Zeitschrift: Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

Herausgeber: Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

Band: 69 (1927)

Heft: 4

Artikel: Über das Wesen der Tuberkulinreaktion

Autor: Flückiger, G.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-587932

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 13.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

sinniger Vertreter mehrere Jahre dem grossen Stadtrate an und trat dort gelegentlich als temperamentvoller Votant auf.

So hat denn der Dahingeschiedene in mehr als 43jährigem ruh- und rastlosem Wirken uns allen Vieles und Nachhaltiges gegeben. Seine zahlreichen Schüler und wir alle danken ihm herzlich dafür.

Kollege Ehrhardts seltene Pflichttreue und seine stete Arbeitsfreudigkeit seien uns vor allem ein Vorbild, an das wir auf immerdar ehrend zurückblicken werden. *O. Schnyder.*

Über das Wesen der Tuberkulinreaktion.[1])

Von Dr. G. Flückiger, Bern.

Die Gründe, welche mich zu diesem Referate veranlassen, liegen einmal in dem Umstande, dass die Tuberkulindiagnostik, wie sie heute in der praktischen Tierheilkunde geübt wird, bisher nur in beschränktem Masse befriedigt hat. Anderseits war die Ansicht mitbewegend, dass im gegenwärtigen Zeitpunkt, in welchem der Organisation der Bekämpfung der Rindertuberkulose wieder vermehrte Aufmerksamkeit geschenkt wird, es wünschenswert ist, die verschiedenen Anschauungen über die Wertung der Tuberkulinprobe zu besprechen, soweit dies insbesondere für die praktizierenden Kollegen Interesse hat. Wenn wir eine richtige Vorstellung erhalten wollen über die Vorgänge im tierischen Körper nach der Einverleibung von Tuberkulin, bedarf zuerst die Frage der Erörterung, was unter Tuberkulin zu verstehen ist.

Der chemische Aufbau des Präparates ist heute noch nicht in allen Teilen bekannt. Immerhin kann mit Sicherheit angenommen werden, dass sämtliche als Tuberkuline bezeichneten Produkte als wesentlichen Bestandteil die Leibessubstanz der Tuberkelbazillen in gelöster oder ungelöster Form, oder zu beiden vereinigt, enthalten. Schon Koch vertrat auf Grund seiner Untersuchungen die Auffassung, dass der spezifisch wirksame Bestandteil seiner chemischen Natur nach als Eiweisskörper aufzufassen sei. Nach neuern Untersuchungen, namentlich von Fischer, soll es sich um ein Eiweiss-Spaltprodukt handeln aus der Gruppe der Polypeptide. Die Richtigkeit der Anerkennung des Tuberkulins als Tuberkelbazillenprotein geht eigentlich schon aus der Herstellungsweise hervor. Es ist im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich und übrigens wohl auch

---

[1]) Referat, gehalten an der 2. Sitzung der 3. Subkommission zur Bekämpfung der Rindertuberkulose, am 26. Februar 1927 und auf Wunsch der Kommissionsmitglieder veröffentlicht.

überflüssig, auf die verschiedenen Herstellungsverfahren im einzelnen einzutreten. Der Unterschied in den Fabrikationsmethoden besteht, abgesehen von der Verschiedenheit in der Zusammensetzung der verwendeten Nährböden, hauptsächlich in der Art der Erschliessung und der Weiterverarbeitung des Bazillenproteins. Neben dem ursprünglich durch Koch in Form eines Glyzerinbouillonextraktes hergestellten sog. „Alt Tuberkulin" und der durch den gleichen Forscher eingeführten, als „Neu - Tuberkulin" bezeichneten Bazillenemulsion sind eine ganze Reihe zum Teil mit besondern Namen wie Phymatin usw. benannte Übergangs- oder Mischprodukte gebräuchlich. Sämtliche enthalten jedoch die nämliche chemisch wirksame Substanz und sind als qualitativ gleichwertig und bloss als quantitativ verschieden zu betrachten. Die Vielheit der Präparate hat in weiten Kreisen die Ansicht aufkommen lassen, dass die einzelnen Tuberkuline grosse chemische oder andere wesentliche Unterschiede in ihrem wirksamen Bestandteil aufweisen. Hieraus dürfte sich, wie Sahli in seiner Monographie schreibt, das Bestreben erklären, durch Schaffung immer neuer Arten von Tuberkulinen den wesentlichen Kern der Tuberkulinbehandlung immer reiner herauszuschälen. Die unbefriedigenden Ergebnisse der diagnostischen und therapeutischen Tuberkulinanwendung haben den Glauben aufkommen lassen, dass die Misserfolge auf die unrichtige chemische Beschaffenheit der bisherigen Präparate zurückzuführen sei. Aus diesem Grunde offenbar hört man vielfach die Ansicht äussern, man müsse versuchen, ein noch „besseres, spezifischeres" Tuberkulin herzustellen, welches z. B. in der Diagnostik 100% Treffer aufweisen würde. Es sei namentlich für die diagnostische Anwendung in der Veterinärmedizin ein in allen Fällen brauchbares „besonderes" Tuberkulin herzustellen, welches für eine absolute Zuverlässigkeit Gewähr biete. Selbst die in den verschiedenen Staaten für die amtliche Wertbemessung der Tuberkuline aufgestellten Bestimmungen werden als zu wenig streng bezeichnet. Bestimmte Äusserungen über die Erfordernisse in der Zusammensetzung und über das Wesen der vermeintlich besondern Wirksamkeit, sowie über die Methoden der Auswertung hört man dagegen wesentlich seltener.

Wie sich aus den nachstehenden Darlegungen ergeben wird, müssen die Ansichten über die prinzipielle Verschiedenheit in der Wirkung der einzelnen Tuberkuline als unbegründet bezeichnet werden. Desgleichen dürfte auch das Bestreben, durch

Schaffung von stets neuen Tuberkulinen die Wirkung zu verbessern, als verfehlt bezeichnet werden. Der Beweis für die Auffassung von der prinzipiellen Einheitlichkeit der in den einzelnen Tuberkulinen enthaltenen wirksamen Substanz lässt sich ausser durch die Herstellungsweise aus verschiedenen Tatsachen erbringen. In erster Linie ist die Identität sämtlicher sog. Tuberkulinreaktionen zu erwähnen. Ein prinzipieller Unterschied in der Reaktion des tuberkulösen Körpers ist bisher bei keinem der hergestellten Tuberkuline festgestellt worden. Vermeintliche Differenzen sind höchstens als Verschiedenheit des Grades der ausgelösten Erscheinungen anzusprechen. Ursächlich steht damit in vielen Fällen die Konzentration des Tuberkulins, d. h. die quantitative Beschaffenheit im Zusammenhang. Ausserdem ist im besondern festzustellen, dass die Kochsche als „Neu-Tuberkulin" bezeichnete Bazillenemulsion, welche kaum etwas anderes enthält, als die zertrümmerten Leibesmassen der Bazillen, in ihrer Wirkung die gleiche Charakteristik aufweist, wie die auf andere Arten gewonnenen Tuberkuline. Dieser Umstand spricht dafür, dass die wirksame Substanz auch der übrigen Tuberkuline nichts anderes sein kann, als Tuberkelbazillenprotein oder das Endo-Toxin der Bazillen. Als weiterer Beweis kann angeführt werden, dass die Tuberkuline nicht nur die reaktiven Eigenschaften gemeinsam haben, sondern bei der Einbringung in das lebende tuberkulöse und gesunde Gewebe auch die nämlichen Veränderungen auslösen. Nach Sahli ergeben sämtliche bis jetzt daraufhin untersuchten Tuberkuline mittels der Anstellung der sog. Kutanreaktion nach v. Pirquet das nämliche anatomische Bild der tuberkulösen Gewebsveränderungen.

Dass Tuberkuline ausser dem Bazillenprotein noch andere Bestandteile aufweisen, kann nicht bestritten werden. Letzteren kommt jedoch höchstens eine sekundäre Bedeutung zu. Schon die Verschiedenheit in der Zusammensetzung der Nährböden bringt es mit sich, dass den einzelnen Tuberkulinen unterschiedlich fremde Beimengungen anhaften, welche in den Präparaten unnötigerweise eine nicht spezifische Giftwirkung verursachen können. In der Annahme, dass im besondern die Albumosen und Peptone aus den Nährböden den Tuberkulinen giftige Eigenschaften verleihen, hat bereits Koch Tuberkelbazillenkulturen auf eiweissfreien Medien angelegt und daraus ein Präparat hergestellt, welches Beimengungen von fremden Eiweisskörpern nicht enthielt.

Die Frage, inwieweit die übrigen Bestandteile des Tuberkel-

bazillus, namentlich die Fetthülle, bei der Tuberkulinreaktion eine Rolle spielen, ist zuzeit noch nicht in allen Teilen gelöst. Es ist jedoch namentlich in der diagnostischen Anwendung nicht wahrscheinlich, dass denselben eine nennenswerte Bedeutung zukommt.

Gelegentlich hört man die Meinung vertreten, dass das Tuberkulin nichts anderes sei als ein Auscheidungs- oder Stoffwechselprodukt der Bazillen, ähnlich wie solche bei Diphtherie- und Tetanuskulturen in Form von Toxinen gewonnen werden. Dieser Auffassung ist entgegenzuhalten, dass das Vorkommen von Tuberkelbazillen-Exotoxinen in Bouillon- oder andern Kulturen bisher nicht erwiesen ist. Jedenfalls kann das Tuberkulin aus später zu erörternden Gründen unter keinen Umständen als ein eigentliches Exotoxin bezeichnet werden. Die Ansicht über die exotoxische Natur des Tuberkulins wurde seinerzeit durch den Umstand begründet, dass das Tuberkulin auch in Filtraten von Bouillonkulturen enthalten ist, welche durch enge Bakterienfilter gepresst werden und in denen mikroskopisch sichtbare Elemente nicht mehr nachweisbar sind. Diese Auffassung muss schon deshalb abgelehnt, resp. als unzutreffend bezeichnet werden, weil das Tuberkelbazillenprotein in der Kulturflüssigkeit wenigstens zum Teil in gelöster Form enthalten sein kann. Sahli nimmt an, dass das Tuberkelbazillenprotein besonders wenn es einmal durch mechanische oder chemische Einwirkungen von der äussern Lipoidumhüllung der Bakterien befreit sei, an sich zum Teil löslich ist. Möglicherweise entwickeln sich ähnlich wie bei andern Bazillen in der Tuberkulosebazillenkultur bestimmte Fermente, welche das Bazillenprotein in die Nährsubstrate überführen. Im zutreffenden Falle würde sich das Tuberkulin im wesentlichen als fermentative Form der Bazillenmasse darstellen. Ob daneben die von Fontes und Friedberger beschriebenen invisiblen Formen der Tuberkelbazillen in künstlichen Kulturen ebenfalls vorkommen, ist meines Wissens noch nicht bekannt. Wenn ja, würde die Richtigkeit der vorigen Angaben über die chemische Natur des Tuberkulins eine weitere Stütze erhalten.

Nach Erkennung des spezifischen aggressiven Bestandteiles des Tuberkulins in Form von Bazillenprotein war es möglich, unter Berücksichtigung der bisher bekannten immunisatorischen Vorgänge im tierischen Körper, nähere Anhaltspunkte über das Wesen und das Zustandekommen der Tuberkulinreaktionen zu erhalten. Die grossen Widersprüche, welche über dieses Gebiet

bis vor kurzer Zeit in der Literatur bestanden haben, sind ohne Zweifel darauf zurückzuführen, dass keine klare Vorstellung vorhanden war über den in spezifische Wirkung tretenden Anteil des Tuberkulins. Von den zahlreichen ältern Theorien über die Wirkungsweise des Tuberkulins seien hier bloss einzelne herausgegriffen. Koch nahm auf Grund seiner Versuchsergebnisse, welche zur Entdeckung des Tuberkulins führten, an, dass dasselbe eine heilende Substanz sei, welche durch die Körpersäfte aus den Bazillenleibern ausgelaugt würde. Dementsprechend wurde das Präparat zunächst in der Hauptsache zur Heilbehandlung verwendet. Die Erfahrung zeigte jedoch bald, dass es sich um kein Heilmittel im Sinne eines Gegengiftes handeln kann, sondern im Gegenteil um ein Produkt, das bei unrichtiger Anwendung den Charakter eines in hohem Masse schädlichen Giftes annimmt. Die Ansicht, dass es sich bei der Tuberkulinbehandlung um etwas Analoges handle, wie bei der Serum-Therapie gegen Rotlauf und andere Infektionskrankheiten, musste deshalb bald als irrig aufgegeben werden.

Eine Zeitlang glaubte man in der sog. Additions-, oder Summations-, oder Kummulationstheorie die richtige Erklärung für die Vorgänge gefunden zu haben. Letztere sollten darin bestehen, dass die Wirkung des künstlich einverleibten sich mit derjenigen des durch die tuberkulösen Herde im Körper vorgebildeten Tuberkulins vergesellschaften und dadurch die bekannten reaktiven Erscheinungen durch Summation der beiden Tuberkulinmengen entstehen würden. Diese Theorie genügt jedoch nicht. Sie gibt namentlich keine hinreichende Erklärung für das Entstehen der Lokalreaktionen. Es ist z. B. nicht wohl denkbar, dass durch einen einzigen, vielleicht auf eine Lymphdrüse beschränkten tuberkulösen Herd so viel Tuberkulin produziert wird, dass die ganze Körperoberfläche mit solchen Mengen durchtränkt ist, die sie befähigen, auf kleinste, perkutan oder subkutan einverleibte oder auf eine Schleimhaut (Ophthalmo-Probe), aufgetragene Tuberkulinquantitäten mit derartigen Veränderungen zu reagieren, wie dies in vielen Fällen beobachtet wird. Auch lässt die Theorie die Frage offen, weshalb bei hochgradig fortgeschrittener Tuberkulose die Tuberkulinreaktion vielfach ausbleibt.

Wassermann hat auf Grund von Versuchen mittels der Methode des Amboceptoren-Nachweises im Reagenzglas die Theorie aufgestellt, dass die spezifische Reaktion des tuberkulösen Gewebes nach Injektionen von Tuberkulin deshalb eintritt, weil letzteres aus dem Blute in das tuberkulöse Gewebe

durch den im Tuberkel enthaltenen Antikörper hineingezogen wird. Infolge dieses Vorganges würden die gewebeeinschmelzenden Kräfte des Organismus (Leukozyten als Komplementträger) an der Applikationsstelle des Körpers konzentriert. Diese Erklärungsweise hat kaum mehr Wahrscheinlichkeit für sich, als die vorerwähnte Additionstheorie. Im Falle, dass im tuberkulösen Herd tatsächlich ein Antikörper im Sinne eines Gegengiftes vorhanden wäre, würde beim Zusammentreffen mit dem Tuberkulin höchstens eine Absättigung oder Neutralisation eintreten, wodurch kaum — wie dies in Wirklichkeit häufig der Fall ist — fieberhafte Allgemeinreaktionen hervorgerufen würden. Ebenso ist nicht einzusehen, aus welchen Gründen bei der Bindung von Antigen und Antikörper entzündliche Erscheinungen auftreten sollen, wie sie in Form der Herdreaktionen auf Tuberkulin-Einspritzungen ebenfalls auftreten. Desgleichen ist nicht verständlich, dass das Tuberkulinkomplement auf das Gewebe einschmelzend wirken soll, indem die Wirkung von Komplementen sich sonst bloss auf die Mithilfe in der Bindung von Antigen und spezifischem Antikörper beschränkt.

Wenn die Wassermannsche Lehre auch unbefriedigend ist, hat sie immerhin die Anregung gegeben für die Aufstellung der sog. Lysintheorie nach Wolff-Eisner. Dieser Autor hat die Wirkung des Tuberkulins verglichen mit der allgemeinen Wirkung von artfremden Eiweisskörpern auf den tierischen Organismus und dabei durch Heranziehung der Lehre von den Lysinen und derjenigen von der Überempfindlichkeit gegen fremde Eiweisse (Anaphylaxie) die einzelnen reaktiven Vorgänge auf Tuberkulin-Einspritzungen zu erklären versucht. Veranlassung dazu scheinen in erster Linie die auffälligen Tatsachen gegeben zu haben, dass das Tuberkulin auf den gesunden und den tuberkulösen Körper ausserordentlich verschiedenartig wirkt. Schon Koch hat seinerzeit festgestellt, dass tuberkulöse Individuen auf relativ geringe Mengen von Tuberkulin eine starke Reaktion aufweisen, während dies bei gesunden auf viel höhere Dosen nicht eintritt. Schreiber hat bereits im Jahre 1891 in Königsberg 40 neugeborenen Kindern bis zu 50 mg Alt Tuberkulin, d. h. nach den heutigen Begriffen sehr grosse Dosen eingespritzt, ohne auch nur eine Spur einer Reaktion zu sehen. Gesunde Meerschweinchen ertragen Quantitäten von mehreren Gramm reaktionslos. Ebenso können bei tuberkulosefreien Rindern Tuberkulinmengen bis 25 cc eingespritzt werden, ohne dass eine Gegenerscheinung zu beobachten ist. Produkte, welche in derart hohen Dosen ver-

tragen werden, können im Vergleich mit den bis dahin bekannten bakteriellen Exotoxinen kaum als Gifte bezeichnet werden. (Vergleichsweise sei angeführt, dass 5/10000 cc des Starrkrampfgiftes genügen, um ein Rind zu töten). Demgegenüber stellt sich das Tuberkulin sofort als starkes Gift dar, wenn der Körper tuberkulös infiziert ist. Es genügt z. B. eine Dose von 0,1 cc Tuberkulin in bestimmter Konzentration, um ein tuberkulöses Meerschweinchen innerhalb 24 Stunden zu töten. Ebenso reagieren tuberkulöse Rinder in bestimmten Fällen oft auf minimale Mengen von Tuberkulin mit einer ausserordentlichen Empfindlichkeit und Heftigkeit. Die Ursachen, welche diesem unterschiedlichen Verhalten zugrunde liegen, werden durch die vorerwähnte Wolff-Eisnersche Erklärungsweise erhellt.

Es ist an dieser Stelle nicht möglich, die Theorie in allen Details auszuführen. Ich will deshalb versuchen, das Wesentliche herauszugreifen, soweit es zum Verständnis der Reaktionen notwendig erscheint. Wolff-Eisner nimmt an, dass in analoger Weise, wie dies bei andern artfremden Eiweisskörpern der Fall ist, auch das in den Tuberkelherden produzierte Tuberkelbazillen-Protein, d. h. das Tuberkulin im Körper abgebaut werde. Für den Abbau der Eiweisse produziert der Körper fermentativ wirkende Stoffe, ähnlich wie solche allgemein unter dem Namen Antikörper, z. B. Albumolysine oder Antieiweisskörper oder anaphylaktische Reaktionskörper bekannt sind. Beim Abbau der Eiweisskörper von ihrem ursprünglichen molekularen Zustand bis zu der für den lebenden Körper assimilierbaren Form entstehen hochgiftige Zwischenstufen. Es sei in diesem Zusammenhang an die bei der Fäulnis als Eiweiss-Abbauprodukte sich bildenden Ptomain-Gifte erinnert. Den im Körper zur Auslösung des Abbaus des Tuberkulins entstehenden Stoff bezeichnet Wolff-Eisner als Tuberkulolysin. Nach den seit der Entstehung der Wolff-Eisnerschen Lehre getätigten Forschungen auf dem Gebiete der Anaphylaxie würde heute an Stelle der Bezeichnung Tuberkulolysin zutreffender das Wort Tuberkuloamboceptor gesetzt werden. Durch Einwirkung dieser als Lysin oder Amboceptor benannten Substanz auf das Tuberkulin entsteht nun ein giftiges Abbauprodukt, welches von Wolff-Eisner als „lysiertes Tuberkulin“ und von Sahli als „Tuberkulopyrin“ bezeichnet wird. Es ist nicht das Tuberkulin als solches, welches die reaktiven Erscheinungen im Körper auslöst, sondern ein sekundäres, aus dem Tuberkulin auf lytischem oder anaphylaktischem Wege gebildetes Gift, das Tuberkulopyrin. Das Tuberkulin kann nur

dann toxische Eigenschaften entfalten, wenn es im Körper auf ein spezifisches Lysin stösst und durch dasselbe in das vorerwähnte giftige Abbauprodukt umgewandelt wird. Das Tuberkulolysin entsteht bei Tuberkulösen durch die Wirkung der tuberkulösen Prozesse als Abbauferment oder anaphylaktischer Reizkörper des aus dem Tuberkelherde resorbierten Tuberkulins. Das tuberkulöse Individuum enthält also das Tuberkulolysin infolge seiner Krankheit zur Zeit der Tuberkulineinspritzung bereits präformiert. Der tuberkulinempfindliche Körper unterscheidet sich somit vom tuberkulinunempfindlichen dadurch, dass der erstere das Lysin des Tuberkulins enthält, der letztere dagegen nicht. Zusammenfassend erklärt Sahli die Tuberkelinreaktion wie folgt: „Der tuberkulöse Organismus unterscheidet sich in betreff seiner Reaktionsfähigkeit gegen Tuberkulin von dem normalen, welcher noch nicht mit dem tuberkulösen Gift in Berührung gekommen ist, dadurch, dass er den Tuberkulinamboceptor (Tuberkulolysin) teils schon präformiert enthält, teils imstande ist, ihn unter der Einwirkung von Tuberkulin rasch zu produzieren. Er ist also sensibilisiert im Sinne der Bordetschen Terminologie. Die Wirkung des Tuberkulinamboceptors ist nun die, dass er sich mit dem Tuberkulinmolekül verankert, wobei gleichzeitig das Komplement gebunden wird, und dass dann in Analogie zu der Wirkung anderer Amboceptoren unter dem gemeinsamen Einfluss von Amboceptor und Komplement das Tuberkulin abgebaut wird. Es entsteht dabei aus dem an und für sich nur wenig giftigen Tuberkulin oder Tuberkelbazillenprotein zunächst eine hochgiftige Substanz, die dann bei weiterer Einwirkung von Amboceptor und Komplement zu einer ungiftigen Verbindung weiter abgebaut werden kann. Die giftige Zwischenstufe, d. h. das Tuberkulopyrin, welches bei diesem Abbau entsteht, ist das Gift, welches durch seine unmittelbare Wirkung die Tuberkulinreaktion hervorruft."

Schematisch würde sich der Abbau des Tuberkulins kurz folgendermassen darstellen lassen:

Tuberkulin + Tuberkulolysin oder komplementbindender Amboceptor
ungiftig vorgebildet im tuberkulösen Körper

↓

Lysiertes Tuberkulin oder Tuberkulopyrin
hochgiftig

↓

weiterer Abbau und Entgiftung durch ein Tuberkulopyrinantitoxin.

Durch die Wolff-Eisner-Theorie wird zunächst zwanglos erklärt, weshalb der tuberkulosefreie Körper auf künstlich einverleibtes Tuberkulin in der Regel nicht reagiert (Fehlen von präformiertem Tuberkulolysin). Ausserdem lassen sich daraus exakte Vorstellungen ableiten über das Zustandekommen der einzelnen Phasen und Formen der Reaktion. Die sogenannte Allgemeinreaktion in Form von Temperatursteigerungen und anderweitigen Störungen des Allgemeinbefindens sind zurückzuführen auf die giftige Wirkung des aus dem eingeführten Tuberkulin entstandenen Tuberkulopyrins. Die Lokalreaktion kommt dadurch zustande, dass das entstehende Tuberkulopyrin an der Applikationsstelle reizend wirkt und dadurch die entzündlichen Vorgänge in all ihrer Mannigfaltigkeit und ihren Formverschiedenheiten auslöst. In analoger Weise entfaltet das in die Blutbahn gelangende Tuberkulopyrin ebenfalls eine Reizwirkung auf die tuberkulösen Herde und löst dadurch die Herdreaktionen aus. Die Reizwirkung im tuberkulösen Herd kommt im besondern dadurch zustande, dass zu den dort schon spontan sich bildenden Mengen von Tuberkulopyrin sich noch die Wirkung des zirkulierenden Giftes hinzugesellt.

Die Theorie erklärt im besondern auch die Inkubationszeit bei der Tuberkulinisierung, indem die Auslösung der Lyse, d. h. die Umwandlung des Tuberkulins eine gewisse Zeit erfordert.

Ein weiterer Vorteil der Wolff-Eisnerschen Theorie besteht darin, dass aus ihr hervorgeht, weshalb unrationelle Dosen von Tuberkulin im behandelten Körper unter Umständen hochgradige Schädigungen bedingen. Letztere treten allgemein dann ein, wenn das Tuberkulin in solchen Quantitäten appliziert wird, dass die daraus entstehenden Giftmengen dem Körper Schaden zufügen. Eine bei fehlerhafter Anwendung entstehende Hauptschädigung besteht bekanntlich in der Aktivierung von latenten Tuberkuloseherden. Durch die Übersättigung des Körpers mit Tuberkulopyrin werden nämlich die Abwehrkräfte nachteilig beeinflusst und die Widerstandskräfte herabgesetzt statt erhöht, wie es für den tuberkulösen Körper wünschenswert und geboten wäre. Hierauf beruht auch die Verschlechterung des Allgemeinzustandes bei tuberkulösen Rindern, welche sich namentlich bei subkutaner forcierter Tuberkulindiagnostik in bestimmten Fällen einstellt. Bezügliche Beobachtungen sind mir schon zu verschiedenen Malen von praktizierenden Tierärzten mitgeteilt und übrigens von Hess und Wyssmann bestätigt worden.

Die beschriebene Einstellung des Körpers auf die Tuberkuloseinfektion lässt es als verständlich erscheinen, dass die Tuberkulinreaktion in jeder Form bis zu einem gewissen Grad für die Diagnose verwendet werden kann. Dabei ist aber zu bedenken, dass durch das Tuberkulin nicht die tuberkulöse Erkrankung selbst diagnostiziert, sondern bloss der Gehalt an vorgebildetem Tuberkulolysin oder der Grad der Überempfindlichkeit gemessen werden kann. Aus dieser Überlegung erklärt sich zunächst, dass Fälle eintreten können, in welchen die Tuberkulinprobe positiv ausfällt, ohne dass wenigstens sichtbar oder auffindbar Tuberkulose vorliegt. Die Möglichkeit besteht, dass der Körper durch eine Infektion mit Tuberkulosebazillen, welche noch zu keinen anatomischen Veränderungen geführt hat, bereits zur spezifischen Antikörperbildung angeregt wird. Ich erinnere an die zahlreich beschriebenen Befunde von Tuberkulosebazillen in den Tonsillen von geschlachteten Schweinen mit negativem Sektionsergebnis auf Tuberkulose. Im weitern ist der Fall denkbar, dass sich die Bazillen im Körper angesetzt haben, die hervorgerufene Veränderung jedoch makroskopisch noch nicht sichtbar ist. Daneben wirft sich die Frage auf, welche Rolle die schon an früherer Stelle erwähnte invisible Form der Tuberkulosebazillen bei der Infektion spielt. Ist es nicht denkbar, dass durch diese Virusform der Körper zur spezifischen Reaktion veranlasst wird, ohne dass es dabei wenigstens im Anfang zu den unter die gewöhnlichen Symptome der Tuberkulose fallenden Veränderungen kommt? Endlich sei noch erwähnt, dass wenigstens theoretisch schon der gesunde Körper genügend Tuberkulolysin enthalten kann, um den Abbau des Tuberkulins einzuleiten. Ehrlich nimmt nämlich in seiner Immunitätslehre an, dass die Bildung von Antikörpern und somit auch der Lysine nur dann vor sich gehen kann, wenn schon im normalen Organismus geringe Mengen an solchen vorhanden sind. Immerhin wird es bloss ausnahmsweise vorkommen, dass ein tuberkulosefreier Organismus soviel Lysin enthält, um auf Tuberkulin reagieren zu können.

Auf der andern Seite sind auch die Fälle erklärlich, in welchen trotz des Vorliegens von tuberkulösen Veränderungen die Tuberkulinprobe zu einem negativen Ergebnis führt. Zunächst kann es vorkommen, dass bei einer abgeheilten oder inaktiven Tuberkulose die Lysinbildung aufgehoben oder derart gering ist, dass bei der Einverleibung von Tuberkulin nicht genügende Mengen Lysin vorhanden sind, um eine Reaktion auszulösen. Solche Fälle

kommen sicher in der Praxis häufig vor, was sich namentlich in Schlachthäusern feststellen lässt. Ich hatte während meiner Tätigkeit als Schlachthoftierarzt Gelegenheit, eine grosse Anzahl von Kühen und Stieren, welche vor der Schlachtung auf das sorgfältigste ein- bis zweimal mit negativem Ausfall tuberkulinisiert worden waren, zu untersuchen. Der Prozentsatz der Tiere, welche trotz dem negativen Ausfall abgeheilte, d. h. verkalkte oder eingekapselte inaktive Tuberkuloseherde zeigten, muss als sehr gross bezeichnet werden. Im weiteren ist die Möglichkeit vorhanden, dass bei vorliegender aktiver Tuberkulose die Menge des im Körper vorhandenen Lysins durch die bestehende Tuberkulose in dem Mass gebunden ist, dass ein genügender Überschuss nicht besteht, um das eingespritzte Tuberkulin anzugreifen. In diesem Zusammenhang erklärt sich das vielfach zu beobachtende Ausbleiben der Reaktion bei den fortgeschrittenen schweren Tuberkulosefällen. Der Körper vermag wahrscheinlich in diesem Stadium der Erkrankung ohnehin zu wenig Lysin zu bilden zum Abbau des in ihm selbst entstehenden Tuberkulins. Für den Angriff von künstlich einverleibtem ist daher kein Lysin verfügbar, weshalb die Probe negativ ausfällt. Im fernern werden durch die Lysintheorie die Fälle erhellt, in welchen bei eingekapselten inaktiven Tuberkuloseherden, denen klinisch nicht die geringste Bedeutung zukommt, im Körper noch soviel Lysin vorhanden sein kann, dass dasselbe mit künstlich eingebrachtem Tuberkulin sichtbar in Aktion tritt. Gerade solche Fälle verlangen, dass mit dem Tuberkulin nicht schablonenhaft umgegangen wird, indem ein spontan in Abheilung befindlicher Prozess unter Umständen durch die Tuberkulinisierung reaktiviert wird und das betreffende Tier schwer schädigen kann. Aus diesen Überlegungen ergibt sich, dass:

1. der negative Ausfall der Tuberkulinprobe nicht mit Bestimmtheit auf Tuberkulosefreiheit schliessen lässt,
2. die Probe positiv ausfallen kann, ohne dass das betreffende Tier weder feststellbar tuberkulös infiziert, noch im klinischen Sinne tuberkulös erkrankt zu sein braucht.
3. der positive Ausfall weder über den Sitz und die Ausbreitung, noch den Grad und den Charakter der tuberkulösen Erkrankung bestimmte Anhaltspunkte ergibt.

Diese Umstände, verbunden mit der Häufigkeit der Tuberkulose beim Menschen waren es wahrscheinlich, welche die Humanmedizin schon vor langer Zeit von der allgemeinen Verwendung des Tuberkulins als Diagnostikum beim erwachsenen

Menschen abgehen liessen. Durch die klassischen Untersuchungen von Nägeli und Burckhardt ist nachgewiesen worden, dass von den zur Sektion gelangenden Leichen von erwachsenen Personen fast alle die Erscheinung einer stattgehabten Tuberkuloseinfektion aufweisen. Gegenwärtig wird von den Medizinern das Tuberkulin im allgemeinen nur noch bei Kindern zu diagnostischen Zwecken verwendet, trotzdem die Humanmedizin schon durch die Möglichkeit der Heranziehung der Haut als Reaktionsfeld die Technik der Tuberkulin-Diagnostik viel feiner ausbauen und die Ergebnisse mit weit grösserem Raffinement verfolgen kann, als die Veterinärmedizin. Die Haut der Tiere als solche ist für die diagnostische Tuberkulinbehandlung eben wenig geeignet.

Damit möchte ich nicht etwa postulieren, dass sich auch die Veterinärmedizin gegenüber dem Tuberkulin als Diagnostikum überall in gleicher Weise einstellen soll, wie die Humanmedizin. Die Verhältnisse in der tierischen Tuberkulose stellen sich wesentlich anders dar, als bei der Tuberkuloseerkrankung der Menschen. Die Tuberkulose kommt bei den Haustieren, von welchen in dieser Beziehung bei uns bloss das Rind eine Rolle spielt, wenigstens in weiten Gebieten unseres Landes, unvergleichlich seltener vor, als allgemein bei den Menschen. Grosse Gebiete, namentlich in Gebirgskantonen, können heute noch als nahezu vollständig frei von Rindertuberkulose betrachtet werden. Ich hatte erst vor einigen Jahren Gelegenheit, in Ausübung der amtlichen Fleischschau in zwei Hochtälern der Kantone Tessin und Graubünden innert kurzer Zeit ca. 300 Stück Rindvieh zu untersuchen, von denen kein einziges sichtbar tuberkulöse Veränderungen aufwies.

Bei der Anwendung durch den geschulten und geübten Fachmann wird das Tuberkulin nicht nur als Hilfsmittel in der veterinärmedizinischen Tuberkulosediagnostik nach wie vor gute Dienste leisten, sondern durch Anregung der natürlichen Immunisationsvorgänge namentlich auch in der Therapeutik grosse Erfolge zeitigen. Bei ziel- und planloser Applikation und bei oberflächlicher oder laienhafter Beurteilung der Ergebnisse dagegen wird nicht nur eine der klassischen Errungenschaften der Tuberkuloseforschung in Misskredit gebracht, sondern dazu unter Umständen noch erheblicher wirtschaftlicher Schaden verursacht. Man überlege sich in diesem Zusammenhang die schon aus den Forschungen von Koch und Behring sich ergebende Erkenntnis, welche seither vielfach bestätigt worden ist, dass eine wirksame Tuberkuloseimmunität nur dann vor-

handen ist, wenn im Körper durch eine Tuberkuloseinfektion ein tuberkulöser Herd entstanden ist. Ist die Infektion keine zu starke, so wird die Tuberkuloseimmunität gleichzeitig mit der Entstehung des isoliert bleibenden Tuberkuloseherdes entwickelt. Von dem Herde aus setzt eine Umstimmung des ganzen Körpergewebes ein, was das weitere Vordringen der eingelangten Bazillen verhindert und zugleich eine Abwehr gegen neu in den Organismus eindringende Tuberkelbazillen ermöglicht. Diese Feststellungen und Beobachtungen finden Nutzanwendung bei den verschiedenen Schutzimpfungsverfahren gegen Tuberkulose mit abgeschwächten Tuberkelbazillen, wie z. B. bei denjenigen von Calmette-Guérin u. a. Man versucht, in den jugendlichen Tieren einen lokalisiert bleibenden Tuberkuloseherd zu erzeugen, von welchem aus die Antikörperbildung nach dem übrigen Körper vermittelt wird. Dementsprechend sind derart behandelte Tiere gegen Tuberkulin sensibilisiert und reagieren positiv darauf. Können sie deswegen als tuberkulös erkrankt bezeichnet werden? In ähnlicher Weise, wie auf dem berührten künstlichen Wege angeregt wird, können sich die Schutzkräfte gegen die Tuberkulose in sehr vielen Fällen unter natürlichen Bedingungen entwickeln. Voraussetzung dazu ist, dass die Tiere Gelegenheit haben, sich einer nicht übermässigen, zeitlich begrenzten Infektion auszusetzen. Soll nun ein Tier, welches während der Entwicklung der natürlichen immunisatorischen Vorgänge, die es unter Umständen auf Lebenszeit gegen weitere Infektionen schützen würden, und das das Unglück hat, in dem Zeitabschnitt der Schutzkörperproduktion tuberkulinisiert zu werden, als tuberkulös erkrankt betrachtet werden? Unter gegebenen Verhältnissen der örtlichen Bedingungen wird meiner Ansicht nach ein solches Tier sogar grössere Vorteile aufweisen, als eines, das gegen Tuberkulin unempfindlich ist. Es muss zum mindesten als Widerspruch bezeichnet werden, wenn Tierärzte einerseits die Schutzimpfung der Kälber mit Tuberkulosebazillenvaccin empfehlen und anderseits jedes Tier mit positivem Tuberkulinausfall als im klinischen Sinne tuberkulös erkrankt betrachtet wissen möchten.

Vor der Anwendung des Tuberkulins als Erkennungsmittel sollte in allen Fällen in erster Linie auf die Verhältnisse in dem betreffenden Viehbestand Bedacht genommen und sodann die Frage überlegt werden: was wird mit der Tuberkulinisierung zu erreichen gesucht? Im Falle daselbst vorher aktive Schutzbehandlungen gegen Tuberkulose durchgeführt worden sind,

können von der Probe von vorneherein keine bestimmten Anhaltspunkte über tuberkulöse Erkrankung erwartet werden. In Gegenden wieder, in welchen die Viehbestände in einem gewissen Prozentsatz mit Tuberkulose durchsetzt sind, wird dem Ergebnis der Tuberkulinisierung in der Regel keine oder wenig Folge gegeben werden können. Daneben sind in solchen Fällen diejenigen Tiere, deren Entfernung oder besondere Behandlung wegen Tuberkuloseinfektion geboten ist, mit seltenen Ausnahmen ohne Tuberkulin zu erkennen. Handelt es sich demgegenüber um Bestände, in welchen die Ausmerzung sämtlicher tuberkulinempfindlicher Tiere gewünscht wird und liegt zudem, wie dies ohne Zweifel in verschiedenen Gegenden unseres Landes zutrifft, die Möglichkeit vor, diese Massnahme nachhaltig durchzuführen, so muss die regelmässige Durchtuberkulinisierung der ganzen Viehhabe innerhalb bestimmter Zeitabschnitte als einzig zweckdienliche Massnahme bezeichnet werden.

Es dürfte sich empfehlen, an dieser Stelle noch kurz auf die Wertbemessung des Tuberkulins einzutreten, wie dieselbe in einigen Staaten amtlich vorgenommen wird. Was soll dabei gemessen werden? Wohl nichts anderes als der Gehalt an spezifischen Stoffen, d. h. die Menge oder Konzentration des Tuberkelbazillenproteins in den vorgewiesenen Präparaten. Dies wird in der Weise ausgeführt, dass die spezifischen Bestandteile des Tuberkulinpräparates quantitativ an tuberkulösen Meerschweinchen ermittelt, und mit denjenigen eines Standard-Tuberkulins verglichen werden. Die Wirksamkeit des zu prüfenden Tuberkulins muss derjenigen des Standardpräparates gleichkommen. Tuberkuline mit geringer Wertigkeit werden beanstandet, während stärker wirksame vor der Inverkehrsetzung entsprechend zu verdünnen sind.

Der Vollständigkeit halber sei noch beigefügt, dass nach den bisherigen Untersuchungen die mit menschlichen Tuberkelbazillen und solchen vom Typus der Rindertuberkulose hergestellten Tuberkuline qualitativ als nicht verschieden betrachtet werden können. Wenn sich allenfalls Unterschiede in der Wirkung ergeben, liegt dies mit grösster Wahrscheinlichkeit bloss an der quantitativen Beschaffenheit.

Die Wolff-Eisner-Theorie hat vielfache Kritik erfahren. Es hat auch nicht an Versuchen gefehlt, sie durch neue Erklärungsweisen zu ersetzen. Als Beispiel sei die Arbeit von H. Selter erwähnt: Tuberkulinempfindlichkeit und Tuberkulinwirkung. Man mag sich dazu stellen wie man will, eines ist jedenfalls nicht

abzuleugnen, nämlich die Tatsache, dass durch die Lehre von Wolff-Eisner sämtliche bei der praktischen Anwendung von Tuberkulin auf den tuberkulösen Körper bis dahin gemachten Beobachtungen zwang- und restlos erklärt werden können. Als Beispiel sei noch die Erklärung gegeben für den seinerzeit von Ehrhard als „Vernagelung" bezeichneten negativen Ausfall einer zweiten Tuberkulinprobe bei ein und demselben Tier nach kurz vorausgegangener Tuberkulinisierung mit positivem Ergebnis. Diese scheinbar widersprechende Erscheinung wird darauf beruhen, dass durch die erstmals eingegebene Tuberkulinmenge das Lysin sozusagen in seiner Gesamtheit gebunden worden ist und in der Zwischenzeit noch keine genügende Neubildung eingesetzt hat, die mit der beim zweitenmal eingegebenen Tuberkulinmenge in Tätigkeit treten kann. In ähnlicher Weise sind auch die umgekehrten Fälle verständlich, in welchen auf die zweite Einverleibung eine stärkere Reaktion sich einstellt, als auf die erste. In diesen Fällen wird die Lysinbildung durch die erste Tuberkulinisierung angeregt worden sein, so dass bei der zweiten Behandlung grössere Mengen von lytischen Stoffen zur Verfügung stehen.

Trotz den einleuchtenden Erklärungen, welche aus der Wolff-Eisner'schen-Theorie über das Wesen der Tuberkulinisierung hervorgehen, kann nach den modernen Grundsätzen der Forschung die Lehre nur dann als richtig anerkannt werden, wenn die Bestätigung sich auf experimentellem Wege erbringen lässt. Dies kann zurzeit nur als zum Teil erreicht betrachtet werden. Es ist beispielsweise gelungen, die Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin durch das Serum von tuberkulinempfindlichen Tieren unter bestimmten Verhältnissen passiv auf gesunde zu übertragen. Dass sich aus dieser Errungenschaft Aussichten für die Schutzbehandlung gegen Tuberkulose ableiten lassen, sei hier bloss beiläufig erwähnt. Die Richtigkeit der in Frage stehenden Theorie vorausgesetzt, muss es wie für andere sog. Anaphylatoxine aber auch gelingen, das toxische Abbauprodukt des Tuberkulins, d. h. das Tuberkulopyrin bei entsprechender Versuchsanordnung künstlich in vitro zu erhalten. Meines Wissens ist dies zurzeit noch nicht erreicht. Immerhin ist es nach den letzten Arbeiten von Friedberger und seinen Mitarbeitern auf dem Gebiete der Anaphylaxie nicht unwahrscheinlich, dass man in kurzer Zeit auf dem erwähnten Wege dazu gelangen wird. Es bietet sich vielleicht später Gelegenheit, über derartige Versuche zu berichten.

Eine weitere Frage, welche auf experimentellem Wege durch die Wolff-Eisnersche Theorie nicht in wünschenswerter Weise abgeklärt worden ist, stellt sich in dem Umstand ein, dass es bis dahin nicht möglich war, die Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin im gesunden Körper mit Tuberkulin allein hervorzurufen. Es ist doch anzunehmen, dass dies ähnlich wie mit andern artfremden Eiweissstoffen auch mit dem Tuberkelbazillenprotein gelingen sollte. Die Erklärung für das Ausbleiben der Überempfindlichkeit in diesem Falle ist von Friedberger und seinen Mitarbeitern in ihren Veröffentlichungen über Anaphylaxie berührt worden. Es ist hier nicht möglich, näher darauf einzutreten. Interessenten möchte ich auf die am Schlusse angegebene einschlägige Literatur verweisen.

In letzter Zeit haben sich der Auffassung der Tuberkulinreaktion als lytisch-anaphylaktischer Vorgang im Sinne Wolff-Eisner und Sahli eine ganze Reihe von zuständigen Fachleuten angeschlossen. Im besondern scheint die Theorie auch bei den amerikanischen Sachverständigen Eingang zu finden. Als Beispiel sei erwähnt, dass Dorset in Washington letzthin eine Arbeit veröffentlicht hat, betitelt: Anaphylaxie und Tuberkulinreaktion, in welcher letztere als anaphylaktische Erscheinung angesprochen wird.

Die Ausführungen machen keinen Anspruch darauf, etwas Neues oder eine umfassende Beschreibung der Tuberkulinwirkung zu enthalten. Letzteres kann wohl auch nicht Aufgabe eines Übersichtsreferates sein. Wenn die Arbeit dazu beiträgt, den Ausbau der gangbaren Methoden, welche für die Bekämpfung der Rindertuberkulose in erster Linie in Betracht kommen, zu fördern, ist der Zweck erreicht. Kollegen, welche sich um die Sache näher interessieren, empfehle ich die einschlägige Literatur und namentlich das Werk von Sahli: „Über die Tuberkulinbehandlung," Verlag: Benno Schwabe & Co., Basel, zu studieren.

Literatur.

Calmette: L'Infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux. — *Friedberger:* Die Anaphylaxie in: Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten von Kraus und Brugsch. — *Hetsch:* Tuberkulose ebendaselbst. — *Hess:* Über den Wert des Tuberkulins in der Rindviehpraxis. Bericht des sechsten internationalen tierärztlichen Kongresses Bern. — *Rosenthal:* Tierische Immunität. — *Sahli:* Über Tuberkulinbehandlung und über das Wesen des Tuberkulins und seiner Wirkung, sowie über Tuberkuloseheilung und Tuberkuloseimmunität. — *Selter:* Tuberkulinempfindlichkeit und Tuberkulinwirkung. Schriften der Königsberger Gelehrten Gesellschaft. 2. Jahr, Heft 7. — *Wolff-Eisner:* Frühdiagnose und Tuberkuloseimmunität.