

(MEDDELELSE FRA KGL. FREDERIKS HOSPITAL, AFDELING A)

OM LOVEN FOR DEN KUTANE
TUBERKULINREAKTION OG DENS ANVENDELSE
TIL STANDARDISERING AF TUBERKULIN

AF

Dr. V. ELLERMANN OG Dr. A. ERLANDSEN

Som bekendt reagerer den tuberkuløse Organisme paa en
S ejendommelig Maade overfor Tuberkulin. Ved Indsprøjtning af en ringe Mængde subkutan kommer der en toksisk Virkning, der viser sig ved Ildebefindende, Temperaturstigning og undertiden Opblussen af den tuberkuløse Proces. Prøven er ikke altid ufarlig, og den kan ikke anvendes hos febrile Patienter. Det maatte derfor betragtes som et væsentligt Fremskridt, da de lokale Tuberkulinreaktioner fremkom (i 1907). Af disse har Oftalmoreaktionen allerede nu kun historisk Interesse, da den har forskellige Mangler og kan medføre betydelige Ubehageligheder for Patienterne. Den anden af de lokale Reaktioner, Pirquet's Kutanreaktion, har derimod vist sig at være en udmærket og ufarlig Erstatning for den subkutane Indsprøjtning.

Reaktionen bestaar i, at man lader Tuberkulin indvirke paa et overfladisk Rids i Huden. Hvis det paagældende Individ har Tuberkulose, kommer der i Løbet af 24—48 Timer en Papeldannelse om Ridsen; denne udebliver derimod hos tuberkulosefrie Individuer. I Almindelighed har man anvendt en koncentreret eller en 25% Opløsning af Gammel-Tuberkulin, og man har kun søgt Oplysning om, hvorvidt der var Tuber-

kulose eller ikke. Vi har nu paa Frederiks Hospitals Afd. A særlig studeret den kvantitative Side af Spørgsmaalet. Den første Undersøgelse i den Retning blev gjort af ERLANDSEN¹, der viste, at Antallet af positive Reaktioner aftog, naar der anvendtes en svag Opløsning (1⁰/₀), samt at de lette Tilfælde af Tuberkulose reagerede paa svagere Opløsninger end de klinisk Ikke-tuberkuløse. Vi har senere i Fællesskab² udført Reaktionen kvantitativt og undersøgt Betydningen af „Organismens Tuberkulintiter“. Vi er herved kommet ind paa en nøjagtigere Teknik og paa en Undersøgelse af Forholdet mellem Tuberkulindosis og Hudreaktion.

Fremgangsmaaden ved disse Undersøgelser var følgende: I hvert enkelt Tilfælde udførte vi Reaktionen med en Række Opløsninger (0.5⁰/₀, 1⁰/₀, 2⁰/₀, 5⁰/₀, 10⁰/₀, 25⁰/₀, 64⁰/₀)³ af et Gammel-Tuberkulin, som Prof. B. BANG venligst stillede til vor Raadighed. Der blev anbragt en Draabe af hver Koncentration paa Femurs Forflade, og Ridsene blev nu lagt gennem Draaberne, idet vi begyndte med de svageste Opløsninger. Lancetten aftørredes med Vat mellem hvert Rids. Længden af Ridsene var 2—3 cm, og vi sørgede for at gøre dem saa overfladiske, at Blødningen kun blev ubetydelig. Efter 2 Minuters Forløb trykkes af med Vat, og der anlagdes en let Vat-Hefteplasterforbinding. Næste Dag blev Reaktionen gentaget paa et andet Hudparti (2det Femur), og begge Rækkerne aflæstes efter 24 og 48 Timers Forløb. Vi fik saaledes for hver Koncentration et Tal, der var Middeltal af 4 Bestemmelser, af hvilke de to skyldtes den ene af os, de to den anden. Maalingen af Paplerne voldte os i Begyn-

¹ A. ERLANDSEN: Om diagnostisk Udnyttelse af de lokale Tuberkulinreaktioner. Hospitalstidende 1908.

² V. ELLERMANN og A. ERLANDSEN: Om kvantitativ Udførelse af den kutane Tuberkulinreaktion og om Tuberkulintiterens kliniske Betydning. Ugeskrift for Læger 1909.

³ Vi valgte med Vilje Koncentrationer med uregelmæssige Afstande for at gøre Aflæsningen saa objektiv som muligt.

delsen en Del Vanskelighed. Efter forskellige Forsøg kom vi til følgende Metode: Paplerne rensedes med Vand for at fjerne Vatfnug og Tuberkulinrester, og derefter afmærkedes deres Grændser ved Hjælp af en Række fine Blækprikker. Maalingen udførtes med et Metalbaandmaal med Millimeterinddeling, og vi kunde yderligere efter Skøn vurdere indtil 0.25 Millimeter.

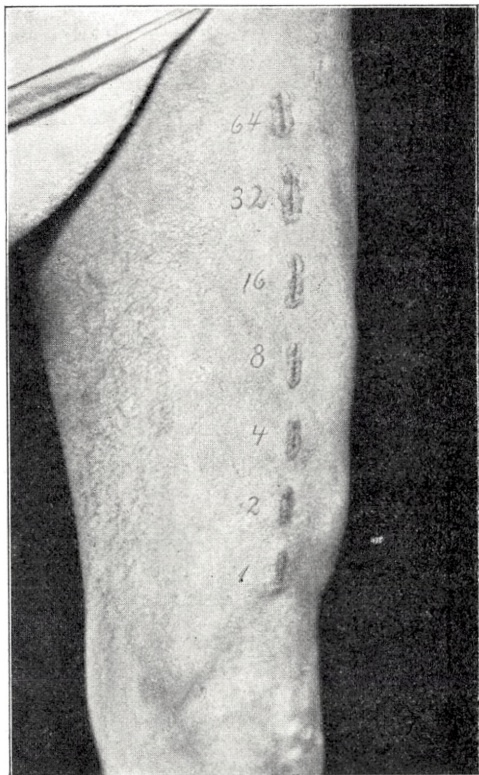


Fig. 1.

Hver Papel maalttes paa 3—4 forskellige Steder, og Gennemsnitstallet benyttedes. Iøvrigt er at bemærke, at Maalingen fordrer Dagslys, og at ethvert Tryk paa Paplerne under Maalingen bør undgaas.

Vi gjorde nu en Del Bestemmelser, som vi indførte i et Koordinatsystem, idet Tuberkulinkoncentrationen afsattes ad

Abscisseaxen og Papalbredden ad Ordinataxen. Herved kom vi hurtigt paa det rene med, at Hovedreglen var, at Papalbredden voxede som en Differensrække, naar de tilhørende Koncentrationer steg efter en Kvotientrække (Fig. 1).

Var Papalbredden f. Ex. ved

$$1 \text{ } 0/0 : 2 \text{ mm}$$

og ved 2 - : 3 -

saa fandt man videre 4 - : 4 -

8 - : 5 -

16 - : 6 -

32 - : 7 - o. s. v.

En almindelig Formel for en saadan Kurve kan udledes paa følgende Maade:

Tænker man sig en Række Koncentrationer, hvoraf hver er q Gange større end den foregaaende:

$$m, mq, mq^2, mq^3, \dots, mq^x, \dots$$

samt den tilhørende Række Papalbredder:

$p_m, p_m + d_q, p_m + 2d_q, p_m + 3d_q, \dots, p_m + xd_q, \dots$
ser man, at der til

Koncentrationen m svarer Papalbredden p_m

$$\begin{array}{rcl} - & mq & - & p_m + d_q \\ - & mq^2 & - & p_m + 2d_q \\ - & mq^3 & - & p_m + 3d_q \\ \dots & & & \dots \\ \dots & & & \dots \\ - & mq^x & - & p_m + xd_q \end{array}$$

Et vilkaarligt Led (n) i Rækken af Koncentrationerne bestemmes altsaa ved:

$$n = m \cdot q^x \tag{I}$$

og den tilhørende Papalbredde (p_n) ved

$$p_n = p_m + xd_q \tag{II}$$

$$\text{Af (II) faas } d_q = \frac{p_n - p_m}{x} \tag{1}$$

Denne Ligning anvendes til at bestemme d , naar Værdien af x paa Grund af passende Valg af Koncentrationer ingen Beregninger kræver. I modsat Fald løses (I) med Hensyn til x , og ved Indsætning i (1) faas:

$$d_q = \frac{p_n - p_m}{\log n - \log m} \cdot \log q. \quad (2)$$

Af (II) faas:

$$x = \frac{p_n - p_m}{d_q}.$$

Indsættes denne Værdi i (I), faas:

$$n = m \cdot q^{\frac{p_n - p_m}{d_q}}$$

eller $\frac{n}{m} = q^{\frac{p_n - p_m}{d_q}}. \quad (3)$

Denne Ligning anvendes til Standardisering, idet man jo her søger Forholdet mellem to Opløsningers Koncentration.

Kaldes Grændseværdien α : den Koncentration, der netop giver Papelen 0, for m' , er altsaa Papalbredden $p_{m'} = 0$. Indsættes disse Værdier i (3), faar man:

$$\frac{n}{m'} = q^{\frac{p_n}{d_q}}$$

hvoraf: $m' = \frac{n}{q^{\frac{p_n}{d_q}}}. \quad (4)$

Ligningen anvendes til Bestemmelse af Nulpunktet. Vi har tidligere foreslaaet at benytte Fortyndingsgraden som Maal for Organismens Reaktionsevne („Organismens Tuberkulintiter“).

Af (4) faas:

$$\log m' = \log n - \frac{p_n}{d_q} \cdot \log q$$

hvoraf $p_n = \frac{d_q}{\log q} \cdot (\log n - \log m')$

Da q og den tilhørende Værdi d_q er Konstanter, har man altsaa følgende almindelige Udtryk for Forholdet mellem Papalbredde og Koncentration:

$$p_n = k (\log n - \log m') \quad (5)$$

der er identisk med den Form, hvorunder den FECHNER'ske Lov sædvanlig anføres¹.

Vi gaar altsaa foreløbig ud fra, at Loven gælder, og skal nu prøve, om de fundne Værdier virkelig svarer til denne Forudsætning. Det viste sig ved Betragtning af Materialet (116 Individier), at nogle Kurver aldeles nøjagtigt fulgte den omtalte Lov, medens andre var uregelmæssige og viste forskellige Afgivelser. Da vi maatte gaa ud fra, at Tallene i de enkelte Kurver var unøjagtige², forsøgte vi, om vi ikke ved at benytte Middeltal af en større Række Iagttagelser kunde faa mere regelmæssige Kurver frem. Det var naturligvis ikke tiladeligt at tage Middeltallet af samtlige fundne Papelbredder ved en vis Koncentration, da man derved vilde komme til at slaa nogle Kurvers første Afsnit sammen med andre Kurvers midterste Parti o. s. v., idet Nulpunktet jo ligger meget forskelligt i de enkelte Tilfælde. Vi inddelte derfor Materialet i 7 Grupper efter Nulpunktets Beliggenhed, og indenfor hver Gruppe bestemte vi for hver Koncentration Middeltallet af de fundne Papelbredder. Til Slut sammenlignede vi de herved fremkomne „Middelkurver“ indbyrdes.

Resultatet af Maalingerne er opført i Tabellen.

Tabel I.

Gruppe I. Nulpunkt $< 0.25\%$. (10 Kurver)³.

| 0.5 % | 1 % | 2 % | 5 % | 10 % | 25 % | 64 % |
|-------|-----|-----|-----|------|------|------|
| mm | mm | mm | mm | mm | mm | mm |
| 1.8 | 3.5 | 4.3 | 5.5 | 7.8 | 11.0 | 13.5 |
| 2.4 | 3.4 | 4.3 | 5.3 | 6.2 | 7.3 | 9.7 |

¹ PRZIBRAM: Anwendung elementarer Mathematik auf biologische Probleme. Leipzig 1908, S. 72.

² Vi har gjort en Del Fejlbestemmelser og derved fundet en Middel fejl paa 5—10 %, naar Paplerne var regelmæssige. Paa den anden Side har vi ofte set betydelige Differenser mellem Dobbeltbestemmelser (paa 50—100 %). Vi regner derfor med en Middel fejl, der efter Omstændighederne varierer mellem 5 % og 40 %.

³ Vi har ikke anvendt 0.25 % Opløsningen; men Gruppe 1 er dannet ved af Gruppe 2 at udskyde de Kurver, hvis Værdi for 0.5 % var > 1.5 . I Gruppe 3 findes alle de Kurver, som gav Reaktion 0 ved 0.5 %, i

| 0.5 % mm | 1 % mm | 2 % mm | 5 % mm | 10 % mm | 25 % mm | 64 % mm |
|--------------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|
| 2.1 | 3.6 | 4.1 | 5.1 | 5.2 | 6.0 | 7.9 |
| 2.8 | 3.5 | 4.4 | 5.5 | 6.8 | 7.5 | 9.1 |
| 1.8 | 2.3 | 3.4 | 3.8 | 4.0 | 4.8 | 5.9 |
| 1.7 | 2.5 | 3.3 | 4.3 | 5.2 | 7.3 | 9.0 |
| 2.4 | 3.6 | 4.0 | 4.7 | 5.6 | 6.8 | 7.8 |
| 1.6 | 2.5 | 3.9 | 5.6 | 6.5 | 8.1 | 9.6 |
| 1.9 | 3.7 | 4.6 | 5.3 | 5.6 | 6.3 | 7.6 |
| 2.3 | 3.8 | 4.9 | 6.5 | 7.6 | 9.1 | 11.2 |
| Middel: 2.08 | 3.24 | 4.12 | 5.16 | 6.05 | 7.42 | 9.13 |

Gruppe 2. Nulpunkt: 0.25—0.5 %. (42 Kurver).

| 0.5 % mm | 1 % mm | 2 % mm | 5 % mm | 10 % mm | 25 % mm | 64 % mm |
|-------------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|
| 0.1 | 0.9 | 2.1 | 3.5 | 4.6 | 5.6 | 7.9 |
| 0.1 | 0.9 | 2.5 | 4.3 | 5.0 | 6.0 | 9.4 |
| 0.1 | 1.1 | 2.5 | 3.8 | 4.2 | 4.1 | 5.5 |
| 0.6 | 1.8 | 2.6 | 3.4 | 3.9 | 4.5 | 5.4 |
| 0.1 | 0.9 | 1.5 | 2.1 | 2.3 | 2.9 | 4.1 |
| 0.3 | 1.8 | 2.6 | 3.9 | 4.9 | 5.9 | 7.5 |
| 0.1 | 1.0 | 1.4 | 3.1 | 4.3 | 4.9 | 6.1 |
| 0.5 | 1.5 | 3.1 | 3.6 | 4.3 | 5.4 | 6.1 |
| 1.0 | 2.4 | 3.6 | 4.3 | 5.2 | 6.7 | 8.3 |
| 0.3 | 0.6 | 1.5 | 2.3 | 3.5 | 4.6 | 5.9 |
| 1.0 | 2.8 | 3.8 | 5.9 | 9.0 | 9.0 | 11.5 |

Gruppe 4 de, der gav Reaktion 0 ved 1%. Naar der her tales om „Middelkurver“, maa det ikke forstaas som ellers Middeltal af en Række Bestemmelser af ét og samme Objekt. Det drejer sig i hver Gruppe om en Række Kurver, der vel ligger tæt ved hinanden, men dog har forskelligt Nulpunkt og Stigning (*d*). I Gruppe 2 f. Ex. ligger Nulpunkterne mellem 0.25 % og 0.5 %, i Gruppe 3 imellem 0.5 % og 1 % o. s. v. Vi mener, at det er berettiget at anvende disse „Middeltal“, da den ringe indbyrdes Forskydning paa Abscisseaxen næppe spiller nogen Rolle i Sammenligning med de enkelte Kurvers Uregelmæssigheder. Heller ikke Forskelligheden af *d* kan betinge nogen Fejl, da Værdien af *d* jo er ligegyldig for Formlen.

| 0.5 ‰ | 1 ‰ | 2 ‰ | 5 ‰ | 10 ‰ | 25 ‰ | 64 ‰ | |
|---------|------|------|------|------|------|------|------|
| mm | mm | mm | mm | mm | mm | mm | |
| 0.5 | 1.8 | 3.8 | 5.1 | 5.9 | 7.4 | 8.6 | |
| 0.4 | 1.5 | 2.7 | 3.4 | 4.5 | 5.4 | 7.2 | |
| 0.5 | 2.3 | 3.0 | 3.6 | 4.7 | 6.3 | 7.2 | |
| 1.4 | 3.0 | 3.9 | 5.0 | 6.4 | 7.8 | 9.2 | |
| 1.3 | 2.6 | 3.5 | 4.2 | 5.3 | 6.2 | 7.8 | |
| 0.1 | 2.3 | 3.8 | 4.6 | 5.6 | 6.2 | 7.9 | |
| 0.1 | 2.3 | 3.3 | 3.9 | 4.9 | 5.6 | 7.1 | |
| 0.1 | 1.5 | 3.5 | 3.8 | 4.8 | 6.8 | 7.4 | |
| 0.3 | 1.0 | 2.6 | 3.7 | 4.8 | 6.2 | 7.4 | |
| 0.8 | 1.7 | 2.6 | 3.8 | 5.5 | 8.0 | 9.9 | |
| 1.2 | 3.1 | 3.8 | 5.3 | 6.0 | 7.2 | 8.3 | |
| 0.3 | 0.8 | 2.0 | 3.2 | 3.9 | 5.0 | 6.0 | |
| 0.5 | 1.6 | 3.0 | 4.3 | 5.6 | 6.2 | 7.2 | |
| 0.8 | 1.8 | 3.3 | 4.7 | 5.4 | 6.8 | 8.5 | |
| 1.4 | 2.8 | 4.1 | 5.3 | 6.5 | 7.7 | 7.2 | |
| 1.1 | 2.1 | 3.4 | 4.3 | 5.0 | 6.4 | 8.3 | |
| 1.2 | 2.1 | 3.0 | 4.4 | 7.3 | 9.0 | 10.0 | |
| 1.0 | 1.9 | 3.1 | 4.6 | 5.4 | 6.5 | 7.5 | |
| 0.1 | 1.9 | 3.5 | 5.0 | 5.5 | 7.0 | 8.8 | |
| 0.8 | 2.0 | 2.6 | 3.2 | 4.1 | 4.6 | 5.5 | |
| 0.5 | 2.0 | 3.5 | 4.6 | 5.8 | 7.9 | 9.9 | |
| 0.4 | 1.9 | 3.0 | 4.3 | 5.7 | 7.7 | 9.4 | |
| 0.6 | 1.5 | 3.8 | 5.1 | 6.2 | 7.1 | 8.0 | |
| 0.8 | 1.6 | 3.6 | 5.2 | 5.8 | 7.5 | 8.9 | |
| 1.1 | 1.7 | 2.3 | 4.0 | 5.2 | 6.4 | 7.8 | |
| 1.4 | 2.0 | 3.3 | 4.3 | 5.3 | 6.5 | 7.0 | |
| 0.4 | 0.9 | 1.6 | 2.3 | 3.4 | 4.2 | 5.6 | |
| 0.5 | 1.0 | 1.5 | 2.0 | 2.8 | 3.8 | 4.5 | |
| 0.5 | 0.8 | 1.5 | 2.2 | 2.8 | 3.5 | 4.3 | |
| 0.3 | 0.1 | 1.0 | 2.1 | 3.0 | 4.0 | 5.3 | |
| 0.4 | 1.0 | 1.9 | 3.0 | 4.0 | 5.4 | 6.2 | |
| Middel: | 0.60 | 1.67 | 2.83 | 3.92 | 4.99 | 6.11 | 7.54 |

Gruppe 3. Nulpunkt: 0.5—1 0/0. (22 Kurver).

| 1 0/0 | 2 0/0 | 5 0/0 | 10 0/0 | 25 0/0 | 64 0/0 | |
|---------|-------|-------|--------|--------|--------|------|
| mm | mm | mm | mm | mm | mm | |
| 0.1 | 0.6 | 1.9 | 2.9 | 3.6 | 4.4 | |
| 0.3 | 1.6 | 2.6 | 3.8 | 5.3 | 6.9 | |
| 0.1 | 1.0 | 2.5 | 3.9 | 4.2 | 5.3 | |
| 0.9 | 1.9 | 3.0 | 3.7 | 4.9 | 5.9 | |
| 0.6 | 1.6 | 3.6 | 4.2 | 5.6 | 6.7 | |
| 0.5 | 1.7 | 2.7 | 3.5 | 4.3 | 5.5 | |
| 1.0 | 1.8 | 3.0 | 4.1 | 5.0 | 5.9 | |
| 1.5 | 3.0 | 4.5 | 5.4 | 7.1 | 8.0 | |
| 0.3 | 1.3 | 2.6 | 3.5 | 4.9 | 6.0 | |
| 0.1 | 1.4 | 2.4 | 3.4 | 4.4 | 5.1 | |
| 1.3 | 2.5 | 3.8 | 4.8 | 6.0 | 7.0 | |
| 0.9 | 1.9 | 3.5 | 4.3 | 5.5 | 6.8 | |
| 0.1 | 1.5 | 2.7 | 3.6 | 4.6 | 5.5 | |
| 1.4 | 3.3 | 4.3 | 5.0 | 6.5 | 7.2 | |
| 0.1 | 1.4 | 2.8 | 3.7 | 4.7 | 6.1 | |
| 0.8 | 2.7 | 4.2 | 5.3 | 7.2 | 8.4 | |
| 1.1 | 1.8 | 3.2 | 3.9 | 5.2 | 7.0 | |
| 0.9 | 2.8 | 4.6 | 5.9 | 8.1 | 10.1 | |
| 1.3 | 2.4 | 3.6 | 4.4 | 5.6 | 6.8 | |
| 1.1 | 2.1 | 3.0 | 4.2 | 5.2 | 6.0 | |
| 0.3 | 1.0 | 1.4 | 1.8 | 2.3 | 2.6 | |
| 0.4 | 1.2 | 2.4 | 3.4 | 4.8 | 6.7 | |
| Middel: | 0.69 | 1.84 | 3.10 | 4.03 | 5.23 | 6.36 |

Gruppe 4. Nulpunkt: 1—2 0/0. (20 Kurver).

| 2 0/0 | 5 0/0 | 10 0/0 | 25 0/0 | 64 0/0 |
|-------|-------|--------|--------|--------|
| mm | mm | mm | mm | mm |
| 0.5 | 1.3 | 2.1 | 3.3 | 4.5 |
| 0.9 | 2.5 | 3.7 | 4.6 | 6.2 |
| 0.3 | 1.3 | 1.9 | 2.7 | 3.8 |
| 0.3 | 0.5 | 2.1 | 2.6 | 3.5 |

| 2 % mm | 5 % mm | 10 % mm | 25 % mm | 64 % mm |
|--------------|-----------|------------|------------|------------|
| 1.1 | 3.0 | 4.0 | 4.7 | 5.6 |
| 0.3 | 1.5 | 2.8 | 3.7 | 4.7 |
| 0.9 | 1.6 | 2.7 | 4.3 | 5.6 |
| 0.9 | 2.3 | 3.5 | 4.2 | 5.0 |
| 1.5 | 2.3 | 2.8 | 3.8 | 5.0 |
| 1.1 | 2.6 | 3.1 | 4.1 | 5.3 |
| 0.5 | 1.5 | 3.0 | 4.9 | 6.6 |
| 0.5 | 0.8 | 2.1 | 3.1 | 4.0 |
| 0.8 | 2.6 | 3.2 | 3.9 | 4.8 |
| 0.3 | 1.3 | 2.1 | 3.2 | 3.8 |
| 1.1 | 2.4 | 3.3 | 4.4 | 5.3 |
| 0.5 | 0.8 | 1.3 | 1.5 | 2.0 |
| 1.1 | 2.0 | 3.3 | 4.4 | 6.0 |
| 0.4 | 1.5 | 2.5 | 3.8 | 4.1 |
| 0.8 | 1.9 | 2.8 | 4.1 | 4.6 |
| 0.3 | 1.0 | 1.8 | 2.5 | 3.1 |
| <hr/> | | | | |
| Middel: 0.72 | 1.74 | 2.71 | 3.69 | 4.68 |

Gruppe 5. Nulpunkt: 2—5 % (9 Kurver).

| 5 % mm | 10 % mm | 25 % mm | 64 % mm |
|--------------|------------|------------|------------|
| 0.6 | 1.6 | 2.8 | 3.4 |
| 1.3 | 1.9 | 3.9 | 3.2 |
| 0.6 | 1.9 | 3.0 | 3.6 |
| 0.3 | 1.1 | 2.1 | 3.5 |
| 0.3 | 1.1 | 2.2 | 3.5 |
| 0.6 | 1.1 | 2.6 | 3.8 |
| 0.1 | 0.9 | 1.7 | 2.8 |
| 0.1 | 0.9 | 1.9 | 3.0 |
| 0.1 | 1.0 | 2.1 | 2.9 |
| <hr/> | | | |
| Middel: 0.44 | 1.28 | 2.37 | 3.30 |

Gruppe 6. Nulpunkt: 5—10 0/0. (9 Kurver).

| 10 0/0 | 25 0/0 | 64 0/0 |
|--------------|--------|--------|
| mm | mm | mm |
| 1.4 | 2.2 | 2.8 |
| 0.7 | 1.3 | 1.8 |
| 0.3 | 1.4 | 2.5 |
| 0.5 | 1.3 | 2.0 |
| 0.4 | 1.5 | 2.5 |
| 1.2 | 2.6 | 3.5 |
| 0.4 | 1.5 | 2.6 |
| 0.2 | 0.9 | 1.6 |
| 1.0 | 1.8 | 2.5 |
| <hr/> | | |
| Middel: 0.68 | 1.61 | 2.42 |

Gruppe 7. Nulpunkt: 10—25 0/0. (4 Kurver).

| 25 0/0 | 64 0/0 |
|--------------|--------|
| mm | mm |
| 1.0 | 2.0 |
| 0.5 | 1.3 |
| 0.3 | 0.4 |
| 0.8 | 1.9 |
| <hr/> | |
| Middel: 0.65 | 1.40 |

Efter at vi saaledes havde bestemt Tallene for „Middelkurverne“, beregnede vi for hver af dem den Differens i Pappebredde, der svarede til en Koncentrationsforøgelse til det dobbelte (d_2). Denne Værdi findes let af Formlen (1). Vi benyttede de to yderste af de fundne Punkter. Resultatet var følgende:

Tabel 2.

| | | |
|-----------|--------------|----|
| Gruppe 1: | $d_2 = 1.01$ | mm |
| — 2: | $d_2 = 0.99$ | - |
| — 3: | $d_2 = 0.95$ | - |
| — 4: | $d_2 = 0.79$ | - |
| — 5: | $d_2 = 0.78$ | - |
| — 6: | $d_2 = 0.65$ | - |
| — 7: | $d_2 = 0.55$ | -. |

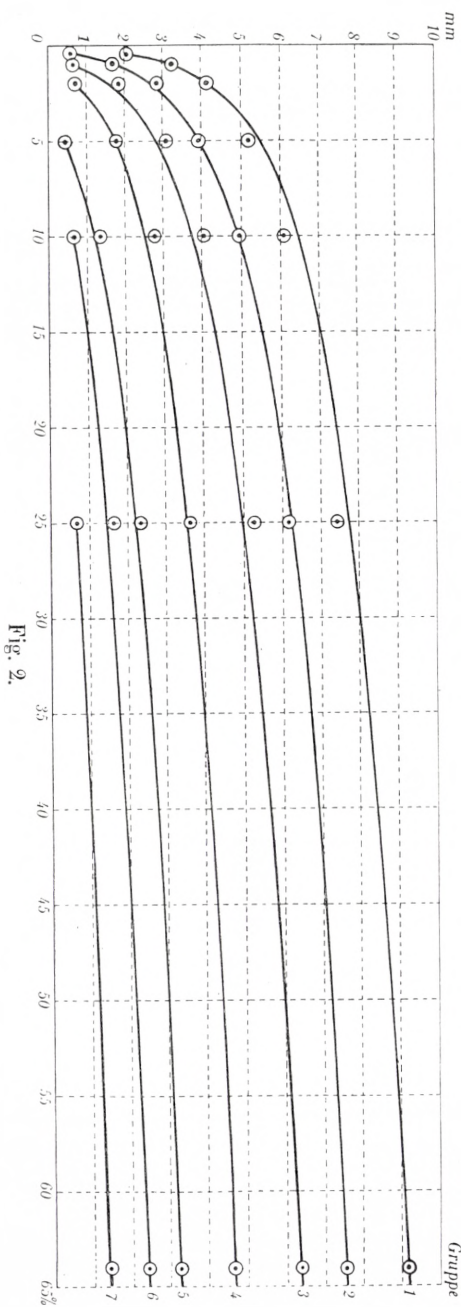


Fig. 2.

Man ser heraf meget tydeligt det ejendommelige Forhold, at d voxer, naar Nulpunktet rykker nedad. d er altsaa næppe, som man kunde være tilbøjelig til at tro, alene en individuel Faktor. Tværtimod kan Værdien af d vilkaarligt bringes til at stige, naar man ved „Sensibilisering“ bringer Nulpunktet til at synke¹.

Naar d er kendt, kan man ud fra et givet Punkt tegne den ideale Kurve. Vi har i Figur 2 dels opført de observerede Værdier, dels tegnet de ideale Kurver, beregnede ud fra det laveste observerede Punkt i hver. Udgangspunktet er altsaa vilkaarligt valgt, men vi mente, at hvis der var nogen konstant Afgivelse fra Loven, maatte den vise sig paa samme Sted i alle

¹ Angaaende Sensibilisering, se ELLERMANN og ERLANDSEN: „Ueber Sensibilisierung bei der kutanen Tuberkulinreaktion“. Brauer's Beiträge 1909. I denne Afhandling er Forandringen af d forøvrigt ikke omtalt, da Forudsætningen for Forstaelsen først er givet paa dette Sted.

Kurverne. Dette viser sig strax ikke at være Tilfældet. Afvigelserne er i det hele ikke store, og de gaar snart i den ene, snart i den anden Retning. De er mindst i den Kurve, der hviler paa de fleste Iagttagelser (Gruppe 2). I Tabel 3 har vi opført denne Kurves beregnede og fundne Værdier Side om Side, og man ser, at der er god Overensstemmelse.

Tabel 3.

| | ber. | obs. | Afvigelser |
|----------------|---------|---------|------------|
| 0.5% | 0.60 mm | 0.60 mm | |
| 1 - | 1.59 — | 1.67 — | + 0.08 mm |
| 2 - | 2.58 — | 2.83 — | + 0.25 — |
| 5 - | 3.88 — | 3.92 — | + 0.04 — |
| 10 - | 4.91 — | 4.99 — | + 0.08 — |
| 25 - | 6.19 — | 6.11 — | ÷ 0.08. — |
| 64 - | 7.54 — | 7.54 — | |

Kun en enkelt Afvigelse er paa 0.25 mm, de øvrige er alle mindre end 0.1 mm. Resultatet af denne Undersøgelse er altsaa følgende: Medens Kurverne for de enkelte Individier i Hovedtrækkene viser samme Bygning, men dog indbyrdes afviger ret stærkt fra hinanden, faar man ved at benytte Middeltal af en større Række Iagttagelser Middelkurver frem, der nærmer sig den ideale logaritmiske Kurve desmere, jo flere Bestemmelser de hviler paa. Vi mener altsaa herved at have ført et Sandsynlighedsbevis for, at Reaktionen følger den omtalte Lov. Man kan paa Grund af de ret betydelige Fejl ved de enkelte Bestemmelser næppe vente at faa bedre Overensstemmelse mellem Middelkurven og Idealkurven, end vi har opnaaet¹.

¹ En Fejlkilde ved disse Bestemmelser er bl. a. den forskellige Snitdybde, som betinger en Unøjagtighed i Doseringen. Denne Fejl har vi senere (se Kapitlet om Standardisering) søgt at undgaa ved at anvende en særlig Lancet, der altid gav tilnærmelsesvis samme Dybde af Ridset.

Naar man maaler Papelbredden, faar man altsaa det Indtryk, at Reaktionen følger den FECHNER'ske Lov; imidlertid maa det erindres, at det kun er den ene Dimension, der er maalt, og at der baade er en Flade- og en Dybdevirkning. Hvad nu for det første Arealet angaar, saa kan Paplerne maales som Rektangler, hvis lange Side er konstant eller kan gøres konstant. Det ses let, at ganske korte Rids, der nærmer sig til at være punktformige, har en mindre Bredde end længere Rids ved samme Tuberkulinkoncentration; men naar man kommer op paa en Længde af 1 cm og derover, bliver Bredden konstant og forandres ikke ved yderligere Tilvæxt i Længde. Heraf følger, at Loven ogsaa vil gælde ved Maaling af Paplernes Areal, idet Breddemaalene alle multipliceres med en konstant Faktor. I den 3die Dimension, Dybden, lader en Maaling sig derimod næppe udføre. I Almindelighed synes Paplernes Tykkelse at være nogenlunde ens hele Rækken igennem. I saa Fald vil alle Arealmaalene altsaa multipliceres med samme Faktor, og Loven vil ogsaa gælde for den samlede Virkning. Af og til synes dog de Papler, der svarer til de stærkeste Koncentrationer, at være lidt højere end de andre, og i saa Fald vil Differensen ikke være konstant, men tiltage opad, og Loven altsaa ikke gælde for Volumet. I det store og hele kan man dog vistnok sige, at den FECHNER'ske Lov, der gælder ved Maaling af Paplernes Areal, ogsaa har tilnærmelsesvis Gyldighed for den samlede Virkning paa Huden, og vi skal i denne Sammenhæng minde om, at denne Lov, der oprindeligt blev fundet for Sanseiagttagelser, i den senere Tid er blevet vist at gælde for andre biologiske Processer, f. Ex. Hæmolyse og Bakteriolyse. Det er endvidere blevet paavist af ARRHENIUS og MADSEN, at den samme Lov gælder for Difteritoxinets Indvirkning paa Marsvin, idet „Drabstiden“, d. v. s. den Tid, der gik fra Indsprøjtningen af Giften til Dyrets Død, viste sig at voxte i aritmetisk Progression, naar Dosis af Giften voxede geometrisk. MADSEN

udtaler ligefrem¹, at det drejer sig om en almindelig fysiologisk Lov.

Standardisering af Tuberkulin.

Da Tuberkulin i stadig større Omfang anvendes i Medicinen, saavel diagnostisk som terapeutisk, og da man ikke tør gaa ud fra, at Præparaterne trods ensartet Fremstilling indeholder lige meget af det virksomme Stof, er det klart, at det er af stor Betydning at kunne bestemme et givet Præparats Styrke. En saadan Standardisering lader sig nu ikke udføre ved kemiske Metoder, men man anvender en biologisk Maalemetode, nemlig Indsprøjtning paa Dyr (Marsvin). Allerede KOCH prøvede sit Tuberkulins Værdi, idet han indsprøjtede 0.5 cm³ paa Marsvin, der 4 Uger i Førvejen var inficerede med tuberkuløst Materiale. Metoden blev kvantitativt udformet af DÖNITZ, og da det er denne Metode, der stadig anvendes til Standardisering, skal vi give en kort Beskrivelse af den, saaledes som den for Tiden udføres i det EHRLICH'ske Institut i Frankfurt²: 50—60 Marsvin af 250—300 gr Vægt podes subkutant med 0.5 mg af en ca. 14 Dage gammel Tuberkelbacillkultur, opslemmet i 0.5 cm³ fysiologisk Kogsaltopløsning. Dyrene tiltager fra først af i Vægt, men i 4de Uge begynder de at tage af. Der gøres nu et orienterende Forsøg for at undersøge, om Dyrene er modne til det egentlige Forsøg, idet 2—4 Dyr indsprøjtes med Tuberkulin i faldende Doser (0.3—0.5 cm³). Er 0.5 cm³ ikke tilstrækkeligt til at dræbe Dyrene, venter man nogen Tid endnu. I modsat Fald udføres strax den egentlige Prøve. Af Flokken udsøges 10—12 Dyr, hos hvem Tuberkulosen befinder sig i samme Stadium. De deles i to Rækker, der faar faldende Doser af henholdsvis Standardtuberkulin og det Tuberkulin, der skal prøves. *Dosis*

¹ KRAUS og LEVADITI's Haandbog.

² Disse Oplysninger er meddelt os fra „Kgl. preussisches Institut für experimentelle Therapie“ i Frankfurt a/M og stemmer med Angivelserne i OTTO: Staatliche Prüfung der Heilsera“.

letal *minima* er den mindste Dosis, der i Løbet af 24 Timer er i Stand til at dræbe et Marsvin. Forholdet mellem Værdierne for mindste dødelig Dosis i de to Rækker angiver da Forholdet i Styrke mellem de to Tuberkuliner. DÖNITZ undersøgte en Række forskellige Tuberkulinsorter og fandt betydelige Variationer i Styrke. De to mest forskellige Sorter forholdt sig til hinanden som 1:3. Det viste sig endvidere, at forskellige Serier af tuberkuløse Marsvin reagerede meget forskelligt paa samme Tuberkulin, og DÖNITZ fremhæver derfor Nødvendigheden af Kontrollforsøget med Standardtuberkulin.

Der er af LINGELSHAIM og senere af REESER gjort den Indvending mod Metoden, at tuberkuløse Marsvin reagerer i høj Grad forskelligt paa samme Tuberkulindosis, og at man derfor ikke kan tillægge de fundne Værdier nogen større Betydning. Herimod gøres nu af DÖNITZ og BERGHAUS gældende, at det vilde være aldeles forfejlet at benytte de indpodede Dyr uden nærmere Undersøgelse, men at man tværtimod omhyggeligt maa udvælge Dyr, hvis Tuberkulose befinder sig i samme Stadium¹, samt altid bestemme Styrken i Forhold til sit Standardtuberkulin. Da der ikke foreligger egentlige Fejlbestemmelser, har vi henvendt os til Prof. P. EHRLICH med Forespørgsel om den DÖNITZ'ske Metodes Nøjagtighed. Prof. EHRLICH har herpaa svaret følgende: „..... Natürlich ist die Bestimmung des Tuberkulins keine so mathematisch genaue wie die des Diphtherieserums, und erreichen die Prüfungsschläge etwa 50 0/0. Aber innerhalb dieser Grenzen funktionirt die Prüfung tadellos“. Idet vi gaar ud fra, at der ved „Prüfungsschläge“ menes Udslagene fra Middeltallet til begge Sider, og at 50 0/0 betyder et Udslag paa ca. 2 Gange Middelfejlen, vilde man kunne sætte denne (μ) til ca. 25 0/0.

Af den her givne Fremstilling fremgaar det, 1) at Metoden fordrer et stort Antal Forsøgsdyr, nemlig 50—60; 2) at den

¹ Dette havde KOCH allerede fremhævet.

Tabel 4.

| Standard II (<i>n</i>) | | | | | Standard Ehrlich (<i>m</i>) | | | | | Resultat: |
|--------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------|-------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------|-------------------------------------|--------|-----------------------------|
| Kon- centra- tion | Papel- bredde i mm 24 T | Papel- bredde i mm 48 T | Gen- nem- snit | Papel- bredde ved 10% ber. | Papel- bredde i mm 24 T | Papel- bredde i mm 48 T | Gen- nem- snit | Papel- bredde ved 10% ber. | | |
| Nr. 1 J. N. | 20 % { | 6.71 | 6.83 | } 7.20 | } 6.67 | 5.80 | 6.08 | } 5.91 | } 5.19 | $d_4 = 1.26$ $F = 5.096$ |
| | 5 % { | 7.93 | 7.31 | | | 6.00 | 5.75 | | | |
| Nr. 2 J. H. | 20 % { | 6.00 | 8.75 | } 7.23 | } 6.06 | 4.75 | 5.44 | } 4.87 | } 3.86 | $d_4 = 2.19$ $F = 4.027$ |
| | 5 % { | 5.91 | 8.25 | | | 4.64 | 4.64 | | | |
| Nr. 3 L. L. | 20 % { | 9.12 | 11.33 | } 9.57 | } 8.06 | 5.79 | 7.29 | } 6.29 | } 4.82 | $d_4 = 2.99$ $F = 4.492$ |
| | 5 % { | 7.81 | 10.00 | | | 4.86 | 7.21 | | | |
| Nr. 4 O. G. | 20 % { | 5.60 | 6.14 | } 5.43 | } 4.46 | 3.91 | 4.08 | } 3.60 | } 2.55 | $d_4 = 2.03$ $F = 3.685$ |
| | 5 % { | 3.92 | 6.06 | | | 2.78 | 3.62 | | | |
| Nr. 5 C. D. | 20 % { | 4.33 | 5.57 | } 5.27 | } 4.61 | 3.66 | 4.13 | } 3.90 | } 3.02 | $d_4 = 1.55$ $F = 4.147$ |
| | 5 % { | 4.75 | 6.21 | | | 3.64 | 4.14 | | | |
| Nr. 6 K. C. | 20 % { | 7.92 | 9.93 | } 8.39 | } 7.05 | 4.67 | 6.20 | } 5.33 | } 4.23 | $d_4 = 2.44$ $F = 4.966$ |
| | 5 % { | 7.33 | 9.07 | | | 4.92 | 5.50 | | | |
| Nr. 7 E. S. | 20 % { | 7.50 | 8.33 | } 8.00 | } 7.07 | 5.30 | 5.75 | } 5.54 | } 4.68 | $d_4 = 1.79$ $F = 6.369$ |
| | 5 % { | 7.50 | 8.66 | | | 4.93 | 6.17 | | | |
| Nr. 8 M. L. | 20 % { | 3.63 | 5.80 | } 4.36 | } 3.37 | 2.00 | 3.25 | } 2.14 | } 1.44 | $d_4 = 1.70$ $F = 4.575$ |
| | 5 % { | 3.30 | 4.70 | | | 1.00 | 2.30 | | | |

tager lang Tid, nemlig ca. 5 Uger; 3) at den ikke er synderlig nøjagtig, idet Middelfejlen er ca. 25 0/0.

Vi tænkte os nu, at man ved at benytte den kutane Tuberkulinreaktion muligvis kunde naa til en Standardiseringsmetode, der var lettere og hurtigere at udføre. Man kunde tænke sig Udførelsen saaledes, at man paa samme Individ samtidig bestemte Nulpunktet for 2 forskellige Tuberkuliner. Forholdet mellem Fortyndingsgraden vilde da angive det indbyrdes Styrkeforhold. Denne Fremgangsmaade vilde imidlertid kræve en stor Række forskellige Opløsninger, og desuden vilde Bestemmelsen vanskeliggøres derved, at Nulpunktet ikke kan observeres med Nøjagtighed. Vi foretog derfor den ovenfor meddelte Undersøgelse over Reaktionsformelen og kunde nu, støttet herpaa, vælge en Fremgangsmaade, der kun fordrede faa Opløsninger og tillod en ret nøjagtig Aflæsning. Vi maalte simpelthen Papelbredden for de to Tuberkuliner (begge fortyndede i samme Grad), og af Papelbredderne bestemte vi ved Hjælp af Formelen (3) Forholdet i Styrke.

I Ligningen $\frac{n}{m} = F = q \frac{p_n - p_m}{d_q}$ er p_n og p_m de maalte Papelbredder; d_q maa bestemmes for en vilkaarlig valgt Værdi af q . Vi anvendte derfor altid 2 Opløsninger af hvert Tuberkulin (20 0/0 og 5 0/0), hvorved $q = 4$, og d_4 bestemmes som Middeltal af de to fundne Papeldifferenser.

I Tabel 4 har vi opført én af vore Forsøgsstandardiseringer (Nr. 4) i udførlig Form. For at lette Forstaaelsen skal vi kort angive, hvorledes Beregningen udføres, idet vi vælger Nr. 1 i Tabellen som Exempel. Med „Standard II“ findes: $d_4 = 7.20 \div 6.13 = 1.07$; med „Standard EHRlich“ findes: $d_4 = 5.91 \div 4.46 = 1.45$. Heraf faas Middeltallet¹

$$d_4 = \frac{1.07 + 1.45}{2} = 1.26$$

¹ Vi har prøvet, om man i Overensstemmelsen mellem de to Værdier for d havde noget Maal for Nøjagtigheden, idet vi beregnede Middelfejlen efter Udskydning af de Bestemmelser, hvor Differensen var > 25 0/0 af

F skulde egentlig beregnes baade af de to 20 % Opløsninger og af de to 5 % Opløsninger; man kan imidlertid indskrænke Regningen til det halve ved at benytte Middeltallet af 20 %- og 5 %-Papelen, idet man herved faar en beregnet Værdi for 10 %-Opløsningen¹. Dette Tal er opført i Tabellens sidste Kolonne. I Exemplet bliver Regningen nu videre:

$$\log F = \frac{6.67 \div 5.19}{1.26} \cdot \log 4$$

$$F = 5.096.$$

Med Hensyn til Udførelsen af den kutane Tuberkulinreaktion kan vi henvise til den ovenfor givne Fremstilling. Ved de første Standardiseringer anvendte vi 3 Rids for hver Koncentration. Da der benyttedes 3 Koncentrationer af hvert Tuberkulin, fik hver Patient saaledes ialt 18 Rids, hvad der var meget ubehageligt. Vi indskrænkede derfor senere Antallet til 8, idet vi kun benyttede 2 Koncentrationer og 2 Rids pr. Koncentration. Til Gengæld gjorde vi Ridsene mere ensartede ved at benytte en Lancet med konstant (indstillelig) Snitdybde², og Afmaalingen nøjagtigere ved at maale hver Papæl paa 8 forskellige Steder. Ridsenes Længde var mindst 3 cm.

For at prøve Metodens Nøjagtighed har vi udført en Række Fejlbestemmelser, hvis Resultater i Korthed skal meddeles. Tallene er vundne som anført i Tabel 4 (Side 651).

Standardisering Nr. 1.

„Standard I“ contra „Standard II“.

1.3 Middelfejlen (μ) = 0.56 σ : 28 %

1.6 for Enkeltbestemmelser

1.9 $\frac{28}{\sqrt{4}}$

2.5 og $\frac{28}{\sqrt{4}} = 14$ % for 4 Bestemmelser

2.6

Middel: 2.0

Middeltallet. Vi opnaede dog ikke herved nogen større Nøjagtighed. Vi har derfor i Reglen ikke taget Hensyn til Differensens Størrelse, kun i én af Rækkerne skød vi en Bestemmelse ud, hvor de to Værdier forholdt sig som 1 : 2.5.

¹ De to Beregningsmaader giver samme Resultat.

² Udført efter Bestilling hos Firmaet SVENDSEN OG HAGEN, København.

Standardisering Nr. 2.

„Standard II“ contra Opløsning af ukendt Styrke.

7.2

3.9

4.3

6.2

10.6

6.9

9.6 $\mu = 1.86$ $\sigma: 28.2\%$

7.6

8.8 og $\frac{28.2}{\sqrt{4}} = 14.1\%$ for 4 Bestemmelser

4.7

5.6

3.8

7.4

5.9

Middel: 6.6

Standardisering Nr. 3.

„Standard II“ contra „Standard Ehrlich“.

4.1

4.5 $\mu = 0.31$ $\sigma: 6.5\%$

4.8

4.6 og $\frac{6.5}{\sqrt{4}} = 3.3\%$ for 4 Bestemmelser

4.9

Middel: 4.6

Standardisering Nr. 4.

„Standard II“ contra „Standard Ehrlich“.

5.1

4.0

4.5 $\mu = 0.84$ $\sigma: 17.9\%$

3.7

4.2 og $\frac{17.9}{\sqrt{4}} = 9\%$ for 4 Bestemmelser

5.0

6.4

4.8

Middel: 4.7

I Standardisering Nr. 3 og 4 drejer det sig om de samme to Tuberkuliner, nemlig „Standard II“ og „Standard Ehrlich“. Den smukke Overensstemmelse mellem de fundne Tal — 4.6 og 4.7 — viser, at Metoden arbejder tilfredsstillende. Man ser, hvor stor Forskel der kan være paa 2 Tuberkuliner, skønt de er fremstillede paa samme Maade. Paavisningen af saadanne Forskelligheder, der er endnu større end de af DÖNITZ fundne, viser Nødvendigheden af at arbejde med Tuberkulin af kendt Styrke. Som vi tidligere har fremhævet, bør man saa snart som muligt vedtage et internationalt Standard-Tuberkulin, der kan benyttes som Enhed ved Maalingen.

Foruden de ovennævnte Fejlbestemmelser har vi gjort endnu et Forsøg for at prøve Metodens Paalidelighed. I Stedet for at sammenligne to Tuberkuliner, hvis indbyrdes Styrkeforhold bestemtes ved Hjælp af Metoden, har vi denne Gang benyttet to Tuberkuliner, hvis indbyrdes Forhold var nøje kendt, idet det ene („Standard X“) var fremstillet af det andet („Standard II“) ved Fortynding i Forholdet 1 : 3.5. For at gøre Aflæsningen saa objektiv som muligt, udførte vi Forsøget saaledes, at den af os, der foretog Standardiseringen, ikke kendte Fortyndingstallet. Resultatet var følgende:

Standardisering Nr. 5.

1.8

3.2

2.9

2.4 $\mu = 0.97 \sigma: 29.4\%$

4.8

4.3 og $\frac{29.4}{\sqrt{4}} = 14.7\%$ for 4 Bestemmelser

2.2

3.8

4.0

3.6

Middel: 3.3

Man ser, at det fundne Tal : 3.3 ligger nær ved det ideale : 3.5. Differensen er ca. 6 0/0. Vi mener hermed at have ført et afgørende Bevis for, at Metoden virkelig er i Stand til at løse den stillede Opgave.

Vor Metode har, da den er baseret paa den kutane Reaktion, den Fordel fremfor DÖNITZ' at man har Sikkerhed for at maale netop de Stoffer, som det kommer an paa i Kliniken. Metoden er endvidere langt hurtigere end DÖNITZ', idet der kun bruges 4—6 Dage imod 5 Uger. Hvad Nøjagtigheden angaar, saa afhænger den naturligvis af Antallet af Bestemmelser. Beregnes Fejlprocenten af alle Forsøgene ved Hjælp af Formlen:

$$m^2 = \frac{(n_1-1) m_1^2 + (n_2-1) m_2^2 + \dots + (n_p-1) m_p^2}{n-p}$$

faar man for 1 Bestemmelse : $m = 25.3$ 0/0
 — — — 4 Bestemmelser : $m = 12.6$ -
 — — — 9 — — — : $m = 8.4$ -

Benytter man altsaa 5—6 Individuer¹ til Prøven, kan man regne med en Middelfejl paa ca. 10 0/0, hvad der forekommer os at være et godt Resultat sammenlignet med DÖNITZ' Metode, der trods Anvendelse af et stort Antal Forsøgsdyr kun naar til en Middelfejl paa ca. 25 0/0.

For Tilladelsen til at benytte Afdelingens Materiale takker vi Overlægen, Hr. Prof. Dr. C. GRAM.

¹ Individuer med slet begrænsede eller takkede Papler er ikke egnede til Standardiseringer.

Literatur.

- BERGHAUS: Bemerkungen zum Aufsatz des Herrn HENDRIK E. REESER: „Das Tuberkulin“. Centralblatt f. Bakteriologie XLVI, 1908.
- DÖNITZ: Untersuchungen über die Wertbestimmung des gewöhnlichen Tuberkulins. Klinisches Jahrbuch VII, 1900. S. 225.
- DÖNITZ: Nachträgliche Bemerkungen zu den Untersuchungen etc. Klinisches Jahrbuch VII, 1900. S. 257.
- ELLERMANN og ERLANDSEN: Om kvantitativ Udførelse af den kutane Tuberkulinreaktion etc. Ugeskrift f. Læger 1909.
- ELLERMANN og ERLANDSEN: Ueber Sensibilisierung bei der kutanen Tuberkulinreaktion. Brauer's Beiträge 1909.
- ERLANDSEN: Om diagnostisk Udnyttelse af de lokale Tuberkulinreaktioner. Hospitalstidende 1908.
- KOCH: Weitere Mittheilung über das Tuberkulin. Deutsche medic. Wochenschrift 1901 No. 43.
- LINGELSHEIM: Ueber die Wertbestimmung der Tuberkulosegiftpräparate. Deutsche medic. Wochenschrift 1898 No. 37.
- OTTO: Prüfungstechnische Erfahrungen bei der Wertbestimmung des Tuberkulins. Klinisches Jahrbuch, XIII. 1904.
- OTTO: Die staatliche Prüfung der Heilsera. Arbeiten aus d. kgl. Institut f. exper. Therapie. Heft 2, Jena 1906.
- REESER: Das Tuberkulin. Centralblatt f. Bakteriologie XLVI.
-