

(Aus der wissenschaftlichen Abteilung des Sächsischen Serumwerkes, Dresden.)

Problematische Gedanken zur Ponndorf-Haut-Impfung.

Von

Dr. William Böhme, Dresden.

(Eingegangen am 25. August 1922.)

Die Ponndorfsche Cutanimpfung bringt mit kräftigem Stoß die alten immunitätswissenschaftlichen Streitfragen, insonderheit aber die Frage nach dem Wesen des Reaktionsablaufes gelöster und ungelöster Stoffgruppen des Tuberkelbacillus am und im Organismus, ins Rollen. Die praktischen Prinzipien der Impfung, ihre Technik und der biologische Aufbau ihrer Hautimpfstoffe sind auf der Weimarer Impftagung vom 27. November 1921 ausführlich zur Sprache gekommen. Es kann daher auf die entsprechenden Literaturstellen verwiesen werden. Eine die Berechtigung der prinzipiellen Basis der Hautimpfung charakterisierende Fülle immunitätswissenschaftlicher Fragen scheint es jedoch notwendig zu machen, einmal kurz zu streifen, was mittelbar und unmittelbar mit diesem Impfproblem verbunden scheint. Grundlegende Bedeutung kommt da zunächst der Frage nach der therapeutischen Wertung des Tuberkulins (im weitesten Sinne) zu. Bedenkt man schon rein geschichtlich, daß bald nach Robert Kochs Bekanntgabe bis heute, also fast 4 Dezennien, der Kampf um die spezifische Natur dieser Stoffe leidenschaftlich geführt wird, ohne den Tuberkelbacillus und seine Produkte aus der Diagnose oder Therapie durch heterogene Stoffe zu verdrängen, so wird heute praktisch dieser Kampf als für die spezifische Natur des Tuberkulins entschieden gelten müssen. Die oft nur scheinbar widerstrebenden Meinungen in der Literatur der letzten Jahre aber lassen sich zum großen Teile ungezwungen auf *einen* Nenner bringen und scheinen vielleicht mehr unserem Unvermögen Ausdruck zu geben, die erkannte unumstößliche Sonderstellung des Tuberkulins zum tuberkulösen menschlichen und tierischen Organismus in ein immunbiologisches Schema zu bringen.

Sind unsere Begriffe von „spezifischen“ Stoffen heute noch fest in der Ehrlichschen Seitenkettentheorie verankert, so darf es zunächst nicht wundernehmen, wenn sich über den klassischen Diphtherie-, Tetanus- und Rotlaufantikörpernachweis hinaus bei anderen Infektionen und Verwandtem unsere bescheidenen Nachweismittel erschöpfen. Auf der großen Linie ist nun aber gerade beim Tuberkulin der klassische Grundversuch der Demonstration seiner Antigennatur, dessen, was uns auch bei allen anderen spezifischen Antigenen Kriterium ist, immer und immer wieder gelungen. Es sei nur an den einwandfreien Nachweis von Antituberkulin durch *Bordet-Gengou*¹⁾, *Wassermann-Bruck*²⁾,

*Lüdke*³⁾ ⁴⁾ und *Bruck*⁵⁾, und zwar sowohl im mit Tuberkulin und anderen Antigenprodukten des Tuberkelbacillus vorbehandelten gesunden, als auch im *nicht* vorbehandelten kranken Serum hingewiesen. Aus neuerer Zeit sei die Experimentalarbeit von *Seligmann* und *Klopstock*⁶⁾ genannt, die mit Alttuberkulin auch die anderen im Begriff „spezifisch“ verankerten Erscheinungen, wie anaphylaktischen Schock, Wiederaufflammen von Intracutanstellen und gelegentlich das *Arthussche* Phänomen zwar nicht regelmäßig, doch in einwandfrei belegten Fällen erneut feststellten, die höchst beachtenswerten Arbeiten anderer, auch ausländischer namhafter Forscher jüngster Zeit (*Arloing*, *Biot*, *Besredka*, *Boquet* und *Nègre*, *Fornet*, *Rieux*, *Bass* u. a.) seien nur angedeutet. Es ist nicht erfindlich, warum gerade diese, die theoretischen Forderungen des antigenen Spezifizitätscharakters des Tuberkulins erfüllenden Beobachtungen und Arbeiten erster Institute bei den theoretischen Geggennachweisen letzter Zeit völlig unbeachtet bleiben.

Neuerdings wird noch die Hitzebeständigkeit des Tuberkulins *gegen* seine Antigennatur angeführt⁷⁾. Warum sollte es aber keine hitzebeständige Komponente besitzen? Folgerichtiger würde man, basierend auf den vorzüglichen biologischen Arbeiten früherer Autoren, sagen können, daß das Tuberkulin als Antigen eben eine über 100° C thermostabile Komponente enthält! Das heißt schließlich, die Phänomene als solche werten. Zudem fehlt auch hier das Gegenstück nicht, wenn jüngst erst *Opitz*⁸⁾ die von einem hitzebeständigen Anteil der Diphtheriebouillon ausgehende „paradoxe“ Reaktion anführt¹⁾; und wieviele „paradoxe“ Erscheinungen kennen wir noch in der Biologie!

Neben den biologischen Beweisen für die Antigennatur des Tuberkulins schlechthin übergeht man in auffälliger Weise die bekannten histologischen, weitere unleugbare Stützen seiner Sonderstellung im Sinne eines Gehaltes an Stoffgruppen, die, dem Tuberkelbacillus entstammend, im tuberkulösen Herd und Kreislauf ihre komplementären Produkte finden. Die mir grundlegend erscheinenden Experimente *Ziellers* aus der *Neisserschen* Klinik²¹⁾ dürfen hierbei gleichwohl keineswegs übersehen werden. Sie zeigen eindeutig, besonders durch Versuch V, daß vom Tuberkelbacillus derartige antigene Stoffgruppen löslicher, resorbierbarer und diffuser Natur abgegeben werden und widerlegen auch in einem nochmaligen neuerlichen Hinweis²²⁾ ²³⁾ die Unhaltbarkeit der dahingehenden Ansichten, daß das Tuberkulin nichts weiter als einen der vielen Protein- oder Reizkörper mit vielleicht qualitativ besserer Wirkung darstellt²⁾.

Eine Versuchsreihe, die beantworten sollte, ob eine Umbildung des Tuberkulins im gesunden und im tuberkulösen Meerschweinchenorganismus stattfindet, darf als noch weiterer Beitrag für die experimentell hinreichend begründete Antigennatur des Alttuberkulins vielleicht hier aufgeführt werden. Ein gesundes und ein tuberkulös erkranktes Meerschweinchen erhielten je 4 ccm Alttuberkulin subcutan injiziert. Entblutung wurde nach 2—3 Stunden vollzogen und das der Carotis entströmende Blut zur sofortigen Anstellung der Quaddelprobe in Mengen von je 0,2 ccm für 30 tuberkulöse Meer-

1) Auch *Bogendorfer* u. *Zimmermann* ²⁷⁾ fanden im Ausfall der Schickreaktion mit unerhitztem und gekochtem (!) Diphtherie-Toxin keinen Unterschied.

2) Im gleichen Sinne sprachen sich jüngst noch *v. Hayek* u. *Wieser* ²⁸⁾ aus.

schweinchen verwendet. Eine zweite Quaddel wurde mit Alttuberkulin 1:2 angefügt, sowie Kontrollen mit normalem, unbehandeltem Meerschweinchenblut (Carotis) bei tuberkulösen und gesunden Tieren gesetzt. Das Resultat ist aus dem Überblick I ersichtlich.

Überblick I.

Versuchstiere	Quaddel mit tub. Carotisblut, mit Tu. vorbehandelt.	Quaddel mit ges. Carotisblut, mit Tu. vorbehandelt.	Quaddel mit ges. Carotisblut, nicht vorbehandelt.	Quaddel mit Alttuberkulin.
Tub. Meerschweinch.	++++	++	0	++
Ges. Meerschweinch.	0	0	0	0

Bei bewußter Einschränkung in der Beurteilung des tuberkulösen Spezialfalls des Meerschweinchens scheinen uns diese Beobachtungen doch einen Fingerzeig geben zu sollen, daß in diesen Versuchen bei der Durchströmung des tuberkulösen Organismus eine biologische Veränderung des Tuberkulins stattgefunden hat, die durch deutliche *Verstärkung der Reaktionen* gegenüber der Alttuberkulinkontrolle zum Ausdruck kam. *Seller*⁷⁾ kam in ähnlichen Versuchen, die er mit Urin und Serum tuberkulinvorbehandelter Meerschweinchen *am Menschen* vornahm, zu den gleichen Beobachtungen; auch diese Protokolle notieren weit stärkere Reaktionen bei Produkten vorbehandelter tuberkulöser als vorbehandelter gesunder Tiere, nur wird hierbei, ohne besondere Auslegung der doch höchst bemerkenswerten, typisch stärkeren und schwächeren Reaktionen, aus dem Verbleiben der Reaktionen an sich auf eine unveränderte Tuberkulinausscheidung, also auf keinen Abbau geschlossen, während unsere Versuche, immer unter ständiger Würdigung aller Unbekannten, einen vollzogenen reaktiven Umbau des Tuberkulins und damit Eigenschaften, die wir eben als antigene bezeichnen, erkennen lassen.

Vernachlässigt man nicht die Ergebnisse früherer biologischer Forschungen über die Frage nach der spezifischen, antigenen Natur des Tuberkulins schlechthin und addiert die Summe der klinisch-experimentellen Erfahrungen hinzu, so fällt der Kampf um die spezifisch-antigene Natur dieser hierher gehörigen Stoffe in einen Streit um Worte zusammen, solange in der Immunitätswissenschaft überhaupt noch von „Antigenen“ gesprochen werden wird!

Die praktische Medizin hat sich den verwirrenden Wirkungen dieser Kämpfe bald entzogen, indem die Arzneimittelkommission der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin⁹⁾ als Ergebnis ihrer Erfahrungen feststellt: „Von zweifelhaftem Werte ist die Behandlung der Tuberkulose mit Milchinjektionen. Keinesfalls können Eiweißkörper das Tuberkulin ersetzen.“

Um der Begriffsverwirrung zu steuern, erscheint es auch ungemein vorteilhaft, sich künftig ausnahmslos der *Muchsen* Ausdrücke „abgestimmt“ und „unabgestimmt“ zu bedienen. Damit würde viel Klarheit gebracht und viele Kontroversen unnötig; auch denjenigen Eigenschaften würde man zugleich begrifflich gerecht, die das Tuberkulin mit allen Immun- und Leerseren, mit allen mög-

Die zahlreichen tuberkulösen Meerschweinchen verdanke ich der Liebenswürdigkeit des Leiters der Veterinär-Polizei-Untersuchungsanstalt Dresden, Herrn Reg.-Vet.-Rat. Dr. *Marschall*, dem ich hierdurch bestens danke.

lichen Eiweißen und gewissen neueren „Reiz“stoffen der organischen und anorganischen Chemie im Nebenamt gemein hat.

Im *Alt-tuberkulin* dürfen wir also wohlbegründet ein *Teilprodukt des komplexen Tuberkuloseantigens* erblicken. Die Therapie der Tuberkulose erhielt nun einen ungemein kräftigen Impuls durch die auf der Impftagung zu Weimar (November 1921) vor zahlreichen Impfärzten bekanntgegebenen klinischen Beobachtungen, die *Ponndorf* und seine Mitarbeiter damals auf Grund von etwa 8000 nach der *Ponndorfschen* Hautimpfmethode behandelten Fällen der breiteren Öffentlichkeit übergaben. Bereits *Petruschky* hatte gezeigt, daß *Alt-tuberkulin*, in Salbenform in die unverletzte Haut eingerieben, der Injektionstherapie gegenüber unverkennbare Vorteile bietet. Die *Ponndorfsche* Methodik ging in ihren Schlußfolgerungen wesentlich weiter und konnte zunächst feststellen, daß die Verimpfung selbst konzentrierten Tuberkulins in die nach der *Jennerschen* Pockenimpfung geöffneten oberflächlichen Straten der äußeren Haut nach histologisch, klinisch und biologisch ganz besonders charakterisierten Regelmäßigkeiten verlief, die als hervorstechendstes Moment den stark modifizierten Ablauf selbst starker Lokal-, Herd- und Allgemeinreaktionen betonten. Diese umfangreichen und jahrelangen Beobachtungen gaben den Anstoß, diesen bedeutsamen Vorteil, den die Haut sonach als Impffeld bietet, dahingehend auszunützen, die Impfstoffgrundlage von den Teilprodukten auf den gesamten *komplexen* Antigenkörper auszudehnen, also auf die gelösten und ungelösten Bestandteile des Erregers. Die Arbeitsgemeinschaft mit *Ponndorf* führte schließlich zu Hautimpfstoffen, die auf dem erwähnten Kongreß von uns eingehend demonstriert wurden¹⁰). Schon früher hatte es ja *Maragliano* unternommen, glycerinisierte, pastartig eingedickte Tuberkelbacillenleiber („*Polpa bacillare*“) in verhältnismäßig tief geöffnete, kurze Hautschnitte als Antigendepot einzuführen. Er verwendete also auch hier nur ein Teilprodukt. Wie ich mich an der *Clinica medica* in Genua überzeugen konnte, entstanden jedoch im Anschluß an diese Polpaimpfungen recht oft tiefe und umfangreiche, selbst die Muskulatur nicht schonende Nekrosen, wohl als Folge einer zu massiven Verimpfung bacillärer Substanz.

In der Kombination der löslichen und unlöslichen Bestandteile humaner und boviner Kulturen (letztere ohne chemisch und thermisch unkontrollierbar eingreifende Attacken zur Abtötung gebracht, wobei die leichteste Epithelnekrose nicht überschreitende Dosierung des bacillären Protoplasmas experimentell festzulegen war) glauben wir, den theoretischen und praktischen Forderungen der komplexen Impfstofffrage nach Grenzen der Möglichkeit gerecht geworden zu sein. Als absolut schonendste, die native Struktur und Reaktivität am weitesten erhaltende Prozedur erkannten wir unter anderem die systematische Abtötung durch ultraviolette Strahlen. Diese Impfstoffe sind unter dem Namen *Tuberkulosehautimpfstoff A* und *Mischimpfstoff B* (= A + nach gleichen Gesichtspunkten behandelte Antigenkörper der Mischinfektionen) bekannt. Im Interesse des Druckraumes muß hinsichtlich Anwendungsgrund und Gebrauchsform der beiden Impfstoffe auf die den Impfstoffen beigelegten Gebrauchsanweisungen und Literatur verwiesen werden. Noch weit über das engere Tuberkuloseproblem hinaus dürften jedoch eine Reihe immunitätswissenschaftlicher

Gesichtspunkte, die mit der Hautimpfung aufs engste verknüpft erscheinen, ein Interesse beanspruchen, das es rechtfertigt, sie hier anzuführen, ohne daß beim Fluß des Ganzen im Augenblick ein Anspruch auf Endgültigkeit erhoben werden soll.

Im Vordergrund der Fragen steht da zunächst die wohl allgemein anerkannte biologische Sonderfunktion der Haut. Den früher¹⁰⁾ bereits angeführten immunitätswissenschaftlichen Argumenten wären etwa noch folgende Überlegungen anzureihen. Bei der Hautimpfung bringt man bewußt *gesundem* Gewebe die tuberkulösen Vollantigene bei und bedient sich mit einer außerordentlichen Chance derjenigen natürlichen biologischen Abwehr, die uns die ungemein demonstrative Erfahrung über die relative Seltenheit (trotz reichster Gelegenheit) tuberkulöser Infektion und die Prognose, ja oft augenfällig immunisierende Wirkung der formenreichen tuberkulösen und tuberkuloiden Effloreszenzen der Haut an die Hand gibt. Auch hier liegt ein fundamentaler Unterschied in der Befallsstelle und begründet retrospektiv zugleich, warum die in den zahlreichen, tuberkulös *erkrankten* Organbezirken deponierten und wahrscheinlich auch bereits unvorteilhaft veränderten, als überreich vorhanden anzunehmenden Antigene keine Schutzreaktion, wohl aber eine propagierende Wirkung im pathologischen Sinne ausüben. Die Natur zeigt uns hier ohne Schwierigkeit den Weg, der *Ponndorf* wohl intuitiv zu seiner Hautimpfmethode führte. Die Abwehr erscheint hier im Effekt als spezifisch histologisch aufgebautes Granulationsgewebe im *gesunden* Organ, eingeleitet und unterhalten durch den Vorgang der lokalen Entzündung, zur Auslösung gebracht durch die Vereinigung der komplexen Antigene mit ihren abgestimmten Amboceptoren, um so jenen uns wohl chemisch unbekannten, in seiner klinischen Auswirkung aber durch alle Folgen einer Entgiftung, später auch durch histologische Regeneration bei günstigen Fällen in die Erscheinung tretenden „Immunkörper“ zu schaffen.

Was bei dem auf die pathologisch veränderten Herde durch *Injektion* geworfenen Toxin- oder, allgemein, noch rohen Antigenmengen am *kranken* Herde unkontrollierbar geschieht, wird bei den Hautimpfungen übersichtlich in *gesundem* Hautgewebe verlegt, das die eingeführten Antigene nicht urplötzlich abstößt, sondern zunächst, auch in histologisch nachweisbarer Form, als gesundes Organ verarbeitet und, soweit die bacillären Gruppen der komplexen Hautimpfstoffe in Frage kommen, in sehr protrahierter Weise zu neuem Körper geformt dem Kreislauf übermittelt. *Dadurch* weichen auch offenbar die diese Vorgänge begleitenden Lokal-, Herd- und Allgemeinreaktionen nach Hautimpfungen ganz wesentlich klinisch von jenen nach überdosierten Tuberkulinüberfällen beobachteten ab. Sie sind, soweit auf dem Weimarer Kongreß zum Ausdruck kam, daher auch von keinen objektiven Verschlechterungen, im Gegenteil von auffälligen subjektiven und objektiven Besserungen gefolgt. Diese Überlegungen sollten durch den Begriff der „*protrahierten Depotwirkung*“ und der „*opportunen Selbstdosierung und Filterwirkung der Haut*“¹⁰⁾ zum Ausdruck kommen. Es steht zugleich außer Frage, daß die mit allen Mitteln objektiven Erkennens arbeitende Praxis noch manches abrunden, einschränken oder auch erweitern wird, nur sollte sie sich grundsätzlich zuerst einmal auf diesen gegebenen Boden stellen. Noch

neuerdings betonten *P. Wickmann*¹¹⁾ und *R. Müller* (ebenda) die Sonderstellung der Haut als Immunitätsorgan und besonders auch *H. Much*¹²⁾, dessen theoretisch so eminent verdienstvolle Partigenlehre in klassischer Weise einen der stärksten Grundpfeiler für die Richtigkeit der Erkenntnis liefert, „daß die Haut nicht nur das beste Nachweisorgan, sondern auch das Hauptbildungsorgan der Immunität ist“. Eine, diese theoretischen Überlegungen mit dem ungeheuren klinischen Material von 50 000 Hautimpfungen stützende, klinisch-experimentelle Arbeit sei noch ganz besonders erwähnt. *B. Fellner*¹⁹⁾, dessen Ausführungen uns eben erst zu Gesicht kommen, betont zunächst den grundsätzlichen Unterschied zwischen starker Reaktion nach subcutaner und solcher nach *Ponndorf*-Impfung. Er sagt: „Die Haut scheint tatsächlich befähigt zu sein, in hohem Grade Antikörper des Tuberkulins zu bilden, und dies spielt sicher in der Immunitätsfrage, besonders für den entgiftenden Vorgang, eine große Rolle.“ „Es scheint also wirklich, daß . . . diese doch von der Haut stammenden Zellen in der Lage sind, Tuberkulin . . . bis zur Entgiftung abzubauen¹⁾“. Ich möchte diese Feststellungen als wesentliche Stütze der früheren Ausführungen besonders unterstreichen. Auch die jüngste Veröffentlichung von *G. Pohl-Drasch*²⁰⁾ spricht auf Grund eines experimentellen Materials von 300 *Ponndorf*-Impfungen in gleichem Sinne, wenn im Vergleich zu Gewichtsstürzen nach einer unzeitigen Subcutanspritze „sich das Gewicht bei Reaktionen nach *Ponndorf*-Impfungen ganz anders verhält. Auch bei Fieberreaktionen wird eine gute Zunahme selten unterbrochen . . . Ich habe jede Woche wiederholt eine Fieberreaktion ausgelöst und dabei auffallend gute Gewichtszunahmen und Besserung des Allgemeinbefindens beobachtet.“ Es liegt der Schluß nahe, daß die bei Hautimpfungen zu beobachtenden, auch von *Fellner* prognostisch als nicht unvorteilhaft angesehenen, selbst starken *Ponndorf*-Reaktionen ihren ätiologischen Sitz eben fast ausschließlich in der Haut haben und, bei ihrer auffällig kurzen Dauer ohne schädliche Folgen, der Ausdruck der biologischen Vorbereitungen des von gesundem Gewebe unterhaltenen Immunisierungsvorganges sind.

Schon vor *Ponndorf* machte *Petruschky*, man könnte sagen als erster nach *Jenner*, in überzeugender Weise auf die Wirkungen aufmerksam, die *Einreibungen* mit Tuberkulinsalbe auf die unverletzte Haut auslösen. Diese Anregungen wurden teils unverstanden beiseite gelegt oder nur unvollkommen gewürdigt, wenngleich sie als der erste Anfang einer systematischen Impfung mit Antigenen in die Haut, wie sie uns heute in der *Ponndorfschen* Methode vorliegt, anzusehen ist.

Daß jedoch nur die geöffneten Epithelräume die ausreichende und sichere Einverleibung der konzentrierten Antigene ermöglichen, während die unverletzte Haut wohl Teile des Tuberkulins, aber keine oder nur unzulängliche bacilläre Stoffgruppen aufzunehmen vermag, liegt in der Physiologie der unverletzten Haut an sich schon begründet. Auch ist aus den *Ponndorfschen* klinischen und unseren tierexperimentellen Beobachtungen bekannt, daß bei einem komplexen, sämtliche Bausteine des Antigens enthaltenden Impfstoff seinem Alttuberkulinanteil die vorbereitende Auslösung der Entzündung zu-

¹⁾ Vergleiche auch die neuesten Arbeiten von *W. Scholtz*²⁹⁾, *Jesionek*³⁰⁾ und *Br. Bloch*³¹⁾.

kommt, ohne die, selbst wenn sie nur sehr gering auftritt, eine Resorption der bacillären Elemente nicht oder nur ganz unzureichend stattfindet. Wir fanden im Pustelinhalt mit komplexen Impfstoffen geimpfter Personen anfangs meist in den Leukocyten eingeschlossene Tuberkelbacillen, Trümmer und Fragmente; im Verlaufe von etwa 2 Wochen verschwanden jedoch die früher noch nachweisbaren Bacillen und Granula mehr und schließlich vollständig. Beim geimpften Meerschweinchen fanden sich auch in den regionären Lymphknoten oder auf dem Wege dahin keine zielfesten Elemente oder *Muchsche* Formen. Sie wurden tatsächlich im Entzündungsprozeß der Haut zur Resorption gebracht. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse wird man also, auch schon nach rein mathematischen Wahrscheinlichkeitsbegriffen hinsichtlich der uns doch zum Vollzug der Immunisierung unbekannten Stoffgruppen des Erregers, die Verwendung von Teilprodukten bei Vornahme der Hautimpfung ablehnen und der Haut die Vollprodukte zur Verarbeitung anbieten.

Diese, bereits in verschiedenen früheren Ausführungen^{10) 13) 14)} niedergelegten Gesichtspunkte greifen neuerdings *Moro* und *Gottlieb*¹⁵⁾ auf, indem sie gleichfalls auf die Notwendigkeit der Verwendung komplexer Impfstoffe und die Tatsache hinweisen, daß eine Verletzung der epithelialen Zellschichten unbedingte Voraussetzung zur Aufnahme und Resorption bacillärer Anteile von Impfstoffen sei. Das sind auch die prinzipiellen Voraussetzungen der *Ponndorf*-hautimpfung und ihrer Impfstoffe. Wenn dort jedoch, lediglich zur Eröffnung der Epithelschichten, Quarzsand und später ein keratolytisches Vehikel als Beimischung zu den in Salben suspendierten Impfstoffen empfohlen wird, so scheint doch das biologische Reaktionsbild dadurch in völlig unnötiger Weise kompliziert, ja durch die Mit- oder Hauptwirkung der Chemikalien und vorher des Sandes völlig unübersichtlich verwischt zu werden. Die Vorbereitung des Impffeldes mit der Lanzette schließt diese Einfügung unnötiger Unbekannter aus, die man noch weiter auch in der künstlichen Fettumhüllung der Bacillenleiber erblicken muß. Zudem läßt sich die Gefahr nicht meiden, die Therapie ganz oder teilweise aus der Hand des Arztes in die der Patienten und anderer Laien gelegt zu sehen, womit der *Ponndorfschen* Hautimpfung wenig zu dienen wäre.

Gelegentlich wurden, wenn auch immer in Ausnahmefällen, stark pustulöse, klar bis purulent nässende, die obersten Hautstraten treffende, nekrotisierende Epitheldefekte bemerkt, die, später unter Juckreiz völlig verheilend, als Ausdruck der sich überaus lebhaft vollziehenden, bakteriologisch zu verfolgenden Resorption unter vorzugsweiser Bildung spezifischen Granulationsgewebes angesehen werden muß, wie dies auch von *Koopmann* bereits auf dem Weimarer Kongreß demonstriert wurde. Auf Vorschlag *Ponndorfs* wurde die bacilläre Anteilquote der Hautimpfstoffe später auf ein in klinischen Versuchen festgestelltes Mindestmaß gesetzt. Es mag noch notwendig sein, zu erwähnen, daß die so besprochenen Hautimpfstoffe ihrem ganzen Aufbau nach durchschnittlich trüb sind und an dem einen oder anderen Pol der Capillaren einen Eiweißüberschuß absetzen lassen, von dem der weitaus größte und hinreichende Teil beim Öffnen auf das Impffeld abfließt.

Unter Berücksichtigung der wohl charakterisierten Sonderfunktion der gesunden Haut, wie sie praktisch durch *Ponndorf*, *Fellner*, *Pohl-Drasch* und andere

in vielen tausend Fällen sich demonstrieren ließ, erfährt auch die Frage nach minutiöser *Impfstoffdosierung* dahingehend eine Erledigung, daß infolge grundsätzlichen Abweichens des entodermalen von dem subcutanen Reaktionsablauf die Gefahr einer Überdosierung bei Hautimpfung praktisch nicht zu bestehen scheint. Eine Spielbreite des Impffeldes von 1×2 bis etwa 6×4 cm, eine entsprechende Impfrizzahl von 4–40 und die diesen Werten etwa zukommende Impfstofftropfenzahl darf wohl, soweit uns bekannt geworden, unbedingt als ausreichende, auch zur Orientierung über die individuelle Reaktivität und Fortführung der Impfungen genügende Dosierung betrachtet werden. Auch an Tierversuchen bei schwer tuberkulösen Rindern, die wir zur Beantwortung anderer Fragen anstellten, konnten trotz gelegentlich heftiger Herdreaktion niemals objektive Verschlimmerungen, sondern stets erhebliche Gewichtszunahmen beobachtet werden.

Ganz besondere Beachtung schenkten wir noch der eigenartigen Tatsache, daß nach den Angaben *Ponndorfs* und anderer auch völlig heterogene, mit Tuberkulose sicher auch nicht entfernt zu identifizierende Intoxikationen und Infektionen, wie z. B. das Erysipel, gewisse schmerzhaft Arthritiden, *Basedowsymptome*, Neuritiden, Asthma bronchiale, gewisse Herzaffektionen u. a. ungewein typisch und auffällig durch die Hautimpfung beeinflusst wurden. *Ponndorf* glaubte, annehmen zu müssen, daß die Erkrankungen „auf dem Boden der Tuberkulose“ entstehen und somit durch die Impfung abgestimmt beeinflusst würden. Für gewisse Gebiete mag das Gegenteil nicht leicht zu beweisen sein, doch konnten wir uns bei dieser Frage immunitätswissenschaftlich nicht ohne weiteres auf diesen Standpunkt stellen und glauben, auf die Tatsache aufmerksam machen zu müssen, daß 98 und mehr von hundert Menschen, wie auch ein sehr hoher Prozentsatz Rinder unserer Breiten, zumindest eine *latente* Tuberkulose aufweisen; („Latenz“ hier im Sinne des latentbleibenden, histologisch abgeschlossenen, mikroskopischen Lymphdrüsentuberkels.) Da mit Hautimpfungen durch Eiweiße jeder Art auch nicht andeutungsweise der Symptomenkomplex und damit der therapeutische Effekt in entsprechenden Versuchen *Ponndorfs* auslösbar war, wie bei Verwendung von tuberkulösen Hautantigenen, muß hier zwingend der tief in die kolloidale Säftekonstanz eingreifende Wechseleffekt zwischen histologischem Herd und abgestimmtem Hautprozeß als das auch zugleich den Boden für andere pathogene Vorgänge umstimmende Moment angesprochen werden. Diese Anschauung wurde in näherer Ausführung^{13, 14)} auf die These gebracht:

„*Heilung heterogener Krankheitsgruppen auf dem Wege über oder durch Tuberkulose.*“

Es liegt dabei ein biologisches Phänomen für praktische Nutzenanwendung vor, das zwischen abgestimmter Immunisierung und unabgestimmter Aktivierung eine wohl charakterisierte *Sonderstellung* einnimmt, die man vielleicht als *abgestimmte Hilfsreaktion* bezeichnen könnte. Diese Erkenntnis erhielt eine wesentliche Stütze in folgenden Versuchen. Es zeigte sich, daß bei sicher, auch histologisch tuberkulosefreien Tieren, und zwar wurden hierzu Pferde verwendet, bei wiederholten intensiven Impfungen mit Hautimpfstoffen weder Reaktionen, noch irgendwelche Beeinflussungen von heterogenen Krankheiten

beobachtet werden konnten, die sonst erfahrungsgemäß auf Proteinkörper (Milch pp.) gut ansprechen. *Es fehlte hier eben offenbar der komplementäre Organherd.* Bei Rindern wurden hingegen, soweit unsere bisherigen Versuche zeigen, ähnlich wie beim Menschen, heterogene Heilungen durch Tuberkulose gegebenen Sinnes gleichfalls beobachtet. Um dieser Frage auch experimentell nachzugehen, wurden zwei Serien von Meerschweinchen, tuberkulöse und gesunde, genau nach Art der intracutanen Diphtherietoxinauswertungen vorbehandelt. Die Impfquaddel ergab in dem hierbei verwendeten Überschuß an Toxin nach $1-2 \times 24$ Stunden eine *starke* Di-Nekrose bei den Kontrollen. Kurz vor dieser Manipulation wurde den Tieren nun eine Tuberkulinspritze von 0,2 Alt-tuberkulin subcutan verabfolgt. Es zeigte sich bei wiederholt angestellten Serienversuchen, daß diese dem Tuberkulin folgende Wechselreaktion bei den tuberkulösen Tieren die Auslösung des schweren toxischen Prozesses an der Diphtherietoxinstelle entweder meistens vollkommen hintanhielten, oder nur noch mit beachtlicher Verzögerung und deutlich herabgedrückter Intensität aufkommen ließ. Der folgende Überblick II gibt die Resultate bekannt.

Überblick II.

	Diphtherie-Toxin Quaddel.	Alt-tuberkulin kurz vorher.
Tuberkulöse Meerschweinchen .	0—+	0,2 ccm s. k.
Gesunde Meerschweinchen . .	+++	0,2 ccm s. k.
Kontrollen: a) tuberkulös	+++	0
b) gesunde	+++	0

Diese Serienimpfungen lassen also erkennen, daß unter der abgestimmten Wechselwirkung: Tuberkulöser Herd — Tuberkulin die Voraussetzungen zur Gewebeschädigung durch das Diphtherietoxin ins Wanken oder gänzlich in Wegfall kamen. Da es sich bei Heilung gewisser heterogener Krankheiten des Menschen (Erysipel, Ischias usw.) durch Ponndorfhautimpfungen nicht wie hier beim Meerschwein um hoch akute, progrediente Tuberkulosen, sondern um abgeschlossene, latente Epitheloidzelltuberkel handelt, wird man der abgestimmten Hilfsreaktion dort eine viel größere Spielbreite einräumen müssen; sie gewinnt, durch die Ponndorfhautimpfung in Gang gesetzt, die Bedeutung einer physiologischen Regulation.

Müssen aber diese zunächst für die engere Ponndorfimpfung geltenden Gesichtspunkte unsere theoretischen Spekulationen noch nicht weit darüber hinaus an die *Jennersche Sphinx* führen? Es ist doch, was die Tuberkulose anlangt, eigentlich merkwürdig, daß die fundamentalen und so umfassenden Versuche *Römers* und *Josephs* über das Wesen der Reinfektion eigentlich niemals den bewußten Versuch einer Nutzenanwendung der klassischen Schlußfolgerung, *Heilung der Tuberkulose durch Tuberkulose* brachte.

Die wenigen in der Literatur angegebenen Versuche, den lebenden, *artgleichen* Erreger therapeutisch zu verwenden, beschränken sich meist auf verstreute heroische Selbstversuche und ganz vereinzelte Tastversuche bei zumeist schon schwerkranken Patienten. Trotz der geringen Zahl dieser Versuche am Menschen wurde jedoch *der* Teil der *Römerschen* These aus seinen experimen-

tellen Resultaten zur Gewißheit erhoben, daß eine Reinfektion oder Mobilisierung der ersten Infektion nicht zu befürchten ist. Die Hemmnisse für eine Nutzenanwendung *am Menschen* darf man in dem unabweisbaren Gefühl der Unsicherheit suchen, das an die spontane, nicht mehr direkt kontrollierbare Injektion lebender Tuberkelbacillenemulsionen geknüpft ist, *beim Rinde* aber noch durch die Möglichkeit, daß die bovinen, überall hin verteilten Bacillen nach Schlachtung beim Genuß des Fleisches als Träger der Ansteckung des Menschen angesprochen werden müßten.

Es sei beiläufig bemerkt, daß u. E. die Gefahr einer Infektion des Menschen durch Genuß tuberkulösen Fleisches vom Rind oder Schwein heute als praktisch vollkommen bedeutungslos zu beurteilen ist; es wird ja tatsächlich fortwährend solches Fleisch in großen Mengen genossen, da es ganz unmöglich ist, bei den Massen- und Schnellbesichtigungen an den großen Fleischversorgungszentralen jede Tuberkulose anzuhalten und tuberkulöse Veränderungen hierbei unter einer gewissen Durchschnittsentwicklung zu erkennen. Diesem Konsum tuberkulösen Fleisches müßte eine nach Form und Ausbreitung charakteristische und auffällige Infektionskurve entsprechen; das ist aber nicht der Fall. Eine gewisse Beachtung verdient nur die Marktmischmilch; doch sprechen experimentelle und statistische Erhebungen auch hier, schon allein hinsichtlich der zur Infektion notwendigen und der in der Mischmilch höchstfalls vorhandenen Keimzahl dagegen, daß die Milch an der jeweiligen Höhe der Morbiditätskurve der menschlichen Tuberkulose in einer praktischen wesentlichen Weise beteiligt ist. Auch *Pfenniger*²⁴⁾ wies schon auf ähnliche Zusammenhänge hin, die an anderer Stelle eine ausführliche Beachtung erfahren sollen.

Als weiteres Hemmnis mögen mehr oder weniger komplizierte Infiltrationen und Abscesse gegen eine allgemeine Verwertung der experimentellen Erfahrungen mit *Injektion* lebenden Virus, die ja bis auf *R. Koch* zurückgehen, gelten dürfen. Daß eine immunisierende Wirkung durch lebendes Virus tatsächlich erreicht wird, daß das Problem der Jennerisierung der Tuberkulose als das letzte, erstrebenswerteste Ziel anzusehen ist, begründete auch *Uhlenhuth* in seinem bekannten Referat auf dem Kongreß für innere Medizin (Wiesbaden 1921) besonders ausführlich¹⁶⁾. In jüngster Zeit gab *Selter*¹⁷⁾ nochmals grundlegende und umfangreiche Versuche bekannt, die am Meerschwein demonstrieren, daß „bei einem Tiere durch eine schwache Tuberkuloseinfektion verliehene Immunität eine vollkommene ist und den ganzen Körper, nicht nur die Haut und das Unterhautzellgewebe umfaßt“. Diese, die *Römerschen* und die von *Webb* und *Williams*, *Möller* u. a. erneut bestätigenden Erhebungen haben also das seltene Argument *allgemeiner* Annahme auf ihrer Seite. *Selter* gibt ferner auf Grund dieser Befunde ein neues Tuberkulin bekannt, das „Vitaltuberkulin“, welches durch langdauerndes Verreiben im Achatmörser völlig zertrümmerter, also mechanisch abgetöteter Tuberkelbacillen, etwa wie die *Kochsche* Bacillenemulsion, charakterisiert ist, die dann in physiologischer Kochsalzlösung emulgiert werden. Die Möglichkeit, daß in dieser Protoplasmaemulsion noch ganz wenig lebende, aber abgeschwächte Bacillen enthalten sind, wird demnach also keine Bedeutung für bereits tuberkulös Infizierte beigemessen. Das „Vital-

tuberkulin“ soll wie bisher Alttuberkulin bei Tuberkulösen, also durch Injektion, Verwendung finden¹⁾).

Die Hautimpfmethode *Ponndorf* mußte den Anlaß geben, das Problem der Jennerisierung unter *Ausschluß aller jener bisher indirekt hemmenden Faktoren* erneut aufzuwerfen. Die gesunde, noch allergisch ansprechende Haut, das gegen tuberkulöse Infektion ganz vorzüglich immune Organ, mußte als der gegebene Boden einer stets genau kontrollierbaren Vaccination um so mehr erscheinen, als man es an der Hand hat, den endgültigen Vollzug der Impfung in vorteilhaftester Weise unter Berücksichtigung unserer biologischen Wünsche optimal *vorzubereiten* und den Impfstoff den erstrebten Sicherheiten gemäß aufzubauen. Ich faßte die Erfordernisse der so gedachten Impfung als Hauptziel des kombinierten Vorgehens in die Worte zusammen, daß sie dann als unschädlich und gefahrlos zu gelten habe, „wenn erstens ein Stamm abgeschwächter Virulenz verwendet wird, ferner eine ausgezeichnet durchgeführte Emulsion variierende Dosierung ausschließt und die Impfung *in den vorbereiteten Boden einer allergisch hochgeimpften Haut erfolgt*“. Auch hier sei nochmals auf das große klinische Material *Fellners*¹⁹⁾ verwiesen, der unter gelegentlich nach Hautimpfungen mit autogenen Sputumbacillen (tot) auftretende, der Tub. cutis verrucosa ähnliche Hautveränderungen Lungentuberkulose ganz vorzüglich beeinflussen sah²⁾. Für solche Versuche wurde ein Vaccin „C“, bestehend also aus intakten, in ihrem eigenen Tuberkulin quasi als Mantelstoff feinst emulgierten, schwach virulenten und artgleichen, lebenden Tuberkelbacillen bereitgehalten. Die Abschwächung der Ausgangskulturen erfolgte durch fraktionierte Lichtbehandlung. Ob die Abschwächung überhaupt unbedingt notwendig, sei vorläufig noch dahingestellt. Die Zahl der Bacillen wurde zunächst außerordentlich gering bemessen und beträgt 20 000 Keime auf 1 ccm der Lymphe. Die Haltbarkeit dürfte mit 3 Monaten umgrenzt sein. Der Impfstoff verteilte sich demnach also auf *folgende Phasen*:

1. Vorimmunisierung mit dem komplexen Hautimpfstoff A bis zum Eintritt positiv anergischer Erscheinungen (etwa 4 in kürzeren, jedenfalls individualisierend durchzuführende Impfungen nach *Ponndorf*).

2. Vaccination mit Lymphe „C“.

3. Nachimpfung mit Hautimpfstoff A beim Abklingen der Vaccinationsreaktion.

Es ist klar, daß dieses auf einer grundsätzlich neuen, sich eng an die experimentelle Geschichte der Forschung anlehrenden Basis aufgebaute Programm der Vaccinationsbehandlung der Tuberkulose alle Sicherheiten bietet, die man theoretisch und praktisch bisher fordern und erzielen kann. Es muß dem Urteil der Klinik überlassen bleiben, ob der hier gekennzeichnete Weg einen tatsächlichen Fortschritt bedeutet, und es wird eines umfangreichen Materials bedürfen, dies zu entscheiden. Einige Anstalten sind in Versuche getreten, eine weitere Inangriffnahme erscheint uns berechtigt und wünschenswert. Auch am Rind nahmen wir das Problem erneut in Bearbeitung. Die klinischen Einzelheiten

¹⁾ Nach der letzten Veröffentlichung (³²⁾ hält *Selter* nach den Erfahrungen am Menschen vorerst noch weitere Prüfungen am Rind für nötig.

²⁾ Neben früheren Autoren weist *W. Scholtz* (²⁹⁾ in der bereits zitierten Arbeit ebenfalls erneut darauf hin.

aufzuführen, würde hier zuviel Raum beanspruchen; sie werden gleichwohl in einer gesonderten Abhandlung an anderer Stelle bekanntgegeben. Es sei auch auf das Studium des vorzüglichen Werkes von *F. Lewandowsky*: „Die Tuberkulose der Haut“, verwiesen, deren biologische Besprechung als eine weitere wesentliche Stütze der hier gekennzeichneten Therapiewege anzusprechen sein wird ²⁶⁾.

Da es, wie bereits *Joest*²⁵⁾ u. a. in exakten histologischen Serienuntersuchungen nachweisen konnte, eine Latenz des Tuberkelbacillus im pathologisch-anatomischen Sinne *nicht* gibt, da dieser sich bei humaner Infektion nach 3, bei boviner nach 6tägiger Inkubation ausnahmslos sein Epitheloidzellnest baut, würde auch bei dieser Vaccination der von der Haut ausgehende aktive Immunisierungseffekt beim Tuberkulösen in der vom lebenden Bacillus erzeugten und unterhaltenen, durch die allergische Bereitschaft des Hautorgans jedoch alsbald abgeschlossenen und lokalisierten histologischen Produktion verankert gedacht werden müssen. Soweit bisher bekannt, decken die praktischen Impfbeobachtungen mit dieser Lymphe die theoretischen Voraussetzungen und bisherigen spontanen Beobachtungen. Schädigungen konnten auch bei Verwendung analog hergestellter boviner Lymphe am tuberkulösen Rind nicht beobachtet werden.

Wir bemerken, daß es sich in den kurz skizzierten Vorschlägen nicht um ein fertiges Gebäude, sondern nur um Fundamente handeln kann, um vielleicht letzte Möglichkeiten, den Weg zur aktiven, abgestimmten Immunisierung der Tuberkulose bei Mensch und Rind wenigstens mit einer neuen Hoffnung weiter zu beschreiten. Voraussetzung muß jedoch ein Vertrautsein mit den grundsätzlichen immunbiologischen Phänomenen und eine dogmafreie Beurteilung sein, soweit unsere heutigen „positiven“ Kenntnisse die Mittel dazu an die Hand geben und auch, soweit sich diese durch die neue Beobachtungen erweitern lassen sollten.

Daß zu einer Zeit, wo selbst die verdienstvollsten sozialhygienischen Arbeiten und Vorschläge auf dem Gebiete der Wohnungssanierung, Absonderung, Heilstättenwesen usw. auf viele Jahre nur außerordentlich beschränkte Verwirklichungsmöglichkeiten für die große Masse des Volkes bieten werden, der von *Ponndorf* und zahlreichen Mitarbeitern so nachdrücklich empfohlenen, ambulant durchführbaren *prophylaktischen Impfung* in ihrer jetzigen Form, besonders in den Beratungs- und Fürsorgestellen, das Hauptaugenmerk zuzuwenden ist, scheint uns als Programm zunächst über den experimentellen Arbeiten stehen zu sollen. Auch die polizeihygienische Bekämpfung der Rindertuberkulose wird in einem armen Staate wie Deutschland immer mehr an harten wirtschaftlichen Notwendigkeiten haltmachen und sich der prophylaktischen Eindämmung zuwenden müssen. Erklärt sich ja selbst das goldstrotzende Amerika außerstande, die ungeheueren Mittel für ein radikales Ausrottungsverfahren aufbringen zu können, wie erst letzthin *Panisset*¹⁸⁾ berichtet.

Außer der Tuberkulose wird man versuchen können, auch gewisse andere menschliche und tierische Infektionskrankheiten durch Verimpfung des lebenden Virus in die Haut prophylaktisch oder therapeutisch zu bekämpfen. Das wird von vornherein nur dort und mit Stämmen möglich sein, die eine Infektion von der Haut aus vollkommen ausschließen und wobei der Nachweis zu erbringen ist, daß die so eingebrachte Lymphe eine humorale und celluläre Immunität setzt. Wir sind in der Lage, die Gangbarkeit dieses Weges demnächst in einer

besonderen Arbeit für den wirtschaftlich so ungeheueren Verluste verursachenden infektiösen Abortus der Rinder (*Bac. abortus inf.* Bang, biologisch identisch mit dem *Micrococcus melitensis* des Maltafiebers) und für den Schweinerotlauf nachzuweisen; auch für die Diphtherie erscheinen vielleicht Möglichkeiten. Bedenkt man weiter, daß tabische, paralytische und neurorezidive Prozesse nach heute wohl mehr und mehr anerkannter Statistik zumeist Fälle betreffen, die im sekundären und späteren Stadium nur ganz geringe oder überhaupt keine Neigung zu Efflorescenzen der Haut zeigten, so könnte vielleicht in diesem Zusammenhange der Versuch Berechtigung haben, diese, soweit WaR. und Diagnose einwandfrei positiv, artifiziell mit einer Pallidamiskultur an verschiedenen Hautstellen zu infizieren. Da es zu einer ausgesprochenen Zweitinfektion nicht kommen wird, könnte möglicherweise im lokalen Resorptions- und Reaktionsablauf künstlich jener Schutzprozeß vom Hautorgan nachträglich vollzogen werden, der offenbar sonst durch die spontanen Efflorescenzen für das Zentralnervensystem ausgelöst wird; es wäre möglich, daß durch Mutation oder Lähmung der höchst labilen Spirochäten in den Nervenbahnen Remissionen oder Stillstand auszulösen wären. Mehr als theoretischen Wert wollen diese Hinweise nicht beanspruchen, es wäre aber doch möglich, daß dadurch für dieses oder andere Gebiete der Infektionskrankheiten ein Interesse zu experimenteller Arbeit lebendig würde. Der Staat ist heute schwer in der Lage, die materiellen Mittel für die notwendigen Versuchsunterlagen aufzubringen. Das hiesige Institut ist bereit, nach Möglichkeit seine Einrichtungen und technischen Mittel in den Dienst solcher experimentellen Forschungen zu stellen. Man wird zugestehen müssen, daß sich auch hier noch ein weites Land der medizinischen Forschung erschließt.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ Bordet-Gengou, Compt. rend. 1903. — ²⁾ Wassermann-Bruck, M.-d. Kl'n. 1905, Nr. 55 und Dtsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 12. — ³⁾ Lüdke, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 7. 1907. — ⁴⁾ Lüdke, Münch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 15. — ⁵⁾ Bruck, Dtsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 24. — ⁶⁾ Seligmann und Klopstock, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. 33, H. 6. — ⁷⁾ Selter, Zeitschr. f. Tuberkul. 35, Heft 3. — ⁸⁾ Opitz, Jahrb. f. Kinderheilk. 1921. ⁹⁾ Arzneimittelkom. d. D. G. f. i. M., Therapie der Gegenw. 1922. — ¹⁰⁾ Böhme, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 9. — ¹¹⁾ Wichmann, Deutsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 14, S. 472. — ¹²⁾ Much, Moderne Biologie, 2. und 3. Vortrag. — ¹³⁾ Böhme, Sammelreferat der Weimarer Tagung von 27. XI. 1921. — ¹⁴⁾ Böhme, Wien. klin. Wochenschr. 1922 Nr. 8. — ¹⁵⁾ Moro und Gottlieb, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 13. — ¹⁶⁾ Uhlenhuth, Med. Klin. 1922, Nr. 24 u. 25. — ¹⁷⁾ Selter, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 95, Nr. 2. — ¹⁸⁾ Panisset, Rev. Gén. de Méd. Vét. Nr. 357, Ref. B. T. W. 1922, Nr. 15. — ¹⁹⁾ Fellner, B., Samml. klin. Vorträge 1919, Nr. 779/80. — ²⁰⁾ Pohl-Drasch, G., Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 51, 3. Heft, S. 177 ff. — ²¹⁾ Zieler, K., Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 32. — ²²⁾ Zieler, K., Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 21. — ²³⁾ Zieler, K., Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 45. — ²⁴⁾ Pfenniger, Schweizer med. Wochenschr. Jahrg. 52, Nr. 3. 1922. — ²⁵⁾ Joest, Emschhoff, Semmler, Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere, 12. 1912. — ²⁶⁾ Lewandowsky, F., Die Tuberkulose der Haut. Berlin, Julius Springer 1916. — ²⁷⁾ Bogendorfer und Zimmermann, Münch. Mediz. Wochenschr. 1922, Nr. 34. — ²⁸⁾ v. Hayek und L. Wieser, Zeitschrift f. Tub. 36. H. 4. — ²⁹⁾ W. Scholtz, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 20. S. 994. — ³⁰⁾ A. Jesionek, Verlag A. Barth, Leipzig 1922, ref., Deutsch. Med. Wochenschr. 1922, Nr. 38, S. 1296. — ³¹⁾ Br. Bloch, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 4. — ³²⁾ Selter, Deutsche Med. Wochenschr. 1922, Nr. 36. S. 1195.