der Diskussion über die lytische Theorie äußern, weil ich zwar in vielen, aber nicht in allen Punkten mit der Verteidigung, die Lewandowsky ihr angedeihen läßt, mit ihm konform gehe.

Das Argument Zielers, daß anatomisch zwischen erster und Reinfektion nur quantitative, nicht qualitative Unterschiede bestehen, wird, wie erwähnt, von Lewandowsky bestritten, ist aber eigentlich gar kein Argument. Denn in der ganzen Immunitätslehre bestehen zwischen normalem und immunem Tier nur quantitative Unterschiede, und wenn bei der Tuberkulose andere Verhältnisse zu bestehen scheinen, so beruht dies nur auf der zufälligen Tatsache der besonders schweren Lysierbarkeit der T. B., wodurch anscheinend dort qualitative Unterschiede geschaffen werden, wo in Wirklichkeit doch nur quantitative Unterschiede vorhanden sind. Zieler sagt an einer Stelle: „Auch der Annahme, daß das Zusammentreffen lytischer Antikörper mit T.-B.-Substanzen (bzw. Tuberkulin) zur Entstehung giftiger Produkte führe, welche die Ursache der Reaktion seien, widerspricht die Wirkung bakteriolytischer Tuberkulosesera, die Tuberkulin und T. B. nicht giftiger machen, sondern entgiften, und sogar die spezifische Wirkung des Tuberkulins aufheben, was mit der Theorie Wolff-Eisners sich kaum vereinen läßt.“ Lewandowsky sagt dazu: „Das läßt sich sehr wohl vereinen, da Wolff-Eisner bei der Tuberkulose neben der lytischen eine antitoxische Immunität annimmt.“ Das ist ein absolutes Mißverständnis; denn das habe ich nie getan, und ich muß daher irgendwie von Lewandowsky mißverstanden worden sein. Dagegen beruht die Schlußfolgerung von Zieler, die ich als logisch anerkenne, doch auf falschen Voraussetzungen. Die spezifische Allgemeinwirkung des Tuberkulins wird nicht durch bakteriolytisches Serum, sondern nur durch Bindung an sessile Gewebsrezeptoren aufgehoben, soweit nicht die gänzlich unspezifische Kolloidschutzwirkung in Betracht kommt. Auf diese Verhältnisse habe ich in verschiedenen Arbeiten hingewiesen.

Die von Zieler oben geschilderte Wirkung der bakteriolytischen Tuberkulosesera beruht im wesentlichen auf den Behauptungen von Fritz Meyer über das mit Antikörpern beladene, sog. sensibilisierte Tuberkulin. Wenn Zieler meine mitgeteilten Versuche, die mit der zur Auswertung der Tuberkulingiftigkeit jetzt allgemein anerkannten Technik der intracutanen Injektion ausgeführt sind und die sehr leicht zu wiederholen sind, anstellt, wird er sich überzeugen, daß meine Ausführungen über die Nichtentgiftung des Tuberkulins durch (bakteriolytische) Antikörper zutreffend sind. Die Arbeit, die diesen Nachweis erbringt, dessen theoretische Bedeutung mir nicht unwesentlich zu sein scheint, dürfte auch Lewandowsky entgangen sein. Indem ich mir erlaube, auf sie hinzuweisen, möchte ich doch hervorheben, daß die hier berührte, sicherlich sehr wichtige Frage, an sich meine Lysintheorie nicht direkt tangiert, nachdem Pfeiffer und Friedberger die Theorie aufgestellt haben, daß die völlige Besetzung sämtlicher Receptoren eines Bacillus mit bakteriolytischen Antikörpern (Amboceptoren) völlige Entgiftung zur Folge haben kann. Die Entgiftung der T. B. und des Tuberkulins durch bakteriolytische Antikörper (die für die Menschheit sehr segensreich wäre und die ich auf Grund meiner Versuche leider bestreiten muß), würde daher die lytische Theorie durchaus nicht erledigen. An anderer Stelle, S. 131, sagt Zieler in Übereinstimmung mit uns über Hauttuberkulose: „Die fast regelmäßige Gutartigkeit beruht auf ganz anderen Bedingungen. Es handelt sich hierbei wohl stets um Reinfektion bei schon bestehender, durch Infektion erworbener Immunität.“ Und auf Seite 151 spricht er aus: „daß ein tuberkulöser Herd die Heilung eines anderen verhindern kann“. „So sah Brandweiner eine absteigende Urogenitaltuberkulose, insbesondere einen Lupus vulgaris der Glans penis nach Entfernung einer schwer tuberkulösen Niere heilen.“ Hier befindet sich Zieler aber mit der ersten der zitierten Äußerungen im Widerspruch, und zwar darum, weil er völlig inkommensurable Dinge miteinander in Vergleich gesetzt hat. In meinem mit von Kuthy herausgegebenen Werke über die Prognosenstellung bei der Lungentuberkulose (Urban & Schwarzenberg 1914) haben wir doch mit größtem Nachdruck darauf hingewiesen, daß die Giftüberlastung die Heilung verhindert und daß die Heilung dadurch herbeigeführt wird, daß die Giftüberlastung beseitigt wird. Ein Herd mit optimaler Giftproduktion ist für die Immunisierungsprozesse anders zu bewerten, als ein Herd mit Giftüberlastung. Die viele Arbeit, welche beim Studium der Wrightschen Opsonine aufgewendet worden ist, sollte wenigstens die Wirkung gehabt haben, daß man diese beiden biologisch grundverschiedenen Verhältnisse, die bei der gleichen Infektion bestehen, auseinanderhält. Ähnlich wie beim Pneumothorax, der die Giftüberladung beseitigen kann, liegen die Verhältnisse bei

der Exstirpation einer Niere. Gerade hier, wo sich Zieler mit sich selbst in Widerspruch setzt, zeigt es sich, daß man bei der Tuberkulose mit Kasuistik alles beweisen kann. Daß sich Zieler trotzdem in seinen Auffassungen uns nähert, zeigt sein zuerst angeführter Satz. Wir wollen daher die Diskussion über die lytische Theorie hier nicht weiter fortführen, obwohl auch ich den dermatologischen Gegenbeweisen Zielers noch mancherlei hinzuzufügen hätte.

Hier wollen wir uns darauf beschränken, noch ein paar Einzelfragen zur Klärung zu bringen, die uns doch für die gesamte Beurteilung nicht unwichtig erscheinen. Zielers Literaturverzeichnis umfaßt 2423 Nummern. Da ist es verständlich, daß er nicht jede Arbeit vor der Niederschrift noch einmal durchgelesen hat. Dies scheint besonders mit unseren Publikationen der Fall gewesen zu sein, die er früher sicher einmal sehr genau gelesen hat, die sich ihm jetzt aber so darstellen, wie in seiner Kampfstellung gegen uns die Erinnerung sich ihm eingeprägt hat. Wenn wir uns zum Tatsächlichen wenden, so sagt er auf Seite 184:

„Wolff-Eisner hat dann die den erwähnten Berichten gegenüber einen Rückschritt bedeutende Behauptung aufgestellt, daß bei Hauttuberkulose, insbesondere beim Lupus, im Gegensatz zu anderen Dermatosen die Hautimpfung im Herd stets wesentlich anders verlaufe als in gesunder Haut, und daß diese bei Lupus sehr häufig negativ ausfalle. Dies entspricht, wie jeder weiß, der viel Pirquet-impfungen bei Lupus vorgenommen hat, nicht den Tatsachen oder ist höchstens durch ein sehr einseitiges Material zu erklären, Denn bei Lupus fallen Cutanimpfungen fast ausnahmslos positiv aus (Bandler und Kreibich, Define, Meirowsky u. v. a.). Wolff-Eisner hat später die erwähnte Behauptung auf beginnenden (exogen entstandenen) Lupus beschränkt (für den auch F. Pinkus diese Methode als diagnostisch brauchbar ansieht, s. a. u. Oppenheim, *Lupus miliaris disseminatus*, S. 187), während er bei schon behandelten Fällen nicht die gleichen Unterschiede feststellen konnte“.

Hier wird dreierlei miteinander konfundiert:

1. die von uns gefundene unbestreitbare Tatsache, daß nach zahlreichen Tuberkulininjektionen die Tuberkulinreaktionen (besonders die cutanen und intracutanen) anders, d. h. im Sinne geringerer Tuberkulinempfindlichkeit ausfallen; beim Ochsen oft schon nach einer Tuberkulininjektion (vgl. die Angaben von Klimmer und Wolff-Eisner), und daß daher der Ausfall der Tuberkulinreaktionen beim tuberkulinbehandelten Individuum anders zu bewerten ist als beim nichtvorbehandelten. Diese Frage ist in meinem von Zieler mehrfach zitierten Werk sehr ausführlich behandelt worden, weil sich an diesen Befund mein Kampf gegen die damals herrschende Anschauung knüpfte,

welche dieses Negativwerden der Tuberkulinreaktion als Immunität im Sinne eines zu erstrebenden therapeutischen Vorganges darstellte.

2. die Frage, ob Tuberkulininjektionen in dermatologischen Krankheitsherden eine verstärkte Reaktion auslösen oder nicht. Das ist eine Tatfrage, und ich möchte mich darum hier auf die Bemerkung beschränken, daß Herdreaktionen auf die Zufuhr von Tuberkulin in den Herd ja keine Entdeckung von mir sind und daß gerade die Dermatologen immer von den Herdreaktionen nach subcutaner Tuberkulininjektion reden. Weshalb Herdreaktionen nun geleugnet werden, wenn man das Tuberkulin nicht subcutan injiziert, sondern direkt in den Herd bringt, ist mir unerfindlich.

3. habe ich nie behauptet, daß die Cutanreaktion (an gesunder Hautstelle ausgeführt) bei Lupus meist negativ ausfällt. Das ist schon darum nicht möglich, weil der Lupus meist nicht die einzige Tuberkuloselokalisierung darstellt und weil bekanntermaßen ich selbst immer angegeben habe, daß 70—90 % der sogenannten Gesunden cutan positiv reagieren. Wie kann Zieler da sagen: ich hätte behauptet, daß die Cutanreaktion bei Lupus sehr häufig negativ ausfällt¹⁾. Ich habe nur auf die seltenen Fälle, die bei sicherem Lupus negative Cutanreaktion (an gesunder Hautstelle) aufweisen, besonderen Wert gelegt, weil sie eine große theoretische Bedeutung für unsere Auffassung, wie die Tuberkulinempfindlichkeit zustande kommt, haben. Wie Jadassohn ganz richtig vermutet und wie ich ausdrücklich feststellen möchte, habe ich die negative Cutanreaktion bei Lupus besonders bei jungen Kindern gesehen, was aber die prinzipielle Bedeutung dieses Befundes für die Theorie in keiner Weise einschränkt und darum sicher „keine einen Rückschritt bedeutende Behauptung“ (Zieler) ist.

Zieler sagt weiter: Tuberkulöse Strukturen bilden sich übrigens erst in wesentlich späterer Zeit nach der Infektion aus, so daß auch hieraus hervorgeht, daß die von Lewandowsky vertretene Annahme Wolff-Eisners: „Tuberkulöse Gewebe bilden sich erst aus, wenn reichlich genug Lysine vorhanden sind“ auf eine experimentelle Begründung keinen Anspruch machen kann. Als Anmerkung zum ersten Teil seines Satzes setzt er die Befunde von Joest, Enshoff und Semmler, die bei subcutaner T. B.-Injektion nach 24 bis 48 Stunden resp. 5 Tagen schon kleinste Epithelioidzellentuberkel feststellten: „also schon vor allgemeiner Überempfindlichkeit“ setzt Zieler hinzu. Das widerspricht doch Zielers eigener Angabe, „daß sich tuberkulöse Strukturen in wesentlich späterer Zeit nach der Infektion erst ausbilden.“ Dann habe ich doch nie behauptet, daß sich Tuberkel erst

¹⁾ Z. B. in der Derm. Zeitschr. 18, H. 6, 623 ist dies so klar behauptet, daß ein Mißverstehen meinerseits kaum möglich ist.

bilden, wenn allgemeine Überempfindlichkeit vorhanden ist. Denn gerade in den Lupusfällen ohne Cutanreaktion, die Zieler vorher eine „einen Rückschritt bedeutende Behauptung“ nannte, habe ich doch nachgewiesen, daß es tuberkulöse Strukturen ohne allgemeine Überempfindlichkeit gibt. Wenn, wie ich annehme, die Lysine im Krankheitsherd erzeugt werden, müssen sie doch an dieser Stelle zuerst vorhanden sein. Und auf der Seite vorher (S. 257) hatte Zieler gesagt: „daß hierbei die Entstehung histologischer Tuberkulose nicht die T. B. selbst das ursächliche Moment bilden, sondern gelöste Leibessubstanzen ist schon stets der Standpunkt der Pathologen gewesen (s. o. Orth).“ Das ist sachlich in dieser Allgemeinheit nicht richtig, sonst würde ich nicht noch heute für diese Anschauung kämpfen müssen. Noch heute widerspricht ein so bedeutender Tuberkuloseforscher wie mein Freund und Lehrer P. von Baumgarten mir in diesem Punkte. Aber wenn es die Ansicht von Zieler ist, daß gelöste Leibessubstanzen das ursächliche Moment T. B. bilden, so verstehe ich wieder seine ganze Polemik gegen die lytische Theorie nicht; denn die Lysine haben doch in der lytischen Theorie nur den Sinn und die Bedeutung, daß den durch sie gelösten Leibessubstanzen der T. B. die Wirkung auf den Organismus ermöglicht wird.

Die Bessauschen Anschauungen über die Tuberkulinwirkung.

Während die Tuberkulintheorie, welche gewöhnlich mit unserem Namen bezeichnet wird, eine Übertragung der Ehrlich-Pfeifferschen Endotoxinlehre auf die Tuberkulose ist, wenn auch eigene Forschungen über die Überempfindlichkeit naturgemäß als wesentliches Glied hineingearbeitet sind, so sucht Bessau, auch wie ich ein Schüler von Pfeiffer, nachzuweisen, daß die Tuberkulose nicht den Ehrlich-Pfeifferschen Gesetzen folgt. Er ist zur Zeit der extremste Verfechter der u. E. schon von Lewandowsky überbewerteten histiogenen Immunität.

Nach Bessau ist die histiogene Immunität, und sie allein, die Ursache der Tuberkuloseunempfindlichkeit. Dabei ist Tuberkulin für ihn ein besonderer Stoff, der im Gegensatz zum Tuberkelbacilleneiweiß nicht den Gesetzen der Anaphylaxie folgt. Das Absinken der Tuberkulinüberempfindlichkeit nennt er Kat-Anaphylaxie und hält es nicht für spezifisch, sondern es soll gleichzeitig gegenüber allen anaphylaktisierenden Stoffen auftreten (dagegen nicht gegenüber den Toxinen). Bessau hat dann weiter Betrachtungen über die Tuberkulintherapie angestellt, auf die wir auch eingehen werden, die aber mit seiner Theorie nur indirekten Zusammenhang haben.

Ganz im Gegensatz zu Bessau haben wir bei unserer Tuberkulintheorie den Standpunkt vertreten, daß die Tuberkulinreaktion eine anaphylaktische ist und daß viele Gründe dafür sprechen, daß zwischen

Tuberkelbacillen und der Wirkung des Tuberkulins im wesentlichen nur quantitative Unterschiede bestehen. Dörr hatte dann 1909 auch anerkannt, daß das Tuberkelbacilleneiweiß den Gesetzen der Anaphylaxie folgt. Für das Tuberkulin bestreitet Bessau es, weil es kein Eiweiß, sondern ein Polypeptid ist und vor allem, weil die Tuberkulinreaktion nicht identisch mit der Eiweißanaphylaxie ist. Dazu sollen zum Bild der Überempfindlichkeit bei der Tuberkulinreaktion der akute Tod, die Komplementverarmung und die Lungenblähung fehlen.

Diese Ausführungen halten wir schon darum für absolut nicht beweisend, weil die Lungenblähung, welche für den anaphylaktischen Tod charakteristisch sein soll, schon nach der Tierspezies wechselt und z. B. bei unserem anaphylaktischen Kaninentod vermißt wurde. Weiter ist es recht auffällig, daß nach Bessau die Tuberkulinempfindlichkeit gleichzeitig mit der Empfindlichkeit gegenüber anderen anaphylaktisierenden Stoffen verschwindet, und all dies muß Bessau selbst wohl zum Bewußtsein gekommen sein, denn an anderer Stelle schreibt er wieder, „daß die Tuberkulinreaktion mit der echten Anaphylaxie verwandt sei“. So ist in dieser Auffassung ein gewisses Schwanken zu bemerken, und wenn somit Bessau wieder an anderer Stelle sagt: „Bei der Tuberkulinüberempfindlichkeit waren eigentlich die theoretischen Voraussetzungen für die Antikörperhypothese nicht gegeben, da die spezifische Substanz im Tuberkulin nicht anaphylaktogen wirkt,“ so scheint uns dies eine mangelnde Präzision der Fassung und ein Widerspruch mit dem eben zitierten Satz vorzuliegen, und zwar in einem Punkte, der von prinzipieller Bedeutung ist.

Wir haben uns dann den Ausführungen Bessaus zuzuwenden, aus denen er folgert, daß die Tuberkulinüberempfindlichkeit nicht auf humoralen Antikörpern beruhen kann. Hier können wir absolut nicht zugeben, daß die passive Übertragung der Überempfindlichkeit einzig und allein den Beweis für das Vorhandensein von Antikörpern bildet. Zunächst finden wir bei Bessau selbst Beweise, daß auch, wenn die Sensibilisierung mit Serum erfolgt war, der Nachweis der Antikörper versagen kann. Umgekehrt weist dann Bessau gelungene Übertragungsversuche der Tuberkulinempfindlichkeit, wie sie Austrian, Thiele, Embleton mitgeteilt haben, zurück, weil bei diesen Versuchen nicht die Tuberkulinüberempfindlichkeit, sondern „Tuberkelbacillen-Eiweiß-Anaphylaxie“ übertragen worden ist. Wenn man so in der Beweisführung vorgeht, so heißt dies, die Möglichkeit eines Beweises abschneiden, da wir — und seit langer Zeit nicht mehr allein — eine bis zur Wirkungsgleichheit gehende Analogie zwischen Tuberkelbacilleneiweiß und Tuberkulin annehmen.

Wichtiger sind die Einwände von Bessau zu bewerten, die er auf den Vergleich der intracutanen Reaktionen nach Serum und Tuberkulininjektionen basiert. Er folgert aus diesen Versuchen:

1. Der Steigerung der Serumüberempfindlichkeit geht stets eine Inkubationszeit, in der die Antikörperbildung erfolgt, voraus, bei Tuberkulin oft nicht. Bessau scheint hier zu übersehen, daß der auf Tuberkulin überhaupt Reagierende stets tuberkuloseinfiziert ist und daß daher bei einem solchen Individuum für die Antikörperproduktion gegenüber Tuberkulin andere Verhältnisse vorliegen, als gegenüber Serum (Überempfindlichkeitszustand, beschleunigte Reaktion Pirquet).

2. meint er, daß beim Tuberkulin das schubweise Auftreten von Reaktionen (was er als Phänomen der Kranzbildung bezeichnet), im Gegensatz zu Versuchen mit Serum stets vermißt wird.

Demgegenüber ist zu bemerken, daß von Wolff-Eisner schon 1908 in seinem Werke „Frühdiagnose und Tuberkuloseimmunität“ (das Bessau nebenbei bemerkt überhaupt nicht zu kennen scheint), im Text und in einer Kurve das schubweise Auftreten von Tuberkulinreaktionen mitgeteilt worden ist (cf. die Abbildung der Kurve 10 aus Frühdiagnose und Tuberkuloseimmunität, Würzburg 1909).

Da von Bessau nun das schubweise Auftreten einer Reaktion als charakteristischer Ausdruck eines erfolgten Antikörperschubes angesehen wird, so schließt unsere damalige Mitteilung, deren Richtigkeit unbestritten geblieben ist, eine prinzipielle Differenzierung der Serum- und Tuberkulinreaktionsverhältnisse auf dieser Grundlage aus.

Die Äußerung von Bessau: „in unmittelbarer Beziehung zum spezifischen Tuberkuloseschutz kann nach unseren Erörterungen nur die lokale Tuberkulinüberempfindlichkeit stehen,“ ist mit den von Römer (bei der intravenösen T. B.-Infektion vorbehandelter Rinder) erhobenen Befunden nicht in Einklang zu bringen, und es sind überhaupt alle Erfahrungen über die erhöhte Resistenz bei den sogenannten Reinfektionsversuchen unerklärlich, wenn man die Tätigkeit und Wirkung humoraler Antikörper ausschließen will, da ja die Reinfektion nicht gerade an den Stellen, wo lokale Antikörper sitzen, erfolgt.

In den Tatsachen finden u. E. die Bessauschen Theorien somit keine unbedingte Stütze, sondern lebhaftes Bedenken. Es muß daher das Beweismaterial, auf welches Bessau seine Anschauungen zu stützen sucht, einer Analyse unterzogen werden. Bessau hat in seinen Arbeiten seine Versuchsprotokolle in extenso mitteilen können. Von einem einzigen Versuch füllen die Protokolle 15 Seiten. Der Umfang dieser Bessauschen Protokolle erfordert ein sehr intensives Studium. Ob sie dieses in ausreichendem Maße gefunden haben, möchte ich aus dem Grunde bezweifeln, weil erstaunlicherweise die Auffassung

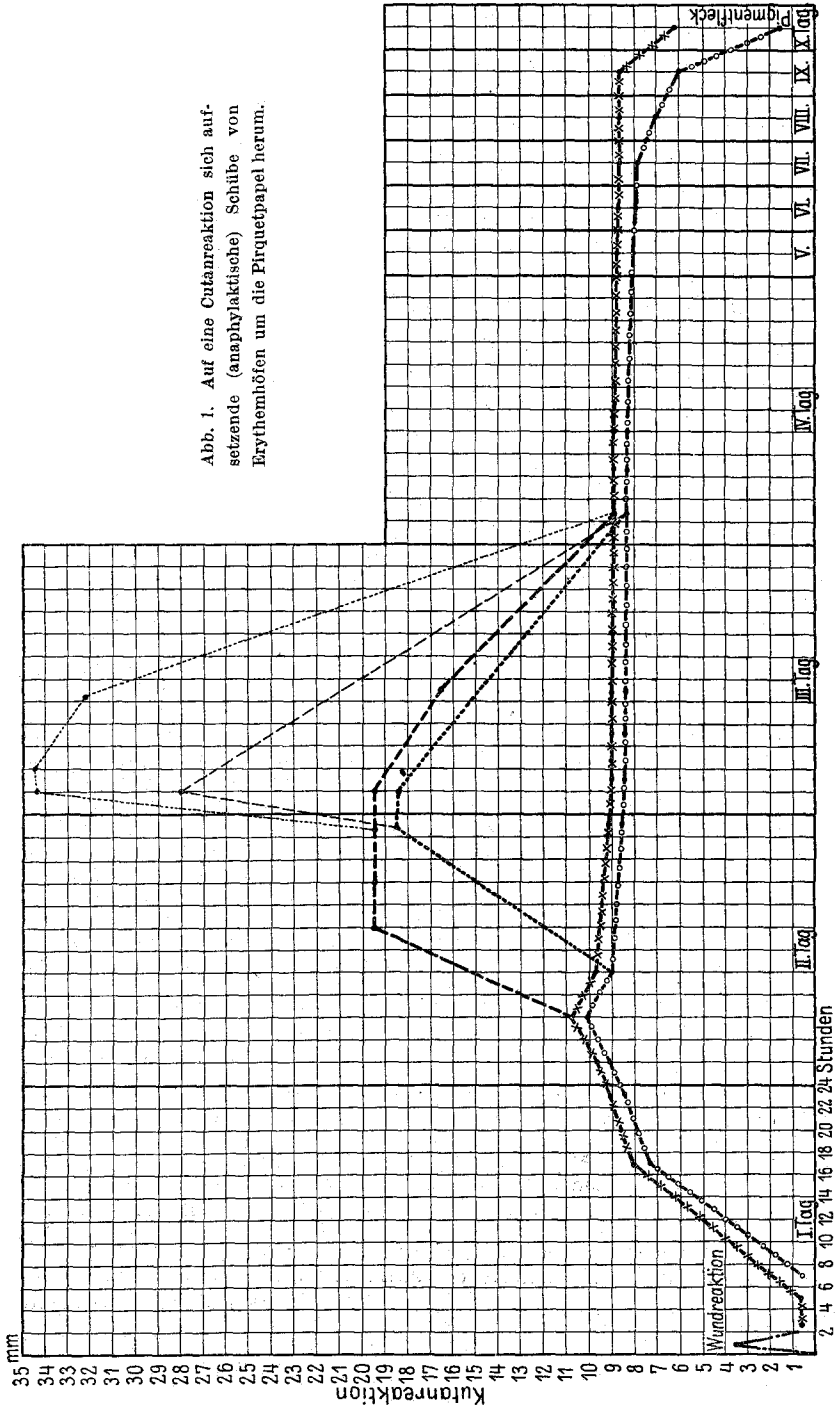


Abb. 1. Auf eine Outanreaktion sich aufsetzende (anaphylaktische) Schübe von Erythemhöfen um die Pirquetpapier herum.

von Bessau bisher nirgends Widerspruch gefunden zu haben scheint. Um für unsere Ausführungen die Nachprüfungen der Bessauschen Protokolle zu erleichtern, haben wir versucht, sie in Kurvenform überzuführen, indem wir als Abszisse stets die maximale Reaktion einzeichneten. Die Übersicht ist sicher so erleichtert, und es steht ja jedem, der zu diesen Fragen Stellung nehmen will, frei, die Originalprotokolle daneben in Benutzung zu nehmen.

Bessau hat nun zunächst (1915) gezeigt, daß ein Absinken der Empfindlichkeit gegenüber Rinderserum eintritt, wenn andauernd intracutane Injektionen von 0,1 ccm Rinderserum vorgenommen wurden. Dabei stieg die Empfindlichkeit bis zum 11. Tage an, um dann nach verschiedenen Schwankungen am 27. Tage auf den Nullpunkt abzusinken.

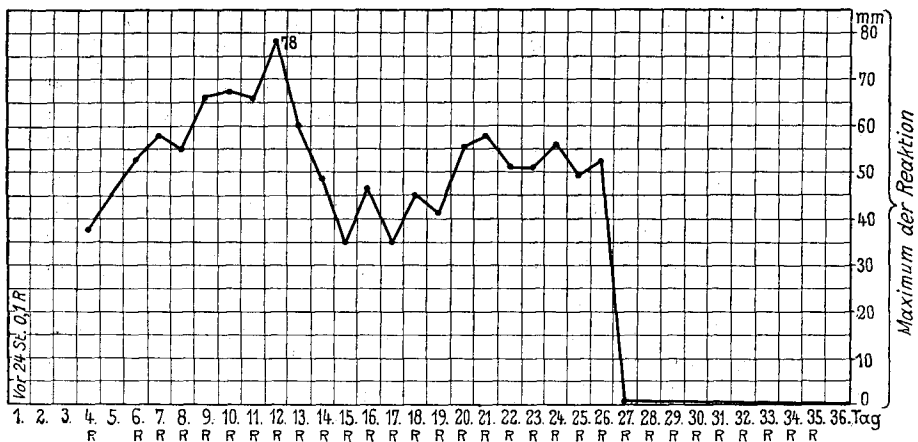


Abb. 2. Kurve des Verlaufs der Empfindlichkeit gegen Rinderserum bei intracutaner Injektion, „R“ bedeutet, daß an dem betreffenden Tage 0,1 ccm Rinderserum intracutan injiziert wurde.

Bessau deutet dieses Phänomen u. E. nicht sehr überzeugend als ein Ermüden der Antikörperproduktion. Gerade hier scheinen uns histiogene Gewöhnungsverhältnisse vorzuliegen, wofür in sehr erheblichem Maße spricht, so daß wir schon 1910 (in der Berliner gynäkologischen Gesellschaft) darauf hingewiesen haben, daß unter Umständen das Absinken der Überempfindlichkeit lokal erfolgt, also sich z. B. am Arm andere Überempfindlichkeitsverhältnisse vorfinden als am Bein.

Bessau berichtet ausdrücklich, daß er das Absinken der Überempfindlichkeit nur bei der intracutanen Injektion von Serum, nicht auch bei der von Tuberkulin beobachtet habe. Diese Feststellung erlaubt aber keine anderen Schlüsse, da das Absinken der Tuberkulinempfindlichkeit nach Tuberkulineinverleibung — es mußte doch nicht

gerade die intracutane sein — doch jetzt wohl nicht mehr diskutierbar ist. Das Absinken der Tuberkulinempfindlichkeit bleibt also nicht an sich aus, sondern nur unter gerade diesen speziellen Versuchsbedingungen. Bei diesen zeigt sich allerdings ein Ausbleiben des Absinkens der Überempfindlichkeit beim Tuberkulin, was, nebenbei bemerkt, in ganz gleicher Weise auch bei verschiedenen Versuchen Bessaus mit Serum vorkam, wo er es allerdings als „individuelle Differenz“ ansieht und vermerkt. Ein so geführter Beweis soll dagegen sprechen, daß die Tuberkulinüberempfindlichkeit auf Antikörpern beruht!

Bessau verweist weiter auf den differenten histologischen Aufbau, welche Tuberkulin und Anaphylaxiegift bewirken, wobei das letztere nur entzündliche Veränderungen setzen soll. Diese Scheidung hat nach Lewandowskys Versuchen keine Bedeutung mehr, da dieser nachgewiesen hat, daß auch Tuberkelbacillen bei bestimmter Versuchsanordnung einen entzündlichen histologischen Aufbau bewirken können. Und ebenso erscheint es sehr fraglich, ob man zwischen Herdreaktionen und den sogenannten „Wiederaufflammungsreaktionen“ einen so prinzipiellen Unterschied machen darf, wie es Bessau tut, denn es ist durchaus nicht sicher, ob Herdreaktionen direkt durch Herantreten des Antikörpers entstehen und ob nicht auch bei ihr erst die Antikörper bei der Aufschließung des Antigens eine Rolle spielen müssen; denn auch Bessau erkennt an, daß nach großen Tuberkulininjektionen die Empfindlichkeit gegen Tuberkulin abnimmt und dies auch bei der intracutanen Prüfung, also lokal, in Erscheinung tritt. Wir halten die Wiederaufflammungsreaktionen für Herdreaktionen, und die von uns seinerzeit beschrieben und abgebildeten sind nach Tuberkulininjektionen, also nach direkter Antigenzufuhr, entstanden. Und im übrigen scheint Bessau die Differenzierung der Herdreaktionen von Wiederaufflammungsreaktionen selbst nicht strikt durchzuführen, denn auf Seite 413 bezeichnet er letztere selbst als „Herdreaktionen“.

Wenn Bessau dann weiter die lokalen Tuberkulinreaktionen „frischgebildetes tuberkulöses Gewebe“ nennt, so entspricht dies Anschauungen, die wir nicht neuerdings, sondern schon seit 1908 vertreten, widerspricht, aber der prinzipiellen Trennung, die Bessau zwischen Tuberkulin und Tuberkelbacilleneiweiß macht. Wenn Bessau unsere Befunde (Stadelmann; Wolff-Eisner) zitiert und daraus ausführt, daß die Aufflammungsreaktionen vor der Allgemeinreaktion auftreten, so ist dies für Bessaus Theorie gar nicht verwendbar, da diese Reihenfolge in unseren Versuchen nur eintrat, wenn die Wiederaufflammungsreaktionsstellen auf dem Wege lagen, den das Tuberkulin von der Injektionsstelle zum Krankheitsherde zurücklegen mußte.

Liegen die alten Tuberkulinstellen z. B. am linken Arm und ich spritze Tuberkulin intravenös oder subcutan ins rechte Bein, so kann es zur Fieberreaktion vor dem Aufflammen der alten lokalen Reaktionsstellen kommen.

Wenn wir uns nach diesen kritischen Vorbemerkungen der großen Versuchsserie von Bessau zuwenden, so können wir auch aus ihr nicht die gleichen Schlußfolgerungen ziehen, wie er.

Die Behauptung von Bessau, daß die Antianaphylaxie nach allgemeiner Tuberkulinreaktion nicht spezifisch ist, sondern daß generell die anaphylaktische Empfindlichkeit aufgehoben wird, hat zunächst nichts mit der Frage zu tun, ob bei der Überempfindlichkeit humorale Antikörper in Funktion treten.

Falls der Befund sich aber bestätigte, würde er zunächst sehr dafür sprechen, daß die Verwandtschaft der Tuberkulinreaktion zur Anaphylaxie doch eine sehr nahe ist und würde daher zunächst die weiter oben angeführten Ausführungen von Bessau durch von ihm selbst beigebrachtes Material desavouieren. Er würde weiter für die Friedbergersche Ansicht von der Einheitlichkeit des sogenannten Anaphylatoxins sprechen, gegen welche wir uns gerade auf Grund unserer Tuberkulinbefunde immer gewendet haben, wie dies übrigens ganz neuerdings auch R. Pfeiffer in dem Werk von Friedberger und Pfeiffer tut. Nur muß es dem aufmerksamen Leser recht unverständlich sein, warum Bessau, wenn nach seinen Befunden so nahe Relationen zwischen Tuberkulin und den anderen anaphylaktischen Giften bestehen, erst bestritten hat, daß die Tuberkulinreaktion eine anaphylaktische ist.

Wenn die Tuberkulin-Allgemeinreaktion auch die Empfindlichkeit gegen Serum aufhebt, so spricht dies im Sinne von Hamburger und Monti für eine vom Tuberkulin herbeigeführte antianaphylaktische Wirkung, die, wie wir in Übereinstimmung mit diesen Autoren annehmen, nicht auf Antikörpern (welche gegen die anaphylaktischen Antikörper gebildet sind, also eigentlich Anti-Antikörpern) beruht. Sie kann aber sehr wohl auf dem Verlust der Antikörper selbst oder des Komplements beruhen.¹⁾

Die Bessauschen Protokolle zwingen also nicht dazu, seine Schlußfolgerungen anzuerkennen. Um noch ein wichtiges Detail herauszugreifen, so sehen wir in der Kurve, daß bei sehr abgesunkener Tuberkulinempfindlichkeit die Empfindlichkeit gegen intracutane Injektion von Rinderserum durchaus nicht gering oder im Absinken ist, sondern unabhängig von der Tuberkulinempfindlichkeit im Steigen resp. Steigerungsfähig ist.

Wir sehen weiter in Bessaus Protokollen im Verlaufe der Tuberkulinbehandlung nicht ein gleichmäßiges Absinken der (intracutan ge-

¹⁾ Siehe die Kurventafel.

prüften) Tuberkulinempfindlichkeit, sondern wilde und völlig unbestimmbare Sprünge, etwa wie bei einer als hektisch bezeichneten Temperaturkurve. Die (therapeutischen) subcutanen Tuberkulininjektionen sind in dem betreffenden Falle häufig und in relativ sehr großer Dosierung ausgeführt worden. Liegt es da nicht nahe, die Sprünge in der Tuberkulinempfindlichkeit mit den Tuberkulininjektionen in Verbindung zu bringen, da die Häufigkeit der subcutanen Injektionen ein Zurruhekommen des Pendels gar nicht zuließ, wie wir dies zur Genüge aus den Opsoninstudien kennen. Wie dem aber auch sei, der schnelle Wechsel, der sich in dem Überempfindlichkeitszustand von Tag zu Tag bei der intracutanen Prüfung darbietet, deutet mehr auf das Mitwirken mobiler humoraler, als der vielmehr bodenständig gefestigten, stabilen histiogenen Antikörper.

Bessau hat es nicht unterlassen, aus seinen Anschauungen gleich weitgehende Schlüsse für die Tuberkulintherapie zu ziehen. Er stellt zunächst fest, was auch uns einwandfrei erscheint (was aber aus seiner Kurve nicht zu folgern ist, da wir die starke Dosensteigerung nicht mehr als reaktionslose Tuberkulintherapie ansehen können), daß reaktionslose Tuberkulinbehandlung einen langsamen Abfall der intracutanen Empfindlichkeit erzeugt, die nach Aussetzen der Behandlung wieder langsam ansteigt, aber nicht bis zur ursprünglichen Höhe. Er bezeichnet dann eine Tuberkulintherapie, deren Ziel es ist, die lokale Überempfindlichkeit herabzusetzen, als irrationell, evtl. gefährlich.

Dieser Ausspruch erscheint doch in keiner Weise haltbar. Allerdings haben wir selbst schon 1908 und 1909 immer wieder darauf hingewiesen, daß nicht die Unempfindlichkeit gegen Tuberkulin es ist, welche die Resistenz gegen Tuberkulose bedingt, welche von Robert Koch, Löwenstein u. a. als „Immunität“ angesehen wurde. Und es war nicht leicht, in die von solcher Stelle vertretenen Anschauungen eine Bresche zu legen. Diese ist nun doch gelegt, und die Bessausche Theorie ist auch eine Folge der von uns damals geäußerten Anschauungen. Auf Grund der klinischen Kontrollen waren wir uns jedoch von vornherein darüber klar, daß das spontane Absinken der Überempfindlichkeit im Verlauf einer Tuberkulose und das Absinken nach einer Tuberkulinbehandlung eine ganz verschiedene Bedeutung haben müsse. Denn im Verlauf einer Tuberkulose bleibt die Überempfindlichkeit erhalten resp. stets sensibilisierbar, solange die Prognose nicht ad malum vergens geworden ist, während sie im Verlauf einer Tuberkulinbehandlung stets absinkt. Da nun nicht daran zu zweifeln ist, daß eine richtig durchgeführte Tuberkulinbehandlung sicher nicht schadet, so erscheint es nicht haltbar, eine Tuberkulintherapie, welche die lokale Überempfindlichkeit herabsetzt (was sie doch in jedem Falle tut),

als irrationell und sogar gefährlich zu bezeichnen, wie es Bessau tut, der sogar hinzufügt, daß solche Fälle bei exogenen und endogenen Reinfektionen besonders gefährdet seien. In dieser Weise darf man sich bei der Aufstellung und Ausdeutung von Theorien nicht mit klinischen Tatsachen in Widerspruch setzen. Das Gleiche gilt für Bessaus Befund, daß beim Meerschweinchen Höhe und Anstieg der Kurve bei der subcutanen Tuberkulininjektion im großen und ganzen der Ausbreitung des anatomischen Prozesses parallel gehen. Dies gilt nach meinen Befunden schon nicht einmal für das Meerschweinchen. Vor allem mußte aber, um irrige Vorstellungen zu vermeiden, hinzugefügt werden, daß dies in ausgesprochener Weise für den Menschen nicht gilt. Träfe die Bessausche Angabe auch nur im beschränktesten Maße für den Menschen zu, so wäre die Tuberkulosediagnose nicht mehr etwas, das spezialistische Erfahrung weiterhin notwendig macht.

Sehr erstaunlich ist die Angabe von Bessau (S. 420), daß bei klinisch Tuberkulosefreien die Allgemeinempfindlichkeit gegen Tuberkulin sehr gering bzw. gleich Null ist. Befinde ich mich doch mit der Mehrzahl der Tuberkuloseforscher in Übereinstimmung, daß unter Umständen 80 % klinisch Tuberkulosefreier mit Allgemeinreaktion (Fieber) auf subcutane Tuberkulininjektionen reagieren. Wenn Bessau nun auf diese seine Angabe besonderen Wert legt und sie als „sichere Stütze seiner Theorie“ bezeichnet, so kann man diese Theorie als nicht sehr sicher fundiert ansehen.

Auf die erheblichen Widersprüche, die im Verlauf der umfangreichen Bessauschen Arbeiten in wichtigen Punkten, so bei der Ablehnung der Tuberkulinreaktion als Anaphylaxiephänomen, bei der Trennung des Tuberkelbacilleneiweiß vom Tuberkulin, bei der Aufstellung seiner Theorien aus seinen Protokollen, zutage getreten sind, haben wir in unseren Ausführungen hingewiesen. Es erscheint uns aber auch nicht als richtig, die komplexen und komplizierten Probleme der Tuberkuloseimmunität nur an der Hand einer Methodik — und sei es eine so wichtige, als wie wir die intracutane Tuberkulininjektion selbst stets angesehen haben — lösen zu wollen. Wir glauben gezeigt zu haben, daß die Behauptungen Bessaus aber auch dann nicht sämtlich zu halten sind, wenn man sich ganz auf den Boden seiner Methodik und Voraussetzungen begibt. Denn schließlich darf eine Theorie der Tuberkulinwirkung und Tuberkuloseimmunität sich unter keinen Umständen mit den klinischen Tatsachen in direkten Widerspruch setzen.

Es dürfte sich als notwendig erweisen, von den Vorgängen bei der Zerstörung des Tuberkelbacillus und bei der Aufschließung resp. dem Abbau des Tuberkulins eine bildliche Vorstellung zu geben und auf diese Weise klarzulegen, wie sich diese Vorgänge in den Rahmen, der

durch die Ehrlichsche Seitenkettentheorie gegeben ist, einordnen. Für den Wissenden braucht nicht weiter begründet zu werden, daß es sich nicht um die Darstellung der tatsächlichen Vorgänge selbst handelt, sondern um ein Bild, durch welches man eine plastische Vorstellung bekommt. Dieses körperliche Vorstellen hat auch den Vorzug, daß einem Lücken, welche die Theorie noch bietet, selbst zum Bewußtsein kommen.

Wir gehen am zweckmäßigsten von der Aufschließung oder dem Abbau des Tuberkulins aus. Mit Hilfe der Bordet-Gengouschen Technik hat Wassermann klargelegt, daß an das Tuberkulin der Antikörper (von ihm Antituberkulin genannt) herangeht und daß der Tuberkulin-Antituberkulinkomplex Komplement zu binden vermag. Der ein-

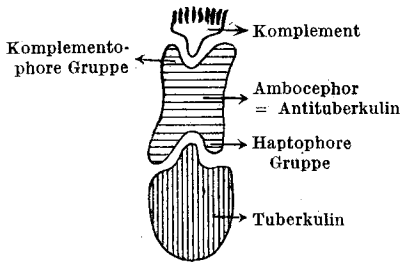


Abb. 8.

fachste Ausdruck, den wir für den Abbau des Tuberkulins zu gewinnen vermögen, ist also der folgende (Abb. 3).

Dem Antituberkulin werden wir daher eine haptophore und eine komplementophore Gruppe zuzuerkennen haben.

Wir müssen uns nun der zweiten wichtigen Frage zuwenden, wie man es sich vorstellen muß, daß die lokalen Tuberkulinreaktionen, z. B. die

Cutan- und die Stichreaktion und weiter die Herdreaktionen zustande kommen. Durch unsere Versuche 1908 und 1910 ist klargelegt, daß an den in Betracht kommenden Zellen sessile Rezeptoren sitzen müssen, welche das Tuberkulin an sich binden und auf diese Weise Reaktionen an den Stellen, an welche das Tuberkulin gebunden ist, hervorrufen. Der Beweis für diese sessilen Rezeptoren ist dadurch zu erbringen, daß beim Menschen und besonders beim Ochsen bei bestimmter Versuchsanordnung (s. die betr. Abschnitte) Tuberkulin im Hautbindegewebe gebunden wird. Von Sahli und Lewandowsky wird auf diese sessilen Rezeptoren großer Wert gelegt oder auf die lokale Gewebsimmunität wie sie es ausdrücken und was dasselbe ist. In der Anerkennung ihrer Bedeutung ist Sahli und Lewandowsky beizustimmen, denn man wird im Sinne der Ehrlichschen Seitenkettentheorie annehmen müssen, daß sie, im Überschuß gebildet, abgestoßen werden und somit eine Ursprungsstelle der humoralen Antikörper darstellen.

Wie man sich daher diese sessilen Rezeptoren vorzustellen hat, ergibt sich aus dieser Einordnung in die Seitenkettentheorie von selbst. Sie werden, da sie abgestoßen, das sog. Antituberkulin darstellen, eine haptophore und eine komplementophore Gruppe haben müssen und an der Zelle sitzend etwa folgendermaßen zu denken sein.

Wenn bei einer lokalen Reaktion oder bei einer Herdreaktion Tuber-

kulin an eine Zelle gelangt, so bestehen für die bildliche Vorstellung zwei Möglichkeiten. Die erste Möglichkeit ist die, daß das Tuberkulin mit seiner haptophoren Gruppe an die entsprechende Stelle des sessilen Zellreceptors geht und daß an der anderen Seite des Amboceptors das entsprechende Komplement sich anlagert, und daß auf diese Weise die Giftwirkung des Tuberkulins auf die Zelle übertragen wird (Abb. 4). Diese bildliche Darstellung Abb. 5 schafft recht einfache Verhältnisse, aber ist doch mit den experimentellen Ergebnissen nicht völlig in Übereinstimmung.

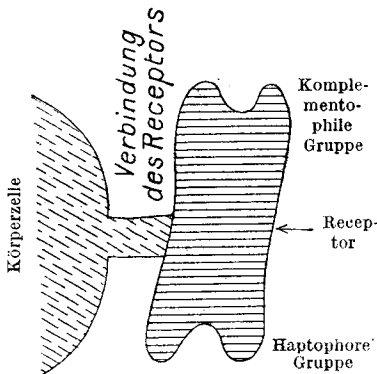


Abb. 4. Teil einer Körperzelle mit daraufsitzendem (sessilen) Receptor.

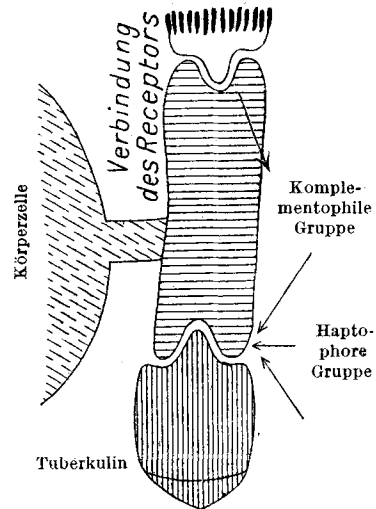


Abb. 5. Sessiler Receptor.

Durch diese wird einem die Annahme nahegelegt, daß nicht natives (unverändertes), sondern nur aufgeschlossenes, abgebautes Tuberkulin an sessile Rezeptoren herangehen kann. Als Beweise für diese Auffassung kommen folgende Tatsachen in Betracht. Bei völlig Tuberkulosefreien ist Tuberkulin unwirksam, geht also nicht an die Zellrezeptoren heran. Dazu ist folgendes zu bemerken: Dieser Beweis ist nicht schlüssig und das Fehlen der Reaktionen kann auch dadurch erklärt werden, daß das Tuberkulin keine Rezeptoren findet, an welche es herangehen kann.

Trotzdem dürfte die kompliziertere Auffassung die zutreffende sein, und zwar aus folgendem Grunde: Die ganze Auffassung der Tuberkuloseantikörper geht in letzter Instanz zurück auf die Untersuchungen, welche Ehrlich und Morgenroth über die hämolytische Immunität angestellt haben. Die relativ einfachen Versuchsverhältnisse ergeben ein übersichtliches Bild der allerdings auch hier schon nicht ganz unkomplizierten Verhältnisse und selbst bei diesen denkbar einfachsten Versuchsverhältnissen geht der Komplex Erythrocyt und hämolytischer Ambozeptor + Komplement nicht unverändert an die Rezeptoren

der die hämolytischen Antikörper erzeugenden Zellen: einfach aus dem Grunde, weil dieser Komplex ungelöst nicht an die sessilen Rezeptoren herangelangen konnte.

1. weil dieser nicht in gelöstem oder kolloidalem Zustand befindliche Komplex aus mechanischen Gründen hierzu nur schwer in der Lage ist, und 2. weil man sich kaum vorstellen kann, daß der relativ riesengroße Komplex an die ultramikroskopisch zu denkenden Seitenketten des Protoplasmas herangehen kann. Wir werden uns also vor-

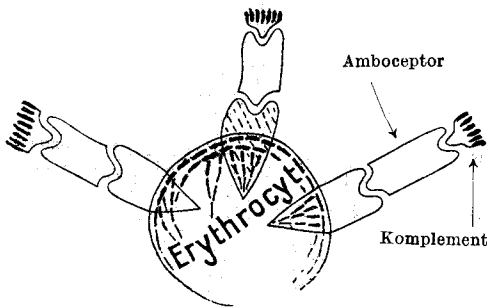


Abb. 6. Hämolyse.

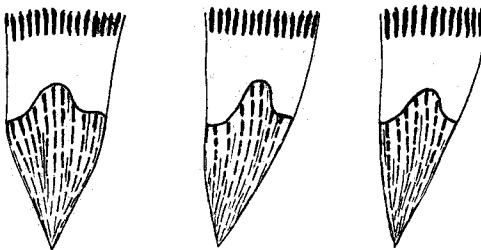


Abb. 7. Erythrocytentteile nach der Hämolyse.

stellen müssen, daß das Herangehen an die sessilen Rezeptoren (das zur Antikörperproduktion unerlässlich ist) nur zustande kommen kann, nachdem durch den Vorgang der Hämolyse der große Komplex in eine Reihe von Splittern oder Kleinagregatteilen zerteilt worden ist, welche durch ihre Größenverhältnisse den geschilderten sessilen Rezeptoren besser angepaßt sind. Es ist also erst der Vorgang des hämolytischen Abbaus erforderlich, um die Teile an die sessilen Rezeptoren heranzubringen und wir werden uns den Vorgang etwa in folgender Weise denken müssen (Abb. 6 u. 7).

Ich sehe nun bisher keine Möglichkeit, mir den Vorgang bei der Tuberkulinwirkung anders vorzustellen, und dieser Mechanismus hat noch das für sich, daß er es verständlich macht, daß durch den gleichen Vorgang aus Tuberkelbacillen ohne Zwischenstufen die gleichen Produkte in Freiheit gesetzt werden, wie aus dem Tuberkulin. Dies stimmt mit den tatsächlichen Beobachtungen überein und hat mich schon früher veranlaßt, den Satz aufzustellen und biologisch und pathologisch-anatomisch zu begründen, daß zwischen der Wirkung des Tuberkulins und der der Tuberkelbacillen keine prinzipiellen Unterschiede bestehen.

Der Vorgang bei der Aufschließung des Tuberkulins ist bildlich etwa folgendermaßen zu denken. Wir gehen wieder vom Tuberkulin aus, wie sich seine Konstitution nach dem Wassermannschen Versuch darstellt. Analog der Hämolyse wird das Tuberkulinmolekül in Stücke

geschlagen und es bildet sich dabei ein neuer Körper, welcher durch eine besondere haptophore Gruppe geeignet ist, die Gift- und Reizwirkung auf die Zellen, welche die passenden Receptoren haben, zu übertragen (Abb. 8 und 9).

Wem es erwünscht erscheint, der kann sich auch vorstellen, daß die haptophore Gruppe des lysierten Tuberkulins auf den sessilen Zellreceptor (das spätere Antituberkulin im abgestoßenen Zustande) paßt.

Wieder im Rahmen der Seitenkettentheorie wird man sich vorstellen müssen, daß als Folge konzentrierter Reizwirkung der Zelltod (Nekrose) eintritt, bei weniger konzentrierter Reizwirkung dagegen die Abstoßung von Receptoren und ihre Neubildung in vermehrter Menge.

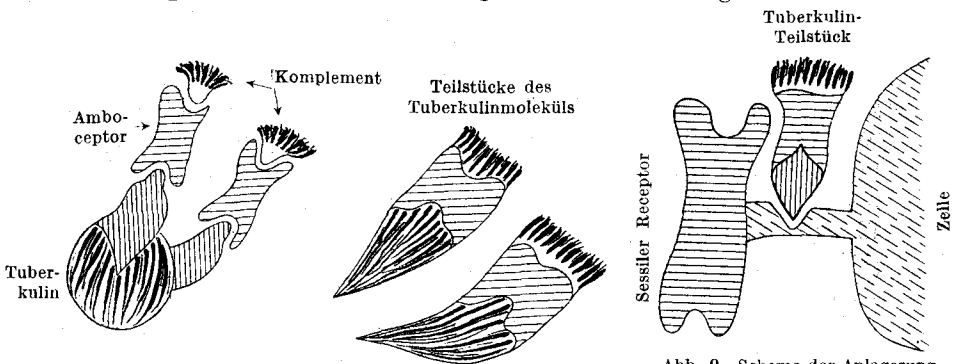


Abb. 8. Schema des Tuberkulinmoleküls im Moment der Aufschließung.

Abb. 9. Schema der Anlagerung des aufgeschlossenen Tuberkulinmoleküls an eine Körperzelle.

Die biologischen Versuche machen es wahrscheinlich, daß die Affinität des aufgeschlossenen und abgebauten Tuberkulins besonders auf die Bindegewebs- und Gefäßzellen eingestellt ist. Dies wird dadurch augenscheinlich, daß die Giftwirkung stets mit außerordentlich ausgesprochenen exsudativen und entzündlichen Erscheinungen einhergeht.

Wir haben uns nun mit der wichtigen Frage zu befassen, ob es zutreffend ist, wie dies meist ganz generell geschieht, die Empfindlichkeit gegen Tuberkulin, wie sie sich durch den Ausfall der Stichreaktion manifestiert, mit dem Gehalt an disponiblen (humoralen) Antikörpern in direkte Relation zu setzen. Dies ist sicher nicht richtig, und wenn man es trotzdem tut, so muß man sich darüber klar sein, daß man im Interesse einer kurzen Ausdrucksweise etwas ausspricht, was sachlich nicht ganz zutrifft. Denn schon die Tatsache allein, daß bei Tuberkulinbehandlung die Empfindlichkeit gegen Stichreaktionen abnimmt (während man doch der Ansicht ist, daß dabei die humoralen Antikörper angereichert werden und dies der beabsichtigte Zweck der Tuberkulinbehandlung ist) zeigt, daß man den Ausfall der Stichreaktion mit dem Gehalt an humoralen Antikörpern nicht in direkte Relation bringen darf.

Eine kurze Überlegung zeigt ja auch, daß der Ausfall einer lokalen Tuberkulinreaktion wie auch einer Reaktion im Krankheitsherd von folgenden drei Faktoren abhängt:

1. Von den Antikörpern, welche die als wahrscheinlich erwiesene Aufschließung des Tuberkulins vorbereiten;

2. von dem Vorhandensein sessiler Rezeptoren an den betreffenden Körperzellen und

3. von dem wechselnden Empfindlichkeitszustand der Zelle, auf die durch die Anlagerung des aufgeschlossenen Tuberkulins erzeugte Reizwirkung, welche nach der Gewöhnung der Zelle an bestimmte Tuberkulinkonzentrationen wechselt.

Daß dem so ist, zeigen biologische Versuche, welche beweisen, daß gleiche Tuberkulinkonzentrationen, auf die gleiche Zelle angewandt, eine verschiedene Wirkung ausüben können und daß die Wirkung dann eine geringe ist, wenn schließlich Unempfindlichkeit gegen die betreffende Tuberkulinkonzentration eingetreten ist. (Receptorentoleranzphänomen.) Diese Vorstellung dürfte eigentlich für das medizinische Denken nichts Befremdendes haben, nachdem die Pfefferschen Versuche über positive und negative Chemotaxis erwiesen haben, daß ein und die gleiche Konzentration, z. B. von Äpfelsäure, welche für ungewöhnte Amöben negativ chemotaktisch wirkt, für daran gewöhnte ohne Einfluß blieb, oder wenn die Gewöhnung an eine etwas weniger konzentrierte erfolgt war, positiv chemotaktisch wirkt. Das Experiment beweist, daß beim Tuberkulin analoge Verhältnisse als vorliegend angenommen werden dürfen.

Erzeugt man durch subcutane Injektion großer Tuberkulinmengen starke Einstichreaktionen, so flauen die Stichreaktionen (nach anfänglicher Steigerung) allmählich immer mehr ab. Trotz dieser Bedenken ist praktisch nichts dagegen einzuwenden, wenn das Absinken der Stichempfindlichkeit, das während und nach dem Durchmachen von Infektionskrankheiten von besonderer Wichtigkeit ist, mit der Menge der humoralen Antikörper in Verbindung gesetzt wird, weil anzunehmen ist, daß in Analogie mit den humoralen Antitoxinen bei den humoralen Tuberkulin-Antikörpern auf äußere Einwirkung schnellere Änderungen erfolgen, als bei den sessilen Rezeptoren, da der celluläre Immunitätszustand, wie er sich durch das Vorhandensein der Rezeptoren ausdrückt, selbstverständlich ein stabilerer ist, wie dies auch Römer für die Tuberkulose postuliert.

Wenn wir nun glauben, daß die bildliche Darstellung uns erlaubt, über das Wesen der Tuberkulinwirkung eine etwas bessere, weil plastische Vorstellung zu bekommen, so wollen wir offen bekennen, daß, wie es bei einem so komplizierten Gebiet wohl verständlich ist, noch genug Probleme ungeklärt übrig bleiben, vielleicht auch gerade bei jedem

Fortschritt neu entstehen. Hierin beruht ja gerade der Wert einer sog. Arbeitshypothese. Von solchen Problemen sei erwähnt, daß unsere bildliche Darstellung es nicht ganz verständlich macht, warum stärkere Tuberkulinkonzentrationen stärkere Reaktionen geben. Im Rahmen unseres Bildes gibt es aber hierfür zwei Erklärungsmöglichkeiten. Man könnte erstens annehmen, daß jede Zelle mehrere Rezeptoren für Tuberkulin hat und daß die Reizwirkung, die auf die Zelle ausgeübt wird, um so stärker ist, je mehr diese Rezeptoren besetzt werden. Es besteht aber auch die Möglichkeit anzunehmen, daß die stärkere Reaktion durch Massenwirkung zustande kommt, indem bei stärkerer Tuberkulinkonzentration (das Vorhandensein der erforderlichen lytischen Antikörper vorausgesetzt) mehr Zellen mit Tuberkulinaggregat besetzt werden als bei schwächerer Konzentration.

Literatur.

- Lewandowsky, F., Die Tuberkulose der Haut. Berlin, J. Springer. 1914. — Ders., dieses Archiv. 1916. — Zidor, Sammelreferat über Hauttuberkulose. — Wolff-Eisner, Frühdiagnose und Tuberkuloseimmunität. 2. Aufl. Würzburg. 1909. — Radziewski, Zeitschr. f. Hyg. **37**. — Helmholtz u. Toyofoku, Branders Beitr. **17**, 39. — Ders., Histologische Untersuchung über die ersten Veränderungen nach der Tuberkuloseinfektion. — Ders., Über das zeitliche Auftreten der Tuberkulin-Empfindlichkeit. Branders Beitr. **17**, 257. — Römer, Experimentelle kritische Untersuchung zur Frage der Tuberkuloseimmunität. Zeitschr. f. Infekt. d. Hautkrankh. **6**, H. 6. 1909. — Ders., Spezifische Überempfindlichkeit und Tuberkuloseimmunität. Branders Beitr. **11**, H. 2. 1908. — Bessau, Die Tuberkulinempfindlichkeit und die durch Tuberkulindarreichung zu erzielende Tuberkulinunempfindlichkeit. Jahrb. f. Kinderheilk. **81**. 1915. — Jadassohn, dieses Archiv, **119**, 10. 1914. — Sahli, Tuberkulinbehandlung und Tuberkuloseimmunität. 3. Aufl. Basel. 1910. — Wolff-Eisner, Über Tuberkulose und Schwangerschaft und über die Bedeutung der neuen Auffassung vom Wesen der Tuberkulinwirkung für die Praxis. (Votr. in der Berl. gynæk. Ges.) Zeitschr. f. Geburtshilfe. **68**, 321 u. 755. — Dies., Die Bedeutung der Conj.-Reaktion nebst Bemerkungen über Tuberkulinimmunität und Therapie. Votr. in der New Yorker Patholog. Society, Okt. 1908. Abgedruckt in Münch. med. Wochenschr. Nr. 45, 1908. — Hamburger u. Monti, Münch. med. Wochenschr. Nr. 25, 1330. 1910. — Bail, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **4**, 470; **12**, 451. — Wolff-Eisner, Über entgiftete Tuberkuline. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 47/48. 1910.