Über Tuberkulinbehandlung.

Referat, erstattet auf der Jahresversammlung süddeutscher Lungen-
heilanstaltsärzte vom 2.—4. Oktober 1909 in Cassel

von

Dr. med. G. Schröder, leit. Arzt.

Mit 2 lith. Tafeln.

Meine Herren! Sie werden vielleicht glauben, dass ich das Tuberkulin als Hilfsmittel gegen tuberkulöse Erkrankungen ablehnen will. — Das werde ich nicht tun, wie ich es überhaupt nie getan habe

Bekämpft habe ich allerdings die allgemein übliche Methode der Anwendung des Mittels und die Überschätzung seines Wertes als antituberkulöses Spezifikum, welche sich in den letzten Jahren besonders in Deutschland geltend macht.

Der Kampf der Tuberkulinfreunde und sogenannten Tuberkulingegner — die oft gar nicht Gegner im strengsten Sinne des Wortes sind, sondern nur nicht auf die Methode der ersteren schwören — ist mit einer durchaus unnötigen Leidenschaft geführt. Eine Klärung zahlreicher noch strittiger Punkte über Tuberkulinwirkung und — Anwendung wird dadurch erschwert.

Im allgemeinen ist man bestrebt, mit den verschiedenen Tuberkulinpräparaten eine Tuberkulinimmunität, d. h. eine Unempfindlichkeit des betr. Individuums gegen grössere Dosen des Präparates zu erreichen. Ob die einschleichende Methode — Beginn mit $\frac{1}{1000}$ mg — oder die brüskere — Beginn mit $\frac{1}{100}$ oder $\frac{1}{10}$ mg bevorzugt — wird, immer sucht man sprungsweise in durchschnittlichen Intervallen von 3—5 Tagen mit den Dosen vorgehend Unempfindlichkeit der Behandelten zu erreichen. Dass das gelingt, steht fest; es steht auch fest, dass man in geeigneten Fällen ohne wesentliche Reaktionen, ohne sichtbare Gefährdung des Kranken an das gewünschte Ziel kommt, welches man dann durch

Injizieren der erreichten Höchstdosis in grösseren Zwischenräumen festhalten oder bei seinem Verlust nach einer gewissen Zeit durch eine neue Injektionskur in kürzerer Frist wieder erstreben soll. (Etappenkur.)

Diese Methode der Giftfestmachung ist in jüngster Zeit in geradezu heroischer Weise von Schlossmann (1) und seinen Schülern (2) zur Bekämpfung der Kindertuberkulose herangezogen, weiter ausgebaut und anscheinend auch theoretisch auf festeren Boden gestellt.

Ist diese Methode der Tuberkulinisierung richtig? Sind ihre Erfolge durch die experimentelle Forschung, die anatomische und klinische Beobachtung genügend bewiesen? Bringt sie dem Behandelten keine Gefahren? Diese Fragen müssen beantwortet werden.

Die Anwendung des Tuberkulins bei Tieren zu therapeutischen Zwecken hat in den letzten Jahren nicht viel Neues gebracht. Interessant sind für uns die Feststellungen Christians und Rosenblatts (2a), dass Meerschweinchen, die alle 3 Tage mit steigenden Dosen Bazillenemulsion behandelt wurden, an ausgedehnterer und schnellerer Tuberkulose starben als die Kontrolltiere. Unsere früheren Versuche bei tuberkulinisierten Tieren sind dadurch bestätigt³). — Wir erkennen die lokale Wirkung des Tuberkulins auf den tuberkulösen Herd auch jetzt noch in der Entstehung einer Hyperämie und Entzündung in seiner Umgebung, schnellerer Einschmelzung und Ausstossung der tuberkulösen Massen. — Dass die Entzündung in der Umgebung der tuberkulösen Herde nach grossen Tuberkulingaben bis zur Nekrose der Zellen gesteigert werden kann, hat Nadejda (4) von neuem bewiesen. Wenn diese Wirkungen auf das Gewebe zu stürmisch verlaufen, sind Gefahren für den betreffenden Organismus nicht von der Hand zu weisen. — Nennenswerte pathologisch-anatomische Beobachtungen über auffallende Heilresultate hoch gegen Tuberkulin immunisierter Menschen sind mir nicht bekannt geworden.

Die biologische Forschung hat sich in den letzten Jahren auch lebhaft des Tuberkulinproblems angenommen. Im allgemeinen scheint es festzustehen, dass Tuberkulinisierte mehr komplementbindende Antistoffe im Blute haben als nicht spezifisch beeinflusste Kranke; doch besteht hier noch keine Regel. Auch wissen wir noch nichts über die wahre Natur dieser Antikörper und ihre Bedeutung für die Heilung. — Über die Lysintheorie Wolff-Einers werden wir noch weiter unten reden. Bei hoch Immunisierten findet man die Antikörper am reichlichsten im Blute. Ob sie hier Nutzen bringen, ist wiederum fraglich. Citron (5) z. B. hält sie dann für direkt schädlich, da sie das Antigen im Blute abfangen und nicht an den Herd gelangen lassen, wo es wirken soll.

Nach Bauer (l. c. S. 406 u. 432) „bedarf es gerade relativ hoher Dosen von Tuberkulin, um eine Antikörperbildung in sichtbarer Weise zu produzieren“. Wie vorsichtig aber auch dieser Autor mit ihrer Bewertung ist, ersieht man aus folgenden Worten: „Wir haben den Eindruck gehabt, dass die Bildung von Antikörpern mit Heilungsvorgängen in einem gewissen Parallelismus stehe“. Weiteren Aufschluss erwartet Bauer von Tierversuchen.

Die Untersuchungen über das vermehrte Vorkommen von Agglutininen und Präzipitinen im Blute mit Tuberkulin Behandelte haben auch noch nicht zu positiven, für die Therapie verwertbaren Ergebnissen geführt.

Loewenstein (6) fand bei tuberkulinresistenteren Patienten häufiger intrazelluläre Lagerung von Leukozyten im Sputum. Er hält aber selbst die Tätigkeit der Leukozyten, welche als Phagozytose in Erscheinung tritt, für wenig bedeutungsvoll, überhaupt herrschen über die Bedeutung der Phagozytose im Verlaufe der Tuberkulose noch sehr widersprechende Ansichten. Die Opsoninlehre Wrights werden wir später streifen.

Auch die Verschiebung des Blutbildes der neutrophilen Leukozyten im günstigen Sinne bei Tuberkulinisierten nach Arneth (7) ist als nützlich und zweckmässig noch nicht so erkannt, dass man daraus Schlüsse für den Wert einer Methode der Tuberkulindarreichung ableiten könnte. — Wir vermögen weiter keinen Beweis für die Richtigkeit der Methode der Giftfestmachung darin zu erblicken, dass das Serum solcher Patienten Tuberkulin in bestimmter Verdünnung neutralisiert, wie Loewenstein und Pickert (8) fanden. Dass Pickert (9) das Phänomen auch bei einzelnen nicht spezifisch Behandelten sah, ändert daran nichts; denn Tuberkulinresistenz ist nicht gleich zu setzen mit Resistenz gegen Tuberkulose.

Vergleiche mit Tetanus und Diphtherie sind bei der chronischen Tuberkulose des Menschen sicher nicht statthaft.

Es ist doch noch zu entscheiden, ob das Tuberkulin überhaupt ein echtes Toxin ist oder durch Tuberkelbazillensplitter wirkt (Lysintheorie Wolff-Eisners ([10])).

Wir sehen also, m. H., dass die biologische Forschung uns interessante Phänomene der Tuberkulinwirkung gebracht hat, dass wir aber weit davon entfernt sind, sie für die Deutung der Heilwirkung und für die Dosierung des Mittels gebrauchen zu können.

Hier hat allein die klinische Erfahrung und die Beobachtung am Krankenbette zu entscheiden.

Es ist versucht worden, durch Statistiken zu beweisen, dass gegen Tuberkulin hoch Immunisierte Günstigeres erreichen als nicht spezifisch Behandelte.

Diese Statistiken stammen in erster Linie aus den Volksheilstätten. Die Heilstättenstatistiken können nun meiner Ansicht nach in unserer Frage nicht viel beweisen. Hier kommt ausgesuchtes Krankenmaterial mit an sich günstiger Prognose zur Behandlung. Der bedeutende Faktor der Spontanheilung der Tuberkulose stört jede Berechnung. Wir sagten früher an anderer Stelle, dass 60% aller Infizierten spontan heilen. Diese Zahl ist von Beitzke (11) bestätigt worden, der unter 1100 Leichen des pathologischen Instituts der Charité 62,9% inaktive latente Tuberkulose fand, Fälle, die sicher auch eine Zeit der Aktivität ihres Prozesses durchgemacht haben. Die sehr interessanten Beobachtungen von Franz (12) mögen hier erwähnt werden, der ermittelte, dass eine grosse Zahl erwachsener, kräftiger Männer im Alter von 21—23 Jahren auf Tuberkulin (subkutane Anwendung) positiv reagieren. Die Häufigkeit der Reaktion geht parallel der Ausbreitung der Tuberkulose unter der Bevölkerung des betr. Bezirkes und kann bis zu 80% betragen. Trotzdem erkrankt nur ein Bruchteil der Reagierenden, die meisten heilen spontan aus.

Sehen wir uns die Statistiken über Dauererfolge von Anstalten an, in denen viel Tuberkulin zur Anwendung kommt, und von solchen, wo man nicht gepritzt hat, so ist es nicht möglich, einen wesentlichen Unterschied in den Erfolgen zu entdecken. — Das ist ja unleugbar, dass eine Summe von Einzelbeobachtungen über günstige Heilresultate bei hoch Tuberkulinisierten vorliegt.

Unverkennbar ist aber, dass die meisten dieser Beobachter in Volksheilstätten arbeiten, also ihre Erfahrungen an prognostisch denkbar günstigem Material gesammelt haben. Privatheilanstaltsärzte und Kliniker sehen meist skeptischer, nicht aus Voreingenommenheit, sondern weil sie es mit schwereren aktiveren Formen der chronischen Lungentuberkulose zu tun haben.

Dass sogar ein Tuberkulinfreund, wie C. Spengler, seine so laut gerühmte Methode der hohen Immunisierung mit Tuberkulinpräparaten gegen die Anwendung des I.K., eines hypothetischen Mittels eintauscht, gibt zu denken. Vielleicht befriedigten ihn doch nicht die Erfolge bei den giftfest gemachten Patienten.

Die günstigen Heilresultate bei tuberkulösen Kindern, einem Krankenmaterial, welches ja leichter zu beobachten ist, die Schlossmann (l. c.) durch Erreichen höchster Tuberkulindosen erzielte, würden für die Richtigkeit dieser Methode sprechen. — Sie sind aber in erster Linie bei lokaler Tuberkulose der Drüsen, Knochen und Gelenke erzielt, nicht bei Lungentuberkulose; dann hat Aronade (13) den günstigen Erfolg dieser Tuberkulinbehandlung nicht bestätigt und Czerny (14) warnt direkt davor.

Also auch hier noch keine allgemeine Zustimmung. — Engel (l. c. S. 300—318) will übrigens (die bei Kindern gemachten Erfahrungen nicht ohne weiteres auf die Erwachsenen übertragen wissen.

Wie steht es mit Schädigungen der hoch Tuberkulinisierten? Man sprach früher mehr davon, zuletzt weniger. Vielleicht scheut man sich bei der herrschenden Stimmung. Ein Ausspruch Finklers (15) im Jahre 1907 fand wenig Beachtung. Er sagt: „Ich sah analog wie bei belasteten Individuen plötzliche Ausbrüche akuter Verschlimmerung einer latenten Tuberkulose und rapiden Verlauf ad exitum bei Tuberkulinisierten und zwar häufiger, wie ich sonst ohne spezifische Therapie zu beobachten pflegte.“

Es steht dieser Satz im Gegensatz zu einer Äusserung Loewensteins (6), der ausspricht, dass Rezidive zu den Seltenheiten gehören. „Wo sie vorkommen, hat sich das tuberkulöse Gewebe nicht genügend ausgestossen.“ Er empfiehlt in solchen Fällen den Hustenreiz zu steigern.

Dieser Rat ist sehr gefährlich. Wo Erweichungen in der Lunge im Gange sind, ist strengste Ruhe des erkrankten Organes am Platze. Gerade in den vielleicht durch zu hohe Tuberkulindosen angeregten Einschmelzungen müssen wir eine hohe Gefahr für den Kranken erblicken. In ihnen sehen wir die Ursache für die schweren Rezidive und akuten Ausbreitungen des tuberkulösen Prozesses, die wir in den letzten 3 Jahren bei einer Reihe Tuberkulösen beobachteten. Es handelt sich um 25 Fällen, die sämtlich von gewissenhaften Tuberkulintherapeuten in sprungweisem Vorgehen zum grössten Teil bis zu grossen Dosen ohne wesentliche Reaktionen lege artis immunisiert und wesentlich gebessert, z. T. geheilt entlassen waren. — Nicht lange Zeit nach beendeter Tuberkulinkur traten schwere Rezidive und Ausbreitungen der Tuberkulose ein. Viermal erkrankte der Larynx, zweimal der Darm, einmal die Niere, einmal die Meningen, einmal Nebenhoden und Hoden, einmal das Mittelohr, einmal das Knie, einmal das Hüftgelenk, einmal Tonsille und Gaumen, achtmal kam es zu schweren Einschmelzungen in den Lungen, sechsmal zum Einsetzen einer rapid verlaufenen Lungentuberkulose. Es ist ja möglich, dass das Tuberkulin schon vorhandene okkulte Herde aktiver machte. Jedenfalls geben diese Fälle zu denken. Bei einigen gelang es, durch eine Monate dauernde Anstaltskur wieder einen Stillstand zu erreichen. Häufig war der üble Ausgang nicht mehr zu verhüten. Diese Fälle beweisen, obwohl sie im Gegensatz zu Hunderten von leichten gutartigen, zur Spontanheilung neigenden, stehen, die anscheinend mit Nutzen hoch immunisiert waren, dass Gifftfestheit nicht vor Ausbreitung der Tuberkulose schützt, vielleicht sie sogar begünstigen kann.

Es wird von Interesse sein, einige kurze Daten aus den Krankengeschichten obiger Fälle folgen zu lassen:

Fall 1. Frl. H., 55 Jahre alt. Hereditär belastet. Seit 19. Jahre krank: chronischer gutartiger Verlauf. — Mit dem Einsetzen des Klimakteriums Verschlimmerung. Neigung zu Blutungen — 1905 Alttuberkulin — 13 mg; nur eine febrile Reaktion bis 38. Dann Bazillen-Emulsion 8 Inj. (Kochs Verfahren.) Erfolg objektiv und subjektiv gut. Nach einigen Wochen Verschlimmerung und jetzt frischere Infiltration R. ob. stärkere Einschmelzung L. ob. Anstaltskur von 9 Monaten brachte wieder Rückbildung.

Fall 2. L., 29 Jahre alt. Seit 1. Jahr krank. Vorgeschichte ohne Besonderheiten. Leichte Infiltration der rechten Spitze diagnostiziert. 6 Inj. Alttuberkulin jeden 2.—3. Tag — 10 mgr, dann Reaktion 40° C. Jetzt Spitze frisch angeschoppt. Sehr langsame Erholung durch 7 monatliche Anstaltskur.

Fall 3. K., 21 Jahre. Seit 4 Jahren krank. Anamnestisch nichts Besonderes. Winter 1905—1906 in Davos mit Denys Tuberkulin behandelt 2—4 tägig. 1906 ambulant zu Hause Injektionskur fortgesetzt. Dann Einsetzen von Fieber, vermehrter Husten und Auswurf. R. ob. und L. ob. jetzt II. Stadium mit Neigung zum Zerfall. Kur von 5½ Monaten brachte Besserung: Spitzenschrumpfung.

Fall 4. Fr. B., 36 Jahre alt. Als Kind Skrofulose, oft Bronchitis. Seit dem 34. Jahre krank. Rechte Spitze affiziert. Vor 1 Jahr Tuberkulinkur. 16 Injektionen in ansteigenden Dosen. Darnach Verschlimmerung: Erkranken des Larynx. 15 Pfd. Abnahme. R. ob. Ausbildung einer Kaverne. Anstaltskur von 7 Monaten brachte Stillstand und gute Besserung.

Fall 5. Frl. K., 24 Jahre alt. Hereditär belastet. Als Kind Drüsen und Tendovaginitis tuberculosa. Im 18. Jahre Hämoptoe. 1904—1905 10 Monate in Davos. Alttuberkulin $\frac{1}{100}$ —10 mg. Höchste Reaktion 37,8. Relativ geheilt entlassen. ½ Jahr später rapide Verschlimmerung: Ausbreitung des Prozesses über die ganze linke Lunge, Kavernenbildung im Oberlappen, R. ob. frischere Infiltration des Oberlappens bis zur III. R. Entkräftung, Abmagerung. Kur von 7½ Monaten brachte relative Heilung. 17 Pfd. Zunahme. Starke Schrumpfung Links und R. ob.

Fall 6. Frl. R., 26 Jahre alt, belastet durch Vater; als Kind Pneumonien, Masern. Schnelles Wachstum. Vor 4 Jahren doppelseitige Spitzenaffektion. Winter 1903, 1904—1906 Tuberkulinkuren in Davos in Etappen. Alt- und Perlsuchtuberkulin je bis 100 mg. Geheilt entlassen. Einige Monate später Neuerkrankung der Lunge: Beginnende Erweichung. Reichlich Tub.-Baz. Elastische Fasern. Hartnäckiges Fieber.

Fall 7. Fr. B., 52 Jahre. Anamnestisch nichts Besonderes. Krank seit 30 Jahren Neigung zu Blutungen. 1891 in Davos Alttuberkulin bis 1.6 g. Nie Fieber während der Kur. Trotzdem langsames Fortschreiten des Prozesses mit Kavernenbildung in beiden Lungen bis zum Exitus 1908.

Fall 8. B., 24 Jahre alt. Durch die Mutter belastet. Als Kind Pleuritis. Vor 5 Jahren Spitzenerkrankung. 1904 Erkrankung des Larynx, 1904—1905 Davos, dort Bazillenemulsion jeden 3.—4. Tag $\frac{1}{10000}$ — $\frac{1}{100}$ mg. Gute Besserung. Trotz Fortsetzung der Kur rapide Verschlimmerung und Ausbreitung in den Lungen, im Larynx Darm und Nieren. Otitis med. purulent. Exitus nicht mehr zu verhüten.

Fall 9. Fr. P., 39 Jahre alt. Als Kind skrofulös. Sonst nie krank. 3 normale Geburten. Vor 4 Jahren Husten. Rechts Spitzenaffektion. 1905 3 Hämoptoen. Dann Sanatoriumskur. In 5 Monaten $\frac{3}{100}$ —70 mg. Alttuberkulin. Gut erholt. Arbeitsfähig. 1906 neue Tuberkulinkur in Anstalt, $\frac{1}{10}$ —100 mg. Sehr geringe Reaktionen dann bald zu Hause rapide Verschlimmerung mit Ausbreitung und Einsetzen von Destruktionen in den Lungen. 6 Wochen nach Aufnahme in meine Anstalt, ca. $\frac{3}{4}$ Jahre nach Beendigung der zweiten Tuberkulinkur, Einsetzen einer Meningitis tuberculosa. Hoffnungslos entlassen.

Fall 10. Fr. S., 27 Jahre alt, belastet. Vor 3 Jahren Initialhämoptoe. Vorher Pleuritis. 1905—1907 in Davos Etappenkur mit Tuberkulin (TB. hier positiv). Spenglers Präparate Perlsuchtalt- und -neutuberkulin, humanes Alttuberkulin und Bazillenemulsion. Nie reagiert. März 1907 Einsetzen schnellen Zerfalls links oben. Rapider Verlauf einer kavernösen Phthise bis zum Exitus Sommer 1907.

Fall 11. L. C., 25 Jahre alt. Nicht belastet. Schnelles Wachstum. Neurasthesie. Vor 1 Jahr akut erkrankt mit Husten, Blutung und Fieber. Zuerst Anstaltskur: gute Erholung, dann in offenem Kurort Tuberkulinkur 0,001 mg. bis 0,9 mg. in 25 Injektionen jeden 4. Tag. Nie reagiert. 1 Monat nach Abschluss dieser Kur Aufnahme mit Fieber und allen Anzeichen des Zerfalls in beiden Oberlappen. Sehr langsame Erholung.

Fall 12. Fr. L. 1905 in Anstalt mit gutem Erfolge behandelt, zu kurze Kur; doch beginnende Schrumpfung des linken erkrankten Oberlappens. 06 Pleuritis exsudativa derselben Seite, gute Rekonvaleszenz. Dann in anderer Anstalt 3 monatliche Alttuberkulinkur mit rasch steigenden Dosen. Seitdem Fortbleiben der Periode und trotz ständiger Kuren stetiger Rückgang, Ausbreitung bis zum Exitus März 1909.

Fall 13. K. B., 29 Jahre alt. Nicht belastet. Eltern blutsverwandt. Vor 1 Jahre Pleuritis sicca. Bald darauf linksseitige Spitzenerkrankung erkannt. Ambulant mit P. T. O. und Bazillenemulsion ohne zu reagieren behandelt. Aufnahme: R. II. Stadium mit Pleuraschwarte R. ob. und L. ob. trockener Katarrh über der Spitze. 2 Monate nach Aussetzen der Tuberkulinkur Ausbruch einer Darmtuberkulose.

Fall 14. K. 30 Jahre alt. Belastet durch die Mutter. Kinderkrankheiten. Seit 8 Jahren krank: Linke Spitze. Blutungen. Nie Fieber. Im ganzen harmloser, chronischer Verlauf. Mehrfach erfolgreiche klimatische und Anstaltskuren. Seit Ende 1908 ambulante Tuberkulinbehandlung, Alttuberkulin von 0,0025—0,075, Bazillenemulsion von 0,001—0,009 mg. Injektionen 3—4 tägig. Leichte Fieberreaktionen nach den Bazillenemulsionsinjektionen und Blutungen, dann in die Anstalt. Hier L. ob. im Gange befindliche Einschmelzung festgestellt. Langsame, gute Erholung. Arbeitsfähig nach $3\frac{1}{2}$ monatlicher Kur entlassen. 10 Pfd. Zunahme. 2 Wochen später, also 5 Monate nach Beendigung der Tuberkulinkur, rechtsseitige Nebenhoden- und Hodentuberkulose. Operation. Im rechten Hoden, Nebenhoden und Samenstrang schon verkäste Herde. Heilung.

Fall 15. B., 16 Jahre alt. Vor $\frac{1}{4}$ Jahr Beginn der Krankheit mit Husten, Auswurf, Fieber, Abmagerung. Tuberkulinkur von 22. IV.—15. VI. 35 Injektionen in steigenden Dosen. Keine Reaktionen. Aufnahme Ende VI. 1909: Deutliche Kaverne R. ob. und Infiltration des Oberlappens rechts und der linken Spitze Status subfebrilis. Offene Tub. Sehr langsame Entfieberung. Die Tuberkulinkur hat hier den Zerfall eher begünstigt, sicher nicht aufgehalten.

Fall 16. Frl. N., 30 Jahre alt. Erblich nicht belastet. Vater Alkoholiker. Schwächlich, blutarm als Kind. Im 13. Jahre schon rechtsseitigen Spitzenkatarrh. Schnelles Wachstum. Dysmenorrhoe. Sehr chronischer Verlauf des Lungenleidens. Langsame Erholung durch verschiedene klimatische und Anstaltskuren. 1909 vor Aufnahme ambulatorische, fachgemässe Alttuberkulinbehandlung $^{2}_{10}$ —40 mg. Zuletzt häufiger Reaktionen mit Abmagerung und leichter Ermüdbarkeit. Bei Aufnahme Schrumpfung beider Oberlappen. L. ob. Pleuroadhäsionen TB. O. Status subfebrilis. Linke akute Mittellohrtuberkulose (in Eiter Tub.), die 3 Wochen nach Ausbruch der Tuberkulinbehandlung zum Ausbruch gekommen war. 1½ Monate später Erkrankung des rechten Mittellohrs an Tub., dabei Besserung der Lunge und des Allgemeinbefindens.

Fall 17. Frl. A. F., 36 Jahre alt, belastet; im 30. Jahr mit Husten, Fieber, Abmagerung erkrankt, vorher stets gesund. R. Apex infiltriert, im Sputum Tub.-Baz. Kur in St. Blasien. Sehr guter Erfolg. Nachkur im Taunus, dort Behandlung mit Alt- und Neutuberkulin bis zu den höchsten Dosen. Während der Behandlung erkrankte der Larynx an Tub. 2 Jahre Lokalbehandlung, verschiedenste operative Eingriffe. Dann in Davos neue Tuberkulinkur. (Etappenkur). Nie Reaktion. Aug. 1907 bis Jan. 1908 zu Hause. Dann wieder Davos. Rezidiv im Larynx. Keine Operationen. Kein Erfolg. Ständiger Rückschritt. Ausbreitung im Larynx und in der rechten Lunge (schnelle Einschmelzung), hoffnungslos entlassen. Stand zuletzt 3 Monat in unserer Behandlung.

Fall 18. Frl. G., 32 Jahre alt. Als Kind schwächlich. Alle Kinderkrankheiten. Erkältbar. Im 17. Jahre Perikarditis. Vitium cordis festgestellt. 1903 Pleuritis exsudativa. Influenza mit Nephritis. Seit 2 Jahren Lungenerscheinungen. Häufiger Fieberanfälle. Sommer 1908 45 Injektionen von Neutuberkulin (0,0025—30 mg., jeden 3. Tag), oftmals fieberhafte Reaktionen. Im Sputum nie Tub.-Baz. Aufnahme Ende I. 1909. Deutlich Destruktionerscheinungen im linken Oberlappen. Status subfebrilis. Sehr geschwächt. Im Sputum Tub.-Baz. Kur ohne Erfolg. Nach der Injektionskur wurde die geschlossene Tuberkulose zur offenen. Einschmelzung.

Fall 19. Fr. E. M., 33 Jahre alt, nicht belastet. Als Kind Drüsen. Sonst nie krank. Vor 6 Jahren Auftreten einer Kniegelenktuberkulose, durch konservative Behandlung Besserung. Zugleich doppelseitige Spitzeninfiltration; im ganzen chronischer gutartiger Verlauf. August bis Dezember 1905 Alttuberkulinkur in einer Anstalt—45 mg. Dann Auftreten einer rechtsseitigen exsudativen Pleuritis, Verschlimmerung der Kniegelenktub., so dass reseziert werden musste; Ausbreitung der Infiltration im linken Oberlappen. Nach Heilung der Operationswunde Tub.-Baz. im Sputum. Bei Aufnahme Ende Januar 1909 offene Tub. der Lungen: R. II. Stadium, L. III. Stadium (kavernös).

Fall 20. Fr. H., 34 Jahre. Im ganzen stets gesund, bis vor 5 Jahren, damals Husten und Fieber. Damals R. Spitze erkrankt. In Etappen bis Ende 08 3 Injektionskuren mit Alttuberkulin. Bei höheren Dosen Fieberanfälle. Herbst 08 Abszess im rechten Oberschenkel, wahrscheinlich Knochenherd. Winter 08/09 Verschlimmerung der Lunge. Häufig Fieber. R. und L. ob. Einschmelzungen. Aufnahme Ende IV. 09. Offene Tub. pulmon. dextr. et sinistr. II—III Stadiums (destruierende Form). Langsame Entfieberung. Entwicklung aller Erscheinungen der Coxitis tuberculosa dextra.

Fall 21. K. Gr., 23. Jahre. Schnelles Längenwachstum. Im Entwicklungsalter magenleidend. Pylorusstenose. Operation. Seit 1 Jahre Lungenerscheinungen. R. Apex erkrankt. Sommer 08 in Anstalt des Harzes. Injektionen von Bazillenemulsion. 10 Inj. Ansteigende Dosen. Arbeitsfähig entlassen. Vom Januar 09 ab Verschlimmerung der Lunge. Ausbreitung und Einschmelzung links oben. Bei Aufnahme Anf. IV. 09. links II.—III. Stadium (Destruction in Oberlappen). Rechts II. Stadium (Schrumpfung) festgestellt. Offene Tub. Starke Unterernährung. Fieber. Bald Pleuritis exsudativa sinistra. Rapider Rückgang bis zum Exitus Ende IX. 09.

Fall 22. Frä. E. Sch., 35 Jahre, als Kind Kinderkrankheiten. Im Entwicklungsalter Chlorose und Adipositas. Überanstrengende ungesunde Arbeit. Vor 1½ Jahren Erscheinungen der Lungenerkrankung. R. Spitze! Kuren im Harz. Winter 08.09. Ambulante Alttuberkulinkur. Immunisierung bis 500 mg. 2—3 Injektionen wöchentlich. Geringe Reaktionen. Guter Erfolg. Relativ geheilt entlassen. 3 Wochen nach Abschluss der Kur erkrankte der Larynx tuberkulös. In der rechten oberen Lunge Ausbreitung und Einschmelzung. Fieber. Reichlich Tub.-Baz. im Auswurf. Aufnahme Mitte IX. 09. R. III. Stadium, kavernöse infiltrierende Form L. I. Stadium. Offene Tuberk. Larynxtuberkulose.

Fall 23. W. V. Seit 02 krank. Chronischer gutartiger Verlauf. Larynxtub. Heilte nach mehrfachen operativen Eingriffen aus. Blieb arbeitsfähig. Frühjahr 09 Alttuberkulinkur, 20 Injektionen, 4—6tägig, von 0,00025 mg. bis 3,5 mg. Nie reagiert. 3 Wochen nach Aussetzen der Behandlung Auftreten einer ulzerativen linksseitigen Tonsillen- und Gaumenbogentuberkulose mit Beteiligung der regionären Halsdrüsen. Offene Lungentuberkulose III. Stadiums mit deutlichen Kavernensymptomen links oben. Status subfebril. Langsame Erholung in der Anstalt. Erkrankte Tonsille entfernt. Gaumenulzera und Tonsillengrund ausgebrannt.

Fall 24. B., 30 Jahre alt. Nicht belastet. Als Kind erkältbar. Pneumonie. Lang aufgeschossen. Vor 5 Jahren exsudative Pleuritis, dann Lungenerscheinungen. Tub.-Baz. im Sputum. Seit 07 spezifische Behandlung in Etappen mit verschiedensten Spenglerschen Präparaten (T. R., P. E., J. K. und A. T. O.) in üblicher Dosierung und sprunghaftem Vorgehen, wöchentlich 2—3 Injektionen. Trotzdem langsame Verschlimmerung des Lungenleidens, Abnahme der Kräfte, Neigung zu Fieber, Erscheinungen der zunehmenden Einschmelzung R. ob. Bei Aufnahme Ende Januar 09 III. Stadium, kavernöse Form der chronischen Lungentuberkulose. Status subfebrilis. Im Sputum reichlich Tub.-Baz.

Fall 25. O. D., 23 Jahre alt. Belastet durch Vater. Als Kind oft Tonsillitiden. Schnelles Wachstum. Seit 1 Jahre Lungensymptome. Linke Spitze erkrankt. Im Sputum zunächst keine Tub.-Baz. — dann im offenen Kurort ambulante Tuberkulinkur, wöchentlich 2—3 Injektionen. Bald darauf Tub.-Baz. im Sputum. Aufnahme Ende V. 09. Links II. Stadium mit deutlichen Anzeichen der Infiltration und Destruction. R. I.—II. Stadium, vorwiegend Schrumpfung. Im Sputum Tub.-Baz. Anämie.

Wie steht es nun mit der Tuberkulinempfindlichkeit Tuberkulöser beim natürlichen Verlauf der Krankheit? Wir sahen oben, dass von kräftigen jugendlichen Männern, die tuberkulinempfindlich waren, nur ein kleiner Bruchteil später aktiv erkrankt. Wir wissen nach den Untersuchungen Hamburgers (17), dass gegen das 15. Lebensjahr

über 90% aller Kinder tuberkulinempfindlich sind. Sie bleiben sicher lange Zeit giftempfindlich und 60% von ihnen heilen spontan.

Ich kenne eine Reihe alter stationärer Phthisiker, die an offener Tuberkulose litten und z. T. noch leiden, aber dabei stets voll arbeiten und sich wie Gesunde verhalten. Man kann sie chronische Bazillenträger nach Detre (18) nennen. Giftempfindlich bleiben auch sie.

Die künstlich giftfest gemachten Phthisiker erlangen nach relativ kurzer Zeit die Giftempfindlichkeit zurück, ohne dass sich dadurch ihr Krankheitsprozess verschlimmerte, was auch Loewenstein und Rappoport (19) zugeben. — Man kann sogar beobachten, dass sie sich schneller bessern, wenn sie wieder giftempfindlich geworden sind.

So sah ich kürzlich einen jungen Mann, der an einer infiltrierenden Form II. Stadiums der Lungentuberkulose leidet und ohne zu reagieren bis zu 50 mg Altuberkulin immunisiert war, ohne lokale Besserung zu zeigen — im Gegenteil, er fühlte sich müde, angegriffen; über dem Herde reichlich flüssiges Rasseln, im Sputum Tuberkelbazillen. Mit Wiedererlangung der Giftempfindlichkeit — geprüft nach Pirquet rasche Besserung des Allgemeinbefindens (blühendes Aussehen, 16 Pfund Zunahme, Verschwinden von Husten und Auswurf und Rückgang der lokalen Erscheinungen, gute Begrenzung und Trockenwerden des Herdes). Hiermit verglichen, erlangen auch die Feststellungen Grüners (20) sehr hohe Bedeutung, der nachwies, dass Tuberkulose während des Masernexanthems eine 1000fach geringere Giftempfindlichkeit haben. Neigen doch Masernkranke bekanntlich sehr zur Ausbreitung und zum bösartigen Verlauf der Tuberkulose.

Wenn die Tuberkulose ideal geheilt ist, wenn jede Reaktionsfähigkeit des Herdes erlischt, erst dann erlischt auch die Empfindlichkeit auf Tuberkulin, abgesehen von den kachektisch gewordenen Kranken, die hier nicht in Betracht kommen.

Bei der Tiertuberkulose scheint es nicht anders zu sein. Die tuberkulösen Tiere bleiben giftempfindlich, auch wenn die Tuberkulose durch immunisatorische Vorgänge chronischer und harmloser wird (cf. Roemers (21) Versuche). — Werden andererseits Rinder tuberkulinfest gemacht, so schreitet die Tuberkulose bei ihnen trotzdem fort.

Nach allem Gesagten ist sicher der Standpunkt berechtigt, der das Bestreben, durch Tuberkulinpräparate bei Lungenkranken eine Giftunempfindlichkeit künstlich erzwingen zu wollen, verwirft. — Ich stimme ganz mit der Behringschen Schule überein mit Roemer (22), Much (23), ferner mit Pirquet (24), Hamburger (25) und Wolff-Eisner

und Detre (l. c.); die in der Giftempfindlichkeit ein Immunitätszeichen erblicken.

Wenn Roemer (l. c. 21 u. 22) auch Tuberkelbazillenempfindlichkeit und Tuberkulinempfindlichkeit nicht identifizieren will — er hat hier berechnigte Einwände vorgebracht — so müssen wir auf Grund von klinischen Beobachtungen und experimentellen Tatsachen mit Hamburger (l. c. 25) annehmen, „dass ein Individuum, das auf Tuberkulin reagiert, eine gewisse Immunität gegen neuerliche Infektionen mit kleinen Mengen von Tuberkekbazillen besitzt: die Tuberkulinreaktion wird uns zum Indikator einer relativen Immunität gegen neue Tuberkuloseinfektionen.

Für diese Frage sind auch die Versuche von Preisich und Heim (26) und Heymans (27) von Wichtigkeit, die Meerschweinchen durch Einbringen von mit virulenten Tuberkelbazillen gefüllten Kollodiumsäckchen in die Bauchhöhle tuberkulinempfindlich, nicht tuberkulös machten. Solche Tiere zeigten eine relative Immunität gegen eine Infektion mit virulenten Tuberkelbazillen. — Für diese Betrachtung sind weiter die schönen Experimente Roemers über Tuberkuloseimmunität durch Tuberkulose und seine darau faufgebauten Ansichten über die Phthiseogenese beim Menschengeschlecht vom höchsten Werte (l. c. 21).

Ein Individuum, welches durch eine Tuberkuloseinfektion dem tuberkulösen Virus gegenüber umgestimmt, allergisch geworden ist, besitzt einen relativen Schutz gegen geringere Reinfektionen, einen Schutz, der gekennzeichnet ist durch Giftempfindlichkeit.

Zur Erklärung dieses Phänomens ist die Theorie Wolff-Eisners (l. c.) über die Entstehung der Tuberkulinreaktion entschieden bestechend und wertvoll. — Er nimmt an, dass der giftempfindliche Tuberkulöse bakteriolytische Immunkörper produziert, welche die im injizierten Tuberkulin enthaltenen Bazillenteilchen auflösen. Das gelöste Endotoxin erzeugt dann even. die Reaktion.

Der giftempfindliche Tuberkulöse besitzt eine relative Immunität gegen kleine Dosen in ihn hineingelangenden Virus. Er weiss seine bakteriolytischen Kräfte rasch gegen das Virus zu konzentrieren vermöge seiner Überempfindlichkeit (Wolff-Eisner). — Das Überempfindlichkeitsphänomen scheint in engsten Beziehungen zu den lytischen Immunkörpern zu stehen. So fasst Detre (l. c.) die im Serum bei Tuberkulösen gefundenen komplementbindenden Antikörper als anaphylaktische Reaktionskörper auf, nicht als Antitoxine.

Ist die Menge des eindringenden Virus oder des Tuberkulins sehr klein, so kommt es nie zu einer für den Organismus schädlichen Reaktion. Die Giftempfindlichkeit bleibt und bedeutet einen Nutzen

für den Kranken. „Der Tuberkulöse zeigt sich gegen Tuberkulin überempfindlich, solange, als der Körper noch den Kampf gegen die Tuberkelbazillen aufzunehmen vermag“ (Wolff-Eisner [l. c.]). — Es ist in letzter Zeit viel von der sogenannten Autoinokulation gesprochen und ihre Verwertung für die Therapie durch dosierte Arbeit der Kranken. Besonders englische Phthiseotherapeuten bedienen sich dieses Mittels, um von Zeit zu Zeit für den Kranken nützliche Reaktionen auszulösen.

Sie vermitteln so Autoreinfektionen, die sicher die Immunität erhöhen, aber nicht die Giftempfindlichkeit nehmen.

Hier erscheint in anderem Gewande die alte Brehmersche Therapie, der seine Kranken auch sorgfältig dosierte Arbeit verrichten liess, und dessen hohe ärztliche Kunst es verstand, ohne Kenntnis von den biologischen Immunitätsvorgängen das Richtige zu treffen. Auch wir haben ja stets der sorgfältig dosierten Übungstherapie das Wort geredet.

Diese Therapie kann unterstützt werden durch vorsichtige Darreichung eines Tuberkulinpräparates in Dosen, welche die Giftempfindlichkeit nicht beseitigen, aber die Bildung reichlicher Immunkörper, nennen wir sie lytische, anregen. — Wir brauchen dazu keine grossen Dosen. Steht es doch fest, dass allergische Individuen, also alle mit Erfolg noch zu behandelnde Phthisiker, auf die kleinsten Dosen eines spezifischen Antigens mit lebhafter Antikörperproduktion reagieren. Das haben uns auch die Opsoninuntersuchungen Wrights gelehrt. — Minimale Dosen Bazillenemulsion beeinflussen den opsonischen Index. — Wir wollen uns nicht auf die Opsonintheorie einlassen, Die Bedeutung der Opsonine für die Tuberkulose ist noch nicht geklärt. Möglicherweise sind sie als Nebenwirkung lytischer Immunkörper zu deuten (Much [l. c.]). Das würde die ganze Frage sehr vereinfachen. — Für die Praxis ist es jedenfalls unnötig, sich bei Durchführung einer spezifischen Tuberkulosetherapie mit opsonischen Indexbestimmungen aufzuhalten.

Das Gute hat uns aber die Wrightsche Lehre gebracht, dass wir wissen, es genügen schon kleinste Dosen eines spezifischen Vakzins, um die Antikörperbildung zu bewirken, und dass wir es vermeiden lernten, dem Kranken durch zu häufiges Injizieren einer Giftdosis zu schaden. — Die klinische Beobachtung gestattet hierbei ein genaueres Urteil, als die Bestimmung des opsonischen Index, was auch Philip (28) kürzlich hervorhob. — Mit kleinsten Dosen Tuberkulin oder Bazillenemulsion haben ausser Wright und seinen Schülern auch andere Autoren gearbeitet und Gutes erreicht. Ich nenne nur Phillippi (29) Meissen (30), Jessen (31) und Nournay (32).

Dieses Verfahren lehnt sich am besten den Erfahrungen der neuesten experimentellen und biologischen Forschung über die Immunitätsvorgänge bei der Tuberkulose an. Es ahmt die bei der natürlichen Heilung sich abspielenden Vorgänge nach, soweit wir sie bis jetzt erkannt haben. Es ist nicht gewaltsam und event. schädigend.

Wir behandelten in den letzten drei Jahren 60 Phthisiker mit kleinsten Dosen eines spezifischen Antigens. 45 wurden mit Bazillenemulsion, 15 mit Perlsuchtalttuberkulin injiziert.

Die Bazillenemulsion bevorzugen wir deshalb, weil sie ein echteres Vakzin ist.

Die Anfangsdosis betrug bei der Bazillenemulsion 0,00005 mg, bei dem Alttuberkulin $\frac{1}{1000}$ mg, mit ersterem Präparat stiegen wir 10—14 täglich bis $\frac{5-8}{10000}$ mg, bei letzterem 8—10 täglich bis $\frac{1-2}{1000}$ mg. — Das Intervall zwischen den Injektionen wurde ganz nach dem klinischen Verlauf gewählt. Auch die Wahl der Dosensteigerung bestimmten die Erscheinungen. Wenn irgendwie Symptome für das Auftreten einer allgemeinen oder lokalen Reaktion sprachen, stiegen wir nicht mit der Dosis, sondern gingen häufig zurück auf eine kleinere. Das Auftreten einer schädlichen Überempfindlichkeit, wie man sie bei der Kleinheit der Dosen hätte erwarten können, haben wir nie beobachtet. Es hätte sich in stärkeren fieberhaften Reaktionen äussern müssen. Zum Belege dienen folgende Temperaturkuren, aus denen auch der Verlauf der Entfieberungen gut ersichtlich ist (s. Tafel XV, XVI). — Natürlich blieben alle Behandelten giftempfindlich. Eine Prüfung nach Pirquet bewies es.

Unsere Fälle gehörten zu solchen, bei denen der natürliche Heilungsverlauf, unterstützt durch das hygienisch-diätetische Anstaltsregime, auf Schwierigkeiten stiess, die nicht vorankamen und mancherlei Anzeichen einer schlechteren Prognose boten. — Es waren Fälle, die besonders schön einen event. Nutzen einer spezifischen Therapie zeigen mussten. Sie klassifizieren sich so: 12 gehörten dem ersten Stadium, 30 dem zweiten und 18 dem dritten an. Von den klinischen Formen war die infiltrierende und destruierende vorherrschend. 42 waren offene Tuberkulose; von ihnen verloren 21 die Bazillen während der Behandlung.

50 traten mit Fieber ein, 41 wurden entfiebert. Das Gewicht stieg im Durchschnitt um 10 Pfund. Relativ geheilt wurden 30 entlassen, 26 gebessert, 3 verschlechtert; 1 starb. Arbeitsfähig z. Z. der Entlassung waren 7, beschränkt arbeitsfähig 31 mit Aussicht auf allmähliche Wiedererlangung der vollen Arbeitsfähigkeit; 21 waren nicht

arbeitsfähig. Auch von letzteren wird eine Anzahl eine beschränkte Arbeitsfähigkeit erreichen.

Der Larynx war 8 mal tuberkulös erkrankt, 6 mal wurde er relativ geheilt, 1 mal gebessert, 1 mal verschlimmerte er sich, Cystitis tuberculose heilte einmal, in einem zweiten Fall wurde sie gebessert.

Wir haben nur von den Entlassungserfolgen gesprochen. — Über Dauererfolge bei den spezifisch Behandelten wollen wir später berichten. — Im ganzen sind die Erfolge, wenn man die Art der behandelten Kranken berücksichtigt, besser zu nennen, als wir sie sonst im Durchschnitt erreichen.

Besonders auffallend war der hohe Prozentsatz der Entfieberungen und der Kranken, welche die Bazillen verloren.

Wir haben gezeigt, dass es sogar bei schweren Fällen gelingt, mit Darreichung kleinster Dosen eines spezifischen Antigens unter Erhaltung der Giftempfindlichkeit gute Heilerfolge zu erzielen. Die Methode ist unseres Erachtens durchaus unschädlich. Wir sind uns bewusst, dass sie nur die Wirkungen des hygienisch-diätetischen Verfahrens unterstützt durch Anregung der Antikörperproduktion.

Das Verfahren setzt voraus, dass die Lehre von der Bedeutung der Giftempfindlichkeit als Immunitätsphänomen richtig ist, eine Lehre, die gut begründet erscheint durch die experimentelle und biologische Forschung und die klinische Beobachtung.

Die Dosierung der Antigens ist so gewählt, dass sie auf jeden Fall der individuellen Empfindlichkeit des Kranken Rechnung trägt. Eine schädliche Giftüberempfindlichkeit lässt sich trotz des vorsichtigsten Steigens der Dosis mit Sicherheit vermeiden. — Das Auftreten einer Lokalreaktion in den Lungenherden haben wir oft mit Hilfe der physikalischen Untersuchung nachweisen können. Wir fassen sie stets als eine entzündliche auf und halten deshalb die Injizierten 1—2 Tage nach den Einspritzungen sehr ruhig, um Schädigungen des Organs durch übermäßigen Gebrauch zu vermeiden. Eine solche Lokalreaktion durch eine gleichzeitig mit Hilfe verordneter Arbeit hervorgerufene Autoinokulation noch steigern zu wollen, wie Rotschild (33) es vorschreibt, halten wir für direkt gefährlich und nutzlos. — Wir sind überzeugt, dass unsere Injektionen genügend imstande sind, die Antikörperbildung anzuregen. Erst wenn die Lokalreaktion abgeklungen ist, soll wieder injiziert werden. Das dokumentiert sich durch das klinische Verhalten der Kranken. Wir hoffen, mit unserer Antigenbehandlung das erreichen zu können, was wir in unserer früheren experimentellen Studie über die Wirkungen des Alttuberkulins forderten,

wo wir sagten: „Wenn es möglich wäre, durch Wahl der Dosen des Tuberkulins die lokale Beeinflussung des Krankheitsherdes so einzurichten, dass nur die Verkäsung, Einschmelzung und Ausstossung des Kranken sich rascher abspielte, ohne dass eine entzündliche Veränderung der umgebenden noch gesunden Alveolargebiete in der Lunge einträten, mit einer Überschwemmung mit Tuberkelbazillen und ihren Toxinen, dann liesse sich mit Fug und Recht von einer günstigen, die Heilung fördernden Wirkung des Mittels reden.“

Der Gebrauch kleinster, nicht giftfest machender Dosen des Tuberkulins würde vielleicht auch Pel (34) veranlassen, das Mittel nicht mehr einen „gefährlichen Freund“ zu nennen, wie er es in seinem Referat über die Tuberkulinbehandlung auf dem internationalen medizinischen Kongress in Budapest vor kurzem tat.

Zum Schluss müssen wir noch eine Forderung energisch betonen. Jede Tuberkulinbehandlung, auch beim Gebrauch unserer kleinsten Dosen erfordert eine ständige genaue klinische Kontrolle der Kranken, die nur in Kliniken, Krankenhäusern und Sanatorien durchzuführen ist. Nur eine solche Kontrolle ermöglicht die richtige Dosierung und den richtigen Zeitpunkt der Injektionen. Eine ambulante Tuberkulinbehandlung müssen wir daher als gefährlich verurteilen.

Der Standpunkt Hillenbergs (35), welcher die Tuberkulintherapie im grossen in der Praxis z. T. mit Hilfe der Versicherungsanstalten durchgeführt wissen will, sei damit von uns besonders scharf abgelehnt.

Literatur.

1. Schlossmann, Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 7.
2. Bauer und Engel, Brauers Beiträge zur Klinik der Tub. Bd. XIII. H. 3.
- 2a. Christian und Rosenblatt, Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 39.
3. G. Schröder, Brauers Beiträge zur Klinik der Tub. Bd. VI. S. 397.
4. Nadejde, Compt. rend. de la société biol. 1909. T. 66.
5. Citron, Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 36.
6. Loewenstein, Zeitschr. f. Immunitätsforschung. Bd. III. H. 4.
7. Arneth, Die neutrophilen weissen Blutkörperchen. Jena, G. Fischer. 1904.
8. Loewenstein und Pickert, Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 52.
9. Pickert, Ibid. 1909. Nr. 23.
10. Wolff-Eisner, Frühdiagnose und Tuberkulose-Immunität. Würzburg, C. Kabitzsch. 1909.
11. Beitzke, Sitzung der Ges. der Charité-Ärzte vom 25. II. 1909.
12. Franz, Vortrag auf der internationalen Tuberkulose-Konferenz in Stockholm, Juli 1909.

13. Aronade, Brauers Beiträge. Bd. XIII. S. 209.
14. Czerny, Sitzungen der naturwissenschaftl. Gesellsch. zu Breslau 1909.
15. Finkler, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 39.
16. Loewenstein, Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung. Jena, G. Fischer.
17. Hamburger und Monti, Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 9.
18. Detre, XVI. Internationaler med. Kongress in Budapest. Sektion f. innere Medizin, Diskussionsbemerkung. Sektion f. Immunitätsforschung, Referat.
19. Loewenstein u. Rappoport, Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 23.
20. Grüner, Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 33.
21. Roemer, Berl. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 28 und Brauers Beiträge. Bd. XIII. H. 1.
22. Derselbe, Brauers Beiträge zur Klinik der Tub. Bd. XI.
23. Much, Immunität, Tatsachen und Aussichten. Würzburger Abhandlungen. Bd. IX. H. 6/7.
24. v. Pirquet, Vakzination und vakzinale Allergie. Wien 1907, F. Deuticke.
25. Hamburger, Brauers Beiträge zur Klinik der Tub. Bd. XII.
26. Preisich und Heim, Zentralbl. f. Bakteriöl. 1902. Bd. 31; zitiert nach Hamburger (25).
27. Heymans, Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 25; zitiert nach Hamburger (25).
28. Philip, 77. Vers. der British medical association. Belfast, Juli 1909.
29. Philippi, Korrespondenzblatt f. Schweizer Ärzte. 1907. 16.
30. Meissen, Münch. med. Wochenschr. 1908. S. 1806.
31. Jessen, Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 34.
32. Nourney, Tagung der Ges. deutscher Naturforscher u. Ärzte in Cöln 1908 und in Salzburg 1909.
33. Rotschild, Vortrag auf dem Balneolog-Kongress in Berlin 1909 und auf dem Kongress für innere Medizin Wiesbaden 1909.
34. Pel, Referat auf dem XVI. internat. med. Kongress in Budapest. Sektion für innere Medizin.
35. Hillenberg, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Medizin und öffentl. Sanitätswesen. 1909. H. 1.