Über den diagnostischen Wert des alten Kochschen Tuberkulins.

Von

Dr. Wilhelm Róth-Schulz (Budapest-Nervi).

Es war die deutsche Heilstättenbewegung, welche dem alten Tuberkulin — abgesehen von seiner wiederaufgenommenen therapeutischen Anwendung — auch in der Diagnostik eine bedeutende Rolle einräumte. Wenn es zur Feststellung der Lungentuberkulose der Zuhilfenahme des Tuberkulins überhaupt bedarf, so ist das wohl am häufigsten bei dem leichten Krankenmaterial der Heilstätten der Fall, welche einen über jeden Zweifel erhabenen klinischen Befund öfters vermissen lässt. Die klinisch mehr oder weniger zweifelhaften Fälle sind das naturgemässe Gebiet der Tuberkulindiagnostik. Darum sind aber auch die aus einem solchen Material gewonnenen Resultate — abgesehen von dem theoretischen Interesse, welches sie bieten — für die Beurteilung des praktischen Wertes, welches dem Kochschen Mittel als Diagnostikum zukommt, von besonderer Wichtigkeit.

An dieser Stelle soll zunächst über die theoretischen und praktischen Resultate berichtet werden, welche sich aus dem Studium der in den Lungenheilstätten Beelitz in den Jahren 1902—1904 ausgeführten Probeimpfungen sich ergeben. Für die Überlassung dieses wertvollen Materials während meiner vorübergehenden Beschäftigung an den Lungenheilstätten Beelitz bin ich Herrn Chefarzt Dr. Pickert zu grossem Danke verpflichtet, nicht weniger für seine sehr fördernde Unterstützung bei Bearbeitung derselben. Dieses Material ist schon infolge der bedeutenden Anzahl der beobachteten Fälle — dieselbe übersteigt die Zahl 1000 — der Beachtung wert. Über ein ähnlich grosses einheitlich geprüftes Material wurde bisher nur in der für die Tuberkulindiagnostik so bedeutsamen Arbeit von Beck berichtet.

Neben der Grösse, ist es die Beschaffenheit des Beelitzer Materials, welche den daselbst vorgenommenen Probeimpfungen besonderes Interesse zu verleihen mag. Handelt es sich doch durchwegs oder fast durchwegs um jene initiale, zum Teil als zweifelhaft anzuspreekende Fälle, welche wir eben als das hauptsächliche Geltungsgebiet der Tuberkulindiagnostik bezeichneten. Des weiteren aber gebührt den Beelitzer Tuberkulinimpfungen eine Sonderstellung infolge der dort geübten Methodik. Charakteristisch für dieselbe ist die von Pickert¹⁾ in seinen früheren Mitteilungen beschriebene und zur Genüge begründete Anwendung von ganz kleinen Tuberkulinmengen nicht nur gelegentlich der ersten, sondern auch bei den folgenden probatorischen Einspritzungen.

Bekanntlich ist bei der diagnostischen Anwendung des Tuberkulins in der menschlichen Pathologie bis jetzt keineswegs eine einheitliche, allgemein akzeptierte Methodik durchgedrungen. In der ersten Tuberkulinepoche waren für die Tuberkulindiagnostik jene Feststellung von Koch selbst massgebend, wonach die untere Grenze der Wirkung des Mittels für den gesunden Menschen ungefähr bei 0,01 ccm liegt, sowie die Kochsche Beschreibung der typischen Allgemeinreaktion, als eines starken mit Schüttelfrost und heftigen subjektiven Beschwerden einhergehenden, die Temperatur über 39° steigenden Fieberreaktion. Dementsprechend ist man zu jener Zeit bei den diagnostischen Impfungen grösstenteils bis zu der von Koch normierten Grenzdosis vorangegangen, wobei aber als positive Reaktion meistens nur die von Koch beschriebene heftige Allgemeinreaktion betrachtet wurde. Allerdings fehlte es auch zu jener Zeit nicht an Stimmen, welche für die Beschränkung auf kleinere Dosen eintraten (P. Gutmann, Stintzing) sowie an solchen, die auch geringere Temperatursteigerungen als positive Reaktion bewerteten (F. Wolff). Das typische Verfahren des Institutes für Infektionskrankheiten wurde erst in der Beckschen Mitteilung genau festgesetzt (1899). Danach wird bei Erwachsenen zuerst 1 mg injiziert, bei zweifelhaftem Ergebnis dieselbe Dosis wiederholt, bei vollends ausbleibender Reaktion dagegen werden 3—5 mg, zuletzt aber, wenn auch da keine positive Reaktion eintritt, 10 mg eingespritzt. Eine Temperatursteigerung von 0,5° gegenüber der vorher bestimmten Normaltemperatur gilt bereits als positive Reaktion. Eine Reihe späterer Untersucher (B. Fränkel, A. Fränkel-Moabit, Hammer, Grunewald, Bandelier, Roepke, Binswanger) haben sich von unwesentlichen Abweichungen abgesehen an diese Vorschriften gehalten.

---

¹⁾ Literaturnachweis am Ende der Arbeit.

Andererseits sind in der Literatur auch bedeutende Modifikationen dieses ursprünglichen Verfahrens zu finden. Dieselben beziehen sich sowohl auf die angewandte Anfangs- und Enddosis wie auch auf die Beurteilung der Reaktion. Bezüglich der Dosierung sind neuere Autoren für geringere Anfangsdosen und langsamere Steigerung eingetreten, und begnügen sich teilweise schon mit der Enddosis von 5—8 mg (Pickert, Freymuth, Möller u. Kayserling, Neisser und Pollak, Schlüter); andere halten es für nötig um die Tuberkulose sicher auszuschliessen bis 25, sogar bis 50 mg zu injizieren (Maragliano, Goetsch). Für die Annahme einer positiven Reaktion genügt für die Mehrzahl der Autoren eine Temperatursteigerung von $0,5^{\circ}$ gegenüber der „Normal“- , oder Mittel-, oder Maximaltemperatur der vorhergehenden Tage — einige wenden dagegen strengere Kriterien an (A. Fränkel-Badenweilern, Neisser, Bandelier). Nähere Einzelheiten sind aus den später folgenden zusammenfassenden Tabellen ersichtlich.

Dieser auffallende Mangel der Übereinstimmung in den wesentlichen Punkten einer auf der Thermometrie fussenden Tuberkulin-diagnostik ist bei näherem Zusehn leicht erklärlich. Eine ähnliche Unsicherheit muss jeder klinisch-diagnostischen Methode, welche eine ausreichende theoretische insbesondere aber pathologisch-anatomische Grundlage, entbehrt, anhaften. Theoretisch kann man aus den sich an die Tuberkulinimpfung anschliessenden Temperatursteigerungen Schlüsse zunächst nach einer Richtung ziehen, Schlüsse nämlich auf die Tuberkulinempfindlichkeit der Wärmeregulationsapparate des betreffenden Individuums. Diese Tuberkulinempfindlichkeit wird durch zwei Zahlenwerte: die Grösse der zur Auslösung der Reaktion nötigen Tuberkulinmenge und die erreichte Temperatursteigerung charakterisiert. Bei dem üblichen diagnostischen Verfahren wird diesem Umstande (auf welchen neuerdings Neisser mit Recht hingewiesen hat) nicht Rechnung getragen; werden doch alle Reaktionen, welche bei dem grossen Spielraum der angewandten Dosen eine Temperatursteigerung von wenigstens $0,5^{\circ}$ aufweisen als gleichwertig positive gerechnet, d. h. es wird einer ganz bedeutenden Breite der Tuberkulinempfindlichkeit dieselbe kinische Bedeutung zugeschrieben. Das wäre nur in dem Falle berechtigt, wenn ein ansehnliches pathologisch-anatomisches Material den Nachweis erbracht hätte, dass all den verschiedenen Graden der Tuberkulinempfindlichkeit, welche nach diesem oder jenem Schema als „positive Reaktion“ betrachtet werden, tatsächlich ein tuberkulöser Herd im Körper des untersuchten Individuums entspricht. Ein solcher Nachweis ist bis jetzt nicht erbracht, und wir können nur auf Umwegen d. h. auf Grund der Ergebnisse der ex-

perimentellen Forschung und der Erfahrungen der Veterinärmedizin in der Frage des Zusammenhanges der Tuberkulinempfindlichkeit und tuberkulöser Erkrankung Stellung nehmen. Das soll auch in dieser Arbeit versucht werden. Bis aber dieser geforderte Nachweis nicht erbracht ist steht jeder schematischen Willkür — und eigentlich erscheint auf diesem Gebiete jedes unbegründete Schema willkürlich — Tür und Tor offen.

Wir wollen also vorläufig daran festhalten, dass die Temperaturreaktion auf Tuberkulininjektionen, — immer vorausgesetzt, dass wir auch auf die angewandte Tuberkulinmenge Rücksicht nehmen, — uns zunächst nur über die Tuberkulinempfindlichkeit des Betreffenden unterrichtet. Die höchsten Grade der Tuberkulinempfindlichkeit — kleine Dosen, hohe Temperatursteigerungen — mögen dabei am meisten für; — die geringsten Grade — Ausbleiben jeder Reaktion bei höchsten Dosen — am meisten gegen die Annahme einer tuberkulösen Erkrankung sprechen. Die Beschränkung auf geringe Tuberkulinmengen — wie sie an dem hier zu besprechenden Material ausgeführt wurde — erscheint demnach für Schlussfolgerungen in positiver Richtung besonders günstig.

Natürlich ist der Begriff der „allgemeinen Reaktion“ mit der Temperatursteigerung keineswegs erschöpft. Es gehört die bekannte schon von Koch und seitdem so oft wieder beschriebene Reihe von subjektiven und zum Teile sich auch objektiv manifestierenden Symptomen mit dazu. Dass zwischen diesen und dem Grade der Temperatursteigerung kein Parallelismus besteht ist eine Tatsache, die bereits oft genug betont wurde. In der ersten Tuberkulinepoche sind dafür insbesondere von Ebstein interessante Belege angeführt worden. Das Beelitzer Material ist reich an Reaktionen mit sehr ausgesprochenen und charakteristischen subjektiven Beschwerden bei ganz geringer Temperatursteigerung, ausnahmsweise auch — analog einem von Ebstein mitgeteilten Fall — mit Temperaturerniedrigung. Es wäre also sehr unrichtig die Allgemeinreaktion auf Tuberkulin nur nach der Temperatursteigerung zu beurteilen. Dieselbe ist ja für Massenbeobachtungen über Tuberkulinempfindlichkeit, oder bei Bearbeitung eines grossen Materials der bequemste Massstab, aber im Einzelfalle keineswegs allein ausschlaggebend. Wenn überhaupt mit dem Begriffe der positiven Reaktion gearbeitet wird, so ist dieselbe als klinische Diagnose zu betrachten, bei welcher alle lokalen und allgemeinen Elemente des nach der Injektion auftretenden Gesamtbildes berücksichtigt werden. Die Befolgung dieses Prinzips wird auch am besten vor Verwechslung mit anderweitigen durch interkurrente Anlässe verursachten Temperatursteigerungen schützen. Am meisten

Gelegenheit zu solchen Täuschungen scheint nach den interessanten Mitteilungen neueren Datums von Köhler und Behr die überraschend leichte psychische Beeinflussbarkeit der Temperatur von Phthisikern zu bieten. Auf der Frauenstation der Lungenheilstätten in Beelitz wurde die auf psychische Einflüsse hin sehr auffallende Labilität der Körpertemperatur vielfach beobachtet, und in solchen Fällen das Ergebniss einmaliger oder wiederholter Probeimpfungen mit besonderer Vorsicht gedeutet.

Die in Beelitz befolgte Methodik der probatorischen Impfungen ist die folgende. Nachdem durch 4—7 Tage lang fortgesetzte Temperaturmessungen (Mundmessung, 5mal täglich durch eine geschulte Schwester kontrolliert) eine gründliche Einsicht in den Temperaturverlauf gewonnen wurde, wird (natürlich nur bei normaler Temperatur — Maxima — $37,3^{\circ}$, höchstens $37,5^{\circ}$ im Munde), gewöhnlich in den Morgenstunden, die erste Einspritzung von 0,5 mg Tuberkulin ausgeführt. Die nachträglichen Temperaturmessungen erfolgten in gleicher Weise 5mal täglich und wurden teilweise auch durch Achselhöhlenmessungen kontrolliert; in der Nacht wurde nur ganz ausnahmsweise gemessen. Wenn diese erste Dosis zu keinem „positiven“ Ergebnis führte, so wurde in einer grossen Anzahl der Fälle (s. weiter unten), insbesondere wenn Reaktionserscheinungen schon infolge der ersten Einspritzung sich einstellten, dieselbe Dosis wiederholt, und zwar grösstenteils nach 2—4 Tagen, bei nicht selten sich einstellender Labilität der Temperaturen oder sonstiger äusserer Behinderung erst nach einem längeren Zwischenraum. In verhältnismässig wenigen Fällen wurde auch zum drittenmal dieselbe kleine Dosis, in der Regel die nächste Dosis von 1,25 mg injiziert. Bei abermals zweifelhaftem oder negativem Ergebnis wurde dann — von einer kleinen Anzahl der Fälle abgesehen, wo es zweckmässiger erschien, auch diese Dosis noch einmal zu wiederholen, zu der Enddosis von 2,5 mg geschritten, welche eventuell auch ein- oder zweimal wiederholt wurde.

Die Diagnose der positiven Reaktion wurde im Einzelfalle in Beelitz nicht schematisch auf Grund der Temperatursteigerung, sondern auf Grund sämtlicher Reaktionserscheinungen gestellt, wie dieses in Pickerts diesbezüglichen Mitteilungen angedeutet ist. Bei der Bearbeitung des gesamten Materials zum Zwecke der allgemeinen Charakterisierung der Tuberkulinempfindlichkeit der Heilstättenpfleglinge sowie des Vergleiches mit den Feststellungen anderer Beobachter ist ein schematisches Verfahren dagegen kaum entbehrlich. Daher habe ich bei Sichtung der Protokolle eine „positive Reaktion“ in jenen Fällen angenommen, wo die höchste Reaktionstemperatur die Maxi-

maltemperatur der Vorperiode mit wenigstens $0,5^{\circ}$ überstieg; Ausserdem wurden aus den in den Protokollen als positiv verzeichneten Reaktionen noch folgende auch von mir als positiv gerechnet: 1. diejenigen, in welchen eine deutliche lokale Reaktion verzeichnet war, wozu zu bemerken ist, dass eine lokale Reaktion nur dann angenommen wurde, wenn deutliche Rasselgeräusche über solche Stellen auftraten, wo vorher gar keine nachweisbar waren; 2. diejenigen Reaktionen, deren Kulminationspunkt zwar nur $0,4^{\circ}$ Differenz gegenüber der Maximaltemperatur der vorhergehenden Tage zeigte, dieselbe jedoch auf die frühen Morgenstunden fiel, so dass die Differenz gegenüber der Normaltemperatur derselben Tageszeit bedeutend mehr als $0,5^{\circ}$ betrug. Dieses Vorgehen rechtfertigt sich um so mehr, als mit grosser Wahrscheinlichkeit anzunehmen war, dass die festgesetzte höchste Reaktionstemperatur bereits dem absteigenden Schenkel der zur Nachtzeit nicht kontrollierten Kurve angehört; 3. endlich einige Fälle mit nur $0,4^{\circ}$ Differenz, jedoch besonders ausgeprägten Allgemeinerscheinungen.

Die Gesamtzahl der also bestimmten positiven Reaktionen soll zur Bezeichnung der Tuberkulinempfindlichkeit unseres Materials dienen. Um übrigens einen Vergleich mit anderweitigem, das Kriterium einer Temperatursteigerung von $0,5^{\circ}$ genau beobachtendem Material zu ermöglichen, können die Reaktionen mit über $0,5^{\circ}$ Differenz von den eben erwähnten Kategorien geschieden werden.

Es sind in den Jahren 1902, 1903, 1904 in den Lungenheilstätten Beelitz zur Aufnahme gelangt 2143 Männer und 947 Frauen, — von diesen wurden der Tuberkulinprüfung unterworfen 752 Männer, 360 Frauen, insgesamt 1112 Patienten, d. i. $35,2\%$ der aufgenommenen männlichen und 38% der weiblichen Kranken. Dieser an und für sich bedeutende Prozentsatz ist durch den Umstand motiviert, dass nur bei einer geringen Zahl der Pfleglinge, d. h. bei 10% (1902) resp. 14% (1903) Tuberkelbazillen mit den üblichen klinischen Methoden nachweisbar waren. Während in einigen deutschen Heilstätten alle Fälle, in welchen Bazillen nicht gefunden werden, probatorisch eingespritzt werden, geschah dieses also in Beelitz in den erwähnten Jahrgängen nicht einmal in der Hälfte der bazillenfreien Fälle. „Trotzdem müssen wir bei gewissenhafter Prüfung unserer Resultate eingestehen — schreibt Pickert in seinem Bericht über einen Teil der diagnostischen Injektionen — dass wir doch noch viel zu häufig zu dem Tuberkulin gegriffen haben“.

Das Gesamtergebnis der Probeeinspritzungen lässt sich zunächst folgendermassen zusammenfassen.

	bei 752 Männern	bei 360 Frauen
Positive Reaktion in	87,8 %	80 %
Das Verfahren wurde unterbrochen und das Resultat blieb zweifelhaft in . .	11 %	15,3 %
Negative Reaktion auch nach 2,5 mg .	1,2 %	4,7 %

In dieser Zusammenstellung wirkt die verhältnismässig grosse Zahl der zweifelhaft gebliebenen Fälle störend. Dieselbe rührt davon her, dass in vielen Fällen das diagnostische Verfahren nach der ersten oder zweiten Injektion unterbrochen werden musste hauptsächlich aus dem Grunde, weil die Kranken infolge der durch dieselben ausgelösten starken subjektiven Beschwerden sich der Vornahme von weiteren Einspritzungen entgegensetzten. Dieselbe zu erzwingen erschien aber schon deshalb nicht gerechtfertigt, weil durch die starken subjektiven Beschwerden schon an und für sich ein hinlänglicher Beweis einer grösseren Tuberkulinempfindlichkeit gebracht, so dass eine Anzahl dieser Fälle ursprünglich als positiv reagierend angenommen, nur in der vorliegenden Statistik den zweifelhaften zugereicht wurde.

Wenn wir von diesen Fällen ganz absehen möchten (und es ist ja in den Tuberkulinstatistiken gang und gäbe, die nicht zu Ende geführten Probeimpfungen ganz auszuschalten) so ergibt sich eine viel bedeutendere Prozentzahl der positiven Reaktionen: nämlich bei 670 Männern 98,5 % und bei 299 Frauen 96,3 %. Als der getreue Ausdruck der Tuberkulinempfindlichkeit sämtlicher Fälle, für welche die Anstellung der Tuberkulinprobe wünschenswert erschien, können aber diese Zahlen ebensowenig gelten als die oben erwähnten. Es ist nämlich zu berücksichtigen, dass mit der Ausschaltung der zweifelhaften, unterbrochenen Reaktionen ein dem Durchschnitt gegenüber weniger empfindlicher Bruchteil der Fälle — ein Bruchteil, welcher auf die erste, kleinste Dosis durchweg nicht klar positiv reagierte — aus der Berechnung eliminiert wird, wodurch eine grössere Tuberkulinempfindlichkeit des übrigen Materials vorgetäuscht wird. Andererseits muss angenommen werden, dass in jenen Fällen, wo das Verfahren unterbrochen wurde, die Fortsetzung desselben, das heisst die Anwendung der grösseren Dosen 1,25 und 2,5 mg wenigstens ebenso häufig eine positive Reaktion ergeben würde, wie bei den übrigen mit diesen grösseren Mengen gespritzten Kranken. Ist doch das Verfahren bei diesen Fällen aus dem Grunde nicht fortgesetzt worden, weil dieselben der ersten Injektion gegenüber sich empfindlicher zeigten, als jene Fälle, wo das Fortfahren nach

dem negativen Ergebnis von 0,5 mg zulässig erschien. Die Empfindlichkeit war teilweise so gross, dass seinerzeit das Ergebnis der ersten Injektion nicht als zweifelhaft, sondern als positiv betrachtet wurde. Wenn wir eine Korrektur in diesem Sinne, d. h. unter der Voraussetzung vornehmen, dass die nicht zu Ende geführten Fälle bei Verabreichung der nächsten Dosis von 1,25 resp. 2,5 mg dieselbe Prozentzahl der positiven Reaktionen ergeben würden, als die tatsächlich mit diesen Gaben injizierten Kranken: so kann die so berechnete Zahl der positiven Reaktionen der tatsächlichen gegenüber keineswegs grösser erscheinen, im ganzen als ziemlich adäquater Ausdruck der tatsächlichen Verhältnisse betrachtet werden. Eine solche Berechnung ergibt

bei 752 Männern 97,1 %

bei 360 Frauen 94,4 %

positive Reaktionen.

Wenn wir — um einen Vergleich mit anderweitigen Ergebnissen zu ermöglichen — nur die Reaktionen mit über 0,5° Temperaturerhebung gegenüber der Maximaltemperatur als positiv betrachten und danach eine Korrekturenrechnung in der eben angedeuteten Weise vornehmen: so finden wir, dass bei regelrecht bis 2,5 mg geführten Verfahren 95,3 % der Männer und 90 % der Frauen im obigen Sinne positiv reagiert hätten. Dabei wurden aber die deutlichen lokalen Reaktionen mit weniger als 0,5° Temperatursteigerung nicht zu den positiven Ergebnissen gerechnet.

Bevor wir auf die Besprechung jener hauptsächlichsten Frage eingehen, inwieweit die in diesen positiven „Reaktionen“ zusammengefassten Grade der Tuberkulinempfindlichkeit ein Zeugnis für das Vorhandensein eines tuberkulösen Herdes in anatomischem, oder gar einer tuberkulösen Erkrankung in klinischem Sinne abgeben, müssen wir jene Bedingungen, welche für diese Empfindlichkeit massgebend sind, auf Grund unseres Materials näher ins Auge fassen. Es handelt sich in den als positiv betrachteten Reaktionen um verschiedene Grade der Tuberkulinempfindlichkeit. Das ergibt sich aus dem Umstand, dass dieselben einerseits durch differente Tuberkulinmengen ausgelöst wurden, andererseits in ihrer — durch die Reaktions-temperatur bestimmten — Intensität sich ebenfalls verschieden verhalten. Das Nähere ist aus den folgenden Berechnungen ersichtlich. Bezüglich der zur Auslösung der Reaktion nötigen Dosis ergibt sich, dass von der Gesamtheit der positiven Reaktionen

			bei den Männern	bei den Frauen
bereits auf	0,5	mg zu beobachten waren	72 %	35,2 %
"	1,25	" " " "	22,7 %	39,1 %
"	2,5	" " " "	5,3 %	25,6 %

Die Höhe der Reaktionstemperatur war

über	1° (bis 3,2°) in	28,2 %	29,6 %
	0,5° bis 1° "	66,5 %	56,6 %
unter	0,5° "	5,3 %	13,8 %

Was in diesen Zahlenreihen zunächst auffällt, ist die grosse Zahl der bereits durch die erste geringe Dosis von 0,5 mg erreichten positiven Reaktionen; bei den Männern bewerteten sich dieselben fast auf $\frac{3}{4}$ Teile sämtlicher positiver Reaktionen. Danach erscheint die Tuberkulinempfindlichkeit derselben viel bedeutender, als es bei der einfachen Angabe der Gesamtzahl der positiven Reaktionen den Anschein hat.

Überraschender ist dabei, dass die Tuberkulinempfindlichkeit der männlichen Patienten diejenige der weiblichen Patienten bedeutend überragt. Bei den letzteren konnte durch die erste kleinste Dosis nicht wie bei den Männern in 72 %, sondern nur in 35 % der Fälle eine positive Reaktion hervorgerufen werden, ohne dass die viel häufigere Anwendung der höheren Dosen öfters als bei den Männern starke Reaktionen hervorgerufen hätte, — bezüglich der Reaktionstemperatur verhalten sich nämlich, wie wir sehen, Männer und Frauenmaterial ziemlich gleich.

Die Höhe der Tuberkulinempfindlichkeit ist der Grösse der angewandten Dosis umgekehrt, der erreichten Temperaturerhöhung direkt proportional. Um ein Mass für dieselbe zu erhalten, müssen wir beiden Faktoren gerecht werden. Das geschieht am zweckmässigsten, indem wir eine Empfindlichkeitsskala konstruieren, deren erste empfindlichste Stufe (I) die auf die kleinste Dosis (0,5 mg) aufgetretenen stärksten Reaktionen (über 1° Temperaturerhöhung) umfasst, die zweite (II) die nach 0,5 mg beobachteten mittelstarken (0,5—1° Temperaturerhöhung) und die durch 1,25 mg ausgelösten starken (über 1°) Reaktionen vereinigt. Der dritte Grad (III) wird durch die auf 0,5 mg aufgetretenen schwachen (unter 0,5°), nach 1,25 mg mittelstarken (0,5—1°) und nach 2,5 starken (über 1°) Reaktionen dargestellt. Die noch geringeren Grade der Tuberkulinempfindlichkeit (schwache Reaktion auf 1,25, mittelstarke oder schwache Reaktion auf 2,5) gehören in die Gruppe IV.

Nach diesem Schema geordnet verteilen sich die positiven Reaktionen auf die einzelnen Empfindlichkeitsgruppen folgendermassen:

Empfindlichkeits- stufe	Männer	Frauen
I.	15,1 %	4,6 %
II.	63,7 %	32,6 %
III.	17,3 %	47,9 %
VI.	3,9 %	14,9 %

Das Gros der Männer gehört also den beiden ersten, der grössere Teil der Frauen den beiden letzten Empfindlichkeitsstufen an.

Was für Ursachen diese sehr auffallende Differenz in der Tuberkulinempfindlichkeit zwischen Männer- und Frauenmaterial in Beelitz bedingen, darüber lassen sich nur Vermutungen anstellen. Die Annahme, dass das durchschnittlich geringere Lebensalter der Frauen bei diesen eine grössere Toleranz gegen Tuberkulin bedingt, lässt sich dadurch widerlegen, dass die Gruppierung der Empfindlichkeitsstufen nach Lebensalter keine ähnlichen Unterschiede erkennen lässt. Wir verfügen nur über zwei Umstände, die geltend gemacht werden könnten. Der eine besteht darin, dass das Krankenmaterial der Frauenstation durchwegs noch leichter als jenes der Männerabteilung erscheint. Diese Differenz ist aber so gering, dass wir dieselbe keineswegs zahlenmässig belegen können — gehören doch fast sämtliche Tuberkulinfälle sowohl bei den Männern wie bei den Frauen dem I. Stadium (nach Turban) an, — nur sind unter den Frauen die allerleichtesten, mit dem geringsten physikalischen Befund einhergehenden Fälle dieses Stadiums im Vordergrund. Ein anderes charakteristisches Merkmal der Frauenabteilung ist die grosse Häufigkeit der Chlorose. Ob diese die Tuberkulinempfindlichkeit herabzusetzen vermag?

Natürlich wollen wir aus diesen Erfahrungen keineswegs den verallgemeinernden Schluss ziehen, dass die leichten geschlossenen Tuberkulosefälle bei Männern überhaupt mit einer grösseren Tuberkulinempfindlichkeit einhergehen, als bei Frauen. Auch konnten nicht die Ergebnisse anderer Autoren für eine derartige Untersuchung verwendet werden. Das Verhalten des Beelitzer Materials nach dieser Richtung ist aber jedenfalls der Beachtung wert. Dieselbe ist übrigens so auffallend, dass die geringere Tuberkulinempfindlichkeit der Frauen von den dortigen Ärzten mir als eine feststehende Tatsache versichert wurde, bevor noch die statistische Bearbeitung des ganzen Materials den zahlenmässigen Beweis darüber lieferte.

Dass „konstitutionelle Momente“ die Tuberkulinempfindlichkeit mitbestimmen, ist eine in der Literatur vielfach anzutreffende Auffassung, welcher überdies auch in der Praxis insoferne Rechnung ge-

tragen wird, als es allgemein üblich ist bei gracilen, schwächlichen und jugendlichen Individuen die probatorischen Impfungen nur mit vor-sichtigster Dosierung vorzunehmen. Nähere Daten und positive Belege über den Zusammenhang von Tuberkulinempfindlichkeit und einzelnen Faktoren der Konstitution fehlen aber durchwegs. Uns bot sich Gelegenheit ausser dem eben erwähnten Einflusse des Geschlechtes, noch denjenigen des Lebensalters und des Körpergewichtes auf die Tuberkulinempfindlichkeit zu prüfen. Das Resultat war negativ. Welchem Jahrzehnt der Betreffende von dem 15. bis über das 60. Jahr angehört, und was auch sein Körpergewicht von 40 bis über 70 kg beträgt, scheint für die Tuberkulinempfindlichkeit ganz ohne Belang zu sein¹⁾.

Dass graciler Körperbau und auffallende Blutarmut keine erhöhte Tuberkulinempfindlichkeit bedingen, geht aus der grösseren Toleranz der weiblichen Kranken hervor, welche in ganz bedeutender Anzahl schwächlich und chlorotisch waren. Somit scheint kein Zusammenhang zwischen Tuberkulinempfindlichkeit und den äusseren Kennzeichen der Konstitution zu bestehen.

Besonderes Interesse beansprucht die Frage nach dem Zusammenhange zwischen Intensität sowie Ausbreitung, d. h. dem Grade der tuber-

¹⁾ Zur Illustration sollen die am grösseren Männermaterial gewonnenen Zahlenreihen dienen.

Von den	vor 1870 Geborenen	zwischen 1870— 1880 Geborenen	zwischen 1880— 1890 Geborenen
gehören zur Empfindlich- keitsstufe I.	11,1 %	17,4 %	14 %
II.	67,2 %	60,9 %	66,9 %
III.	16,4 %	18,2 %	15,7 %
IV.	5,2 %	3,5 %	3,3 %

Bei einem Körpergewicht von	unter 60 kg	zwischen 60—70 kg	über 70 kg
gehören zur Empfindlich- keitsstufe I.	14,1 %	17,4 %	11,1 %
II.	64,1 %	62,8 %	65,2 %
III.	17,6 %	15,5 %	20,7 %
IV.	4,2 %	4,2 %	3 %

Die jüngeren Altersklassen und geringeren Körpergewichte sind im Frauenmaterial vertreten.

kulösen Erkrankung und Tuberkulinempfindlichkeit. Dieselbe wurde bereits in der ersten Tuberkulinepoche von verschiedentlichen Beobachtern in dem Sinne beantwortet, dass eine direkte Proportionalität zwischen Krankheitsprozess und Giftempfindlichkeit keineswegs besteht (Rosenbach, Quincke, Stiller, Schultze, Leichtenstern usw.). Eine direkte Proportionalität wurde nur ausnahmsweise angenommen, so von Hahn auf Grund seiner Beobachtungen an chirurgischem Material. Neuerdings haben Löwenstein und Rappaport aus dem Verhalten der im I., II. und III. Stadium befindlichen Fälle den Beweis zu erbringen getrachtet, „dass mit dem Fortschreiten des Erkrankungsprozesses die Grösse der minimalen Reaktionsdosis sinkt.“ Uns scheint diese Schlussfolgerung schon darum nicht gerechtfertigt, weil die Anzahl der zugrunde gelegten Fälle II. und III. Stadiums zu gering ist, im ganzen 11 Fälle III. Stadiums. Dabei bildet das auffallend verschiedene Verhalten dieser wenigen Fälle III. Stadiums die Hauptstütze der Beweisführung, da sich zwischen der Gruppe I und II nur verhältnismässig geringe Unterschiede zeigen¹⁾. Ein Beweis auf statistischem Wege erfordert aber immer grosse Zahlen. Eben darum konnte auch unser Material für diese Frage nicht verwertet werden, da die Fälle II. und III. Stadiums darin nur einen unverhältnismässig kleinen Bruchteil (41 Fälle von 1112) repräsentieren. Die in der Literatur niedergelegten Erfahrungen sowohl der menschlichen Pathologie, wie der Veterinärmedizin scheinen uns übrigens entschieden gegen die Annahme einer direkten Proportionalität zu sprechen.

Dagegen wurde sowohl in der ersten Tuberkulinepoche, wie auch später ein anderer Zusammenhang eben von solchen Beobachtern, die über reichliche Erfahrungen verfügen öfters hervorgehoben: das Abhängigkeitsverhältnis zwischen Akuität der Erkrankung und Tuberkulinempfindlichkeit. Es sollen die frischen, akuten Fälle die empfindlichsten sein (F. Wolf, Turban, Pickert, Freymuth, Möller), dass demgegenüber die chronischen, fibrösen Phthisen eine grosse Toleranz zeigen wurde seinerzeit schon von Schultze, Stiller hervorgehoben. Das oben dargestellte Gesamtergebnis der probatorischen Impfungen in Beelitz, die grosse Zahl der positiven Reaktionen auf ganz kleine Dosen, spricht auch eine beredte Sprache für die Annahme der grösseren Empfindlichkeit der sog. „initialen“ Fälle, aus welchen ja das Beelitzer Material fast durchwegs besteht. Nur soll

---

¹⁾ Weitere Bedenken gegen die These von Löwenstein und Rappaport hat Köhler geltend gemacht, so: dass die Versuchsanordnung die Kumulationsverhältnisse unberücksichtigt lässt, und das Problematische der Stadieneinteilung eben in Fragen der Tuberkulinempfindlichkeit.

man nicht meinen, dass diese „initialen“ Fälle durchwegs nur eine kurze Krankheitsdauer hinter sich haben. Es sind genug an Zahl solche Fälle dazwischen wo auf Grund der anamnestischen Daten die ersten Anzeichen der Lungentuberkulose auf über ein Jahrzehnt zurückzudatieren sind und die Kontinuität mit der bestehenden Erkrankung durch wiederholte interkurrente Krankheitserscheinungen bestätigt wird. Im ganzen ist eine über 3 Jahre lange Krankheitsdauer auf Grund der Anamnese sowohl bei den Männern, wie bei den Frauen in 20% der Fälle nachzuweisen¹⁾. Eine Erkrankungsdauer unter einem Jahr ist nur bei 41% der Frauen und 26% der Männer anzunehmen. Ohne für die durch anamnestische Belege festgesetzte Krankheitsdauer eine besondere Genauigkeit zu fordern, — kann dieselbe bei einem grösseren Material wohl zu der Nebeneinanderstellung von Krankheitsdauer und Tuberkulinempfindlichkeit herangezogen werden, insbesondere da objektive Anhaltspunkte selbst für eine annähernde Bestimmung der ersteren von extremen Fällen abgesehen für den Kliniker, und sogar für den pathologischen Anatomen kaum vorhanden sind. Ein solcher Vergleich ergab nun — gegen unsere Vermutung — das Resultat²⁾, dass ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen anamnestisch festgestellter Krankheitsdauer und Tuberkulinempfindlichkeit nicht besteht. Das grössere männliche Material zeigt eine ganz gleiche Beteiligung der unter 1, 2, 3 Jahre und über 3 Jahre alten

¹⁾ Schellenberg und Scherer haben von 320 Beelitzer Patienten bei 80, d. i. 25 %, eine Krankheitsdauer von über 2 Jahren angegeben.

2) **Männer.**

Von den	bis 1 Jahr alten Fällen	1—2 J. alten Fällen	2—3 J. alten Fällen	über 3 J. alten Fällen
gehören zur Empfindlichkeitsstufe I.	15,4 %	17,8 %	15,3 %	10,8 %
II.	64,3 %	60,9 %	61,2 %	67,4 %
III.	16,2 %	17,2 %	18,8 %	18,6 %
IV.	4 %	4 %	4,7 %	3,1 %

F r a u e n .

	Bis 1 Jahr alte Fälle	1—2 J. alte Fälle	2—3 J. alte Fälle	über 3 J. alte Fälle
I.	5,2 %	4,4 %	5,7 %	3,4 %
II.	24,6 %	35,7 %	48,7 %	26,7 %
III.	49,3 %	37,6 %	38,3 %	54,9 %
IV.	20,8 %	22,3 %	7,7 %	14,9 %

Fälle in den einzelnen Empfindlichkeitsstufen. Das kleinere Material der Frauenstation zeigt in den einzelnen Rubriken kein so vollends gleichmässiges Verhalten, — doch wäre aus den hier beobachteten nicht sehr erheblichen Differenzen höchstens der Schluss zu ziehen: dass man um ganz regelmässige, einwandsfreie, statistische Resultate zu erhalten eines grossen Materials bedarf, daher die grössere Regelmässigkeit des der Frauenstation gegenüber über die doppelte Zahl von Einzelbeobachtungen sich erstreckenden Männermaterials. — Wird aber durch dieses negative Resultat, die Annahme wonach eine Proportionalität zwischen Tuberkulinempfindlichkeit und dem akuten Charakter des tuberkulösen Prozesses besteht, widerlegt? Das möchten wir nicht behaupten. Als frische, akute Erkrankungen müssen alle diejenigen betrachtet werden, welche in dem gegebenen Zeitpunkte der Beobachtung einen aktiven, progressiven Charakter zeigen — — ganz abgesehen davon ob derselbe die Folge einer kurz zuvor stattgehabten Infektion darstellt, oder durch das Wiederaufflackern eines älteren, eventuell schon öfters in klinischen Erscheinungen zur Äusserung gelangten Prozesses bedingt wird. Wenn wir also die Bezeichnung „akute, frische Fälle“ in anatomisch-klinischem Sinne anwenden, in welchem dieselbe nichts anderes als das Fortschreiten des Krankheitsprozesses, das Vorhandensein von frischem, tuberkulösem Gewebe bedeutet — so mag der von massgebenden Klinikern betonte Parallelismus unbeanstandet bleiben. Dagegen geht aus den hier dargelegten Beobachtungen hervor, dass einerseits für die Mehrzahl der Fälle zwischen momentaner Akuität der Erkrankung und anamnestisch festgestellter Krankheitsdauer kein Zusammenhang besteht, und dass auch kein Zusammenhang zwischen letzterer und der Empfindlichkeit gegenüber das Tuberkulin feststellbar ist.

Ein sehr wichtiges Moment sowohl in der diagnostischen wie in der therapeutischen Anwendung des Tuberkulins ist der Umstand, dass die Empfindlichkeit des Organismus gegen spätere Tuberkulindosen durch frühere eventuell verabreichte Mengen bedeutend beeinflusst wird. Die Beeinflussung kann nach zwei Richtungen d. h. im Sinne einer Erniedrigung sowie einer Erhöhung der Tuberkulinempfindlichkeit stattfinden. Die erstere ist eine seit Einführung des Tuberkulins allbekannte Tatsache, beruht doch auf derselben die künstliche Immunisierung des tuberkulösen Menschen gegen das Tuberkulin; ganz besonders eklatant tritt, sie bei der jetzt üblichen „einschleichenden Behandlung“ in Erscheinung. Doch kann auch die andere Eventualität, die Erhöhung der Tuberkulinempfindlichkeit durch vorher verabreichte Dosen mit Beobachtungen aus der ersten Tuberkulin-epoche illustriert werden (cf. Köhler). Dieselbe ist besonders für die

diagnostische Verwendung des Tuberkulins von hohem Belang, was Koch selbst in einer seiner späteren Publikationen betonte indem er die Auslösung einer deutlichen Reaktion auf die Wiederholung derselben Dosis, welche zuvor nur eine minimale Temperatursteigerung bewirkte als eine für die Tuberkulinwirkung bei Tuberkulösen besonders charakteristische Erscheinung beschreibt. Freymuth umfasst diese Art von Reaktionen (ganz geringe Steigerung bei kleinen Dosen, gefolgt von deutlicher Reaktion bei Wiederholung derselben oder bei der nächsten Dosis) geradezu als den Kochschen Reaktionstypus.

Neuerdings haben Löwenstein und Rappaport diese Erscheinungen auf Grund des Materials der Heilstätte Belzig eingehend besprochen und den Standpunkt vertreten, dass es sich nicht um kumulative Wirkungen durch langsame Ausscheidung des Giftes, sondern analog den von Behring und von Kretz bei der Immunisierung gegen Tetanus und Diphtherie beobachteten Erscheinungen um eine spezifische, histogene Giftüberempfindlichkeit des Organismus handelt. Die Annahme einer kumulativen Wirkung durch Retention von Tuberkulin im Körper schliessen nach Löwenstein und Rappaport jene Beobachtungen mit Sicherheit aus, in welchen „die durch die diagnostische Reaktion geschaffene Überempfindlichkeit noch ein Jahr später zutage trat“. Als Paradigma solcher Beobachtungen werden drei Fälle angeführt, in welchen nach 4—12 Monaten diese Überempfindlichkeitsreaktion zu verzeichnen war, wobei „durch die klinische Untersuchung eine Verschlechterung des Lungenbefundes ausgeschlossen werden konnte“. Man wird den Autoren in der Verwerfung einer Jahr und Tag bestehenden Retention von geringen Tuberkulinmengen gerne beistimmen, ohne die weitere Annahme zu akzeptieren, dass die nach diesem Zeitraum beobachtete höhere Empfindlichkeit einer durch die einmalige Tuberkulininjektion bewirkten „Umstimmung des Organismus“ zuzuschreiben sei. Dieselbe erscheint bei näherer Betrachtung recht gewagt! Die Tuberkulinempfindlichkeit eines tuberkulösen Organismus ist in längeren Zwischenräumen grossen Schwankungen unterworfen. Das lehrt auch die Tiermedizin. So hat Bang an seinem sehr bedeutenden Material von Probeimpfungen an Rindern die Erfahrung gemacht, dass bei Wiederholung der Impfungen nach 1—2 Jahren eine nicht unbedeutende Abnahme der positiven Reaktionen, d. h. der Tuberkulinempfindlichkeit zu beobachten ist. „Merkwürdigerweise hat es den Anschein — schreibt Bang — als ob die einmalige Tuberkulinreaktion die Empfänglichkeit für dieses Mittel sogar für ein Jahr herabsetzen kann“. Das ist das rein Gegensätzliche davon, was Löwenstein und Rappaport behaupten. Aus den sehr wertvollen Angaben von Bandelier, welche den Vergleich der Tuberkulinempfindlichkeit bei der Aufnahme in die Heilstätte und nach fünfmonatlicher Kur gestatten, berechne ich, dass bei 42—43 % (von 173 erfolgreich entlassenen Patienten) die Tuberkulinempfindlichkeit nach der Reaktionsdosis bemessen, unverändert blieb, bei 40 % abnahm, bei 17 % zunahm. Eine „Überempfindlichkeit“ wäre also hier auch nur bei einer kleinen Minorität zu konstatieren, welcher Umstand allerdings auf Heilungsvorgänge im tuberkulösen Herd bei der Majorität bezogen werden könnte. Es ist aber eben die Rücksichtnahme auf den spezifischen Herd, den die geprüften Individuen beherbergen, welche die von den erwähnten Autoren herangezogene, für den ersten Moment recht bestechende Analogie mit den Erfahrungen bei der isopathischen Immunisierung ganz haltlos erscheinen lässt. Handelt es sich beim Diphtherie- oder Tetanustoxin

um eine dem gesunden Individuum zukommende natürliche Giftempfindlichkeit, welche durch einen einmaligen spezifischen Eingriff (einmalige Toxindarreichung) sehr wohl dauernd beeinflusst werden kann: so ist im Gegensatz dazu die Tuberkulinempfindlichkeit gegenüber den kleineren Dosen nach dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse doch hauptsächlich eine spezifische, durch den Krankheitsprozess bedingte Giftempfindlichkeit, deren Grad und dessen Schwankungen durch den Krankheitsprozess bestimmt sind, daher durch einen einmaligen spezifischen Eingriff höchstens ganz temporär beeinflusst werden können. Ganz abgesehen von unberechenbaren und für die klinische Beobachtung ganz unzugänglichen Änderungen im tuberkulösen Herd — mit was für durchgreifenden spezifischen biochemischen Einflüssen (Toxin, Antitoxinbildung, Autoimmunisation usw.) müssten wir nicht rechnen, wenn wir die Änderungen der Tuberkulinempfindlichkeit nach Ablauf eines Zeitraumes von vielen Monaten nach ihren massgebenden Faktoren bewerten wollten. All diesen unabwägbaren, jedoch ganz bestimmt massgebenden Einflüssen gegenüber soll eine oder sollen einige diagnostische Impfungen die Tuberkulinempfindlichkeit für lange Zeit festsetzen? Das ist ja nicht einmal nach der kontinuierlichen Tuberkulinbehandlung der Fall, wie es aus den Erfahrungen mit dem Etappenverfahren nach Petruschky hervorgeht. Wo die langwierige Behandlung mit steigenden Dosen die Tuberkulinempfindlichkeit nur auf 3—4 Monate herabzusetzen vermag, da sollen zwei diagnostische Injektionen mit kleinen Mengen die Giftempfindlichkeit für denselben oder noch bedeutend längeren Zeitraum erhöhen können? Dem kann man nicht beistimmen, — und die erhöhte Empfindlichkeit in den Fällen von Löwenstein und Rappoport muss den vielfach beobachteten „spontanen“, d. h. von inneren Vorgängen abhängigen Schwankungen der Tuberkulinempfindlichkeit zugeschrieben werden. Demnach scheint aber die Theorie der „Überempfindlichkeit“ ebenso wenig oder noch weniger begründet als die von den Autoren mit Recht bemängelte Kumulationshypothese. Auf weitere theoretische Auseinandersetzungen kann hier nicht eingegangen werden; wir wollen nur kurz auf eine Möglichkeit besonderer Art hinweisen, welche neben langsamer Resorption und Ausscheidung des Tuberkulins sich geltend machen könnte: kleine, für die Auslösung einer typischen Reaktion ungenügende Dosen vermögen vielleicht den tuberkulösen Herd in einen Reizzustand zu versetzen, welche die Empfänglichkeit gegenüber den folgenden Injektionen für einen beschränkten Zeitraum erhöhen könnte.

Für die Tatsache, dass vorhergehende Tuberkulineinspritzungen die Wirkung der nächstfolgenden erhöhen, liefert das uns vorliegende Material interessante Belege. Schon die einfache Gegenüberstellung der bei den verschiedenen Dosen erreichten Reaktionshöhe spricht entschieden für dieselbe, wie die nähere Betrachtung der zwei folgenden Tabellen beweist.

M ä n n e r .

	war die Temperaturdifferenz		
	über 1°	0,5—1°	unter 0,5°
Von 391 bei 1 × 0,5 mg + Reaktionen	21,2 %	73,4 %	5,4 %
Von 84 bei 2 × 0,5 mg + R.en	22,2 %	76,2 %	3,6 %
Von 150 bei 1,25 mg + R.en	46 %	48,7 %	5,3 %
Von 35 bei 2,5 mg + R.en	48,6 %	42,8 %	8,6 %

F r a u e n .

	war die Temperaturdifferenz		
	über 1°	0,5—1°	unter 0,5°
Von 101 bei 0,5 mg + R.en	12,9 %	62,4 %	24,7 %
Von 113 bei 1,25 mg + R.en	27,4 %	63,7 %	8,9 %
Von 74 bei 2,5 mg + R.en	55,4 %	37,9 %	6,7 %

Dieselben zeigen vor allem, dass der Prozentsatz der „hohen Reaktionen“ mit steigender Dosis zunimmt. Diese Proportionalität zwischen angewandter Tuberkulinmenge und Reaktionshöhe wäre ja ohne weiteres verständlich, wenn die Injektionen mit den verschiedenen Dosen an gleichwertigem Material stattgefunden hätten. Das ist aber nicht der Fall. Die höheren Gaben wurden nur denjenigen Patienten verabreicht, welche sich den niedrigeren gegenüber ganz oder fast ganz unempfindlich erwiesen haben. Wir haben also die Erscheinung vor uns, dass der bei Anfang des diagnostischen Verfahrens dem Durchschnitt gegenüber entschieden unterempfindliche Teil unseres Krankenmaterials bei geringer Steigerung der Dosis — nach Massgabe der Reaktionshöhe — sich über Erwärten empfindlich zeigt. Allerdings könnte behauptet werden, dass die Steigerung der Dosis von 0,5 mg auf 1,25 und von da auf 2,5 mg nicht so gering sei (bei dem typischen Verfahren sind viel höhere Steigerungen üblich) und dass, um bei dem restierenden Teil der Patienten durchschnittlich dieselbe Reaktionshöhe zu erhalten wie bei der Anwendung der ersten Dosis, eine langsamere Steigerung genügt. Wie hoch sollen wir aber nun mit der zweiten und dritten Dosis gehen? Die erste Tabelle (Männer) gibt darüber Aufschluss. Die zweite horizontale Reihe derselben zeigt, dass durch die zweite Dosis durchschnittlich dieselbe Reaktionshöhe wie durch die erste in dem Falle erreicht wird, wenn die letztere überhaupt nicht gesteigert, sondern wiederholt wird.

Das ist die beste Illustration der „kumulativen Wirkung“, oder der durch die erste Injektion hervorgerufenen „Überempfindlichkeit“.

Dieses Verfahren — die Wiederholung der ersten Dosis von 0,5 mg — wurde sehr häufig an der Männerstation, hauptsächlich in solchen Fällen angewandt, wo trotz negativen Ergebnisses der ersten Injektion ein gewisser Grad von Empfindlichkeit zu konstatieren war. Es wurde im ganzen bei 141 Männern auch als zweite, in einigen Fällen auch als dritte Dosis 0,5 mg injiziert (während bei 170 gleich auf 1,25 übergegangen wurde). Von diesen 141 ergab sich in nicht

weniger als 81 Fällen, d. h. in 57,4%, positive Reaktion. Dieses Resultat ist nicht nur theoretisch — als zahlenmässiger Beleg für die Häufigkeit der kumulativen Wirkung — interessant, sondern auch praktisch von Belang, indem er uns den Weg weist, wie wir mit möglichst geringen Dosen und grössere Temperatursteigerungen möglichst vermeidend die diagnostischen Impfungen vornehmen können. Um beiden, im Interesse der Patienten wohl unabweisbaren Forderungen gerecht zu werden, müssen wir eben die kumulative Wirkungsart des Tuberkulins uns zu Nutzen machen. Eben für die praktische Verwertung der nach der ersten Dosis zu beobachtenden erhöhten Giftempfindlichkeit — welchen Ursprungs letztere auch sein mag — ist es bedeutungsvoll zu wissen, wie lange dieselbe andauert. Mit einer Dauer von Monaten — wie sie Löwenstein und Rappoport unberechtigtweise annehmen, wollen wir von vornherein nicht rechnen. Dagegen können wir auch Bandelier nicht beistimmen, der Pickert gegenüber behauptet, dass man durch Einschaltung eines längeren Zeitintervalles von 6—8 Tagen zwischen zwei Injektionen sich des kumulativen Effektes begeben. In dem vorliegenden Material wurde die zweite Injektion von 0,5 mg nicht selten auf den 5.—7. Tag, manchmal auch auf den 8.—14. Tag verschoben, ohne dass die Wirkung derselben dadurch geschmälert wurde. Der letzterwähnte längere Intervall wurde übrigens nur durch gelegentliche Hindernisse in der Fortführung des Verfahrens veranlasst, und wird auch von uns nicht anempfohlen. Jedenfalls scheint es nach den in Beelitz gemachten Erfahrungen irrelevant, ob die zweite Injektion 1, 2, oder 5—7 Tage auf die erste folgt¹⁾.

Wenn wir nun in jener hauptsächlichen Frage Stellung nehmen wollen, ob und inwieweit die als positive Reaktionen aufgefassten Grade der Tuberkulinempfindlichkeit zur Annahme eines tuberkulösen Herdes berechtigen, oder gar die klinische Diagnose einer tuberkulösen Erkrankung stellen lassen, so ist ein kurzes Eingehen auf die theoretischen Grundlagen der Tuberkulindiagnostik unvermeidlich.

1) Bei den auf $2 \times 0,5$ mg erfolgenden positiven Reaktionen wurde die zweite Dosis injiziert nach einem Intervall

	Reaktionen über 1°	Reaktionen 0,5—1°
von 2—4 Tagen	6	41
von 5—7 Tagen	6	18
von 8—14 Tagen	5	5

Das Fundament derselben wurde bekanntlich durch die von Koch festgestellte sehr bedeutende Differenz in der Wirkung des Tuberkulins einerseits auf gesunde, andererseits auf tuberkulöse Meerschweinchen geliefert. Während die ersteren durch die Dosis von 2 ccm noch kaum merklich beeinflusst werden, genügen bei tuberkulösen Meerschweinchen schon einige Hundertstel Teile dieser Menge ($\frac{5}{100}$ — $\frac{1}{10}$ ccm), um eine Fieberreaktion von 41° hervorzurufen, während $\frac{2}{10}$ der für gesunde Meerschweinchen noch ganz indifferenten Dosis (d. h. $\frac{2}{10}$ bis $\frac{5}{10}$ ccm) bei den kranken Tieren im Laufe von 10—24 Stunden den Tod herbeiführen. Es besteht demnach ein so bedeutender Unterschied zwischen der Tuberkulinempfindlichkeit der gesunden und tuberkulösen Versuchstiere, dass an einer spezifischen Wirkung des Tuberkulins auf die letzteren nicht gezweifelt werden kann. Die Annahme dieser Spezifität wird durch die Tatsache, dass sich tuberkulöse Tiere auch anderen Substanzen gegenüber (Nukleine, Albumosen, Peptone, Bakterienproteine, Eserin, Physostigmin etc.) empfindlicher zeigen als die gesunden, nicht beeinträchtigt, da der Empfindlichkeitsintervall nicht so gross und die elektive Wirkung nicht so sichergestellt ist. Im übrigen würde die Tatsache, dass auch andere Substanzen eine hochgradig spezifische Giftwirkung auf tuberkulöse Tiere entfalten, an der Tatsache der spezifischen Tuberkulinwirkung auch nichts ändern. Viel wichtiger erscheint die in neuerer Zeit (Krompecher, Zupnik, Feistmantel) wiederholt festgestellte Tatsache, dass eine erhöhte Tuberkulinempfindlichkeit nicht nur bei den mit den Kochschen Bazillen, sondern auch bei den mit den diesen nahestehenden pathogenen säurefesten Bazillen („Paratuberkulosebazillen“ — Potet) infizierten Tieren festzustellen ist. Danach wäre die Tuberkulinreaktion nicht als „spezifische Artreaktion“, sondern als „Gruppen“- oder „Gattungsreaktion“ aufzufassen.

Eine weitere Einschränkung erfährt die spezifisch diagnostische Bedeutung der positiven Tuberkulinreaktion für die Feststellung eines tuberkulösen Herdes durch die zuerst durch die Untersuchungen von Preisich und Heim, dann durch solche von Kossel, Weber und Heuss dargelegte Möglichkeit, dass die erhöhte Tuberkulinempfindlichkeit lediglich durch die Anwesenheit von Tuberkelbazillen — ohne das Vorhandensein von tuberkulösem Gewebe — bedingt sein kann. Durch diese beiden Einschränkungen erfährt übrigens der klinisch diagnostische Wert des Tuberkulins keine Erschütterung seiner Grundlage. Von den dem Kochschen Typus nahestehenden Bazillenarten kommt für die menschliche Pathologie nur der Krankheitserreger der Lepra in Betracht. Tatsächlich wurde in der ersten Tuberkulinära öfters die erhöhte Tuberkulinempfindlichkeit von Leprösen festgestellt. Ob die ebenfalls beobachteten positiven Reaktionen bei Syphilis auch auf die Artverwandtschaft der Krankheitsursache bezogen werden können, mag dahingestellt sein. Ansonsten bleibt aber von den zu der „Gattungsreaktion“ befähigenden Infektionsträgern praktisch zurzeit nur der Tuberkelbacillus übrig.

Auch der zweite Einwand kann kurz mit dem Hinweise darauf erledigt werden, dass die Anwesenheit des Tuberkelbacillus im Organismus ohne die durch denselben bedingten anatomischen Änderungen, wenn sie als Ausnahmefall zugegeben wird, praktisch als bereits stattgehabte Infektion aufzufassen und damit der sonstigen (anatomisch feststellbaren) latenten Tuberkulose einzureihen ist.

Das grösste und wohl als entscheidend zu betrachtende Material für die Frage der Koinzidenz von erhöhter Tuberkulinempfindlichkeit und Anwesenheit von tuberkulösem Gewebe wird von der Veterinärmedizin geliefert. Die ersten in grosser Zahl an Rindern vorgenommenen Probeimpfungen überraschten zunächst durch die enorme Zahl der positiven Reaktionen auch in den scheinbar gesunden

Beständen. Die Ergebnisse der Probeimpfungen liessen sich mit den klinischen Befunden keineswegs in Einklang bringen. „Die Mehrzahl der reagierenden Tiere hat nur eine latente Tuberkulose“ — schreibt Bang. — „Diese mag sich in vielen Fällen mit der Zeit weiter entwickeln. Meine Untersuchungen haben aber gezeigt, dass solche Tuberkulose sich sehr oft jahrelang stationär erhalten und somit ohne jedem Einfluss auf das Allgemeinbefinden und die Funktionsfähigkeit der Tiere bleiben kann.“ Dasselbe ergibt sich aus den Feststellungen anderer Autoren. Es kann somit das Tuberkulin in der Veterinärmedizin nur als Hilfsmittel zur Feststellung eines tuberkulösen Herdes herangezogen werden, ohne mehr als diese „anatomische Diagnose“ zu leisten, ohne insbesondere zu den geringsten Schlussfolgerungen bezüglich der klinischen Dignität dieses Herdes zu berechnen.

Wie steht es nun mit der Zuverlässigkeit und Sicherheit dieser anatomischen Diagnose? Nach dem Zeugnis der zuverlässigsten, einheitlich bearbeiteten Materialien wurde in ungefähr 90 % der seziierten Fälle das Resultat der Probeimpfung durch die Autopsie bestätigt, während die Zahl der Fehldiagnosen 9,7—14 % betrug (9,7 % in den 515 Fällen von Bang, 13,14 % in 563 Fällen von Eber, 14 % in der bayerischen Sammelstatistik). Diese anscheinend grosse Anzahl von irrigen Resultaten verliert bei näherer Prüfung an Bedeutung. Die Fehldiagnosen sind zweierlei Art: 1. positive Reaktionen, ohne dass bei Autopsie tuberkulöse Veränderungen nachzuweisen wären; 2. negative Reaktionen trotz bei der Autopsie nachgewiesener tuberkulöser Erkrankung. Was die erste Art der Fehldiagnosen betrifft, so betont Bang, dass man den Angaben negativer Befunde offenbar keine besondere Bedeutung zulegen kann, wenn man nicht von der Übung und der Sorgfalt des Untersuchers überzeugt ist. Tatsächlich sind negative Befunde trotz positiver Reaktion bei den eigenhändig ausgeführten Sektionen berufenster Beobachter (Bang, Johne) grosse Seltenheiten. Dagegen können die positiven Befunde bei negativem Ergebnis der Probeimpfung nicht Beobachtungsfehlern zugeschoben werden. Diese Fälle gehören nach Bang, dessen Erfahrungen von anderen Autoren bestätigt werden, in zwei Kategorien. In der Mehrzahl handelt es sich „um höchst unbedeutende, verkalkte Ablagerungen (namentlich in den Lymphdrüsen), nicht selten so alt und so verkalkt, dass man unwillkürlich geneigt ist, an eine Heilung zu denken“. Zweitens bleibt aber die Reaktion manchmal auch bei hochgradig tuberkulösen Tieren aus. „In solchen Fällen — meint Bang — wird es aber wahrscheinlich immer möglich sein, die Krankheit bei der gewöhnlichen klinischen Untersuchung zu entdecken.“ Danach scheint es unerlässlich, dass neben der Tuberkulinprüfung auch die klinische Untersuchung zu ihrem Rechte komme! Wenn dieses tatsächlich geschieht, wenn überdies das Ausbleiben der Reaktion bei ganz alten, vernalbten, verkalkten Herden nicht zu den Fehldiagnosen gerechnet wird, und wenn auch die Forderung erfüllt ist, dass die Sektionen mit der gehörigen Sorgfalt und Sachverständnis ausgeführt werden, dann wird die Zahl der Fehldiagnosen auf ein sehr geringes, kaum in Betracht kommendes Mass reduziert, und die Tuberkulinprüfung zu einem sehr exakten diagnostischen Verfahren erhoben, wie dieses insbesondere durch die neuere wertvolle Arbeit von Hutyrka illustriert wird (2 % Fehldiagnosen bei 156 seziierten Fällen). Die letzterwähnte Arbeit ist auch insofern sehr belehrend, als sie in klarer Weise den Weg anzeigt, durch welche die Tuberkulinindagnostik in der Tiermedizin zu ihrer vorbildlichen Genauigkeit und einheitlichen Methodik gelangt ist. Es wurde durch die Vergleichung der Sektionsergebnisse und der beobachteten Reaktionen jener Grenzwert der Tuberkulinempfindlichkeit (Temperatursteigerung bei fixer Dosis) festgestellt, welche bei der überwiegenden Mehrzahl der tuberkulösen Tiere anzutreffen, dagegen bei tuberkulosefreien überhaupt nicht oder kaum

je zu beobachten ist. Infolge dieser festen Grundlage hat sich die Tuberkulin-diagnostik da auch praktisch bewährt. (Bangsches Tilgungsverfahren und seine Modifikationen.)

Die Ergebnisse der experimentellen Forschung und das grosse Material der Veterinärmedizin haben die für die Tuberkulindiagnostik grundlegende Tatsache ergeben, dass bei einem bestimmten Grade der Tuberkulinempfindlichkeit mit einer an die Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit auf das Vorhandensein eines tuberkulösen Herdes im untersuchten Organismus geschlossen werden kann, und dass das Ausbleiben der Anzeichen dieser Empfindlichkeit unter bestimmten Kautelen die Tuberkulose ausschliessen lässt. Diese Feststellung hat zunächst den Charakter einer anatomischen Diagnose, welche an sich zu gar keinen klinischen Schlussfolgerungen berechtigt.

Es ist klar, dass diese Ergebnisse nicht ohne weiteres auf die menschliche Pathologie übertragen werden können. Hier fehlt es an der hauptsächlichsten Unterlage, nämlich an solchen Kontrollsektionen, welche auch beim Menschen jenen kritischen, für die Beherberger von tuberkulösen Herden durchaus bezeichnenden Grad der Tuberkulinempfindlichkeit feststellen würden. Kleine Statistiken von 20—30 sezierten Fällen (France, Preisich und Berend) können nicht als eine solche Unterlage betrachtet werden, noch weniger einzelne kasuistische Mitteilungen (Renvers, Stintzing, Schlüter), die höchstens soviel beweisen, dass ausnahmsweise auch bei „positiver Reaktion“ tuberkulöse Veränderungen bei der Autopsie fehlen können, wofür übrigens auch die Tiermedizin Analogien bietet. Der Mangel an pathologisch-anatomischen Nachprüfungen ist auch die Ursache davon, dass es in der menschlichen Pathologie zu keiner einheitlichen Methodik in der Tuberkulindiagnostik kommen konnte. Die Gegenüberstellung der Tuberkulinempfindlichkeit und der klinischen Manifestationen der Tuberkulose kann für diesen Mangel nicht eintreten, um so weniger als schon die Tiermedizin den Beweis liefert, dass das Tuberkulin vorzugsweise ein „anatomisches Diagnostikum“ darstellt. Doch ist das der einzige Weg um mit Heranziehung der Analogien aus den zwei Nachbargebieten (experimentelle Pathologie und Tiermedizin) einige Klarheit darüber zu gewinnen, welche Bedeutung auch für die Klinik der Feststellung der Tuberkulinempfindlichkeit zukommt.

Es wurde schon in der ersten Tuberkulinepoche vielfach festgestellt, dass auch bei anscheinend ganz gesunden Menschen und bei von Anzeichen einer Tuberkulose ganz freien anderweitigen Kranken oft schon auf kleine Tuberkulindosen eine ausgeprägte positive Allgemeinreaktion eintritt. (Peiper, Mikulicz, Schultze, Auerbach,

Schwimmer, Braun, Arendt, Heuck etc.). Nichtdestoweniger brachte die grosse Statistik von Beck, in welcher von über 2000 von evidenter Tuberkulose freien (allerdings vielfach suspekten) Individuen nicht weniger als 54% auf das typische Verfahren der Tuberkulinprüfung mit wenigstens 0,5° Temperatursteigerung positiv reagieren etwas Überraschendes.

Tabelle I.

Tuberkulinempfindlichkeit klinisch anscheinend tuberkulosefreier Menschen.

Name des Beobachters	Charakter des untersuchten Materials	Zahl der Fälle	Dosierung	Temperatursteigerung, welche als pos. Reaktion betrachtet wurde	Zahl der positiv Reagierenden in %
Material des klinischen Jahrbuches, bearbeitet von Pickert	Gesunde und Kranke, die nicht tuberkulös scheinen	268	1—45 mg	0,5°	32 %
Beck	Nicht tuberkulöse Kranke (doch dazwischen viel Verdächtige)	2137	bis zu 3 mg 1, 5, 10 mg bei Kindern: 0,3, 0,5, 1,5 mg	0,5° 0,5°	10 % 54 %
A. Fränkel	Ganz unverdächtige Fälle	37	1, 5, 10 mg	0,5°	56,1 %
Neisser und Pollak	"	84	1, 3, 6 mg	1—1,5°	43 %
Franz	Rekruten des I. bosnischen Infanterieregimentes	400	a) 1 mg b) 2—3 mg c) 5 mg	0,5°	61 %
"	Dieselben	"	bereits auf die erste Dosis von 1 mg haben reagiert	0,5°	9 %
Franz, zit. bei Binswanger	Rekruten eines ungarisch. Infanterieregimentes	279	1, 3, 5 mg	0,5°	38,7 %
Binswanger	Gesunde Ammen	78	1, 3, 5, 10 mg	0,5°	33,3 %
"	"	91	einmal 10 mg	0,5°	28,5 %
Berend	Neugeborene	57	1—10 mg	—	0 %

Wie aus der tabellarischen Zusammenstellung des in der Literatur niedergelegten Materials über die Tuberkulinempfindlichkeit von anscheinend tuberkulosefreien Menschen hervorgeht, haben spätere Beobachtungen auch ähnliche bedeutende Prozentsätze von positiven Reaktionen ergeben. Das meiste Aufsehen erregten bekanntlich die Ergebnisse der Probeimpfungen an den Rekruten eines bosnischen Infanterieregimentes die Stabsarzt Franz mitteilte, mit 61 % posi-

tiven Reaktionen! Im ganzen lässt sich aus der tabellarischen Zusammenstellung jene Schlussfolgerung ziehen, dass bei einem Verfahren, wo die erste Injektionsdosis 1 mg beträgt, worauf die Menge von 2—3 mg (Neisser, Franz, Binswanger) oder 5 mg (Beck, A. Fränkel, Binswanger) folgt; endlich als Schlussdosis 5 mg (Franz), 6 mg (Neisser) oder 10 mg (Beck, Fränkel, Binswanger) gegeben wird, von verschiedenen, aus Erwachsenen bestehenden Menschengruppen, (von manifester Tuberkulose freies, poliklinisches und klinisches Material, gesunde Rekruten, gesunde Ammen) 33—61% eine positive Reaktion von mindestens 0,5° Temperatursteigerung ergeben. Auf die nähere Art der Dosierung scheint es nicht anzukommen, da eben das vorsichtigste Verfahren von Franz die meisten positiven Reaktionen ergibt. — Eine viel geringere Zahl von positiven Reaktionen als durch die langsamere oder schnellere Steigerung der Injektionsdosen, wird durch eine einmalige kleinere Tuberkulinmenge erreicht. So berechnete Pickert am Material des „klinischen Jahrbuches“, dass die Zahl der positiven Reaktionen bis zur Dosis von 3 mg — worunter wohl grösstenteils eine einmalige Dosis bis 3 mg zu verstehen ist — bei Nichttuberkulösen 10% beträgt; und die bosnischen Rekruten von Franz ergaben in 9% der Fälle bereits auf die erste Dosis von 1 mg positive Reaktion. Die letztgenannten Prozentzahlen von 9—10% positiven Reaktionen bei 1 bis 3 mg sind für die Tuberkulinempfindlichkeit der betreffenden Menschengruppen ebenso charakterisierende Zahlen, wie die 33—61% bei dem allgemein üblichen Verfahren. Es fragt sich nur bei welchem Grade der Tuberkulinempfindlichkeit wir berechtigt sind einen tuberkulösen Herd im reagierenden Organismus anzunehmen? Sind etwa alle bis auf 10 mg positiv reagierende als latent tuberkulös zu betrachten? Das wäre mit der ursprünglichen Angabe von Koch wonach bereits Gesunde auf 10 mg öfter „mit leichter Temperatursteigerung bis 38°“ reagieren in Widerspruch. Dieser Widerspruch ist nur durch die Annahme zu beheben, dass bei den tuberkulinempfindlichen Gesunden von Koch ebenfalls latente Tuberkulose vorlag und die Tuberkulinempfindlichkeit von wirklich Gesunden viel geringer ist, als bereits auf 10 mg hin sich — wenn auch in leichteren Reaktionerscheinungen — zu äussern. Es kann nur auf dieser stillschweigenden Annahme beruhen, wenn zurzeit auch bei der Dosis von 10 mg eine Temperatursteigerung von 0,5° als positiv beweisend betrachtet wird.

Den direkten Beweis dafür, dass eine solche Auffassung zu Recht besteht, dass alle zurzeit als „positive Reaktionen“ angesprochenen Grade der Tuberkulinempfindlichkeit auf latente, tuberkulöse Herde

bezogen werden können, würde nur ein ähnliches Sektionsmaterial, wie es der Veterinärmedizin zur Verfügung steht, erbringen. Demnach ist dieser direkte Beweis auch in der Zukunft nicht zu erwarten. Eine indirekte Beweisführung ist dagegen vielleicht auch für die menschliche Pathologie zugänglich: Wenn wir über solche Menschengruppen verfügen, die wir auch ohne jeden Fall durch die Autopsie zu kontrollieren mit der grössten Wahrscheinlichkeit als ganz tuberkulosefrei ansprechen können, und die Tuberkulinempfindlichkeit dieser Menschengruppen kontrollieren — so erhalten wir das Mass der Tuberkulintoleranz des gesunden Menschen, und können mit Recht grössere Abweichungen von derselben als spezifische pathologische Erscheinung betrachten. Eine solche Menschenklasse ist nun tatsächlich gegeben und zwar durch die Neugeborenen. Tuberkulose bei denselben gehört zu den pathologisch-anatomischen Raritäten. Berend konnte bis zum Jahre 1900 nur 20 Fälle aus der Literatur zusammenstellen. Nun zeigen Säuglinge eine erstaunliche Toleranz gegenüber dem Tuberkulin. Schreiber, welcher zuerst solche Versuche an 40 Neugeborenen unternahm, berichtet über das Endergebnis, dass man die Injektionen mit 1—5, sogar 10 mg beginnen und schnell mit 1—2 cg steigend mit der 3.—4. Injektion bereits zur Dosis von 5 cg, also zu der 5fachen Menge der von Koch normierten Grenzdosis gelangen kann, ohne dass Reaktionserscheinungen auch nur angedeutet wären! Berend stellte systematische Versuche an ungefähr 60 afebrilen und leicht febrilen, teilweise von tuberkulösen Müttern abstammenden Säuglingen an und fand die Dosen von 1—10 mg ganz wirkungslos. Diese Toleranz kann kaum auf konstitutionelle Eigentümlichkeiten des ersten Kindesalters bezogen werden, da tuberkulös erkrankte Kinder sich gegen das Tuberkulin keineswegs unempfindlicher, sondern noch empfindlicher zeigen als kranke Erwachsene. Danach ist der Schluss berechtigt, dass der geringe Grad der Tuberkulinempfindlichkeit der Säuglinge nur auf dem Freisein von latenter Tuberkulose beruht. Danach müssen aber auch solche Erwachsene, die frei von latenter Tuberkulose sind, eine ähnliche oder noch grössere Toleranz zeigen. Die spärlichen Versuche mit grösseren Dosen (Maragliano, Bandelier, Binswanger) zeigen tatsächlich, dass ein Teil der Versuchspersonen, welche auf 10 mg nicht reagieren, auch der weiteren Steigerung der Dosis (auf 20—25 mg) gegenüber unempfindlich ist, was von Binswanger auch hervorgehoben wird. Unseres Erachtens ist die Toleranz der Neugeborenen — da es an einer direkten Beweisführung fehlt — das wichtigste indirekte Wahrscheinlichkeitsargument dafür, dass jener Grad der Tuberkulinempfindlichkeit, welche sich in der wenigstens 0,5° mit Temperatursteigerung einhergehenden Allgemeinreaktion bei

der üblichen Dosierung manifestiert, tatsächlich auf einen latenten tuberkulösen Herd bezogen werden muss. Ein weiteres ebenfalls indirektes Argument wird durch die enorme Häufigkeit der latenten Tuberkulose in den Sektionsbefunden von Nägeli, Burkhart und anderen gegeben, welche die grosse Häufigkeit der positiven Reaktion bei scheinbar Gesunden begreiflich macht. Wird doch aus diesen Statistiken des öfteren der gewagte Schluss gezogen, dass es wohl kaum einen erwachsenen Menschen gibt, der nicht einen aktiven oder bereits abgeheilten tuberkulösen Herd beherbergen möchte. Dagegen wurde von Cornet mit Recht nachdrücklich darauf hingewiesen, dass aus der Häufigkeit der latenten oder manifesten Tuberkulose im Sektionsmaterial, welches bestimmten, besonders exponierten Bevölkerungsschichten entstammt, allgemeine Schlussfolgerungen zu ziehen nicht statthaft ist. Ganz verfehlt erscheint es gar nun eine zahlenmässige Übereinstimmung zu suchen zwischen der Häufigkeit der Sektionsbefunde an latenter Tuberkulose, und der Häufigkeit der positiven Reaktionen in verschiedenen Menschengruppen, welche doch auch unter sich nicht unbeträchtliche Differenzen aufweisen. Man muss sich mit dem Hinweis auf die allgemeine Übereinstimmung der Sektionsresultate und der Ergebnisse der Tuberkulinimpfungen begnügen und den Umstand nicht vergessen, dass die beiderartigen Feststellungen nicht an demselben, sondern an verschiedenem Material gewonnen, daher für Schlussfolgerungen von zahlenmässiger Präzision nicht geeignet sind.

Diese allgemeine Übereinstimmung erhält aber eine grosse Beweiskraft durch die vollständige Analogie mit dem in der Tiermedizin direkt festgestellten und daher unanfechtbaren Beweismaterial. Die Analogie fängt schon mit der überraschend grossen Häufigkeit der positiv reagierenden Tiere in scheinbar gesunden Beständen an, — wobei aber durch Sektionsbefunde direkt nachgewiesen wurde, dass die positiv reagierenden Tiere latente tuberkulöse Herde beherbergen, — während für die menschliche Pathologie nur das indirekte Wahrscheinlichkeitsargument der grossen Häufigkeit der latenten Tuberkulose in darauf untersuchten Sektionsmaterialien zugänglich ist. Analog der auffallenden Toleranz gegenüber dem Tuberkulin bei menschlichen Neugeborenen ist es auch in der Veterinärmedizin festgestellt worden, dass neugeborene Kälber durchwegs reaktionsfrei sind, und auch beim Jungvieh nur ein ganz geringer Prozentsatz selbst in durchseuchten Beständen positiv reagiert. Daran kann in der Tiermedizin der unmittelbare Beweis dessen durch die Sektion angeschlossen werden, dass die Ursache der mangelnden Tuberkulinempfindlichkeit dieser Altersklasse das Freisein von ana-

tomischen Veränderungen tuberkulöser Natur ist, während in der menschlichen Pathologie die diesbezügliche Intaktheit der jüngsten Menschenklasse nur im allgemeinen, nicht aber an dem Probeimpfungen unterworfenen Material festgestellt wurde. Endlich steht der recht grossen Verschiedenheit der Frequenz von tuberkulinempfindlichen Individuen in einzelnen Menschengruppen, die ähnliche Beobachtung in einzelnen Viehbeständen als analog zur Seite: kommen doch ganz reaktionsfreie Bestände, insbesondere bei solchen die klein sind, zur Beobachtung, wogegen auch wieder solche mit 75 % und mehr positiven Reaktionen verzeichnet sind (s. Bang). Für die Viehbestände kann das mit Recht auf die verschiedene Häufigkeit der (manifesten und latenten) Tuberkulose bezogen werden — für das menschliche Material ist diese Folgerung nur ein Analogieschluss von allerdings grossem Wahrscheinlichkeitsgrade.

Die Übereinstimmung der Resultate der Probeimpfungen und der Sektionsbefunde ist nach dem Gesagten auch in der menschlichen Pathologie eine auffallend. Der grossen Häufigkeit der positiven Reaktionen entspricht auch eine grosse, ja ungleich grössere Häufigkeit der positiven Sektionsbefunde. Wir finden ferner eine ausgesprochene Verschiedenheit zwischen Erwachsenen und Neugeborenen, indem die letzteren nach Massgabe sowohl der Tuberkulinprüfung wie der Sektionsbefunde als tuberkulosefrei erscheinen. Die Analogie mit den Erfahrungen der Tiermedizin, wo die Koinzidenz der positiven Reaktion mit positivem Sektionsbefund direkt, d. h. an demselben Material erwiesen werden konnte, ist in die Augen springend, und diese Analogie berechtigt zu der Auffassung, dass die heutzutage als „positive Reaktionen“ betrachteten Grade der Tuberkulinempfindlichkeit auch beim Menschen mit grosser Wahrscheinlichkeit auf einen bestehenden tuberkulösen Herd bezogen werden können. Mit grosser Wahrscheinlichkeit, jedoch nicht mit unanfechtbarer Gewissheit. Die letztere ist ja auch bei der Anwendung der Tuberkulindiagnostik in der Tiermedizin nicht gewährleistet, da auch da in einem bekannten kleineren Prozentsatz (s. oben) Fehldiagnosen vorkommen. Viel weniger kann noch von einer absoluten Zuverlässigkeit in der menschlichen Pathologie die Rede sein, wo der Beweis der spezifischen Bedeutung der Tuberkulinreaktion im allgemeinen, auch nur auf indirektem Wege, also nicht unbedingt bindend erbracht werden kann.

Aber auch im besten Falle kann auf Grund der positiven Reaktion auf Tuberkulin nur eine „anatomische“ und keine „klinische“ Diagnose gestellt werden, — dieselbe lässt mit Wahrscheinlichkeit auf das Vorhandensein eines tuberkulösen Herdes, nicht aber einer tuberkulösen Erkrankung schliessen. Der Herd kann nicht nur

zurzeit latent, sondern auch für das weitere Los seines Beherbergers irrelevant sein; wenigstens wird man kaum geneigt sein, den bosnischen Rekruten von Franz auf Grund ihrer Tuberkulinempfindlichkeit ungünstigere Lebensaussichten zu stellen als gesunden Menschen sonst.

Um die unmittelbare klinische Bedeutung der positiven Tuberkulinreaktion zu erhöhen, hat man versucht, den Beweis zu erbringen, dass nur „aktive“ Tuberkulosen positiv auf Tuberkulin reagieren. Bandelier, der annimmt, „dass fast alle erwachsenen Menschen einen tuberkulösen Herd in sich bergen“, — erklärt die Tatsache, dass trotzdem eine grosse Zahl auf Tuberkulin nicht reagiert, durch den Umstand, dass eben die inaktiven Tuberkulosen nicht reagieren. Diese Erklärung wird durch die Übereinstimmung der Zahl der inaktiven Tuberkulosen in den Burkhardtschen und Nägelischen Sektionsstatistiken (37,5 %) mit der Zahl der Nichtreagierenden zwischen sämtlichen 2508 Beckschen Fällen (39,2 % Nichtreagierende) belegt. Dass ein solcher direkter Vergleich verschiedenartiger Materialien unstatthaft ist, wurde bereits auseinandergesetzt. Tatsächlich ist A. Schmidt auf Grund einer ähnlichen Gegenüberstellung der Statistiken von Nägeli und Franz zu dem entgegengesetzten Resultat gekommen, nämlich dazu, dass auch ein Teil der „inaktiven“ Tuberkulosen positive Reaktion ergibt. Wenn man übrigens zum Vergleiche mit der Nägelischen Statistik anstatt den bosnischen die ungarischen Rekruten von Franz heranzieht (mit nur 37 % positiven Reaktionen), da hört vollends jede Übereinstimmung zwischen den beiden Zahlenreihen auf, und man wird es als ganz vergeblich betrachten, auf diese Weise Schlüsse zu ziehen.

Im Grunde genommen wäre aber für die Klinik auch damit nicht alles Wünschenswerte erreicht, wenn das Tuberkulin uns in den Stand setzte, „aktive“ und „inaktive“ Fälle in anatomisch-bakteriologischem Sinne voneinander zu unterscheiden. Erstens ist diese Unterscheidung selbst für den Anatomen nicht allgemein durchführbar und Nägeli musste auch eine nicht unansehnliche Rubrik von unentschiedenen Fällen führen. Zweitens bedeutet die „Aktivität“ im klinischen Sinne nicht ein und dasselbe, wie in der pathologischen Anatomie. Ein Herd kann „aktiv“ sein im pathologisch-anatomischen Sinne, ohne sich für den Kliniker je bemerkbar gemacht zu haben, falls er keine Tendenz zur Ausbreitung und Progression zeigt. Viele „aktive“ Herde werden obsolet, ohne je klinische Erscheinungen verursacht und eine Grundlage zum praktischen Eingreifen in irgend welchem Sinne geboten zu haben. Über die Tatsache, dass das Tuberkulin bei der allgemein üblichen Anwendungsweise neben den

Tabelle II.
Tuberkulinempfindlichkeit bei klinisch feststellbarer Tuberkulose und bei Verdächtigen.

Name des Beobachters	Charakter des untersuchten Materials	Zahl der Fälle	Dosierung	Temperatursteigerung, welche als positive Reaktion betrachtet wurde	Zahl der positiv. Reaktionen in %	Bereits auf die erste Dosis haben reagiert
Gutstadt: Klinisches Jahrbuch	Verdächtige	204	?	?	59 %	—
Beck	Evident Kranke	558	?	?	96,5 %	—
A. Fränkel	"	371	1—5—10 mg	0,5°	100 %	—
"	"	56	1—3—5 mg	0,5°	100 %	—
"	Verdächtige	76	"	0,5°	92,1 %	—
Neisser u. Pollak	Sichere oder fast sichere Tuberkulose	161	1—3—6 mg	1—1,5°	100 %	—
"	Auf Grund klinischer Symptome Verdächtige	59	"	"	90 %	—
Freymuth	Kranke und sehr Verdächtige	139	a) 1 mg b) 3—5 mg c) 5—8 mg	bei kleinen Dosen bis 3 mg einmalige Steigerung von 1—1,5°, oder mehrmalige von 1/2—3/4°	93,5 % (davon 75—80 % starke R.)	—
Grünenwald	"	103	1—5—10 mg	0,5° bis 5 mg, bei 10 mg Temperatur über 38°	92,2 % (85,4 % starke Reaktion)	23,2 %

Hammer	(Poliklinik)	180	1—5—10 mg resp. 1—3—6—10 mg	0,8° wenn die Temperatur über 37,5° kommt	91,1 %	14°
Bandelier	Heilstättenmaterial	500	1—5—10 mg	kräftige R. über 38,5° oder Wiedereintreten der R. mit 0,5—1° auf Wieder- holung der Dosis ¹⁾	92,6 %	34,6°
Moeller und Kayserling	"	116	a) 1_{10} — 2_{10} mg b) 0,5—1 mg c) 3—5 mg d) 6—10 mg	0,5° gegenüber der durch- schnittlichen Normaltem- peratur	nur 2 negativ Re- agierende, die abge- wiesen wurden	auf $\frac{1}{10}$ —1 mg 35 %
Roepke	"	145	1—5—10 mg	0,5° gegenüber der Normal- temp. derselben Tages- zeit	99 %	59°
Heilstättenmaterial in Beelitz						
	a) Männer	752	0,5—1,25—2,5 mg	s. Text resp. 0,5° gegen die Max. Temperatur der vorher- gehenden Tage	97,1 % resp. 95,3 %	52°
	b) Frauen	360	"	"		
Preisich und Behrend	Skrofulöse Kinder	41	5—10 mg	über 1°	94,4 % resp. 90 % 92,7 %	23,9° —
"	Sektionsmaterial von tu- berkulösen Kindern	21	"	"	90 %	—

1) Briefliche Mitteilung.

manifesten Tuberkulosen auch die Herde anzeigt, denen weder zurzeit noch zukünftig eine klinische Bedeutung zukommt, lässt sich auch auf dieser Weise nicht hinwegkommen. Es fragt sich nur, ob dieser Mangel dem Tuberkulin selbst, oder dem üblichen diagnostischen Verfahren anhaftet? Dasselbe umfasst so verschiedene Grade der Tuberkulinempfindlichkeit in dem schematischen Begriffe der positiven Reaktion, dass, wenn auch ein Unterschied in der Tuberkulinempfindlichkeit von klinisch in Betracht kommenden und völlig belanglosen Fällen tatsächlich besteht, dieselbe infolge der groben Schematisierung nicht in Erscheinung treten kann. Von vornherein kann die Möglichkeit eines solchen Unterschiedes nicht geleugnet werden. Krompecher hat in sehr interessanten experimentellen Untersuchungen nachgewiesen, dass die Tuberkulinempfindlichkeit von künstlich infizierten Versuchstieren mit der Virulenz der benützten Kulturen zunimmt. Neuere Untersuchungen über Virulenzunterschiede verschiedener Bazillenstämmen haben weiter die Möglichkeit nahe gelegt, dass der so verschiedene Verlauf einer tuberkulösen Infektion *ceteris paribus* von der Virulenz der eingedrungenen Bazillen abhängig ist. Danach könnte vielleicht der Grad der Tuberkulinempfindlichkeit über die benigne oder maligne Art der tuberkulösen Infektion einige Aufklärung verschaffen. Wenn diese Vermutung richtig ist, dann müsste vor allem ein ausgeprägter Unterschied in der Tuberkulinempfindlichkeit von klinisch latenten und manifesten Tuberkulosen erkennbar sein.

Das grosse Material, welches über die Tuberkulinempfindlichkeit bei klinisch manifester Tuberkulose in der Literatur niedergelegt ist, verdient sowohl aus diesem Gesichtspunkte, wie auch aus anderen praktischen Rücksichten unser Interesse.

Die beigefügte tabellarische Zusammenstellung der grösseren Beobachtungsreihen lässt vor allem die bekannte Tatsache erkennen, dass der allergrösste Teil (90—100 %) der klinisch als tuberkulös erkannten Kranken bei der üblichen Methodik positiv reagiert. Dass nicht alle Kranke, die zweifellos tuberkulös sind, positiv reagieren, wurde bereits in den Jahren 1890—91 vielfach verzeichnet (Ebstein, Stintzing, Schultze, Finkler, Leo, Braun, Heuck, Thomas, Jaksch u. a.), und eben in dieser ersten Tuberkulinepoche wurde das Ausbleiben jeder Reaktion öfter auch in fortgeschrittenen schweren Fällen beobachtet. Zurzeit werden solche schwere Fälle überhaupt nicht probatorischen Injektionen unterworfen. In den Beobachtungsreihen neueren Datums ist das Ausbleiben der Reaktion (abgesehen von den Kranken, die sich später als tatsächlich frei von Tuberkulose erweisen) hauptsächlich in „geheilten“ Fällen verzeichnet

(Bandelier), oder in solchen, welche nach Massgabe der physikalischen Untersuchung und des Bazillenbefundes zwar nicht als geheilt, aber als zurzeit stillstehend betrachtet werden können, mithin einen Mittelplatz zwischen aktiven und abgeheilten Prozessen einnehmen (Freymuth) eventuell in ihrem Allgemeinzustand auch Zeichen der Aktivität erkennen lassen (Grünenwald). Es steht zweifellos fest, dass es nicht nur die ganz ausgeheilten Fälle sind, welche öfters auch jenen geringsten Grad der Tuberkulinempfindlichkeit, die noch als „positive Reaktion“ betrachtet wird (deutliche Allgemeinreaktion mit $0,5^{\circ}$ oder mehr Temperatursteigerung bei der zweiten Injektion von 10 mg) vermissen lassen. Somit erscheint ein schematisches Verfahren, welches die auf Grund der Anamnese und des klinischen Befundes suspekten Fälle, je nachdem ihre Tuberkulinempfindlichkeit unter diesem Grenzwerte bleibt oder denselben übersteigt, als nicht tuberkulös oder geheilt abweist, beziehungsweise in Heilbehandlung nimmt, keineswegs gerechtfertigt. Sie entbehrt jeder pathologisch-anatomischen Grundlage und steht mit den klinischen Erfahrungen in Widerspruch. Sowohl die letzteren, als die Beobachtungen der Veterinärmedizin weisen darauf^h hin, dass die Tuberkulinempfindlichkeit auch bei zweifellos manifester Tuberkulose unter den Schwellenwert der positiven Reaktion bei üblicher maximaler Dosis sinken kann, und zwar nicht nur infolge der Abkapselung des Herdes („Heilungsvorgänge“), sondern auch bei zweifellos aktiven, keine Heilungstendenz aufweisenden Prozessen vielleicht als Folge einer „Autotuberkulinisation“.

Wenn wir diesen kleinen Bruchteil der Unterempfindlichen beiseite lassend, die überwiegende Zahl von positiven Reaktionen in unserer Tabelle ins Auge fassen, so ist zunächst die auffallende Tatsache zu verzeichnen, dass trotz den nicht unwesentlichen Verschiedenheiten in der Dosierung und in der Beurteilung der Reaktion in den einzelnen Beobachtungsreihen die Prozentzahl an positiven Reaktionen annähernd die gleiche ist. Der grössere Teil der Autoren (Beck, Hammer, Grünenwald, Bandelier, Roepke) bedient sich des ursprünglichen Kochschen Injektionsverfahrens (1, 5, 10 mg) und betrachtet grösstenteils eine Temperatursteigerung von $0,5$ — $0,8^{\circ}$, oder das Wiederauftreten derselben nebst anderen Reaktionssymptomen bei Wiederholung der Dosis (Bandelier) als positive Reaktion. Andere Autoren (Fränkel, Neisser, Freymuth) injizieren als Enddosis nur 5, 6 oder 8 mg, wenden dasselbe oder ein strengeres Mass in der Beurteilung der Reaktionen an, und erhalten doch dieselbe Anzahl von positiven Ergebnissen. Endlich sind auch am Beelitzer Material mit der Maximaldosis von 2,5 mg annähernd gleiche Resultate erzielt worden.

Wie ist dieses eigentümliche Verhalten zu erklären? Man könnte annehmen, dass dasselbe auf der verschiedenen Tuberkulinempfindlichkeit des untersuchten Krankenmaterials beruht — wenn man nämlich die etwas gewagte Voraussetzung gelten lassen will, dass jene Beobachter, die ein schonenderes Verfahren anwandten, durchwegs ein dem Tuberkulin gegenüber empfindlicheres Material zur Verfügung hatten, und dass das Material von einzelnen Krankenhäusern, Heilstätten von jenem anderer bedeutend differiert. Danach müssten z. B. die Kranken in Beelitz bedeutend tuberkulinempfindlicher sein, als das klinisch wohl gleichwertige Krankenmaterial, über welches Bandler berichtet. Dass Verschiedenheiten in der Tuberkulinempfindlichkeit aus uns nicht klarliegenden Gründen vorkommen können, dafür ist wohl das verschiedene Verhalten der Männer- und Frauenstation in Beelitz das augenfälligste Beispiel. Doch ist da der Unterschied nur bei den zwei ersten kleineren Dosen (0,5 und 1,25 mg) evident, während bei Fortsetzung des Verfahrens bis zu der Enddosis von 2,5 mg auch der ganz überwiegende Teil der Kranken weiblichen Geschlechtes positive Reaktion ergab. Diese Beobachtungen sprechen also auch nicht für die angedeutete Erklärungsweise. Wenn wir aber keinen Unterschied der Tuberkulinempfindlichkeit zwischen dem Beobachtungsmaterial der einzelnen Autoren annehmen, so sind wir zu der Schlussfolgerung gedrungen, dass bei einer im Gegensatz zum typischen Verfahren viel langsameren und vorsichtigeren Steigerung der Dosis, die Tuberkulinempfindlichkeit des geprüften Materials in ebenso klarer Weise, mit derselben Anzahl von positiven Reaktionen zutage tritt als bei dem typischen Verfahren. Die Tuberkulinempfindlichkeit des grössten Teils der an klinisch manifester Tuberkulose Erkrankten übersteigt demnach wesentlich die durch die Kochsche Maximaldosis bezeichnete geringste Empfindlichkeitsstufe, wie diese in der ersten Tuberkulinepoche besonders von P. Gutmann, neuerdings von Pickert betont wurde.

Diese Tatsache, wonach „die Gesamtzahlen der erhaltenen positiven Reaktionen verschiedener Autoren bei gleichem Material, aber bei verschiedener Injektionstechnik überraschend gleich hoch sind“, wurde auch von Neisser in seinem jüngsten Referat über Tuberkulinanwendung hervorgehoben. Als das Charakteristischste der Kochschen Technik erscheint auf Grund dieser Beobachtung Neisser nur „die Einhaltung einer bestimmten Anzahl von Injektionen in bestimmten kurzen Zwischenräumen und in angemessener Steigerung der Dosis innerhalb der Grenzen von 1 mg bis zu 10 mg, von geringerem Belang dagegen, ob 1, 5, 10 oder 1, 3, 6 mg, oder ähnlich injiziert wird“. Wenn demnach die Höhe der jeweiligen Steigerung

der Dosis nicht massgebend ist, so ist hingegen das Festhalten an einer Anzahl von Injektionen (wenigstens 3—4 bis zur Konstatierung des „negativen Resultates“) eine unumgängliche Forderung. Bis zur zweiten Injektion von 5 mg haben z. B. Grünenwald, Bandelier einen kleineren Prozentsatz von positiven Reaktionen erhalten (59 bis 65 %), als an unserem Material mit der kleineren Enddosis von 2,5 mg bei wiederholten Injektionen (wenigstens vier Injektionen bis zum „negativen“ Resultat) erzielt worden sind.

Das Wesentliche bei der Tuberkulinanwendung zu diagnostischen Zwecken ist also die Geltendmachung der „kumulativen Wirkung“. Dieselbe tritt sowohl bei Übersicht des gesamten vorhandenen Materials, wie auch insbesondere am Beelitzer Material selbst klar zutage. Die auffallendste Illustration derselben bilden die zahlreichen Fälle, in welchen die Wiederholung der ersten Dosis von 0,5 mg positive Resultate ergab (s. oben). Die Gesamtheit der in Beelitz ausgeführten Probeimpfungen berechtigt zu der praktisch wichtigen Schlussfolgerung, dass die langsame Steigerung der Dosis in wiederholten Injektionen die Anwendung grösserer Dosen von Tuberkulin überflüssig macht. Bei einem keineswegs indifferenten Mittel, wie es das Tuberkulin zweifelsohne ist, wird aber eine möglichste Beschränkung der angewandten Mengen zu einer unablehnbaren Forderung.

Auch in anderer Hinsicht ist die Beschränkung auf kleine Dosen von prinzipieller Wichtigkeit. Es wäre möglich, dass auf diese grösstenteils nur solche Fälle reagieren, die einen gewissen, zu klinischen Manifestationen eignenden Grad von Aktivität haben. Bei dem typischen Verfahren oder nicht zu weitgehenden Modifikationen desselben ergeben von scheinbar gesunden Menschengruppen 30—70 % positive Reaktionen, während bei demselben Verfahren von offenbar tuberkulös Erkrankten 90—100 % positiv reagieren. Die Tuberkulinempfindlichkeit der letzteren kommt aber durch dieselbe Anzahl von positiven Reaktionen auch in dem Falle zum Ausdruck, wenn die angewandten Dosen sich nicht zwischen 1 und 10 mg, sondern zwischen 0,5—2,5 mg bewegen. Wenn es nun erwiesen wäre, dass bei diesem schonenden Verfahren die scheinbaren Gesunden, d. h. die zurzeit latenten und voraussichtlich auch fürderhin latent bleibenden Tuberkulosen nur in einem ganz geringen Prozentsatz positiv reagieren, so könnten die Probeimpfungen in dieser oder in noch schonenderer Form nicht nur die „anatomische“, sondern auch die klinische Diagnose unmittelbar stützen. Über einen solchen Beweis verfügen wir zurzeit nicht. Dass aber von den positiv Reagierenden in gesunden Menschengruppen die besonders — bereits auf kleinste Dosen —

Empfindlichen viel geringer an Zahl sind als bei den manifest Kranken, ist daraus zu entnehmen, dass, während bei den bosnischen Rekruten von Franz im ganzen nur 9 %, d. i. $\frac{1}{6}$ der positiv Reagierenden, bereits auf die erste Gabe von 1 mg dieses Resultat ergaben, beim Beelitzer Männermaterial 52 % der mit der ersten Dosis von 0,5 mg Injizierten positiv reagierten, d. h. 72 % der positiven Reaktionen mit 0,5 mg erzielt worden sind. In anderen Statistiken ist die Zahl der positiven Reaktionen bereits auf die erste Dosis allerdings viel geringer (s. Tabelle), so dass aus der eben angeführten Gegenüberstellung keine allgemein gültigen Schlüsse zu ziehen sind. Dieselbe soll nur ein klinisches Beispiel für jene Annahme darstellen, welche sich auf die veterinärmedizinischen Beobachtungen, sowie den erwähnten Experimenten von Krompecher stützt, wonach zur Abheilung neigende und von vornherein weniger virulente Infektionen einen den progredienten und virulenten gegenüber geringeren Grad von Tuberkulinempfindlichkeit bedingen. Zweifellos sind weitere Untersuchungen in dieser Frage nötig¹⁾. Doch kann man sich bereits jetzt der Auffassung nicht verschliessen, dass den höheren Graden der Tuberkulinempfindlichkeit eine grössere klinische Bedeutung zukommt, dass demnach den positiven Reaktionen bei Beschränkung auf kleine Tuberkulindosen auch im klinischen Sinne eher Beweiskraft zugesprochen werden kann, als denjenigen, welche auf hohe Gaben hin beobachtet werden.

Nicht destoweniger muss bei jedwedem Verfahren daran festgehalten werden, dass die Konstatierung der erhöhten Tuberkulinempfindlichkeit zwar mit einem sehr erheblichen Grade von Wahrscheinlichkeit für einen anatomischen Herd tuberkulöser Natur spricht, doch an sich noch zu gar keinen klinischen Schlussfolgerungen berechtigt. Dagegen kann dieselbe im Verein mit sonstigen klinischen Symptomen auch für gewichtige Schlüsse der letzteren Art eine Grundlage bieten. Die „positive Reaktion“ ist kein pathognomonisches

---

¹⁾ Schlüter hat den Versuch gemacht, der Frage auf Grund eines allerdings zu kleinen Materials (100 Fälle) näher zu treten und kam zu dem Resultat, „dass auf kleine Dosen fast ausnahmslos nur wirklich aktiv Tuberkulose reagieren, dass harmlose latente Herde und völlig Tuberkulosefreie fast ausnahmslos nicht reagieren“. Fast, aber nicht ganz ausnahmslos! Leider fehlen in der Schlüterschen Arbeit — welche ja auch entschieden für die Vorteile einer Beschränkung auf kleine Dosen spricht — nähere Angaben über die Injektionsmethodik, hauptsächlich ob wiederholt und wie oft im einzelnen Falle probatorische Einspritzungen gemacht worden sind; so dass wir die eventuelle — und sehr wichtige — kumulative Wirkung nicht beurteilen können. Neben der Kleinheit des Materials, der etwas schwankenden Dosierung ist es hauptsächlich dieser Umstand, welcher es nicht gestattet, die interessante Arbeit für die vorliegende Frage zu benützen.

Symptom, welches für sich allein die Diagnose entscheidet, sondern nur mit ein Glied in jenem Komplex der Erscheinungen, auf welchem sich die Diagnose aufbaut. Damit wird die diagnostische Bedeutung des Tuberkulins zwar eingeschränkt doch nicht entwertet. Pathognomonische Symptome sind ja auch ansonsten spärlich, und die meisten Diagnosen beruhen nicht auf einem entscheidenden Symptom, sondern auf dem Zusammentreffen von solchen, die an sich bei verschiedenartigen Krankheitsbildern vorkommen können, und eben nur infolge der Koinzidenz mit sonstigen Erscheinungen charakteristisch sind. Zur Veranschaulichung mag das Beispiel dienen, dass in einer scheinbar gesunden, aber gleichwohl besonders tuberkulinempfindlichen Menschengruppe analog den Franzschen Rekruten jeder zehnte Mensch bereits auf 1 mg Tuberkulin eine ausgesprochene Empfindlichkeit zeigt. Bei einer solchen Frequenz am „gesunden“ Menschenmaterial kann diesem Symptom an sich natürlich keine semiotische Bedeutung beigelegt werden. Jeder zwanzigste Mensch derselben Menschengruppe mag leichte undeutliche Symptome aufweisen, welche auf die Erkrankung der Atmungsorgane nebst verminderter allgemeiner Resistenz hinweisen. Die letzteren berechtigen an sich auch nicht zur Stellung einer Diagnose.

Die Koinzidenz dieser suspekten Symptome mit dem erwähnten Grade der Tuberkulinempfindlichkeit ist dagegen nach der Berechnung $\left(\frac{1}{10} \times \frac{1}{20} = \frac{1}{200}\right)$ schon ein so seltenes Vorkommnis — dieselbe ist bei einem von 200 der erwähnten Menschengruppe von vornherein anzunehmen — dass sie den Betreffenden bereits recht verdächtig erscheinen lässt, eventuell schon Anlass zum praktischen Eingreifen bietet. Im allgemeinen ist ein Symptom für eine Krankheitsart um so charakteristischer je ausschliesslicher sie derselben zukommt, — die Koinzidenz der mehr oder weniger charakteristischen Symptome erhöht aber, und das soll das angeführte Beispiel veranschaulichen, nicht einfach im Sinne einer Summierung, sondern im Sinne einer Multiplizierung den Wahrscheinlichkeitsgrad der Diagnose. Dementsprechend kann die deutlich erhöhte Tuberkulinempfindlichkeit im Einzelfalle denjenigen multiplizierenden allerdings nicht zahlenmässig bestimmbar Faktor des Wahrscheinlichkeitsgrades der Diagnose darstellen, welcher der letzteren den zum praktischen Eingreifen berechtigenden Grad von Wahrscheinlichkeit erst verleiht.

Ähnliche Erwägungen wie diese haben Pickert zu der Schlussfolgerung geführt, dass es „jedenfalls nicht gerechtfertigt erscheint Tuberkulininjektionen schon deshalb zu verwerfen, weil auch ihr positiver Ausfall nicht gerade für das Vorhandensein einer tuber-

kulösen Lungenerkrankung beweise; wir sind im Gegenteil berechtigt auf Grund des positiven Ausfalls der Reaktion bei Fällen in denen Krankengeschichte und Befund den Verdacht auf Lungentuberkulose nahelegen eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf eine spezifische Erkrankung der Lunge zu stellen, die praktisch der Gewissheit gleichkommt.“ Dass die Grundlage zu dieser Diagnose Krankengeschichte und Befund bilden ist auch in diesem Citat implicite enthalten.

Wenn somit die Feststellung der erhöhten Tuberkulinempfindlichkeit des Gesamtorganismus nur als ein Faktor der Wahrscheinlichkeitsdiagnose betrachtet werden kann, — eventuell, insbesondere bei Beschränkung auf kleinste Dosen allerdings als gewichtiger Faktor — kommt der lokalen Herdreaktion eine ausschlaggebende Bedeutung zu. Allerdings nur in dem Falle, wenn bei der Annahme derselben strengste Kritik obwaltet. Das in Beelitz in dieser Hinsicht befolgte Prinzip ist, dass nur dann lokale Reaktion angenommen wird, wenn an einer Stelle wo vorher keine Rasselgeräusche wahrnehmbar waren, deutliches Rasseln auftritt. Pickert schätzt die Zahl der Kranken mit örtlicher Reaktion auf Grund einer solchen Beurteilung auf 10—15 %. Das stimmt am besten mit den Angaben A. Fränkel überein; andere Beobachter (Turban, Moeller) berichten über eine viel grössere Häufigkeit der Herdreaktion bei Lungentuberkulose, und Lévy gibt sogar (ohne ausführliche Mitteilung seiner Beobachtungen) an, dass es ihm immer gelungen sei bei wiederholt ausgeführten probatorischen oder therapeutischen Injektionen die Herdreaktion festzustellen. Die Verschiedenheit der Angaben mag teilweise davon herrühren, dass von den einzelnen Beobachtern wohl verschiedene Forderungen an eine lokale Reaktion gestellt werden, — daneben kann sich die Zahl der lokalen Reaktionen durch besonders gründlich und häufig ausgeführte physikalische Untersuchung erhöhen, sodann muss man auch mit der Möglichkeit rechnen, dass häufiger angewandte kleine Dosen besonders geeignet sind endlich eine wahrnehmbare örtliche Reaktion hervorzurufen (Lévy). Das alles zugegeben muss man doch daran festhalten, dass die Zahl der mit der nötigen Kritik festgestellten, also diagnostisch beweiskräftigen Herdreaktionen von vornherein begrenzt sein muss durch den Umstand, dass der physikalischen Diagnostik doch nur ganz erhebliche Veränderungen im erkrankten Lungengewebe veranlasst durch das Tuberkulin zugänglich sind. Wenn man bedenkt, dass auch bei äusserlich wahrnehmbarer chirurgischer Tuberkulose diese Veränderungen im Gewebe öfters sehr schwach ausgeprägt sind, oder ganz fehlen (S. Mikulicz, Küster, Koehler, Trendelenburg im „Klinischen Jahrbuch“) so wird man an dem internen Kliniker in dieser Hinsicht keine allzu grossen Ansprüche stellen.

Die Beweiskraft der lokalen Reaktion ist also eine absolute, — nur ist es nicht in unserer Macht diesen Weg des Beweises nach Belieben anzutreten. Ausserdem sind Schlussfolgerungen nur bei positivem Ausfall, d. h. nach positiver Richtung möglich. Dagegen können wir die Tuberkulinempfindlichkeit, wie sie sich in der Allgemeinreaktion darstellt in jedem Falle feststellen, und auch aus der mangelnden Tuberkulinempfindlichkeit also in negativer Richtung Schlüsse ziehen, doch sind diese Schlüsse nur mit einem gewissen Grade der Wahrscheinlichkeit nicht aber mit absoluter Zuverlässigkeit behaftet. Die Verwertbarkeit derselben im positiven Sinne wurde schon besprochen. Dass aus dem negativen Ergebnis der regelrecht bis zur gewählten Grenzdosis ausgeführten Probeimpfungen auch nicht bedingungslos und sicher auf das Freisein von einem tuberkulösen Herde und von einer entsprechenden klinischen Erkrankung geschlossen werden kann, geht zur Genüge aus den Daten hervor, die wir über mangelnde Tuberkulinempfindlichkeit bei manifester Lungentuberkulose angeführt haben.

Im allgemeinen können die Probeimpfungen nicht als selbständige ausschlaggebende diagnostische Methode, sondern nur als Ergänzung des sonstigen diagnostischen Verfahrens betrachtet werden. Die Grundlage des letzteren bildet nach wie vor die unmittelbare klinische Beobachtung. In der Anamnese und im Befund prägnante klinische Bilder der beginnenden Lungentuberkulose — mag dieselbe auch geschlossen sein, d. h. den Bazillenbefund vermissen lassen — bedürfen nicht der Betätigung durch eine positive Tuberkulinreaktion, und können durch das Ausbleiben derselben nicht entwertet werden. Allerdings sind vorsichtige Schlüsse aus dem Grade der Tuberkulinempfindlichkeit auf die „Acuität“ des Prozesses statthaft. Ohne „positive Anamnese“ und ohne jeden klinischen Befund kommt der Tuberkulinempfindlichkeit keine praktische Bedeutung zu. Das eigentliche Gebiet der Tuberkulindiagnostik bilden die „zweifelhaften“ Fälle, in welchen gewisse Anhaltspunkte zur Stellung einer Wahrscheinlichkeitsdiagnose bereits vorhanden sind, die Erhöhung des Wahrscheinlichkeitsgrades derselben durch Konstatierung einer abnormen Tuberkulinempfindlichkeit jedoch wünschenswert erscheint. Das beschränkt die Anwendung der diagnostischen Injektionen von vornherein, — um so mehr als die Unzukömmlichkeiten und Schäden die mit denselben verbunden sind die Beschränkung auf die Fälle mit strikter Indikation unabweislich fordern. Auf die „Tuberkulinschäden“ kann hier nicht eingegangen werden. Ausführliche Besprechungen derselben auf Grund der reichlichen Literatur insbesondere der ersten Tuberkulinepoche sind bei Hammer sowie bei Köhler zu finden. Die in

Beelitz gemachten Erfahrungen sprechen dafür, dass Schäden und Gefahren auch bei der Anwendung kleinster Dosen — wie sie hier üblich sind — nicht ganz zu vermeiden sind. Über diese Erfahrungen zu berichten hat sich Herr Chefarzt Pickert selbst vorbehalten.

Die Schlüsse, welche wir aus den Ergebnissen der Probeimpfungen in Beelitz, sowie aus der Vergleichung derselben mit dem bereits vorhandenen Tatsachenmaterial ziehen könnten betreffen nach all dem hier ausgeführten die Tuberkulinempfindlichkeit bei Leichtkranken, die anatomisch- und klinisch diagnostische Bedeutung der verschiedenen Grade dieser Empfindlichkeit sowie die Methodik der diagnostischen Einspritzungen.

1. Bezüglich des ersten Punktes soll noch einmal hervorgehoben werden:

dass die Tuberkulinempfindlichkeit unabhängig ist vom Lebensalter und vom Körpergewicht des Patienten.

dass schwächliche Konstitution und Anämie keine erhöhte Tuberkulinempfindlichkeit bedingen. Dieses geht aus der den Männern gegenüber auffallend grösseren Toleranz der grösstenteils schwächlichen und chlorotischen weiblichen Patienten in Beelitz hervor.

Weiter scheint keine feste Beziehung zwischen dem Grad der Erkrankung und dem Grade der Tuberkulinempfindlichkeit zu bestehen.

Auch die anamnestisch festgestellte Dauer der Erkrankung erweist sich ohne besonderen Einfluss auf die Tuberkulinempfindlichkeit. Damit soll gegen die geläufige Annahme wonach „akute, frische Fälle“ am deutlichsten reagieren nichts präjudiziert werden. Denn es besteht kein Zusammenhang zwischen bisheriger Krankheitsdauer wie sie auf Grund der Anamnese angenommen wird, und temporärer Akuität des Krankheitsprozesses. Die Gesamtheit der Beelitzer Beobachtungen mit der grossen Zahl der positiven Reaktionen auf geringe Dosen spricht für eine besondere Empfindlichkeit der leichten, geschlossenen „initialen“ Fälle.

2. Was den zweiten Punkt — die eigentliche Frage nach der diagnostischen Bedeutung des Tuberkulins betrifft so haben wir aus der vollständigen Analogie der Beobachtungen der Tiermedizin mit jenen der menschlichen Pathologie den Schluss gezogen, dass die „positive Reaktion“ auch beim Menschen mit allergrösster Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein eines tuberkulösen Herdes spricht. Das wichtigste Argument für diese Auffassung bietet — neben der übereinstimmenden grossen

Häufigkeit von positiv reagierenden scheinbar gesunden Menschen einerseits und Sektionsbefunden an latenter Tuberkulose andererseits — jene Beobachtung, wonach die Neugeborenen, bei welchen tuberkulöse Herde zu den grössten Seltenheiten gehören, sich auch gegen das Tuberkulin unempfindlich erweisen.

Die Annahme eines tuberkulösen Herdes ist aber keineswegs mit der klinischen Diagnose einer tuberkulösen Erkrankung gleichbedeutend. Die letztere kann nur auf Grund sämtlicher klinischer Merkmale gestellt werden und der erhöhten Tuberkulinempfindlichkeit kommt dabei nur die Rolle eines unterstützenden Faktors der Wahrscheinlichkeitsdiagnose zu.

Bedeutenderen Graden der Tuberkulinempfindlichkeit (positive Reaktionen auf kleinste Dosen) kommt in dieser Hinsicht grössere Beweiskraft zu, da sowohl experimentelle und tiermedizinische, wie auch klinische Erfahrungen darauf hinweisen, dass die Tuberkulinempfindlichkeit bei wenig virulenter Infektion und geringer Aktivität des Prozesses weniger ausgesprochen ist als im entgegengesetzten Falle. Die diesbezüglichen Beobachtungen lassen es erhoffen, dass durch ein Verfahren, welches nur die bedeutenderen Grade der Tuberkulinempfindlichkeit im positiven Sinne verwertet, es eher als bis jetzt möglich sein wird die klinisch in Betracht kommenden Tuberkulosen von harmlosen Herden zu unterscheiden. Weitere Untersuchungen nach dieser Richtung sind allerdings wünschenswert.

3. Daraus geht im bezug auf die Methodik der diagnostischen Einspritzungen die Forderung hervor sich auf möglichst kleine Dosen zu beschränken. Die Erfahrungen in Beelitz beweisen, dass man mit wiederholter Anwendung von kleinen unerheblich gesteigerten Dosen (0,5—2,5 mg) am Heilstättenmaterial dieselbe Anzahl von positiven Reaktionen erzielen kann, als mit der ursprünglichen Kochschen Dosierung. Dieses wird möglich gemacht durch die schon längst bekannte „kumulative Wirkungsweise“ des Tuberkulins d. h. durch den Umstand, dass die ein- oder mehrmalige Einspritzung dem Effekt der nachfolgenden Injektion Vorschub leistet. Diese Wirkungsweise wird durch die hier mitgeteilten Beobachtungen vielfach illustriert.

Trotzdem sich die in Beelitz geübte Methodik sehr gut bewährt hat, wollen wir dieselbe nicht als schematisches Verfahren mit Anspruch auf allgemeine Gültigkeit in den Vordergrund stellen. In der Tuberkulin-diagnostik handelt es sich — wenn wir von der unmittelbar beweisenden lokalen Reaktion absehen — um die Feststellung der bestehenden Tuberkulinempfindlichkeit und dieselbe kann mit Nutzbarmachung der kumulativen Wirkungsart mit verschiedener Methodik erschlossen

werden. Es ist nicht nötig sich an ein fixes Schema zu halten. Ganz und gar unzulässig ist aber ein schematisches Verfahren bei den Schlussfolgerungen aus den Graden der Tuberkulinempfindlichkeit. Dieselbe ist weder nach positiver noch negativer Richtung hin an sich beweisend, daher für eine systematische Auslese von Kranken, d. h. einer Heilbehandlung Bedürftigen aus der Reihe der Suspekten ganz und gar ungeeignet. Dagegen kann von Fall zu Fall und bei Berücksichtigung sämtlicher anamnestischer und klinischer Daten der Feststellung der Tuberkulinempfindlichkeit eine grosse, eventuell entscheidende Rolle zukommen. Allerdings nur in „zweifelhaften“ Fällen zu welchen bei weitem nicht alle geschlossenen Tuberkulosen angehören. Die Anwendung der keineswegs indifferenten probatorischen Einspritzungen sollte sich danach mit genauer Indikationsstellung auf diese beschränken.

Literaturnachweis.

Die Literatur der ersten Tuberkulinepoche ist hauptsächlich enthalten:

1. In der Deutsch. med. Wochenschr. 1890—1891. Davon für die Frage der diagnostischen Anwendung bedeutsam: Die Arbeiten von R. Koch, F. Wolff, P. Gutmann, Ebstein, Czerny, Stiller, Fürbringer, Finkler, Leo, Schultze, Leichtenstern, Schwimmer, Hahn, Rosenbach, Babes und Kalindero, Peiper, Auerbach, Schreiber, Mikulicz, Braun Jasinski, Arendt, Renvers, Heuck.
2. In dem Ergänzungsband des „Klinischen Jahrbuches“ 1891. Die Wirksamkeit des Kochschen Heilmittels. Amtlicher Bericht.
3. In den Verhandlungen des X. Kongresses für innere Medizin.

Sonstige benützte Literatur:

4. Bandelier, Beitr. z. Klinik der Tub. Bd. II. H. 4.
5. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1902. Nr. 20.
6. Bang, Deutsche Zeitschr. f. Tiermed. XXII.
7. Beck, Deutsche med. Wochenschr. 1899. Nr. 9.
8. Berend, Orvosi Hetilap. 1900. Nr. 23 (ungarisch).
9. Binswanger, Beitr. z. Klinik der Tub. 1905.
10. Cornet, Berl. klin. Wochenschr. 1904. S. 359.
11. Eber, Tuberkulinprobe und Tuberkulosebekämpfung beim Rinde. Berlin, Parey 1898.
12. Feistmantel, Zentralbl. f. Bakteriöl. Bd. 36. S. 282.
13. A. Fränkel (Badenweiler), Münchn. med. Wochenschr. 1899. Nr. 24.
14. A. Fränkel (Moabit), Spez. Path. u. Ther. der Lungenkr. 1904. S. 791 u. 841.
15. B. Fränkel, Berl. klin. Wochenschr. 1900. S. 255.
16. Franz, Wiener med. Wochenschr. 1902. Nr. 36.
17. Freymuth, Münchn. med. Wochenschr. 1903. Nr. 19.

18. Grünenwald, Ibid.
  19. P. Gutmann, Berl. klin. Wochenschr. 1891. H. 1.
  20. Hammer, Beitr. z. Klinik der Tub. Bd. I. H. 4.
  21. Hutyra, Zeitschr. f. Tiermed. 1900 u. 1904.
  22. Koch, Deutsche med. Wochenschr. 1897. Nr. 14; 1901. Nr. 33 u. 48.
  23. Krompecher, Magyar Orvosi Archiv 1900 (ungarisch) und Annales de l'Institut Pasteur 1900.
  24. Köhler, Tuberkulin und Organismus. Jena, Fischer 1905.
  25. Lévy, Gyógyászat 1905 (ungarisch).
  26. Löwenstein und Rappaport, Zeitschr. f. Tub. Bd. V. H. 6.
  27. Maragliano, Berl. klin. Wochenschr. 1896. S. 439.
  28. Matthes, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 54.
  29. Moeller, II. Jahresber. d. Heilst. Belzig.
  30. Moeller und Kayserling, Zeitschr. f. Tub. Bd. III. H. 4.
  31. Naegeli, Virchows Arch. 160. S. 426.
  32. Neisser, Bericht über d. II. Versamml. der Tuberkulose-Ärzte. 1904.
  33. Neisser und Pollack, Tuberkulosebüchlein des Stettiner Krankenhauses. Jena, Fischer 1904.
  34. Pertik, Pathologie der Tuberkulose. Ergebn. d. allg. Pathol. Achter Jahrg. II. 1902.
  35. Petruschky, Berliner Klinik. 1904. H. 188.
  36. Pickert, Zeitschr. f. Tub. Bd. IV. H. 3.
  37. Derselbe, Münchn. med. Wochenschr. 1903. Nr. 43.
  38. Preisich und Berend, Orv. Hetilap. 1900 (ungarisch).
  39. Preisich und Heim, Zentralbl. f. Bakter. 1902. Bd. 31. Nr. 14.
  40. Roepke, Beitr. z. Klinik der Tub. Bd. I. H. 3.
  41. Schellenberg und Scherer, Beitr. z. Klinik d. Tub. Bd. III.
  42. Schlüter, Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 8.
  43. Schmidt, Deutsche med. Wochenschr. 1903. Nr. 40.
  44. Stintzing, Münchn. med. Wochenschr. 1891. Nr. 9.
  45. Turban, Beitr. zur Kenntnis der Lungentub. Wiesbaden 1899.
  46. Zupnik, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 76.
-