Über die Verwertbarkeit der kutanen und konjunktivalen Tuberkulinreaktion zur Diagnose der Lungentuberkulose unter besonderer Berücksichtigung der Verwendung verschiedener Tuberkulinkonzentrationen.

Von

Dr. J. Lossen,

Oberarzt der inneren Abteilung.

So wertvoll v. Pirquets Entdeckung der kutanen Tuberkulinreaktion für die Pathologie des Kindesalters geworden ist, für den Erwachsenen bleibt ihre Verwertung in hohem Masse dadurch beeinträchtigt, dass die Mehrzahl der klinisch Gesunden — wie der Entdecker selbst sofort hervorhob¹⁾ — bei Impfung mit 25%igem Tuberkulin eine positive Reaktion geben. Es kann das nicht wundernehmen, wenn man bedenkt, wie ungeheuer ausgebreitet die tuberkulöse Infektion im Menschengeschlechte ist, dass nach Naegeli's²⁾ Untersuchungen in fast allen Leichen tuberkulöse Veränderungen anatomisch festgestellt werden konnten. Auch die subkutane Tuberkulinreaktion fällt bei vielen klinisch Gesunden bezw. von Tuberkulose Freien positiv aus. Wird somit durch die angeführten Tatsachen der spezifische Charakter der kutanen Tuberkulinreaktion in keiner Weise beeinträchtigt, so erleidet doch ihre diagnostische Verwertung dadurch schwere Einbusse. Denn nicht ob das zu untersuchende Individuum einmal eine tuberkulöse Infektion durchgemacht

¹⁾ v. Pirquet, Über Tuberkulinimpfung. Berl. med. Gesellsch. 8. u. 15. V. 1907. Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 22/23.

²⁾ O. Naegeli, Über Häufigkeit, Lokalisation und Ausheilung der Tuberkulose. Virchows Archiv. Bd. 160. 1901.

hat, will der Arzt ermitteln, sondern ob zurzeit ein aktiver tuberkulöser Herd vorhanden ist.

Es lag nahe für das häufige Auftreten der Kutanreaktion beim klinisch Gesunden die starke Konzentration des von v. Pirquet verwandten Tuberkulins verantwortlich zu machen, und die Vermutung schien berechtigt, dass bei einem gewissen Verdünnungsgrade die Reaktion nur dann noch auftreten werde, wenn eine aktive Tuberkulose vorliegt.

Schon bevor mir Ellermanns und Erlandsens¹⁾ Publikationen bekannt wurden, hatte ich mit der Verwendung verschiedener Tuberkulinverdünnungen zur Kutanreaktion in dieser Hoffnung begonnen. Die Resultate der dänischen Autoren liessen den eingeschlagenen Weg aussichtsreich erscheinen. Andererseits konnte ich gewisse Bedenken gegen ihre Statistik nicht unterdrücken: das verwandte Krankenmaterial war ein sehr kleines, und als Kriterium der Brauchbarkeit der stärkeren Verdünnungen zur Erkenntnis aktiver Prozesse wurde — wenigstens in der ersten Arbeit Erlandsens²⁾ — hauptsächlich die Übereinstimmung der durch diese erzeugten Kutanreaktionen mit dem Ausfall der Konjunktivalreaktion Wolff-Eisners angeführt.

Nun ist es zwar durch zahlreiche Untersuchungen erwiesen, dass die Konjunktivalreaktion beim klinisch Gesunden seltener positiv ausfällt als die kutane. Ob aber Wolff-Eisners³⁾ Ansicht, dass sie ein zuverlässiges Symptom der aktiven Tuberkulose darstellt, zutrifft, schien durchaus zweifelhaft.

Meinen Untersuchungen, zu denen mir das Material meiner Abteilung infolge der Angliederung einer Station zum Heilverfahren bestimmter Lungenkranker bezw. Tuberkuloseverdächtiger besonders geeignet erschien, lag folgende Fragestellung zugrunde:

1. Lässt sich bei Verwendung verschiedener Tuberkulinverdünnungen zur Kutanreaktion ein verschiedenes Verhalten der aktiven Tuberkulosen gegenüber den inaktiven bezw. den tuberkulosefreien Individuen feststellen?

1) O. Ellermann und A. Erlandsen, Über quantitative Ausführung der kutanen Tuberkulinreaktion und über die Bedeutung des Tuberkulintiters. Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 10.

2) A. Erlandsen, Zur diagnostischen Verwertung lokaler Tuberkulinreaktionen. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 38.

3) Wolff-Eisner, Frühdiagnose und Tuberkulose-Immunität. 2. Auflage. Würzburg (Kabitzsch) 1909.

2. Ist die Konjunktivalreaktion, wie Wolff-Eisner behauptet, als Kriterium zur Unterscheidung aktiver und inaktiver Tuberkulose brauchbar?

Ich habe zu diesem Zwecke bei allen Fällen von Tuberkulose bezw. Tuberkuloseverdacht und — soweit es möglich war — bei den klinisch nichttuberkulösen Patienten im Laufe annähernd eines Jahres die Kutanreaktion mit Tuberkulin-Verdünnungen von $\frac{1}{100}$, $\frac{1}{50}$, $\frac{1}{20}$, $\frac{1}{10}$, $\frac{1}{4}$ (in 0,5 % iger Phenollösung) und mit reinem Tuberkulin ausgeführt. Die Impfungen wurden am Vorderarm — anfangs mit dem Pirquetschen Bohrer, später mit der Impfpflanzette — ausgeführt, nachdem Tropfen der verschiedenen Tuberkulinverdünnungen in Abständen von ca. 3 cm auf die Haut gebracht waren, und zwar wurde stets mit den stärksten Verdünnungsgraden begonnen. Für die Kontrollimpfung mit 0,5 % Phenollösung wurde stets ein besonderer Bohrer bezw. Impfpflanzette benutzt. Nach 2 Minuten wurde jede Impfstelle mit einer Spur Watte bedeckt, und nach 10 Minuten diese mit der sie durchtränkenden Tuberkulinlösung durch energisches Abwischen mit einem Wattebausch — immer bei der schwächsten Konzentration beginnend — entfernt. Ausserdem wurde in allen Fällen, sofern nicht Kontraindikationen bestanden, zu welchen ich im Gegensatz zu Wolff-Eisner¹⁾ nicht nur alle tuberkulösen oder skrofulösen Prozesse, sondern auch alle stärkeren entzündlichen Veränderungen der Kornea oder Konjunktiva — besonders trachomatöse Erkrankungen — rechnen möchte, die Konjunktivalreaktion durch Einträufeln von 1 bis 2 Tropfen 1 % igen Tuberkulins (in 4 % igem Borwasser) ausgeführt. Es gelangte anfangs Höchster, später ausschliesslich das von Wolff-Eisner empfohlene Ruete-Enochsche Alttuberkulin zur Verwendung. Ich möchte hier bemerken, dass ich niemals schlimme Folgen der Konjunktivalreaktion gesehen habe. Dreimal war dieselbe so stark, dass einen Tag lang geringe Schmerzempfindung und Lichtscheu bestand, und ein Schutzverband für 24 Stunden angelegt werden musste. In einem dieser Fälle war die Reaktion versehentlich trotz alter skrofulöser Hornhauttrübungen ausgeführt worden.

Die 600 untersuchten Fälle habe ich zunächst in klinisch nicht Tuberkulöse, Suspekte und klinisch Tuberkulöse eingeteilt. Als suspekt wurden Fälle mit zweifelhaftem Lungenbefund (geringen Schallverkürzungen, leichten Veränderungen des Atemgeräusches, vereinzelten inkonstanten Nebengeräuschen) betrachtet, ferner Fälle, bei welchen die Anamnese oder die Klagen der Patienten oder allge-

¹⁾ l. c.

meine Symptome, besonders Temperatursteigerungen ohne nachweisbare Ursache, den Verdacht auf eine tuberkulöse Erkrankung erweckten. Die klinische Diagnose der Lungentuberkulose wurde auf Grund ausgesprochener physikalischer Veränderungen über den Lungenspitzen, sofern dieselben nicht mit Wahrscheinlichkeit auf eine andere Ursache zurückgeführt werden mussten, gestellt. Andere als physikalische Kriterien für die Diagnose der beginnenden Lungentuberkulose haben wir zurzeit bei den meisten Fällen nicht, da der Nachweis der T.B. in der grossen Mehrzahl der beginnenden Fälle versagt oder überhaupt kein Lungen Sputum zu erhalten ist.

Die Einteilung der Tuberkulose in verschiedene Stadien erfolgte nach dem Turban-Gerhardtschen Schema, dessen Benutzung nach der Einführung durch das Kaiserliche Reichsgesundheitsamt im Interesse der Einheitlichkeit geboten erscheint, obwohl ihm meines Erachtens schwere Mängel anhaften. Vor allem bringt die enge Begrenzung der I. Stadien auf Veränderungen, welche die II. Rippe bzw. bei Doppelseitigkeit die Klavikula nicht überschreiten, eine derartige Vergrösserung der II. Gruppe mit sich, dass diese noch ganz initiale Fälle neben weit vorgeschrittenen umfasst. Ich habe daher hier Unterabteilungen IIa und IIb unterschieden, von welchem die erstere jene Fälle umfasst, in welchen sich über die engen Grenzen des I. Stadiums nur wenig hinausgehende geringe Veränderungen finden z. B. verschärftes Exspirium im II. Interkostalraum bei Einseitigkeit oder rauhes Inspirium in einer F. infraclav. bei Doppelseitigkeit des Prozesses.

Nach dieser Einteilung zerfällt das untersuchte Material in folgende Gruppen (in Klammern die Zahl der Fälle, bei welchen die Konjunktivalreaktion ausgeführt wurde):

Klinisch nicht Tuberkulöse	97	(92)	
Klinisch Tuberkulöse Verdächtige	109	(103)	
Klinisch Tuberkulöse			
Stad I	153	(145)	} 394 (360)
„ IIa.	102	(89)	
„ IIb	107	(95)	
„ III	32	(31)	
	600	(555).	

Die Gruppen sind mit Ausnahme der letzten in ihrer Grösse gut vergleichbar. Es ist daher der Vereinfachung halber in den folgenden Tabellen von der Anführung absoluter Zahlen abgesehen, und nur die prozentualen Verhältniszahlen sind angegeben.

Es sei vorweg bemerkt, dass in den Tabellen I—IV nur die innerhalb der ersten 48 Stunden auftretenden Reaktionen als positiv bezeichnet werden. (s. unten.)

Tabelle I.

	$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{50}$	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{4}$	1	Reak- tionslos	Kon- junktival- reaktion
Nicht Tbk.	16,5	21,6	31,9	51,5	66,0	75,3	24,7	17,4
Suspekt	11,0	21,1	33,0	45,0	66,0	89,0	11,0	35,0
Tbk. Stad. I	19,6	30,1	43,8	54,9	75,1	86,9	13,1	38,3
Tbk. Stad. IIa	21,6	35,3	54,9	67,6	76,5	89,2	10,8	58,4
Tbk. Stad. IIb	27,1	36,4	50,5	63,6	70,1	92,5	7,6	55,8
Tbk. Stad. III	12,5	15,6	28,1	37,5	59,4	75,0	25,0	58,1

Tabelle I lehrt zunächst, dass mit abnehmender Konzentration des Tuberkulins der Prozentsatz der positiven Kutanreaktionen sinkt. Ferner ist der Prozentsatz der positiv Reagierenden bei allen Verdünnungen unter den klinisch Tuberkulösen, wenn wir von den vorgeschrittenen Fällen des 3. Stadiums absehen, durchweg höher als unter den klinisch nicht Tuberkulösen und den Suspekten. Indessen sind die Differenzen nicht so erheblich, dass eine diagnostische Verwertung möglich wäre. So reagieren z. B. auf 1 % iges Tuberkulin von den Tuberkulösen des I. und II. Stadiums insgesamt 22,4 %, gegenüber 16,5 % der klinisch Tuberkulosefreien; die Differenz ist bei den niederen Konzentrationen zwar bedeutender als bei den hohen (bei einer Verdünnung von $\frac{1}{4}$ beträgt der Prozentsatz der positiven Reaktion bei klinisch nicht Tuberkulösen 73,8, bei den Tuberkulösen des I. und II. Stad. 66 %: also einander sehr nahe kommende Werte), aber zu einer diagnostischen Verwertung reicht sie auch bei den niedrigsten Konzentrationen nicht aus. Die Anwendung noch stärkerer Verdünnungen schien mir aussichtslos, da bereits bei 1 % igem Tuberkulin nur noch etwa $\frac{1}{3}$ der Tuberkulösen des I. und II. Stadiums reagierte.

Grösser ist die Differenz zwischen klinisch Tuberkulösen und Nichttuberkulösen bei der Ophthalmoreaktion. Von letzteren reagieren nur 17,4 %, von ersteren 48,9 % — also fast dreimal soviel positive Reaktionen bei klinisch Tuberkulösen.

Eine Übereinstimmung der Konjunktivalreaktion mit irgend einem Grad der Kutanreaktion konnte ich nicht nachweisen. Der Prozentsatz der konjunktival positiv Reagierenden (s. Tab. I) fällt für die nicht Tuberkulösen mit dem der positiven Kutanreaktionen bei Anwendung einer Verdünnung von $\frac{1}{100}$, für die Suspekten und die Tuberkulösen

des I. und II. Stadiums mit dem der auf Verdünnungen von $1/20$ positiv Reagierenden, für die fortgeschrittenen Tuberkulosen endlich mit dem der auf $1/4$ Tuberkulin kutan positiv reagierenden annähernd zusammen, d. h. die Konjunktivalreaktion bleibt bei fortgeschrittener Phthise länger erhalten als die Kutanreaktion auf starke Tuberkulinverdünnungen. Wie gering im einzelnen die Übereinstimmung zwischen Kutan und Konjunktivalreaktion ist, zeigt Tabelle II.

Von den konjunktival positiv Reagierenden, reagierten kutan:

Tabelle II.

	$1/100$	$1/50$	$1/20$	$1/10$	$1/4$	1	Reaktionslos
Nicht Tbk.	50,0	55,6	62,5	75,0	87,5	87,5	12,5
Suspekte	22,2	30,6	50,0	69,4	88,9	97,2	2,7
Tbk. Stad. I	32,1	44,6	51,8	67,8	85,7	94,6	5,4
Tbk. Stad. IIa	30,8	50,0	69,2	82,3	86,1	96,1	3,9
Tbk. Stad. IIb	36,5	52,8	67,3	81,1	88,7	96,1	3,9
Tbk. Stad. III	22,2	22,2	44,4	55,6	77,8	94,4	5,6

Wir sehen in allen Gruppen Fälle, die bei positiven Ausfall der Konjunktivalreaktion kutan überhaupt nicht — auch nicht bei stärkster Konzentration des Tuberkulins — reagierten, und die Zahl derer, welche auf Verdünnungen von $1/50$ und $1/100$ kutan versagten, ist in allen Gruppen eine recht beträchtliche, sie trägt $1/2$ bis $3/4$ der konjunktival reagierenden Fälle.

Man kann gegen meine Resultate, insonderheit gegen den häufigen negativen Ausfall der Konjunktivalreaktion und der mit starken Verdünnungen angestellten Kutanreaktion bei klinischen Erscheinungen der Lungentuberkulose den Einwand erheben, dass es sich in einem grossen Teil dieser Fälle nicht um aktive Tuberkulosen, sondern um physikalisch nachweisbare Residuen abgelaufener Prozesse also um inaktive Formen handelt. Der Einwand ist in gewissem Grade berechtigt; gewiss handelt es sich bei einem — vielleicht nicht unerheblichen Bruchteil — der zum Heilverfahren überwiesenen Kranken um inaktive Tuberkulose. Die Entscheidung ist im Einzelfall oft sehr schwierig. Gerade hier versprechen wir uns ja Aufschluss von den spezifischen Reaktionen. Immerhin gelingt die Feststellung eines aktiven Herdes in einem Teil der Fälle leicht, auch wenn keine Tuberkelbazillen im Auswurf nachweisbar sind; ungleich schwieriger ist es bei Aktivität eines physikalisch nachweisbaren Herdes auszuschliessen. Den Nachweis von Tuberkelbazillen als einziges Kriterium der aktiven Tuberkulose anzusehen — wie es Wolff-

Eisner tut — halte ich auch für wissenschaftliche Zwecke nicht für angängig, weil wir dann überwiegend vorgeschrittene Fälle in der Gruppe der aktiven Tuberkulose haben würden. Als aktiv bezeichnen wir einen Prozess, bei welchem zurzeit lebende Tuberkelbazillen reaktive Erscheinungen seitens der Gewebe hervorrufen. Als ein sicheres Zeichen eines solchen Vorgangs können wir das Auftreten von Lungenblutungen ansehen, sofern es sich nicht um ganz geringfügige Beimengungen zum Sputum handelt, wie sie auch bei anderen katarrhalischen Erkrankungen vorkommen, oder eine andere Krankheitsursache (Tumor etc.) nachgewiesen ist. Von den physikalischen Erscheinungen dürfte wohl das konstante Vorhandensein feinblasiger Rasselgeräusche als Kriterium der Aktivität gelten. Dass nur von einem aktiven Herd aus durch Resorption Allgemeinerscheinungen wie Temperatursteigerungen ausgelöst werden können, liegt auf der Hand; daher sprechen häufigere Erhöhungen der Temperatur auf mehr als $37,8^{\circ}$ in recto für einen aktiven Krankheitsprozess. Nach diesen Kriterien haben wir die Abgrenzung der aktiven Fälle vorzunehmen versucht, wobei stets das Zusammentreffen mehrerer der angeführten Symptome verlangt wurde, sofern nicht Tuberkelbazillen im Auswurf gefunden wurden.

Tabelle III zeigt den positiven Ausfall der verschiedenen Reaktionen bei ausschliesslicher Berücksichtigung der klinisch aktiven Fälle. Es sind dies 177 bzw. 160 Fälle, deren zahlenmässige Verteilung auf die einzelnen Gruppen im letzten Stabe der Tabelle angegeben ist. Zum Vergleich sind in der obersten horizontalen Rubrik nochmals die Prozentzahlen für klinisch nicht Tuberkulöse (aus Tab. I) angeführt.

Bei der kutanen Untersuchung sehen wir hier überall — besonders bei den initialen Fällen (Stad. I und IIa) einen höheren Prozentsatz positiver Reaktionen als in Tabelle I, wo alle Tuberkulosen — aktive und inaktive — berücksichtigt sind. Doch ist auch hier die Differenz gegenüber den klinisch Tuberkulosefreien nirgends so erheblich, dass sich daraus diagnostische Schlüsse ziehen lassen. Auch der Prozentsatz der positiven Konjunktivalreaktionen ist grösser als in Tabelle I; er beträgt für sämtliche aktiven Tuberkulosen fast $\frac{2}{3}$ gegenüber 17,4% unter den klinisch nicht Tuberkulösen, so dass wir der Ophthalmoreaktion einen gewissen diagnostischen Wert nicht absprechen können. Aber es bleibt gegenüber Wolff-Eisner, der in der Konjunktivalreaktion die Reaktion der aktiven Tuberkulose erblickt, zu berücksichtigen, dass noch immer mindestens $\frac{1}{3}$ der klinisch aktiven Tuberkulosen konjunktival nicht reagiert, und dies gilt auch von den Fällen des I. und des beginnenden II. Stadiums.

Tabelle III.

	$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{50}$	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{4}$	1	Reak- tions- los	Kon- junktival- reaktion	Zahl der untersuch- ten Patien- ten.
Nicht Tbk.	16,5	21,6	31,9	51,5	66,0	75,3	24,7	17,4	93 (88)
Akt. Tbk. Stad. I	38,9	55,6	83,3	88,9	94,4	100,0	0	64,3	18 (14)
Akt. Tbk. Stad. IIa	22,2	47,2	61,1	77,8	83,3	91,7	8,3	67,6	36 (34)
Akt. Tbk. Stad. IIb	27,5	37,4	51,6	65,9	79,1	91,2	8,8	61,7	91 (81)
Akt. Tbk. Stad. III	12,5	15,6	28,1	37,5	59,4	75,0	25,0	58,1	32 (31)
Alle akt. Tbk.	24,9	37,3	52,5	65,5	78,0	89,3	10,7	62,5	177 (160)
Akt. Tbk. Stad. I—II	27,6	42,1	57,2	71,7	82,1	92,4	7,6	63,6	145 (129)

Nicht wesentlich andere Zahlen erhalten wir, wenn wir ausschliesslich die Fälle mit positiven Bazillenbefund im Auswurf berücksichtigen. Tabelle IV.

Tabelle IV.

	$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{50}$	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{4}$	1	Reak- tions- los	Kon- junktival- reaktion	Zahl der untersuch- ten Patien- ten.
Tbk. Stad. I	37,5	50,0	75,0	87,5	87,5	100,0	0	100,0	8 (7)
Tbk. Stad. IIa	22,2	55,6	66,7	66,7	77,8	88,9	11,1	75,0	9 (8)
Tbk. Stad. IIb	34,5	41,3	51,7	72,4	82,7	96,6	3,4	88,9	29 (27)
Tbk. Stad. III	10,5	10,5	15,8	31,6	52,6	78,9	21,1	50,0	19 (18)

Ellermann und Erlandsen¹⁾ bezeichnen den reziproken Wert der Tuberkulinverdünnung, auf welche noch eine Reaktion erfolgt als Tuberkulintiter. Dieser ist nach ihren Untersuchungen im Durchschnitt bei den Tuberkulösen — abgesehen von den vorgeschrittenen Fällen — erheblich höher als bei den klinisch Tuberkulosefreien. Wenn ich die Berechnung der Durchschnittswerte des Tuberkulintitres an meinem Material vornehme, so erhalte ich für die verschiedenen Gruppen folgende Werte:

Klinisch nicht Tuberkulöse	23,8	
Tuberkulose Verdächtige	20,7	
Tuberkulose Stad. I	30,0	33,6
" " IIa	34,0	
" " IIb	36,6	
" " III	18,5	

1) l. c.

Bei ausschliesslicher Berücksichtigung der aktiven Fälle ergeben sich folgende Titrewerte:

Stad. I	53,6	} 40,0
„ II a	39,4	
„ II b	37,3	
„ III	18,5	

Wir finden also, abgesehen von den Fällen des III. Stadiums, den Durchschnittswert des Tuberkulintiters bei den Tuberkulösen höher als bei klinisch nicht Tuberkulösen, doch ist die Differenz — 18,5 und 40,0 — nicht imponierend. Sie ist erheblich geringer als die, welche Ellermann und Erlandsen aus ihrem Material berechnen. Sie fanden den Durchschnittswert des Tuberkulintitres

bei klinisch Tuberkulosefreien	(73 Fälle)	38
bei Tuberkuloseverdächtigen	10 „	169
bei Tuberkulösen	12 „	232
bei fortgeschrittener Tuberkulose	8 „	32.

Nun ist zu berücksichtigen, dass Ellermann und Erlandsen noch stärkere Verdünnungen als 1:100 verwandten. ($1/200$ und $1/500$.) Durch wenige Fälle mit einem Titre von 200 bzw. 500 wird der Durchschnittswert erheblich gesteigert. Schaltet man dies, um einen Vergleich der Resultate der der dänischen Autoren mit dem meinigen zu ermöglichen aus, indem man auch für die auf noch stärkere Verdünnungen reagierenden Fälle den Titre 100 annimmt, so wird die Differenz der Durchschnittstitre für Tuberkulose und nicht Tuberkulose erheblich geringer. Es ergibt sich dann:

für Tuberkulosefreie	31
für Tuberkuloseverdächtige	79
für Tuberkulose	90
für fortgeschrittene Tuberkulose	32.

Man muss berücksichtigen, dass die Zahl der von Ellermann und Erlandsen untersuchten Tuberkulösen sehr klein ist, der Zufall also für ihre Resultate eine grosse Rolle gespielt haben kann.

Ich möchte noch auf einige Schwierigkeiten bei der Verwendung stärkerer Tuberkulinverdünnungen zur Kutanreaktion hinweisen. Erstens gehört hierher der schwache Ausfall der Reaktion, der in manchen Fällen ein sicheres Urteil darüber unmöglich macht, ob es sich um eine spezifische Reaktion oder um eine rein traumatische, wie wir sie — besonders bei Verwendung des Pirquetschen Bohrers auch gelegentlich an der Kontrollstelle sehen, handelt. Ferner ist zu erwähnen, dass bei Verwendung starker Verdünnungen Unregelmässig-

keiten im zeitlichen Ablauf der Kutanreaktion viel häufiger vorkommen; meistens erfolgt der Eintritt der Reaktion um so später, je geringer die Konzentration des angewandten Tuberkulins ist. Bis zu welchem Termin soll dem Eintritt der Reaktion noch eine Bedeutung beigemessen werden? Die Beantwortung dieser Frage wird immer eine willkürliche bleiben. Wir haben in den vorangehenden Tabellen I—IV nur die innerhalb der ersten 48 Stunden auftretenden Reaktionen als positiv bezeichnet; es kommen aber in nicht seltenen Fällen bei den starken Tuberkulinverdünnungen noch Reaktionen am 3. und 4., gelegentlich erst am 6. Tage vor.

In 306 Fällen wurden die Reaktionen alle 24 Stunden 4 Tage hintereinander beobachtet und ihre Grössen genau gemessen. Tabelle V zeigt den zeitlichen Ablauf der Reaktion.

Tabelle V.

	$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{50}$	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{4}$	1	Re- aktionslos
I. Tag	65	83	140	185	225	257	39
II. Tag	78	116	165	200	243	281	25
III. Tag	100	132	181	221	249	280	26
IV. Tag	114	147	192	237	261	278	28

Wir sehen daraus, dass die Zahl der positiven Reaktionen bei Verwendung eines 1%igen Tuberkulins vom 2. zum 4. Tag von 78 auf 114, also um fast die Hälfte, bei Verwendung einer 2%igen Lösung von 116 auf 147, also um mehr als $\frac{1}{4}$ steigt; bei den hohen Konzentrationen von 25%igem und reinem Tuberkulin sind die erst nach Ablauf von 48 Stunden auftretenden Reaktionen erheblich seltener und betragen nur einige Prozent der Gesamtzahl. (Es ist zu berücksichtigen, dass die Differenzen in Wirklichkeit überall etwas grösser sind, als den Zahlen in der Tabelle entspricht, da das Verschwinden rasch abklingender Reaktionen die Zunahme der positiven etwas geringer erscheinen lässt.)

Das Resultat meiner Untersuchungen ist somit leider wenig ermutigend. Wir besitzen auch in der Anwendung verschiedener Tuberkulinkonzentrationen zur Kutanreaktion kein Hilfsmittel zur spezifizierten Diagnose der aktiven Lungentuberkulose, und auch die Ophthalmoreaktion versagt in etwa $\frac{1}{3}$ der Fälle von klinisch aktiver Tuberkulose (was mit den Untersuchungen von Roepke¹⁾ annähernd über-

¹⁾ O. Roepke, Die Ergebnisse gleichzeitig angestellter kutaner, konjunk-
tivaler und subkutaner Tuberkulinreaktionen. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose.
Bd. IX. H. 3. — Die diagnostische und prognostische Bedeutung der Konjunktiva-
reaktion. Ebenda. Bd. XI.

einstimmt), während sie bei etwa $\frac{1}{6}$ der klinisch Tuberkulosefreien positiv ausfällt. Immerhin kann die letztere im Verein mit allen klinischen Symptomen als ein die Diagnose unterstützendes Moment auch beim Erwachsenen gelegentlich Verwendung finden.

Fragen wir uns, ob es überhaupt möglich sein wird in einer spezifischen Reaktion ein verlässliches Kriterium zur Unterscheidung aktiver und inaktiver Tuberkulose zu finden, so müssen wir diese Frage meines Erachtens mit grosser Wahrscheinlichkeit verneinen. Die Tuberkulinreaktionen sind Überempfindlichkeitserscheinungen, und nach allem was wir auf anderen Gebieten über die anaphylaktischen Phänomene wissen, zeigen sie in hohem Grade individuelle Verschiedenheiten. Es sei nur an das verschiedene Verhalten der Anaphylaxie gegenüber artfremdem Eiweiss bei der Serumkrankheit erinnert; die Überempfindlichkeit, welche der ersten Seruminjektion folgt, schwindet einmal in kurzer, einmal erst in 10 mal längerer Zeit. Ebenso wird nach Überstehen einer tuberkulösen Infektion einmal eine lange, vielleicht das ganze Leben anhaltende, in anderen Fällen eine rasch vorübergehende Anaphylaxie gegen Tuberkulin zurückbleiben, so dass wir bei den inaktiv gewordenen Tuberkulosen bald eine positive, bald bereits eine negative Reaktion finden. Mitunter scheint die Überempfindlichkeit schon während des Bestehens eines aktiven Herdes zu verschwinden, und dies nicht nur bei einem ungünstigen Verlauf der Erkrankung. Dazu kommt, dass die Überempfindlichkeitskurve der verschiedenen Organe im einzelnen Fall einen verschiedenen Verlauf nimmt; so können wir eine regelmässige Übereinstimmung in der Reaktionsfähigkeit der Haut und der Konjunktiva nicht erwarten und wir vermissen sie in der Tat oft genug, wie Tabelle II lehrt.