

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Breslau [Direktor: Prof. Dr. Henke] und dem Pathologischen Institut der Universität Königsberg i. Pr. [Direktor: Prof. Dr. Kaiserling].)

Beiträge zum Verhalten des Myokards bei Tuberkulose.

Von

Priv.-Doz. Dr. Gerhard Töppich,

1. Assistent am Pathol. Institut zu Königsberg,

(Eingegangen am 9. Oktober 1923.)

Im Myokard kommt es im allgemeinen nur selten zu spezifisch tuberkulösen Gewebsveränderungen. Diese histologisch spezifischen Prozesse sind genugsam bekannt und in relativ reichhaltiger Literatur zusammengestellt. Auf sie soll im Verlaufe dieser Arbeit nicht weiter eingegangen werden. Vielmehr soll eine Beantwortung folgender Frage versucht werden: „Welche unspezifischen, mikroskopisch wahrnehmbaren Schädigungen finden sich im Herzmuskel bei bestehender Tuberkulose anderer Organe?“ Die Literaturangaben über diesen Gegenstand sind bis in die neueste Zeit hinein verhältnismäßig zahlreich. Die einzelnen vertretenen Ansichten und Beobachtungen sind aber keineswegs übereinstimmend, sondern stehen vielfach im Widerspruch zueinander. Schon in der älteren Literatur finden sich diesbezügliche Angaben, und in neuester Zeit hat vor allem *Liebermeister* durch eigene Untersuchungen erneut die Aufmerksamkeit auf die vorwiegend von französischen Forschern gemachten Beobachtungen und die von ihnen vertretenen Anschauungen gelenkt. Die Prozesse, die sich im Herzmuskel bei Phthisikern finden sollen, sind allgemeiner Natur und unterscheiden sich histologisch in nichts von denen, welche man bei anderen Infektionskrankheiten zu Gesicht bekommt. Die verschiedenen Formen der Degeneration der Muskelfasern, lymphocytäre Infiltrate, Wucherungen des interstitiellen Gewebes, Hyperämie der Gefäße und Hämorrhagien, geringfügige Grade von Peri- und Mesoarteritis werden von den einzelnen Untersuchern als mehr oder weniger häufig und regelmäßig zu erhebende Befunde angeführt. Wie bereits betont, fehlt hierbei jegliche Tuberkelbildung vollständig. Über das Zustandekommen dieser in ihrem Aussehen unspezifischen Läsionen des Myokards sind die Meinungen der Autoren geteilt. Die Mehrzahl gerade der französischen Forscher vertritt die Ansicht, daß es sich hierbei weniger um bacilläre Wirkungen,

als um toxische Fernwirkungen der Tuberkelbacillengifte handelt, und daß sich die „Myocarditis specifica toxica“ als ein gar nicht so seltenes, selbständiges Krankheitsbild abgrenzen ließe, eine Anschauung, die von anderer Seite (*Niemeyer*) als vorläufig zu hypothetisch abgelehnt wird. Andere Autoren wiederum bestreiten solche einfachen Schwienenbildungen im Myokard als Folgezustände der Wirksamkeit des Tuberkelbacillus selbst oder seiner Toxine. Gerade in allerjüngster Zeit sind hierüber Untersuchungsergebnisse mitgeteilt worden, aus denen man folgern zu können glaubte, daß durch den positiven Ausfall des Tierversuches die tuberkulöse Ätiologie solcher Narbenprozesse im Myokard sichergestellt wäre. Hierbei wird vielfach die Frage offen gelassen, ob diese Schwienen ausgeheilte spezifische Gewebsprozesse darstellen und als Folge einer diffusen, produktiven, tuberkulösen Myokarditis mit echter Tuberkelbildung, wie sie vereinzelt beobachtet ist, aufzufassen sind, oder ob sie als das Ausheilungsstadium von unspezifischen Myokardschädigungen angesprochen werden müssen. Die Schwierigkeit, aus dem histologischen Bilde solcher Myokardnarben Rückschlüsse auf die Ätiologie des Prozesses ziehen zu wollen, liegt in der Eigenart der Heilungsvorgänge bei der tuberkulösen Entzündung ganz allgemein begründet. Fibrös oder hyalin umgewandeltes spezifisches Granulationsgewebe ist auch an anderen Stellen des Körpers vielfach als solches nicht mehr erkenntlich.

Meine eigenen Untersuchungen sind nun darauf gerichtet, zu prüfen, ob es überhaupt berechtigt ist, von einer besonderen Form der Myokardschädigung zu sprechen, die im Sinne eines selbständigen Krankheitsbildes als Begleiterscheinung oder Folge von in anderen Organen bestehenden tuberkulösen Prozessen aufzufassen wäre. Zur Klärung dieser Frage sind 2 Wege beschritten worden: Der der histologischen Untersuchung von Phthisikerherzen und der des Tierversuches. Die mikroskopische Untersuchung ist darauf gerichtet, ob und in welcher Form sich entzündliche und degenerative, unspezifische Prozesse des Herzmuskels bei Tuberkulösen finden, und ob aus diesen unter Umständen Narben hervorgehen können. Hierbei soll versucht werden, Form und Ablauf der tuberkulösen Lungenprozesse zu berücksichtigen, um nach Möglichkeit einen Einblick zu gewinnen, in welchem Maße die Mischinfektion bei der Allgemeinerkrankung eine Rolle gespielt hat. Auch ist es hierbei von prinzipieller Bedeutung, vorausgegangene Erkrankungen, wie z. B. Gelenkrheumatismus, Diphtherie, Typhus usw., die zu myokarditischen Prozessen führen können, durch anamnestische Erhebungen nach Möglichkeit auszuschalten. Von der Methode, den Nachweis für das Vorhandensein von Tuberkelbacillen im Myokard durch Verimpfung von Herzstückchen auf Meerschweinchen zu erbringen, wurde Abstand genommen, da ihr meines Erachtens keine

Beweiskraft zukommt. Denn wir wissen aus zahlreichen Untersuchungen, daß bei einem relativ hohen Prozentsatz von Tuberkulösen Bacillen im Blute kreisen. Somit ist es immerhin möglich, daß der positive Ausfall des Tierversuches auf Rechnung des Blutgehaltes des Myokards zu setzen ist und nichts beweist für die Anwesenheit von Bacillen im Gewebe selbst. Nur der bakterioskopische Nachweis von Tuberkelbacillen in Schnittpräparaten in solchen unspezifischen Entzündungsherden könnte absolut beweisend sein für den Zusammenhang dieser Prozesse mit der bestehenden Tuberkuloseaffektion. Zur Klärung der Frage, ob die Wirkung des tuberkulösen Giftes allein ätiologisch in Betracht kommt, kann nur der Tierversuch unter Ausschaltung einer Mischinfektion herangezogen werden. Zu diesem Zwecke wurden tuberkulöse Meerschweinchen kurze Zeit nach der Infektion mit hohen Dosen von Alttuberkulin gespritzt. Durch die tuberkulöse Infektion sollte ein wirksamer Angriffspunkt für das Tuberkulotoxin geschaffen werden und der Verlauf einer mit toxischen Schüben einhergehenden, menschlichen Tuberkuloseform bis zu einem gewissen Grade nachgeahmt werden. Es ergeben sich dann gewisse Analogien mit dem Sekundärstadium der Tuberkulose des Menschen als einer Form, bei der die Giftwirkung der Bacillen bei hoher Giftempfindlichkeit des Organismus am stärksten zur Geltung kommt. Nur dann, wenn es gelingt, auf diese Weise solche Läsionen im Myokard hervorzurufen, als deren Ausheilungszustand die Bildung von fibrösem Narbengewebe resultieren könnte, wäre es gerechtfertigt, von einer „Myocarditis tuberculosa toxica“ zu sprechen. In dieser Richtung und unter diesem Gesichtspunkte sind die folgenden Untersuchungen und Tierversuche angestellt worden. Zunächst soll die vorhandene Literatur in Kürze mitgeteilt und besprochen werden.

Die Literatur über histologisch unspezifische Myokardschädigungen bei Phthise bis zum Jahre 1911 findet sich in einem Übersichtsbericht von *Grau* zusammengestellt. Hier ist auch kurz die ältere Literatur berücksichtigt. Die älteste Angabe betrifft nach *Grau* und auch nach *Raviart* die Mitteilung eines Falles von Sklerose des Myokards bei Tuberkulose von *Brehme* aus dem Jahre 1883. Indessen zeigt ein genaues Studium der *Brehmeschen* Mitteilung, daß es sich nicht um unspezifisches Narbengewebe im Myokard handelt, sondern um ein histologisch typisches, tuberkulöses Granulationsgewebe bei allgemeiner Miliar-tuberkulose. Demnach scheidet dieser Fall aus und ist zu der echten Myokardtuberkulose zu zählen. Statistische Erhebungen aus den Sektionsprotokollen der Charité von den Jahren 1866–83 über das Vorkommen von interstitieller Myokarditis wurden von *Neumann* auf Veranlassung von *Virchow* mitgeteilt. Hierbei fanden sich unter 1459 Sektionen von Phthise nur 5 mal sklerosierende Prozesse im Myo-

kard. Angaben über mikroskopische Befunde oder über die in Frage kommenden ätiologischen Momente anderer Art werden nicht gemacht, würden auch außerhalb des Rahmens dieser Arbeit stehen. *Barabé* und *Dupuy* haben vielfach fettige Degeneration des Myokards bei Tuberkulose beobachtet, während *Palhier* diesen Befund nur selten erheben konnte. Er fand vielmehr bei häufig gleichzeitig zu beobachtender Atrophie eine Verminderung der Querstreifung der Fasern, die seines Erachtens hervorgerufen wird durch diffuse oder um die Kerne herumliegende Infiltrate von Pigmentkörnchen. In neuerer Zeit sind Untersuchungen über den Fettgehalt der Herzmuskulatur bei den verschiedensten Erkrankungen von *Eiselyn* angestellt worden. Nach seiner Statistik verursacht unter den Erkrankungen der Lungen am häufigsten die Tuberkulose eine Herzmuskelverfettung; von 56 Tuberkulosefällen wiesen 13 diese Veränderung auf. Bei 7 Fällen von akuter Miliartuberkulose fand sich 2 mal eine sehr ausgesprochene Verfettung. Auch *Krylow* gibt auf Grund seiner Untersuchungen die Lungentuberkulose als häufige Ursache der Herzmuskelverfettung an. Nach *v. Leyden* ergibt die mikroskopische Untersuchung des Myokards trotz makroskopischer Blässe und Schläffheit einen normalen Befund, in anderen Fällen findet sich fettige Degeneration der Muskelfasern in verschiedener Stärke zuweilen ganz diffus verbreitet, zuweilen in kleinen zerstreuten Herden. Desgleichen hat er die braune Atrophie am Herzfleisch beobachtet. Fibröse Entartungen sind seiner Ansicht nach selten und vielleicht nur als Folge von Komplikationen anderer Ätiologie aufzufassen. Im Gegensatz zu dieser zuletzt vertretenen Auffassung berichtet *Rosenstein* über einen Fall von chronischer interstitieller Myokarditis mit Herzaneurysma bei einem 11jährigen Knaben, bei der histologisch ein spezifisch tuberkulöser Charakter nicht hervortrat. Er bringt diesen Prozeß mit der bestehenden Tuberkulose in Zusammenhang. (Coxitis tbc., Lungentuberkulose). Er kommt zu der Anschauung, daß die Myokarditis aller Wahrscheinlichkeit nach tuberkulös gewesen ist, zumal sich anamnestisch keinerlei Anhaltspunkte für eine andere Infektionskrankheit ergaben. Nach der Auffassung des Verfassers stellt der Fall eine ausgeheilte Tuberkulose des Myokards dar, deren spezifisch tuberkulöser Charakter sich im Laufe der Zeit verloren hat, und scheidet eigentlich ebenso wie der Fall *Brehme* von den hier zur Besprechung stehenden Myokardveränderungen aus. Desgleichen berichten *Carpenter* und *Crawfurd* über histologisch unspezifische fibröse Myokardherde bei bestehender Tuberkulose anderer Organe, deren tuberkulöse Genese sie für wahrscheinlich halten. Über ein großes Untersuchungsmaterial verfügt *Norres*. Unter 41 histologisch untersuchten Fällen von Phthise fand er 14 mal den Herzmuskel normal, 10 mal fand er chronische interstitielle Myokarditis, 9 mal parenchymatöse Degenerationen, 5 mal

fettige Degeneration und 3 mal braune Atrophie. Fibröse interstitielle Prozesse und degenerative Veränderungen im Myokard gehören seiner Ansicht nach zu den alltäglichen Beobachtungen. Aus der Arbeit geht nicht hervor, daß andere Erkrankungen, die zu den gleichen Veränderungen führen können, ausgeschlossen wurden. Seine Ergebnisse sind daher nur bedingt zu verwerten. *Fiessinger* hat in 24 Fällen von Phthise den Herzmuskel genau histologisch untersucht. Abgesehen von den spezifisch tuberkulösen Prozessen des Myokards, teilt er die Schädigungen des Herzmuskels bei Tuberkulosen in 2 Kategorien ein: In die Veränderungen der Muskelfasern selbst und in die des interstitiellen Gewebes und der Gefäße. Er betont ausdrücklich den geringen Grad der festgestellten Veränderungen. Vielfach fand er Wucherungen des Bindegewebes um die Gefäße, vor allem um die Arterien herum, daneben leichte Mesoarteritis. Die Capillaren waren vielfach erweitert und mit Blut gefüllt. Nirgends konnte er im Gegensatz zu den weiter unten zu besprechenden Befunden von *Liebermeister* Blutungen feststellen. Die Muskelfasern selbst sah er nur ausnahmsweise durch fettige Degeneration und Vergrößerung der Kerne verändert. Dem Auftreten von braunem Abnutzungspigment im Sarkoplasma der Fasern mißt er keine Bedeutung bei. Außer diesen anatomischen Untersuchungen hat er Tierversuche angestellt, auf die im experimentellen Teil dieser Arbeit näher eingegangen werden soll. Fast zu gleicher Zeit veröffentlichte *Raviart* eine umfangreiche Arbeit über die Tuberkulose des Herzmuskels, deren Grundlage das Studium von 185 zumeist der Literatur entnommenen Fällen bildet. Neben der eigentlichen Tuberkulose des Herzmuskels widmet er eine längere Besprechung den parenchymatösen und interstitiellen Veränderungen des Myokards, die er als spezifisch auffaßt, obwohl sie histologisch keinen charakteristischen Befund darbieten. Er spricht von einer „Myokardite tuberculeuse non folliculaire“ und überträgt dabei auf das Myokard die Ansicht von *Poncet* und seinen Schülern, nach denen der Tuberkelbacillus imstande sein soll, gewöhnliche Entzündungsprozesse hervorzurufen, die in Vernarbung übergehen können und die außer ihrer Ätiologie nichts Spezifisches haben. Doch hält er ein weiteres Studium dieser Myokardveränderungen für erforderlich. Die hierüber vorliegenden Ergebnisse der experimentellen Pathologie haben ihm nicht das gebracht, was er von ihnen erwartet hat. Einen gewissen Grad von interstitieller Myokarditis ohne Tuberkelbildung konnten noch *Withe* und *Pattlinger* bei einer großen Zahl von histologischen Untersuchungen an Tuberkulosen feststellen, während *Faure-Beaulieu* nichts Besonderes bei seinen diesbezüglichen pathologisch-anatomischen Untersuchungen gefunden hat. Auch *Grau* hält noch weitere Untersuchungen für nötig, um die neuen Anschauungen in dem Maße zu stützen, wie sie bisher von den einzelnen Autoren ver-

treten werden. Was die Frage betrifft, ob die angeführten Veränderungen im Myokard von Tuberkulösen auf direkt bacilläre Wirkungen oder toxische Fernwirkungen der Tuberkelbacillengifte zurückzuführen sind, so vertritt die Mehrzahl der französischen Forscher die letztere Ansicht. In neuester Zeit hat *Liebermeister*, gestützt auf in früheren Arbeiten niedergelegte Beobachtungen, die Aufmerksamkeit auf diese Myokardschädigungen bei Tuberkulose wiederum gelenkt. Die Myokardveränderungen, die er beschreibt, zeigten keine spezifische Struktur und bestanden in Degenerationen und leichten Verfettungen der Muskelfasern, Wucherungen und Kernvermehrungen im interstitiellen Gewebe, in kleinen, stellenweise auftretenden, strichförmigen oder flächenhaften Rundzellinfiltraten, Hyperämien und kleinen Blutungen. Bei den akut verlaufenden Fällen stehen mehr die degenerativen Veränderungen der Muskelfasern im Vordergrund, bei den chronisch verlaufenden mehr die Bindegewebswucherung und Schwielenbildung. Seine Untersuchungen betreffen 22 Fälle, bei denen jedesmal tuberkulöse Veränderungen im Körper vorhanden waren. Unter diesen 22 Fällen waren 9 über 40 Jahre alt. Bei 3 Fällen fanden sich spezifisch tuberkulöse Prozesse im Herzmuskel, 6 mal konnte er Bacillen im Herzfleisch durch den Tierversuch nachweisen, in einem Falle fanden sich Bacillen in dem Thrombus einer Herzvene, in einem anderen Falle ergab die Antiforminmethode einen positiven Befund. Bei allen diesen 8 Fällen fanden sich chronisch entzündliche, histologisch unspezifische Veränderungen im Myokard. Von den übrigen 11 Fällen zeigten 8 gleichfalls mehr oder weniger deutlich chronisch endzündliche Herzmuskelveränderungen, während sie in 3 Fällen fehlten. Der Nachweis von Tuberkelbacillen im Herzfleisch — sei er durch den Tierversuch, sei er bakterioskopisch erbracht — ergibt für ihn die Folgerung, daß die Giftstoffe, die diese Veränderungen verursachen, von den verschleppten Bacillen selbst an den Ort der Einwirkung getragen werden, während er es für noch nicht erwiesen hält, daß es echte „toxische“ Veränderungen bei der Tuberkulose gibt. Den gleichen Nachweis glaubt er für andere Organveränderungen von durchaus unspezifischen Aussehen erbracht zu haben. Die Bedingungen für die Entstehung einfacher, chronisch entzündlicher Prozesse statt spezifischer sieht er vor allem durch die abgeschwächte Infektion gegeben, wie sie bei der Bacillämie der Phthisiker erfolgt. Geht dann die Aussaat der Bacillen in einem für Tuberkelbildung wenig disponierten Gewebe vor sich (z. B. im Myokard), so kommt es eben erst recht zur Entstehung unspezifisch entzündlicher Vorgänge. Hierfür die Mischinfektion verantwortlich zu machen, lehnt er ab mit dem Hinweis auf die Untersuchungen von *Jochmann*, nach denen Mischbakterien im Blut bei Phthisikern nur recht selten vorkommen. In gleicher Weise wie *Liebermeister* haben erst kürzlich

2 Schweizer Autoren *Massini* und *Lüscher* durch den positiven Ausfall des Tierversuches bei der Verimpfung von Herzmuskelstückchen die tuberkulöse Ätiologie in histologisch unspezifisch aussehenden Myokardschwielen zu beweisen versucht. *Massini* berichtet über einen Fall von *Myocarditis chronica fibrosa* mit Coronarsklerose, bei dem das Ergebnis des Tierversuches bei Verimpfung von Gewebsstückchen positiv war. Im Gegensatz zu den Befunden von *Liebermeister*, die von Phthisikern stammten, konnten hier bei der Sektion keine Zeichen einer Tuberkulose anderer Organe nachgewiesen werden. Seine Auffassung geht dahin, die Myokarditis in diesem Falle für tuberkulös anzusprechen, und zwar für eine nicht spezifische Entzündung des Myokards, hervorgerufen durch den Tuberkelbacillus selbst. Durch den Bacillenbefund im Myokard glaubt er den Nachweis erbracht zu haben, daß es sich um eine entzündliche Tuberkulose im Sinne von *Liebermeister* handelt. Zwei gleiche Fälle teilt *Lüscher* mit. Hier fanden sich neben schwieligen, unspezifisch aussehenden Veränderungen im Herzmuskel tuberkulöse Prozesse in anderen Organen. In dem einen Fall wurden Tuberkelbacillen im Herzfleisch durch den Tierversuch nachgewiesen, im anderen Fall bakterioskopisch durch die Behandlung in Gefrierschnitten mit Antiformin. Dadurch wurde die toxische Fernwirkung der Tuberkelbacillen im Sinne von *Poncet* ausgeschlossen. Er faßte die Fälle als diffuse, produktive, tuberkulöse Myokarditiden auf. Be merkenswert ist der Befund einer interstitiellen, herdförmigen Myokarditis bei dem mit dem Herzfleisch von diesem Fall geimpften Meerschweinchen. Daraus wird der Schluß gezogen, daß es sich um einen gewissen „Kardiotropismus“ seltener Tuberkelbacillenstämme handeln könnte. Hierzu sei bemerkt, daß *Myocarditis tuberculosa* bei experimentell erzeugter Meerschweinchentuberkulose gar nicht so selten kommt, wie die Untersuchungen von *Jaffé* und *Calmette* gezeigt haben. Auch kann, wie ich mich selbst vielfach überzeugen konnte, die Tuberkulose beim Meerschweinchen überhaupt einen chronischen, durch Hervortreten reichlicher Bindegewebsentwicklung ausgezeichneten Verlauf nehmen, so daß die Annahme eines besonders kardiotropen Bacillenstammes immerhin als eine gewagte Hypothese erscheinen muß. Was die von *Liebermeister* und diesen letztgenannten Autoren gewählte Beweisführung für die tuberkulöse Ätiologie der jeweilig beschriebenen Myokardprozesse durch den Tierversuch betrifft, so erscheint der Einwand berechtigt, daß die im Herzfleisch nachgewiesenen Bacillen nicht aus dem Gewebe selbst, sondern aus dem Blute stammen, zumal der Herzmuskel sehr gefäßreich ist. Für die *Liebermeisterschen* Befunde trifft mir dieser Einwand um so mehr zu, als es sich um ausgesprochene Phthisiker handelte. Bei den Fällen von *Lüscher* bestehen wohl nur geringfügige, evtl. abgelaufene tuberkulöse Prozesse in anderen

Organen. Bei *Massini* konnten tuberkulöse Veränderungen in anderen Organen überhaupt nicht nachgewiesen werden. Hierbei muß man bedenken, wie leicht ein kleiner Primärherd unter Umständen dem Auge des Obduzenten entgehen kann. Immerhin sind diese Befunde doch beachtenswert, und die Annahme erscheint in der Tat doch berechtigt, daß es sich um ausgeheilte, interstitielle, produktive Myokarditiden gehandelt haben kann. Durch die Untersuchungen von *Lubarsch*, *Eugen Schmitz*, *Orth* u. a. wissen wir, daß auch anatomisch ausgeheilte, verkalkte, tuberkulöse Herde in einem hohen Prozentsatz noch virulente Bacillen enthalten können.

Vergleicht man die Befunde und die Ansichten der einzelnen Autoren über die Art und das Zustandekommen dieser unspezifischen Myokardveränderungen bei Tuberkulösen, so sieht man, daß sie keineswegs in allen Punkten übereinstimmen. Das trifft sowohl für die Art und die Häufigkeit der Schädigungen der Herzmuskelfasern selbst als auch für die von den einzelnen Beobachtern beschriebenen interstitiellen Befunde zu, von denen vielfach kein einheitliches anatomisches Bild entworfen wird. Vor allem wird hierbei vermißt, daß andere ätiologisch in Frage kommende Momente nicht exakt genug ausgeschlossen werden. Gerade bei den *Liebermeisterschen* Befunden fällt auf, daß von seinen 22 Fällen 9 über 40 Jahre alt sind. Genaue Altersangaben werden leider vermißt. Schon in den 40er Jahren lassen sich auch bei nicht tuberkulösen Individuen gar nicht so selten geringgradige, arteriosklerotische Prozesse an den Coronarien mit anschließender Schwielbildung im Myokard nachweisen. Es ist daher von Wichtigkeit, das Augenmerk bei der Untersuchung auf gleichzeitig bestehende Gefäßveränderungen zu lenken.

Histologische Untersuchungen.

Was die Technik anbelangt, so sei kurz bemerkt, daß die Paraffineinbettung in Anwendung kam, nachdem die Gewebsstückchen mehrere Tage zuvor in Cedernöl gelegen hatten. Daneben wurden in jedem Falle Gefrierschnitte hergestellt, oft nach vorheriger Einbettung in Gelatine, nach dem von *Gräff* angegebenen Verfahren. Die Schnitte wurden mit Hämatoxylin und Eosin, sowie nach *van Gieson* gefärbt. Als Fettfärbung wurde Sudan III benutzt. Um Veränderungen an den Gefäßen nachzuweisen oder auszuschließen, kam die Elasticafärbung nach *Weigert* in Anwendung. Es wurde in jedem Falle aus verschiedenen Stellen des rechten und linken Ventrikels Material entnommen, regelmäßig von der Herzspitze und dem linken, vorderen Papillarmuskel, und in zahlreichen Stufen- und Serienschnitten durchmustert. Gleichzeitig wurde der Form und Art des jeweilig vorhandenen, im Vordergrund stehenden, tuberkulösen Prozesses besondere Beachtung geschenkt, um einen

Einblick in den Krankheitsablauf zu gewinnen. Hierbei wurde auch auf Veränderungen geachtet, die durch Mischinfektion bedingt sein konnten. Auf Grund des Sektionsbefundes und anamnestischer Erhebungen der Krankengeschichte wurde nach Möglichkeit versucht, anderen myokardschädigenden Erkrankungen auf die Spur zu kommen. Das verwandte Material erstreckt sich auf jedes Lebensalter. Es folgen nun in gedrängter Form zusammengestellt die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen der einzelnen Fälle zusammen mit den wichtigsten klinischen Daten und den wesentlichsten durch die Sektion gewonnenen Befunden.

Tabelle I.

Primäre Lungenphthise (rein oder mit sekundären Veränderungen kombiniert).

Fall Nr.	Alter	Ge- schlecht	Die wichtigsten klinischen und anatomischen Angaben	Histolog. Befund am Myokard
5	25 J.	weibl.	Guter Allgemeinzustand. Tod an Hirntumor (Gliom). Primärer tuberkulöser Lungenkomplex. Beginnende, käsige, rechtsseitige Nephro-Phthise	Atrophia fusca mäßigen Grades
6	3 J.	männl.	Außerordentlich atrophisches Kind. Primärer tuberkulöser Lungenkomplex. Tuberkulöse Geschwüre im Kolon. Tubercula miliaria hepatis. Peritonitis tuberculosa exsudativa	Normal
9	5 Mon.	männl.	Mäßiger Allgemeinzustand. Mutter tuberkulös. Seit 4 Wochen krank. Primärer tuberkulöser Lungenkomplex. Ausgedehnte Miliartuberkulose in Lunge und Milz. Vereinzelte miliare Tuberkel in Leber und Nierenrinde	Normal
17	44 J.	männl.	Starke Abmagerung. In der Jugend Coxitis tuberculosa und tuberkulöse Drüsene fisteln am Hals. Abgeheilter, primärer, tuberkulöser Lungenkomplex. Einseitige fibröse Spitzeninduration. Schwere Nephro-Phthise und Urogenitaltuberkulose	Atrophia fusca geringen Grades
18	8 Mon.	weibl.	Schlechter Allgemeinzustand. Akut ulceröse und sequestrierende Phthise beiderseits. Stark verkäste Hilusdrüsen. Tuberkulöse Darmgeschwüre. Tubercula miliaria pulmonis, lienis et renum	Normal
24	6 Mon.	männl.	Schlechter Allgemeinzustand. Primärer, tuberkulöser Lungenkomplex mit lymphogener und bronchogener Ausbreitung. In allen Lungenteilen ausgedehnte lobulär-käsige Herde. Gelatinöse Lobärpneumonie des rechten Unterlappens	Starke diffuse fettige Degeneration

Tabelle II.

Sekundäre Lungenphthise. a) Vorwiegend produktive Form.

Fall-Nr.	Alter Jahre	Ge-schlecht	Die wichtigsten klinischen und anatomischen Angaben	Histolog. Befund am Myokard
3	62	männl.	Sehr dürftiger Allgemeinzustand. Seit 2 Jahren krank. Chronisch kavernöse Phthise beider Oberlappen, acinös-nodöse, absteigende Phthese beiderseits. Tuberkulöse Darmgeschwüre. Atherosklerose der Aorta. Ascites. Ödeme beider Unterschenkel. Herzschwelen	Atrophia fusca cordis mäßigen Grades. Fibromatosis myocardii. Atherosklerotische stenosierende Gefäßwandprozesse.
10	46	weibl.	Mäßiger Allgemeinzustand. Im 7. Lebensjahr Diphtherie und Scharlach, mit 40 Jahren Lues cerebrospinalis. Seit 2 Jahren krank. Chronisch kavernöse, cirrhotische Phthese beiderseits. Atherosklerosis aortae; Mesaortitis luetica. Endocarditis verrucosa valvulae aortae. Lien auct. septic. Cor.: Geringe Dilatation des linken Ventrikels. Starke Entwicklung des epikardialen Fettgewebes. Herzfleisch bräunlichrot	Starke Atrophia fusca. Fleckweise fettige Degeneration d. Fasern. Geringgradige Fibromatose. Atherosklerotische stenosierende Gefäßwandprozesse
11	56	männl.	Mäßiger Allgemeinzustand. Seit 2½ Jahren krank. Chronisch kavernöse Phthese beider Spitzen, acinös-nodöse, absteigende Phthese beiderseits. Spondylitis und Coxitis tuberculosa. Cor.: klein, Muskulatur braunrot	Starke Atrophia fusca. Fleckweise Degeneration d. Fasern. Neben frischeren, myomalacischen Herden geringgradige Narbenbildung. Atherosklerotische stenosierende Gefäßwandprozesse
12	47	männl.	Schlechter Allgemeinzustand. Seit 1½ Jahren lungenkrank. Starke Verschlimmerung in den letzten Wochen. Chronisch kavernöse Phthese beider Oberlappen. Produktive, acinöse und acinös-nodöse Herde in den übrigen Lungenteilen. Tuberkulöse Darmgeschwüre mit stark verkästen Mesenterialdrüsen. Ulcera tub. laryngis. Tod an Glottisödem	Atrophia fusca in mäßig starkem Grade
26	40	weibl.	Kräftiger Allgemeinzustand. Starkes Fettpolster. Vor 13 Jahren Lungenspitzenkatarrh. Heilstättenbehandlung. Seit 6 Wochen ernstlich krank. Absteigende, acinös-nodöse Phthese beiderseits. Tuberkulöse Kehlkopf- u. Darmgeschwüre. Amyloid von Leber u. Milz. Cor.: bräunlichblau, schlaff, beide Ventrikel dilat.	Atrophia fusca

Tabelle II (Fortsetzung).
Sekundäre Lungenphthise. a) Vorwiegend produktive Form.

Fall Nr.	Alter Jahre	Ge- schlecht	Die wichtigsten klinischen und anatomischen Angaben	Histolog. Befund am Myokard
13	28	männl.	Starke Abmagerung. Chronisch kavernöse Phthise beider Oberlappen, acinös-nodöse, absteigende Phthise beiderseits. Ulceröse Tuberkulose beider Tonsillen. Ausgedehnte tuberkul. Darmgeschwüre. Starke Verküsung der submaxillaren, cervicalen und mesenterialen Drüsen. Peritonitis tuberculosa exsudativa. Schlaffes Herz	Atrophia fusca. Fleckweise, fettige Degeneration d. Fasern
16	76	weibl.	Schlechter Allgemeinzustand. Seit 3 Jahren krank. Chronische, kavernöse cirrho-tische Phthise beider Oberlappen. Tuberkulöse Darmgeschwüre. Cor.: klein, schlaff, Muskulatur braunrötlich	Atrophia fusca. Fleckweise, fettige Degeneration
15	26	männl.	Starke Abmagerung. Chronisch kavernöse Phthise beider Oberlappen, acinös-nodöse, absteigende Phthise beiderseits. Cor.: klein, bräunlich, starke Entwicklung des epikardialen Fettgewebes	Starke Atrophia fusca
21	60	männl.	Mäßiger Allgemeinzustand. Potator und Vagabund. Seit 4 Wochen erst ernstlich krank. Früher gesund. Beiderseits absteigende, acinös-nodöse Phthise. Kleine fibröse Spitzkaverne rechts. Tuberkulöse Darmgeschwüre und verkäste Mesenterialdrüsen. Fettleber	Atrophia fusca mäßigen Grades. Starke diffuse, fettige Degeneration d. Fasern
22	19	weibl.	Schlechter Allgemeinzustand. Seit 2 Jahren krank: Chronisch kavernöse Phthise im rechten Oberlappen. Absteigende Phthise beiderseits, acinös-nodös. Cor.: schlaff, beide Kammern dilatiert	Starke, diffuse, fettige Degeneration
25	36	männl.	Völlig abgemagerte Leiche. Mehrere Geschwister an Tuberkulose gestorben. Seit 1916 krank. 1906 Lues (behandelt). Wa.R. negativ. Beiderseits absteigende, acinös-nodöse Phthise. Tuberkulöse Darm- und Kehlkopfgeschwüre	Starke Atrophia fusca

Tabelle II.
Sekundäre Lungenphthise. b) Vorwiegend käsig-exsudative Form.

Fall-Nr.	Alter Jahre	Ge-schlecht	Die wichtigsten klinischen und anatomischen Angaben	Histolog. Befund am Myokard
1	22	weibl.	Sehr starke Abmagerung. Seit $\frac{1}{2}$ Jahr lungenkrank. Seit 4 Wochen rapider Kräfteverfall. Mit 18 Jahren Lues II. Chronisch kavernöse Phthise im rechten Oberlappen, akut ulceröse Phthise im linken Oberlappen, acinöse und lobär-käsige Herde in den übrigen Lungenteilen. Ulcera tuberculosa laryngis et intestini. Lien auctum septicum. Schlaffes Herz	Atrophy fusca mäßigen Grades
2	44	männl.	Abmagerung bis zum Skelett. Seit 1 Jahr krank. Chronische, kavernöse Phthise im rechten Oberlappen, acinös und lobär-käsige Phthise beiderseits absteigend in den übrigen Lungenteilen. Tuberkulöse Darmgeschwüre. Cyanosis hepatis, renum et lienis. Atherosklerosis aortae. Schlaffes, kleines Herz	Atrophy fusca mäßigen Grades
4	21	weibl.	Mäßiger Allgemeinzustand. Seit 6 Monaten post partum erkrankt. Tod an Hämoptoe. Akut ulceröse Phthise beider Oberlappen, acinöse und lobär-käsige Herde in den übrigen Lungenteilen (primärer, tuberkulöser Komplex in der Lunge)	Sehr geringgradige Atrophy fusca. (In einzeln. Fasern spärlich lipochrom. Pigment)
8	42	männl.	Mäßiger Allgemeinzustand. Schwächerlicher Habitus. Chronisch kavernöse Phthise beider Oberlappen, acinöse und lobär-käsige Phthise absteigend beiderseits in den übrigen Lungenteilen. Amyloidosis lienis	Atrophy fusca. Fleckweise, fettige Degeneration d. Fasern
14	24	männl.	Mäßiger Allgemeinzustand. Vor 2 Jahren Gelenkrheumatismus. Seit 1 Jahr erkrankt. Tod an Hämoptoe. Akut ulceröse Phthise beider Oberlappen mit lobär-käsigen Herden in den übrigen Lungenteilen. Tuberkulöse Darmgeschwüre. Lien auctum septicum. Cor.: schlaff, blaß, Kammern erweitert	Atrophy fusca mäßigen Grades

Tabelle II (Fortsetzung).
Sekundäre Lungenphthise. b) Vorwiegend käsig-exsudative Form.

Fall-Nr.	Alter Jahre	Ge- schlecht	Die wichtigsten klinischen und anatomischen Angaben	Histolog. Befund am Myokard
19	55	männl.	Schlechter Allgemeinzustand. Chronisch kavernöse Phthise beider Oberlappen, acinöse und lobär-käsig Herde in den übrigen Lungenteilen. Kleines, schlaffes Herz von braunrötlicher Farbe.	Starke Atrophia fusca
20	20	männl.	Starke Abmagerung. Moribund eingeliefert. Chronisch kavernöse Phthise beider Oberlappen mit acinösen und lobär-käsig Herden in den übrigen Lungenteilen.	Atrophia fusca geringen Grades
23	40	männl.	Chronisch kavernöse Phthise beider Oberlappen mit acinös-nodösen Herden in den übrigen Lungenteilen. Tuberkulöse Kehlkopf- und Darmgeschwüre. Kleines, schlaffes Herz.	Sehr geringgradige Atrophia fusca. Starke, diffuse, fettige Degeneration

Überblickt man die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen, so muß zunächst festgestellt werden, daß die einzigen am Myokard angetroffenen Veränderungen in einer fettigen Degeneration und einer Pigmentatrophie der Herzmuskelfasern bestehen. Die Schädigungen treffen also lediglich die Herzmuskelfaser selbst. Irgendwelche interstitielle, entzündliche oder schwielige Prozesse wurden im Gegensatz zu den Angaben der Mehrzahl der erwähnten Autoren nicht beobachtet, wenn man von den Fällen absieht, wo gleichzeitig arteriosklerotische Prozesse der Kranzgefäße zur Schwielenbildung geführt haben. Die braune Atrophie wurde schon bei verhältnismäßig jungen Individuen angetroffen; die bipolar angeordneten Pigmentkörnchen waren aber dann regelmäßig in größerer Anzahl vorhanden, als sie sonst in normalen Herzen von Erwachsenen vorgefunden werden. Der Nachweis geringer Grade von Atrophia fusca gelang am besten bei Anwendung der Fettfärbung der Körnchen mit Sudan III. Die Beobachtung der braunen Atrophie bei kachektischen Phthisikern ist ein fast regelmäßig zu erhebender Befund. Auch *Kaufmann* erwähnt sie in diesem Sinne. Was die fettige Degeneration der Herzmuskelfasern bei Tuberkulosen betrifft, so ist, wie aus den obigen Literaturangaben hervorgeht, ihr Vorkommen bei Phthisikerherzen in letzter Zeit besonders betont worden (*Eiselyn, Krylow*). In den von mir untersuchten Fällen fand sie sich in 36%, und zwar gehörten davon 4% der primären Lungenphthise an, 24% entfallen auf die vorwiegend produktive Form und 8% auf die vorwiegend exsudative Form der chronisch sekundären

Lungenphthise. Veränderungen des Myokards in Form einer Pigmentatrophie fanden sich in 95% der untersuchten Fälle, wenn man die Kinder unberücksichtigt läßt. Die untere Altersgrenze betrug hierbei 20 Jahre.

Ob nun diese unspezifischen Myokardschädigungen bei chronischer Phthise auf die Wirkungsweise des Tuberkelbacillus zurückzuführen sind, oder ob hierfür die *Mischinfektion* verantwortlich zu machen ist, läßt sich auf dem Wege rein anatomischer Untersuchung nicht unterscheiden. Zur Beantwortung dieser Frage wurde der Tierversuch herangezogen, über dessen Ergebnisse in folgendem berichtet werden soll.

Experimentelle Untersuchungen.

Eine exaktere Beantwortung der aufgeworfenen Frage als die durch die anatomische Untersuchung an Phthisikerherzen gestattet der Tierversuch, wenn auch die Verhältnisse des menschlichen, tuberkulösen Organismus nur unvollkommen nachgeahmt werden können. Hier hat man es in der Hand, eine Mischinfektion mit Sicherheit auszuschließen und lediglich die Wirkung des tuberkulösen Giftes auf den Herzmuskel zu studieren. Die Angaben in der Literatur hierüber sind sehr spärlich. Zur Zeit der Tuberkulära haben *Kostjurin* und *Krainski*, zwei russische Forscher, den Einfluß von Tuberkeltoxinen auf den Herzmuskel experimentell geprüft. Sie verwandten hierzu „Tuberkel-extrakte“, die sie aus tuberkulösem, menschlichem Sputum oder aus tuberkulösen Lungen, welche 30—60 Stunden nach dem Tode bei der Sektion erhalten wurden, herstellten. Als Versuchstiere wurden gesunde und tuberkulöse Kaninchen benutzt. Sie kamen nun zu dem Ergebnis, daß die Tuberkeltoxine sehr heftige giftige Eigenschaften zeigen und mit als die stärksten Herzgifte aufzufassen sind. Gerade die degenerative Schädigung des Herzmuskels muß nach ihrer Ansicht als spezifisch bezeichnet werden. Diese Tuberkelextrakte wirkten aber auch auf den gesunden Organismus, wenn auch weniger heftig. Gegen diese Versuche scheint der Einwand berechtigt, daß nicht lediglich das tuberkulöse Gift allein für die beobachtete Wirkung verantwortlich zu machen ist. Die Gewinnung dieser Tuberkelextrakte schließt nicht aus, daß sie in verschiedenen Mengen Eiweißstoffe und die Gifte und Leibessubstanzen von Mischbakterien enthalten, so daß sich nicht entscheiden läßt, welcher dieser drei Komponenten die beobachteten Eigenschaften zuzusprechen sind. Hierfür spricht auch die beobachtete Wirkung am nichttuberkulösen Tier. Außer diesen beiden Forschern hat *Fiessinger* viele Jahre später ähnliche Tierversuche angestellt. Er glaubte, bei künstlich tuberkulös gemachten Kaninchen dieselben Veränderungen am Myokard feststellen zu können, wie er sie an Phthisikerherzen beobachtet hat. Er wirft nun die Frage auf, ob diese Veränderungen

durch die löslichen Toxine oder die Endotoxine der Tuberkelbacillen oder durch Sekundärinfektionen hervorgerufen werden. Seiner Ansicht nach müßten die bei der Mischinfection in Frage kommenden Erreger eher die Muskelfaser selbst schädigen als interstitielle Prozesse hervorrufen. Auch ergeben im Experiment die Mischinfectionen keine so leichten Schädigungen des Muskelgewebes. Die Tuberkuloseinfektion müsse also diese Veränderung hervorrufen. Um nun festzustellen, ob das lösliche Toxin oder das Endotoxin des Tuberkelbacillus diese Veränderungen bewirkt, injizierte er einem Kaninchen intravenös 22 mal à 10 eg Tuberkulin während 4 Monaten. Das Myokard erwies sich bei der histologischen Untersuchung als normal. Aus diesen negativen Ergebnissen zieht *Fiessinger* den Schluß, daß sonst ein Endotoxin (*poison non soluble*) für die Veränderungen verantwortlich zu machen sei. Seines Erachtens ruft der oft im Blut von Tuberkulösen kreisende Bacillus selbst die interstitiellen Prozesse hervor. Zu einer Bildung von Tuberkeln kommt es nicht, da das Myokard infolge seines Gefäßreichtums keinen günstigen Boden bietet. Werden nun diese guten Zirkulationsverhältnisse des Herzmuskels durch interstitielle Prozesse dieser Ätiologie beeinträchtigt, so kommt es zur Entwicklung von typischen Tuberkeln im Herzen. Auf das Hypothetische dieser letzten Anschauung soll nicht näher eingegangen werden. Die Folgerungen, die er aus dem Ergebnis der Tierversuche zieht, basieren auf einer falschen Voraussetzung. Das Tuberkulin ist ungiftig für den gesunden, nichttuberkulösen Organismus. Kaninchen vertragen Dosen von 5 cem, ohne eine andere Krankheitserscheinung als die der Glycerinwirkung zu zeigen (*Löwenstein, Neufeld*).

Damit sind meines Wissens die Angaben in der Literatur über Tierversuche auf diesem Gebiete erschöpft. Ihre Ergebnisse haben keinerlei Beweiskraft und sind aus den angeführten Gründen nicht verwertbar. Um diese Fehlerquellen zu vermeiden und um eine möglichst eindeutige Beantwortung der gegebenen Fragestellung zu erhalten, wurde für die Versuchsanordnung folgender Weg eingeschlagen. Mit Absicht wurden Meerschweinchen als Versuchstiere gewählt, da sie viel empfindlicher auf humane Tuberkelbacillen und ihre Gifte reagieren als Kaninchen. Die Tiere wurden subcutan mit humanen Bacillen infiziert und 14 Tage später steigend mit hohen Dosen Alttuberkulin gespritzt, wobei jedesmal durch Temperaturmessungen vor und nach der Injektion die Reaktion geprüft wurde. Wie schon ausgeführt, ist es unbedingt erforderlich, hierzu tuberkulöse Tiere zu benutzen, da das Tuberkulin nur auf den allergisch gewordenen Organismus eine Giftwirkung ausübt. Absichtlich wurde Alttuberkulin angewandt, da es die Stoffwechselprodukte und Leibessubstanzen des Tuberkelbacillus enthält. Auf diese Weise wurde versucht, eine periodische Steigerung der Giftempfindlichkeit des Organismus und dadurch einen sehr toxischen Ablauf der

Tuberkulose hervorzurufen. Eine Mischinfektion konnte durch bakteriologische Untersuchung von Blut und Milz der Versuchstiere ausgeschlossen werden. Demnach gestaltete sich die Versuchsanordnung im einzelnen in folgender Weise: 5 Meerschweinchen von einem Körpergewicht von 260, 280, 240, 250 und 290 g wurden subcutan am vorderen Teil des rechten Rückens in der Nähe der Achselgegend mit virulenten, humanen Bacillen infiziert. Am 14. Krankheitstage erhielten alle Tiere 0,02 ccm Alttuberkulin (*Koch*) und reagierten auf die Injektion mit zumeist erheblichen Temperatursteigerungen. Der klinisch zu erhebende Befund bestand lediglich in einer Schwellung der rechtsseitigen Axillardrüsen, die eine harte Konsistenz zeigten. Die Impfstelle selbst war verschorft. Die weiteren 3 Tuberkulininjektionen, auf die die Tiere meist mit beträchtlichen Temperatursteigerungen reagierten, erfolgten in Abständen von 2 Tagen, und zwar am 16. Krankheitstage 0,05 ccm, am 18. Krankheitstage 0,1 ccm, am 20. Krankheitstage 0,2 ccm. Am 21. Krankheitstage wurden die Tiere bei gutem Allgemeinzustand getötet. Eine Gewichtsabnahme hatte nicht stattgefunden, ein Struppigwerden des Haarkleides war noch nicht zu beobachten. Bei der Sektion fanden sich in den rechtsseitigen Axillardrüsen deutlich harte, käsige Einlagerungen, die säurefeste Stäbchen enthielten und histologisch das Bild der verkäsenden Lymphknotentuberkulose boten. Alle übrigen Lymphknoten sowie sämtliche innere Organe, auch die nächstgelegenen Cervicaldrüsen, waren frei von Tuberkulose. Die Impfstelle wies ein Ulcus mit zackigen Rändern auf. Die bakteriologische Untersuchung des steril entnommenen Herzblutes sowie der Milz erwies sich bei allen Tieren als negativ. Dadurch konnte eine Mischinfektion ausgeschlossen werden. Das Herz dieser Tiere zeigte sich bei makroskopischer Beobachtung als normal, höchstens konnte die Farbe des Herzfleisches leicht und gleichmäßig getrübt erscheinen. Die histologische Untersuchung des Myokards erfolgte zunächst an frischen Zupfpräparaten mit Zusatz von Essigsäure. Eine trübe Schwellung konnte auf diese Weise nicht nachgewiesen werden. Ein Teil des Herzens wurde eingebettet und in Serienschnitten untersucht, ein anderer Teil auf dem Gefriermikrotom geschnitten und mit Sudan III gefärbt. Form und Struktur der Muskelfasern erwiesen sich hierbei als normal. Als einziger, ständig bei allen Tieren zu erhebender Befund fand sich eine diffus verbreitete, äußerst starke, feintröpfige, fettige Degeneration der Fasern. Bei allen 5 Tieren war der extrem starke Grad der Verfettung in gleicher Weise auffallend. Weder andersartige degenerative Prozesse an den Fasern noch irgendwelche interstitiellen Prozesse oder Hämorrhagien, kurz keine von den Veränderungen wie sie *Liebermeister* beim menschlichen Herzen beobachtet haben will, konnten nachgewiesen werden. Die übereinstimmend erhobenen Befunde führen zu dem Ergebnis, daß

das tuberkulöse Gift das Myokard lediglich in Form einer sehr starken fettigen Degeneration der Muskelfasern schädigt. Es muß hierbei besonders betont werden, daß durch Ausschluß einer Mischinfektion bei den Versuchen diese Form der Herzmuskelschädigung als reine Folge der Tuberkulotoxinwirkung aufzufassen ist, eine Frage, deren Beantwortung nur auf experimentellem Wege gelöst werden konnte.

Literaturverzeichnis.

- Barabé*, Thèse de Paris 1878. — *Brehme*, Inaug.-Diss. Halle 1883. — *Calmette*, zit. nach *Jaffé*. — *Carpenter*, Pediatr. N. Y. und London 1. 1896. — *Crawfurd*, Edinburgh med. journ. 3. 1901. — *Dupuy*, Thèse de Paris 1893. — *Eyselin*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 218. 1914. — *Faure-Beaulieu*, Revue general. de la tubercul. 1910. — *Fiessinger*, Arch. de méd. expér. 1906. — *Grau*, Intern. Zentralbl. f. d. ges. Tuberkuloseforsch. 5. 1911. — *Jaffé*, Zeitschr. f. Tuberkulose 33. 1921. — *Kostjurin* und *Krainski*, Wratsch 1891, Ref. Zentralbl. f. Bakteriol. 9, Nr. 13 und 10, 553. — *Krylow*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 44. — *v. Leyden*, Dtsch. med. Wochenschr. 1896. — *Liebermeister*, Tuberkulose 1921 und Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 197. 1909. — *Löwenstein*, Vorlesungen über Bakteriologie, Immunität, spezif. Diagnostik und Therapie der Tuberkulose, Jena 1920. — *Lüscher*, Schweiz. med. Wochenschr. Jg. 51. 1921. — *Massini*, Schweiz. med. Wochenschr. Jg. 51. 1921. — *Niemeyer*, Inaug.-Diss. Bonn 1914. — *Norris*, The amer. Journ. of the med. science 1904, S. 1049. — *Palhier*, Thèse de Paris 1890. — *Raviart*, Arch. de méd. expér. 18. 1906. — *Rosenstein*, Zeitschr. f. klin. Med. 39. 1900. — *Wihe* und *Pattlinger*, Arch. des malad. du coeur 1908.
-