

(Aus dem Staatl. Forschungsinstitut für Mutterschaft- und Säuglingsschutz in
Moskau. — Direktor: Prof. G. N. Speranski.)

Zur Morphologie und zum Mechanismus der cutanen Tuberkulinreaktion (von Pirquet).

Von

Priv.-Doz. N. M. Nikolajew.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. November 1926.)

Die von Pirquet im Jahre 1903 veröffentlichte Annahme, daß der durch Tuberkulose infizierte Organismus eine Allergie dem tuberkulösen Gift gegenüber besitzt, wurde von ihm praktisch an der cutanen diagnostischen Probe angewandt.

Die diagnostische Bedeutung der Pirquetschen Reaktion hat ihren Grund in der Spezifität des angewandten Antigens; jedoch gelang es einigen Untersuchern Hautpapeln bei tuberkulösen Kranken mit anderen Reagentien hervorzurufen. So hat *Sée* über das positive Ergebnis der Wirkung des Nucleins berichtet, *Freymuth* und *Schröder* über gleiches bei Anwendung von Eserin, Physostigmin und Pilocarpin.

Andererseits erhielten *Babes*, *Kaposi* und *Schwarz* positive Ergebnisse der Tuberkulinreaktion bei Lepra- und Aktinomykosekranken. In letzterer Zeit betont *Sorgo*, daß es richtig wäre, das Tuberkulin aus der Zahl der Immunstoffe auszustreichen, weil dessen Wirkung auf den Tbc.-Organismus einer solchen eines jeden Proteins gleich sei.

Die heutigen Beobachtungen widerlegen die bis jetzt vorhanden gewesene Lehre von der negativen Anergie, d. h. von dem Ausbleiben der Pirquetschen Reaktion im Verlaufe von schweren, zum Tode verlaufenden Zuständen der Kranken. So erhielten *Debré* und *Laplan* eine positive Reaktion bei an Tuberkulose sterbenden Kindern, die in genügendem Maße fettreich waren und unter Hyperthermie starben; bei mageren Kindern dagegen beobachteten sie kurz vor dem Tode negative Reaktion und Hypothermie.

Wir hatten bei Säuglingen kurz vor dem Tode durch Tuberkulose 60% positiver Reaktionen, von denen $\frac{1}{3}$ auf Kinder mit schlechtem Ernährungszustande fiel.

Orlowa weist auf den unbeständigen Charakter der Tuberkulinreaktionen hin, und *Model* und *Sidelnikowa* geben einen größeren

Prozentsatz von positiven Reaktionen bei akuten Formen der Tuberkulose an, während chronische Formen oft negative Reaktionen aufweisen.

Endlich bringen *Tojoda* und *Jo* die Erscheinung der Allergie in Abhängigkeit von dem Typus des Tbc.-Bacillus. Wenn man ein Meer-schweinchen mit dem von seiner Artgenossen ausgeschiedenen Stamme reinfiziert, so beobachtet man keine Allergie — die Tbc.-Bacillen können, nach der Meinung dieser Forscher, eine Immunität gegen den Organismus des Tieres erwerben.

Zeugen die obenangeführten Angaben nicht etwa davon, daß der Mechanismus der Tuberkulinreaktionen uns noch unbekannt ist und daß außer der An- oder Abwesenheit der Tbc.-Infektion noch andere Bedingungen notwendig sind, die das Endergebnis der Reaktion bestimmen können? Dies wird auch wirklich durch das Vorhandensein der vielen Theorien, die zur Erklärung der Art der Tuberkulinwirkung vorgeschlagen waren, bestätigt. Ich kann nicht sämtliche Theorien eingehend untersuchen und werde nur auf ihre allgemeine Richtung hinweisen. Die meisten Versuche den Mechanismus der Tuberkulinreaktion zu begreifen, gingen von der Annahme aus, daß der Tbc.-Organismus die Fähigkeit besitzt, das Tuberkulin unter Befreiung dessen giftiger Anteile abzubauen.

So gibt es eine anaphylatoxische Theorie von *Friedberger*, eine lytische Theorie von *Wolf-Eisner*, *Bordet* und *Nicollé*.

Die angenommenen Produkte des Tuberkulinabbaues entstehen nach diesen Verfassern, dank einer gewissen Allergie des durch Tuberkulose infizierten Organismus.

Selter führt einen anderen Gesichtspunkt in seiner Theorie der Tuberkulinwirkung durch. Er ist der Meinung, daß im Tbc.-Organismus solche Veränderungen vorgehen, die ihn empfindlicher gegen entzündliche Vorgänge und allerlei exogene Einflüsse machen. Solch eine Überempfindlichkeit äußert sich beim Tbc.-Organismus besonders in bezug auf das Tuberkulin. *Selter* und seine Nachfolger unterscheiden sehr streng die Anaphylaxie bei Anwendung der Tbc.-Eiweißprodukte von der Überempfindlichkeit dem Tuberkulin gegenüber und beweisen die Unähnlichkeit der Tuberkulinreaktionen mit anaphylaktischen Erscheinungen. Die Ansicht *Moros*, daß die an Tbc.-kranken Menschen eine erhöhte Erregbarkeit der Gefäßerweiterer haben und daß daraus ihre starke Reaktion auf die entzündlichen Reize folgt, steht der *Selter*-schen Theorie sehr nahe. *Klinkert* hält die Pirquetsche Reaktion für eine angioneurotische Entzündung. *Bessau* nimmt an, daß die Ursache der cutanen Reaktion auf Tuberkulin darin besteht, daß die Hautzellen des Tbc.-Organismus fähig seien, nach dem Einfluß des Tuberkulins spezifische Bestandteile zu bilden, die er „Tuberkulocyten“ benannte und den epithelioiden Zellen des Tuberkels gleichstellte.

Morphologische Untersuchungen der Pirquetschen Reaktion hatten folgende Ergebnisse:

Pfandler hat bei positivem Ausfalle der Reaktion histologische Veränderungen der Haut im Gebiete der Papel gefunden und dieselbe als einen infiltrativen Prozeß beschrieben. Die Zellansammlung lokalisierte sich um die Capillaren, Haarfollikel und um die Schweißdrüsen und bestand hauptsächlich aus einkernigen Zellen. Andere Untersucher, wie *Pick* und *Daels*, *Zieler*, die Tbc.-Bacillenemulsion anwandten, beobachteten in der Haut eine Entwicklung von mit epithelioiden Zellen umgebenen Riesenzellen.

Bandler und *Kreibich* leugnen die Ähnlichkeit dieser Riesenzellen mit den echten Langhans'schen Riesenzellen.

Die verhältnismäßig kleine Zahl der Untersuchungen, die der Frage über die Morphologie der cutanen Tuberkulinreaktion gewidmet wurden, konnte keine genügende Unterstützung für das Verständnis des Mechanismus dieser Reaktion geben; daher schien es mir lehrreich, eine solche Untersuchung zu wiederholen, desto mehr, da die neuen Angaben der Pathologie im Gebiete der Entzündung veranlassen könnten, diesen Untersuchungen eine andere Deutung zu geben.

Zuerst habe ich mir folgende Frage gestellt: Ist das Kochsche Alt-Tuberkulin ein echtes Filtrat, oder enthält es sämtliche Bestandteile der Tbc.-Bacillen. Mikroskopische Untersuchungen eines Tropfens des Tuberkulins bei Dunkelfeldbeleuchtung enthüllte die Anwesenheit kleiner stabförmiger Teilchen, die meistens nur ultramikroskopisch sichtbar waren. Nach halbstündigem Zentrifugieren von Alt-Tuberkulin bekam ich einen fast unsichtbaren Niederschlag, in dem säurefeste, den Tbc.-Bacillen ähnliche Stäbchen und einzelne säurefeste unförmige Teilchen gefunden wurden. Ich mußte also der Meinung von *Wolf-Eisner*, daß jedes sogar dialysierte Tuberkulin Reste der Tbc.-Bacillen enthält, zustimmen.

Weitere Versuche wurden eingeleitet, um die Frage zu entscheiden, ob man das Tuberkulin als entzündungserregendes Mittel ansehen könne.

Zu diesem Zweck habe ich die Pirquetsche Reaktion an gesunden Meerschweinchen mit konzentriertem Alt-Tuberkulin angestellt, die entsprechenden Hautstückchen ausgeschnitten und histologisch untersucht. Dabei bekam ich keine makroskopisch sichtbare Papeln; das mikroskopische Bild war folgendes.

24 Stunden nach der Reaktion. Epidermis stellenweise nekrotisiert; zwischen Epidermis und Corium eine kompakte Schicht von segmentierten Leukocyten; Ödem des Coriums; Gefäße des Coriums erweitert, mit Blut gefüllt; hin und wieder Randstellung und Austritt der Leukocyten. Rings um die Gefäße und Lymphspalten ziemlich bedeutende Ansammlung, hauptsächlich segmentierter Leukocyten; außerdem auch Wucherung örtlicher Gewebszellen-Endothelien und Histiocyten. Der Unterschied in der Reaktion bei einzelnen Meerschweinchen besteht nur in ihrer Stärke, aber Exsudation und Wucherung in das Corium kann man in allen Fällen beobachten (Abb. 1).

Nach 48 Stunden. Nekrotische Epidermisschicht abgefallen; exsudativ-proliferativer Prozeß in der Haut verstärkt sich bei dem einen Meerschweinchen und vermindert sich scheinbar bei dem anderen.

Die in *den nächsten Tagen* ausgeschnittenen Hautstückchen zeigen dasselbe Bild, so daß kein wesentlicher Unterschied zwischen 48stündigem und dem weiteren Stadium des Prozesses bemerkt werden kann.

Als Vergleichsversuch wurde die Haut der Meerschweinchen einfach mit einer Feder geritzt und dieses Stück Haut nach 24 Stunden ausgeschnitten.

Histologische Untersuchung dieses Stückes: Partielle Nekrose der Epidermis; enges Exsudatband aus segmentierten Leukocyten zwischen Epidermis und Corium. In letzterem keine Veränderungen.

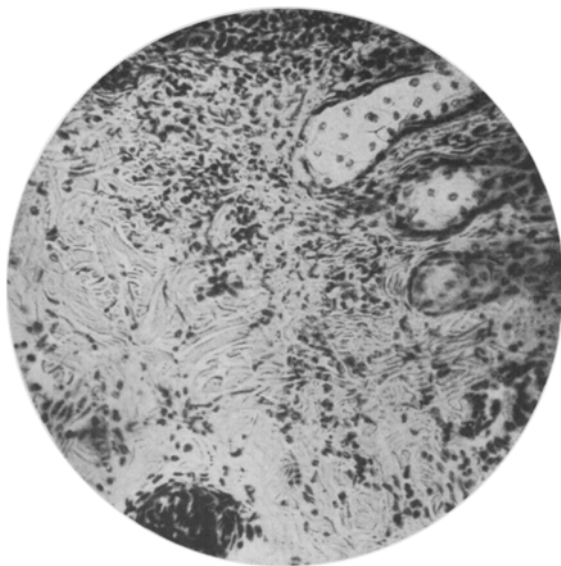


Abb. 1. Die cutane Reaktion mit Tuberkulin an gesunden Meerschweinchen (nach 24 St.) (Zeiss, Obj. D, Okul. 10 ×).

Wir können also feststellen, daß die von uns gefundenen Veränderungen des Coriums in der ersten Versuchsreihe ausschließlich der Wirkung des Tuberkulins zuzuschreiben sind und daß diese Veränderungen aus Austritt segment. Leukocyten und aus Wucherung der örtlichen Zellen bestehen.

Wir betrachten jetzt die Entzündung als eine erhöhte Tätigkeit des gefäßbindegewebigen Apparates (*Rössle*), die sich in Ausschwitzung und Wucherung äußert; aus diesem Grunde können wir die Wirkung des Tuberkulins auf die Haut des gesunden Meerschweinchens auch als entzündungserregende ansehen.

Die weiteren Versuche wurden zur Entscheidung der Frage unternommen, ob man die Entzündung, die das Tuberkulin in der Haut der

tuberkulösen Meerschweinchen hervorruft, als sog. allergische Entzündung ansehen könne, d. h. für eine solche Entzündung, die mit Reaktionsveränderung im Sinne der Immunität (hyperergisch) oder mit Reaktionsverstärkung bis zum hyperergischen Grade einhergeht, wie *Arthus* in seinen Versuchen mit mehreren subcutanen Einspritzungen von Pferdeserum bei Kaninchen feststellen konnte. Die in einer Reihe an tuberkulösen Meerschweinchen gestellten Versuche hatten folgende Ergebnisse.

24 Stunden nach der Reaktion. Nekrose der Epidermis. Demarkationszone zwischen ihr und dem Corium etwas breiter, als bei den gesunden Meerschweinchen. Ödem des Coriums; starke Hyperämie; Randstellung der Leukocyten, Auswanderung, reichliche Ansammlung segmentierter Leukocyten und ziemlich bedeutende

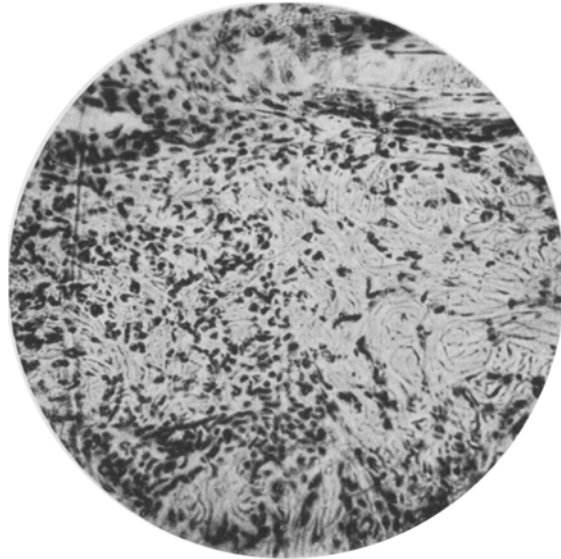


Abb. 2. Die cutane Reaktion mit Tuberkulin an tuberkulösen Meerschweinchen (nach 24 St.) (Zeiss, Obj. D, Okul. 10 ×).

Wucherung von Endothelien und Histiocyten. Die Entzündungsreaktion dringt in die Tiefe und wird teils in dem subcutanen Fettgewebe beobachtet. Die Zellansammlung verteilt sich hauptsächlich um die Gefäße und in den Lymphspalten, wobei an Zellen die segmentierten Leukocyten vorherrschen (Abb. 2).

48 und 72 Stunden nach der Reaktion. Epidermis stellenweise regeneriert; Exsudat zwischen ihr und dem Corium an einzelnen Stellen, wo die Epidermis vom Corium noch getrennt ist, erhalten; die Gefäßreaktion im Corium ist zum Stillstand gekommen, aber es gibt noch reichliche Zellansammlung in demselben und in dem subcutanen Fettgewebe. Scharfe Veränderung des Verhältnisses zwischen den Infiltratzellen; starke Abnahme der segmentierten Leukocyten und Zunahme der einkernigen Zellen. Die Zellen vom Endotheltypus und Histiocyten bilden stellenweise Anhäufungen von verschiedener Größe und Form und werden kleinen Granulomen ähnlich. An einzelnen Stellen der Präparate beobachtet man, daß in den Zellenanhäufungen vielkernige Zellen eingeschlossen sind und daß dieses Syncytium verschiedene Formen aufweist. Einige von ihnen

haben keine scharfen Umrisse, so daß man nur die nebeneinander liegenden Kerne ohne Zellgrenzen sieht; in den anderen Zellen sind die Umrisse schon klarer, die Kerne aber verteilen sich in dem ganzen Protoplasma ohne jegliche Gesetzmäßigkeit; endlich geben einzelne Zellen das Bild der Riesenzellen mit den im Gebiete des breiten Endes der Zelle verteilten Kernen (Abb. 3).

Wir können in den Versuchen mit tuberkulösen Meerschweinchen also nicht die für hyperergische Entzündung charakteristischen Merkmale ansehen, denn die genannte Form der Entzündung wird durch Verminderung der Zellreaktion und durch Verschiebung der Zellformen nach der Seite der lymphocytären Reihe gekennzeichnet. Wir können auch nicht feststellen, daß der Entzündungsprozeß auf den pirquetisierten

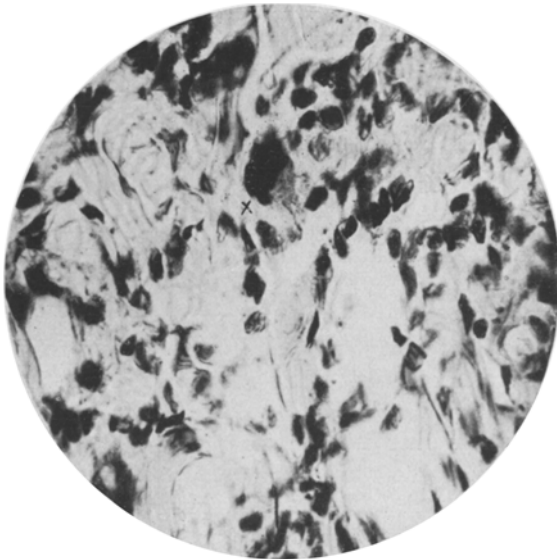


Abb. 3. Die cutane Reaktion mit Tuberkulin an tuberkulösen Meerschweinchen (nach 48 St.) (Zeiss, Obj. $\frac{1}{13}$, Okul. 10 \times). \times = Riesenzelle.

tuberkulösen Meerschweinchen das Bild der hyperergischen Entzündung zeigt, weil es hier an den für diese spezifischen Besonderheiten mangelt; namentlich gibt es in unseren Fällen kein starkes Ödem, keine Nekrose des Coriums, keine Beschleunigung des Reaktionsablaufes, der Trennbarkeit des nekrotisierten Gewebes und der Ausheilung. Wir können von vollständiger Wesensähnlichkeit der Reaktion (nach 24 St.) bei tuberkulösen und gesunden Meerschweinchen sprechen; wobei die Reaktion bei tuberkulösen Tieren nur ausgesprochen stärker und deutlicher ist. Man beobachtet aber einen bedeutenden Unterschied im weiteren Gang der Reaktion: während in den Versuchen an gesunden Meerschweinchen allmähliche Verminderung der Reaktion Platz ergreift, finden wir bei tuberkulösen Meerschweinchen eine Bildung von Zellanhäufungen und das Auftreten von Riesenzellen. Makroskopisch sicht-

bare Papeln bleibt bei den tuberkulösen Meerschweinchen im Verlaufe von 48—72 Stunden bestehen.

Wenn wir nochmals betonen, daß im Alt-Tuberkulin Reste tuberkulöser Stäbchen vorhanden sind, so können wir voraussetzen, daß die Entzündungsreaktion in der Haut mit dem Tuberkulin und „Riesenzellenreaktion“ mit dem nativen tuberkulösen Antigen in Verbindung stehen. Um diesen Gedanken zu bestätigen, habe ich die Versuche mit der Pirquetschen Reaktion an tuberkulösen Meerschweinchen unter Anwendung von einer Emulsion aus tuberkulösen Stäbchen in physiol. Kochsalzlösung gestellt. Ausschneiden der Hautstückchen nach 24 Stunden und 48 Stunden. *Ergebnis*: Die Einzelheiten der Reaktion gleichen den durch Tuberkulin hervorgerufenen; doch ist die Ausschwitzung bedeutend schwächer ausgebildet, während die Wucherung von Endothelien und Histioeyten, die Bildung von Zellanhäufungen und das Vorkommen von Riesenzellen genügend deutlich sind. Wenn wir in Betracht ziehen, daß das Tuberkulin durch aktive Wirkung der Zellen von den Bacillenkörpern abgetrennt werden kann, so erscheint es als natürlich zu erwarten, daß bei Anwendung der Emulsion aus Tuberkelbacillen das umgekehrte Mengenverhältnis zwischen Stäbchen und freiem Tuberkulin, als in dem künstlichen Tuberkulin, zutage tritt. Daraus kann man schließen, daß die schwache exsudative Reaktion in den Versuchen, wo Tbc.-Emulsion angewandt wurde, von einer niederen Konzentration des ausgebildeten Tuberkulins abhing, mit anderen Worten, daß der exsudative Teil der Reaktion hauptsächlich der Wirkung des freien Tuberkulins zuzuschreiben ist.

Die weiteren Versuche wurden zur Klärung der Frage gestellt, ob die tuberkulösen Meerschweinchen nicht etwa gerade so stark wie auf Tuberkulin, auf andere Proteine reagieren.

Zu diesem Zweck habe ich das Bouillonfiltrat einer Staphylokokkenkultur angewandt, das nach *Besredka* vorbereitet und bis zu einem Zehntel seines Volumens eingedichtet wurde.

Die Reaktion wurde an gesunden und tuberkulösen Meerschweinchen nach obenbeschriebener Technik ausgeführt. Wir bekamen dieselben Veränderungen in der Haut der Tiere, die bei der Anwendung von Tuberkulin nach 24 Stunden beobachtet wurden; dabei beschränkte sich die Ähnlichkeit des Prozesses nur auf den exsudativen Charakter der Erscheinungen. Wir fanden in diesen Versuchen bei tuberkulösen Meerschweinchen keine Riesenzellen. Bei diesen gab das Staphylokokkenfiltrat ein schärfer ausgesprochenes Bild der Entzündung als bei gesunden (Abb. 4). Ich kann also zum Schluß kommen, daß die tuberkulösen Meerschweinchen auf dieses Protein auch stärker reagieren als gesunde.

Die kritische Betrachtung der obenangeführten Versuche erlaubt, den Verlauf der cutanen Reaktion bei tuberkulösen Meerschweinchen

in zwei Phasen einzuteilen: Die erste Phase — der hauptsächlich exsudative Vorgang im Corium und die Wucherung von Endothelien und Histiocyten; die zweite Phase — die Bildung von granulomähnlichen Zellanhäufungen aus wuchernden einkernigen Zellen und das Auftreten von Riesenzellen.

Die erste Phase wird bei tuberkulösen und gesunden Tieren beobachtet und erscheint als Ergebnis der entzündungserregenden Wirkung wie des Tuberkulins, so auch der anderen Proteine; diese Phase ist beständig und bei tuberkulösen Meerschweinchen stärker ausgesprochen.

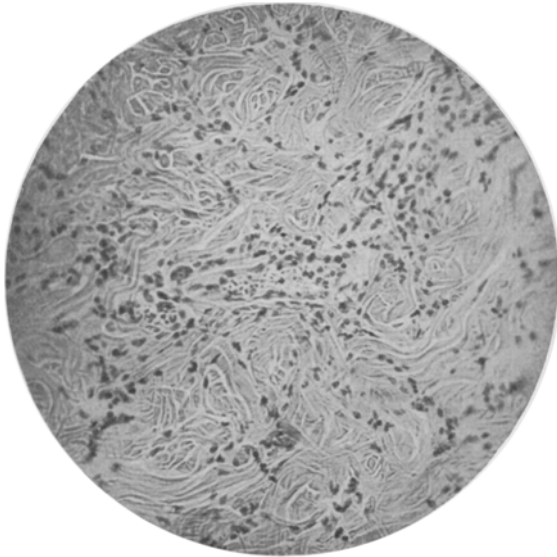


Abb. 4. Die cutane Reaktion mit Staphylococc-Filtrat an tuberkulösen Meerschweinchen (nach 24 St.). (Zeiss, Obj. D, Okul. 10 \times).

Die zweite, nur bei tuberkulösen Meerschweinchen positiv ausfallende Phase entspricht, meiner Meinung nach, der Reaktion der Haut auf den tuberkulösen Virus, der in Alt-Tuberkulin in den Trümmern der Stäbchen enthalten ist.

Wenn man die Bildung von Granulomen und Riesenzellen als spezifisch betrachten soll, so kann auch die zweite Phase der Reaktion als relativ-spezifisch bezeichnet werden.

Es scheint mir, daß für die Erklärung des Mechanismus der Tuberkulinreaktion in meinen Versuchen am besten die Theorien von *Selter*, *Moro* und *Klinkert* entsprechen.

Die Klinik der Tuberkulose gibt, wirklich, eine ganze Reihenfolge von Beweisen für das Vorhandensein einer erhöhten vasomotorischen Erregbarkeit bei tuberkulösen Kranken. Davon spricht in seiner Mono-

graphie Prof. *Janowsky*; *Aljeewsky* fand in der Hälfte der Fälle von Tbc.-Kranken roten Dermographismus; *Marfan* weist bei ihnen auf eine Erniedrigung des Blutdruckes hin; *v. Hagen* schildert die Besonderheiten des Capillarsystems bei Tbc.-Kranken, namentlich die Breite der Capillaren, ihre schlaffen Wände und den schnellen Blutstrom in ihnen.

Endlich wird die große Bedeutung der schnellen Erregbarkeit der Gefäßnerven bei tuberkulösen Kranken durch sog. Reviviscenz früher entwickelter Papeln nach der wiederholten subcutanen Einführung des Tuberkulins beleuchtet. Außerdem sind von Bedeutung die Versuche *Moros*, der nach der auf einer Hand gemachten Reaktion das Hervortreten einer Papel auf dem symmetrischen Platze der anderen Hand beobachtete.

Die erste Phase der Tuberkulinreaktion erklärt sich also durch die außerordentliche Erregbarkeit des Gefäß- und Nervensystems eines tuberkulösen Organismus, der auf die Einführung in das Gewebe des entzündlichen Faktors, im Einzelfalle des Tuberkulins, mit Erregung der Vasodilatoren und Lähmung der Capillarwände reagiert.

Die auftretende Mobilisation der mesenchymalen Zellen ruft eine Zersetzung der im Tuberkulin vorhanden gewesenen Tbc.-Bacillen hervor und die Zerfallsprodukte dieses Antigens reizen die Zellen und rufen in ihnen jene eigenartigen Veränderungen hervor, die sich nur im tuberkulösen Organismus zeigen und zur Bildung von Granulomen und Riesenzellen führen.

Warum wird die zweite Phase der Reaktion nur bei tuberkulösen Meerschweinchen mit entsprechendem Antigen beobachtet? Ich glaube, daß die Erklärung dieses Umstandes in einer solchen Umstimmung der mesenchymalen Zellen liegt, die in dem tuberkulösen Organismus durch den Einfluß des tuberkulösen Giftes ausgearbeitet wurde. Die Ausbildung eines Tuberkels ist mit einer bestimmten Umwandlung der mesenchymalen Zellen verbunden, wobei die letzteren die Fähigkeit erwerben, sich aus gewöhnlichen Lymphocyten und Reticulumzellen in Epithelioid- und Riesenzellen zu verwandeln.

Während diese Fähigkeit sich bei den durch Tuberkulose infizierten Meerschweinchen nach Anwendung der kleinsten Dosen des passenden Antigens äußern kann, entbehren diese Eigenschaft die Zellen des gesunden Organismus, und unter diesen Bedingungen fällt die zweite Phase der Reaktion aus.

Von diesem Standpunkt aus ist es leicht, das Auftreten der paradoxalen Reaktionen sowie auch den Zustand von positiver und negativer Allergie zu erklären. Die positive Reaktion von Pirquet bei Tuberkulösen mit anderen Proteinen kann durch die erste Phase verursacht werden, d. h. durch die Hautentzündung, als Ergebnis der erhöhten Erregbarkeit des Gefäß- und Nervensystems.

Die negative Reaktion, im Gegenteil, kann in den sicheren Fällen von Tuberkulose bei günstig verlaufendem Prozeß (die positive Anergie) durch Verminderung der Erregbarkeit des Nervensystems und durch zu geringe Menge des Antigens für den Reiz ausübenden Einfluß auf das Mesenchym erklärt werden.

Die negative Reaktion in den schweren Fällen der Tuberkulose (die negative Anergie) kann auf Lähmung des zentralen und peripherischen Nervensystems und auf Schwächen der Tätigkeit der mesenchymalen Zellen beruhen.

Ich erlaube mir daher, folgende Schlüsse zu ziehen.

1. Muß man praktisch vorsichtig sein, die Ergebnisse der Pirquet-Reaktion, besonders bei schwachem Ausfall, zu verwerten, denn nach unserem Standpunkt kann man die erste Reaktionsphase auch bei manchen Nichttuberkulösen mit starker Erregbarkeit ihrer Gefäßnerven erhalten.

2. Überzeugt uns die Tatsache, daß das Tuberkulin ein entzündungserregendes Mittel ist, darin, daß es unmöglich ist, gegenüber demselben eine gewisse Immunität des Organismus zu erreichen. Wenn wir mit Hilfe der allmählich sich steigenden Gaben von Tuberkulin eine Erhöhung der Grenze seiner Erregbarkeit von seiten des Organismus erhalten können, so schließt das nicht die Möglichkeit aus, daß die Entwicklung von größeren Gaben des Tuberkulins im Organismus selbst wieder eine schädliche entzündliche Reaktion hervorruft.

Die Erforschung der cutanen Tuberkulinreaktion zeigt uns, daß diese verwickelte biologische Erscheinung durch keine einheitlich wirkende Ursache (in diesem Falle das Vorhandensein der spezifischen Infektion) bedingt werden kann, sondern es wirkt immer eine Reihe von teils gleichgestellten, teils entgegengesetzten Einflüssen; alle diese Umstände bilden jene „Konstellation“ (*Tendeloo*), deren aufmerksame Untersuchung uns zum Verständnis der einzelnen biologischen Prozesse führen kann.

P. S. Als meine Arbeit schon zu Ende ging, habe ich den Beitrag von Dr. med. *Blumenberg* gelesen.

Seine Schlußfolgerungen gleichen nicht den meinen und das hängt, meiner Meinung nach, von dem Unterschiede in der angewandten Methodik ab. Ich glaube aber, daß die subcutane Einführung des Proteins und die Untersuchung der Hautstücke nach mehreren Tagen (bis zu 50 Tagen) nicht geeignet ist, die Frage über die Wirkung des Proteins (z. B. Tuberkulins) zu entscheiden. Nach langer Frist können die verschiedenen, unmittelbar von Tuberkulin nicht abhängenden Reaktionen vorkommen, wie z. B. die Reaktion auf Fettnekrose (s. Analogie mit traumatischen Oleogranulömen).
