

[Aus dem Königl. Institut für Infektionskrankheiten in Berlin.]

(Direktor: Geh. Ober-Med.-Rat Prof. Dr. Gaffky.)

(Abteilungsvorsteher: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Wassermann.)

Beitrag zur Serodiagnose der Echinokokken.

Von

Dr. Arthur Israel.

Die Erweiterung der Serodiagnose, insbesondere ihre Ausarbeitung für die Lues durch Wassermann hat in der Folge auch für andere Krankheitsprozesse Früchte getragen. Bekanntlich ist der Hauptfortschritt gegenüber den ersten Untersuchungen von Bordet und Gengou die Einführung der flüssigen Antigenextrakte gewesen. Gerade in dieser Hinsicht interessiert nun theoretisch wie praktisch die Echinokokkenerkrankung. Das Verdienst, das Prinzip der Komplementbindung zuerst auf diese Krankheit übertragen zu haben, gebührt Ghedini. Dann hat vor allem in Frankreich Weinberg (1) an einem größeren Material diese Versuche fortgesetzt und bewiesen, daß ganz analog wie bei der Syphilis auch bei der Echinokokkenerkrankung die Diagnose in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle mittels Komplementbindung zu stellen ist. In Deutschland ist die Methode noch verhältnismäßig selten herangezogen worden. Der ersten deutschen Mitteilung durch Kreuter (2) im vergangenen Jahre ist bisher nur eine Arbeit aus der Königsberger medizinischen Klinik von Lippmann (3) gefolgt, der auch die Literatur ausführlich zusammengestellt hat.¹ Zum Teil wohl wegen der geringen Verbreitung der Echinokokkenkrankheit in unseren Gegenden fließen die Mitteilungen so spärlich, zum Teil auch, weil die Untersuchungsmethode noch nicht die gebührende Popularität gewonnen hat.

In einem Fall, der mir zur Verfügung stand, habe ich daher die Gelegenheit benutzt, die Serodiagnose auszuführen, vor allem aber die Frage nach der Spezifität der wässerigen und alkoholischen Extrakte aus Echinokokkenblasen zu studieren. Denn gerade wegen der Analogie mit

¹ Nach Niederschrift meiner Arbeit erschienen in letzter Zeit noch einige Veröffentlichungen über den gleichen Gegenstand.

der Wassermannschen Reaktion versprochen diese Studien wichtige Rückschlüsse für das noch immer strittige Problem, ob Extrakte aus spezifischen und normalen Organen gleichwertig seien.

Von der Krankengeschichte möchte ich nur erwähnen, daß es sich um einen 24 jährigen Griechen handelte, der nach einer plötzlichen fieberhaften Erkrankung seit 6 Jahren an blutigem Auswurf litt. Trotz Fehlens eines bestimmten physikalischen oder bakteriologischen Befundes war die Diagnose wiederholt auf Tuberkulose gestellt worden, bis sein Arzt in Konstantinopel im vorigen Jahre während einer Haemoptoe im Sputum Echinokokkenmembranen nachwies. Syphilitische Infektion war bei dem Patienten auszuschließen.

Hier wurde von Hrn. Prof. Israel zugleich ein Leber- und Lungen-Echinococcus mit event. Kommunikation beider Herde angenommen und am 17. I. 1910 die Bauchhöhle eröffnet. Man stieß auf eine große Zyste im rechten Leberlappen, aus der durch Punktion ca. 50 bis 60^{cem} einer klaren, reichliche Scolices enthaltenden Flüssigkeit aufgesogen wurden. Im linken Lappen befand sich ebenfalls ein etwas kleiner Tumor. Ein Durchbruch des Zwerchfells war nirgends zu fühlen. Aus beiden Blasen wurde je ein großer Echinococcus entfernt.

Herstellung der Antigene.

Der Parasit produziert in der Zystenflüssigkeit gleichsam ein natürliches, gebrauchsfertiges, wässriges Antigen, dessen sich daher die meisten Untersucher fast ausschließlich bedient haben.

Auch wir benutzten den klar zentrifugierten, von Scolices befreiten Hydatideninhalt.¹

- Antigen 1. Hydatidenflüssigkeit des Patienten;
 „ 2. „ von Schaf-Echinokokken;
 „ 3. „ „ Rinder- „

Zugleich gingen wir daran, das parasitäre Gewebe selbst aufzuschließen.

Die Membranen der rechten Höhle hatten ein Gewicht von 17^{gmm}. Sie wurden in zwei gleiche Portionen zu je 8.5^{gmm} geteilt. Die Verarbeitung zu Extrakten gestaltete sich genau so, wie sie auf der Wassermannschen Abteilung für die Herstellung der luetischen Extrakte üblich ist.

Antigen 4. Alkoholischer Extrakt.

Die erste Portion wird fein zerschnitten, im Mörser zerrieben und mit der fast 5 fachen Menge absoluten Alkohol (40^{cem}) versetzt. Die Aufschwemmung kommt bis zum nächsten Tage, 20 Stunden in den Brut-

¹ Die Anwesenheit der Scolices hat übrigens, wie spätere Versuche ergaben, keinen störenden Einfluß.

schrank von 37°, bleibt danach noch einige Stunden bei 60° stehen und wird durch Papier filtriert. Der so gewonnene klare alkoholische Extrakt hat eine schwach gelbliche Färbung.

Antigen 5. Wässeriger Extrakt.

Die andere Hälfte der Membranen wird nach vorhergehender Zerkleinerung mit der Schere mit der 4fachen Menge, 32^{cem} zu 0.5 prozent. karbolisierter physiologischer Kochsalzlösung versetzt. Das Gemisch wird 48 Stunden im Schüttelapparat geschüttelt, dann einige Minuten nicht zu scharf zentrifugiert, so daß sich die groben Partikel schnell absetzen, die feineren suspendiert bleiben. Man erhält so eine trübe, rötlich braune Flüssigkeit, die sich bei längerem Stehen ziemlich klar absetzt und daher vor dem Gebrauch aufgeschüttelt werden muß.

Antigen 6. Alkoholischer Rückstandsextrakt.

Aus dem groben Rückstand, der nach Zentrifugierung des wässerigen Extraktes übrig bleibt, wird ganz entsprechend dem bei Antigen 4 geübten Verfahren ein alkoholischer Auszug hergestellt.

Mir standen also sechs Antigene zu Gebote. Davon gehörten vier demselben Individuum an und unterschieden sich zum Teil nur durch die Art der Extraktion.

Ich möchte gleich vorwegnehmen, daß mir alle diese sechs Flüssigkeiten eine ausgezeichnete Komplementbindung mit dem Patientenserum ergaben. Das Serum war am Tage vor der Operation, bzw. einige Wochen später durch Venaepunktion entnommen und bei 55° 1/2 Stunde inaktiviert worden.

Methodik des Komplementbindungsversuches.

Das Serum wurde immer in der Dosis 0.1^{cem} gebraucht. Als Komplement diente 0.5^{cem} 10 prozent. frisches Meerschweinchenserum. Nach Mischung von Extrakt, Serum und Komplement Bindung 1 Stunde bei 37°, darauf Zusatz von 1/2^{cem} 5 prozent. gewaschenen Hammelblutes und der 3 bis 5 fachen (auf 2 Stunden berechneten) Titerdosis Hämolyisin. Jede der angewandten Substanzen wird auf ein Volumen von 0.5^{cem} gebracht, in jedem Röhrchen befinden sich also 2.5^{cem}. Das Versuchsgestell kommt in den Brutschrank (37°), bis die Kontrollen gelöst sind (ca. 1 Stunde), dann in den Eisschrank bis zum nächsten Tage, an dem das Resultat abgelesen wird.

Vor dem eigentlichen Versuch wurden die Antigene auf eine event. Eigenhemmung geprüft, und von derjenigen Dosis, die allein für sich die Hämolyse nicht hemmte, die halbe Menge als Gebrauchsdosis bestimmt.

DR ISRAEL:

versprachen diese Studien wichtige strittige Problem, ob Extrakte aus gleichwertig seien.

wöchte ich nur erwähnen, daß es sich delte, der nach einer plötzlichen fieber- blutigem Auswurf litt. Trotz Fehlens der bakteriologischen Befundes war die se gestellt worden, bis sein Arzt in während einer Haemoptoe im Sputum Syphilitische Infektion war bei dem

ael zugleich ein Leber- und Lungen- ation beider Herde angenommen und net. Man stieß auf eine große Zyste urch Punktion ca. 50 bis 60 ^{ccm} einer nden Flüssigkeit aufgesogen wurden. nfalls ein etwas kleiner Tumor. Ein gends zu fühlen. Aus beiden Blasen tfernt.

der Antigene.

ystenflüssigkeit gleichsam ein natür- ntigen, dessen sich daher die meisten nt haben.

entrifugierten, von Scolices befreien

keit des Patienten;

von Schaf-Echinokokken;

„ Rinder- „

rasitäre Gewebe selbst aufzuschließen. hle hatten ein Gewicht von 17 ^{gmm}. en zu je 8.5 ^{gmm} geteilt. Die Ver- genau so, wie sie auf der Wasser- ung derluetischen Extrakte üblich ist.

lischer Extrakt.

chnitten, im Mörser zerrieben und ten Alkohol (40 ^{ccm}) versetzt. Die asten Tage, 20 Stunden in den Brut- ibrigens, wie spätere Versuche ergaben,

olischer stands- trakt	Menschliche Hyda- tidenflüssigkeit
------------------------------	---------------------------------------

K.	Spur Hemmung
—	L.
L.	„
—	„
—	„
—	„
—	„

en folgende Bezeichnungen:

++++

+++

++

+

+

+

ösung.

te, bzw. des Patienten- rolluntersuchungen vor- ohl gegenluetische Sera edenen Grades, als auch

hol. Echinokokkenextrakt		
25	0.06	0.03
H.	K.	kl. K.
.	L.	L.
.	„	„
.	„	„
ar	„	„
.	„	„
+	„	„
.	„	„

Hydatidenflüssigkeit		
0.25	0.125	0.06
c. H.	c. H.	f. c. H.
L.	L.	L.

Die Tabellen zeigen deutlich:

1. Tatsächlich stellt die halbe nicht mehr für sich hemmende Extraktmenge die optimale Dosis für den serodiagnostischen Versuch dar. Nimmt man eine geringere Quantität, z. B. $\frac{1}{4}$, so erhält man nicht mehr vollständige, sondern nur partielle Hemmungen der Hämolyse.

2. Andererseits gibt die wirksame optimale Dosis des alkohol. Extraktes von 0.125^{cem} zuweilen nicht geringe Hemmungen mit luetischen Seris, die sich jedoch bei stärkeren Verdünnungen des Extrakts (Tabelle II) im Gegensatz zu seinem Verhalten gegenüber Echin.-Serum nicht mehr nachweisen lassen. Nur die luetischen Sera, die durch eine sehr starke Wassermannsche Reaktion ausgezeichnet sind, können in Verbindung mit alkoholischen Echinokokkenextrakten Komplement fixieren, in diesem Falle läßt sich aber durch Extraktverdünnungen der reichere Gehalt des Serums, bzw. des Extraktes an spezifischen Stoffen erkennen.

Diese Verhältnisse lassen sich leichter übersehen unmittelbar nach der Entnahme der Versuchsröhrchen aus dem Brutschranke, also während des Ablaufs der Reaktion. Nach Abschluß des Versuchs, 20 Stunden später, beim Ablesen des endgültigen Resultats sind die feineren zeitlichen Unterschiede des Lösungsprozesses verwischt. Mischte man nämlich je eine Gebrauchsdosis der drei Echinokokkenantigene mit je 0.1 stark syphilitischem Serum, so zeigte das Hydatidenflüssigkeit enthaltende Röhrchen am frühesten, schon nach 20 Minuten, vollständige Lösung, während das mit wässrigem Extrakt gefüllte gerade eine Spur aufgebellt, das mit alkoholischem noch vollständig undurchsichtig war. Erst 5 Minuten später setzte auch in diesem Röhrchen die Lösung ein. (Tab. IV.)

Ganz regelmäßig kehrten diese Unterschiede in allen ähnlichen Versuchen wieder. Die ausgesprochene Spezifität unserer, vom Kranken stammenden Zystenflüssigkeit möchte ich deshalb besonders betonen, weil Weinberg einigemal unspezifische, antikomplementäre Eigenschaften derartiger Antigene wahrgenommen hat und daher das entsprechende Hammelantigen vorzieht. Daß man auch bei diesem Vorgehen vor unspezifischen Bindungen mit Kontrollseris nicht geschützt ist, ergibt sich aus Lippmanns Beobachtungen.

Tabelle IV.¹

Luet. Serum 0.1 Wassermannsche Reaktion + + +	Alkohol. Echino- kokkenextrakt		Wässer. Echino- kokkenextrakt		Menschliche Zystenflüssigkeit	
	0.125	0.06	0.2	0.1	0.2	0.1
nach 20 Minuten . . .	c. H.	st. L.	f. c. H.	st. L.	L.	L.
„ 25 „ . . .	bg. L.	„	bg. L.	„	„	„
Echinokokkenserum 0.1						
nach 20 Minuten . . .	c. H.	c. H.	c. H.	c. H.	c. H.	c. H.
„ 25 „ . . .	„	Spur L.	„	Spur L.	„	„

¹ st. L. = starke Lösung.

bg. L. = beginnende Lösung.

Das unspezifische Verhalten des alkoholischen Extraktes gegenüber luetischen Seren habe ich zwar nur 2 mal feststellen können, möchte aber darauf hinweisen, daß die ausschließliche Untersuchung mit diesem Antigen bei einer Kombination von Echinokokkenkrankung mit Lues nicht eindeutig wäre. Da syphilitische Sera mit den verschiedensten alkoholischen Organauszügen positiv reagieren können, tragen in unserem Falle wohl die lipoiden Bestandteile der Echinokokkenmembranen die Schuld an diesem Befund.

Nun besitzen wir in den Seren Lepröser Stoffe, die mit den verschiedensten Antigenen, auch solchen lipoider Natur, eine Komplexbildung ergeben. Da mir weil. Exzellenz Koch freundlichst sechs Leprasera aus Serajewo zur Verfügung stellte, so folgte ich einer Anregung des Hrn. Geheimrat Wassermann, durch die Auswertung von Lepra-, Lues- und Echinokokkenserum gegenüber den bezüglichen und anderen Antigenen die Spezifität des Echinokokkenserums, bzw. der Echinokokkenextrakte noch genauer zu bestimmen.

Tabelle V.

Leprasera		A	B	C	D	E	F
		Alkohol. Echin.- Extrakt 0·125	Alkohol. Echin.- Extrakt 0·06	Wässer. Echin.- Extrakt 0·15	Tuberkulin Alt 0·025	Wässer. Lues- extrakt 0·05	Physiol. Kochsalz- lösung 0·5
1.	0·1	+++	+	+	+++	++++	—
	0·2	—	—	—	—	—	+ ¹
2.	0·1	+++	++	L.	+++	+++	—
	0·2	—	—	—	—	—	L.
3.	0·1	±	±	L.	±	L.	—
	0·2	—	—	—	—	—	L.
4.	0·1	++++	±	L.	±	+++	—
	0·2	—	—	—	—	—	L.
5.	0·1	++	±	L.	±	+	—
	0·2	—	—	—	L.	—	L.
6.	0·1	±	±	L.	—	L.	—
	0·2	—	—	—	—	—	L.
7.	Echin.-Ser.						
	0·1	++++	+++	++++	—	L.	—
	0·2	—	—	—	—	—	L.
8.	Luet. Ser., Wasserm. R.						
	++++						
	0·1	++++	+	—	—	++++	—
	0·2	—	—	—	—	—	L.

¹ Wegen der geringen Eigenhemmung des ersten Lepraseras sind die mit diesem angestellten Versuche nicht beweisend.

Diese Tabelle scheint mir ein gewisses Interesse zu beanspruchen, weil sie wichtige Aufschlüsse über die Unterschiede zwischen alkoholischem und wässrigem Extrakt desselben Antigens gibt. Man erkennt eine merkwürdige Übereinstimmung der Reihen A [1—6] und E [1—6]. D. h. während ein wässriger Echinoc.-Extrakt in der wirksamen, optimalen, auf das spezifische Serum eingestellten Dosis die Lepraserum nicht im geringsten im antikomplimentären Sinne beeinflusst, wirkt die entsprechende Menge alkoholischen Extraktes genau wie ein wässriges (oder auch alkoholisches)luetisches Antigen oder wie in allerdings weit geringerem Maße auch gewöhnliches Alttuberkulin. Diese Substanzen können ja, wie uns die Versuche G. Meiers (4), gelehrt haben, mit leprösen Seris, vornehmlich denen der tuberösen Form der Krankheit, eine spezifische Komplexbildung vortäuschen. Trotzdem ergibt sich wieder aus quantitativen Bestimmungen, ähnlich wie in früheren Versuchen (Tabelle II), die Spezifität des alkoholischen Echinokokkenextraktes. Denn seine halbe optimale Dosis gibt noch mit dem spezifischen Serum eine fast komplette, mit Lepra- bzw. Lues-Serum nur eine weit schwächere Hemmung der Hämolyse. (Tab. V, B.) Der alkoholische Auszug unseres Antigens muß also entweder im Gegensatz zum wässrigen zwei Substanzen beherbergen, eine spezifische und eine unspezifische, die vielleicht lipoiden Charakter besitzt, oder es handelt sich nur um die physikalisch-chemische Differenz der Antigenverteilung, auf die das Lepraserum in so empfindlicher Weise reagiert.

Zuerst hat Parvu (5) mit 85 Prozent. Alkohol aus der Zystenflüssigkeit, dann Kreuter (2) mit absolutem Alkohol aus dem im Vakuum getrockneten Rückstande des Blaseninhalts das wirksame Agens extrahiert. Diese Untersuchungen zusammen mit unseren Befunden über die Alkohollöslichkeit des Ech.-Antigens sind deshalb von Wert, weil sie zugleich einen Beitrag zur Kenntnis der biologischen Wirksamkeit der Lipide, bzw. lipoidhaltigen Flüssigkeiten bilden. Die Geschichte der alkohollöslichen Antigene ist kurz. Aus Bakterien ist durch Alkohol noch kein wirkliches Antigen gewonnen worden [E. P. Pick (6)]. Zwar hatte Nicolle gefunden, daß die agglutinierende Substanz junger Typhus- und Colibazillen alkohol-ätherlöslich ist, und Pick konnte die Alkohollöslichkeit für sein Koagulin K. bestätigen, konnte aber mit diesem Agglutininogen kein Immunsorum herstellen. Mit diesen Tatsachen scheinen die Angaben Levaditis und Mutermilchs (7) gut übereinzustimmen. Diese Autoren konnten nämlich aus Choleravibrionen das spezifische Antigen zwar in 85 Prozent. Alkohol in Lösung bringen, nicht jedoch durch Erschöpfung mit absolutem Alkohol im Soxlet-Apparat. Für die Antigene anderer Herkunft, auch besonders für die aus tierischen Substanzen auf-

gebauten, gewann diese Frage durch die Entdeckung der alkoholischen Syphilisantigene neue Bedeutung. Bei den Organextrakten nämlich, ebenso wie bei den lysinogenen, ätherlöslichen Extrakten der roten Blutkörperchen (Bang und Forssmann) und endlich dem chloroformlöslichen Cobrallecithid von Kyes scheint es sich zunächst um lipoidartige Antigene zu handeln. Man hat aber in neuerer Zeit immer mehr auf die physikalisch-chemische Tatsache hingewiesen, daß infolge des Überganges von Lipoiden in das Lösungsmittel auch die Löslichkeit des an sich unlöslichen Antigens bedingt werden könnte. (Pick.)

Namentlich seit Michaelis und Rona (8) die Löslichkeit größerer Mengen von Albumosen bei Gegenwart von Lecithin in Alkohol und Chloroform gezeigt haben, kann man aus der biologischen Wirksamkeit eines Chloroform- oder Alkoholauszuges nicht mit absoluter Sicherheit auf die lipoid Natur des spezifischen Bestandteiles schließen [Porges (9)]. Wir können also auf Grund unserer und früherer Versuche nur den Übergang des Antigens in den Alkohol behaupten, ohne damit die chemische Natur festlegen zu wollen. Dazu bedarf es noch genauerer Versuche, für die es zurzeit an Material fehlte.¹

Andererseits hatte das Patientenserum nicht die geringste Affinität zu lipoiden Substanzen oder irgend welchen unspezifischen Antigenen. Weder die Prüfung wässriger noch die alkoholischer Extrakte aus syphilitischer Leber, bzw. aus normalen Organen (Luesantigen nach Dr. Kirstein) fiel nach irgend einer Richtung positiv aus.

Tabelle VI.

Serum	Physiol. Koch- salzlös. 0.5	Wässriger Ech.-Extr. 0.15	Alkohol. Ech.-Extr. 0.125	Hydatiden- flüssigkeit 0.2	Wässriger Lues- extrakt 0.05	Alkohol. Lues- extrakt 0.025	Alkohol. Normal- Extrakt 0.125
Echin.-Ser.							
0.1	—	c. H.	c. H.	c. H.	L.	L.	L.
0.2	L.	—	—	—	—	—	—
Luet. Ser.							
0.1	—	L.	L.	L.	c. H.	f. c. H.	c. H.
0.2	L.	—	—	—	—	—	—

3 Wochen nach der Operation wurde die serologische Untersuchung wiederholt und gab das gleiche positive Resultat in der gleichen Inten-

¹ Während der Drucklegung erschien eine Arbeit von Curt Meyer, *Berliner klin. Wochenschrift*. 1910. Nr. 28), der unabhängig von uns die Wirksamkeit der alkoholischen Extrakte erprobt hat. Unser Befund ist bereits kurz von A. Wassermann in der Sitzung der Berl. med. Ges. vom 15. Juni mitgeteilt worden (*Berliner klin. Wochenschrift*. 1910. Nr. 26. S. 1247).

sität wie das erste Mal. Es ist von einigen Autoren berichtet worden, daß nach vollständiger Entfernung vom Parasiten die vorher positive Reaktion in eine negative umschlagen kann. Da es nach dem klinischen Verlaufe sehr wahrscheinlich ist, daß in unserem Fall die Brusthöhle noch einen parasitären Herd beherbergt, so fände der unverminderte Gehalt des Serums an komplementbindenden Stoffen damit seine Erklärung.

Auf der anderen Seite darf man nicht außer acht lassen, daß Weinberg selbst nach mehrjähriger operativer Heilung bei früheren Echinokokkenträgern noch häufig positiven Blutbefund erhob (8). Die Frage nach der Haltbarkeit der Antikörper im Serum ist also erst nach weiteren Beobachtungen endgültig zu beantworten.

Da der Patient nach seiner Genesung in die Heimat zurückkehrte, war eine fortlaufende serologische Kontrolle leider nicht möglich.

Zum Schluß sei noch hervorgehoben, daß eine Präzipitinreaktion zwischen der Hydatidenflüssigkeit und dem Serum nicht erzielt werden konnte. Die Komplementbindung stellt für unseren Zweck die ungleich feinere Methode dar, wie auch die übereinstimmende Erfahrung der anderen Autoren zeigt.

Zusammenfassung:

1. In einem Fall von Leberechinococcus des Menschen konnten im Serum spezifische komplementbindende Stoffe nachgewiesen werden.

2. Als Antigene dienten alkoholische und wässrige Extrakte der Echinococcummembranen, sowie Hydatidenflüssigkeiten der betreffenden menschlichen, bzw. der Rinder- und Schafechinokokken.

3. Der alkoholische Extrakt kann unspezifische Hemmungen mit stark syphilitischen Seris, häufiger anscheinend mit Lepraseris geben. Durch Auswertung der Extrakte lassen sich neben den unspezifischen deutlich spezifische Substanzen erkennen.

4. Das Serum der Echinokokkenkranken hat keine durch Komplementbindung nachweisbare Affinität zu lipoiden Substanzen.

5. Eine Präzipitinreaktion war nicht zu erzielen.

6. Es ergibt sich, daß die mit spezifischen Antigeneigenschaften begabte Substanz alkohollöslich ist. Denn das Serum des Echinococcus ergab keine Reaktion mit alkoholischem Extrakt normaler Organe, wohl aber mit dem alkoholischen Extrakt von Hydatidenwandungen.

Hr. Geheimrat Wassermann sage ich für das meiner Arbeit entgegengebrachte Interesse meinen ergebensten Dank.

Literatur-Verzeichnis.

1. Weinberg, Serodiagnostics de l'echinococcose. *Annales de l'Institut Pasteur*. 1909. T. XXIII.
2. Kreuter, Zur Serodagnostik der Echinococcuscyste. *Münch. med. Wochenschrift*. 1909. Nr. 36.
3. Lippmann, Zur Serodiagnose der Echinococcuscyste. *Berl. klin. Wochenschrift*. 1910. Nr. 1.
4. Georg Meier, Serologische Untersuchungen bei Lepra. *Lepra. Bibliotheca internationalis*. Bd. XI.
5. Parvu, *Comptes rendus de la société de biologie*. 1909. p. 767.
6. E. P. Pick, *Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung*. Bd. I. S. 377.
7. Levaditi et Mutermilch, *Compt. rend. de la soc. de biol.* 1908. Vol. XLIV. p. 406, 844, 1111, 1151.
8. Michaelis u. Rona, *Bioch. Zeitschrift*. 1907. Bd. IV. Zit. nach Porges.
9. Porges, *Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung*. Bd. II. S. 1178.