

(Aus der Universitäts-Kinderklinik, Frankfurt a. M. [Direktor: Prof. Dr. v. Mettenheim].)

Untersuchungen über die Tuberkulinreaktion.

Von

Wilhelm Röckemann,

Assistent.

(Eingegangen am 15. April 1922.)

Der Eintritt der sekundären Tuberkulinhautreaktion, d. h. der positive Ausfall einer nach etwa 8 Tagen wiederholten Hautreaktion, beruht auf Sensibilisierung. Der Organismus, insbesondere die Haut, spricht nach einmaliger, wenn auch von negativem Erfolg begleiteter Ausführung der Reaktion, anders und zwar besser auf Tuberkulin an. Es muß also eine Resorption von Tuberkulin bei der ersten Hautimpfung stattgefunden haben. Das resorbierte Tuberkulin selbst vermag jedoch diese Sensibilisierung nicht herbeizuführen, da einerseits die aufgenommene Tuberkulinmenge zu gering ist, andererseits es auch nicht gelingt, z. B. durch größere und wiederholte Tuberkulinzufuhr in einem tuberkulosefreien Körper Tuberkulinempfindlichkeit zu erzeugen. Es ist deshalb wohl der für Tuberkulin so empfindliche tuberkulöse Herd, von dem die Sensibilisierung ausgeht. Nach meiner Vorstellung, die ich auch anderweitig dargestellt habe (14a), kommt es durch den einmaligen Tuberkulinreiz zu einer, wenn auch noch so kleinen Herdreaktion und dadurch zur Belebung des für die Tuberkuloseimmunität so wichtigen „Reizkontinuums“, durch die es zu einer Zustandsänderung des ganzen Organismus kommen kann, und die sich auch ausdrückt in der spezifischen Allergie*).

Daß die Hautreaktion kein rein lokales Ereignis sein kann, sehen wir ja auch gelegentlich am Aufflackern alter Phlyktänen, dem Wiederaufflammen alter *Pirquetscher* Reaktionsstellen. Ja es kann sogar zu allgemeineren Störungen kommen. So beobachtete ich in zwei Fällen im Anschluß an eine Hautreaktion ziemlich starke Nachtschweiße, die erst nach einigen Tagen aufhörten, dann gelegentlich zweimal flüchtige, scarlatiniforme Erytheme und auffällige Fiebersteigerungen.

Es handelt sich also bei der Sensibilisierung des Körpers durch eine Cutanreaktion um einen mit der Tuberkuloseinfektion engverknüpften, deshalb spezifischen Vorgang. Dieser Auffassung widerspricht nicht die Tatsache, daß an Stelle des Tuberkulins andere Stoffe, z. B. Proteinkörper, treten können, denn der tuberkulöse Herd ist ja das wesentlichste Erfordernis für die Sensibilisierung.

Der Begriff der Sensibilisierung der *Pirquetschen* Hautreaktion oder der Erhöhung der spezifischen Allergie wurde nun auch auf die Fälle ausgedehnt,

*) v. Pirquet vermutete eine Anreicherung von „Antikörpern“ durch die erste Tuberkulinzufuhr und erklärt dadurch die sekundäre Reaktion¹⁰⁾.

in denen es gelang, durch Maßnahmen irgendwelcher Art, z. B. durch Anwendung lokaler Hautreize oder durch innerliche Darreichung von gewissen Stoffen die *Pirquetsche* Reaktion zu beeinflussen, d. h. in diesem Falle zu verstärken. Zu dieser Verallgemeinerung des Begriffes führten zum Teil Vorstellungen, die auch in dem rein quantitativen wechselnden Ausfall der *Pirquetschen* Reaktion auf das Vorhandensein von mehr oder weniger starken „Schutzkräften“ des Körpers schlossen. Bei all diesen Sensibilisierungsversuchen kann es sich jedoch wohl nicht um spezifische Vorgänge handeln. An sich liegt daher kein besonderes Interesse vor, weitere Stoffe zu finden, die den Verlauf der *Pirquetschen* Reaktion beeinflussen. Die Analyse solcher Vorgänge hat jedoch insofern große Bedeutung, als es manchmal gelingt, aus ihnen gewisse Schlüsse über das Wesen der *Pirquetschen* Reaktion selbst abzuleiten. Deshalb mögen hier als Beiträge zur Beeinflussung der *Pirquetschen* Reaktion folgende Beobachtungen mitgeteilt werden.

Bei seinen engen Beziehungen zum Hautorgan schien mir besonders der Schwefel ein geeignetes Mittel zu sein, die Hautbeschaffenheit zu beeinflussen, und ich folgerte, daß die Veränderung der Haut auch für den Ausfall der *Pirquetschen* Reaktion nicht ohne Einfluß sein würde. Dabei bewegte sich meine Vorstellung in der Richtung, daß die Reaktion der Haut auf mechanische Reize ein Kriterium sei, an der man die Veränderung der Ansprechbarkeit der Haut erkennen müßte.

Bei Ausführungen von *Pirquetschen* Hautreaktionen fiel mir die konstant nach der Bohrung auftretende vasomotorische Reaktion der Haut in Form eines ziemlich kreisrunden Erythems auf, und sie schien mir von einiger Bedeutung zu sein, weil ihre Stärke bei verschiedenen Individuen verschieden ausfiel. Ich vermutete, daß zwischen diesem Erythem und dem Ausfall der *Pirquetschen* Reaktion Zusammenhänge bestehen müßten.

Dieses initiale Erythem ist schon von *Pirquet*¹⁾ bei Beschreibung der traumatischen Cutanreaktion eingehend gewürdigt worden und ich muß, was Einzelheiten betrifft, auf dessen Arbeit hinweisen. Es sei deshalb nur erwähnt, daß das Erythem von *Pirquet* als erster Höhepunkt der rein traumatischen Kutanreaktion bezeichnet wird; er wird nach 1 Minute etwa erreicht. Aber ich glaube nach meinen Beobachtungen, das auch nach 2 Minuten das Maximum noch vorhanden ist, sogar oft erst dann erreicht wird.

Es ist natürlich Voraussetzung für die Benutzung eines so flüchtigen und je nach der Intensität der Bohrung variabel auftretenden Phänomens, daß man eine solche Methode, die natürlich keine exakte sein kann, richtig bewertet und ihre vermeidbaren Fehlerquellen auf das geringste Maß einschränkt. Die Bohrungen wurden mit einem an beiden Ecken abgerundeten stumpfen *Pirquet*bohrer durch achtmaliges Hin- und Herbewegen unter gleichmäßigem Druck so vorgenommen, daß eine nichtblutende Epidermisläsion entstand. Als Ausdehnung des Erythems wurde das arithmetische Mittel zweier senkrechter Durchmesser dreier Bohrstellen in Millimeter ausgedrückt und diese nach 2 Minuten bestimmt. Störend war indes, daß die Rötung durch die jeweilige Spaltrichtung der Haut manchmal die Form einer Ellipse annahm, wie wir es oft ja auch bei der Tuberkulinreaktion selbst sehen. (Diese Übereinstimmung ist auch für die Erklärung des Wesens der *Pirquetschen* Reaktion von Bedeutung [s. S. 45]).

Der Versuch selbst wurde so gestaltet, daß die Innenseite eines Unterarms einige Tage mit einer Salbe aus reinem Lanolin mit 10%–30% Schwefelzusatz mehrmals eingerieben und zum Schluß die traumatische Cutanreaktion angestellt wurde. Das jetzt bei der ausgeführten traumatischen Cutanreaktion auftretende Erythem fiel sichtlich stärker aus in seiner Intensität, größer in seiner Ausdehnung als auf der kontralateralen Seite. Damit ging parallel eine deutliche Verstärkung der *Pirquetschen* Tuberkulinreaktion.

Die Ergebnisse sind in Tab. I zusammengestellt.

Die Vergrößerung des Erythems beträgt sowohl bei der traumatischen als bei der Tuberkulinreaktion oft bis zu 10 mm. In Fall 5 ist eine Verstärkung des traumatischen Erythems nicht sichtbar, aber nach Aufträufeln des Tuberkulins sieht man eine plötzlich auftretende Rötung, die bei der gleichzeitig angelegten Tuberkulinprobe auf der kontralateralen Seite nicht sichtbar ist. Wir kommen auf die mögliche Bewertung dieses Punktes später noch zurück. Gelegentlich ist die Reaktionsgeschwindigkeit des Auftretens des traumatischen Erythems erhöht.

Bei der *Pirquetschen* Reaktion tritt neben der auffälligen Verstärkung der Rötung auch eine Vergrößerung der fühlbaren Papel auf. Diese Unterschiede bleiben meistens noch nach 72 Stunden sichtbar.

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse, die in Tab. II vermerkt sind.

Der Ausfall der mechanischen Erregbarkeit der Haut ist zwar ebenfalls deutlich erhöht. Die Tuberkulinreaktion fällt, wie wir nach dem Vorhergehenden erwarten, nicht stärker, sondern schwächer als auf der kontralateralen Seite aus. Wenn auch zunächst wie z. B. im Fall 2 und 3, Tab. II nach 24 Stunden eine anfänglich stärkere Rötung der *Pirquetschen* Reaktion beobachtet wird, so kommt es doch durchweg zum schnelleren Ablauf der Reaktion, d. h. die Reaktionsstellen werden eher kleiner, blassen schneller ab, als auf der andern Seite. Einzelheiten ergeben sich aus der Tabelle.

Zum Verständnis dieser sich anscheinend widersprechenden Ergebnisse ist es notwendig, die in der Haut sich abspielenden Vorgänge zu analysieren.

Auf die Haut wirken zunächst zwei Faktoren ein, einmal das Fett der Salbe und dann der Schwefel. Beiden kommt wohl eine Wirkung zu, besonders dem Fett da, wo es sich um eine trockene, spröde Haut handelt, die durch das Fett geschmeidiger wird und die Haut durchgängiger macht. Kontrolluntersuchungen haben ergeben, daß das Fett nicht die Hauptrolle spielt, und daß nach bloßer Anwendung des Fettes, in unserem Falle Lanolin, eine in unserem Sinne eindeutige Wirkung nicht erzielt wurde. Die Verwendung von Vaseline haben wir vermieden, weil sie oft Stoffe (Säuren) enthält, die die Haut reizen (s. Fall 6, Tab. I). Die innere Darreichung von Schwefel ergab keine eindeutigen Ergebnisse*).

Daß der Schwefel als bekannte Domäne in der dermatologischen Therapie zum Hautorgan in inniger Beziehung stehen muß, nimmt uns nicht weiter wunder. Neben seinen keratolytischen Eigenschaften vermag er die Blutfüllung und die Reaktionsfähigkeit der Haut zu verändern [*Schulz*¹¹]. Wir dürfen hinzufügen, daß es jedenfalls entsprechend der gefundenen Erhöhung der mechanischen

*) Ebenso gelang es nicht, nebenbei bemerkt, durch innere Kalkdarreichung eine Abschwächung der Reaktionen zu erzielen.

Tabelle I.

Nr.	Name	Größe des Erythems der traumatischen Cutanreaktion		Größe des Erythems der Tuberkulinhautreaktion		Bemerkungen
		a) normaler Arm	b) behandelter Arm	a) normaler Arm	b) behandelter Arm	
1	Jaekel, Franz	31,2 mm	45,0 mm	nach 24 Std. 17,0 (9,0) " 48 " 21,0 (10,5) " 72 " 12,0 (7,5)	25,5 (11,5) 27,0 (15,0) 18,0 (13,5)	Rötung bei b > a (des mech. u. des Tuberkulinerhythms), Verdacht auf Spitzentuberkulose.
2	Bollmann, Willy	30,5 mm	40,0 mm	nach 24 Std. 19,0 (9,0) " 48 " 22,0 (14,0) " 72 " 21,0 (11,0)	* (35,0 (15,0)) konzent. ** 20,0 (11,0) Tuberkulin (37,0 (17,0)) *Höchst (22,0 (11,0)) verdünntes (22,0 (9,0)) **Tuberkulin (14,0 (7,0)) 1.5.	Rötung a=b. Diagnose: Knochentuberkulose.
3	Bopp, Anna	25 mm	31 mm	nach 24 Std. 0,0 " 48 " 0,0	6,5 conc.Tuberk. (schwache Rötung). 0,0 verdünnt Tuberk. 1.5.	Diagnose: Bronchialdrüsentbc. ? Schnelleres und stärkeres Auftreten des Hauterythems bei b.
4	Kesler, Adolf	29,5 mm	40,0 mm	nach 24 Std. 24 " 48 " 21	30 Moros Tuberk. 34,5 Altub. Höchst. dieselben Werte	Mechanisches Erythem bei b > a. Beim Aufträufeln des Tuberkulins deutliche vasomotorische Reaktion bei b, die in die Tuberkulinreaktion übergeht; Eintritt dieser nach 4 Std. Diagnose: Pleuritistuberkulose; Lungentuberkulose.
5	Meyer, Erna	33 mm	33 mm	nach 24 Std. 7 " 48 Std. 5 " 72 " 7 " 5	9 Persucht Tuberk. 10 Persucht Tuberk. verdünnt 1:5 10 9	Kein Unterschied im mech. Erythem. Beim Beküpfen mit Tuberkulin starke vasomotor. Reaktion bei b. Nach 3 Std. Abklingen der Reaktion; nach 8 Std. Eintritt der Tuberkulinreaktion. Bei dieser bei b stärkere Rötung als bei a. Bei Wiederholung des Versuches nach 10 Tagen wiederum starke vasomotor. Tuberkulinreaktion. Diagnose: Disseminierte Lungentuberkulose.
6	Lotz, Lina	31,5 mm Arm mit Vaseline behandelt	25,0 mm mit Lanolin-Schwefelsalbe behandelt.	nach 24 Std. 33 " 48 " 12 " 72 " 10	21,5 9 8	Hier wurde ein Arm mit Vaseline (nicht rein), einer mit Lanolinschwefelsalbe eingegeben. Entsprechend stärker mech.vasom. Reaktion stärkerer Pirquet-Diagno.: Bronchialdrüsentbc.
7	Appel, Karl	23,5 mm	25,5 mm Rötung qualit. stärker	nach 24 Std. 9,5	10,5 Tub. 1:5 Höchst	Deutliche vasomotorische Tuberkulinreaktion bei b nach Aufträufeln des Tuberkulins. Diagnose: Lungentuberkulose.

Tabelle II.

Nr.	Name	Größe des Erythems der traumatischen Cutanreaktion.		Größe des Erythems der Tuberkulinreaktion.		Bemerkungen
		a) normaler Arm	b) behandelter Arm	a) normaler Arm	b) behandelter Arm	
1	Bechtold, Friedrich	34,5 mm	35 mm Rötung stärker	Größenwerte a = b nach 24 Std. 45 " " 33 nach 48 Std. gleiche Werte; Rötung a > b nach 72 Std. 14,5 " " 22,5 " " 10,0	45 Alttuberkul. Höchst 25 Moros Tuberk. Rötung a > b 12,5 10,0	Schnellere Abblassung und schwächere Rötung der Pirquetschen Reaktion bei b. Diagnose: exsudative Diathese, Bronchialdrüsentbk.
2	Baumann, Georg	26,5 mm	30,0 mm Rötung qual. stärker	nach 24 Std. 45 " " 33 nach 48 Std. gleiche Werte; Rötung a > b nach 72 Std. 14,5 " " 22,5 " " 10,0	45 Alttuberkul. Höchst 25 Moros Tuberk. Rötung a > b 12,5 10,0	Schnellere Abblassung der mech. Rötung bei b, die jedoch qualit. stärker ist. Trotz stärkerer Rötung und Papel bei b nach 24 Std. dann auffallend schnellere Abblassung des Pirquet bei b. Diagnose: Skrofulose.
3	Ranziager, Anna	30,5 mm	36,5 mm Rötung qual. auch stärker	nach 24 Std. 22,5 " " 22 nach 48 Std. 30 " " 25 nach 72 Std. 20 " " 15 nach 24 Std. 15 (6,5) " " 20 (14) nach 48 Std. 14 (6,5) " " 20 (14) nach 72 Std. 12,5 (6) " " 20,0 (12,5)	25 Tuberk. Höchst 22 Moros Tuberk. 19 20. 19 15 12,5 (8) Alttuberk. H. 12,5 (9) Moros Tuberk. 16 (7) 15 (8) 14 (6,5) 12,5 (7)	Nach anfängl. stärkerem Erythem der Pirq. Reaktion nach 24 Std. bei b schnellerer Ablauf und Abblassung der Reaktion bei b. Diagnose: Bronchialdrüsentbk.
4	Möck, Willy	35,0 mm	45 mm Rötung hält länger an	nach 24 Std. 15 (6,5) " " 20 (14) nach 48 Std. 14 (6,5) " " 20 (14) nach 72 Std. 12,5 (6) " " 20,0 (12,5)	12,5 (8) Alttuberk. H. 12,5 (9) Moros Tuberk. 16 (7) 15 (8) 14 (6,5) 12,5 (7)	Trotz quantitativ und qualitativ stärkeren mech. Erythem bei b als bei a im wesentlichen bes. bei Moros Tuberk. geringerer Ausfall der Reaktion, die sich auch besonders im schnelleren Abblassen dieser äußert am beh. Arm. Diagnose: Skrofulose.

() bedeutet Papel

Erregbarkeit zu einer direkten oder indirekten Beeinflussung des neuromuskulären Vasomotorenapparates kommt. Die Erregbarkeit der Vasomotoren ist zum großen Teil abhängig von dem chemisch-physikalischen Zustande der Haut (*Müller*²), der, wie wir wohl annehmen dürfen, auch von der Schwefelsalbe beeinflusst werden kann. Es ist natürlich auch möglich, daß wir durch Beeinflussung zentraler, nervöser Organe die Vasomotorenerregbarkeit verändern können. Ich denke hier z. B. an die sensibilisierende Wirkung des Thyreoidins oder vielleicht des tuberkulösen Herdes selbst. Denn auch bei scheinbar unmittelbaren Reizerfolgen liegt oft ein reflektorischer Vorgang vor [*Müller*²].

Entsprechend dem großen Parallelismus zwischen Vasomotorenerregbarkeit und dem Ausfall der *Pirquetschen* Hautreaktion müssen bei erhöhter Vasomotorenerregbarkeit die im Tuberkulin wirkenden Stoffe (evtl. spezifische Abbauprodukte) eine erhöhte Wirkung entfalten, d. h. die *Pirquetsche* Reaktion wird verstärkt. Jedenfalls sind wir berechtigt, nach den Ergebnissen aus Tab. I der Erregbarkeit der Vasomotoren für den Ausfall der *Pirquetschen* Reaktion größte Bedeutung beizulegen.

Diese Befunde stehen im Einklang mit Untersuchungen von *Curschmann*¹³⁾ und seinen Schülern. Diese fanden mittels der v. *Groer-Hechtschen* Cutanimpfung, daß bei Menschen mit positiver *Pirquetscher* Reaktion der Ausfall bei den Leuten am stärksten war, die auch vasomotorisch auf Adrenalin und Morphin am besten reagierten.

Durch die Veränderung der vasomotorischen Erregbarkeit der Haut kann es aber auch wahrscheinlich beim Eintritt des Reizes zu einer Änderung der Intensität der Blutzirkulation kommen, die wiederum nicht ohne Einfluß auf den Ablauf des Entzündungsvorganges sein wird. Tritt, wie ich annehme, diese Verstärkung der Blutzirkulation in höherem Grade in den Vordergrund, so muß entsprechend stärkerem Abschwemmen der Tuberkulinreizstoffe eine Abschwächung der *Pirquetschen* Reaktion eintreten. Die Lymphzirkulation mag auch dabei von Bedeutung sein. Eine Abschwemmung ist ja möglich, da zu dem Zeitpunkt bereits das Tuberkulin vom Gewebe aufgenommen ist. Wäre der Reiz vielleicht, wie nach Anwendung von Senfpapier, ein mehr exogener, so könnte es trotz verstärkten Blutwechsels zu einer Verstärkung resp. längerer Dauer der Entzündung kommen.

Denn *Schlöpfer*³⁾ konnte zeigen, daß, wenn er auf eine durch Senfpapier hyperämisch gemachte Hautstelle nach einiger Zeit einen zweiten Hautreiz ebenfalls durch Senfpapier ausübte, dieser Reiz bzw. Entzündung länger bestehen blieb, als auf der anderen Seite.

Die Ergebnisse der Tab. II würden jedoch den Ergebnissen früherer Untersuchungen über den Einfluß der Hyperämie auf den Ablauf der *Pirquetschen* Reaktion entsprechen. *Schlöpfer* und später *Salmony*⁷⁾ stellten eine deutliche Abschwächung der Tuberkulinhautreaktion an durch Senfpapier hyperämisch gemachten Hautstellen fest und *Rolly*⁴⁾ fand dann, daß diese abschwächende Wirkung der Hyperämie nicht nur für die *Pirquetsche* Reaktion, sondern auch für die Toxinreaktion (d. h. also für die Entzündung) zutrifft. Es ist ganz verständlich, daß auch in der Nähe von Entzündungsherden, z. B. Abscessen, Erysipel, infolge der dort vorhandenen Hyperämie eine Abschwächung der *Pirquetschen* Reaktion

sich einstellt (oder lokale Lähmung der Vasomotoren durch Gifte?), im Vergleich zum Ausfall auf der gesunden Haut [*Hocke*⁶), *Aronade*⁵)]. Man darf natürlich sagen, daß es gerade bei diesen äußerlich leicht sichtbaren Formen der Hyperämie (bei Anwendung der Schwefelsalbe sieht man der Haut nichts an) zu einer Veränderung der Blutfüllung der Haut, was aber wichtiger ist, zu einer Erhöhung des Blutumlaufes kommt, durch den die Entzündungsstoffe des Tuberkulins auch hier schneller abgeschwemmt werden.

Kommt es dagegen zu einer Verlangsamung des Blutwechsels z. B. bei Stauung, so tritt eine Verstärkung der *Pirquetschen* Reaktion ein [*Aronade*⁵), *Salmony*⁷)].

In unseren Versuchen finden wir nun einmal deutliche Verstärkung, einmal auffallende Abschwächung der *Pirquetschen* Reaktion*) (Entzündung). Tritt die Erregbarkeit der Vasomotoren allein in den Vordergrund, so erzielen wir wohl eine Verstärkung, kommt es infolge dieser erhöhten Erregbarkeit zugleich zu einer merklichen Erhöhung des Blutumlaufes, so erzielen wir eine Abschwächung der *Pirquetschen* Hautreaktion.

Welcher Enderfolg jedesmal eintritt, hängt wohl z. T. von dem Schwellenwert der Wirkung der Schwefelsalbe, z. T. von der Konstitution des Organismus ab.

Aus meinen Untersuchungen lassen sich aber mit Wahrscheinlichkeit weitere Schlüsse ziehen, nämlich auf bestimmte Eigenschaften des Tuberkulins selbst.

*Pirquet*¹) hatte gefunden, daß auf der Höhe der traumatischen Cutanreaktion (bis nach etwa $\frac{1}{2}$ Stunde) sich kein Unterschied zwischen der traumatischen Reaktion und den gleichzeitig angestellten Impfungen mit Tuberkulin feststellen läßt.

Erhöht man jedoch die Erregbarkeit des neuromuskulären Vasomotorenapparates, wie z. B. hier durch Schwefelsalbe, so sieht man jedoch gelegentlich nach Aufträufeln des Tuberkulins auf die traumatische Bohrläsion eine, im Vergleich zum zur selben Zeit am gleichen Arm bei reiner traumatischer Reaktion auftretenden Erythem, viel stärkere, 10–20 mm betragende Rötung (vasomotorische Reaktion). Besonders fällt diese plötzlich auftretende Rötung auch auf im Vergleich zu der am normalen Arm angestellten Tuberkulinreaktion, die hier fast völlig vermißt wird.**)

Dem unveränderten Tuberkulin müssen darnach auch pharmakodynamische, oder sagen wir vorsichtiger, Hyperämie hervorrufende Eigenschaften zugeschrieben werden, die sich durch die Reaktion der Haut prüfen lassen. Das unveränderte Tuberkulin wirkt direkt, ohne daß erst sekundär reizende Abbauprodukte entstehen müssen, die durch Antigen-Antikörperreaktionen entstehen.

Daß eine pharmakologische Prüfung eines Stoffes durch Aufträufeln auf eine rein traumatische Cutanreaktion möglich ist, haben uns *v. Groer-Hecht*⁸) gezeigt.

*) In den Tabellen sind aus Rummangel nicht alle Versuche aufgeführt. Aber nur einzelne fallen aus dem beschriebenen Rahmen heraus. Bei der Doppelphasigkeit der Erscheinung ist das natürlich und zum Teil wohl auch durch die Art des Versuches bedingt.

**) Bemerkenswerterweise handelt es sich bei diesen Fällen um „progrediente“ Lungentuberkulose.

Allerdings in umgekehrtem Gedankengang benutzten sie Morphin und Adrenalin nach Anlegen einer traumatischen Cutanreaktion analog ihrer Gefäßwirkung als eine Methode, um die Reaktionsfähigkeit der Haut z. B. bei gewissen Konstitutionstypen zu klassifizieren.

Hier in unseren Versuchen zeigte sich das Tuberkulin nur dann hyperämieerregend resp. vasomotorisch wirksam, wenn die Erregbarkeit der Vasomotoren des Testobjektes einen gewissen Grad erreicht hatte. (Einfluß des Krankheitszustandes? s. S. 43 Anmerk.)

Außerdem mögen evtl. infolge der Wirkung der Schwefelsalbe bessere Resorptionsbedingungen eine noch größere Rolle spielen und die Tuberkulinwirkung dadurch schneller sichtbar machen¹¹⁾.

Groll⁹⁾ fand an der isolierten Froschhaut eine nach Aufträufeln von Tuberkulin auftretende Hyperämie und bezeichnet dann diese Hyperämie auf Grund pharmakologischer Kriterien als neuroparalytisch, d. h. als eine auf Lähmung der Vasokonstriktoren beruhende Erweiterung der Capillaren.

Wenn auch diese Beobachtung wohl richtig ist, und wenn es überhaupt möglich ist, die beiden Arten der Hyperämie zu unterscheiden, so braucht sie doch nicht ohne weiteres für die durch Tuberkulin eintretende Hyperämie beim Menschen, sei es nun für die von mir beobachtete initiale oder die spätere, absolute Gültigkeit haben. Besteht nun, was wohl nicht ausgeschlossen ist, die mechanische Erregbarkeit der Haut auf Dilatatorenerregung¹²⁾, so wäre es doch wahrscheinlich, daß entsprechend dem weitgehenden Parallelismus zwischen Dermographismus (mechanischer Erregbarkeit) und dem Ausfall der *Pirquetschen* Reaktion die Tuberkulinhyperämie dilatatorischer Natur wäre. Dafür spricht auch folgende zufällige Beobachtung.

Bei einem Kind, dessen *Pirquetsche* Reaktion nach 24 Stunden sich zunächst nur in einer anämischen Papel äußerte, trat beim Verbringen in ein wärmeres Zimmer eine fast plötzliche eintretende starke ausgedehnte Rötung der Reaktionsstelle auf. Da nun die Wärmehyperämie auf Dilatatorenerregung beruht²⁾, so darf man aus folgendem Grunde dieselbe auch bei der Tuberkulinwirkung annehmen.

Entweder verhinderte die Kälte durch Constrictorenerregung eine sich äußernde Wirkung des Tuberkulins resp. der tuberkulösen Entzündung, oder der Wärmereiz führte zu einer dilatatorischen Hyperämie an der Reaktionsstelle, die deshalb dort leichter als am übrigen Körper auftrat und sichtbar wurde, weil sich die Wärmewirkung zur Tuberkulinwirkung addierte (erhöhte Empfänglichkeit des Testobjektes).

Als einer Einzelbeobachtung kommt dem Fall allerdings nur eine beschränkte Bedeutung bei.

Durch diese Versuche wird die „Sensibilisierung“ der *Pirquetschen* Hautreaktion durch Schwefelsalbe als eine Folge der Erhöhung einer unspezifischen Reaktionsfähigkeit, gemessen an dem Grad der mechanischen Vasomotorenerregbarkeit, erklärt. Sie zeigen weiterhin folgerichtig die Abhängigkeit der *Pirquetschen* Reaktion selbst von der unspezifischen Reaktionsfähigkeit des Hautorgans.

Das ist ja an und für sich selbstverständlich. Es fragt sich nur, wie groß die

Rolle ist, die die vasomotorische Erregbarkeit für den Ausfall der *Pirquetschen* Reaktion im Vergleich zu den beiden andern Faktoren, der Wirksamkeit der Tuberkuline und der „immunbiologischen“ Komponente (dem spez. Reizzustand) spielt. Auf die Bedeutung des ersten Faktors habe ich kürzlich ganz allgemein hingewiesen^{14a}).*)

Für das Verständnis der *Pirquetschen* Reaktion ist das Verhalten der Vasomotoren also als bestimmender Teilfaktor von großer Bedeutung, erklärt indes das Grundwesen der Reaktion nicht.

Anders verhält es sich mit der Beobachtung der direkten Tuberkulinwirkung. Sie dürfte für eine evtl. prinzipielle Klärung des Wesens der Tuberkulinreaktion heranzuziehen sein.

Daß dieses Phänomen in nur einigen Fällen beobachtet wurde, darf uns bei einer so schwankenden Untersuchungsart, wie die *Pirquetsche* Reaktion es ist, bei der verschiedene, ganz unüberschbare Zustandsänderungen der Haut bei wiederum verschiedenartigster Konstitution nach allen möglichen Richtungen hin andere Ausschläge geben können, nicht wundernehmen.

Wichtiger ist die Entscheidung, ob dieses primäre Erythem mit der späteren Entzündungsreaktion identisch ist oder mit ihr verwandt ist. Sicher ist zunächst nur, daß das Auftreten der beobachteten primären Tuberkulinhyperämie nicht auf einer Hyperämie (Erythem oder Aula) infolge traumatischer Reaktion beruht. (Beweis durch Vergleich.)

Nach *Pirquet*¹⁾ ist der Ausfall der traumatischen Reaktion so stark, daß sie selbst nach 24 Stunden bei nur schwach positivem Ausfall der Impfung von dieser kaum zu unterscheiden ist. Es folgt also gelegentlich ein Übergang von traumatischer in die eigentliche Tuberkulinreaktion.

Deshalb ist es natürlich schwer, aus dem besonders in Fall 4, Tab. I beobachteten Übergang der primären Hyperämie in die spätere Entzündungsreaktion einen Beweis für die Identität beider zu sehen; allerdings könnte dafür weiterhin noch der Umstand sprechen, daß ja am behandelten Arm der Eintritt der Tuberkulinreaktion gelegentlich schneller erfolgt als am anderen Arm. Für die „Identität“ beider Reaktionsphasen ist aber schließlich ein unmittelbarer Übergang beider durchaus nicht erforderlich. Die vasomotorische Reaktion darf zunächst also wohl mehr oder weniger abklingen, um dann früher oder später in die Entzündungsreaktion überzugehen. Denn jedenfalls ist die vasomotorische Tuberkulinreaktion von der traumatischen Reaktion begleitet, womöglich beeinflusst. Daß mit Abklingen des mechanischen Reizes die Tuberkulinreaktion weniger sichtbar wird, ist wohl denkbar (Empfänglichkeitsverminderung des Testobjektes). Sicher ist der Vorgang bei der Tuberkulinreaktion nicht einheitlich; ioweit sekundäre Reaktionen, womöglich durch die Läsion der Epidermis beein-

*) Nachtr. b. d. Korr.: Müller (Klin. Wochenschr. 1922 Nr. 21) vermißt in diesem Aufsatz die Betonung des konstitutionellen Momentes als unspezifischen Hautfaktor bei der *Pirquetschen* Reaktion. Ein Teil dieses konstitutionellen Momentes ist aber, wie ja auch M. selbst schreibt, das vasomotorische Verhalten der Haut, das natürlich nicht allein von der Tuberkuloseinfektion beeinflusst wird (z. B. bei Infektionskrankheiten, Basedow, allen möglichen Hautzuständen). Auch ist mir die von ihm vermißte Arbeit von Hecht nicht unbekannt (s. diese Ausführungen).

flußt, eine Rolle spielen, ist natürlich unübersehbar. *An einer primären Tuberkulinwirkung vasomotorischer Art besteht aber kein Zweifel.* Wäre auch diese eine komplizierte, immunbiologische“ Reaktion, so müßte wohl doch erst wenigstens eine kurze Zeit verstreichen, ehe sie zustande käme. Das wurde jedoch nicht beobachtet*).

Das führt uns unmittelbar zu Betrachtungen über das Wesen der Tuberkulinreaktion, weil auch *Seller*¹¹⁾ neuerdings auf Grund eingehender experimenteller Untersuchungen hatte feststellen können, daß wahrscheinlich keine Bindung von Tuberkulin im tuberkulösen Körper unter Bildung eines sekundären Reizkörpers erfolgt; deshalb hatte er die Annahme einer primären Tuberkulinreizwirkung gefordert. Unter Berücksichtigung der Spezifität der Tuberkulinreaktion ist dann aber auch die Annahme einer spezifischen Zustandsänderung des Körpers (ich habe diese als spezifischen Reizzustand bezeichnet) erforderlich.

*Seller*¹⁶⁾ sieht sie allgemein in einer Erhöhung der Entzündungsbereitschaft der Haut, vielleicht chemisch-physikalischer Natur, welche nun zwar nicht allein auf Tuberkulin, sondern auch auf Pepton, weniger auf Bakterientoxin mit Entzündung reagiert, im Gegensatz zur gesunden Haut**).

Das wäre dann schon eine gewisse Einschränkung des spezifischen Charakters der Tuberkulinreaktion.

Wenn ich das Verhalten des tuberkulösen Organismus auf Tuberkulinzufuhr mit dem des Basedowkranken auf Joddarreichung verglich^{14a)}, so liegt das Vergleichbare einmal in der Gemeinsamkeit der Spezifität des zugeführten Stoffes, andererseits in der dadurch bewirkten spezifischen Summation eines Reizes.

Kurz gesagt, möchte ich die Tuberkulinwirkung teilweise als Summationsreiz auffassen***).

Der tuberkulöse Organismus steht ständig unter der Einwirkung eines Reizes, der natürlich vom tuberkulösen Herd ausgeht; dabei soll angenommen werden, daß dieser Reiz kontinuierlich (ich habe dies als Reizkontinuum bezeichnet) einwirken muß.

Füge ich nun einen „artgleichen“ Reiz z. B. Tuberkulin bei der *Pirquetschen* Reaktion hinzu, so kommt es durch die Summation des inneren und äußeren Reizes zum positiven Ausfall der Reaktion.

Das spezifische besteht darnach zunächst in der Möglichkeit des Zustandekommens eines genügenden Reizes überhaupt, dem Reiz des Tuberkulins und dem die Sensibilisierung des Organismus hervorrufenden inneren Reizkontinuum. Das Unspezifische ist dann die allgemeine Reaktionsfähigkeit der Körperelemente, die Empfindlichkeit des Testobjektes, an dem der Reiz erst sichtbar wird.

Ich möchte zur weiteren Veranschaulichung dieser Vorstellung einen zweiten Vergleich anführen aus dem Gebiet der Wirkung der Röntgenstrahlen.

Das Verhalten der Haut zweier Menschen von gleicher Haut- und Körperkonstitution gegenüber Röntgenstrahlen soll zur Betrachtung herangezogen werden. Einer von ihnen soll lokal mit einer Dosis bestrahlt werden, die unter der

*) Andererseits spricht ein längerer Zeitraum bis zum Eintritt der Tuberkulinreaktion nicht für eine komplizierte immunbiologische Reaktion [*Moros* Versuch mit einer unspezifischen Reizsalbe¹⁹⁾].

**) Ähnliches fand *Moro* mit Atoxylinjektionen¹⁷⁾.

***)) *Petruschky* bezeichnet dies als Giftüberlastung¹²⁾.

H. E. D. liegen mag, ihr aber nahe kommt. Dieses Menschen Haut ist nun, obwohl man der bestrahlten Hautstelle nichts ansieht, für eine gewisse, vielleicht sogar für längere Zeit gegenüber einer zweiten Bestrahlung sensibler gemacht. Bestrahlen wir nach bestimmter Zeit jetzt beide mit einer zweiten ähnlichen Dosis, so tritt bei dem ersten bei richtig gewählter Dosis ein Hauterythem auf, beim zweiten nicht.

Die zweite Bestrahlung ist gleichsam ein diagnostisches Hilfsmittel (s. Tuberkulinhautreaktion), um festzustellen, welche Haut vorher unter der Einwirkung der Strahlen gestanden hat. Wenn wir davon absehen, daß der Vergleich nach mancher Seite hin hinkt, so würde die erste Bestrahlung dem spezifischen inneren Reizzustande, die zweite aber dem Tuberkulin entsprechen. Daß den Röntgenstrahlen eine spezifische Komponente innewohnt, dürfen wir wohl als selbstverständlich annehmen. Spezifisch ist das Röntgenulcus, also auch seine Vorstufen.

Nebenbei veranschaulicht dieser Vergleich, wie schließlich die Begriffe spezifisch und unspezifisch nebeneinander gehen und überhaupt nicht zu trennen sind, ja sich sogar gegenseitig beeinflussen. Im Hinblick auf das Verständnis der *Pirquetschen* Reaktion ist das besonders hervorzuheben.

Bleiben wir aber zunächst beim Röntgenerythem stehen. Die Brauchbarkeit des Vergleiches mit der Tuberkulinreaktion erforderte als Bedingung die Begrenzung der Reizgröße der Strahlendosis. Gehen wir mit der Strahlendosis hinauf, so können wir gleich durch die erste Bestrahlung das Hauterythem herbeiführen, oder bei Steigerung der unspezifischen Reaktionsfähigkeit schon bei geringerer Dosis (z. B. bei *Basedow*). Außerdem kann bei einmaliger Bestrahlung die Haut nicht nur für Röntgenstrahlen, sondern auch wahrscheinlich für andere, z. B. Sonnen- und Bestrahlungen mit Quarzlicht gesteigert sein und umgekehrt; letztere werden jedoch nie das Röntgenulcus hervorrufen können. Also immer bleibt auch da ein spezifischer Rest, der Enderfolg, wie z. B. die Stomatitis mercurialis bei sich summierender Quecksilbervergiftung. Wir können also entweder durch primär erhöhte Reizdosis oder gesteigerte Empfänglichkeit die vorhergehende Sensibilisierungsdosis überflüssig machen, um ein Erythem zu erzeugen, d. h. hier im Vergleich spezifisches durch unspezifisches ersetzen.

Kehren wir jetzt zur Tuberkulinwirkung zurück und sehen nach, wie weit durch die Tuberkuloseinfektion nicht nur die Empfindlichkeit für Tuberkulin, sondern allgemein die Empfindlichkeit für andere Reize, d. h. hier unspezifische Reize, gesteigert werden kann.

Erinnern wir uns, wie oft gerade die initiale Tuberkulose die Stigmata einer vegetativen Neurose aufweist²²⁾. Das findet natürlich auch in der Erregbarkeit der vegetativen Organe der Haut seinen Ausdruck. Ja, manche Form klinischer badesowoider Erkrankungen haben ihren Grund in der Tuberkuloseinfektion²³⁾, (das steht aber mit der Tatsache, daß beim *Basedow* Tuberkulose selten ist, nicht im Widerspruch). Auf die Beziehungen des vegetativen Nervensystem zur Hyper- oder Dysthyreose näher einzugehen, erübrigt sich.

Das Verhalten des Dermographismus bei der Lungentuberkulose scheint sogar nach *Ichok*²⁴⁾ gewisse klinische Bedeutung zu haben, wenngleich es sich

bei den von ihm beschriebenen Zuständen der Haut wohl mehr um Beeinflussungen infolge der Nähe des Krankheitsherdes handelt.

Eine gesteigerte Reaktionsfähigkeit der Haut bei Tuberkulose dürfen wir mit Recht auch aus der Tuberkulinreaktion selbst schließen, nämlich aus der Steigerung der allergischen Phase der Haut bei Ausbreitung der Tuberkulose. Für diese Steigerung der allergischen Phase ist aber ein wesentlicher Faktor die Erhöhung der vasomotorischen Erregbarkeit der Haut, was ja aus *Curschmanns* und meinen Untersuchungen gefolgert werden darf.

Also kurz gesagt: es führt die Tuberkulose zur Steigerung des unspezifischen Reizzustandes des Körpers.

Ich habe darauf hingewiesen, wie wichtig es für das Verständnis der Tuberkulinreaktion ist, durch lange Versuchsreihen z. B. von Toxinreaktionen, zu prüfen, wie weit sich da der tuberkulosefreie vom infizierten Körper unterscheidet. Der Umstand, daß nun *Seller*¹⁶⁾, wie erwähnt, fand, daß Pepton bei tuberkulösen, nicht aber bei tuberkulosefreien Menschen bei intracutaner Anwendung zur Entzündungsreaktion führte, die Bakterientoxinreaktion dagegen bei dem Tuberkulösen gegenüber dem Gesunden nur stärkere Ausschläge zeigte, mag vielleicht auf die Erhöhung des unspezifischen Reizzustandes zurückzuführen sein. Es berührt zunächst den spezifischen Charakter der Reaktion nicht.

Denn wie wir bei dem Vergleich mit der Röntgenstrahlenwirkung forderten, daß nur durch die Bedingung einer bestimmten Reizgröße der spezifische Charakter eines Reizes klar würde, so bedarf es zum Beweis der Spezifität der Tuberkulinreaktion auch einer bestimmten Reizgröße. Es wird nämlich für die Spezifität ins Feld geführt, daß eben auch bei großen Verdünnungen das Tuberkulin seine allergischen Wirkungen noch zeigen kann im Gegensatz zum Pepton (s. auch die Partigene *Muchs*). Außerdem unterliegt, wie sich aus der Literatur leicht nachweisen läßt, der spez. Charakter der Reaktion keinem Zweifel.

Wie verhält es sich aber nun umgekehrt? Können wir durch Steigerung der Wirksamkeit der Tuberkuline oder bei gesteigerter Empfänglichkeit des Hautorgans bei tuberkulosefreiem Körper allergische Reaktion hervorrufen?*)

In der Tat fehlt es nicht an Hinweisen. Fanden doch *Engel* und *Bauer*²⁵⁾ (5 Fälle), *Pirquet*²⁶⁾ (1 Fall von Lymphatismus), *Nothmann*²⁷⁾ allergische Reaktionen bei tuberkulosefreien Säuglingen. *Nothmann* bezeichnet dieses als aspezifische Allergie**).

Für die Zweckmäßigkeit der diagnostischen Tuberkuline hätte evtl. die Frage auch große Bedeutung.

Möglicherweise beruhen diese Reaktionen auf „unspezifischen“ Reizwirkungen des Tuberkulins, deren Bestehen z. B. bei *Moros* Tuberkulin *Diehl*²⁸⁾ vermutet. Wieweit aber die Bezeichnung unspezifisch überhaupt berechtigt ist, ist fraglich. Diese „unspezifischen Reaktionen“ scheinen sich durch ihre größere Flüchtigkeit von den spezifischen zu unterscheiden. Das ist ja erklärlich, weil sie ja auch in einer Haut ablaufen, die vorher nicht unter einem spezifischen Reiz gestanden hat. Also das unspezifische liegt hier im Organismus. Das Tuberkulin aber ist und bleibt spezifisch in seinen Eigenschaften.

*) Nachtr. während der Korr.: Solche Fälle beschreibt neuerdings auch *Müller*.

***) Siehe *Moro*¹⁸⁾ und *Nothmann*²⁷⁾.

In Beziehung zur Tuberkulinreaktion wird der Begriff des Spezifischen zu einem quantitativen Reizgrößenbegriff, insofern modifiziert und sich vom Unspezifischen unterscheidend, als diese Reizgröße an einem vorbereiteten Organismus zustande kommt (s. akute und akut-chronische Vergiftung).

Im allgemeinen führt aber die Steigerung der unspezifischen Reaktionsfähigkeit beim Gesunden nicht zur allergischen Reaktion. Das mag z. T. in einer zufälligen quantitativen Abgestimmtheit des Tuberkulins, die sich zwischen großen Grenzen bewegt, beruhen, sodaß für die Klinik die Zuverlässigkeit der Reaktion nicht beeinträchtigt ist.

Aus all dem ergibt sich, wie eng verknüpft der spezifische Begriff mit dem unspezifischen verflochten ist. Der spezifische Reiz führt zur Steigerung der unspezifischen Reaktionsfähigkeit, während die Möglichkeit der Umkehrung für viele Reize sicher ist und auch für die Tuberkulinreaktion theoretisch nicht völlig ausgeschlossen werden kann.

Zum Schluß möchte ich auf die Möglichkeit hinweisen, auf diese Erwägungen hin die bekannte sehr eindrucksvolle Erscheinung des Aufflammens alter Tuberkulinhautreaktionen von dem bisher entwickelten Gesichtspunkte zu betrachten.

Man nahm vom „immunbiologischen“ Standpunkt an, daß durch die erste lokale Tuberkulinreaktion eine lokale Überproduktion von Antikörpern auf den ersten „Antigen“reiz hin stattgefunden habe. Diese seien es dann, die bei erneuter Tuberkulinzufuhr das Tuberkulin binden und durch sekundäre Bildung eines Reizkörpers die alte Stelle zur erneuten Entzündungsreaktion bringen würden. Das Tuberkulin gelangt darnach trotz stärkster Verteilung in wirksamer Menge zur alten Reaktionsstelle.

Was geht in der Reaktionsstelle aber bei der ersten Reaktion vor? Es wurde durch die Entzündungsreaktion die unspezifische Reaktionsbereitschaft erhöht, d. h. sie ist auf unspezifische Reize, so z. B. mechanischer Natur, empfänglicher als die andere Haut, sie flammt also beim Darüberstreichen mit der Hand auf.

Parallel dazu ist aber auch der vorher schon bestehende spezifische Reizzustand verstärkt.

Hat das Tuberkulin, wie ich aus meinen Versuchen, die analoge Verhältnisse boten, schloß, primär vasomotorisch wirkende Eigenschaften, so könnten wir jetzt das Aufflammen der *Pirquetschen* Reaktion als direkte Tuberkulinwirkung vasomotorischer Natur an einem in seiner Empfänglichkeit gesteigerten Testobjekte bezeichnen.

Eine andere Erklärung steht aber noch zur Wahl, ohne sich jedoch von der vorhergehenden prinzipiell zu unterscheiden. Diese liegt in der Möglichkeit, daß das Aufflammen auf einer Zustandsänderung des ganzen Organismus beruht. Diese geht dann von der durch die zweite Tuberkulinzufuhr hervorgerufenen erneuten Herdreaktion aus, also von einer neueren Belebung des inneren Reizes. Der damit verbundene Reiz auf das vegetative Nervensystem zeigt sich dann an der alten Reaktionsstelle infolge der erhöhten Ansprechbarkeit des Erfolgsorgans in Form einer vasomotorischen Reaktion.

Damit wird dann auch das Aufflammen nach Injektionen unspezifischer Proteinkörper, wie es *Rolly*²⁰⁾ fand, erklärt, ohne aber der Spezifität dieser Er-

scheinungen, wie *Rolly* meint, Abbruch zu tun; denn die Möglichkeit einer leichten tuberkulösen Herdreaktion ist auch hier vorhanden.

Denken wir schließlich daran, daß gelegentlich die *Pirquetsche* Reaktion in Form einer rein vasomotorischen Reaktion auftritt (ich habe solche Fälle beobachtet), und bringen wir damit in Verbindung die kurz gestreiften Beziehungen der Tuberkulose zum vegetativen Nervensystem, so erscheint eine präzisere Definition der Tuberkulinhautreaktion nach einer bestimmten Richtung hin möglich.

Damit kommen wir auf die theoretischen Erwägungen und die Definition der Tuberkulinwirkung zurück, die bereits *Moro*¹⁹⁾ 1908 in seiner Arbeit „Tuberkulinreaktion und Nervensystem“ auf Grund von Untersuchungen mit seiner percutanen Tuberkulinreaktion ausgesprochen hat*).

Er sagt dort wörtlich: „Der Charakter der Reaktion . . . läßt uns die *percutane Tuberkulinreaktion* im wesentlichen als ein Vasomotorenphänomen erkennen, das durch eine starke Erregung vasodilatatorischer Bahnen zustande kommt. Ich fasse die Reaktion als angioneurotische Entzündung . . . auf.“ Und weiter: „Es besteht bei tuberkuloseinfizierten Individuen eine spezifische (der Tuberkulose eigentümliche) Reizbarkeit des Nervensystems gegenüber dem Tuberkulin, sozusagen eine spez. nervöse Allergie (veränderte Reaktionsfähigkeit).“

Wenn ich mich mit meinen Erwägungen der Vorstellung *Moros* angeschlossen habe, so möchte ich auch andererseits betonen, daß, wie das Tuberkulin, so auch die Tuberkulinreaktion ein „überaus komplexes Phänomen“ ist und bleibt. (*Wolff-Eisner*).

Literaturverzeichnis.

- 1) *v. Pirquet*, Zeitschr. f. ges. exper. Med. 4, 181. 1916. — 2) *Müller*, Das vegetative Nervensystem 1920 (Springer). — 3) *Schläpfer*, Brauers Beitr. 9, H. 2. — 4) *Rolly*, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 24. — 5) *Aronade und Falk*, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 50. — 6) *Hocke*, Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 41. — 7) *Salmony*, Arch. f. Kinderheilk. 69, H. 6. — 8) *v. Groer-Hecht*, Wien. klin. Wochenschr. 1920, S. 392. — 9) *Groll*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 28. — 10) *Pirquet*, Kraus-Lavaditi Handb. d. Immunitätsforsch. 1. Erg.-Bd., S. 191. — 11) *Schulz, Hugo*, Vorlesungen über unorgan. Arzneimittel 1907. — 12) *Polonsky*, Das vasomotorische Nachröten und seine diagnostische Bedeutung bei organ. und funkt. Neurosen. Inaug.-Diss. Berlin 1911. — 13) *Curschmann*, Med. Klin. 1921, Nr. 22. — 14) *Röckemann*, Monatsschr. f. Kinderheilk. 1922, 23, H. 2. — 14a) *Röckemann*, Brauers Beitr. 49, Heft 3. — 15) *Selter*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therapie 32, H. 3 u. 4. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 11. — 16) *Selter*, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. 95, H. 2. Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 2. — 17) *Moro und Stheemann*, Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 28. — 18) *Moro*, Brauers Beitr. 12. — 19) *Moro*, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 39, S. 9. — 20) *Rolly*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 27. — 21) *Petruschky*, Tuberkulosis 1908. — 22) *Jessen*, Lungenschwindsucht und Nervensystem. Jena 1905. — 23) *Hufnagel*, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 46. — 24) *Ichok*, Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1918, Nr. 36. — 25) *Engel und Bauer*, Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 37. — 26) *v. Pirquet*, Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 38. — 27) *Nothmann*, Arch. f. Kinderheilk. 53. — 28) *Diehl*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 43.

*) In der Sitzung des naturhistorisch-mediz. Vereins Heidelberg von 6. XII. 1921 (Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 9) machte *Moro* auf seine vor Jahren aufgestellten Tuberkulintheorie aufmerksam, die mir ebenso, wie anscheinend auch *Selter* leider entgangen ist. Auch *Petruschky* hatte ähnliche Gedanken geäußert und dem Nervensystem die Hauptrolle bei der Tuberkulinreaktion zugeschrieben. (Tuberkulosis 1908, S. 167.)