

# Die Ätiologie der Tuberkulose.<sup>1)</sup>

Von

Dr. R. Koch,

Geh. Regierungsrat.

Eine Reihe von Untersuchungen, welche ich in den letzten Jahren über die Ätiologie der Tuberkulose anstellte, haben mich zu Resultaten geführt, über welche zuerst gelegentlich eines Vortrages in der Physiologischen Gesellschaft zu Berlin am 24. März 1882 berichtet wurde (Berliner klin. Wochenschr., 1882, Nr. 15). Meine damaligen Mitteilungen konnten sich indessen nur auf die wichtigsten Punkte beschränken, während die eingehende Beschreibung der Versuche für einen ausführlichen Bericht vorbehalten bleiben mußte. Seitdem ist durch fortgesetzte Untersuchungen noch manche Lücke ergänzt, auch einzelnes neu hinzugekommen. Der hierdurch vervollständigte und erweiterte Bericht über meine Arbeiten zur Erforschung der Tuberkuloseätiologie soll im nachstehenden gegeben werden.

---

Die Frage, ob die Tuberkulose eine durch übertragbare Krankheitsstoffe bedingte Krankheit sei, kann auf verschiedene Weise in Angriff genommen werden, und es ist dies auch tatsächlich geschehen. Man hat teils mit Hilfe der klinischen Beobachtung, teils durch anatomische und schließlich durch experimentelle Untersuchungen Gewißheit über das Wesen dieser Krankheit zu gewinnen gesucht.

Am unsichersten sind die Resultate gewesen, welche die am Krankenbett gesammelten Erfahrungen geliefert haben. Es begegnen zwar jedem einigermaßen beschäftigten Arzte hin und wieder Fälle, in denen er nicht umhin kann, eine Übertragung der Tuberkulose von einem Menschen auf andere anzunehmen. Dann aber folgen wieder zahlreiche Fälle, in denen jede Infektion ausgeschlossen zu sein scheint. Es ist wiederholt der Versuch gemacht, mit Hilfe des gesammelten klinischen Materials die Ansteckungsfähigkeit der Phthisis zu beweisen, doch müssen diese Versuche als gescheitert angesehen werden, da es nicht gelungen ist, jener Anschauung Eingang in die Wissenschaft zu verschaffen. Manche Kliniker haben allerdings die Möglichkeit einer Ansteckung nicht aus dem Auge gelassen, aber im großen und ganzen gilt die Phthisis bei den Ärzten als eine von konstitutionellen Anomalien ausgehende, nicht infektiöse Krankheit.

Einen nicht zu verkennenden Hinweis auf den infektiösen Charakter der Tuberkulose lieferte dagegen die pathologische Anatomie, als B u h l auf den Zusammenhang der Miliartuberkulose mit primären käsigen Herden aufmerksam machte und den Satz aufstellte, daß die allgemeine Tuberkulose als eine Krankheit aufzufassen sei, welche durch die Resorption eines im primären Käseherd vorhandenen Virus, also gewissermaßen durch Selbstinfektion zustande kommt. Über den Weg, auf welchem das tuberkulöse

---

<sup>1)</sup> Aus Mitteilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, 1884, Bd. II, Berlin.

Virus sich durch den Körper verbreitet, haben dann ferner die Entdeckungen von P o n f i c k über die Tuberkulose des Ductus thoracicus und von W e i g e r t über die Venentuberkeln bei Miliartuberkulose Aufklärung geschafft. Indessen lassen diese Tatsachen nur auf die Ausbreitung des Tuberkelvirus im Körper selbst schließen, ohne daß daraus die Übertragbarkeit desselben von einem Individuum auf andere, also das, was als eigentliche Ansteckungsfähigkeit bezeichnet wird, zu folgern wäre.

Mit dieser letzteren Frage hat sich dann in der eingehendsten Weise die experimentelle Pathologie beschäftigt. Der Gang, welchen die experimentellen Untersuchungen über die Infektiosität der Tuberkulose genommen haben, ist in letzter Zeit mehrfach (s. J o h n e, Die Geschichte der Tuberkulose. Leipzig 1883) in ausführlicher Weise geschildert, so daß ich auf die historische Darstellung desselben Verzicht leisten und mich auf einige kurze Bemerkungen über die wichtigsten Abschnitte beschränken kann.

Vereinzelte, unvollkommen und negativ ausgefallene Versuche, Tuberkulose künstlich zu erzeugen, sind schon gegen Ende des vorigen Jahrhunderts ausgeführt. Die ersten erfolgreichen Experimente rühren von K l e n c k e her, welcher im Jahre 1843 durch Verimpfung von miliaren und von infiltrierte Tuberkeln vom Menschen, und zwar durch Einbringen dieser Massen in die Halsvenen, bei Kaninchen eine weitverbreitete Tuberkulose der Lungen und Leber erzielte. K l e n c k e muß demnach als der Entdecker der experimentellen Tuberkulose bezeichnet werden. Er hat seine Versuche nicht weiter fortgesetzt, und so gerieten sie fast in Vergessenheit. In planmäßiger und grundlegender Weise wurde indessen die experimentelle Tuberkulose von V i l l e m i n s bearbeitet. Er verimpfte nicht allein tuberkulöse Substanzen vom Menschen, sondern auch von der Perlsucht der Rinder und wies auf experimentellem Wege die Identität von Perlsucht und Tuberkulose nach. V i l l e m i n s Untersuchungen schienen durch die Zahl der Experimente, durch ihre sorgfältige Ausführung und Vergleichung mit entsprechenden Kontrollversuchen die Frage zugunsten der Infektionstheorie schon entschieden zu haben. Dennoch kamen die zahlreichen Forscher, welche V i l l e m i n s Versuche in der von ihm angegebenen oder in modifizierter Weise wiederholten, zu sehr widersprechenden Resultaten. Die Verteidiger der Infektionstheorie, unter denen besonders K l e b s zu nennen ist, suchten die experimentelle Technik zu verbessern und von den ihr anhaftenden Fehlern zu befreien; die Gegner bestrebten sich dagegen den Nachweis zu führen, daß der tuberkulösen Substanz keine spezifischen virulenten Eigenschaften zukommen und daß auch mit nicht tuberkulösen Impfstoffen echte Tuberkulose zu erzeugen sei. Zu einer wirklichen Entscheidung kam dieser Streit erst durch die von C o h n h e i m und S a l o m o n s e n für diese Untersuchung benutzte Impfung in die vordere Augenkammer von Kaninchen. Es war ein überaus glücklicher Gedanke, das Kaninchenauge als Impfstelle zu wählen. Es unterscheiden sich hierbei von vornherein die Fälle, in welchen es gelungen ist, die tuberkulöse Substanz zu verimpfen, von denjenigen, wobei zugleich mit dem Tuberkelvirus andere Infektionsstoffe verimpft wurden. Bei der subkutanen Impfung bewirken nämlich derartige Stoffe oft mehr oder weniger ausgebreitete käsige Infiltrationen, welche der tuberkulösen Verkäsung nicht unähnlich sind. Im Auge dagegen veranlassen sie eine schnell verlaufende allgemeine Entzündung, welche mit der langsam und eigenartig sich entwickelnden Impftuberkulose des Auges in keinem Falle verwechselt werden kann. Diese Impftuberkulose nimmt, wenn das Experiment gelungen ist, ihren Verlauf so, daß sie dem Blick des Experimentators jederzeit zugänglich ist. Nach einem ziemlich langen Inkubationsstadium entstehen, von dem transplantierten Stückchen tuberkulöser Substanz ausgehend, einzelne kaum mit bloßem Auge wahrnehmbare graue Knötchen in der Iris. Die Zahl der Knötchen nimmt allmählich zu, dieselben wachsen, werden im Zentrum gelblich, verkäsen und zeigen sowohl makroskopisch wie mikroskopisch alle



typischen Kennzeichen der echten Tuberkelknötchen. Die tuberkulöse Infektion bleibt auch nicht allein auf das Auge beschränkt, sondern sie verbreitet sich später über den gesamten Organismus, ergreift namentlich die benachbarten Lymphdrüsen, die Lungen, Milz, Leber und Nieren. Von C o h n h e i m und S a l o m o n s e n sowohl, als auch von denjenigen Forschern, welche diese Versuche wiederholt haben, wird ausnahmslos berichtet, daß eine Iristuberkulose in keinem Falle nach Verimpfung von nicht-tuberkulösen Substanzen eingetreten ist. Außerdem ist noch niemals eine spontane Iristuberkulose bei Kaninchen beobachtet. Diese Infektionsmethode ist also allen anderen insofern überlegen, als eine Beeinträchtigung des Experimentes durch unbeabsichtigte Versuchsfehler, wie sie bei der Transplantation in die Bauchhöhle und bei der subkutanen Impfung sich so leicht ereignen können, oder durch eine Verwechslung der künstlichen Tuberkulose mit einer spontan entstandenen vollständig ausgeschlossen ist. Die Versuche von C o h n h e i m und S a l o m o n s e n müssen deswegen im Gegensatz zu den früheren Tuberkuloseinfektionsversuchen als vollständig einwandfrei gelten, und es ist durch dieselben bewiesen, daß die verschiedensten tuberkulösen Substanzen einen spezifischen und einheitlichen Infektionsstoff enthalten.

Von welcher Beschaffenheit dieser Infektionsstoff ist, ob er durch selbständige und mit konstanten Eigenschaften versehene Organismen gebildet wird, welche als Parasiten in den Organismus eindringen und ihn tuberkulös erkranken lassen, oder ob es nur unter gewissen abnormen Bedingungen im Körper und zwar aus seinen eigenen Bestandteilen entstehende Gebilde organisierter oder auch unorganisierter Natur sind, das mußte vorläufig unentschieden bleiben. Nach den Resultaten, welche in den letzten Jahren hinsichtlich der Ätiologie mancher Infektionskrankheiten erhalten waren, erschien es indessen nicht ausgeschlossen, daß auch die Ursache der Tuberkulose in irgendwelchen Mikroorganismen zu suchen sei. Um nun hierüber Aufschluß zu erhalten, war es geboten, alle diejenigen Erfahrungen, welche sich bei der Erforschung anderer Infektionskrankheiten als nützlich ergeben hatten, zu verwerten, und es war derselbe Gang der Untersuchung einzuschlagen, welcher sich schon bei anderer Gelegenheit als der zweckmäßigste herausgestellt hatte. Wenn man diese Vorteile sich zunutze machen wollte, dann war die Untersuchung in folgender Weise in Angriff zu nehmen. Zunächst war festzustellen, ob in den erkrankten Teilen Formelemente vorkommen, welche nicht zu den Bestandteilen des Körpers gehören oder aus solchen hervorgegangen sind. Wenn sich solche fremdartigen Gebilde nachweisen ließen, dann war weiter zu untersuchen, ob dieselben organisiert sind und ob sie irgendwelche Anzeichen von selbständigem Leben bieten, wozu besonders eigene Bewegung, mit welcher sehr oft noch die Molekularbewegung verwechselt wird, Wachstum, Vermehrung, Fruchtbildung zu rechnen sind. Ferner waren die Beziehungen zu ihrer Umgebung, das Verhalten der benachbarten Gewebsbestandteile, ihre Verteilung im Körper, ihr Auftreten in den verschiedenen Stadien der Krankheit und ähnliche Umstände zu eruieren, welche schon mit mehr oder weniger großer Wahrscheinlichkeit auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen diesen Gebilden und der Krankheit schließen lassen. Die auf diesem Wege gewonnenen Tatsachen können möglicherweise schon soviel Beweismaterial liefern, daß nur noch der äußerste Skeptizismus den Einwand erheben kann, daß die gefundenen Mikroorganismen nicht Ursache, sondern nur eine Begleiterscheinung der Krankheit seien. Oft wird dieser Einwand allerdings eine gewisse Berechtigung haben, und es gehört deswegen zur vollständigen Beweisführung, daß man sich nicht allein damit begnügt, das Zusammentreffen der Krankheit und der Parasiten zu konstatieren, sondern daß außerdem direkt diese Parasiten als die eigentliche Ursache der Krankheit nachgewiesen werden. Dies kann nur in der Weise geschehen, daß die Parasiten von dem erkrankten Organismus vollständig

abgetrennt und von allen Produkten der Krankheit, welchen etwa ein krankmachender Einfluß zugeschrieben werden könnte, befreit werden, und daß durch Einführung der isolierten Parasiten in den gesunden Organismus die Krankheit mit allen ihren eigentümlichen Eigenschaften von neuem hervorgerufen wird. Ein Beispiel möge das eben Gesagte erläutern. Wenn das Blut von an Milzbrand gestorbenen Tieren untersucht wird, so finden sich darin regelmäßig zahlreiche stäbchenförmige, farblose, unbewegliche Gebilde. Man konnte diesen Stäbchen nicht unmittelbar ansehen, daß sie pflanzlicher Natur sind, und in der Tat wurden sie anfangs vielfach für unbelebte, kristallinische Gebilde gehalten. Erst daraus, daß man dieselben wachsen, Sporen bilden und aus den Sporen wieder von neuem Stäbchen entstehen sah, konnte mit Sicherheit geschlossen werden, daß sie belebt seien und zur Klasse der niedersten Pflanzen gehören. Wenn nun ferner das stäbchenhaltige Blut eines an Milzbrand gestorbenen Tieres in äußerst geringer Menge auf ein anderes Tier verimpft wird, dann stirbt dies regelmäßig wieder an Milzbrand, und im Blute des geimpften Tieres finden sich ebenfalls die Stäbchen, die sogenannten Milzbrandbazillen. Damit ist aber noch nicht bewiesen, daß durch Verimpfung der Stäbchen die Krankheit übertragen wurde, denn es wurde nicht allein diese, sondern auch noch alle übrigen geformten und ungeformten Bestandteile des Blutes verimpft. Um zu erkennen, ob die Bazillen und nicht irgendwelche anderen Bestandteile des Milzbrandblutes den Milzbrand erzeugen, müssen die Bazillen aus dem Blute isoliert und allein verimpft werden. Die Isolierung der Bazillen läßt sich durch fortgesetzte Reinkulturen am sichersten erreichen. Es wird zu diesem Zwecke eine geringe Menge von bazillenhaltigem Blut auf einen festen Nährboden gebracht, auf welchem die Bazillen zu wachsen vermögen, z. B. auf Nährgelatine oder auf gekochte Kartoffeln. Dasselbst beginnen sie sehr bald sich reichlich zu vermehren, während die übrigen Bestandteile des Blutes, die roten und weißen Blutkörperchen und das Blutserum unverändert bleiben. Nach zwei bis drei Tagen, wenn die Bazillen eine dichte Masse von sporenhaltigen Fäden gebildet haben, wird eine möglichst geringe Menge dieser nicht mehr blutrot, sondern weißlich aussehenden Masse genommen und wiederum auf Nährgelatine oder gekochte Kartoffeln übertragen. Die Bazillen vermehren sich auch jetzt ganz in derselben Weise wie nach der ersten Aussaat und bilden wieder eine dichte weiße Decke auf der Kartoffel, und schon in dieser zweiten Umzüchtung wird die sorgfältigste Untersuchung mit dem Mikroskop kaum noch Spuren von den übrigen Bestandteilen des Blutes erkennen lassen. In gleicher Weise werden die Übertragungen ferner fortgesetzt. Nach der dritten oder vierten kann man die Bazillen schon als befreit von den ursprünglich zugleich mit ihnen ausgesäten Blutbestandteilen ansehen. Werden nun die Umzüchtungen noch bis zur zwanzigsten oder fünfzigsten oder selbst noch weiter geführt, dann ist wohl mit aller nur denkbaren Gewißheit anzunehmen, daß den Bazillen nicht das geringste von den Krankheitsprodukten des Körpers mehr anhaftet. Auch in ihrem Innern können sie etwas Derartiges nicht mehr bergen; denn die zuerst ausgesäten Bazillen sind ebenfalls nicht mehr vorhanden und ihre in vielen Generationen entstandenen Nachkommen haben die zum Aufbau erforderlichen Stoffe ihrem Nährboden, der Kartoffel, entnommen. Die in dieser Weise rein gezüchteten Milzbrandbazillen haben demnach mit dem erkrankten Organismus, aus dessen Blut die erste Aussaat stammte, und mit den Krankheitsprodukten, welche dem tierischen Stoffwechsel angehören, keinerlei Beziehungen mehr. Trotzdem erzeugen sie, sobald sie einem gesunden Tiere eingeimpft werden, sofort wieder tödlichen Milzbrand. Das geimpfte Tier erkrankt ebenso schnell und unter denselben Symptomen, als wenn es mit frischem Milzbrandblut geimpft oder an spontanem Milzbrand erkrankt wäre, und in seinem Blute erscheinen ebenso wie beim natürlichen Milzbrand zahllose Bazillen, welche die nämlichen Eigenschaften wie die bekannten Milzbrandbazillen haben. Diesen Tatsachen gegenüber

gibt es keine andere Erklärung, als daß die Milzbrandbazillen nicht etwa eine Begleiterscheinung des Milzbrandes, sondern die eigentliche Ursache dieser Krankheit sind. Nun bietet der Milzbrand nicht immer dasselbe klinische Bild, er tritt bei den verschiedenen Tierspezies in verschiedener Form auf; beim Menschen kann er unter den Symptomen einer Allgemeininfektion ohne hervortretende lokale Störungen verlaufen, oder er kann rein lokal bleiben und sich auf eine bestimmte Stelle der äußeren Haut, auf den Darm, auf den Kehlkopf beschränken. Trotzdem müssen wir auch in diesen Fällen, wenn an den erkrankten Stellen die charakteristischen Bazillen gefunden werden, diese als die Erkrankungsursache ansprechen; denn ihre pathogenen Eigenschaften sind uns bekannt und wir können uns deswegen nicht wohl vorstellen, daß sie in den Geweben desselben Organismus das eine Mal harmlose Schmarotzer und das andere Mal krankheits-erregende Parasiten abgeben. Diese Schlußfolgerungen sind so unabweislich, daß sie wohl von niemandem mehr bestritten werden und daß in der Wissenschaft allgemein die Milzbrandbazillen als die Ursache sowohl des gewöhnlichen typischen Milzbrandes, wie er bei unseren Haustieren vorkommt, als auch der klinisch davon abweichenden, beim Menschen auftretenden Formen angesehen werden.

Den soeben skizzierten Gang, welchen die Beweisführung für die parasitische Natur des Milzbrandes mit Erfolg genommen hat, und die sich aus den hierbei erhaltenen Resultaten mit Notwendigkeit ergebenden Folgerungen habe ich auch meinen Untersuchungen über die Ätiologie der Tuberkulose zugrunde gelegt. Dieselben hatten sich demnach zuerst mit dem Nachweis pathogener Organismen, dann mit deren Isolierung und schließlich mit ihrer Verimpfung zu beschäftigen. Ich gehe nunmehr zur Schilderung dieser einzelnen Abschnitte der Untersuchung über.

## I. Der Nachweis pathogener Organismen in den tuberkulös veränderten Organen und in den Absonderungen der letzteren.

Pathogene Organismen, welche die Größe der Milzbrandbazillen besitzen und wie diese in erheblicher Anzahl im Blute auftreten, oder solche, welche wie die Rekurrens-spirochaeten durch ihre eigentümlichen Bewegungen in die Augen fallen, bieten der Untersuchung keine erheblichen Schwierigkeiten und der Nachweis solcher Mikroorganismen gelingt mit Hilfe der gewöhnlichen optischen Hilfsmittel. Anders gestalten sich aber die Verhältnisse, wenn sehr kleine und in spärlicher Zahl vorhandene pathogene Bakterien innerhalb der Gewebe nachzuweisen sind, namentlich wenn Anhäufungen und Zerfall von Zellen an den betreffenden Stellen eingetreten sind, was fast immer der Fall ist. Dann ist es notwendig, alle die feineren technischen Hilfsmittel der Mikroskopie, wie besondere Methoden der Präparation und differenzierender Färbungen, zur Anwendung zu bringen und mit den besten optischen Apparaten, Ölimmersionssystemen und A b b é - schem Beleuchtungsapparat, die Untersuchungen vorzunehmen.

Auch in betreff der Tuberkulose war zu erwarten, daß etwa vorhandene pathogene Organismen dem Auffinden ganz besondere Schwierigkeiten bereiten würden, da schon vielfach nach denselben gesucht war, ohne daß bis dahin Vertrauen erweckende Befunde zur Kenntnis gelangten. Ich begann meine Untersuchungen mit solchen Objekten, in denen der Infektionsstoff mit Sicherheit zu erwarten war, wie z. B. in frisch entwickelten, noch grauen Tuberkeln der Lunge von Tieren, welche drei bis vier Wochen nach der Impfung getötet waren. Aus solchen in Alkohol gehärteten Lungen wurden Schnitte angefertigt und nach den für den Bakteriennachweis bewährtesten Methoden untersucht. Auch wurden graue Tuberkel zerquetscht, auf Deckgläsern ausgebreitet, getrocknet

und dann auf das Vorhandensein von Mikroorganismen geprüft. Alle Bemühungen, in diesen Präparaten Bakterien oder andere Mikroorganismen aufzufinden, blieben ohne Erfolg. Da sich bei früheren Versuchen, die Bakterien möglichst kräftig und von dem umgebenden Gewebe differenziert zu färben, herausgestellt hatte, daß der Zusatz von Alkalien zu den Farblösungen in gewissen Fällen wesentliche Vorteile bietet, so wurde auch dieses Verfahren angewendet. Von den gebräuchlichen Anilinfarben verträgt das Methylenblau den reichlichsten Zusatz von Alkalien, weswegen gerade dieser Farbstoff gewählt wurde und zu einer wäßrigen Lösung desselben so viel Kalilauge hinzugefügt wurde, daß kein Niederschlag entstand und die Flüssigkeit eben noch klar blieb. Zur Herstellung dieser Mischung wurde 1 ccm einer konzentrierten alkoholischen Methylenblaulösung mit 200 ccm destillierten Wassers gemengt, umgeschüttelt und unter wiederholtem Schütteln noch 0,2 ccm von 10% Kalilauge zugesetzt. Als mit dieser Farblösung Deckglaspräparate 24 Stunden hindurch behandelt wurden, zeigten sich in der Tuberkelmasse zum ersten Male sehr feine stäbchenartige Gebilde, welche, wie die weiteren Untersuchungen ergaben, sich vermehren und Sporen bilden können, also zu derselben Gruppe von Organismen wie die Milzbrandbazillen gehören. In Schnittpräparaten war es ungleich schwieriger, diese Bazillen zwischen den dichtgehäuften Kernen und Detritusmassen zu erkennen, und es wurde deswegen nach dem Vorgange von Weigert, welchem es gelungen war, die Milzbrandbazillen in einer anderen Farbe als die sie umgebenden Gewebsbestandteile zu färben, versucht, durch ähnliche differenzierende Farbreaktionen die Tuberkelbazillen deutlicher sichtbar zu machen. Diese Absicht wurde denn auch durch Anwendung von einer konzentrierten wäßrigen Vesuvinslösung erreicht, mit welcher die blau gefärbten Deckglas- und Schnittpräparate so lange behandelt wurden, bis sie dem bloßen Auge rein braungefärbt erschienen. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte sich dann, daß nur die vorher blaugefärbten Zellkerne und deren Zerfallsprodukte die braune Farbe angenommen hatten, daß aber die Tuberkelbazillen schön blaugefärbt geblieben waren und sich infolgedessen sehr deutlich von ihrer Umgebung abhoben, so daß sie selbst in dichtgehäuften Kernmassen gut zu erkennen waren. Bei Anwendung von Methylenblau in der eben beschriebenen Weise färben sich indessen die Bazillen nicht sehr intensiv und es erfordert eine gewisse Übung, um sie überall in tuberkulösen Objekten nachzuweisen.

Ein anderes Verfahren, welches den Bazillen eine sehr kräftige Färbung verleiht, verdanken wir Ehrlich. Ich benutze dasselbe jetzt ausschließlich und empfehle es dringend allen, welche ihre Studien über die Tuberkelbazillen beginnen. Das Ehrliche Färbungsverfahren hat später manche unwesentliche Modifikationen, zum Teil auch Verbesserungen erfahren. Zu letzteren möchte ich das von Weigert festgestellte Mischungsverhältnis der Lösungen und die von Rindfleisch empfohlene Abkürzung der Färbung durch Erwärmen der Farblösung rechnen. Wenn ich die Art und Weise, in welcher ich das Ehrliche Verfahren anwende, möglichst genau beschreibe, so bin ich durchaus nicht der Meinung, daß die von mir befolgte Modifikation die beste sei und daß nicht mit anderen Modifikationen des Verfahrens ebenso gute Resultate zu erzielen sind. Aber das Färben der Tuberkelbazillen scheint immer noch vielen Forschern Schwierigkeiten zu bereiten und aus diesem Grunde kann es gewiß nicht überflüssig erscheinen, wenn hier eine möglichst genaue Vorschrift der Färbungsmethode gegeben wird.

Zur Herstellung der Farblösung sind Anilinwasser und gesättigte alkoholische Lösungen von Methylviolett (wohl zu unterscheiden von Methylenblau) oder Fuchsin erforderlich. Das Anilinwasser wird in der Weise bereitet, daß von reinem Anilin, einer öllartigen, anfangs farblosen, später braun werdenden Flüssigkeit, etwa 5 ccm in 100 ccm destillierten Wassers gegossen und diese Mischung wiederholt umgeschüttelt wird. Es

lösen sich dann im Wasser 3—4% vom Anilin und der Rest bleibt in Form von dicken Tropfen am Boden des Gefäßes. Nachdem sich so eine gesättigte Lösung von Anilin in Wasser gebildet hat, was nach ungefähr einer halben Stunde der Fall ist, wird dieses Anilinwasser durch ein vorher angefeuchtetes Filter filtriert, um es von dem Rest des ungelösten Anilins zu trennen. Das Filtrat muß wasserklar und farblos sein, auch dürfen in demselben keine Tröpfchen von Anilin suspendiert sein. Sollten letztere das Filter passiert haben, dann ist die Flüssigkeit noch einmal zu filtrieren. Das Anilinwasser hält sich nicht und muß jedesmal frisch bereitet werden.

Das zweite Ingredienz der Farblösung, die gesättigte alkoholische Lösung von Methylviolett, erhält man, indem eine nicht zu geringe Menge (20 g) von trockenem Methylviolett in einem gut schließenden Glasgefäß mit 100—150 ccm absoluten Alkohols übergossen und mehrfach umgeschüttelt wird. Nach tagelangem Stehen muß am Boden des Gefäßes immer noch ungelöstes Methylviolett liegen, welches natürlich durch späteres Nachfüllen von Alkohol allmählich auch in Lösung gebracht und verwertet werden kann. Wenn an Stelle des Methylviolett das Fuchsin, welches für Dauerpräparate gewisse Vorteile zu bieten scheint, benutzt werden soll, dann verfährt man ebenfalls in der eben beschriebenen Weise.

Nunmehr werden die alkoholische Methylviolettlösung und das Anilinwasser gemischt, und zwar kommen nach der von Weigert angegebenen Vorschrift auf 100 ccm Anilinwasser 11 ccm Methylviolettlösung. Ich setze dieser Mischung noch 10 ccm absoluten Alkohol hinzu, weil ich gefunden habe, daß sich dann die Farblösung in einem gut verschlossenen Glase etwa 10 Tage lang brauchbar erhält und nicht jedesmal vor dem Gebrauch filtriert zu werden braucht.

Die Präparate, welche auf Tuberkelbazillen untersucht werden sollen, sind in folgender Weise herzustellen.

Deckgläser werden durch Spülen in Salpetersäure und Reinigen mit Alkohol von anhängendem Fett und ähnlichen Verunreinigungen, welche das Haften der zu untersuchenden Substanz störend beeinflussen können, befreit. Alsdann ist die Substanz in einer möglichst dünnen Schicht auf dem Deckglas auszubreiten. Am leichtesten gelingt diese Prozedur, wenn es sich um das Ausbreiten von weichen käsigen Massen handelt; dieselben können mit einem Skalpell oder einer Nadel gleichmäßig und dünn ausgestrichen werden. Festere, bröcklige, käsige Massen müssen mit dem Skalpell sorgfältig zerdrückt und durch wiederholtes Ausstreichen auf dem Deckglas verteilt werden. Noch schwieriger ist es, ein Tuberkelknötchen, welches eine derbe Konsistenz besitzt, zu präparieren. Es muß vollständig zerquetscht und auf dem Deckglas zerdrückt werden. Auch die Präparation der Deckgläser mit Sputum erfordert eine besondere Technik. Man darf sich nicht darauf beschränken, irgendein beliebiges Schleimflöckchen aus dem Sputum zu entnehmen, da das Sputum nicht allein aus dem Sekret der erkrankten Lungenpartien, sondern außerdem aus Bronchialsekret, Speichel, Mund- und Nasenschleim besteht. Es ist deswegen erforderlich, nur diejenigen Teile des Sputums zu untersuchen, welche von der erkrankten Lunge abgesondert sind, also die zusammengeballten, gelblichen Klumpen, welche oft nur vereinzelt in der schaumigen, schleimigen Flüssigkeit schwimmen, oft allerdings auch den größten Teil des Sputums bilden. Aus diesen gelblichen, äußerst zähen Massen wird mit dem Skalpell, nachdem ein solcher Ballen an den Rand des Glases gezogen ist, ein Stückchen abgelöst, aus der Flüssigkeit heraus- und an der Innenwand des Glases emporgezogen. Hier läßt es sich leicht weiter zerteilen und in beliebig großen Partikelchen abnehmen, um es auf das Deckglas zu übertragen. Auf letzterem wird es mit dem Skalpell recht gleichmäßig und dünn ausgestrichen und der etwa vorhandene Überschuß nach einer Ecke des Deckglases gebracht und von da mit Fließpapier entfernt.

Nachdem das Deckglas in dieser Weise präpariert ist, läßt man die auf demselben ausgebreitete Schicht vollkommen trocken werden. Erst wenn dies geschehen ist, wird das Deckglas vorübergehend erhitzt, um die Schicht für wäßrige Flüssigkeiten, mit denen sie nunmehr in Berührung gebracht wird, unlöslich zu machen. Das Erhitzen kann in der Weise geschehen, daß das Deckglas in einen auf 110° erhitzten Trockenkasten 20 Minuten lang gebracht wird, oder man faßt das Deckglas mit einer Pinzette und zieht es einige Male, und zwar nicht zu schnell, durch eine Gas- oder Spiritusflamme. Die präparierte Schicht des Deckglases ist hierbei nach oben gerichtet und wird also nicht unmittelbar von der Flamme berührt. Daß bei einem derartigen vorsichtigen Erhitzen die Formen der Bakterien, Zellen usw., welche sich in der Schicht befinden, nicht im geringsten geändert werden, davon kann man sich durch folgendes Experiment überzeugen. Von mehreren mit einer angetrockneten Schicht versehenen Deckgläsern wird das erste gar nicht erhitzt, das zweite wird einmal durch die Flamme gezogen, das dritte zweimal usw. Wenn die Deckgläser darauf mit Farblösungen behandelt werden, stellt sich heraus, daß die Färbung der Zellkerne und Bakterien auf den nicht erhitzten und den einmal bis viermal durch die Flamme gezogenen Deckgläsern keinen Unterschied zeigt. Auch die Formen bleiben unverändert. Wird das Erhitzen aber weiter getrieben und die Deckgläser noch öfter durch die Flamme gezogen, dann verlieren die Bakterien allmählich die Fähigkeit, die Farbstoffe aufzunehmen, während die Zellkerne sich noch nach sehr intensiver Erhitzung färben lassen. Bei den gar nicht erhitzten Deckgläsern löst sich die Schicht mehr oder weniger, oft ganz ab, auch bilden sich aus den in Lösung gehenden Eiweißkörpern mit den Farbstoffen Niederschläge, welche die Schicht bedecken und das Unterscheiden feiner Bakterien sehr erschweren und selbst unmöglich machen können. Bessere Resultate geben schon die ein- oder zweimal durch die Flamme gezogenen Deckgläser, die besten aber die dreimal durch die Flamme gezogenen. Auf diesen letzteren haftet die Schicht gleichmäßig, die Eiweißkörper sind unlöslich oder doch so schwer löslich geworden, daß sich keine Niederschläge mehr bilden; auch färben sich Bakterien und Zellkerne gleichmäßig intensiv, während die Zwischensubstanz gänzlich oder doch fast ganz ungefärbt bleibt. Ich verfähre deswegen immer in der Weise, daß ich die Deckgläser, nachdem die auf ihnen ausgebreitete Schicht vollkommen trocken geworden ist, was immer innerhalb weniger Minuten geschehen ist, dreimal in einem mäßig schnellen Tempo durch die Flamme eines Bunsenbrenners ziehe.

Nach dem Erhitzen wird das Deckglas auf die in einem Uhrglas oder flachen Schälchen befindliche Farblösung so gelegt, daß es, mit der Schicht nach unten, auf der Flüssigkeit schwimmt. Es ist darauf zu achten, daß nicht Luftblasen unter dem Deckglas hängen bleiben, weil sonst an diesen Stellen die Schicht nicht benetzt und also auch nicht gefärbt wird. Wenn nunmehr die Farblösung über einer Flamme soweit erhitzt wird, daß sie eben anfängt Blasen zu werfen, und man sie nach einmaligem Aufsieden noch etwa 10 Minuten mit dem Deckglas in Berührung läßt, dann erhält man eine ausreichend kräftige Färbung. Bessere Resultate werden indessen erzielt, wenn das Deckglas auf der nicht erhitzten Lösung mehrere Stunden lang schwimmt. In allen schwierigen Fällen, wenn es sich um den Nachweis vereinzelter Bazillen handelt, empfiehlt es sich, das Deckglas 12 Stunden und länger in der Farblösung zu lassen.

Sollen Gewebsschnitte auf Tuberkelbazillen untersucht werden, so müssen nicht zu große Stücke der betreffenden Organe in absolutem Alkohol gut gehärtet werden. Andere Härtungsmethoden erschweren oder verhindern selbst die Färbung der Bazillen. Die Schnitte brauchen nicht sehr dünn zu sein, weil bei der Doppelfärbung auch in ziemlich dicken Schnitten noch einzelne Bazillen mit aller Deutlichkeit zu unterscheiden sind. Doch ist es zweckmäßig, große Schnitte anzufertigen, weil die Ver-

teilung der Bazillen oft eine sehr ungleichmäßige ist und es deswegen vorkommen kann, daß in kleinen Schnitten keine Bazillen angetroffen werden. Die Benutzung des Mikrotoms bei der Herstellung der Schnitte ist aus diesem Grunde wohl kaum zu entbehren. Die Schnitte werden unmittelbar in die Farblösung gelegt und bleiben in derselben mindestens 12 Stunden. Sie können sogar ohne Nachteil mehrere Tage darin sein.

Die Schnitte sowohl wie die dem Deckglas anhaftende Schicht sehen, wenn sie nach der angegebenen Zeit aus der Farblösung genommen werden, dunkelblau, fast schwarzblau aus. In diesem Zustande sind alle Gewebsteile fast gleichmäßig dunkelgefärbt und es ist kaum möglich, die gröberen Strukturen zu erkennen. Um die Präparate für die mikroskopische Untersuchung geeignet zu machen, muß ein großer Teil des Farbstoffes wieder entfernt werden. Dies kann in verschiedener Weise bewerkstelligt werden. Bei dem von mir ursprünglich benutzten Verfahren der Färbung mit alkalischer Methylenblaulösung hatte ich gefunden, daß die blaue Färbung der Gewebsbestandteile durch Behandlung mit Vesuvinslösung verdrängt werden kann. Dasselbe läßt sich nun auch an den Präparaten, welche nach dem Ehrlich'schen Verfahren gefärbt sind, ausführen. Wenn dieselben in Wasser abgespült und dann in eine konzentrierte wäßrige Vesuvinslösung gebracht, darin öfters hin und her bewegt und schließlich in Alkohol übertragen werden, dann gelingt es, die dunkelblaue Färbung fast vollständig zu verdrängen. Schneller und vollständiger werden indessen die Präparate nach dem Vorgange von Ehrlich durch Behandlung mit verdünnter Salpetersäure entfärbt. Daß dieselbe auch durch andere Anilinfarbstoffe, wie z. B. durch das erwähnte Vesuvin, zu bewerkstelligen ist, habe ich hier nur aus dem Grunde angeführt, weil von vielen die Wirkung der Salpetersäure irrtümlich für etwas Spezifisches gehalten wird, was schon deswegen nicht der Fall ist, weil auch andere Säuren ähnlich wirken.

Gewöhnlich wird zum Entfärben der Präparate Salpetersäure gebraucht, welche mit 2 Teilen Wasser verdünnt ist. Eine so starke Konzentration der Säure ist indessen nicht unumgänglich notwendig und ich wende in neuerer Zeit eine mit 3—4 Teilen Wasser verdünnte Säure an. Vielleicht wird man in der Verdünnung noch weiter gehen können. Wohl zu beachten ist, daß die Salpetersäure frei von salpetriger Säure ist.

Wenn ich von einem Entfärben der Präparate durch Salpetersäure gesprochen habe, so bin ich der Beschreibung gefolgt, welche Ehrlich von seinem Verfahren gegeben hat. Bei der Behandlung der Deckglaspräparate mit Salpetersäure trifft diese Bezeichnung, wenn die Präparate wenig intensiv gefärbt sind, auch zu; nach einer stärkeren Färbung, welche erheblich bessere und zuverlässigere Resultate gibt, entfärbt dagegen die Salpetersäure die gefärbte Schicht innerhalb weniger Minuten schon nicht mehr vollständig, und Schnittpräparate, welche, wie besonders hervorgehoben wurde, eine längere Zeit hindurch und sehr intensiv gefärbt werden müssen, behalten nach der Salpetersäurebehandlung stets noch eine ziemlich dunkle Färbung. Der Ausdruck „Entfärben“ ist hier also nicht wörtlich zu verstehen. Das Mißlingen der Bazillenfärbung scheint in den meisten Fällen gerade darin seinen Grund gehabt zu haben, daß man meinte, die Präparate müßten nach der Behandlung mit Salpetersäure ganz farblos sein, und daß dieselben, um dies zu erreichen, teils zu wenig gefärbt, teils zu lange in der Säure gelassen wurden.

Wenn Schnittpräparate 12 Stunden in der Farblösung gelegen haben und nunmehr in die Salpetersäure gebracht werden, so verlieren sie ihre schwarzblaue Farbe in wenigen Sekunden und nehmen ein grünlich-blaues Aussehen an. Bringt man sie dann in destilliertes Wasser, dann verändert sich sofort der Farbenton; er wird wieder erheblich dunkler und geht in Blau mit violetterm Stich über. Die Salpetersäure hat also einen Farbstoff in dem Präparat gelassen, welcher in Wasser unlöslich ist und in Verbindung mit Wasser

einen dunkleren Ton annimmt. Daß dieser Rest von Farbstoff auch in der Salpetersäure sehr wenig löslich ist, geht daraus hervor, daß beim nochmaligen Eintauchen der Schnitte in die Säure ihre Farbe wieder grünlich-blau, aber nicht blasser als beim erstmaligen Behandeln mit der Säure wird, und daß sie auch beim nochmaligen Spülen mit Wasser wieder die frühere dunkle Färbung annehmen. Ich schließe hieraus, daß ein längeres Verweilen der Präparate in der Säure von keinem Vorteil für die weitere Entfärbung ist und lasse sie deswegen nur wenige Sekunden, höchstens eine halbe Minute in derselben. Dagegen habe ich gefunden, daß der von der Salpetersäure in den Präparaten zurückgelassene Rest von Farbstoff in Alkohol von 60 bis 70% löslich ist, wenn die Präparate unmittelbar aus der Säure in den Alkohol übertragen werden. Längeres Verweilen der Präparate in Wasser scheint den Farbstoff schließlich auch für Alkohol unlöslich zu machen und es ist deswegen zweckmäßig, die Präparate nach der Behandlung mit Säure nicht in Wasser zu spülen, sondern sofort in den Alkohol zu bringen.

Das von mir befolgte Verfahren der Entfärbung gestaltet sich also folgendermaßen: Die Präparate werden mit Hilfe eines Platindrahtes, welcher in einen Glasstab eingeschmolzen ist, aus der Farblösung gehoben und in die mit 3—4 Teilen Wasser verdünnte Salpetersäure gelegt. In dieser werden sie einige Sekunden hin und her bewegt, bis sie eine grünlich-blaue Färbung angenommen haben, und dann sofort in eine Schale mit 60% Alkohol gebracht. Im Alkohol bleiben sie auch nur etwa 10—15 Minuten, um darauf die sogleich zu beschreibende Nachfärbung zu erhalten.

In den mit Salpetersäure und Alkohol behandelten Präparaten sind die Gewebestandteile gänzlich farblos oder besitzen nur noch einen geringen bläulichen Farbenton, während die Tuberkelbazillen eine intensiv blaue Farbe beibehalten haben. Die Lagerungsverhältnisse der Bazillen zu ihrer Umgebung sind bei einer solchen Beschaffenheit der Präparate kaum festzustellen. Auch ist es sehr schwierig, einzelne Bazillen in dem Gewebe, dessen Struktur durch die besondere Art der später zu erwähnenden Beleuchtung so gut wie vollkommen unsichtbar gemacht wird, aufzufinden, und es ist aus diesem Grunde notwendig, dem Gewebe nachträglich wieder eine Kernfärbung zu geben. Um hierbei einen möglichst auffälligen Kontrast zwischen der Färbung der Bazillen und der Zellkerne zu erhalten, wird zur Nachfärbung, wenn die Bazillen blau gefärbt sind, ein gelber oder hellbrauner Farbstoff, und wenn sie rot gefärbt sind, ein grüner oder blauer gewählt. Für den ersten Fall eignet sich am besten Vesuvin, für den zweiten Methylenblau. Beide Farbstoffe dürfen jedoch nur in schwachen Lösungen und nicht zu lange Zeit einwirken, damit nur eben hinreichend deutliche Kernfärbung eintritt und nicht etwa vereinzelt Bazillen durch zu dunkel gefärbte Kernmassen verdeckt werden. Ich benutze zur Nachfärbung eine wäßrige, frisch filtrierte Vesuvinlösung, welche in einer Schicht von 2 cm Tiefe noch eben durchsichtig ist. Auf diese werden die entfärbten Deckglaspräparate so gelegt, daß sie mit der präparierten Schicht nach unten gerichtet schwimmen. Schnittpräparate bleiben einige Minuten darin. Es ist nicht erforderlich, daß die Schnittpräparate, wenn sie aus dem Alkohol in die Vesuvinlösung gebracht werden, schon vollkommen farblos sind, weil sie später zur Entwässerung noch weiter mit Alkohol behandelt werden müssen und dann noch den letzten Rest des etwa zurückgebliebenen blauen Farbstoffes hergeben.

Aus der Vesuvinlösung überträgt man die Präparate wieder in 60% Alkohol und aus diesem in absoluten Alkohol. Die weitere Behandlung ist die bekannte, nur ist zu empfehlen, zum Aufhellen der Präparate nicht Nelkenöl, sondern Terpentinöl oder noch besser Zedernöl zu nehmen, welches die Anilinfarben nicht aus den Präparaten auszieht. In bezug auf den Einschluß in Kanadabalsam habe ich noch darauf aufmerksam zu machen, daß ein mit Terpentinöl verdünnter Balsam am besten geeignet zu sein scheint. Sehr



dickflüssiger Balsam, welcher erwärmt werden muß, um das Präparat einlegen zu können, darf nicht gebraucht werden, weil beim Erwärmen gewöhnlich die Tuberkelbazillen schnell entfärbt werden.

Deckglaspräparate können sofort nach dem Abspülen der Vesuvinlösung mit Wasser untersucht werden oder man läßt sie wieder trocknen und legt sie ebenfalls in Kanadabalsam ein. Für die Untersuchung des Sputums auf Tuberkelbazillen kann überhaupt die Nachfärbung in der Regel entbehrt werden, so daß die mikroskopische Untersuchung solcher Sputumpräparate sofort der Behandlung derselben mit Salpetersäure und Alkohol folgt.

Der Übersichtlichkeit wegen will ich das ganze Färbungsverfahren hier nochmals kurz rekapitulieren:

Deckglaspräparate in möglichst dünner Schicht getrocknet, n a c h dem Trocknen dreimal in der Flamme erhitzt.

Schnittpräparate von Objekten, welche in Alkohol g u t gehärtet sind.

Färben mit einer Lösung, bestehend aus: 100 ccm Anilinwasser, 11 ccm alkoholischer Methylviolettlösung (oder Fuchsin), 10 ccm absoluten Alkohol.

Die Präparate bleiben mindestens 12 Stunden in der Farblösung (die Färbung der Deckgläser kann durch Erwärmen der Lösung abgekürzt werden).

Behandeln der Präparate mit verdünnter (1:3) Salpetersäure einige Sekunden lang.

Spülen in 60% Alkohol während einiger Minuten (für Deckgläser genügt mehrmaliges Hin- und Herbewegen im Alkohol).

Nachfärben in verdünnter Vesuvinlösung (oder Methylenblau) einige Minuten lang.

Nochmaliges Spülen in 60% Alkohol, Entwässern in absolutem Alkohol, Aufhellen in Zedernöl.

Mikroskopische Untersuchung des Präparats.

Einlegen des Präparats in Kanadabalsam, wenn dasselbe konserviert werden soll.

Was nun die mikroskopische Untersuchung der in dieser Weise hergestellten Präparate anlangt, so gilt für dieselben alles das, was ich bei früheren Gelegenheiten<sup>1)</sup> über das Mikroskopieren gefärbter Objekte gesagt habe. Auch in diesem Falle sollen nicht Strukturverhältnisse, welche sich durch das verschiedene Lichtbrechungsvermögen der einzelnen Gewebsbestandteile zu erkennen geben, bestimmt werden, sondern es kommt ganz allein darauf an, die verschiedenen Farbenverhältnisse der mikroskopischen Objekte, also Absorptionen, möglichst rein und scharf zu sehen. Das hierbei nur störend wirkende Strukturbild muß deswegen beseitigt werden, was, wie ich gezeigt habe, am vollkommensten mit Hilfe des bekannten A b b é schen Beleuchtungsapparates geschieht. Die eigentümliche Beleuchtung, welche dieser Apparat gewährt, wenn er ohne Abblendung benutzt wird, vertragen jedoch nicht alle Linsensysteme. Letztere müssen besonders mit Rücksicht auf diese Art der Beleuchtung konstruiert sein. Einen je größeren Öffnungswinkel ein System besitzt, um so besser ist es für die Beobachtung der Absorptionen mit Hilfe des A b b é schen Beleuchtungsapparates geeignet. Aus diesem Grunde sind für die Untersuchung gefärbter Objekte Ölimmersionssysteme die am meisten leistungsfähigen.

Die Deckglaspräparate müssen, wenn sie richtig hergestellt sind, eine so dünne Schicht besitzen, daß das Strukturbild nur von einer einfachen Lage von Objekten ge-

<sup>1)</sup> Untersuchungen über die Ätiologie der Wundinfektionskrankheiten. Leipzig 1878, p. 31 ff. (siehe diese Werke p. 77 ff.). — Mitteilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, 1881, Bd. I, p. 9 (siehe diese Werke p. 120 ff.).

bildet wird und an und für sich wenig zur Geltung kommt. Diese Präparate können deswegen auch einfach in Wasser untersucht werden und im Notfall genügt ein Wasserimmersionssystem für dieselben, wenn durch einen Kondensor das Gesichtsfeld hinreichend aufgehellt wird. Bei Schnittpräparaten ist es dagegen unmöglich, das durch viele übereinandergeschichtete Lagen von Gewebsteilen erzeugte Strukturbild zu beseitigen, wenn nicht das Präparat in stark lichtbrechende Flüssigkeit gelegt wird, um die Brechungsunterschiede des Gewebes wegzuschaffen, und wenn nicht die volle Beleuchtung des Abbéschen Apparates zur Geltung kommt und auch vollständig durch den großen Öffnungswinkel eines Ölsystems ausgenutzt wird. Leicht wird man sich von der Notwendigkeit der als unerlässlich notwendig bezeichneten optischen Hilfsmittel überzeugen, wenn man stufenweise einen vorschriftsmäßig gefärbten Schnitt zuerst so untersucht, daß sich derselbe in Wasser befindet und mit einem Trockensystem oder Wasserimmersionssystem und verhältnismäßig enger Blende mikroskopiert wird. Feine Farbenunterschiede, also kleine gefärbte Bakterien, sind unter diesen Bedingungen in einigermaßen kernreichen Geweben so gut wie gar nicht zu unterscheiden. Auch das Einlegen des Schnittes in Glycerin ändert hieran noch fast nichts, weil die Brechungsunterschiede der Gewebsbestandteile durch das Glycerin nicht hinreichend und auch viel zu langsam ausgeglichen werden. Eine merkliche Verbesserung bewirkt schon das Aufhellen des Schnittes durch stark lichtbrechende Flüssigkeiten, wie Nelkenöl, Zedernöl usw.; denn das Aufhellen beruht eben nur in dem mehr oder weniger weit getriebenen Auslöschen des Strukturbildes. Aber auch diese Verbesserung genügt noch nicht, um die Farbbilder in voller Klarheit und Schärfe erscheinen zu lassen. Nur die von allen Seiten eindringende Lichtmenge des Abbéschen Beleuchtungsapparates und das Ölsystem vermögen diese Aufgabe zu erfüllen. Wem es also nur darum zu tun ist, Deckglaspräparate zu untersuchen, ohne daß es auf vollkommene Sicherheit des Befundes ankommt, für den wird sich ein Mikroskop mit Wasserimmersionssystem und ohne Beleuchtungsapparat zur Not ausreichend erweisen. Trockensysteme sind für Bakterienuntersuchungen überhaupt nicht zu gebrauchen. Sobald aber zuverlässige Untersuchungen über feinere Bakterien angestellt werden sollen, oder wenn man sich gar ein selbständiges Urteil über die neueren Resultate der Bakterienforschung erwerben will, dann ist dies nur mit Benutzung der besten optischen Hilfsmittel, also mit Ölimmersionssystemen und Abbéschem Beleuchtungsapparat zu ermöglichen. In betreff der Vergrößerungen, welche für die Untersuchung von Tuberkelbazillen in Anwendung gebracht werden müssen, will ich noch bemerken, daß 500—700 fache Vergrößerungen die zweckmäßigsten sind und daß dieselben am besten mit einem Ölsystem  $\frac{1}{12}$  Zoll und den entsprechenden Okularen erreicht werden.

Bei der Anwendung des im vorhergehenden beschriebenen Färbungsverfahrens verhalten sich die Gewebsbestandteile des Körpers fast sämtlich abweichend von den Tuberkelbazillen. Während letztere trotz der Behandlung mit Salpetersäure, Alkohol und Vesuvin ihre ursprünglich angenommene dunkelblaue Färbung beibehalten, verlieren, wie schon erwähnt wurde, die übrigen tierischen Gewebe die blaue Farbe wieder und es werden bei der Nachfärbung die Kerne der Zellen sowie die Zerfallsprodukte der letzteren, ferner die Körnchen der Plasmazellen braungefärbt. Eine Ausnahme hiervon machen nur die verhornten Gewebsbestandteile, wie Haare und Epidermis, welche ebenfalls mehr oder weniger blaugefärbt bleiben. Da in letzteren Tuberkelbazillen wohl kaum zu suchen sein dürften, so wird das Auffinden der Bazillen in den Geweben durch ihr charakteristisches Verhalten gegen Anilinfarbstoffe ungemein erleichtert. Selbst in den dichtesten Kernanhäufungen und inmitten von zerfallenen Zellen, welche oft alle möglichen Gestalten, von kleinsten Pünktchen und mikrokokkenähnlichen Gebilden bis zu länglichen, stab-

chenähnlichen Formen, annehmen und dadurch Bakterienansammlungen vortäuschen können, lassen sich noch mit absoluter Sicherheit einzelne Tuberkelbazillen durch die dunkelblaue Farbe unterscheiden, welche in der braungefärbten Umgebung und durch die Lichtabsorption des braunen Grundes als fast schwarzgefärbte Stäbchen erscheinen. Diese merkwürdige Verschiedenheit in der Farbenreaktion bezieht sich jedoch, wie immer wieder betont werden muß, nur auf das hier beschriebene Färbungsverfahren. Schon eine andere Vorbereitung der Objekte als die hier zur Bedingung gemachte schnelle und gute Alkoholhärtung der Organe scheint andere Verhältnisse herbeizuführen. Denn während gewöhnlich die Körnchen der Plasmazellen sich ebenso verhalten wie die Zellkerne und eine den Tuberkelbazillen entgegengesetzte Färbung zeigen, habe ich neulich ein von Herrn Dr. B e n d a, Assistenten am Pathologischen Institut in Göttingen, angefertigtes Präparat gesehen, in welchem Tuberkelbazillen nicht aufzufinden waren, dagegen die Körnchen der Plasmazellen blau gefärbt erschienen. Vermutlich hatte in diesem Falle das Objekt, von welchem der Schnitt angefertigt war, eine Behandlung mit Chromsäure erfahren oder war nicht schnell genug in Alkohol gehärtet worden.

Dem Nachweis der Tuberkelbazillen kommt der Zufall aber ferner noch insofern zu Hilfe, als nicht allein die Gewebsbestandteile eine entgegengesetzte Färbung annehmen, sondern auch alle übrigen, mir bis jetzt bekannt gewordenen und daraufhin untersuchten Bakterien, mit Ausnahme der später zu erwähnenden Leprabazillen, ebenfalls in entgegengesetzter Weise wie die Tuberkelbazillen auf das E h r l i c h sche Färbungsverfahren reagieren. Schon dem phthisischen Sputum sind fast regelmäßig aus der Mundhöhle stammende Bakterien beigemischt. Ich habe niemals gesehen, daß eine dieser zahlreichen Bakterienarten dieselbe Farbenreaktion zeigt wie die Tuberkelbazillen. Von vielen zuverlässigen Forschern ist diese Beobachtung bestätigt und kann wohl als feststehende Tatsache angesehen werden. Dasselbe gilt von den im Darminhalt beim Vorhandensein von tuberkulösen Geschwüren vorkommenden Tuberkelbazillen. Wenn derartige Ausleerungen auf dem Deckglase in vorschriftsmäßiger Weise präpariert und gefärbt werden, dann scheinen sie fast ganz aus Bakterien zu bestehen; in solchen dichten Massen erfüllen letztere die Schicht. Aber sie färben sich sämtlich in entgegengesetzter Weise wie die Tuberkelbazillen und besonders ist dies bei den kleineren Bazillenarten, welche etwa zur Verwechslung mit den Tuberkelbazillen führen könnten, der Fall. Ein eigentümliches Verhalten zeigt eine große Bazillenart, welche ziemlich große ovale, endständige Sporen bildet, indem ihre Sporen oft eine deutlich ausgesprochene, mitunter sogar eine intensive blaue Farbe behalten, während die Substanz des Bazillus selbst braun gefärbt wird. Allem Anscheine nach färben sich diese Sporen nur kurze Zeit nach ihrem Entstehen, bleiben aber ungefärbt, sobald sie älter sind. In der Figur 23 auf Tafel XXIV sind bei a einige solcher Sporen abgebildet, unter denen die dunkler blaugefärbten höchstwahrscheinlich die jungen Sporen vorstellen. Unter den vielen Sporen des Darminhaltes, welche anderen Bazillenarten angehören, wurden bislang keine gefunden, welche ebenfalls die Färbung der Tuberkelbazillen annehmen. Auch die Sporen der Milzbrandbazillen, Heubazillen und noch anderer, welche Dr. G a f f k y auf meine Veranlassung in bezug auf diese Farbenreaktion prüfte, blieben ungefärbt. Dagegen fand Dr. G a f f k y bei dieser Gelegenheit, daß die Sporen der Schimmelpilze stark blaugefärbt werden. Auch scheint eine bestimmte Hefenart die Färbung anzunehmen. Da eine Verwechslung der Tuberkelbazillen mit den erwähnten Sporen und Hefe unmöglich ist, wird ihre Diagnose, soweit sie auf der Farbenreaktion beruht, hierdurch nicht beeinträchtigt.

In neuerer Zeit habe ich noch vielfach bakterienhaltige Substanzen, wie faulendes Fleischinfus, in Zersetzung begriffenen Urin, ebensolches Blut, Milch, faulende Pflanzenaufgüsse, Schlamm aus Sümpfen, Berliner Rieselauche u. dgl. m. mit dem E h r l i c h -

schen Färbungsverfahren geprüft, aber niemals Bakterien gefunden, welche dieselbe Farbenreaktion annehmen wie die Tuberkelbazillen. Ich muß deswegen alle Behauptungen von dem Vorkommen von Bakterien, welche sich tinktoriell ebenso wie die Tuberkelbazillen verhalten und im Sputum, Faulflüssigkeiten, Darminhalt gesunder Menschen, Sumpfschlamm gefunden sein sollen, für irrtümlich und auf einer fehlerhaften Anwendung des Färbungsverfahrens beruhend halten. Zu dieser Annahme fühle ich mich um so mehr berechtigt, als ich fast täglich Beispiele sehe, welche Schwierigkeiten den meisten die Ausübung der allerdings etwas komplizierten Färbungstechnik bereitet.

Außer den Tuberkelbazillen ist bis jetzt nur eine einzige Bakterienart bekannt, welche sich in gleicher Weise wie die Tuberkelbazillen färbt. Es sind dies, wie ich schon in meiner ersten Mitteilung erwähnt habe, die Leprabazillen. Diese Tatsache ist um so bemerkenswerter, als nicht allein die der Tuberkulose und der Lepra angehörigen Parasiten in vielfacher Beziehung ähnlich und offenbar nahe verwandt sind, sondern bekanntlich auch jene beiden Krankheiten selbst anatomisch sowohl als ätiologisch sich sehr nahe stehen. Vollkommen decken sich allerdings die tinktoriellen Eigenschaften der beiden Bazillenarten nicht. Denn wenn auch die Leprabazillen mit demselben Färbungsverfahren gefärbt werden können wie die Tuberkelbazillen, so ist das Umgekehrte doch nicht der Fall. Erstere nehmen bekanntlich, wie zuerst N e i ß e r nachgewiesen hat, die W e i g e r t s c h e Kernfärbung an, was letztere nicht tun. So sehr sich also die beiden Bazillen auch in Gestalt, Größe usw. ähnlich sind, so würde man, sobald es auf eine diagnostische Unterscheidung derselben ankommt, durch das verschiedene Verhalten gegen die W e i g e r t s c h e Kernfärbung eine jede der beiden Bazillenarten mit Leichtigkeit als solche diagnostizieren können.

Das Beispiel der Leprabazillen lehrt schon, daß die Tuberkelbazillen keineswegs eine ganz exzeptionelle Stellung in bezug auf ihr Verhalten gegen Farbstoffe einnehmen; es ist deswegen auch nicht unwahrscheinlich, daß im Laufe der Zeit doch noch weitere Bakterienarten gefunden werden, welche dieselben oder ähnliche tinktorielle Eigenschaften besitzen wie die Tuberkelbazillen. Irgendeinen Einfluß auf die Auffassung von der ätiologischen Bedeutung der Tuberkelbazillen würde ein solcher Befund indessen nicht ausüben. Denn die besondere Reaktion gegen Farbstoffe ist doch nicht die einzige spezifische Eigenschaft der Tuberkelbazillen; sie besitzen im Gegenteil, wie wir später sehen werden, auch in biologischer Beziehung eine Reihe von anderen Eigentümlichkeiten, welche viel triftigere Gründe abgeben, sie als eine spezifische Art von den übrigen bekannten Bakterien zu trennen.

Bei allen derartigen Erwägungen ist es sehr zweckmäßig, sich in Erinnerung zu bringen, wie die gleichen Verhältnisse bei Milzbrand liegen. Man wird dann sehen, daß die Milzbrandbazillen keine spezifischen tinktoriellen Eigenschaften besitzen und trotzdem, wie jetzt allgemein anerkannt wird, Bakterien einer bestimmten Art sind und die Ursache des Milzbrandes bilden. Genau dasselbe könnte auch für die Tuberkelbazillen zutreffen, wenn sie sich zufällig durch die Farbenreaktion nicht von anderen Bakterien unterscheiden würden. Wenn letzteres dennoch tatsächlich der Fall ist, so ist es immerhin von diagnostischem Wert, aber es ist ein grober Irrtum, wenn man meinen wollte, daß mit der spezifischen Farbenreaktion der Tuberkelbazillen ihre ätiologische Bedeutung steht und fällt.

Es erscheint mir ferner nicht unwahrscheinlich, daß demnächst noch weitere Verfahren aufgefunden werden, vermittels welcher die Tuberkelbazillen gefärbt werden können. Die E h r l i c h s c h e Färbungsmethode hat bereits vielfache Modifikationen erfahren, von denen in theoretischer Hinsicht am bemerkenswertesten die von Z i e h l gefundenen Tatsachen sind, daß das Anilin durch andere Substanzen, wie Phenol, Resorzin

usw. ersetzt werden kann. Die Angaben einiger Autoren, daß die Tuberkelbazillen auch mit reinem Fuchsin zu färben seien, scheinen gleichfalls darauf hinzudeuten, daß noch andere Wege existieren, auf denen die Färbung gelingen kann. Die diagnostische Bedeutung der Ehrlich'schen Färbungsmethode leidet keineswegs darunter, wenn etwa andere Verfahren, welche keinen exklusiven Charakter haben, gefunden werden. Denn das bleibt trotz alledem als eine hinreichend festgestellte Tatsache bestehen, daß bei strikter Befolgung des Ehrlich'schen Verfahrens sich die Tuberkelbazillen in einer ihnen ganz eigentümlichen Weise verhalten und dadurch von allen bis jetzt bekannten Bakterien zu unterscheiden sind. Das Verfahren hat damit den Wert einer chemischen Reaktion, welche die Unterscheidung von schwierig zu trennenden Substanzen ermöglicht, jedoch nur unter der Bedingung, daß sie genau nach der angegebenen Vorschrift angewendet wird. Von besonderem Interesse würde es sein, den Bazillen eine braune oder gelbe Färbung erteilen zu können, weil es nur unter dieser Bedingung zu erreichen sein würde, brauchbare Photogramme der Tuberkelbazillen zu erhalten. In letzter Zeit ist es mir mit Hilfe einer vorhergehenden Behandlung der Präparate mit einer sehr schwachen Kalilösung ( $\frac{1}{10}$  ‰) allerdings gelungen, die Tuberkelbazillen ziemlich intensiv braun zu färben, doch entsprechen die Präparate noch nicht den Anforderungen, welche an dieselben zu stellen sind, wenn sie photographiert werden sollen. Hoffentlich gelingt es noch, auch diese Schwierigkeit zu überwinden. Aber vorläufig habe ich auf photographische Abbildungen verzichten müssen, so sehr ich auch gewünscht hätte, durch Photogramme einen zuverlässigen Vergleich zwischen den Form- und Größenverhältnissen der Tuberkelbazillen und anderer ähnlicher Bazillen zu ermöglichen.

Als ein weiterer Mangel, welcher der Tuberkelbazillenfärbung noch anhaftet, ist die geringe Haltbarkeit der Präparate zu erwähnen. Nach kürzerer oder längerer Zeit beginnt in den mit Kanadabalsam eingeschlossenen Präparaten die Farbe der Bazillen an Intensität abzunehmen, ganz allmählich werden sie immer unscheinbarer und verschwinden schließlich vollständig. Am schnellsten scheinen die mit Methylviolett und Gentianaviolett gefärbten Präparate zu verblassen, denn in einigen Fällen war die Farbe der Bazillen schon nach 2 Tagen wieder verschwunden. Sehr viel länger halten sich die mit Fuchsin gefärbten Präparate, ebenso auch die mit alkalischer Methylenblaulösung gefärbten. Woran es liegt, daß die Färbung so wenig haltbar ist, während dieselben Farben sich bei der Färbung anderer Bakterien als Jahre hindurch unveränderlich erwiesen haben, vermag ich nicht zu sagen. Aber aus dem Umstand, daß sich unter einer großen Reihe von Präparaten doch einzelne gefunden haben, welche die Färbung fast ein Jahr lang vollkommen unverändert bewahrt haben, muß ich schließen, daß irgendwelche Bedingungen vorhanden sein und auch zu finden sein müssen, welche die Haltbarkeit der Präparate ermöglichen werden.

Übrigens sind die Präparate, nachdem sie verblaßt sind, dadurch nicht ganz unbrauchbar geworden, da sie sich mit geringer Mühe von neuem färben lassen. Man verflüssigt den Kanadabalsam durch Erwärmen, hebt den Schnitt mit einem Pinsel vorsichtig auf und überträgt ihn in Terpentinöl. Nach 24 Stunden wird er in absoluten Alkohol gelegt und nach weiteren 24 Stunden in die Farblösung, um das ganze Färbungsverfahren nochmals durchzumachen. Die Tuberkelbazillen nehmen die blaue Farbe ebenso intensiv wie bei der ersten Färbung an, die Umgebung erscheint dagegen nicht so schön und rein gefärbt wie früher.

Eine zuverlässige Erklärung für das von anderen Bakterien abweichende Verhalten der Tuberkelbazillen gegenüber den Farbstoffen zu finden, erscheint mir wegen der unzureichenden Kenntnisse vom feineren Bau der Bakterien und von ihrer chemischen Konstitution vorläufig unmöglich. Manche Gründe sprechen dafür, daß die Tuberkel-

bazillen in ähnlicher Weise, wie dies bereits von anderen Bakterien bekannt ist, von einer Hüllsubstanz umgeben sind, welche sich tinktoriell etwas anders verhält als die Inhaltsmasse. So erscheinen die mit Methylenblau gefärbten Bazillen dünner als die mit Methylviolett oder Fuchsin gefärbten. Auch sieht man in den Kulturen, in denen die Bazillen dicht aneinandergedrängt liegen, die mit Methylviolett gefärbten Bazillen sich berühren, die mit Methylenblau gefärbten und dünn erscheinenden Bazillen durch deutliche Zwischenräume voneinander getrennt. Ferner verschwindet die Färbung der intensiv mit Methylviolett gefärbten Bazillen beim Verblässen nicht gleichmäßig, sondern es verblaßt zuerst eine äußere Schicht, so daß von dem dicken Bazillus ein dünnerer, immer noch intensiv gefärbter Faden übrigbleibt, welcher ungefähr die Dicke des mit Methylenblau gefärbten Bazillus besitzt. Schließlich spricht auch das feste Zusammenkleben der Bazillen in den Kulturen für das Vorhandensein einer einhüllenden Kittsubstanz. Es ist deswegen wohl denkbar, daß eine die Bazillen umkleidende, mit besonderen Eigenschaften ausgerüstete Hülle existiert und daß diese das Eindringen der Farbstoffe unter gleichzeitiger Einwirkung von Alkalien, Anilin und ähnlichen Stoffen gestattet, für Säuren dagegen mehr oder weniger undurchgänglich ist. Weiter als bis zu Vermutungen wird man an der Hand der bis jetzt vorliegenden Tatsachen jedoch nicht gehen können.

Wenn ich nunmehr zur Beschreibung der Tuberkelbazillen selbst übergehe, so erscheint es, obwohl sie zuerst mit Hilfe von Farbstoffen sichtbar gemacht wurden, dennoch sachgemäß, zunächst ihre Eigenschaften zu schildern, wie sie sich in lebendem Zustande, und ohne daß sie von irgendwelchen Reagentien beeinflusst sind, zu erkennen geben. Um Präparate für diese Art der Beobachtung zu gewinnen, sind nur solche tuberkulöse Substanzen verwendbar, welche bedeutende Mengen von Bazillen enthalten, weil vereinzelte Bazillen in den Detritusmassen ohne Hilfe der Farbenreaktionen nicht mit Sicherheit zu unterscheiden sind. Zu diesem Zweck habe ich frische Tuberkelknötchen der Lungen von Meerschweinchen benutzt, nachdem ich mich durch die Färbung von ihrem reichen Gehalt an Tuberkelbazillen überzeugt hatte. Die Knötchen wurden in einem Tropfen von bakterienfreiem Blutserum zerquetscht, die Substanz möglichst fein in der Flüssigkeit verteilt, ein für die mikroskopische Untersuchung ausreichendes Tröpfchen dieser Flüssigkeit an der unteren Seite eines Deckglases flach ausgebreitet und auf einem hohlen Objektträger mit Vaseline befestigt, um störende Strömungen in der Flüssigkeit und eine zu schnelle Verdunstung derselben zu vermeiden. In einem so hergestellten Präparat finden sich bei der in gewöhnlicher Weise, also bei entsprechender Abblendung des Lichtes durch Diaphragmen, stattfindenden mikroskopischen Untersuchung zwischen undurchsichtigen Haufen von unbestimmbaren Körnchen hellere Stellen, in denen die geformten Elemente weniger dicht liegen und hier bemerkt man zahlreiche farblose, sehr feine und kurze Stäbchen. Dieselben sind meistens in kleinen Gruppen vereinigt; an den einzeln liegenden Stäbchen ist außer der sogenannten Molekularbewegung keine Eigenbewegung zu bemerken. Die Länge der Stäbchen beträgt ungefähr ein Viertel bis zur Hälfte vom Durchmesser eines roten Blutkörperchens. Eine Gliederung ist an ihnen nicht wahrnehmbar, auch lassen sich ihre Beziehungen zu den umgebenden Zellen bei dieser Art der Untersuchung nicht erkennen und man würde, wenn keine weiteren Beobachtungen angestellt werden könnten, eher irgendwelche leblose Gebilde als Bakterien vor sich zu haben glauben.

Wird ein solches Deckglas von dem hohlgeschliffenen Objektträger abgehoben, so daß die bazillenhaltige Substanz eintrocknet, und wird dasselbe alsdann in der früher beschriebenen Weise doppelt gefärbt, dann erscheinen die zahlreichen Körnchen und Überreste von Zellen braungefärbt, die Stäbchen dagegen behalten eine intensiv blaue Färbung und unterscheiden sich hierdurch scharf von allen bekannten Bestandteilen des

tierischen Gewebes, mit welchem sie untermengt sind. Nach geschehener Färbung zeigen sich die Bazillen auch erst in ihrer vollen Zahl; sie sind nicht allein an den dünnsten Stellen des Präparates, sondern überall, selbst mitten zwischen dichten Zellenhaufen mit voller Sicherheit zu unterscheiden. Bemerkenswert ist noch, daß die Stäbchen nach der Färbung dünner erscheinen als im ungefärbten Zustande, was darin seinen Grund hat, daß sie vor der Färbung bei abgeblendetem Lichte betrachtet werden müssen, wobei die an den Rändern des Objektes auftretenden Interferenzlinien den Durchmesser desselben scheinbar vergrößern, während die Untersuchung der gefärbten Bazillen im vollen, von allen Seiten her einfallenden Licht geschieht, wodurch alle Interferenzerscheinungen ausgeschlossen werden.

In gleicher Weise würde man durch Ausbreitung der auf ihren Gehalt an Tuberkelbazillen zu prüfenden Substanz auf dem Deckglas und durch Färbung derselben die verschiedensten Objekte untersuchen können. Doch erfährt man hierdurch nicht viel mehr, als daß Bazillen in irgendeinem Gewebe oder in einer Flüssigkeit überhaupt vorhanden und in welcher Menge sie vorhanden sind. Ihre Lagerung und ihre Beziehungen zu den umgebenden Geweben läßt sich auf diesem Wege wenigstens gar nicht bestimmen. Die Untersuchung auf dem Deckglas ist deswegen für Flüssigkeiten wohl ausreichend, für Gewebe kann sie indessen nur einen vorläufigen, orientierenden Charakter haben, während nur die Untersuchung der von gehärteten Teilen angefertigten Schnitte eine maßgebende Auskunft über das Vorkommen und die Verbreitung der Bazillen in den tuberkulös veränderten Organen gibt.

Um nun zu erfahren, ob die Bazillen regelmäßige Begleiter der Tuberkulose sind, habe ich ein möglichst umfangreiches Material daraufhin untersucht. Letzteres erhielt ich zum größten Teil durch Herrn Dr. Friedländer, welcher mir auf meine Bitte das reiche Material des städtischen Krankenhauses im Friedrichshain in bereitwilligster Weise zugänglich machte, und durch den Direktor des städtischen Krankenhauses in Moabit, Herr Dr. Guttmann, welcher mir gleichfalls eine Reihe von Tuberkulosefällen zur Untersuchung überließ. Beiden Herren für die Unterstützung, welche sie meiner Arbeit hierdurch zuteil werden ließen, meinen Dank auch an dieser Stelle auszusprechen, ist mir eine angenehme Pflicht.

In der nachfolgenden Beschreibung der bei diesen Untersuchungen gewonnenen Resultate muß ich der Übersichtlichkeit wegen von einer historischen Aufzählung der einzelnen Fälle in der Reihenfolge, wie sie der Zufall mir in die Hand führte, verzichten und werde ich sie nach den üblichen anatomischen Gesichtspunkten gruppiert besprechen. Bevor ich mich jedoch hierzu wende, habe ich noch einige allgemeine Bemerkungen vorzuschicken.

Wenn ein Tuberkelknötchen ohne Anwendung von Kernfärbung und nicht mit dem diffusen Licht des Abé'schen Beleuchtungsapparates in Schnittpräparaten untersucht wird, dann erscheint es als ein aus dicht zusammengedrängten zelligen Elementen zusammengesetzter und deswegen wenig durchsichtiger Körper. Sobald das Tuberkelknötchen im Zentrum verkäst, dann verwandeln sich die Zellen in eine mehr oder weniger feinkörnige, fast undurchsichtige Masse, in welcher feine Details nicht zu unterscheiden sind. Aber ein hiervon durchaus verschiedenes Bild des Tuberkels wird erhalten, wenn die Schnittpräparate in stark lichtbrechende Medien eingelegt und die Untersuchung nach geschehener Kernfärbung und bei diffuser Beleuchtung vorgenommen wird. Die jüngsten Tuberkelknoten erweisen sich dann ebenfalls aus Anhäufungen von gefärbten Kernen bestehend. Doch liegen die Kerne nicht so dicht gedrängt, daß nicht ein Schnitt von gewöhnlicher Dicke immer noch durchsichtig genug erscheint, um selbst die feinsten in den Räumen zwischen den Kernen vorkommenden Formelemente gut unterscheiden zu

können. Ganz verändert erscheinen aber in dem Präparat die käsigen Zentren der Tuberkelknötchen; dieselben sehen, weil daselbst die Zellen abgestorben sind und keine Kernfärbung mehr annehmen, fast ungefärbt und vollkommen durchsichtig aus, nur hin und wieder finden sich in denselben die Reste von zerfallenden Kernen in Form von gefärbten Körnchengruppen, welche allerdings stellenweise ziemlich dichtgedrängt sein können, aber auch dann noch die Unterscheidung aller einzelnen Formelemente gestatten. In derselben Weise verhalten sich größere käsige Herde. Die käsige Substanz selbst ist durch das Präparationsverfahren vollkommen durchsichtig geworden und zeigt nur einen leicht graugelben Farbenton, von vereinzelt braunen Körnchen oder Körnchengruppen unterbrochen. Jeder einzelne Tuberkelbazillus ist mit Leichtigkeit darin zu unterscheiden. Die Vorstellungen, welche gewöhnlich von dem mikroskopischen Bilde des Tuberkels und tuberkulös veränderter Gewebe gelten, sind also den eben geschilderten Verhältnissen entsprechend zu modifizieren, wenn es sich um die Untersuchung oder bildliche Reproduktion von Präparaten handelt, welche mit Kernfärbung versehen und diffus beleuchtet sind.

Über die Eigenschaften der Tuberkelbazillen im allgemeinen, wie sie sich im gefärbten Zustande ergeben, ist noch folgendes zu erwähnen. Sie erscheinen stets in Form von Stäbchen, deren Länge, wie schon bei der Beschreibung der ungefärbten Bazillen angegeben wurde, einem Viertel bis der Hälfte vom Durchmesser eines roten Blutkörperchens gleichkommt (ungefähr 0,0015—0,0035 mm). So schwankend die Länge der Bazillen sich verhält, ebenso konstant ist ihr Dickendurchmesser, vorausgesetzt, daß ein und dieselbe Färbungsmethode zur Verwendung kommt. Bei dem von mir anfangs befolgten Färbungsverfahren mit alkalischer Methylenblaulösung erscheinen sie erheblich dünner als bei Anwendung des Ehrlich'schen Verfahrens. Es ist schwierig, die geringen Größenverhältnisse, um welche es sich hier handelt, ohne Zuhilfenahme der Photographie zu fixieren. Wenn ich eine größere Anzahl meiner Bakterienphotogramme auf Bazillen, welche den Tuberkelbazillen am meisten in ihren Größenverhältnissen entsprechen, durchsehe, dann finden sich unter den in F. Cohns Beiträgen zur Biologie der Pflanzen, II. Bd., 3. Heft gegebenen Photogrammen auf Tafel XV, Nr. 1\*) zwischen keulenförmigen Bazillen mit endständigen Sporen sehr dünne und kleine Bazillen, welche, wenn die Vergrößerung des Photogramms anstatt von 500 mal auf 700 mal angenommen würde, den Tuberkelbazillen am nächsten kommen. Es finden sich unter diesen Bazillen auch sporenhaltige, welche ungefähr eine Vorstellung von den später zu erwähnenden sporenhaltigen Tuberkelbazillen geben können. Auch die in diesen Mitteilungen, Band I auf Tafel VII, Fig. 41\*\*), photographierten Bazillen der Mäusesepticämie sind fast ebenso dick, wie die Tuberkelbazillen, aber durchschnittlich etwas kürzer als diese<sup>1)</sup>.

Die Tuberkelbazillen sind indessen gewöhnlich nicht vollkommen gerade Stäbchen, meistens findet man an ihnen leichte Knickungen oder Biegungen und oft auch eine geringe Krümmung, welche an den längsten Exemplaren selbst bis zu den ersten Andeutungen von schraubenförmiger Drehung gehen kann. Durch diese Abweichung von der

\*) Diese Werke Tafel II, Nr. 9. — \*\*) Diese Werke Tafel XII, Fig. 41.

<sup>1)</sup> In meiner ersten Mitteilung über die Tuberkelbazillen hatte ich es nur als unwahrscheinlich bezeichnen können, daß Aufrecht, welcher seiner Angabe nach schon früher stäbchenförmige Körper in den Tuberkeln gesehen hatte, auch die wirklichen Tuberkelbazillen vor sich gehabt habe. Gelegentlich des ersten medizinischen Kongresses in Wiesbaden hatte ich Gelegenheit, ein von Aufrecht vorgelegtes, direkt mit Fuchsin gefärbtes Präparat zu sehen, welches die von ihm als Tuberkelbazillen bezeichneten Bazillen enthielt. Diese Bazillen entsprachen in Länge und Dicke fast den Milzbrandbazillen. Wenn man die erwähnten Photogramme mit denjenigen von Milzbrandbazillen, z. B. die Figur 41 auf Tafel VII (diese Werke XII) des ersten Bandes dieser Mitteilungen mit Figur 29, Tafel V (diese Werke X) vergleicht, dann kann es keinem Zweifel mehr unterliegen, daß Aufrecht die wirklichen Tuberkelbazillen früher überhaupt nicht gesehen hat.



gradlinigen Form unterscheiden sich die Tuberkelbazillen von anderen Bakterien, welche wie die auf den Photogrammen bezeichneten ihnen in den Größenverhältnissen sehr nahe kommen, in bemerkenswerter Weise.

Die Verteilung der Bazillen in den tuberkulös veränderten Geweben ist eine sehr wechselnde. Mitunter sind sie in dichten Massen zusammengehäuft, so daß schon bei einer schwachen Vergrößerung die bazillenhaltigen Stellen an ihrer blauen Färbung zu erkennen sind. Sehr häufig aber sind sie nur in geringer Zahl vorhanden. Am sichersten trifft man die Bazillen dort an, wo der tuberkulöse Prozeß im ersten Entstehen oder im schnellen Fortschreiten begriffen ist. Hier sind sie anfangs in mäßiger Zahl und zwischen den Kernen der angesammelten und gewöhnlich schon sehr frühzeitig den epithelioiden Charakter zeigenden Zellen zu finden. Bei genauerer Betrachtung zeigt sich dann, daß ein Bazillus fast regelmäßig unmittelbar neben einem Kern liegt und daß er sich im Innern der zu diesem Kern gehörigen Zelle befindet. Oft kann eine Zelle auch zwei und selbst drei Bazillen enthalten. An etwas weiter vorgeschrittenen Stellen nimmt die Zahl der Bazillen gewöhnlich außerordentlich zu. Sie gruppieren sich dann vielfach zu kleinen, dicht aneinandergedrängten Haufen, in denen die Bazillen parallel angeordnet und so eng verbunden sind, daß es oft schwierig ist, die Zusammensetzung der Gruppe aus einzelnen Bazillen noch zu unterscheiden. In dieser Anordnung haben die Tuberkelbazillen eine große Ähnlichkeit mit den meistens in solcher Weise gruppierten Leprabazillen. Das Verhältnis der Tuberkelbazillen zu den Zellen läßt sich in diesem Stadium nicht mehr bestimmen, weil die Zellen schon weitgehende Veränderungen erfahren haben und im Absterben begriffen sind. Ihre Kerne beginnen zu zerfallen und sich in unregelmäßig gestaltete Körnchen von sehr wechselnder Größe zu verwandeln. Allmählich werden auch diese spärlicher und es bleibt eine gleichmäßige Masse übrig, welche keine Kernfärbung mehr annimmt und in welcher alle ursprünglich vorhandenen Zellen abgestorben sind. Diese Masse bildet das, was man früher als das Wesentliche des Tuberkels, als den Träger des Infektionsstoffes angesehen hat, nämlich das käsige Zentrum desselben. An Tuberkelbazillen ist diese käsige Substanz aber in der Regel sehr arm. Nur wenn das Absterben der Zellen und ihre Umwandlung in die kernlose käsige Masse sehr schnell vor sich gegangen ist, sind die Bazillen noch eine Zeitlang in größeren Massen sichtbar. Sie behalten offenbar die Fähigkeit, den Farbstoff zu fixieren, länger als die unter ihrem Einfluß zugrunde gehenden Zellen. Aber sehr bald gehen auch die Bazillen weitere Veränderungen ein, sie sterben entweder ebenfalls ab oder sie gehen in den Zustand der Sporenbildung über, bei welchem sie allmählich ihre Färbbarkeit einbüßen. Es bleiben in letzterem Falle nur ihre Sporen in der Käsesubstanz zurück, und da es bis jetzt keine Mittel gibt, die Sporen der Tuberkelbazillen in irgendeiner Weise zu färben, so verrät sich ihre Anwesenheit nach dem Verschwinden der Bazillen nur durch die infektiösen Eigenschaften der käsigen Substanz, in welche sie eingebettet sind. Bei der Bedeutung, welche man früher und irrtümlicherweise auch noch in allerletzter Zeit den käsigen Produkten des tuberkulösen Prozesses beigemessen hat, darf es nicht überflüssig erscheinen, wenn nochmals mit allem Nachdruck auf die Tatsache hingewiesen wird, daß bei sämtlichen tuberkulösen Affektionen zuerst die Tuberkelbazillen erscheinen, welchen sich Ansammlungen von Zellen unmittelbar anschließen, und daß das Absterben dieser Zellen und die hieraus resultierende käsige Veränderung ein sekundärer Prozeß ist. Die noch vielfach herrschende Meinung, daß das Verhältnis zwischen Tuberkelbazillen und Verkäsung ein umgekehrtes sei, daß die Verkäsung das Primäre vorstelle und daß durch die Verkäsung den Tuberkelbazillen erst ein geeigneter Nährboden bereitet werde, ist daher eine durchaus irrige. Für die anatomische Auffassung der infolge der Tuberkulose auftretenden Gewebsveränderungen kann der Vorgang der Verkäsung von Belang sein, aber für die Ätiologie der

Tuberkulose hat er nicht die geringste Bedeutung. Wenn man mir kürzlich den Vorwurf gemacht hat<sup>1)</sup>, daß ich bei meiner Darlegung der Tuberkuloseätiologie den Prozeß der Verkäsung zu wenig berücksichtigt habe, so geschieht dies mit Unrecht und mit Verkennung des von mir einzuhaltenden Standpunktes, da ich nur die ätiologischen Verhältnisse der Tuberkulose bearbeitet habe, die anatomischen Details aber, namentlich wenn sie von der Ätiologie so weit abliegen, wie die Verkäsung der tuberkulösen Gewebe, den pathologischen Anatomen überlassen muß.

Von größerer Wichtigkeit für die uns hier interessierenden Fragen sind die Beziehungen der Tuberkelbazillen zu den in tuberkulös veränderten Geweben so häufig auftretenden Riesenzellen.

Diese eigentümlichen Gebilde sind in tuberkulösen Geweben so häufig, daß man sie eine Zeitlang als für die Tuberkulose charakteristisch ansehen zu können glaubte. Mehrfach ist auch schon, weil die Riesenzellen fast regelmäßig im Mittelpunkt des Tuberkelknötchens ihren Sitz haben, die Meinung ausgesprochen, daß in ihrem Innern das tuberkulöse Virus enthalten sein müsse, ja man wollte letzteres in der Gestalt von sehr kleinen Körnchen darin gesehen haben. Es hat sich nun allerdings herausgestellt, daß die Riesenzellen auch bei anderen Krankheitsprozessen vorkommen und keine spezifischen Produkte der Tuberkulose sind. Dagegen hat sich die Überzeugung, daß in den Riesenzellen der Infektionsstoff enthalten sein müsse, als richtig erwiesen. Denn sobald Riesenzellen in den Tuberkeln auftreten, finden sich auch fast regelmäßig in ihnen Tuberkelbazillen. Das Verhältnis der Bazillen zu den Riesenzellen ist ein sehr mannigfaltiges. Bei allen sehr langsam verlaufenden tuberkulösen Prozessen, z. B. Skrofulose, fungöser Gelenkentzündung usw., bei welchen die Bazillen nur in sehr spärlicher Zahl vorkommen, findet man die Bazillen fast ausschließlich in den Riesenzellen und dann immer auch nur ein oder wenige Exemplare in einer Riesenzelle (cf. Taf. XX, Fig. 4 und 5, Taf. XXIV, Fig. 24 und 25, Taf. XXV, Fig. 29). Wenn aber, entsprechend dem mehr oder weniger intensiven Verlauf des Prozesses, die Bazillen in größerer Menge auftreten, dann sind auch die etwa vorhandenen Riesenzellen reichlicher damit versehen und die Anzahl der von einer Riesenzelle eingeschlossenen Bazillen kann 50 und mehr erreichen (cf. Taf. XXI, Fig. 9, Taf. XXVI, Fig. 32 und 33). Ein einzelner Bazillus ist im Innern der Riesenzelle mitunter nicht ganz leicht zu erkennen, denn es trifft sich natürlich oft so, daß das Stäbchen sich nicht in der Horizontalebene des Präparates befindet, sondern schräg oder senkrecht dagegen gestellt ist und dann also im mikroskopischen Bilde nicht wie ein blauer Strich, sondern nur als ein Punkt erscheint, welcher sich beim Heben und Senken des Tubus nach oben und unten auf eine gewisse Entfernung verfolgen und nur hierdurch seine Stäbchenform erkennen läßt. Da der Inhalt der Riesenzelle einen mehr oder weniger intensiven braunen Farbenton annimmt, so zeigt sich auch das Stäbchen nicht immer in der charakteristischen blauen, sondern in einer dunkleren, selbst in schwarzer Farbe, was darin seinen Grund hat, daß das Anilinbraun den blauen Teil des Spektrums absorbiert und deswegen ein blauer Gegenstand, durch eine braune Lösung betrachtet, schwarz erscheinen muß. Auf diesen Umstand möge bei dieser Gelegenheit überhaupt aufmerksam gemacht und hervorgehoben werden, daß die Bazillen stets, wenn der Untergrund, auf welchem sie gesehen werden, braun ist, wenn z. B. braun gefärbte Kerne unter ihnen liegen, nicht mehr blau, sondern immer mehr oder weniger schwarz aussehen.

Wenn, wie gesagt, das Auffinden eines einzelnen Bazillus in einer Riesenzelle unter Umständen schwierig sein kann, so geben Bazillen, welche in größerer Menge eine Riesen-

<sup>1)</sup> Baumgarten, Über die Wege der tuberkulösen Infektion. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. VI, Heft 1.

zelle erfüllen, ein um so auffallenderes Bild, welches schon bei einer verhältnismäßig schwachen Vergrößerung nicht zu übersehen ist. Es erscheinen die Riesenzellen in diesem Falle wie kleine blaue Kreise, welche von einem braunen Wall, den Kernen der Riesenzelle, umgeben sind (cf. Taf. XXVI, Fig. 31).

Die Anordnung der Bazillen in den Riesenzellen gestaltet sich sehr oft in einer ganz eigentümlichen Weise. Wenn die Kerne der Riesenzelle einen geschlossenen Ring bilden und beispielsweise nur ein Bazillus in der Riesenzelle sich befindet, dann liegt er meistens ziemlich genau in der Mitte oder nur wenig exzentrisch (cf. Taf. XXIV, Fig. 24). Vielfach sind aber die Kerne der Riesenzelle, namentlich wenn dieselbe eine ovale oder noch mehr in die Länge gezogene Gestalt besitzt, nach dem einen Ende hin zusammengedrängt, also unipolar angeordnet. In diesem Falle findet sich gewöhnlich der Bazillus in dem kernfreien Teil der Zelle; oft nimmt er eine den Kernen geradezu entgegengesetzte Stelle ein und liegt in der äußersten Spitze des kernfreien Poles (cf. Taf. XXV, Fig. 29). Unwillkürlich drängt sich bei der Betrachtung solcher Riesenzellen die Vermutung auf, daß eine Art von Antagonismus zwischen den Kernen der Riesenzelle und dem von der Zelle eingeschlossenen Parasiten besteht, welcher bewirkt, daß die Kerne von den Bazillen möglichst weit entfernt werden. Am auffälligsten tritt dieser merkwürdige Gegensatz zwischen Kernen und Bazillen an solchen Riesenzellen hervor, deren Kerne äquatorial gruppiert sind und welche dann an jedem der beiden kernfreien Pole einen Bazillus aufweisen, oder auch bei bipolarer Anordnung der Kerne, bei welcher, wie in Taf. XXV, Fig. 27, je ein Kernhaufen einen Bazillus gewissermaßen in Schach hält.

Auch wenn die Zahl der Bazillen in der Riesenzelle zunimmt, kann diese oppositionelle Gruppierung der Kerne und Bazillen noch zur Geltung kommen (Taf. XX, Fig. 4). Gewöhnlich tritt dann aber eine ganz andere Anordnung der Bazillen ein. Es sieht ganz so aus, als ob mit der Zunahme der Bazillen an Zahl auch ihre Haltung den Kernen gegenüber eine mehr aktive wird. Sie drängen sich nämlich immer mehr an die Peripherie der Zelle (Taf. XXI, Fig. 9), schieben sich zwischen die Kerne hinein (Taf. XXVI, Fig. 32) und durchbrechen auch schließlich den Kernwall (Fig. 33). Sehr bemerkenswert ist bei diesem Vorgange noch, daß die Bazillen sich in diesem Falle regelmäßig mit ihrer Achse senkrecht gegen die Oberfläche der Riesenzelle stellen, so daß sie im mikroskopischen Bilde, wenn die obere Wölbung oder der Boden der Riesenzelle eingestellt wird, als Punkte erscheinen, dagegen bei der Einstellung des größten Durchmessers der Zelle das Bild eines von blauen Stäbchen gebildeten Strahlenkranzes abgeben. Einer derartigen bedeutenden Zunahme der Bazillen scheint regelmäßig der Untergang der Riesenzelle zu folgen; denn sehr oft trifft man in der Nachbarschaft solcher mit vielen strahlenförmig gestellten Bazillen versehenen Riesenzellen, und zwar in der Richtung nach dem Innern des tuberkulösen Herdes zu, Gruppen von Bazillen, welche noch dieselbe strahlenförmige Anordnung zeigen, aber nicht mehr von braungefärbten Kernen eingeschlossen werden (cf. Taf. XXVI, Fig. 34). Da außerdem manche Übergangsformen gefunden werden, so kann es nicht zweifelhaft sein, daß derartige strahlenförmige Bazillengruppen die Stellen bezeichnen, an welchen sich früher Riesenzellen befanden, deren Kerne verschwunden sind und von deren Inhalt nur noch die Bazillen übrig geblieben sind.

An der Hand der im Vorhergehenden beschriebenen mikroskopischen Bilder wird man, ohne sich in zu gewagten Hypothesen zu verlieren, zu ungefähr folgenden Vorstellungen von den Beziehungen der Bazillen zu den zelligen Bestandteilen des Tuberkels gelangen. Als das erste Stadium in der Entstehung des Tuberkels ist das Auftreten eines oder einiger Bazillen im Innern von Zellen, welche einen epithelioiden Charakter tragen, anzusehen. Wie die Bazillen dahin gelangen, das läßt sich wohl kaum anders als in der Weise erklären, daß sie, da ihnen jede Eigenbewegung fehlt, von solchen Gewebeelementen,

welche Eigenbewegung besitzen, also von den Wanderzellen, sei es im Blut- oder Lymphstrom, oder im Gewebe selbst aus schon bestehenden tuberkulösen Herden aufgenommen und weiter verschleppt werden. Nur so ist die eigentümliche Tatsache erklärlich, daß häufig einzelne Bazillen oder kleine Gruppen derselben in ziemlich gleichmäßigen und zwar verhältnismäßig weiten Abständen verteilt gefunden werden, wie es beispielsweise in skrophulösen, fungösen, lupösen Geweben und überhaupt bei allen chronisch verlaufenden tuberkulösen Affektionen vorkommt. Denn eine Wanderzelle, welche einen Bazillus aufgenommen hat, übernimmt damit keine so harmlose Last, wie etwa, wenn sie Zinnoberkörnchen oder ein Kohlepartikel und andere indifferente Stoffe verschluckte. Mit letzteren beladen kann sie noch weite Wege zurücklegen, aber unter dem deletären Einfluß des Bazillus treten Veränderungen in der Wanderzelle ein, welche sie bald zum Stillstand bringen. Ob nun die Wanderzelle zugrunde geht und die Bazillen von anderen an Ort und Stelle vorhandenen Zellen übernommen werden, welche letztere dann eine epitheloide Beschaffenheit annehmen, oder ob, was mir nach meinen Beobachtungen das Wahrscheinlichere ist, die den Bazillus transportierende Wanderzelle selbst sich in eine epitheloide Zelle und demnächst in eine Riesenzelle verwandelt, das zu entscheiden, muß dem speziell hierauf gerichteten Studium überlassen bleiben.

Für die Annahme, daß die Bazillen ursprünglich durch Wanderzellen verschleppt und dadurch ihre Verteilung im Gewebe bedingt wird, lassen sich noch folgende Gründe geltend machen. Zunächst möchte ich einen analogen Prozeß in Erinnerung bringen, bei welchem ebenfalls stäbchenartige Bakterien von den farblosen Zellen des Blutes inkorporiert werden. Es ist dies die von mir in den Untersuchungen über die Ätiologie der Wundinfektionskrankheiten beschriebene Septicämie der Mäuse (cfr. die der zitierten Schrift beigefügten Fig. 2 und 8)\*). Bei dieser Krankheit finden sich die den Tuberkelbazillen sehr ähnlichen Septicämiebazillen ebenfalls im Innern der weißen Blutkörperchen und zwar anfangs in einem oder wenigen Exemplaren dicht neben dem Kern; dann vermehren sie sich sehr schnell in der Zelle, zerstören den Kern und sprengen schließlich die Zelle, um, frei geworden, bald wieder von anderen Zellen aufgenommen zu werden und denselben schnellen Untergang zu bereiten, so daß binnen kurzer Zeit die Mehrzahl der weißen Blutkörperchen von Bazillen besetzt gefunden wird. Die Tuberkelbazillen wachsen, wie wir später sehen werden, außerordentlich viel langsamer, als die Septicämiebazillen, die mit ihnen beladenen Zellen können deswegen sehr viel länger noch vitale Funktionen äußern und es gestaltet sich dementsprechend der weitere Verlauf in beiden Krankheiten, trotzdem der erste Beginn der Bakterieninvasion so große Ähnlichkeit besitzt, doch so gänzlich verschieden.

Auch die direkte Beobachtung spricht dafür, daß die Tuberkelbazillen zuerst von den Wanderzellen ergriffen und transportiert werden. Es läßt sich dies am besten in den Fällen erkennen, in welchen größere Mengen von Bazillen unmittelbar in die Blutbahn, z. B. durch Injektion in die Ohrvene des Kaninchens gebracht werden. Wird ein in dieser Weise infiziertes Tier frühzeitig getötet, dann findet man im Blute noch zahlreiche weiße Blutkörperchen, welche einen oder mehrere Tuberkelbazillen einschließen, und außerdem treten im Gewebe der Lunge, Leber, Milz selbst hin und wieder echte Rundzellen auf, welche mit einem einfachen oder geteilten Kern versehen sind, noch keine epitheloide Form besitzen, also vollkommen den farblosen Blutzellen gleichen und ebenfalls Tuberkelbazillen enthalten. Eine andere Deutung für diese Zellen, als daß sie Wanderzellen sind, welche die Bazillen im Blutstrom aufgriffen und in das benachbarte Gewebe hineintransportierten, wird wohl kaum zu finden sein. Auch bei Meerschweinchen, welchen größere Mengen von Tuberkelbazillen in die Bauchhöhle injiziert wurden und welche schon im Laufe der ersten Woche starben, finden sich dieselben Erscheinungen.

\*) Siehe diese Werke Tafel IV, Fig. 2 u. 8.

Ein dritter Grund für die erwähnte Annahme scheint mir darin zu liegen, daß in vollständig abgestorbenem Gewebe, also an solchen Stellen, wo der Einfluß der lebenden Zellen auf die Bazillen vollkommen ausgeschlossen ist, wenn es daselbst noch einmal zu einem lebhaften Wachstum der Bazillen kommt, sich dieselben zu ganz typisch gestalteten Gruppen anordnen, welche den eigentümlichen Formen der Bakterienkolonien in Reinkulturen auf Blutserum gleichen (cf. Taf. XXVIII, Fig. 45 und 46). Diese Formen müssen wir also als diejenigen ansehen, welche die Tuberkelbazillen annehmen, wenn sie sich ungestört entwickeln und ihre Gruppierung allein durch die von ihrem Wachstum ausgehenden Verschiebungen und Ortsveränderungen bestimmt wird. Jede andere Anordnung wird als die Wirkung von irgendwelchen Störungen, z. B. von Flüssigkeitsströmungen, oder durch den direkten Einfluß beweglicher Gewebelemente veranlaßt, aufzufassen sein. So scheinen mir auch die Lagerungsverhältnisse der Bazillen in den Riesenzellen, nämlich ihre den Kernen entgegengesetzte Stellung und die strahlenförmige Anordnung derselben nicht durch eine den Bazillen selbst zukommende Bewegung, sondern durch Strömungen in dem Plasma der Zelle bedingt zu sein, da die Bazillen nach dem Absterben der Zelle die einmal eingenommene strahlenförmige Anordnung nicht mehr verändern. Nachdem sich nun die Wanderzelle, welche den Bazillus transportierte, in eine epithelioiden Zelle verwandelt und ihre Ortsbewegung aufgegeben hat, scheint der pathogene Einfluß des Bazillus sich auch auf die in einem gewissen Umkreis befindlichen benachbarten Zellen auszudehnen, mögen dieselben an Ort und Stelle aus schon vorhandenen Zellen infolge des Reizes, welchen der Bazillus selbst oder vielmehr die von ihm produzierten und durch Diffusion in die Umgebung gelangten Stoffe ausüben, hervorgegangen oder ebenfalls als Wanderzellen dahin gelangt sein. Alle in einem bestimmten Bezirk gelagerten Zellen verwandeln sich ebenfalls in epithelioiden Zellen. Die den Bazillus enthaltende Zelle selbst aber erleidet noch weitere Umwandlungen. Sie vergrößert sich immer mehr unter fortwährender Vermehrung ihrer Kerne und gelangt schließlich zur Gestalt und Größe der bekannten Riesenzellen. Daß in der Tat die Entwicklung der Riesenzellen in dieser Weise vor sich geht, läßt sich an geeigneten Präparaten erkennen, welche alle Übergangsstufen zwischen einfachen epithelioiden Zellen mit einem Bazillus und den vollständig ausgebildeten vielkernigen und mit vielen Bazillen versehenen Riesenzellen aufweisen. Am geeignetsten für das Studium der Entwicklung der Riesenzellen möchte ich die an Riesenzellen so überaus reichen tuberkulösen Gewebe vom Rind und Pferd halten, in denen ich vielfach die erwähnten Übergangsformen zwischen epithelioiden Zellen und Riesenzellen gesehen habe. Das weitere Schicksal der fertig gebildeten Riesenzelle ist, je nachdem der Krankheitsprozeß einen schnellen oder langsamen Verlauf hat, ein verschiedenes. Im letzteren Falle bleibt die Zahl der von der Riesenzelle eingeschlossenen Bazillen immer nur eine beschränkte. Meistens finden sich nur ein oder zwei Bazillen. Es ist wohl kaum anzunehmen, daß der in einer großen Riesenzelle befindliche Bazillus noch derselbe ist, welcher zum Entstehen der Zelle die Veranlassung gegeben hat. Man trifft nicht selten in einer Riesenzelle einen Bazillus, welcher nicht mehr so intensiv gefärbt wird, wie andere Bazillen in benachbarten Riesenzellen; auch habe ich solche Fälle gesehen, in denen die Riesenzelle einen dunkel und kräftig gefärbten Bazillus und daneben einen zweiten sehr blassen Bazillus enthielt, welcher ohne besondere Aufmerksamkeit übersehen wäre. Ferner sind mir bisweilen sporenhaltige Bazillen im Innern von Riesenzellen begegnet. Aus alledem schließe ich, daß die Riesenzelle ein ziemlich dauerhaftes Gebilde ist, daß dagegen die Bazillen gewöhnlich eine geringere Lebensdauer besitzen und sich nur dadurch längere Zeit in den Riesenzellen erhalten können, daß einer absterbenden Generation immer eine neue folgt. Mitunter kommen sie dann im Innern der Riesenzelle zur Sporenbildung und hinterlassen in diesem Falle nach ihrem Ver-

schwinden die Keime für eine spätere Nachkommenschaft. Oft genug scheint aber auch die Vegetation der Bazillen in der Zelle auszusterben und die leere Riesenzelle bleibt dann als ein Merkmal des früheren Vorhandenseins der Bazillen zurück. Wenn man, wie es sehr oft der Fall ist, in einem tuberkulösen Gewebe ziemlich zahlreichen Riesenzellen begegnet und unter diesen nur verhältnismäßig wenige mit Bazillen versehen findet, dann darf man wohl annehmen, daß manche der anscheinend leeren Riesenzellen Sporen von Tuberkelbazillen enthalten, andere dagegen die Stätte der früheren Bazillenvegetation bezeichnen, und man ist versucht, einen Vergleich mit einem vulkanischen Terrain anzustellen, auf welchem neben vereinzelt, noch tätigen Vulkanen eine große Zahl von zeitweise schlummernden oder von gänzlich erloschenen Kratern vorkommen, welche letztere in ihrer charakteristischen Gestalt ein untrügliches Kennzeichen ihrer früheren Tätigkeit besitzen.

Über das Schicksal der Riesenzellen, wenn die Bazillen in ihnen zu schneller Vermehrung gelangen, ist früher schon die Rede gewesen. In diesem Falle ist der Ausgang ein dem eben geschilderten entgegengesetzter, es unterliegt die Riesenzelle, sie wird gewissermaßen von den sich zwischen den Kernwall eindringenden Bazillen gesprengt. Ihre Kerne zerfallen, lösen sich in kleine Körnchen auf und die Zelle geht zugrunde.

Worin es liegen mag, daß das eine Mal die Bazillen unterliegen oder für lange Zeit auf bestimmte Stellen gebannt bleiben müssen und in spärlicher Vegetation ihr Dasein eben fristen, das andere Mal aber ihre Zahl rapide zunimmt und alle zelligen Elemente in ihrer Nähe schnell zugrunde gehen, darüber lassen sich nur Vermutungen aussprechen, auf welche ich hier noch nicht eingehen will, welche ich aber später erörtern werde.

Die weiteren Veränderungen, welche sich im tuberkulösen Gewebe nach dem Entstehen der epithelioiden und Riesenzellen vollziehen, sind sämtlich regressiver Natur. Zum größten Teil gehören sie in das Gebiet der von Weigert als Koagulationsnekrose bezeichneten Prozesse und führen alsdann zum Absterben des tuberkulös erkrankten Gewebes und zur Bildung der sogenannten käsigen Massen, welche so häufig das Innere der tuberkulösen Herde bilden. Die Tuberkelbazillen verschwinden in den käsigen Massen gewöhnlich sehr bald, so daß sie nur in jüngeren Herden noch anzutreffen sind, in älteren aber fast immer fehlen. In anderen Fällen kann es indessen auch nach dem Verschwinden der Bazillenvegetation zu einfacher Schrumpfung und Umbildung der tuberkulösen Gewebe in festes Bindegewebe kommen.

Eine sehr wichtige Eigenschaft der Tuberkelbazillen ist hier noch zu besprechen. Es ist die Sporenbildung derselben. Bekanntlich wurde zuerst von F. Cohn in den sogenannten Heubazillen das Auftreten von glänzenden Körperchen beobachtet, welche bei dem Zerfall der Bazillen übrig bleiben und später wieder von Neuem zu Bazillen auskeimen können, deswegen als die Fruchtform der Bazillen angesehen werden müssen und von F. Cohn als Sporen bezeichnet wurden. Das Aussehen der Sporenbildung, wie es sich im mikroskopischen Bilde von Bazillen, welche mit Anilinfarben tingiert sind, zeigt, ist in sehr instruktiver Weise auf dem Photogramm Nr. 76, Taf. XIII\*), im ersten Bande dieser Mitteilungen zu sehen. Die Bazillen erscheinen daselbst kurz gegliedert, und zwar meistens aus zwei Gliedern bestehend. Einzelne dieser Glieder sind gleichmäßig dunkel gefärbt und gleichen noch vollkommen den sporenfreien Bazillen auf dem Photogramm Nr. 75. In vielen Gliedern bemerkt man indessen das Auftreten eines hellen Punktes, welcher allmählich an Größe zunimmt, während der gefärbte Inhalt des Gliedes sich immer mehr nach den beiden Enden zurückzieht und die Seiten auch nur noch durch feine, die Umrisse des Gliedes bezeichnende Linien begrenzt werden. Der helle Raum im Innern des Bazillengliedes ist die Spore, welche sich in diesem Präparate, weil es in eine stark

\*) Diese Werke Taf. XVIII.

lichtbrechende Substanz eingebettet ist, nicht durch ihren Glanz, sondern durch das Freibleiben von Farbstoff auszeichnet. Mit wenigen Ausnahmen nehmen nämlich die Bazillensporen die Anilinfärbung nicht an. So scharf gegeneinander abgesetzt, wie bei den Bazillen dieses Bildes, erscheint die Gliederung nicht immer. Bei manchen Bazillenarten, so z. B. bei den Milzbrandbazillen, bleiben die Glieder dicht aneinander geschlossen und bilden einen zusammenhängenden Faden, welcher die ungefärbten Sporen in gleichmäßigen Abständen enthält. Ebenso verhält sich nun auch die Sporenbildung der Tuberkelbazillen. Der Bazillus bleibt in seinem Zusammenhang erhalten und zerfällt nicht in die einzelnen Glieder, aber in jedem Glied entsteht ein heller Körper, so daß der Bazillus nach der Färbung einem dunklen, durch helle eiförmige Räume unterbrochenen Fädchen gleicht. Unter Anwendung der stärksten Systeme und bedeutender Vergrößerungen läßt sich dann feststellen, daß der sporenhaltige Tuberkelbazillus genau dasselbe Bild wie die sporenhaltigen Milzbrandbazillen, nur in sehr verkleinertem Maßstabe wiedergibt. Die Sporen sind eiförmig, am Rande von einer feinen gefärbten Linie begrenzt und finden sich gewöhnlich in einer Anzahl von 2—6 in einem Bazillus. Da jede einzelne Spore ein Glied einnimmt, so läßt sich aus ihrer Zahl auf die Zahl der Glieder des Bazillus, d. h. der einzelnen Elemente, aus denen sich derselbe aufbaut, schließen. Wenn eine Substanz mit sporenhaltigen Tuberkelbazillen in ungefärbtem Zustande und in weniger stark lichtbrechenden Zusatzflüssigkeiten untersucht wird, dann erscheinen die Bazillen mit stark glänzenden Körperchen versehen; letztere können demnach nicht Vakuolen oder einfache Lücken im Protoplasma des Bazillus, sondern sie müssen echte Sporen sein.

Die auf Taf. XXIX, Fig. 47 abgebildeten sporenhaltigen Tuberkelbazillen sind mit Zeiß' Ölimmersion  $\frac{1}{18}$ , Okular 4 und ausgezogenem Tubus gezeichnet. Doch mußten die Bazillen, um die Gestalt der Sporen richtig wiedergeben zu können, noch größer gezeichnet werden, als sie bei dieser Vergrößerung erscheinen.

Nach diesen Bemerkungen über die allgemeinen Eigenschaften der Tuberkelbazillen wende ich mich nunmehr zur Schilderung ihres Verhaltens in den verschiedenen tuberkulösen Prozessen.

## A. Tuberkulose des Menschen.

### 1. Miliartuberkulose.

Es wurden im ganzen 19 Fälle untersucht, in denen die Tuberkel in Form von miliaren und submiliaren grauen Knötchen und meistens mit weißlichem oder schwach gelblichem Zentrum versehen zu gleicher Zeit in mehreren Organen, Lunge, Gehirn, Leber, Milz und Nieren verbreitet sich vorfanden. Die Bazillen fehlten in den Tuberkelknötchen bei keinem dieser Fälle. Je kleiner und jünger die Knötchen waren, um so reichlicher fanden sich die Bazillen und zwar am dichtesten im Zentrum (cf. Taf. XX, Fig. 1). Sobald die Mitte des Knötchens keine Kernfärbung mehr annimmt und also die Verkäsung beginnt, nimmt die Zahl der Bazillen sofort ab. In den größeren Knötchen, deren Mitte schon eine weitgehende Verkäsung erfahren hatte, waren wenige Bazillen und nur noch zwischen den Kernen der die Peripherie des Knotens einnehmenden epithelioiden Zellen aufzufinden. Hin und wieder trifft man auch in den am Rande des Käseherdes befindlichen Riesenzellen einzelne Bazillen oder Gruppen derselben (cf. Taf. XX, Fig. 4 und 5). Eine auffallende Erscheinung, welche übrigens auch bei den chronischen Prozessen der Lunge wiederkehrt, ist die, daß die meisten Riesenzellen schwarze Pigmentkörnchen enthalten, neben welchen oft noch die Bazillen gut zu unterscheiden sind (cf. Fig. 4). In anderen Organen habe ich solche pigmenthaltigen Riesenzellen nicht gesehen und ihr Vorkommen scheint auf die Lunge beschränkt zu sein. Nach Analogie anderer später zu erwähnenden Befunde aus der Lunge des Schweins und anderer Tiere möchte ich an-

nehmen, daß es sich hier um Riesenzellen handelt, welche sich ursprünglich im Innern eines Alveolus entwickelten und das Pigment der im Alveolus vorhandenen und zugrunde gehenden Zelle in sich aufgenommen haben<sup>1)</sup>. Bei der weiteren Ausdehnung des Knötchens gelangen diese Zellen, welche anfangs in den unmittelbar angrenzenden Alveolen zur Entwicklung kamen, in das Knötchen selbst hinein. In manchen der älteren Knötchen scheinen die Bazillen vollkommen wieder verschwunden zu sein. Doch ist zu bedenken, daß Schnittpräparate von größeren Tuberkeln immer nur Bruchstücke enthalten und daß, wenn in diesen die Bazillen fehlen, damit ihre Abwesenheit für den Gesamtknoten noch nicht erwiesen ist. Wahrscheinlich gestalten sich hier die Verhältnisse ähnlich, wie es früher von den Riesenzellen auseinandergesetzt wurde, daß nämlich neben solchen Knoten, welche noch reichliche Bazillen enthalten, andere vorkommen, in denen die Bazillen wieder ganz oder unter Hinterlassung von Sporen verschwunden sind. Immerhin stößt man, wenn nur eine hinreichende Anzahl von Schnitten untersucht wird, fast regelmäßig auch auf bazillenreiche Stellen, und es würde nicht richtig sein, auf Grund weniger Präparate ein Urteil über das Vorhandensein oder Fehlen der Bazillen in Miliartuberkeln abzugeben.

In der Leber und in der Milz habe ich bei Miliartuberkulose die Bazillen fast nur in Riesenzellen gesehen. Namentlich finden sich in der Milz oft neben vollständig entwickelten Tuberkeln Riesenzellen von erheblicher Größe, welche fast isoliert oder nur von wenigen epithelioiden Zellen umgeben und regelmäßig der Sitz von 1—3 Tuberkelbazillen sind.

Die Tuberkel der Gehirnhäute waren fast ohne Ausnahme sehr reich an Tuberkelbazillen. Vielfach finden sich letztere in der unmittelbaren Umgebung kleiner Arterien, an welche sich spindelförmige Anhäufungen epithelioider Zellen anlagern; zwischen letzteren sind in ziemlich gleichmäßiger Anzahl die Bazillen ausgestreut (cf. Taf. XXI, Fig. 7). An manchen Stellen sind die Bazillen aber auch in so dichten Massen vorhanden, daß sich ihr Vorhandensein schon bei schwacher Vergrößerung durch die blaue Färbung der betreffenden Partien zu erkennen gibt. In diesem Falle sind es vorwiegend Rundzellen, also jüngere Zellformationen, zwischen denen die Bazillenvegetation ihren Sitz hat (cf. Taf. XXI, Fig. 8). Einige Male habe ich auch Ansammlungen von Bazillen im Innern von Gefäßen gesehen.

Von miliaren Tuberkeln der Choroidea stand mir nur von einem Falle Untersuchungsmaterial zu Gebote, welches ich Herrn Prof. Weigert verdanke. Es fanden sich auch hier kernlose Herde, also schon ausgebildete Verkäsung, welche von großen Riesenzellen und vielen epithelioiden Zellen umgeben waren. Teils in den Riesenzellen, teils aber auch außerhalb derselben zwischen den epithelioiden Zellen verteilt waren ziemlich viele Tuberkelbazillen vorhanden.

Bis auf einen Fall waren stets ältere Käseherde und zwar meistens in den Lungen und Bronchialdrüsen nachweisbar. Auch in diesen, als die Ausgangspunkte der Miliartuberkulose zu betrachtenden Herden wurden in den Fällen, welche daraufhin untersucht werden konnten, die Bazillen nachgewiesen. Mehrfach fanden sie sich allerdings nur spärlich in der Peripherie der Herde, mitunter traf man aber auch auf Nester von dichten Bazillenmassen.

Es würde zu weit führen, wenn ich über alle von mir untersuchten Fälle von Miliartuberkulose ausführlich hier berichten wollte, und ich greife deswegen nur einige der besonders charakteristischen heraus.

<sup>1)</sup> Diese Ansicht wird auch von Watson Cheyne vertreten auf Grund von direkten Beobachtungen von Riesenzellen, welche in Alveolen der menschlichen Lunge gefunden wurden; cf. Practitioner. April 1883.



1. Arbeiter, 36 Jahre alt. Kräftiger Mann, welcher sich bis 14 Tage vor seiner Aufnahme in das Krankenhaus nicht unwohl fühlte, erkrankte mit Husten, Brustschmerzen und mäßigem Fieber. Die im Krankenhause beobachteten Symptome waren wenig charakteristisch und entsprachen denjenigen einer katarrhalischen Pneumonie. Unter Zunahme der Dyspnoe kollabierte der Kranke sehr schnell und starb 4 Tage nach seiner Aufnahme. Aus dem Sektionsprotokoll ist folgendes hervorzuheben. Die Pleuren sind beiderseits mit zahlreichen miliaren Knötchen besetzt. Beide Lungen graurot infiltriert, mit Einlagerung sehr vieler miliarer grauer Knötchen. Die größeren Knötchen zeigen zentrale Verkäsung. Im Conus arteriosus des Herzens mehrere submiliare graue Knötchen des Endokard. Am Schließungsrande der Mitralis Eruption derber miliarer bis erbsengroßer Knoten. Milz doppelt vergrößert, in der dunkelroten Pulpa zahlreiche graue miliare Knötchen. In der Leber nur wenig zahlreiche Knötchen. Beide Nieren enthalten graue miliare Knötchen sowohl in der Mark-, als auch in der Rindensubstanz in reichlicher Anzahl. Das Becken der rechten Niere ist dilatiert, in demselben finden sich zwei etwa  $1\frac{1}{2}$  bis 2 cm im Durchmesser betragende Defekte mit buchtigen Rändern und käsigem Grunde. Eine fast haselnußgroße käsige Einlagerung in einer Papille. Harnblase frei von Tuberkeln. In der Prostata einige käsige Einlagerungen. In der Urethra reichliche miliare Knötchen. Verkäsung des Nebenhoden, zum Teil mit käsiger Erweichung. Eingezogene Narben am Skrotum. Im Hoden selbst reichliche Einlagerung grauer miliarer Knötchen. Der Ductus thoracicus ist dilatiert, an mehreren Stellen seiner Wand finden sich käsige Verdickungen, auch sind einige mit käsigem Grunde versehene Defekte an der Innenfläche desselben vorhanden.

Es handelte sich hier demnach um eine chronische Tuberkulose der Urogenitalorgane, an diese schloß sich die Tuberkulose des Ductus thoracicus an, welche dann wieder den Ausbruch der allgemeinen Miliartuberkulose zur Folge hatte. Dieser Fall gehört seiner Entstehung nach zu der von P o n f i c k beschriebenen Form der Miliartuberkulose und bildet ein typisches Beispiel derselben. Der mikroskopische Befund entsprach vollkommen der vorhin vom Verhalten der Bazillen entworfenen Schilderung. Die Tuberkel im Lungengewebe zeigten sich noch verhältnismäßig klein und enthielten zum größten Teil Bazillen in reichlicher Anzahl. Einige waren so stark damit besetzt, daß sich bei schwacher Vergrößerung in der Mitte eine bläuliche Färbung zeigte. Die Abbildung Fig. 1, auf Taf. XX, gibt eine Stelle aus einem Schnitt dieser Lunge wieder, bei 50facher Vergrößerung. Das Tuberkelknötchen a, dessen Zentrum noch kernhaltig und also noch nicht verkäst ist, hat eine blaue Färbung in der Mitte. Daß die blaue Färbung in der Tat durch die reichlich vorhandenen blaugefärbten Tuberkelbazillen bedingt ist, beweist die Fig. 2, welche die blaue Stelle von a bei 700facher Vergrößerung zeigt. Die Tuberkelbazillen sind teilweise zerstreut, teilweise aber auch in dichten Gruppen angeordnet; die Kerne sind vielfach im Zerfall begriffen. In dem Knötchen b, dessen Zentrum ebenfalls noch nicht merklich verkäst ist, finden sich ebenfalls ziemlich viele Bazillen, wenn auch nicht so reichlich als in a. Die Fig. 3 zeigt eine Stelle aus der Mitte des Knötchens bei 700facher Vergrößerung. Die geringere Zahl der Kerne deutet schon darauf hin, daß die Nekrose im Zentrum dieses Knötchens bereits begonnen hat, und vermutlich sind deswegen die Bazillen schon im Abnehmen begriffen. In den kernlosen käsigen Zentren der übrigen Knötchen treten nur noch vereinzelte Bazillen auf. Dagegen besitzen diese Tuberkel Riesenzellen, von denen eine aus dem Knötchen c in Fig. 4 und eine andere aus dem Knötchen d in Fig. 5 abgebildet ist. Die erstere hat neben einer Anzahl Bazillen schwarze Pigmentkörnchen aufgenommen. Bei beiden Riesenzellen tritt die unipolare Anordnung der Kerne ziemlich deutlich hervor und ebenso die den Kernen entgegengesetzte Lagerung der Bazillen. Letztere war in Fig. 5 in Wirklichkeit größer, als es in der Zeichnung sich

wiedergeben ließ, denn der Bazillus lag bedeutend höher wie die kompakte Masse der Kerne, und man muß sich deswegen vorstellen, daß das Plasma der Zelle nach dieser Stelle hin einen Fortsatz ausschickte, an dessen äußerstem Ende der Bazillus lag.

Auch in den Tuberkeln der Leber und Milz fanden sich viele Riesenzellen, welche zum großen Teil mit Bazillen versehen waren. Reichliche Mengen von Bazillen waren am Rande und in der Umgebung des Herdes in der Nierenpapille vorhanden. An einzelnen Stellen in der Umgebung dieses Herdes hatten die Bazillen Ansammlungen in den Harnkanälchen gebildet, und die hierbei eintretende eigentümliche Gruppierung der Bazillen (Fig. 6) erinnerte an die später zu erwähnenden Figuren, welche sie in den Blutserumkulturen bilden. Ob in diesem Falle die Bazillen aus dem Blutstrom in die Harnkanälchen gelangt, oder ob sie aus dem Nachbargewebe dahin fortgewuchert waren, ließ sich nicht entscheiden. In einer anderen tuberkulösen Niere, welche ich von Prof. Weigert erhielt, waren zahlreiche Glomeruli und die benachbarten gewundenen Harnkanälchen mit Bazillenmassen besetzt, was wohl darauf schließen läßt, daß auch von dem Blutstrom her die Bazillen in die Harnkanälchen und von da aus vielleicht auch in den Urin übergehen können.

2. Ein zweiter Fall von Tuberkulose des Ductus thoracicus, bei einem 48 jährigen Manne, zeigte ein analoges Verhalten. Der tuberkulöse Prozeß hatte hier von käsigen Mediastinaldrüsen auf den Ductus thoracicus übergegriffen und Miliartuberkulose der Lunge, Leber, Milz und Nieren bewirkt. Der Tod war später als im ersten Falle erfolgt; die Tuberkeleruption war nicht so reichlich, die einzelnen Knötchen schon zu größerem Umfange gelangt, stärker verkäst und enthielten dementsprechend die Bazillen nur noch in geringer Zahl.

3. 9 jähriger Knabe. Angeblich erst wenige Tage vor seinem Eintritt ins Krankenhaus erkrankt. Bei der Aufnahme benommenes Sensorium, große Unruhe und Delirien, hohes Fieber, in den folgenden Tagen machten sich bronchitische Erscheinungen bemerklich; Tod 10 Tage später. Die Sektion ergab: Käsiges Schwellung der Bronchialdrüsen. Bronchopneumonische Herde in beiden Unterlappen der Lunge. Außerdem zahlreiche graue miliare und submiliare Tuberkel in den Lungen, in der vergrößerten Milz, in der Leber und den Nieren. An der Gehirnbasis in der Umgebung der Gefäße leichte Trübung und eine große Anzahl von grauen Knötchen.

In den Tuberkeln der Lunge, Leber, Milz und Nieren wurden Bazillen in wechselnder Menge gefunden. Sehr reichlich waren aber die Tuberkel der Pia mater damit versehen. Die Figuren 7 und 8 sind nach Präparaten gezeichnet, welche dem Gehirn dieses Falles entstammen. Fig. 7 zeigt einen Teil der Wandungen (a innere, b mittlere, c äußere Gefäßhaut) und Umgebung einer kleinen Arterie, deren spindelförmige Auftreibung durch Anhäufung von epithelioiden Zellen bedingt ist. Zwischen letzteren erscheinen die Tuberkelbazillen. In Fig. 8 ist ein Abschnitt aus einem mit Bazillen sehr reichlich versehenen Knötchen abgebildet.

In den zu diesem Falle gehörigen verkästen Bronchialdrüsen fanden sich bedeutende Mengen von Bazillen, und zwar nicht nur am Rande der käsigen Herde, sondern auch weit in dieselben vordringend. Die Teile des Drüsengewebes, welche noch nicht nekrotisiert waren, enthielten zahlreiche Riesenzellen, welche sich ebenfalls durch die Menge der eingeschlossenen Tuberkelbazillen und deren radienförmige Anordnung auszeichneten. In Fig. 9 ist eine dieser Riesenzellen abgebildet. Offenbar hatte der tuberkulöse Prozeß in den Bronchialdrüsen erst vor kurzem begonnen und schnell um sich gegriffen. Das Drüsengewebe war unter dem Einfluß der großen Menge der Tuberkelbazillen sehr bald nekrotisiert und erweicht. Irgendwo mußte ein Durchbruch in ein Gefäßlumen stattgefunden und bedeutende Mengen der Bazillen in den Blutstrom geführt haben, um die allgemeine Eruption von Miliartuberkeln zu veranlassen. Die Durchbruchsstelle war

indessen in diesem Falle nicht aufzufinden gewesen. Daß dieselbe nicht immer leicht zu entdecken ist, dafür möge der folgende Fall ein Beispiel abgeben.

4. Ein kräftiger Mann von ca. 30 Jahren starb nach einer Krankheit, welche unter typhösen Symptomen verlief und nicht länger als drei Wochen gedauert hatte. Bei der Sektion fanden sich sehr viele graue miliare Knötchen in Lunge, Leber und Nieren, sowie in der stark vergrößerten Milz. Die Bronchialdrüsen waren geschwollen und von markiger Beschaffenheit, aber nicht verkäst. Auch im übrigen war kein älterer Käseherd trotz der gründlichsten Untersuchung nachzuweisen, so daß man Anstand nahm, die Diagnose auf Miliartuberkulose zu stellen. Der Darm und die Mesenterialdrüsen waren nicht verändert.

Die mikroskopische Untersuchung ergab nun folgendes, sehr bemerkenswerte Resultat. Schnitte aus den Bronchialdrüsen ließen ausgedehnte kernlose Stellen erkennen, welche nur von schwarzen Pigmentkörnchen und zahlreichen Bruchstücken der zerfallenen Kerne durchsetzt waren und außerdem dichte Schwärme von Tuberkelbazillen enthielten. Letztere waren in der unmittelbaren Umgebung einzelner kleiner Arterien so massenhaft angehäuft, daß das Gefäßlumen bei schwacher Vergrößerung von einem blauen Hof umgeben zu sein schien (Fig. 10). Eine stärkere Vergrößerung zeigte dann diese blauen Massen als aus Bazillen zusammengesetzt (Fig. 11). An einzelnen Stellen drangen die Bazillen bis in das Innere des Gefäßes vor und es konnte deswegen keinem Zweifel unterliegen, daß sie auf diesem Wege in die Blutbahn gelangt und in großer Menge nach allen Richtungen hin transportiert waren. Es würde damit eine dritte Art und Weise gefunden sein, wie eine tuberkulöse Allgemeininfektion und dadurch bedingte Miliartuberkulose zustande kommen kann, nachdem es P o n f i c k gelungen war, einen dieser Wege im Ductus thoracicus zu entdecken, und nachdem W e i g e r t als den zweiten und allem Anschein nach bei weitem am häufigsten vorkommenden in dem Durchbruch tuberkulöser Massen in die Venen kennen gelehrt hat.

Die Miliartuberkel der Milz und Lunge enthielten ziemlich viele Bazillen, zum Teil auch in Riesenzellen.

Dieser Fall war aber noch in einer anderen Beziehung von großem Interesse. Es zeigte sich nämlich, daß zahlreiche Kapillaren auf kurze Strecken mit Mikrokokken erfüllt waren. Bei der Doppelfärbung nahmen die Tuberkelbazillen, wie immer, die blaue Farbe, die Mikrokokken dagegen die braune Farbe an. An manchen Stellen waren in demselben Gesichtsfeld und in geringer Entfernung voneinander braungefärbte Mikrokokken und blaugefärbte Bazillen zu sehen. Die kapillären Mikrokokkenembolien fanden sich außerdem noch sehr zahlreich in der Lunge und besonders in der Milz. Sie hatten zu auffallenden Veränderungen in ihrer Umgebung, wie Kernanhäufung oder Nekrose, noch nicht geführt und konnten daher erst in den letzten Tagen vor dem Tode entstanden sein. Die Kombination von Bazillen- und Mikrokokkeninvasion, wie sie hier vorliegt, gehört zu den Mischinfektionen, deren Vorkommen durchaus nicht so selten zu sein scheint. Künstlich lassen sich solche Mischinfektionen bei Tieren durch gleichzeitige oder aufeinanderfolgende Verimpfung verschiedener Infektionsstoffe, z. B. von Milzbrand- und Septicämiebazillen bei Mäusen, erzeugen. Auch Tuberkulose und Milzbrand kann zu gleicher Zeit bei demselben Tiere vorkommen. Ich habe eine Anzahl hochgradig tuberkulöser Meerschweinchen mit Milzbrandbazillen geimpft. Infolgedessen wurden die Tiere milzbrandig und starben. Mehrere von ihnen hatten sehr reichliche Mengen von Tuberkelbazillen in der Lunge und Milz, und es nahmen in Schnitten aus diesen Organen bei der Doppelfärbung die Tuberkelbazillen die blaue und die gleichfalls sehr zahlreichen Milzbrandbazillen die braune Farbe an. Als anderweitige spontan entstehende Mischinfektion ist das Vorkommen von Mikrokokkenherden bei Typhus zu betrachten. Ferner ist von

Brieger und Ehrlich<sup>1)</sup> auf eine Kombination von Typhus mit dem malignen Ödem aufmerksam gemacht, bei welcher Gelegenheit zuerst der sehr passende Ausdruck „Mischinfektion“ gebraucht wurde. Eine solche Mischinfektion liegt also offenbar auch in dem hier besprochenen Falle vor. Die primäre Infektion bildete die tuberkulöse Erkrankung der Bronchialdrüsen, welche infolge rapider Wucherung der Bazillen und ihres Eindringens in arterielle Gefäße zu allgemeiner Miliartuberkulose führte. Erst nachdem diese Krankheit schon weit gediehen war, den Organismus in seinem Kräftezustand sehr herabgesetzt und damit wahrscheinlich den Boden für die Mikrokokkeninvasion vorbereitet hatte, erfolgte letztere, allem Anschein nach von einem geschwürigen Defekt an der Zunge ausgehend, und bewirkte im Verein mit der Miliartuberkulose dem Kranken ein um so schnelleres Ende.

Eine ähnliche Kombination von Tuberkelbazillen in Miliartuberkel der Lunge und Mikrokokkenpfröpfen in den benachbarten Gefäßen hat auch Watson Cheyne<sup>2)</sup> beobachtet, und es läßt sich wohl annehmen, daß bei einiger Aufmerksamkeit diese Art der Mischinfektion nicht allzu selten zu finden sein wird.

Von den übrigen zur Untersuchung gekommenen Fällen von Miliartuberkulose mögen noch folgende kurz skizziert werden.

5. Knabe von 8 Jahren. Käsiges Bronchialdrüsen, zahlreiche miliare Tuberkel in den Lungen, der Milz, Leber und Nieren. Die Knötchen der Lunge waren durchweg mit großem kernlosen käsigen Zentrum versehen und es waren nur in den peripherischen Teilen derselben vereinzelt kleine Gruppen von Bazillen aufzufinden. Auch in einigen Riesenzellen am Rande der käsigen Zentren waren Tuberkelbazillen nachzuweisen. Ebenso fanden sich in der Milz bazillenhaltige Riesenzellen. In den Knötchen der Leber und Nieren gelang es in diesem Falle nicht, Bazillen aufzufinden. Dagegen waren sie in den Bronchialdrüsen recht reichlich in einzelnen Nestern vorhanden.

6. 34 Jahre alter, kräftig gebauter und gut genährter Mann. Litt seit ungefähr 3 Wochen vor seinem Eintritt ins Krankenhaus an Husten. Ziemlich hohes Fieber und bronchopneumonische Symptome; es stellten sich bald zerebrale Erscheinungen ein und es konnte ophthalmoskopisch Tuberkulose der Choroidea konstatiert werden. Der Tod erfolgte 14 Tage nach der Aufnahme. Käsiges konfluierendes Herde in beiden Lungenspitzen; ziemlich große, nicht sehr dicht gesäte Miliartuberkeln in den Lungen, in der Milz und Leber; Bronchialdrüsen verkäst. In den Knötchen der Lunge finden sich Tuberkelbazillen nur vereinzelt in der Peripherie. Leber und Milz enthalten Riesenzellen, darunter einige mit Bazillen. Auch in den Bronchialdrüsen konnten nur an wenigen Stellen kleine Gruppen von Bazillen nachgewiesen werden.

7. 17 Jahre alter Bäckerlehrling, anämisch und von schwächlichem Körperbau, hustete seit einem halben Jahre, wurde mit einem rechtsseitigen pleuritischen Exsudat in das Krankenhaus aufgenommen. Die Punktion des Thorax entleerte 500 ccm klare seröse Flüssigkeit. 4 Wochen später stellten sich Zerebralsymptome ein und nach weiteren 2 Wochen erfolgte der Tod. Die Sektion ergab eine tuberkulöse Pleuritis, Miliartuberkulose der Lungen und tuberkulöse Meningitis. In den Knötchen der Lungen sowohl als in denjenigen der Pia mater fanden sich Tuberkelbazillen, und zwar stellenweise in reichlicher Menge.

8. 6 Jahre altes Mädchen. Bronchialdrüsen verkäst und zum Teil verkalkt. Einzelne lobuläre, rot hepatisierte Herde in den Lungen, innerhalb deren die Bronchien mit eiterigem Inhalt versehen waren. An der Gehirnbasis trübe sulzige Infiltration der Pia; zahlreiche miliare und submiliare Knötchen an den Gefäßen der Fossa Sylvii. Die mikro-

<sup>1)</sup> Berliner klinische Wochenschrift, 1882, Nr. 44.

<sup>2)</sup> The Practitioner. Vol. XXX, No. IV (April 1883), p. 295.

skopische Untersuchung ergab in den Bronchialdrüsen an vereinzelt Stellen Tuberkelbazillen in geringer Zahl. In den hepatisierten Partien der Lunge fanden sich die Alveolen mit Bakterien von verschiedenen Arten erfüllt (Aspirationspneumonie). Die Meningealtuberkel waren sehr reichlich mit Tuberkelbazillen versehen und entsprachen ungefähr den in Fig. 7 und 8 gegebenen Abbildungen.

9. 34 jähriger Arbeiter, Potator, 2 Jahre vorher wegen Karies der Handwurzelknochen behandelt. Komplikation mit lymphangitischen Abszessen am linken Fußrücken und Oberschenkel. Tod unter zerebralen Symptomen nach 7 wöchentlichem Aufenthalt im Krankenhaus. Die Sektion ergab: Käsig Infiltration mit Kavernenbildung in beiden Lungenspitzen, Miliartuberkel in beiden Lungen und an der Gehirnbasis. Sowohl in den Lungen- als in den Meningealtuberkeln fanden sich ziemlich zahlreiche Tuberkelbazillen.

10. 5 jähriger Knabe. Ausgedehnte Verkäsung der Bronchialdrüsen. In der linken Lungenspitze ein mehr als haselnußgroßer verkäster Herd mit zentralem Zerfall. Mäßig viele und verhältnismäßig große Miliartuberkel in den Lungen. Ziemlich zahlreiche graue und gelblich-käsige Knötchen in Leber, Milz und Nieren. Die Pia mater der Gehirnbasis graugelb sulzig infiltriert. Bei der mikroskopischen Untersuchung fanden sich zahlreiche Tuberkelbazillen, zum Teil von Riesenzellen eingeschlossen, in den Bronchialdrüsen; ebenfalls massenhafte Anhäufungen der Bazillen in den Tuberkeln der Gehirnhäute. In den Knötchen der Lunge, Leber, Milz und Nieren waren nur verhältnismäßig wenige Bazillen vorhanden.

11. 1 jähriges, stark atrophisches Kind. Angeblich acht Tage vor seiner Aufnahme mit Husten erkrankt. Die bronchitischen Symptome und Dyspnoe, welche sich bei der ersten Untersuchung vorfanden, nahmen zu und das Kind starb 2½ Wochen später. Der rechte obere Lappen der Lunge fand sich käsig infiltriert. Bronchialdrüsen verkäst. Zahlreiche miliare Tuberkeln auf dem Peritoneum, am Zwerchfell und in der Milz. Tuberkulöse Meningitis. In den Meningealtuberkeln zahlreiche Tuberkelbazillen. Nester von Bazillen in den käsigen Teilen der Lunge und in den Bronchialdrüsen. Vereinzelt Bazillen in den Tuberkeln des Peritoneum und Zwerchfells, und zwar ausschließlich in Riesenzellen eingeschlossen. Mäßig viele Bazillen in den Milztuberkeln.

## 2. Lungenphthisis.

29 Fälle wurden untersucht und die Tuberkelbazillen in keinem derselben vermißt. Die Menge der Bazillen unterlag allerdings erheblichen Schwankungen, aber es ließ sich auch hier wie bei der Miliartuberkulose insofern eine Beziehung zwischen der Zahl der Bazillen und dem phthisischen Prozeß erkennen, als die Bazillen am reichlichsten in frischen käsigen Infiltrationen und im Innern von Kavernen gefunden wurden, deren Wandungen in rapider Schmelzung begriffen waren. Weniger zahlreich wurden die Bazillen in mit derben schwierigen Wänden versehenen Kavernen angetroffen. Am spärlichsten fanden sie sich im narbigen, schrumpfenden, stark pigmentierten Lungengewebe. Je mehr ihre Zahl abnimmt, um so mehr beschränkt sich ihr Vorkommen auf das Innere von Riesenzellen. Man darf sich indessen nicht vorstellen, daß jeder einzelne Fall sich in bezug auf das Vorkommen der Bazillen gleichmäßig verhält, und daß die eine phthisische Lunge durchweg große Mengen von Bazillen, eine andere dagegen überall nur vereinzelt Bazillen aufweist. Mitunter kann es allerdings so sein, aber meistens wird man finden, daß in derselben Lunge ausgedehnte Partien ganz frei von Bazillen sind, aber an einzelnen Stellen sich dichte Nester derselben finden. So können namentlich Kavernen von einiger Ausdehnung fast oder ganz frei von Bazillen erscheinen, bis man bei weiter fortgesetzter Untersuchung plötzlich in einer versteckten seitlichen Ausbuchtung oder dicht neben

der Kavernenwand gelagert, aber noch nicht mit ihr verschmolzen, einem oder mehreren Nestern von Tuberkelbazillen begegnet, welche so dicht gelagert sind, daß sie schon bei schwacher Vergrößerung als dunkelblaue Flecke erscheinen. Für die Untersuchung phthisischer Lungen folgt hieraus, daß man sich nicht darauf beschränken darf, von irgend-einer Stelle, z. B. von dem Stück einer Kavernenwand, eine größere Anzahl Schnitte zu durchmustern, sondern es ist zweckmäßig, von möglichst vielen verschiedenen Stellen und zwar von einer jeden derselben eine nicht zu geringe Anzahl von Präparaten zu untersuchen. Erst dann wird man ein richtiges Bild von dem Verhalten der Tuberkelbazillen in dem betreffenden Falle erhalten.

Eine Vorstellung von der Verteilung der Bazillen, wenn sie in großer Menge in phthisischen Lungen auftreten, können die Figuren 12, 13, 17, 18, 19 geben. Fig. 12 zeigt bei 100 facher Vergrößerung, bei welcher einzelne Bazillen nicht mehr, dichtere Bazillenmassen dagegen als blaue Stellen zu sehen sind, eine kleine geschlossene Kaverne, welche gewissermaßen dem Typus einer solchen entspricht. Der Inhalt besteht aus einem Gemisch von Zeldetritus und Tuberkelbazillen und befindet sich in einem erweichten, halbflüssigen Zustande, so daß derselbe, wenn eine Kommunikation mit den offenen Luftwegen sich bildete, sehr bald entleert werden könnte. An der rechten Seite hat die Kavernenwand eine kompakte Beschaffenheit und scheint dem Angriff der Bazillen zu widerstehen; links dagegen bilden die Bazillen eine üppige Vegetation, sie legen sich in dichten Massen der Kavernenwand an, dringen in diese und in das benachbarte Lungengewebe ein und bringen es zu rascher Schmelzung. Dieselben Verhältnisse wiederholen sich bei großen Kavernen, natürlich in größerem Maßstabe. So stellt Fig. 13 die Stelle einer großen Kaverne dar, an welcher das von Bazillenmassen durchsetzte Alveolar-gewebe sich auflöst und zerfasert; während in Fig. 18 fest zusammengeschlossene Bazillen-vegetationen der noch dem Eindringen der Bazillen teilweise Widerstand bietenden Kavernenwand aufgelagert sind. Über die Art und Weise, in welcher die Bazillen unter Umständen in die äußersten Verzweigungen der Luftwege und in die Alveolen vordringen, gibt die Fig. 17 Auskunft. Der Schnitt hatte in diesem Präparat eine Anzahl Alveolen in der Längsrichtung getroffen und es zeigen sich nur noch die äußersten Spitzen der Alveolen mit Bazillenmassen gefüllt, während der übrige Teil derselben und die zuführenden Luftwege mit kernlosen, nekrotischen Massen ausgefüllt sind und den Weg bezeichnen, welchen die Bazillenvegetation genommen hatte.

Nach den bei meinen Untersuchungen gemachten Erfahrungen möchte ich mir die Beziehungen der Bazillen zu den phthisischen Prozessen in folgender Weise vorstellen. Es gelangen ursprünglich nur einzelne oder wenige Bazillen in die Lunge, welche wegen ihres langsamen Wachstums sehr bald von einer Zellinfiltration eingeschlossen und dadurch von einem schnelleren Vordringen in die Umgebung der Infektionsstelle abgehalten werden. Die Bazillen gehen indessen in der Zellinfiltration nicht zugrunde, sondern bringen ebenso wie im Miliartuberkel das Zentrum der Zellenmasse zur Nekrose und Verkäsung. Der erste Anfang einer Phthisis würde, wenn es jemals gelänge, denselben zu Gesicht zu\*) bekommen, vollkommen einem Miliartuberkel gleichen. Allmählich nimmt das Knötchen immer größere Dimensionen an und wird dem Miliartuberkel immer un-ähnlicher. Ein Analogon dieses Stadiums würde indessen in den nicht selten vorkommen-den Fällen von großen Solitärtuberkeln zu finden sein, welche nicht immer vereinzelt, sondern auch in einer gewissen Anzahl in verschiedenen Organen verstreut auftreten können. Auch diese möchte ich als aus einzelnen Miliartuberkeln hervorgegangen auf-fassen, deren Zahl so gering ist, daß sie nicht den baldigen Tod ihres Trägers herbeiführen, wie es bei der allgemeinen Miliartuberkulose der Fall ist, die vielmehr Zeit zu weiterem

\*) Fehlt im Original.

Wachstum gewinnen und schließlich zu käsigen Herden von beträchtlicher Größe heranwachsen können. Es ist anzunehmen, daß der phthisische Prozeß dieselbe Entwicklung nimmt, daß nämlich von einem miliaren Knötchen ausgehend ein immer weiter um sich greifender Käseherd heranwächst. In der Lunge gestalten sich die Verhältnisse aber noch ganz eigentümlich, weil der größer werdende Käseherd nicht geschlossen bleibt, sondern über kurz oder lang sich einen Weg in die Bronchien bahnt, sich entleert und so in eine Kaverne sich verwandelt. Die weitere Zunahme der Kaverne geht dann in einer sehr unregelmäßigen Weise vor sich, je nachdem der Vegetationsprozeß der Tuberkelbazillen an einzelnen Stellen kürzere oder längere Zeit Halt macht oder fortschreitet und dementsprechend sich stellenweise Ausbuchtungen oder Schrumpfungen bilden. Im großen und ganzen genommen behält aber die Kaverne, auch wenn sie noch so groß und unregelmäßig gestaltet ist, die wesentlichen Eigenschaften der tuberkulös-käsigen Herde bei: nekrotische Massen im Innern, an welche sich nach außen Nester von epithelioiden Zellen mit eingelagerten Riesenzellen anschließen, und in den Riesenzellen vielfach Tuberkelbazillen. Nur insofern findet eine Abweichung statt, daß die Tuberkelbazillen bei der Kaverne auch im Innern der nekrotischen Massen verhältnismäßig reichlich vorkommen, was bei den käsigen Herden, welche dauernd geschlossen bleiben, gewöhnlich nicht der Fall ist. Vermutlich hat dies darin seinen Grund, daß eine beständige Entleerung der abgestorbenen und von den Bazillen als Nährboden gewissermaßen erschöpften Massen stattfindet und die Absonderung der Kavernenwände den Bazillen beständig ein frisches Nährmaterial zuführt.

In dieser Weise würde die gewöhnliche chronische Form der Phthisis verlaufen, bei welcher die Vegetation der Bazillen eine sehr verlangsamte und das Vorkommen der Bazillen ein sehr spärliches ist und im wesentlichen auf die Riesenzellen in der nächsten Umgebung der Kavernen und auf den Kaverneninhalt beschränkt bleibt. Sehr beachtenswert ist noch der Umstand, daß selbst in verhältnismäßig kleinen tuberkulösen Herden das Wachstum und die Verteilung der Bazillen nicht gleichmäßig, sondern mehr oder weniger diskontinuierlich sind. In großen Herden und ganz besonders in größeren Kavernen tritt dieses Verhalten, auf welches schon früher hingedeutet wurde, immer auffallender hervor. Es können ausgedehnte Strecken der Kaverne ganz frei von Bazillen und mitunter die Bazillen überhaupt nur auf einzelne Stellen von sehr geringer Ausdehnung beschränkt sein. Es läßt dies darauf schließen, daß die Lebensbedingungen für die Bazillen in einem tuberkulösen Herd nicht überall gleich günstig sind und wahrscheinlich auch der Zeit nach Schwankungen unterliegen können. Die Bazillen müssen dann an den Stellen, welche ihnen keinen geeigneten Nährboden mehr abgeben, verschwinden. In diesem Falle kann das eine Mal nur ein vorübergehendes Freiwerden von den Parasiten stattfinden, wenn nämlich die Bazillen von der Nachbarschaft aus später wieder vordringen oder wenn sie Sporen hinterließen, welche unter günstigeren Verhältnissen wieder zur Entwicklung kommen. Das andere Mal wird aber auch eine dauernde Befreiung der erkrankten Stelle von den Bazillen stattfinden können, wenn die eben genannten Bedingungen für das Wiederaufleben der Bazillenvegetation nicht eintreten. Es wird dann Schrumpfung, Vernarbung und Heilung an einer solchen Stelle folgen. Es läßt sich nun aber auch denken, daß, so gut wie diese Vorgänge partiell in der Peripherie des tuberkulösen Herdes vorkommen, dasselbe im ganzen Umfange des Herdes sich ereignen und damit eine vollständige Heilung zustande kommen kann. Analoge Verhältnisse finden sich auch bei anderen durch Bakterien bedingten Krankheiten, welche ebenfalls von der ursprünglichen Infektionsstelle sich zentrifugal ausbreiten, dabei aber in ihrem Fortschreiten bedeutende Unregelmäßigkeiten zeigen können und bald an einem Punkte stehen bleiben, bald an anderen rapide weiterwuchern, wie es beispielsweise beim Erysipel der Fall ist.

Die Entwicklung eines einzelnen unter dem Bilde der chronischen Phthisis verlaufenden tuberkulösen Herdes in der Lunge kann nun aber in mehrfacher Beziehung kompliziert werden, wenn die Tuberkelbazillen in irgendeiner Weise aus dem Bereich des ursprünglichen Herdes nach anderen Orten hin gelangen und dort zur Entwicklung sekundärer Herde Veranlassung geben. Dieser Vorgang kann sich auf verschiedenen Wegen vollziehen. Einmal können die Bazillen in größere Blutgefäße der Lungen gelangen, über den ganzen Körper durch den Blutstrom in mehr oder weniger großer Zahl ausgesät werden und Miliartuberkulose bewirken. Dann vermögen die Bazillen allem Anschein nach sich auch auf dem Wege der Lymphbahnen zu verbreiten, bis in die Bronchialdrüsen vorzudringen und sekundäre tuberkulöse Veränderungen zu veranlassen. Am weitest häufigsten finden aber die aus den Kavernen in die Luftwege beförderten Bazillen Gelegenheit, sich an anderen Orten festzusetzen. Vielfach nisten sie sich im weiteren Verlauf der Luftwege und zwar vorzugsweise im Kehlkopf ein. Oft fassen sie, wenn das Sputum verschluckt wird, auch im Darmkanal Fuß.

Am meisten muß aber der gewöhnliche Verlauf der Phthisis dann beeinflußt werden, wenn bazillenhaltiger Kaverneneiter auf dem Wege ist, durch die Bronchien nach außen befördert zu werden, aber durch irgendeine unglückliche Störung der Respirationsbewegungen wieder aspiriert und in andere bis dahin noch gesunde Teile der Lunge gebracht wird. Wenn nur eine geringe und an Bazillen arme Masse aspiriert wird, dann kann dieselbe auch nur die Entstehung einer verhältnismäßig geringen Anzahl neuer Infektionsherde herbeiführen. Dieselben werden, je nach dem Orte, wohin die bazillenhaltigen Massen gelangen, bald in unmittelbarer Nähe des Mutterherdes, bald weit davon entfernt, selbst in der anderen bis dahin gesunden Lunge von geringen Anfängen ebenso langsam wie der erste Tuberkelherd allmählich heranwachsen und sich ebenfalls schließlich zu Kavernen entwickeln. Sobald aber, was gar nicht selten der Fall zu sein scheint, erheblichere Mengen von bazillenreichem Kaverneninhalt aspiriert werden und ausgedehnte Partien der Lunge plötzlich mit dem Infektionsstoff gewissermaßen überschwemmt werden, dann kommt es gar nicht erst zur Bildung einzelner Tuberkelknötchen, sondern es entstehen tuberkulöse Infiltrationen, welche durch die lobuläre und selbst lobäre Anordnung sofort erkennen lassen, daß sie ihren Ausgang von den Respirationswegen her genommen haben. Das Eindringen der Tuberkelbazillen in Masse hat auch zur Folge, daß es nicht, wie es beim Auftreten einzelner Bazillen der Fall ist, zu abschließenden Zellanhäufungen und zur Bildung von Riesenzellen kommt, sondern es tritt in weitem Umfange und verhältnismäßig schnell die Nekrose der zelligen Bestandteile des befallenen Gewebes ein. Infolgedessen bilden sich ausgedehnte Verkäsungen, an manchen Stellen auch rapide Schmelzung des Gewebes mit Entwicklung von Kavernen, welche einen anderen Charakter als die früher geschilderten tragen.

Während jene Kavernen derbe feste Wände besitzen, in denen sich Riesenzellen und spärliche Tuberkelbazillen finden, sind die Wände der im zusammenbrechenden, in weiter Ausdehnung verkästen Lungengewebe entstandenen Kavernen von dichten Bazillenvegetationen durchsetzt; sie bestehen nicht aus verdichtetem schwierigen Gewebe, welches nur langsam unter dem Einfluß der Bazillen schmilzt, sondern die Wand läßt noch deutlich die Struktur der Alveolen erkennen, welche von der käsigen bazillenreichen Substanz angefüllt, aber im Begriff sind, aus ihrem Zusammenhang gelöst zu werden und zu zerfallen. Diese Zustände werden gewöhnlich als käsige Pneumonie, akute Phthisis usw. bezeichnet und Fälle dieser Art haben das Material zu den Präparaten geliefert, nach denen die Zeichnungen der Fig. 12, 13, 17, 18, 19 angefertigt sind. Namentlich sind die Fig. 13 und 17 geeignet, zur Illustration des geschilderten Vorganges zu dienen.



Die allerverschiedensten Kombinationen dieser beiden soeben geschilderten Prozesse, des aus einem einzigen Infektionsherd hervorgehenden, langsam um sich greifenden tuberkulösen Herdes und der aus einer Überschwemmung mit Infektionsmaterial entstehenden käsigen Infiltration, geben das gestaltenreiche Bild der mit dem allgemeinen Namen Phthisis belegten tuberkulösen Zerstörungen der Lunge.

Es verdient noch erwähnt zu werden, daß die zu käsigen Infiltrationen Veranlassung gebenden aspirierten Massen nicht immer aus einem tuberkulösen Herd der Lunge selbst stammen müssen. Es stehen mir einige Beobachtungen an Tieren zur Verfügung, welche beweisen, daß eine käsige Ulzeration der Tonsillen oder ein tuberkulöses Geschwür am Kiefferrande, welches infolge einer Bißwunde bei einem Kaninchen sich entwickelt hatte, in einem Falle auch eine mit den Luftwegen kommunizierende verkäste Bronchialdrüse die bazillenhaltigen Massen liefern können, welche in die Lunge aspiriert werden. Es sind deswegen auch beim Menschen tuberkulöse Prozesse im Kehlkopf, Rachen und in der Mundhöhle, sowie verkäste Bronchialdrüsen, sobald letztere in die Bronchien ihren Inhalt entleeren, als Ausgangspunkte von käsigen Infiltrationen der Lunge wohl im Auge zu behalten.

Eine besondere Berücksichtigung verdient noch das Verhalten des Sekretes tuberkulöser Lungen, das phthisische Sputum. Da die Tuberkelbazillen bei keinen anderen Krankheitszuständen als bei den tuberkulösen vorkommen, so ist dem Nachweis derselben eine sehr wichtige diagnostische Bedeutung beizumessen. Die ersten Untersuchungen, welche ich mit phthisischem Sputum anstellte, führten zu dem Ergebnis, daß ungefähr in der Hälfte der untersuchten Fälle sehr reichliche Mengen von Bazillen im Sputum sich zeigten, in anderen Fällen waren nur wenige Bazillen zu finden und in manchen schienen sie zu fehlen. Als ich aber das Ehrlich'sche Färbungsverfahren anwandte und mir eine größere Übung erworben hatte, ist mir unter einer nicht geringen Zahl von Phthisen kein Fall mehr vorgekommen, in welchem die Bazillen gefehlt hätten. Damit soll nicht etwa gesagt sein, daß nicht doch in vereinzelt Fällen auch die Bazillen bei wiederholtem Untersuchen des Sputums vermißt werden, im allgemeinen aber kann es auf Grund der überaus zahlreichen, inzwischen auch von anderen Forschern veröffentlichten Untersuchungsergebnisse als eine feststehende Tatsache angesehen werden, daß die Bazillen mit wenigen Ausnahmen konstant im phthisischen Sputum vorkommen, im Sputum anderer Lungenkranken dagegen fehlen und somit ein untrügliches diagnostisches Kennzeichen für das Vorhandensein tuberkulöser Lungenaffektionen abgeben.

Oft treten die Bazillen im Sputum in ganz bedeutender Menge auf. Anscheinend sind dies immer Fälle, in denen es sich um schnelle Schmelzung käsig infiltrierter Lungenpartien handelt und in denen Kavernenwände, wie sie in den Fig. 13 und 18 abgebildet sind, ihr Sekret dem Sputum beigemischt haben. Die schon von jeher als besonders charakteristische Bestandteile des phthisischen Sputums bekannten käsigen Bröckchen bestehen fast ganz aus Bazillenmassen. Auf dem Deckglas ausgebreitet gibt ein solches käsiges Bröckchen Bilder, wie sie die Fig. 15 zeigt. Man kann sich die käsigen Bröckchen als in der Weise entstanden denken, daß kompakte Bazillenmassen, wie sie mitunter an der Innenwand der Kavernen gefunden werden (Fig. 18), sich im ganzen ablösen und von dem Kavernensekret fortgeschwemmt werden. Einer mittleren Bazillennmenge entspricht das in Fig. 14 abgebildete Präparat, welches auch die Lagerung und Gruppierung der Tuberkelbazillen, wie sie sich in Deckglaspräparaten gewöhnlich zeigt, sehr charakteristisch wiedergibt. Vielfach begegnet man indessen auch solchen Fällen, in denen das Sputum sehr arm an Bazillen ist und eine Reihe von Präparaten abgesucht, ja mitunter die Untersuchung mehrere Tage hintereinander wiederholt werden muß, ehe es gelingt, einige Bazillen zu entdecken. Die von Gaffky bei einer Anzahl von Phthisikern durch eine längere Zeit fortgeführten Sputumuntersuchungen, welche sich

in diesem Bande der Mitteilungen veröffentlicht finden<sup>1)</sup>, geben am besten eine Vorstellung von der Frequenz der Bazillen im phthisischen Sputum.

Sehr oft sind die im Sputum vorkommenden Bazillen sporenhaltig, und zwar scheint dies besonders dann der Fall zu sein, wenn die Bazillen sich unbehindert und reichlich, z. B. bei den käsigen Infiltrationen, entwickeln konnten. Gerade diese Verhältnisse sind für die Ätiologie der Tuberkulose von der größten Wichtigkeit und es wird auf dieselben später noch zurückzukommen sein.

Da das Sputum immer mehr oder weniger mit Speichel vermenget ist, so enthält dasselbe neben den Tuberkelbazillen auch regelmäßig andere Bakterienarten, und zwar um so reichlicher und in um so mannigfaltigeren Arten, je mehr Speichel und Mundhöhlenschleim demselben beigemischt ist. Die Fig. 16 ist nach einem Präparat gezeichnet, welches neben den Tuberkelbazillen viele der Mundhöhle entstammende Bakterien enthielt und die hauptsächlichsten Formen der letzteren wiedergibt.

Wenn Sputum längere Zeit in einem Gefäß aufbewahrt wird, dann bleiben die Tuberkelbazillen unverändert, sowohl in bezug auf ihre Anzahl, als ihr Verhalten den Farbstoffen gegenüber. Die anderen Bakterien dagegen vermehren sich sehr bald, es stellen sich auch noch andere Bakterien, aus der Luft oder zufälligen Verunreinigungen herrührend, ein, und es entwickelt sich sehr bald eine regelrechte Fäulnis. Bei der mikroskopischen Untersuchung finden sich dann zahllose, sehr vielen verschiedenen Arten angehörige Bakterien, aber es ist mir bis jetzt niemals begegnet, daß unter den im frischen Sputum vorkommenden Bakterien aus der Mundhöhle oder unter den im faulenden Sputum auftretenden Bakterien sich solche befunden hätten, welche sich tinktoriell wie die Tuberkelbazillen verhielten. Letztere behalten stets, wenn die Färbung vorschriftsmäßig ausgeführt wird, ihre intensiv blaue Farbe, während alle übrigen Bakterien braungefärbt erscheinen.

Zu erwähnen ist noch, daß mitunter Bakterien auch in die Kavernen eindringen und sich in deren Sekret vermehren können, so daß man in diesen Fällen schon im Kaverneninhalte neben den Tuberkelbazillen andere Bakterien findet. Es handelte sich indes in den wenigen Fällen, auf welche sich meine derartigen Beobachtungen erstrecken, immer nur um bestimmte Bakterienarten, so daß nicht etwa, wie in dem der Luft ausgesetzten Sputum, eine Art von Fäulnis des Kaverneninhalts vorlag, sondern angenommen werden muß, daß von den verschiedenen Bakterienarten, welche der Zufall in die Kavernen hineinführt, nur ganz bestimmte daselbst zu gedeihen vermögen. Dieselben führen dann entweder ein unschädliches Schmarotzerleben in dem Kaverneninhalte, wie z. B. die Bakterien des grünen Eiters, welche ich wiederholt in großen, alten Kavernen gefunden habe, oder sie beteiligen sich anscheinend an dem Zerstörungswerk der Tuberkelbazillen, wie es mir mit einer besonderen Art von Mikrokokken der Fall zu sein schien. Letztere zeichnen sich durch eine eigentümliche Anordnung aus, sie bilden fast regelmäßig Gruppen von 4 Exemplaren und haben deswegen beim ersten Anblick eine gewisse Ähnlichkeit mit Sarzine, unterscheiden sich von dieser jedoch im übrigen sehr wesentlich. G a f f k y hat die Eigenschaften derselben weiter verfolgt<sup>2)</sup> und gefunden, daß sie für manche Tierpezies pathogen sind. Auch in dem Falle, in welchem sie zuerst entdeckt wurden, schienen sie zu dem schnellen Zerfall des Lungengewebes beigetragen zu haben. Es ist sehr wünschenswert, daß auf diese Kombinationen der Phthisis in Zukunft geachtet werde, weil dieselben zum Auffinden solcher Bakterienarten führen müssen, welche an und für sich gar keine oder nur bedingte pathogene Eigenschaften für den menschlichen Organismus

<sup>1)</sup> G a f f k y, Ein Beitrag zum Verhalten der Tuberkelbazillen im Sputum. Mitteil. des Kaiserl. Gesundheitsamtes, 1884, Bd. II, p. 126. D. Herausgeber.

<sup>2)</sup> Langenbecks Archiv, Bd. XXVIII, Heft 3.


besitzen, aber unter besonderen für sie günstigen Bedingungen, wie z. B. in einem ulzerösen Herd der Lunge, sich einnisten und für den weiteren Verlauf des Prozesses von entscheidendem Einfluß sein können. Von welcher Bedeutung derartige, sekundär zur Wirkung kommende Bakterien sein können, ist bereits bei Besprechung der Miliartuberkulose und der dabei vorkommenden Mischinfektion im Fall 4 erwähnt.

Im Anschluß an die Lungenphthisis mögen hier noch einige Bemerkungen über die Darmphthisis Platz finden. Unter den 29 Fällen von Phthisis, welche ich zu untersuchen Gelegenheit hatte, erhielt ich außer Teilen der phthisischen Lunge auch in acht Fällen Stücke vom Dünndarm mit tuberkulösen Ulzerationen und ebenso oft käsige Mesenterialdrüsen. Mehrfach waren die Dünndarmgeschwüre von frischen Tuberkeleruptionen, welche den Lymphbahnen folgten, umgeben. Einem solchen Falle entstammt das Präparat, welches in Fig. 20 bei 3 facher Vergrößerung abgebildet ist. Diese Abbildung zeigt die seröse Oberfläche des Darms und die wurzelähnlich vom primären tuberkulösen Herd ausgehenden Stränge, welche von dicht aneinandergereihten und zu kleinen Gruppen vereinigten Tuberkelknötchen gebildet werden. In Fig. 21 ist ein Schnitt durch eine solche Tuberkelgruppe bei 70 facher Vergrößerung abgebildet. Die Tuberkel sind so reich an Tuberkelbazillen, daß schon bei der schwachen Vergrößerung blaue Stellen erscheinen. Eine dieser letzteren ist dann in Fig. 22 bei 700 facher Vergrößerung wiedergegeben, um zu zeigen, daß die blaue Färbung in der Tat durch Anhäufungen von Tuberkelbazillen veranlaßt ist.

In den übrigen Fällen von Darmtuberkulose war das Verhalten der Bazillen das nämliche wie in dem für die Abbildungen benutzten. Die Bazillen waren stets in großer Menge vorhanden und fanden sich in den am meisten zentrifugal gelegenen, also in den jüngsten Knötchen am zahlreichsten.

Auch in den zu diesen Fällen gehörigen Mesenterialdrüsen waren die Tuberkelbazillen immer in dichten Schwärmen vorhanden, welche sich hauptsächlich an der Peripherie der verkästen Stellen ausbreiteten.

Das Wachstum der Bazillen scheint demnach, soweit sich wenigstens aus dem mir zu Gebote stehenden Untersuchungsmaterial schließen läßt, im Darm günstigere Bedingungen zu finden, als dies in der Lunge gewöhnlich der Fall ist. Es darf deswegen auch nicht überraschen, wenn in den Ausleerungen der mit tuberkulösen Darmgeschwüren versehenen Phthisiker die Tuberkelbazillen, und zwar in verhältnismäßig reichlicher Menge, vorkommen, wie L i c h t h e i m zuerst gefunden hat. Unter den zahllosen und zum größten Teil stäbchenförmigen Bakterien des Darminhaltes würde allerdings der mikroskopische Nachweis der Tuberkelbazillen so gut wie unmöglich gewesen sein, wenn nicht die spezifischen tinktoriellen Eigenschaften der letzteren zu Hilfe kämen, welche sich gerade in diesem Falle als besonders nützlich erweisen. In Fig. 23 ist ein Deckglaspräparat einer tuberkelbazillenhaltigen Darmausleerung von einem Phthisiker abgebildet, in dessen Darm nach dem einige Wochen später erfolgten Tode tuberkulöse Geschwüre nachgewiesen wurden. Da von mehreren Seiten die Sicherheit des Nachweises von Tuberkelbazillen in Darmausleerungen bezweifelt ist, so veranlaßte ich Herrn Dr. G a f f k y, hierüber eine Reihe von Untersuchungen anzustellen. Dieselben ergaben, daß weder in den Ausleerungen Gesunder, noch in den Ausleerungen von Kranken, welche an nicht tuberkulösen Krankheiten litten, irgendwelche Bakterien gefunden wurden, welche dieselbe Farbenreaktion wie die Tuberkelbazillen gaben. Auch nicht bei allen Phthisikern, welche daraufhin untersucht wurden und welche im Sputum Tuberkelbazillen hatten, konnten solche in den Darmausleerungen nachgewiesen werden; regelmäßig aber bei Phthisikern, welche deutliche Symptome ulzeröser Erkrankung des Darms hatten. Eine von G a f f k y bei diesen Untersuchungen gemachte Beobachtung verdient noch besondere

Erwähnung. Es kommen nämlich im Darminhalt nicht selten große sporenhaltige Bazillen vor, deren Körper, ebenso wie der aller übrigen Bakterien, die braune Farbe annimmt, während die Spore mehr oder weniger intensiv blaugefärbt bleibt. Die Sporen scheinen um so dunkler blaugefärbt zu werden, je jünger sie sind. Wenn der Körper des Bazillus zugrunde geht und die Spore allein zurückbleibt, dann kann dieselbe, da sie an Größe ungefähr einem großen Mikrokokkus gleicht, mit einem solchen beim ersten Anblick leicht verwechselt werden; namentlich wenn mehrere Sporen nahe beisammenliegen, können sie einem Häufchen von großen Mikrokokken sehr ähnlich sein. Vermutlich sind deswegen die von *Lichtheim* als blaugefärbte Mikrokokken bezeichneten Gebilde mit diesen Sporen, von denen in Fig. 23 bei a eine kleine Gruppe abgebildet ist, identisch. Es scheinen aber auch noch andere im Darm vorkommende Bazillen Sporen zu bilden, welche bei dem *Ehrlich*schen Färbungsverfahren die blaue Färbung beibehalten, denn *Gaffky* fand in den Darmausleerungen eines tuberkulösen Affen neben Tuberkelbazillen Bazillen von noch größeren Dimensionen als die vorhin erwähnten. Dieselben hatten nicht eiförmige, sondern sehr langgestreckte, fast stäbchenförmige Sporen. Die Sporen waren endständig und in mehrgliedrigen Bazillen so angeordnet, daß in zwei benachbarten Gliedern die sporenhaltigen Enden einander zugekehrt waren und also in der hier durch Punkte (Sporen) und Striche (Bazillenglied) angedeuteten Weise folgten , eine eigentümliche Anordnung der Sporen, auf welche ich schon bei einer anderen Gelegenheit einmal aufmerksam gemacht habe<sup>1)</sup>. Die Sporen der Milzbrand-, Heu- und Kartoffelbazillen, welche ebenfalls mit dem *Ehrlich*schen Färbungsverfahren geprüft wurden, zeigten die Reaktion nicht, aber es ist sehr wahrscheinlich, daß sich doch noch andere Bazillensporen tinktoriell so verhalten, wie die der beiden beschriebenen Bazillen und daß man mit Hilfe der Anilinreaktion diese Bazillenarten von anderen leicht unterscheiden können. Das Tier, bei welchem die Bazillen mit stäbchenförmigen Sporen gefunden wurden, starb bald nachher und hatte, wie die Sektion ergab, außer zahlreichen Tuberkeln in den Lungen, Milz usw. auch mehrere tuberkulöse und mit massenhaften Tuberkelbazillen versehene Geschwüre im Dünndarm.

Von den zur Untersuchung gekommenen Phthisisfällen will ich nur einige, welche als Ausgangspunkte für Impfungen und für Kulturen der Tuberkelbazillen dienen, hervorheben.

1. Frau von 30 Jahren, deren Mutter ebenfalls an Phthisis gestorben ist. Litt seit einem halben Jahre an Husten mit Auswurf. Starke Abmagerung, hin und wieder geringes Fieber. Tod nach dreimonatlichem Aufenthalt im Krankenhaus. Sektion: Linke Lunge partiell verwachsen; sowohl der obere als der untere Lappen mit einer Anzahl kommunizierender Kavernen durchsetzt. Rechte Lunge ebenfalls verwachsen, enthält eine große buchtige Kaverne im oberen Lappen und mehrere kleinere im Mittellappen. Milz, Nieren, Leber frei von tuberkulösen Veränderungen. Es fanden sich bei der mikroskopischen Untersuchung im Kaverneninhalte nur mäßig viele Bazillen. In der Umgebung der mit derben Wandungen versehenen Kavernen Riesenzellen, welche um kleine kernlose Herde gruppiert und vielfach mit Tuberkelbazillen versehen waren.

2. Mann von 23 Jahren. Die Mutter desselben soll an Phthisis gelitten haben. Ein Jahr zuvor wegen Pleuritis im Krankenhause gewesen. Seit mehreren Monaten wiederholt Hämoptysis. Außerdem Durchfall. Bei der Aufnahme ins Krankenhaus mager, anämisch; Dämpfung und Bronchialatmen über der rechten Lungenspitze, Husten mit eitrigem Auswurf. Tod nach 4 Monaten. In der rechten Lunge große Kavernen mit teils schwierigen, teils käsig infiltrierten Wänden. An den Stimmbändern tuberkulöse Ulzera-

<sup>1)</sup> F. Cohns Beiträge zur Biologie der Pflanzen, Bd. II, Heft 3. Diese Werke p. 27ff. D. Herausgeber.

tionen. Beginnende amyloide Degeneration der Milz. Zahlreiche Geschwüre im Darm, Schwellung und Verkäsung der Mesenterialdrüsen. Auch in diesem Falle waren die Tuberkelbazillen in verhältnismäßig geringer Zahl im Kaverneninhalte und im Lungengewebe, dagegen in großer Menge im Grunde der Darmgeschwüre und in den verkästen Mesenterialdrüsen vorhanden.

3. Arbeiter von 43 Jahren, ziemlich kräftig gebaut, keine Heredität nachzuweisen. Litt seit einem Vierteljahr an Husten, Auswurf und zunehmender Schwäche. In der letzten Zeit hatten sich die Beschwerden, namentlich Dyspnoe sehr verschlimmert. Tod nach 12 tägigem Aufenthalt im Krankenhaus. In beiden Lungenspitzen Kavernen von mäßiger Größe, ausgedehnte käsige Infiltrationen mit stellenweiser Erweichung und Kavernenbildung in den mittleren und unteren Teilen der Lunge. Ulzerationen im Kehlkopf. In den Kavernen sowohl als in dem käsig infiltrierten Lungengewebe finden sich die Bazillen in sehr großer Menge. Die Fig. 12 ist nach einem Präparat aus dieser Lunge gezeichnet.

4. Mann von 32 Jahren, hereditär nicht belastet. Angeblich erst seit 4 Wochen krank. Bei der Aufnahme anämisch, abgemagert. Tod nach sechswöchentlichem Aufenthalt im Krankenhaus. In beiden Lungen zahlreiche Kavernen von verschiedener Größe, deren Umgebung in weiter Ausdehnung käsig infiltriert war. Einige kleinere Kavernen lagen nahe an der Oberfläche und machten sich als leichte Hervorwölbungen kenntlich. Dieselben wurden zur Gewinnung von Reinkulturen benutzt. Auch stammen die Abbildungen Fig. 13, 18, 19 von diesem Falle.

5. Dienstmädchen von 19 Jahren, Mutter an Phthisis gestorben. Seit einem Jahre an Husten leidend. Ist von schwachem Körperbau, abgemagert, kurzatmig und hat profuse Schweißse. Tod nach siebenwöchentlichem Aufenthalt im Krankenhaus. Im linken oberen Lungenlappen eine mäßig große Kaverne. Der übrige Teil des Lappens infiltriert von dicht aneinanderstehenden lobulären käsigen Herden, zum Teil mit zentralem Zerfall. Rechts fast die ganze Lunge mit graugelben käsigen Massen infiltriert und mit vielen erweichten Stellen. In der Trachea flache Ulzerationen. Im Ileum und im Anfang des Kolon zahlreiche Geschwüre mit buchtigen Rändern. Mesenterialdrüsen zum Teil frisch käsig infiltriert. Sowohl im Innern der Kaverne als in den käsig infiltrierten Partien beider Lungen fanden sich außerordentliche Mengen von Bazillen, meistens nesterweise zusammengelagert. Aus der rechten Lunge stammt das Präparat, welches in Fig. 17 wiedergegeben ist und das Eindringen der Bazillen in die Lungenalveolen zeigt. Auch in den Darmgeschwüren und Mesenterialdrüsen waren die Tuberkelbazillen in bedeutender Anzahl vorhanden.

### 3. Tuberkulose verschiedener Organe.

Die unter dieser Rubrik zu erwähnenden, von mir untersuchten Fälle von Tuberkulose betreffen einzelne Organe, welche teils operativ entfernt wurden, teils von Sektionen herrührten, ohne daß mir weitere Notizen über den Krankheitsverlauf oder über den übrigen Sektionsbefund zugegangen sind. Ich kann dieselben deswegen hier nur summarisch aufzählen.

2 Fälle von tuberkulösen Geschwüren der Zunge. Im Grunde der Geschwüre und stellenweise in das Zungengewebe tief vordringend fanden sich dichte Schwärme von Tuberkelbazillen.

Ebenso reichlich waren die Tuberkelbazillen vorhanden in 4 Fällen von Tuberkulose des Nierenbeckens, in einem Fall von Tuberkulose der Harnblase und der Harnröhre, einmal bei Tuberkulose der Nebenniere und in einem Fall von Tuberkulose des Uterus und der Tuben.

Dagegen war die Zahl der Tuberkelbazillen sehr gering in 5 operativ entfernten tuberkulösen Hoden. Sie konnten hier nur vereinzelt in den zahlreich vorhandenen Riesenzellen nachgewiesen werden.

Ganz dasselbe Verhalten zeigte sich auch in 2 Fällen von großen solitären Tuberkelherden des Gehirns. Auch hier beschränkte sich das Vorkommen der Bazillen auf die Riesenzellen.

Der einzige von den hierhergehörigen Fällen, in welchem überhaupt keine Tuberkelbazillen nachzuweisen waren, betraf die Untersuchung von Eiter, welcher aus einem tuberkulösen Nierenabszeß stammte. Die Verimpfung dieses Eiters hatte ein positives Resultat gegeben und es mußten also Infektionskeime in demselben vorhanden sein. Es wird später noch von diesem Falle die Rede sein und die Erklärung für den negativen Ausfall der mikroskopischen Untersuchung gegeben werden.

#### 4. Skrofulöse Drüsen.

Die skrofulösen Drüsen, welche ich untersucht habe, verdanke ich zum größten Teil Herrn Geh.-Rat B a r d e l e b e n, welcher mir dieselben, gleich nachdem sie exstirpiert waren, zur Verfügung stellte. Im ganzen kamen 21 Fälle zur Untersuchung, in denen die Drüsen sich als tuberkulös erwiesen. Ich verstehe darunter das Vorhandensein von epithelioiden Zellen, welche herdweise gruppiert sind und mehr oder weniger zahlreiche Riesenzellen einschließen. Mit wenigen Ausnahmen, in denen eine Nekrose und Verkäsung des erkrankten Drüsengewebes noch nicht eingetreten war, schlossen sich diese Nester von epithelioiden Zellen unmittelbar an die vorhandenen käsigen Herde an und bildeten die nächste Umhüllung derselben. Nur in Drüsen, welche eine derartige tuberkulöse Struktur besaßen, konnten Tuberkelbazillen nachgewiesen werden. In einer Anzahl von Fällen dagegen, in denen die Drüsen vergrößert, zum Teil auch erweicht und von Eiterherden durchsetzt waren, aber epithelioiden Zellen und Riesenzellen sowie die charakteristische Gewebsnekrose fehlten, wurden keine Bazillen gefunden.

Die zur Untersuchung gekommenen tuberkulösen resp. skrofulösen Drüsen gehörten 21 verschiedenen Kranken an. Davon befanden sich 11 im Alter von 10—20 Jahren, 7 im Alter von 20—30 Jahren, je einer von 37, 39 und 3 Jahren. Die Drüsen hatten ihren Sitz gehabt: 15 mal am Halse und in der Submaxillargegend, 3 mal am Nacken, 2 mal in der Achselhöhle und 1 mal in der Kubitalgegend; im letzten Falle, welcher einen 3 jährigen Knaben betraf, bestand zu gleicher Zeit Karies der Handwurzel derselben Seite. Bei 3 Fällen waren Rezidive nach der ersten Operation aufgetreten und hatten die Veranlassung zu einer nochmaligen Drüsenexstirpation gegeben. Von mehreren Fällen war angegeben, daß in der Familie Phthisis erblich sei.

Im allgemeinen verhielten sich die tuberkulösen Drüsen in bezug auf ihren Gehalt an Tuberkelbazillen sehr gleichmäßig. Im Innern der Käseherde habe ich die Bazillen nur in 2 Fällen und auch hier nur ganz vereinzelt gefunden. Auch zwischen den epithelioiden Zellen traten die Bazillen nur ausnahmsweise in einzelnen Exemplaren auf. Dagegen fanden sich regelmäßig unter den Riesenzellen einige, bisweilen auch ziemlich viele, welche einen oder zwei Tuberkelbazillen enthielten. Riesenzellen mit einer größeren Anzahl von Bazillen, wie man sie so oft in Bronchial- und Mesenterialdrüsen antrifft, habe ich in skrofulösen Drüsen niemals finden können.

In den 3 Fällen, in welchen nach einem längeren Zeitraum eine zweite Drüsenexstirpation stattfand, zeigten sich die Drüsen zweimal von derselben Beschaffenheit wie bei der ersten Untersuchung; der dritte dieser Fälle, welcher auch im übrigen bemerkenswert ist, verhielt sich folgendermaßen: 34 jähriger, kräftig gebauter Mann. Seit

einem Jahre waren am Halse und in beiden Achselhöhlen große Drüsentumoren entstanden und hatte sich gleichzeitig hochgradige Anämie entwickelt. In den Lungen keine Tuberkulose nachweisbar. Die exzidierten Tumoren hatten Gestalt und Größe von Kartoffeln, waren von weicher, fast markartiger Beschaffenheit und ohne käsige Veränderungen im Innern. Die mikroskopische Untersuchung ergab, daß in die Geschwulstmasse zahllose kleine Herde von epithelioiden Zellen eingebettet waren, welche in ihrer Mitte eine oder mehrere Riesenzellen enthielten. In ziemlich vielen dieser Riesenzellen fanden sich ein oder höchstens zwei Tuberkelbazillen. Ganz vereinzelt kam es auch vor, daß ein Bazillus im Innern einer epithelioiden Zelle, unmittelbar neben dem Kern derselben, gelagert war. Kaum ein Jahr nach der Entfernung dieser Drüsen hatten sich an den Operationsstellen fast ebenso große Tumoren von neuem entwickelt. Dieselben wurden wieder extirpiert und zeigten dasselbe mikroskopische Verhalten, nur mit dem Unterschied, daß die Zahl der bazillenführenden Riesenzellen gegen früher entschieden zugenommen hatte. In Fig. 25 ist eine Riesenzelle, welche sich in dem Präparat einer Achseldrüse dieses Falles befand, abgebildet. Die in Fig. 24 abgebildete Riesenzelle stammt aus der Submaxillardrüse eines 8jährigen skrofulösen Knaben. Aus derselben Drüse wurden Reinkulturen von Tuberkelbazillen erhalten.

### 5. Tuberkulose der Gelenke und Knochen.

Es wurden von mir untersucht: 13 tuberkulöse Gelenke, und zwar 3 Hüftgelenke, 5 Kniegelenke, 3 Ellenbogengelenke, 1 Fußgelenk, 1 Fingergelenk; ferner 10 tuberkulöse Knochenaffektionen, und zwar 3 mal an Handwurzel-, 5 mal an Fußwurzelknochen, 2 mal Wirbelkaries (von diesen letzteren wurde in einem Falle nur der Eiter untersucht). Zum größten Teil verdanke ich auch dieses Untersuchungsmaterial Herrn Geh.-Rat *Bardelen*.

Das Granulationsgewebe, welches sich in der Umgebung tuberkulöser Knochen und Gelenke bildet, bietet keine wesentlichen Unterschiede in den einzelnen Fällen. Es wiederholt sich ganz konstant dasselbe Bild in der Gewebsstruktur und in der Anordnung der Bazillen und dasselbe gleicht vollkommen demjenigen, wie es von den skrofulösen Drüsen beschrieben ist. Es finden sich ebenfalls mehr oder weniger dicht eingesprengte und oft konfluierende Herde von epithelioiden Zellen, welche Riesenzellen umschließen, und ebenso ist auch hier das Vorkommen der Bazillen fast ausschließlich auf die Riesenzellen beschränkt. In den käsigen, kernlosen Stellen ebenso wie im eitrigen Sekret gelang es nur in einigen Fällen, vereinzelt Bazillen aufzufinden. Also auch in dieser Beziehung verhält sich die Knochen- und Gelenktuberkulose ebenso wie diejenige der skrofulösen Drüsen.

Die Bazillen konnten in sämtlichen Fällen nachgewiesen werden. Nur in dem von Wirbelkaries stammenden Abszeßeiter war es nicht möglich Tuberkelbazillen aufzufinden. Aber die Impfung mit diesem Eiter gab gleichfalls, wie früher vom Eiter aus einem tuberkulösen Nierenabszeß erwähnt wurde, ein positives Resultat.

Fig. 27 zeigt bei 70 facher Vergrößerung einen Schnitt aus der fungösen Gelenkkapsel eines resezierten Hüftgelenks (von einem 18jährigen hereditär belasteten Kranken). Das Präparat enthält sehr gleichmäßig verteilte, runde Herde von epithelioiden Zellen mit zentral gelagerten Riesenzellen. Die obere Riesenzelle dieses Präparates ist in Fig. 27 in 700 facher Vergrößerung abgebildet. Dieselbe enthält 2 Tuberkelbazillen.

### 6. Lupus.

Nach den anatomischen Untersuchungen *Friedlaenders* und nach den positiven Impfergebnissen, welche *Hüter* und *Schüller* erhalten hatten, war zu ver-

muten, daß auch der Lupus zur Gruppe der echten tuberkulösen Erkrankungen gehören müsse. Ich benutzte daher die mir von den Herren Direktor H a h n, Professor K ü s t e r und Professor L e w i n bald nach meiner ersten Publikation über die Ätiologie der Tuberkulose gebotene Gelegenheit, eine Anzahl von Lupusfällen zu untersuchen, um über jene Vermutung Gewißheit zu erlangen.

Es kamen 7 Lupusfälle zur Untersuchung, welche sämtlich mit den ausgesprochensten Symptomen versehen und durch längere Zeit im Krankenhause beobachtet waren, so daß über die Richtigkeit der Diagnose kein Zweifel obwalten kann. Von 4 Fällen erhielt ich exzidierte Hautstücke, von den übrigen 3 Fällen ausgekratzte Lupussubstanz. Zur direkten mikroskopischen Untersuchung eigneten sich nur die exzidierten Hautstücke. Es wurden in sämtlichen 4 Fällen, wenn auch in jedem einzelnen nur in wenigen Exemplaren, die Tuberkelbazillen und zwar nur im Innern von Riesenzellen aufgefunden. Die Tuberkelbazillen sind im Lupusgewebe so vereinzelt, daß in 2 Fällen die Bazillen erst dann gefunden wurden, als das eine Mal 27 und das andere Mal 43 Schnitte durchgesucht waren. Doch traf es sich wiederholt, daß, wenn in einer Reihe von Schnitten sich kein einziger Bazillus zeigte, kurz hintereinander Schnitte mit einem bis drei Bazillen folgten. Mehr als einen Bazillus habe ich nie in einer Riesenzelle bei Lupus gesehen.

In Fig. 30 ist ein Schnitt bei schwacher (30 facher) Vergrößerung aus lupöser Haut mit drei nebeneinanderliegenden Lupusknötchen und in Fig. 29 eine in dem links gelegenen Knötchen befindliche Riesenzelle abgebildet, welche einen Tuberkelbazillus an dem kernfreien Pole enthält.

Es möge schon hier vorläufig bemerkt werden, daß von sämtlichen 7 Fällen Impfungen in die vordere Augenkammer von Kaninchen ausgeführt sind, welche ausnahmslos Iristuberkulose und bei denjenigen Tieren, welche längere Zeit am Leben gelassen wurden, allgemeine Tuberkulose zur Folge hatten. In diesen Impftuberkeln fanden sich zahlreiche Tuberkelbazillen. Von einem Falle (exzidiertes Hautstück aus der Wange eines 10 jährigen Knaben mit Lupus hypertrophicus) gelang es auch Reinkulturen der Bazillen zu gewinnen, welche ebenfalls mehrfach zu erfolgreichen Impfungen an Tieren benutzt sind.

## B. Tuberkulose der Tiere.

Beim Studium der Erscheinungen, unter denen die Tuberkulose bei den verschiedenen Tierarten verläuft, stellt sich die merkwürdige Tatsache heraus, daß die Tuberkulose sich fast bei jeder Tierspezies anders verhält. So auffallend diese Tatsache auch im ersten Augenblick erscheint, so steht sie doch im Einklange mit den über andere Bakterienkrankheiten gemachten Beobachtungen. So verhält sich auch der Milzbrand in ähnlicher Weise verschieden bei verschiedenen Tieren; ein anderes Beispiel bietet die durch sehr kleine Bazillen bedingte Mäusesepsicämie, welche, wenn sie verimpft wird, Mäuse tötet, aber bei Kaninchen nur eine auf die Haut beschränkt bleibende, erysipelasartige Krankheit hervorruft.

Bis jetzt ist noch kein warmblütiges Tier bekannt, welches gegen die Infektion mit Tuberkelvirus ganz unempfindlich ist, und es läßt sich danach wohl erwarten, daß sich recht viele Varietäten in dem anatomischen Bilde der Tuberkulose bei den verschiedenen Tierspezies ergeben werden.

So verschieden sich nun aber auch die Symptome der Tuberkulose bei einzelnen Spezies gestalten können und so schwer man beispielsweise geneigt sein könnte, eine menschliche Phthisis und eine Impftuberkulose des Meerschweinchens als gleichartige Krankheiten zu erklären, so finden sich doch zwischen diesen Extremen, teils schon in derselben Spezies, noch mehr aber in anderen Spezies, vermittelnde Übergangsformen der



Tuberkulose, welche die scheinbare Kluft verschwinden lassen. Aber die völlige Einheit und Zusammengehörigkeit der tuberkulösen Prozesse verschiedener Tierspezies drängt sich sofort unabweisbar auf, wenn man von der makroskopischen Beschaffenheit der tuberkulösen Organe und von den sekundären Veränderungen in denselben, wie Verkäsung, Verkalkung absieht und sich an die primäre Struktur des Tuberkels hält, welche, wie wir bereits gesehen haben, in typischer Regelmäßigkeit in allen den verschiedenen Prozessen beim Menschen, ebenso aber auch bei den scheinbar so verschiedenen Formen der Tuberkulose bei verschiedenen Tierspezies sich wiederholt. Die am meisten in die Augen fallenden Unterschiede in der Tuberkulose der verschiedenen Tierspezies betreffen nur jene sekundären Veränderungen, welche in dem einen Falle zu ausgedehnter Koagulationsnekrose ohne Verkäsung (Leber und Milz vom Meerschweinchen), in einem anderen zu schneller Erweichung und Bildung dünnflüssigen eitrigen Sekretes (Tuberkel des Affen), ferner zu Umwandlung in breiartige käsige Substanz (Tuberkulose des Menschen), zu gleichzeitiger Verkalkung und Verkäsung (Perlsucht des Rindes), zur Bildung derber Geschwulstmassen mit eingelagerten Kalkkonzrementen (Tuberkulose des Huhns) usw. führt. Die primären Veränderungen sind in allen diesen Fällen histologisch vollkommen gleich. Etwas Ähnliches findet sich auch in bezug auf die Eiterbildung bei verschiedenen Tieren. So hat der infolge einer einfachen Entzündung entstandene Eiter des Kaninchens und des Huhns eine ganz andere Beschaffenheit als der des Menschen und doch wird man deswegen in diesem Falle nicht von verschiedenen Arten der Eiterung sprechen.

Es würde zu weit führen, wenn die besonderen Eigentümlichkeiten der Tuberkulose von jeder einzelnen Tierart eingehend geschildert werden sollten, und ich werde mich daher auf eine kurze Charakteristik der einzelnen Formen beschränken müssen.

### 1. Perlsucht des Rindes.

Die Tuberkulose des Rindes verläuft bekanntlich fast immer mit der Bildung von Knötchen, welche nicht eigentlich verkäsen und zerfallen, sondern verkalken und sich in solchen Mengen zusammenlagern, daß sie schließlich große Tumoren bilden können. Daneben kommen aber auch ausgedehnte derb-käsige Infiltrationen des Lungengewebes vor, sowie mit breiartigen käsigen Massen gefüllte Hohlräume in der Lunge.

Von der letzterwähnten Form kamen 4 Fälle zur Untersuchung. Der käsige Inhalt der Höhlungen war von einer solchen Konsistenz, daß, wenn die Hohlräume angeschnitten wurden, der Inhalt in wurstförmigen Massen ausgepreßt werden konnte. Die Hohlräume selbst schienen aus erweiterten Bronchien hervorgegangen zu sein, in ihren Wänden fanden sich ziemlich zahlreiche Riesenzellen und in einer Anzahl dieser letzteren ein bis mehrere Tuberkelbazillen. Die käsige Masse war, wie die damit angestellten Impfungen ergaben, infektiös, doch konnten keine Bazillen in derselben aufgefunden werden. An den Stellen, wo die bronchiektatischen Kavernen sich der Lungenoberfläche näherten, fanden sich mehrfach auf der Pleura die gewöhnlichen knotenförmigen Tumoren der Perlsucht und ließen den unmittelbaren Zusammenhang mit dieser häufigsten Form der Rindertuberkulose erkennen.

Von dieser letzteren Form wurden 11 Fälle untersucht, in denen die Entwicklung der Perlsuchtknoten sich nicht allein auf die Lungen beschränkte, sondern auch auf Zwerchfell, Peritoneum und Netz sich erstreckte. Mehrfach fanden sich auch die Mesenterialdrüsen tuberkulös verändert und von derben käsigen Herden durchsetzt. Die Tuberkelbazillen fehlten in keinem Falle, doch war auch hier ihre Anzahl außerordentlich schwankend. In einigen Fällen fanden sich, ähnlich wie in skrofulösen Drüsen und bei den vorhin erwähnten käsigen Herden in der Lunge des Rindes, auch in den Perlsuchtknoten

nur verhältnismäßig wenige Bazillen und zwar ausschließlich in Riesenzellen. Ich vermag mich daher der mehrfach ausgesprochenen Meinung, daß Perlsucht-knoten in Gegensatz zu den Tuberkeln des Menschen immer sehr reich an Bazillen seien, keineswegs anzuschließen. Neben solchen Fällen, welche sehr langsam verlaufen und beständig nur sehr wenige Bazillen aufweisen, finden sich solche, in denen die Zahl der Bazillen dauernd oder auch nur vorübergehend eine ganz bedeutende sein kann.

Auch in derselben Lunge können stellenweise sehr wenige und an anderen Stellen wieder Bazillen in großen Massen gefunden werden. So gehören die Präparate, nach denen die Fig. 31—34 gezeichnet sind, einem solchen Falle an. Schnitte, welche aus großen und harten, also älteren Knoten dieser Lunge angefertigt wurden, enthielten öfters nur vereinzelte Bazillen in Riesenzellen. Die jüngeren Knoten dagegen zeigten sich außergewöhnlich reich an Bazillen und ließen die früher erwähnten eigentümlichen Beziehungen zwischen Bazillen und Riesenzellen besonders gut erkennen. Einen Abschnitt aus einem derartigen Knötchen zeigt die Fig. 31 bei schwacher Vergrößerung. Die Riesenzellen sind mit Tuberkelbazillen so angefüllt, daß sie als blaue Flecke und Kreise erscheinen. Daneben finden sich auch zwischen den kleinen Zellen Bazillen in solcher Menge, daß sie dem Präparat stellenweise eine blaue Färbung verleihen. In den Fig. 32 und 33 sind einzelne Riesenzellen, und in Fig. 34 ein nach dem Zerfall der Riesenzelle zurückbleibender Bazillenhaufen, wie solche nach dem Innern des Knötchens zu vorkommen, abgebildet.

Die käsigen Mesenterialdrüsen von perlsüchtigen Rindern, welche ich zur Untersuchung erhielt, waren stets außerordentlich reich an Bazillen.

Weniger zahlreiche Bazillen wurden dagegen in den zottigen und von vielen kleinen harten Knötchen durchsetzten perlsüchtigen Wucherungen vom Perikardium eines Rindes und ebenso in den Knoten, welche bei einem Falle in der Niere saßen, gefunden.

Im ganzen belief sich also die Zahl der untersuchten Fälle von Perlsucht auf 17, und es fehlten die Bazillen in keinem derselben.

## 2. Tuberkulose des Pferdes.

4 Fälle, von denen mir allerdings nicht sämtliche Organe zugänglich waren, wurden untersucht, doch ließ sich leicht erkennen, daß die Tuberkulose des Pferdes eine Mittelstellung zwischen derjenigen des Rindes und des Menschen einnimmt. Stellenweise hatten die tuberkulösen Neubildungen am Peritoneum und Netz die größte Ähnlichkeit mit den Perlsucht-knoten des Rindes, während in denselben Fällen gleichzeitig die Lungen von außerordentlich zahlreichen miliaren Tuberkeln durchsetzt waren, welche ihnen auf der Schnittfläche vollkommen das Aussehen einer menschlichen, mit Miliartuberkeln versehenen Lunge verliehen. In einem Falle ließ sich auch der Weg, auf welchem das Tuberkelvirus in den Blutstrom gelangt war und zur Miliartuberkulose geführt hatte, ermitteln. Es waren nämlich die Retroperitonealdrüsen in einen sehr großen, von festen gelblichen Käseherden durchsetzten Tumor verwandelt, welcher die Vena cava inferior zum Teil einschloß und höckerige Wülste nach dem Innern der Vene zu bildete. Schnitte durch diese Drüsenmasse und besonders durch die in die Vena cava hineinragenden Knoten gaben ähnliche Bilder, wie das in Fig. 31 abgebildete Präparat. Sie enthielten außerordentliche Mengen von Tuberkelbazillen, teils frei, teils die zahlreichen Riesenzellen erfüllend. Mehrere der Knoten waren an ihrer Oberfläche erweicht und hatten offenbar sehr viele Tuberkelbazillen dem Blut der Vena cava beigemischt. Die Miliartuberkulose war hier also in derselben Weise, wie es von Weigert beim Menschen nachgewiesen ist, entstanden.

Auch in den übrigen Fällen von Pferdetuberkulose waren die Tuberkelbazillen in den Knoten vom Netz und Peritoneum, in den kolossal vergrößerten Bronchialdrüsen, in den Tuberkelknoten der Lunge, Milz, Leber und zwar stellenweise in großer Anzahl nachzuweisen.

### 3. Tuberkulose des Schweines.

Dieselbe scheint verhältnismäßig recht häufig vorzukommen. Namentlich finden sich beim Schwein oft käsige Veränderungen in den Halslymphdrüsen, welche höchstwahrscheinlich immer tuberkulöser Natur sind. In 4 Fällen, in denen ich solche Drüsen zur Untersuchung erhielt, fanden sich jedesmal zahlreiche Tuberkelbazillen, zum Teil frei, zum Teil in Riesenzellen.

Außerdem kommt bei Schweinen eine eigentümliche Form von käsiger Pneumonie vor, bei welcher größere Teile der Lungen lobulär von graurötlich bis graugelblich gefärbten Massen infiltriert und fast vollkommen luftleer sind. Auch von dieser Form habe ich 5 Fälle untersucht. Die Alveolen waren stellenweise mit dichten Haufen von Tuberkelbazillen erfüllt. An anderen Stellen waren die Bazillen bereits in das umgebende Gewebe gedrungen, und es hatten sich hier bazillenhaltige Riesenzellen gebildet. In 2 Fällen zeigten sich auch vielfach eine oder selbst mehrere bazillenhaltige Riesenzellen frei in den Alveolarräumen. Es handelte sich offenbar in allen diesen Fällen von käsiger Pneumonie um eine durch Aspiration größerer Bazillenmassen entstandene Tuberkulose. In einem Falle schien die noch ganz frische Infektion der Lunge von den Tonsillen ausgegangen zu sein, welche in tiefe, mit käsigem Grunde versehene Ulzerationen verwandelt waren und ebenfalls Tuberkelbazillen enthielten.

Einmal erhielt ich Muskelstücke vom Schwein, welche von zahlreichen kleinen, zum größten Teil verkalkten Knötchen durchsetzt waren. Auch diese erwiesen sich bei der mikroskopischen Untersuchung als tuberkulös; sie enthielten Riesenzellen, welche Tuberkelbazillen einschlossen.

### 4. Tuberkulose der Ziege und des Schafes.

Vom Schaf hatte ich nur einmal Gelegenheit eine mit Tuberkelknoten versehene Lunge und die zugehörigen, teilweise verkästen und verkalkten Bronchialdrüsen zu untersuchen. Die Lungentuberkel enthielten Riesenzellen mit wenig zahlreichen Tuberkelbazillen. In den Bronchialdrüsen waren die Bazillen dagegen reichlicher vorhanden.

Auch von der Ziege steht mir nur ein Fall zur Verfügung, der allerdings insofern ein besonderes Interesse bietet, als sich sowohl in der rechten als wie in der linken Lunge eine fast faustgroße Kaverne gebildet hatte und den Beweis lieferte, daß unter Umständen auch bei Tieren sich ein der menschlichen Lungenphthisis ganz analoger Zustand entwickeln kann. Die Kavernen waren zum Teil mit käsigem Eiter gefüllt. Ihre Innenwand war sinuös, rauh und zerfasert. In dem einschließenden Gewebe fanden sich zahlreiche Riesenzellen mit Tuberkelbazillen, einzelne Bazillen waren auch im eitrigen Inhalt der Kavernen nachzuweisen. Im übrigen war das Lungengewebe in der Umgebung der Kavernen, und zwar in einem ziemlich weiten Umkreise, von miliaren Tuberkelknötchen durchsetzt, welche ebenfalls mit bazillenhaltigen Riesenzellen versehen waren. Ebenso verhielten sich auch einige größere Knoten in der Milz und Leber, sowie die stark vergrößerten und verkästen Bronchialdrüsen.

### 5. Tuberkulose des Huhnes.

Dieselbe tritt gewöhnlich endemisch auf und vernichtet nicht selten fast sämtliche Hühner eines Hofes. Es finden sich bei den erkrankten Tieren am Darm und in der Leber

mehr oder weniger höckrige, mitunter auch ganz glatte Tumoren, welche erbsen- bis walnußgroß sind. In einem der untersuchten Fälle erreichte ein Knoten in der Leber sogar die Größe eines kleinen Apfels. Diese Tumoren sind von derber Beschaffenheit, sehen auf dem Durchschnitt weißlich und gelblich gefleckt aus und sind an den gelblich gefärbten Stellen teilweise verkalkt. In einem Falle waren auch im Mark der langen Röhrenknochen fast hanfkorngroße Tuberkelknoten vorhanden. Alle diese Knoten, welche vier verschiedenen Tieren angehörten, waren außerordentlich reich an Tuberkelbazillen, namentlich häuften sich letztere in der unmittelbaren Umgebung der verkalkten Partien. In den am Darm sitzenden Knoten ließen sich die Tuberkelbazillen bis in die Darmzotten verfolgen, und es ist hiernach nicht unwahrscheinlich, daß sie vom Darm aus ihren Zugang zu den inneren Organen gefunden hatten, namentlich auch, da nur einmal vereinzelte kleine Knötchen in der Lunge gefunden wurden. Andererseits ist aber auch wieder aus diesem Befund zu schließen, daß die Bazillen ebenso, wie es in der Darmtuberkulose des Menschen der Fall ist, in den Darminhalt und mit diesem nach außen gelangen, um alsdann zu weiterer Infektion Veranlassung zu geben.

### 6. Tuberkulose des Affen.

Beim Affen verhält sich die Tuberkulose von der des Menschen in mehrfacher Beziehung verschieden. Sie bleibt gewöhnlich nicht lange auf ein Organ beschränkt, sondern verbreitet sich frühzeitig über den ganzen Körper. Dann tritt sie aber nicht wie die menschliche Miliartuberkulose in Form von zahlreichen Knötchen auf, welche eine gleichmäßige Größe besitzen, sondern führt zur Bildung einer größeren oder geringeren Anzahl von tuberkulösen Herden, welche sehr verschieden groß sind und besonders in der Leber, Milz und Drüsen anstatt der festen käsigen Substanz der tuberkulösen Herde des Menschen ziemlich dünnflüssigen Eiter enthalten, so daß sie eher den Eindruck von multiplen Abszessen als von Tuberkeln machen. Daneben kommen allerdings auch die typischen Formen des grauen Tuberkels mit gelblichem Zentrum in der Lunge, auf der Pleura und im Netz vor. Aber auch diese sind von sehr verschiedener Größe und man gewinnt den Eindruck, als ob beim Affen die Ausbreitung des Tuberkelvirus nicht auf einmal, wie bei der menschlichen Miliartuberkulose, sondern kontinuierlich und nur in geringen Mengen vor sich geht.

Die Zahl der von mir untersuchten tuberkulösen Affen beträgt acht. Bei allen war die Krankheit spontan entstanden und anscheinend befand sich der erste Infektionsherd immer in der Lunge. Nur in einem Falle war die Tuberkulose von der Nasenhöhle ausgegangen. Es hatte sich ein Geschwür im Nasengang gebildet, das wahrscheinlich durch eine Kratzwunde am Naseneingange veranlaßt war und sehr langsam immer weiter auf das Septum und die Muscheln übergriff. Es schwoollen die submaxillaren Lymphdrüsen an und abszedierten. Dann erst bekam das bis dahin muntere und kräftige Tier Atembeschwerden und magerte ab. Bei der Sektion fanden sich sehr zahlreiche Tuberkel sehr verschiedener Größe in der Lunge, Milz, Leber und Netz.

In sämtlichen Fällen konnten die Tuberkelbazillen nachgewiesen werden und zwar in den Tuberkeln der verschiedensten Organe. Doch war die Zahl der Bazillen nicht sehr reichlich.

### 7. Spontane Tuberkulose der Meerschweinchen und Kaninchen.

Unter vielen Hunderten von Kaninchen und Meerschweinchen, welche für Versuchszwecke angekauft waren, experimentelle Verwendung fanden und schließlich seziiert wurden, fand sich nicht ein einziges Tier, welches tuberkulös war. Erst nachdem die

Infektionsversuche mit tuberkulösen Substanzen begonnen hatten und sich eine größere Anzahl von tuberkulösen Tieren in abgetrennten Käfigen, aber in demselben Raum mit anderen Versuchstieren befanden, kamen einzelne Fälle von spontaner Tuberkulose bei letzteren vor. Jedoch stellten sich deutliche Symptome von Tuberkulose fast niemals eher bei solchen Tieren ein, als bis sie wenigstens drei bis vier Monate in einem Raume mit tuberkulösen Tieren zugebracht hatten. Eine sehr charakteristische Erscheinung war es auch, daß, wenn die Zahl der künstlich infizierten tuberkulösen Tiere abnahm, in entsprechender Weise die Fälle von spontaner Tuberkulose seltener wurden und umgekehrt. Eine längere Zeit hindurch, als nur sehr wenige tuberkulöse Tiere in dem Stalle für Versuchstiere gehalten wurden, hatte die spontane Tuberkulose unter den übrigens recht zahlreichen Meerschweinchen und Kaninchen sogar gänzlich aufgehört.

Die Veränderungen, welche in diesen an spontaner Tuberkulose gestorbenen Tieren gefunden wurden, unterscheiden sich von den infolge von künstlicher Infektion entstandenen in sehr charakteristischer Weise, so daß sich die verschiedene Art und Weise der Infektion mit aller Sicherheit erkennen läßt.

Es wurden nämlich regelmäßig bei den Tieren mit spontaner Tuberkulose ein oder einige wenige große tuberkulöse Herde, die sich in weit vorgeschrittener Verkäsung befanden, in der Lunge und zugleich bedeutend vergrößerte und verkäste Bronchialdrüsen angetroffen. Einige Male fehlten auch größere Herde in den Lungen, nur die Bronchialdrüsen waren ganz außergewöhnlich groß und mit käsigem Inhalt gefüllt. Die tuberkulösen Veränderungen in den übrigen Organen waren dagegen verhältnismäßig wenig fortgeschritten.

Die künstlich infizierten Tiere verhielten sich verschieden, je nachdem sie durch subkutane Impfung oder durch Inhalation von bazillenhaltigen Flüssigkeiten infiziert waren. Gewöhnlich fand die Impfung an einer Seite des Bauches statt und es fanden sich dann stets die der Impfstelle am nächsten gelegenen Lymphdrüsen erheblich geschwollen und verkäst. Die Bronchialdrüsen waren dagegen fast immer so klein, daß sie kaum aufgefunden werden konnten. Auch waren in diesen Fällen die Leber und Milz am weitesten tuberkulös verändert, während die Tuberkel in den Lungen noch verhältnismäßig klein waren. Bei den durch Inhalation infizierten Tieren, welche immer größere Mengen von Bazillen in die Lungen aufgenommen hatten, fanden sich auch dementsprechend nicht ein oder wenige große Herde, sondern eine sehr große Anzahl von kleinen Tuberkeln in den Lungen (cf. Fig. 48). Zieht man diese an künstlich infizierten Tieren gemachten Erfahrungen in Betracht, dann wird man die spontane Tuberkulose, wie sie unter den erwähnten Verhältnissen bei Meerschweinchen und Kaninchen vorkam, als durch Inhalation von einem oder wenigen Infektionskeimen, d. h. Bazillen entstanden sich vorstellen müssen.

Von derartig spontan erkrankten Tieren habe ich 17 Meerschweinchen und 8 Kaninchen untersucht, darunter ein wildes Kaninchen, welches als das einzige von 10 Tieren derselben Art nach ungefähr dreimonatlicher Gefangenschaft hochgradig tuberkulös starb. Dieselben hatten sämtlich in der Umgebung der käsigen Herde der Lungen ziemlich viele, in einigen Fällen sogar außerordentlich zahlreiche Bazillen. In den sekundär entstandenen Tuberkeln war die Zahl der Bazillen gewöhnlich geringer.

Erwähnenswert scheint mir noch zu sein, daß mehrfach in den größeren Käseherden der Lunge der zentrale Zerfall sehr weit fortgeschritten war und infolgedessen sich vollständige Kavernen, wenn auch von geringem Umfange, gebildet hatten. Bis zu einem gewissen Grade führt die spontane Inhalationstuberkulose also auch bei diesen Tieren Verhältnisse herbei, welche der menschlichen Phthisis analog sind. Die Infektion bleibt nur nicht lange genug lokalisiert, sie greift zu früh auf andere Körperregionen über und

führt dadurch den Tod des Tieres herbei, ehe sich bedeutende Kavernen ausbilden können, wie sie in der menschlichen Lunge vorkommen.

Die Tuberkulose der übrigen Organe nimmt bei Kaninchen sowohl als bei Meerschweinchen einen ganz eigentümlichen Verlauf, und zwar bei beiden Tieren einen verschiedenen.

Im Beginn haben die Tuberkelknötchen in Leber und Milz bei beiden Tierarten das gewöhnliche charakteristische Aussehen, welches sie in der Lunge überhaupt beibehalten. Es sind miliare, grau durchscheinende Knötchen, mit gelblichem Zentrum und von ziemlich derber Konsistenz.

Die Milz ist bei Meerschweinchen erheblich vergrößert und von schwarzroter Farbe, von welcher sich die grauen Knötchen sehr deutlich abheben. Sehr bald aber konfluieren die Tuberkel und es entstehen größere weißgraue Inseln. Auch diese nehmen immer mehr zu und geben dann der Milz ein hellgraurot und schwarzrot marmoriertes Aussehen. Schließlich überwiegen die hellen Partien und die Milz kann dann ein ganz fremdartiges Aussehen annehmen, welches nicht im geringsten mehr an die Entstehung dieses Zustandes durch Tuberkulose erinnert, namentlich wenn es in der brüchigen Milzsubstanz zu kleinen Rupturen und Hämorrhagien kommt, welche der Milz ein noch bunteres Kolorit verleihen. Auf jeden Fall ist es ganz eigentümlich, daß die Tuberkulose in der Milz der Meerschweinchen zu so ausgedehnter Koagulationsnekrose, aber niemals zu eigentlicher Verkäsung führt, während doch in den Lymphdrüsen dieser Tiere stets eine ausgesprochene Verkäsung vorhanden ist. Ganz ähnlich verhält sich auch die Leber der Meerschweinchen. Es bilden sich anfangs graue, disseminierte Knötchen; dann entstehen hellere Partien, welche zunehmen, konfluieren und sich ziemlich intensiv gelb färben. Die Leber nimmt an Umfang kolossal zu und sieht zuletzt großfleckig gelb- und braunmarmoriert aus. In den dunkleren Partien der Leber sind gewöhnlich noch frische graue Knötchen zu sehen.

Bei der Sektion eines hochgradig tuberkulösen Meerschweinchens fällt sofort neben der von grauen Knötchen durchsetzten Lunge die hellgrau und schwarzrot marmorierte, ungemein vergrößerte Milz samt der gelb- und braunmarmorierten, ebenfalls bedeutend vergrößerten Leber ins Auge und es gibt dies ein Gesamtbild, welches mit keiner andern bei diesen Tieren vorkommenden Krankheit zu verwechseln ist. Eine Vorstellung von dem Aussehen der tuberkulösen Milz und Leber vom Meerschweinchen können die Fig. 51 und 53 geben. Doch hatten die hier abgebildeten Organe noch nicht den äußersten Grad der Veränderungen erreicht.

Bei der mikroskopischen Untersuchung einer so veränderten Milz oder Leber stellt sich dann heraus, daß in den hellgefärbten Partien keine Kernfärbung mehr eintritt; die Zellen sind abgestorben und es liegt also in der Tat eine Koagulationsnekrose vor. Ein großer Teil des Organs ist tot, aber es tritt kein weiterer Zerfall ein, das Organ behält seine Form und hat nur die Farbe geändert. In diesen abgestorbenen Massen finden sich gewöhnlich nur vereinzelt Bazillen. Nur in einzelnen Fällen habe ich eine eigentümliche Vermehrung und Anordnung der Bazillen im nekrotischen Lebergewebe gesehen, von welcher später zu berichten sein wird. Mehr oder weniger zahlreich treten aber die Bazillen am Rande der nekrotischen Partien auf und sind dann auch vielfach von Riesenzellen eingeschlossen.

In den Nieren von Meerschweinchen habe ich niemals mit bloßem Auge sichtbare Tuberkel beobachtet.

Beim Kaninchen erscheinen Milz und Leber ebenfalls, wenn auch bei weitem nicht in dem Maßstabe wie beim Meerschweinchen, vergrößert. Die Tuberkel bleiben aber bei diesem Tiere in den genannten Organen immer klein und unscheinbar und es kommt niemals zu Veränderungen, wie sie vom Meerschweinchen beschrieben wurden. Dagegen

sind fast regelmäßig die Nieren mit einer Anzahl weißlicher Knoten besetzt, welche bis zu Erbsengröße heranwachsen. In diesen Knoten finden sich gewöhnlich die Tuberkelbazillen in reichlicher Zahl und meistens in Nestern angeordnet. Einige Male habe ich auch Harnkanälchen gefunden, die mit Bazillen angefüllt waren.

### 8. Künstlich erzeugte Tuberkulose bei Tieren.

Die künstlich erzeugte Tuberkulose verhält sich im allgemeinen ganz ebenso wie die spontan entstandene. Sie nimmt ebenfalls die für jede besondere Tierspezies charakteristische Form an und führt beispielsweise bei Hühnern zur Entwicklung derber knolliger Tumoren am Darm und in der Leber, bei Kaninchen zur Bildung kleiner grauer Tuberkel mit gelblichem Zentrum in Lunge, Milz und größerer weißlicher Knoten in den Nieren, bringt bei Meerschweinchen die bedeutende Vergrößerung der Milz und Leber nebst den eigentümlich grau oder gelb marmorierten Verfärbungen dieser Organe hervor.

Selbstredend bedingen aber die verschiedenen Arten der Infektion gewisse Verschiedenheiten im Verlauf der Tuberkulose und in der Gestaltung der pathologischen Veränderungen. Namentlich ist es von größter Bedeutung, ob die Infektion mit sehr wenigen Bazillen oder mit größern Mengen derselben bewirkt wurde. Der hierdurch bedingte Unterschied ist am einfachsten am Kaninchenaug zu studieren. Werden nämlich möglichst wenige Bazillen in die vordere Augenkammer gebracht, dann entstehen zuerst getrennte graue Knötchen, echte Miliartuberkel, welche im Zentrum gelblich werden. Ihre Zahl nimmt allmählich zu, sie konfluieren schließlich und führen erst nach längerer Zeit die allgemeine Verkäsung und Zerstörung des Auges sowie das Auftreten von Tuberkeln in anderen Organen herbei. Wenn dagegen von vornherein eine reichliche Menge von Bazillen in die Augenkammer eingeführt wird, dann kommt es nicht erst zur Bildung einzelner Knötchen, sondern es tritt dieselbe Erscheinung ein, welche früher gelegentlich der Schilderung der Lungenphthisis als diffuse käsige Infiltration nach Aspiration von bazillenreichen Substanzen erwähnt wurde. Auch das Auge wird in diesem Falle diffus käsig infiltriert, geht sehr schnell zugrunde, und auch die Allgemeininfektion, das Auftreten vieler grauer Knötchen in der Milz und Lunge, findet sehr frühzeitig, gewöhnlich schon nach drei Wochen statt.

Fast derselbe Unterschied in der Wirkung von bazillenarmen oder bazillenreichen Infektionsmassen stellt sich heraus, wenn dieselben in die Bauchhöhle von Meerschweinchen eingebracht werden. Das eine Mal disseminierte Tuberkelknoten des Peritoneum und des Netzes mit langsamem Fortschreiten des Prozesses, das andere Mal bedeutende Verdickung, Schrumpfung und Verkäsung des Netzes, neben einer diffusen Infiltration des Peritoneum mit zahllosen kleinsten Tuberkelknötchen.

Noch anders gestalten sich die Verhältnisse, wenn die Bazillen direkt in den Blutstrom gebracht werden, wenn sie in größeren Mengen durch Inhalation in die Lunge gelangen, oder wenn die Infektion nur von einer kleinen Wunde an irgendeiner Körperstelle aus geschieht. In jedem dieser Fälle muß das Anfangsstadium der Veränderungen sich entsprechend dem jedesmaligen Infektionsmodus gestalten. Im weiteren Verlauf aber kommen sie stets auf das typische Bild der Tuberkulose hinaus. Namentlich tragen die sekundär und entfernt von der ursprünglichen Infektionsstelle entstehenden Tuberkelknoten immer ein und denselben Charakter. Sie sind anfangs kleine graue Knötchen, bestehen aus Herden von epithelioiden Zellen, enthalten Riesenzellen und Tuberkelbazillen, ganz genau so wie die spontan entstandenen Tuberkelknoten, von denen sie sich in nichts unterscheiden.

Einer besonderen Beschreibung des Verhaltens der Tuberkelbazillen in der künstlich erzeugten Tuberkulose bedarf es deswegen nicht, und ich kann mich auf die summarische

Aufzählung der untersuchten Fälle beschränken. Dieselben betrafen 273 Meerschweinchen, 105 Kaninchen, 3 Hunde, 13 Katzen, 2 Hamster, 10 Hühner, 12 Tauben, 28 weiße Mäuse (Varietät der Hausmaus), 44 Feldmäuse (*Arvicola arvalis*), 19 Ratten.

Bei diesen Tieren wurden ausnahmslos in den Tuberkeln die Tuberkelbazillen aufgefunden. Wegen der großen Zahl der Tiere war es allerdings nicht möglich, in jedem einzelnen Falle alle mit Tuberkeln versehenen Organe zu untersuchen, und ich habe mich in den meisten Fällen darauf beschränken müssen, einige Tuberkelknötchen der Lunge oder Milz auf Deckgläschen zu zerquetschen und auszubreiten und so die Bazillen nachzuweisen.

---

Wird nunmehr das Resultat der mikroskopischen Untersuchung tuberkulöser Objekte, wie es im Vorhergehenden ausführlich beschrieben, nochmals kurz zusammengefaßt, so ergibt sich folgendes.

In allen denjenigen Krankheitsprozessen, welche durch ihren Verlauf sowie durch die charakteristische mikroskopische Struktur und die infektiösen Eigenschaften ihrer Produkte als echte Tuberkulose angesehen werden müssen, kommen in den tuberkulösen Herden regelmäßig stäbchenförmige Gebilde vor, welche mit Hilfe besonderer Färbungsmethoden nachgewiesen werden können. Dies trifft ebensowohl für die Tuberkulose des Menschen, als für diejenige der verschiedenen Tierarten zu. Auch ist die Zahl der Einzelfälle, welche insgesamt und speziell für die einzelnen Formen der Tuberkulose untersucht wurden, groß genug, um behaupten zu können, daß es sich hier nicht um eine gelegentliche, sondern um eine regelmäßige Erscheinung handelt, und daß also die Tuberkelbazillen zu den typischen Bestandteilen der Tuberkel und der Produkte derselben gehören. Die beiden einzigen Fälle, in denen die Bazillen nicht aufzufinden waren, betreffen die mikroskopische Untersuchung des Eiters von einem tuberkulösen Nierenabszeß und des Eiters aus dem Abszeß einer Wirbelkaries. Daß in diesen Fällen die Bazillen in Wirklichkeit gefehlt hätten, läßt sich jedoch nicht behaupten, weil hier gerade solche Produkte der Tuberkulose untersucht wurden, in denen, wie sich bei den übrigen Untersuchungen herausgestellt hatte, fast regelmäßig die früher etwa vorhanden gewesenen Bazillen wieder verschwunden sind. Unzweifelhaft wären auch in diesen Fällen, wenn die Ursprungsstätten des Eiters hätten untersucht werden können, die Bazillen aufgefunden worden.

Dagegen sind bislang, so vielfach die verschiedensten Krankheitsprozesse des Menschen und der Tiere daraufhin geprüft wurden, noch niemals die der Tuberkulose eigentümlichen Bazillen bei anderen Krankheiten nachgewiesen. Wo dies angeblich geschehen ist, haben sich die betreffenden Angaben als irrtümlich, aus einer unrichtigen Anwendung der Untersuchungsmethoden hervorgegangen erwiesen.

Ein zweites wichtiges Ergebnis ist es, daß das Erscheinen der Tuberkelbazillen den Beginn des tuberkulösen Prozesses bezeichnet. Sie treten schon dann auf, wenn eben die ersten Veränderungen an den zelligen Elementen der Gewebe zu bemerken sind. Erst wenn die Tuberkelbazillen vorhanden sind, entstehen die Anhäufungen epithelioider Zellen und die Bildung von Riesenzellen und noch später aus dem Zerfall dieser zelligen Elemente die bisher für so besonders charakteristisch gehaltenen käsigen Produkte. Ferner steht das Vorhandensein und die Zahl der Tuberkelbazillen mit dem Fortschreiten des tuberkulösen Prozesses im innigsten Zusammenhang. Denn wo die Tuberkulose einen chronischen Charakter trägt, finden sich nur wenige und zerstreute Bazillen, wo sie dagegen in schnellem Fortschreiten begriffen ist, sind auch zahlreiche und dichtgehäufte Bazillen vorhanden, und wo der tuberkulöse Prozeß zum Stillstand gekommen oder abgelaufen ist, da verschwinden auch die Bazillen.



Diese drei Tatsachen, nämlich daß die Tuberkelbazillen regelmäßig und ausschließlich bei der Tuberkulose vorkommen, daß sie örtlich und zeitlich allen der Tuberkulose eigentümlichen pathologischen Veränderungen vorangehen, daß ihre Anzahl, ihr Erscheinen und Verschwinden im direkten Verhältnis zum Verlauf der Tuberkulose steht, diese Tatsachen also lassen schon mit großer Wahrscheinlichkeit schließen, daß die Tuberkelbazillen nicht eine zufällige Begleiterscheinung der Tuberkulose sind, sondern in einem ursächlichen Zusammenhang mit derselben stehen.

An die Entscheidung dieser Frage knüpfen sich aber so weittragende Konsequenzen, daß man nicht dabei stehen bleiben konnte, dieselbe ihrer Lösung nur nahegebracht zu haben, sondern es mußte versucht werden, sie mit untrüglicher Sicherheit zu entscheiden. Außerdem versprach eine weitere Erforschung der Lebensbedingungen und Entwicklungsverhältnisse der Parasiten weitere wichtige Aufschlüsse über die Ätiologie der Tuberkulose und über die Mittel und Wege, um diese für das Menschengeschlecht verderblichste Krankheit abzuwehren.

Die einzige Möglichkeit, dieses Ziel zu erreichen, lag darin, daß der gleiche Weg eingeschlagen wurde, welcher sich für die Erforschung anderer Bakterienkrankheiten bewährt hat. Es mußten nunmehr die Tuberkelbazillen aus den erkrankten Organen isoliert, in Reinkulturen außerhalb des Körpers fortgezüchtet, ihr Verhalten hierbei erforscht und schließlich mit den von allen Beimengungen der Krankheitsprodukte befreiten Bazillen die Tuberkulose künstlich erzeugt werden.

## II. Isolierung und Reinkultur der Tuberkelbazillen.

Es war vorauszusehen, daß die Gewinnung von Reinkulturen der Tuberkelbazillen mit Schwierigkeiten verknüpft sein würde, und es wurde deswegen von vornherein die Methode der Kultur auf festem durchsichtigen Nährboden in Anwendung gezogen, weil dieselbe allen anderen Methoden der Reinkultur an Sicherheit und leichter Handhabung überlegen ist. Bezüglich des Prinzips, welches dieser Methode zugrunde liegt, sowie des Unterschiedes von anderen Verfahren und der vielfachen Vorteile, welche sie bietet, verweise ich auf die im ersten Bande dieser Mitteilungen, p. 18\*), gegebene ausführliche Schilderung derselben.

Zunächst wurde versucht, aus zerquetschten Lungentuberkeln auf Nährgelatine (Fleischwasser-Pepton-Gelatine) die Bazillen zum Wachstum zu bringen, aber ohne jeden Erfolg. Diese Versuche hatten bei Zimmertemperatur stattgefunden, weil die Gelatine bei einer höheren Erwärmung flüssig wird und damit alle Vorteile des festen Nährbodens verliert. Da nun die Vermutung sehr nahe lag, daß die Versuche mißlingen, weil eine Temperatur von ungefähr 20° C für das Wachstum der Bazillen nicht ausreichend sei, so war es notwendig, einen anderen festen und zugleich durchsichtigen Nährboden zu beschaffen, der alle zur Ernährung der Bazillen erforderlichen Bestandteile enthielt. Ein solcher schien sich in erstarrtem Blutserum zu bieten. Ich hatte bei Experimenten, welche darauf ausgingen, Blutserum nach dem von Tyndall zuerst für Heuinfus angegebenen Verfahren durch wiederholtes Erwärmen zu sterilisieren, gefunden, daß das Serum, wenn es längere Zeit über 65° C erwärmt wird, erstarrt, aber durchsichtig bleibt. Einen solchen Nährboden kann man, ohne daß er irgendwelche Veränderungen erleidet, längere Zeit hindurch Temperaturen aussetzen, welche der Körpertemperatur entsprechen. Es wurden nun bazillenhaltige Substanzen auf solchem erstarrten durchsichtigen Blutserum ausgebreitet und in einem Brütapparat bei 37° C gelassen. Die öfters vorgenommene direkte Untersuchung mit schwachen Vergrößerungen ließ nach einer Reihe von Tagen

\*) Diese Werke p. 131.

das Auftreten von eigentümlich gestalteten Kolonien erkennen, welche, wie bei stärkeren Vergrößerungen und unter Anwendung der Farbenreaktion zu erkennen war, nur aus den Tuberkelbazillen bestanden. Ehe ich jedoch zur genaueren Beschreibung dieser Bazillenkulturen übergehe, habe ich noch die Bereitung des erstarrten Blutserums, wie sie sich im Laufe der Zeit als die zweckmäßigste erwiesen hat, zu schildern.

Schon das Auffangen des Blutes erfordert gewisse Vorsichtsmaßregeln. Als Gefäße zum Auffangen des Blutes dienen zylindrische, ziemlich hohe, mit einem Glasstöpsel versehene Gläser. Dieselben werden gut gereinigt, dann mit einer 1<sup>o</sup>/<sub>100</sub> Sublimatlösung ausgespült, um die ihnen etwa noch anhängenden Bakterienkeime zu töten, und mit Alkohol nachgespült, um das Sublimat wieder zu entfernen. In die so gereinigten Gefäße läßt man das Blut des Schlachttieres unmittelbar aus der Stichwunde hineinfließen, doch ist es gut, das eben nach dem Stich ausfließende Blut, welches abgeschnittene Haare, Schmutzpartikelchen der Haut und des Felles mit fortschwenmt, nicht aufzufangen. Das Gefäß wird bis nahe zum Rande gefüllt, mit dem Stöpsel geschlossen und sofort in einen Eisschrank gestellt. Sobald die Gerinnung des Blutes beginnt, darf das Gefäß nicht mehr bewegt werden, weil sonst die Bildung eines festen Blutkuchens gestört und dem Serum eine Menge roter Blutkörperchen beigemischt wird. Die mit Blut gefüllten Gefäße bleiben im Eisschrank 24—30 Stunden und selbst länger stehen, bis sich eine reichliche Schicht von vollkommen durchsichtigem, bernsteingelb gefärbtem Serum über dem Blutkuchen gebildet hat. Wenn das Serum mehr oder weniger blutiggefärbt ist, dann enthält es zu viele rote Blutkörperchen und wird beim Erwärmen undurchsichtig. Das Serum wird nunmehr mit einer Pipette in Reagenzgläser, welche mit einem Wattepfropf versehen sind, gefüllt. Sowohl die Pipette als die Reagenzgläser samt ihrem Wattepfropf sind vorher dadurch frei von Bakterienkeimen gemacht, daß sie mindestens eine Stunde lang auf 150°—160° C erhitzt wurden, was in einem doppelwandigen, aus Eisenblech angefertigten Wärmekasten geschieht. Man füllt die Reagenzgläser ungefähr zum dritten Teil mit Serum und verschließt sie sofort wieder mit ihrem Wattepfropf. In dem Blutserum befinden sich regelmäßig trotz aller dieser Vorsichtsmaßregeln noch Bakterien, welche aus der Luft, von den Haaren des Schlachttieres usw. stammen und sehr bald Fäulnis und Zersetzung des Serums bewirken würden, wenn sie nicht vernichtet werden. Andere für Reinkulturen von Bakterien bestimmte Flüssigkeiten kann man leicht und sicher durch Kochen sterilisieren, d. h. frei von allen Keimen machen. Mit dem Blutserum geht dies jedoch nicht, weil es bei höheren Temperaturen vollkommen undurchsichtig wird. Es bleibt also nichts übrig, als das von Tyndall zum Sterilisieren von Heuinfus in Vorschlag gebrachte Verfahren anzuwenden und das einmalige Erhitzen bis zur Siedetemperatur durch wiederholtes Erwärmen auf Temperaturen von 55°—60° zu ersetzen. Die Bakterien werden nämlich, wenn sie nicht sporenhaltig sind, in Flüssigkeiten auch durch eine Temperatur von 55° ziemlich schnell getötet. Die Sporen dagegen überstehen bekanntlich derartige Temperaturen und sterben erst in Siedehitze ab. Das einmalige Erhitzen der Flüssigkeit tötet also nur die sporenfreien Bakterien und läßt die etwa darin vorhandenen Sporen unberührt. In dem ihrem Wachstum sehr günstigen Medium kommen die Sporen jedoch über kurz oder lang zur Keimung, sie verwandeln sich in Bazillen, können als solche der Temperatur von 55° nicht mehr widerstehen und werden also bei den darauffolgenden Erwärmungen getötet, noch ehe sie Zeit gefunden haben, von neuem Sporen zu bilden. Da aber die Sporen zu verschiedenen Zeiten zur Keimung gelangen und oft erst nach mehreren Tagen weiter zu Bazillen sich entwickeln, so ist es notwendig, das Erhitzen zu wiederholen. Die Erfahrung hat gelehrt, daß es fast immer ausreichend ist, das Blutserum an fünf aufeinanderfolgenden Tagen täglich eine Stunde lang auf 58° zu erwärmen, um es vollkommen frei von entwicklungsfähigen Keimen zu

erhalten. Diese Erwärmung kann in einem offenen Wasserbade geschehen. Sicherer ist es, hierzu ein besonders für diesen Zweck bestimmtes Blechgefäß zu benutzen, welches doppelte, mit Wasser gefüllte Wandungen und einen ebenso konstruierten Deckel besitzt, so daß eine allseitig gleichmäßige Erwärmung stattfindet.

Das in dieser Weise sterilisierte Blutserum wird hierauf zum Erstarren gebracht und zwar, um eine möglichst große Impffläche zu erhalten, bei stark geneigter Lage der Reagenzgläser. Auch hierzu bedient man sich zweckmäßigerweise eines mit doppeltem Boden und mit einem Glasdeckel versehenen Blechkastens, welcher ein wenig schräg gestellt wird. Das im Boden des Kastens befindliche Wasser wird so stark erhitzt, bis ein in dem Kasten zwischen den Reagenzgläsern liegendes Thermometer 65° C anzeigt. Bei dieser Temperatur erstarrt das Serum in einer halben bis vollen Stunde. Das Serum von verschiedenen Tieren verhält sich nicht gleichmäßig, am schnellsten pflegt das Hammelserum, am langsamsten das Kälberserum zu erstarren. Wenn das Serum stärker erwärmt wird, z. B. auf 70°, dann kommt es weit schneller zum Erstarren, aber es gelingt dann auch schwieriger, dasselbe durchsichtig zu erhalten. Ein gut präpariertes Blutserum muß fast vollkommen klar, durchsichtig und bernsteinartig, höchstens am unteren Ende des Reagenzglases in der dicksten Schicht weißlich und weniger durchsichtig sein. Auch darf es nicht zu weich sein, sondern muß fast die Konsistenz eines hartgekochten Hühnereis besitzen.

Während des Erwärmens schlägt sich gewöhnlich an der oberen, kühleren Wand des Reagenzglases mehr oder weniger Wasserdampf nieder und bildet Tropfen, welche beim Aufrichten des Reagenzglases nach unten fließen und zwischen der tiefsten Stelle der Serumfläche und der Glaswand sich ansammeln (cf. Fig. 35). Ein kleiner Teil der Impffläche wird durch diese Flüssigkeit verdeckt. Doch ist dieselbe insofern von Wert, als sie durch Diffusion aus dem erstarrten Blutserum lösliche Substanzen aufnimmt und in eine sehr gute Nährlösung verwandelt wird. Wenn die zu kultivierenden Bakterien auf der Fläche des erstarrten Serums bis unmittelbar an den oberen Rand dieser Flüssigkeit ausgebreitet werden, dann entwickeln sich dieselben zu gleicher Zeit und dicht nebeneinander auf dem festen Nährboden und in der Nährflüssigkeit, so daß die besondere Art ihres Wachstums in Flüssigkeit und auf festem Substrat sofort verglichen werden kann.

Bei einer länger dauernden Aufbewahrung der mit erstarrtem Blutserum versehenen Reagenzgläser findet, da der Wattepfropf die Verdunstung von Feuchtigkeit nicht zurückhält, eine ganz allmählich von oben nach unten fortschreitende Vertrocknung des Serums statt, doch geht dieselbe so langsam vor sich, daß monatelang zwischen dem oberen vertrockneten und zwischen dem von der Flüssigkeit unten verdeckten Teil des Blutserums immer noch eine für Kulturen geeignete hinreichend große Fläche zur Verfügung bleibt.

Wenn das Sterilisieren des Blutserums nicht gelungen ist, dann zeigt sich dies schon wenige Tage nach dem Erstarren, namentlich wenn das Serum probeweise in den Brutapparat gebracht wird. Es bilden sich dann weißliche Pünktchen, welche vereinzelt oder in großer Zahl auftreten und sich bald vergrößern. Mitunter verflüssigt sich auch unter dem Einfluß solcher Bakterien das Blutserum, wird dann trübe und bedeckt sich mit einer weißlichen Haut. Die mikroskopische Untersuchung zeigt, daß es sich hier stets um Bazillen handelt, welche offenbar aus spät zur Keimung gelangenden Sporen hervorgegangen sind. Selbstverständlich sind nur solche Serumgläser für Reinkulturen verwendbar, welche auch nach mehrtägigem Aufenthalt im Brutapparat keine Spur derartiger Verunreinigung aufweisen, sondern vollkommen klar und durchsichtig geblieben sind.

Für manche Zwecke, insbesondere wenn es darauf ankommt, die Reinkulturen direkt mit dem Mikroskop bei schwacher Vergrößerung zu untersuchen, ist es zweckmäßig, das Serum in Uhrgläsern oder in anderen passenden Glasgefäßen zum Erstarren zu bringen. Solche Gefäße erhalten dann einen Glasdeckel zum Schutz gegen das Eindringen von Luftkeimen (cf. Fig. 41), sie werden ferner in Glaslocken gestellt, welche mit feuchtem Fließpapier ausgekleidet sind, und können so der Brutwärme ausgesetzt werden. Einen so sicheren Schutz gegen nachträgliche Verunreinigungen, wie durch Watte verschlossene Reagenzgläser, gewährt diese Vorrichtung allerdings nicht und durch viele Umzüchtungen fortzusetzende Reinkulturen der Tuberkelbazillen sind nur mit Hilfe des in Reagenzgläsern erstarrten Blutserums durchzuführen.

Eine ebenso große Sorgfalt, wie die Bereitung des sterilisierten und erstarrten Blutserums erfordert, ist unumgänglich notwendig, wenn nunmehr auf den fertig präparierten Nährboden die Aussaat gemacht und zugleich das Eindringen von fremden Keimen in die Kulturen und die Verunreinigung der letzteren durch Bakterien und Pilze verhütet werden soll.

Was das zur Aussaat zu verwendende Material betrifft, so ist natürlich dasjenige das geeignetste, welches viele Bazillen enthält, von weicher Beschaffenheit ist, um die Bazillen möglichst ausbreiten zu können, und möglichst frisch, d. h. noch frei von Fäulnisbakterien ist. Wenn letztere sich nur auf die Oberfläche des Organes beschränken, welches als Ausgangspunkt für Kulturen dienen soll, dann ist es unter gewissen Vorsichtsmaßnahmen immer noch möglich, Reinkulturen von Tuberkelbazillen zu erhalten. Sobald aber fremde Bakterien schon in die tieferen Schichten eingedrungen sind, werden alle Bemühungen, die Tuberkelbazillen von diesen in den Kulturen zu trennen, vergeblich sein, weil die Fäulnisbakterien außerordentlich viel schneller als die Tuberkelbazillen wachsen und den gesamten Nährboden in Beschlag genommen haben, ehe letztere zu einem sichtbaren Wachstum gelangt sind.

Auch dann, wenn das Aussaatmaterial sehr wenige Bazillen enthält und von derber Konsistenz ist, wird es einige Schwierigkeiten machen, die Kulturen in Gang zu bringen. Es läßt sich nämlich in diesem Falle die bazillenhaltige Substanz nicht so zerdrücken, daß die Bazillen frei und auf der Oberfläche des Blutserums ausgebreitet werden können; sie bleiben deswegen in der Substanz versteckt, kommen hier zur Entwicklung und es entziehen sich die in spärlicher Zahl heranwachsenden Kolonien sehr leicht der Beobachtung.

Am sichersten gelingen die Reinkulturen, wenn zur Aussaat ein bazillenreicher Tuberkel oder ebensolche Substanz aus dem Innern von noch wenig verkästen Lymphdrüsen eines getöteten tuberkulösen Meerschweinchens genommen wird. Zu diesem Zwecke ist folgendermaßen zu verfahren. Eine Anzahl Messer, Scheren und Pinzetten werden in der Flamme so stark erhitzt, daß sie sicher von allen ihnen anhaftenden Bakterien befreit sind, und bereitgelegt, jedoch so, daß eine nachträgliche Verunreinigung der Instrumente nicht mehr stattfinden kann. Inzwischen ist das unmittelbar vorher getötete Tier auf einem Sezierbrett ausgespannt. Um bei der Durchtrennung der Haut das Abstäuben von Schmutzpartikelchen, Haaren usw. zu vermeiden, wird der Pelz des Tieres mit einer 1/100 starken Sublimatlösung reichlich angefeuchtet. Hierauf durchschneidet man mit einer noch heißen Schere unter Zuhilfenahme der ebenfalls noch heißen Pinzette die Haut und legt sie nach beiden Seiten soweit zurück, daß die Lymphdrüsen der Axillar- und Inguinalgegend vollkommen frei sind, doch dürfen die Drüsen, wenn sie für die Kultur benutzt werden sollen, mit den Instrumenten, welche zur Durchschneidung der Haut dienen, nicht berührt werden. Mit einer anderen, ebenfalls noch heißen Schere wird nun aus der Seitenwand des Brustkastens ein 1—2 qcm großes Stück herausgeschnitten

und die Oberfläche der Lunge bloßgelegt. Damit sind eine Anzahl Tuberkelknötchen zugänglich gemacht, von welchen möglichst schnell eins oder mehrere mit wiederum gewechselten Instrumenten, welche für diese Operation jedoch abgekühlt sein müssen, herauspräpariert werden. Um die in dem Knötchen enthaltenen Bazillen frei zu machen, zerschneidet oder zerquetscht man dasselbe mit der Schere oder noch besser zwischen zwei eben vorher geglühten und wieder abgekühlten Skalpellen. Die in dieser Weise zerstückelte und zerriebene Substanz wird mit einem Platindraht, welcher in einen Glasstab eingeschmolzen ist und unmittelbar vor dem Gebrauch geglüht und wieder abgekühlt wurde, in das Reagenzglaschen gebracht, auf der Oberfläche ausgebreitet und verrieben. Das Reagenzglas ist hierbei schräg oder fast horizontal zwischen Daumen und Zeigefinger zu halten und der Wattepfropf inzwischen mit den anderen Fingern der Hand so zu halten, daß eine Verunreinigung desselben durch Berührung mit anderen Gegenständen nicht stattfinden kann. Die Übertragung der Substanz auf das erstarrte Serum, welche Prozedur der Kürze halber als Impfung bezeichnet werden mag, muß möglichst schnell ausgeführt werden, damit nicht aus der Luft Keime fremder Organismen auf die Impfsubstanz oder in das Reagenzglas hineingeraten. Auch ist es zweckmäßig, das Experiment in einem Raume vorzunehmen, in welchem kein Staub aufgewirbelt wird, und ebenso sind alle unnötigen Bewegungen, welche Staub von der Kleidung usw. in die umgebende Luft führen könnten, zu vermeiden, da die Erfahrung gelehrt hat, daß gerade an den Staubpartikelchen die in der Luft suspendierten Keime von Mikroorganismen haften.

Trotz aller dieser Vorsichtsmaßregeln wird das Eindringen einzelner fremder Keime nicht mit absoluter Sicherheit zu vermeiden sein, und es ist notwendig, in jedem einzelnen Falle mehrere Reagenzgläser, etwa 5—10, zu impfen, um, wenn auch in dem einen oder anderen die Reinkultur nicht gelingen sollte, doch die übrigen frei von allen Verunreinigungen zu erhalten.

In gleicher Weise, wie hier die Präparation der Lungentuberkel zur Aussaat beschrieben wurde, ist zu verfahren, wenn Lymphdrüsen-, Milztuberkel usw. zur Kultur benutzt werden sollen. Stets hat man mit geglühten Instrumenten zu operieren, welche jedesmal, wenn eine neue Schicht bloßzulegen ist, gewechselt werden. Alle vorbereitenden Schnitte, welche die Impfsubstanz selbst noch nicht berühren, sind mit heißen Instrumenten auszuführen, die Impfmasse aber mit abgekühlter Schere und Pinzette herauszuschneiden. Der stete Wechsel der Instrumente ist notwendig, damit Verunreinigungen, welche sich beim Durchschneiden der Haut und der oberflächlichen Schichten den Instrumenten anhängen, nicht in die Kulturen verschleppt werden.

Wenn die Organe von eben getöteten oder gestorbenen Tieren zur Verfügung standen und die Aussaat in der eben beschriebenen Weise mit tuberkelbazillenhaltigen Substanzen ausgeführt wurde, dann sind mir die Reinkulturen ohne Ausnahme gelungen. Unsicher wurde der Erfolg dagegen, sobald Material von menschlichen Leichen oder von perlsüchtigen Rindern zur Verwendung kam, da dasselbe an der Oberfläche stets verunreinigt und überdies nicht immer ganz frisch war, wenn ich es erhielt. Ich habe in diesen Fällen zuerst die Oberfläche des Objektes wiederholt mit 1<sup>0</sup>/<sub>00</sub> Sublimatlösung gründlich abgewaschen, dann mit immer wieder gewechselten glühend heißen Instrumenten die oberen Lagen schichtweise abgetragen und die Impfsubstanz aus einer Tiefe genommen, von der ich annehmen konnte, daß sie noch frei von fremden Bakterien war. In dieser Weise gelang es meistens auch von derartigem Material noch Reinkulturen zu erhalten, insbesondere auch aus oberflächlich gelegenen kleinen Lungenkavernen, deren Decke nach Sublimatbehandlung mit heißen Instrumenten entfernt wurde.

Nachdem das erstarrte Blutserum mit bazillenhaltiger Substanz geimpft ist, werden die Gefäße in Brutapparate gebracht und andauernd bei einer Temperatur von ungefähr

37° C gehalten. Nicht jeder Brütapparat eignet sich zur Kultur der Tuberkelbazillen. Das Wachstum geht nur sehr langsam vor sich und die Gefäße müssen deswegen wochenlang im Brütapparat verweilen. Wenn nun der Brütapparat vermöge seiner Konstruktion eine schnelle Verdunstung von Flüssigkeit aus den Kulturgefäßen veranlaßt, dann vertrocknet das Serum, ehe die Tuberkelbazillen sich zu sichtbaren Kolonien entwickelt haben. Namentlich solche Apparate, welche ungleich erwärmt sind, so daß der darin stets vorhandene Wasserdampf an den kühleren Stellen, z. B. am Glasdeckel, sich verdichtet und durch immer von neuem aus den Kulturgefäßen entwickelten Wasserdampf ersetzt werden muß, sind nicht brauchbar. Sehr zweckmäßig sind die d'Arsonval'schen Thermostaten; die Wärme ist in denselben gleichmäßig verteilt und das Blutserum hält sich darin fast unverändert.

An den im Brutapparat befindlichen Kulturen wird man nun in den ersten Tagen keine Veränderung wahrnehmen. Tritt eine solche dennoch ein und bilden sich weißliche oder auch anders gefärbte Tropfen und Flecke auf der Oberfläche des Serums, welche sich mehr oder weniger schnell vergrößern, die am Grunde des Glases befindliche Flüssigkeit trüben, oder gar das Serum verflüssigen, dann ist dies ein Zeichen, daß die Reinkultur nicht gelungen und daß fremde Bakterien eingedrungen sind, welche die Tuberkelbazillen überwuchert haben. Untersucht man solche Tröpfchen oder Flecken, dann findet man sie stets aus Bazillen oder Mikrokokken bestehend, welche bei dem Ehrlich'schen Färbungsverfahren eine den Tuberkelbazillen entgegengesetzte Färbung annehmen und sich von diesen auch sonst in Größe und Gestalt unterscheiden.

In denjenigen Gläschen, welche frei von solchen Verunreinigungen geblieben sind, zeigen sich dem bloßen Auge nicht eher als nach 10—15 Tagen die ersten Andeutungen der heranwachsenden Kolonien von Tuberkelbazillen. Dieselben erscheinen als mattweiße Pünktchen und kleine Flecken, welche auf der Oberfläche des Serums liegen, glanzlos sind und sich deswegen von ihrer feuchten Umgebung deutlich abheben. Sie lassen sich am besten mit kleinen, trockenen Schüppchen vergleichen, welche der Serumoberfläche lose anhaften. Je nachdem die Impfsubstanz in einem größeren oder geringeren Umkreis verrieben oder ausgestrichen wurde und entsprechend dem Reichtum des Impfmateri als an Bazillen entwickeln sich die Schüppchen in größerer oder geringerer Zahl und Ausdehnung auf der Serumoberfläche.

Die einzelnen Schüppchen erreichen nur eine beschränkte Ausdehnung, so daß sie, wenn wenige vorhanden sind, getrennt bleiben. Zahlreiche und dicht zusammengelagerte dagegen vereinigen sich schließlich und bilden einen sehr dünnen, grauweißen, glanzlosen Überzug auf dem Serum. In Fig. 38 ist ein Abschnitt eines Reagenzgläschens mit erstarrtem Blutserum abgebildet, auf welchem ein Stückchen von einer tuberkulösen Meerschweinchenlunge verrieben war. Nach drei Wochen hatten sich im Brutapparat unmittelbar neben dem graurot gefärbten Lungenstückchen und auch in der Umgebung, soweit die Impfsubstanz, um die Bazillen möglichst auf der Oberfläche zu verteilen, mit dem Platindraht auf dem Serum herumgeführt und gequetscht war, weißliche, kleine Kolonien von Tuberkelbazillen gebildet. Ihre Zahl war in diesem Falle verhältnismäßig gering, weil nur wenige Bazillen in den Lungentuberkeln vorhanden waren, wie die spätere Untersuchung von Schnittpräparaten derselben Lunge ergab. In anderen Fällen waren die kleinen Kolonien sehr viel zahlreicher, in manchen, so besonders nach Aussaat von sehr bazillenreichem Kaverneninhalte, flossen sie sehr bald zusammen und bildete eine zusammenhängende membranartige Masse.

Ein von dem eben geschilderten ganz abweichendes Bild liefern die aus Substanzen, welche nur vereinzelte Bazillen enthalten, zur Entwicklung gekommenen Kulturen. Wie bereits früher angedeutet wurde, gelingt es in diesem Falle nicht, durch Reiben und

Quetschen der Substanz die Bazillen freizumachen und auf der Oberfläche des Serums zu verteilen. Sie bleiben in der Substanz und bilden in dieser selbst die Kolonien, welche fast bis zur Größe eines Mohnkornes heranwachsen. Die Fig. 40 zeigt ein solches Beispiel. Auf dem erstarrten Serum liegen einige Stückchen einer kurze Zeit vor der Aussaat extirpierten skrofulösen Drüse und in jedem dieser Stückchen haben sich im Laufe von drei Wochen eine oder mehrere solcher Kolonien gebildet, welche in der halbdurchscheinenden Drüsensubstanz bei durchfallendem Lichte als mattgraue Pünktchen erscheinen. Dieses Präparat ist bei 3facher Vergrößerung gezeichnet. In derartigen Fällen kann es keinem Zweifel unterliegen, daß eine jede einzelne dieser kleinen Kolonien aus einem einzigen Bazillus oder höchstens aus zwei Bazillen hervorgegangen ist, weil bei der mikroskopischen Untersuchung immer nur 1—2 Bazillen in einer Riesenzelle des betreffenden Gewebes gefunden wurden. Danach ist denn aber ferner zu schließen, daß auch in den zuerst erwähnten Beispielen die auf dem Serum zur Entwicklung kommenden einzelnen Schüppchen auch aus einzelnen Bazillen hervorgegangen sind.

Ist in der eben geschilderten Weise der Anfang von Reinkulturen der Tuberkelbazillen erhalten, dann läßt sich die weitere Fortsetzung derselben ohne Schwierigkeit bewerkstelligen. Es werden zu diesem Zwecke mit dem unmittelbar vorher geglühten und wieder abgekühlten Platindraht einige der weißlichen Schüppchen in ein anderes Reagenzglas mit erstarrtem Serum übertragen und auf der Serumoberfläche möglichst weit ausgebreitet und verrieben. Bei dieser zweiten Aussaat gelangen schon bei weitem zahlreichere Bazillen auf die Serumoberfläche und sie lassen sich leichter und gleichmäßiger verteilen, als es mit dem ursprünglichen Impfmateriale der Fall war; infolgedessen erhält man auch schon in dieser und ebenso in den weiteren Umzüchtungen nicht mehr die einzelnen Schüppchen, sondern zusammenhängende, membranartige Kolonien. Dieselben nehmen im allgemeinen die Gestalt an, die ihnen bei der Aussaat durch die Bewegungen des Platindrahtes vorgeschrieben wurde. Sie können daher strichförmig und zwar in senkrechter oder horizontaler Richtung angelegt werden, oder auch in irgendeiner anderen beliebigen, auf bestimmte Teile der Serumoberfläche beschränkten Figur erhalten werden. Recht kräftig wachsende Kulturen gehen indessen über das ursprüngliche Gebiet der Aussaat mehr oder weniger weit hinaus. Es ist diese Ausdehnung jedoch nicht die Folge von Eigenbewegungen der Bazillen, welche sie, wie bereits früher hervorgehoben wurde, nicht besitzen, sondern sie kommt dadurch zustande, daß bei der fortwährenden Vermehrung der Bazillen die Massenzunahme nicht nach dem Dickendurchmesser, sondern in der Fläche stattfindet. Die heranwachsenden Bazillen türmen sich nicht übereinander, sondern sie haben die Tendenz, sich in der Fläche auszubreiten und schieben die schon fertiggebildete, zusammenhängende Bazillenmembran über die Oberfläche des Serums hinweg. Am auffallendsten macht sich dieser Vorgang bemerklich, wenn die Bazillenmembran an die Flüssigkeit am Grunde des Reagenzglases gelangt. Sie dringt dann nicht in die Flüssigkeit hinein, sondern sie schiebt sich über dieselbe ebenfalls hinweg und bildet eine feine, vollständig abschließende Decke an der Oberfläche der Flüssigkeit. Sehr oft steigt sie sogar an der entgegengesetzten Seite des Glases noch einige Millimeter hoch hinauf. In den Fig. 35—37 sind derartige Kulturen abgebildet. Es ist schwierig, die eigentümliche Farbe und die glanzlose Oberfläche der Bazillenkulturen im Gegensatz zur glänzenden Oberfläche des Serums in der Abbildung wiederzugeben. Auch ist es nicht vollständig gelungen, den Lichtreflex der Flüssigkeit im unteren Teil des Reagenzglases zu treffen. Aber immerhin sind die Abbildungen ausreichend, um das Gesagte zu erläutern. Die Fig. 36 zeigt ein Reagenzglas mit Wattepfropf und erstarrtem Blutserum, mit einer als weißliche, membranartige Auflagerung erscheinenden Bazillenkultur, welche den oberen Rand der Flüssigkeit nicht erreicht hat. In Fig. 35 ist eine Kultur, von der

Seite gesehen, abgebildet, welche die Flüssigkeit erreicht und sich als feines, weißliches Häutchen über dieselbe hinwegzieht. Eine andere ebenso gestaltete Kultur zeigt die Fig. 37 von der Fläche gesehen.

Die Bazillenkulturen haben noch einige bemerkenswerte Eigenschaften, welche sie schon makroskopisch bei einiger Aufmerksamkeit von anderen Bakterienkulturen unterscheiden lassen. Zunächst verflüssigen sie niemals das Serum, wie dies einige Bakterienarten regelmäßig tun. Sie dringen auch nicht in das Serum ein, sondern bleiben stets an der Oberfläche desselben und liegen dieser lose auf. Infolgedessen kann, wenn das Reagenzglas geneigt wird und die am Boden befindliche Flüssigkeit über die Serumoberfläche hinwegfließt, die membranartige Bazillenvegetation abgehoben und fortgespült werden. Andere Bakterienkolonien besitzen eine breiartige Konsistenz und lassen sich in Flüssigkeiten gleichmäßig verteilen, indem sie letztere trüben. Dies ist mit den Kolonien der Tuberkelbazillen nicht der Fall. Die von ihnen gebildeten dünnen Membranen lösen sich in der Flüssigkeit nicht auf, sondern zerbrechen infolge ihrer festen Konsistenz in mehr oder weniger große Schollen, welche von der Flüssigkeit fortgespült werden und sich schließlich am Boden derselben ablagern. Die eigentümliche starre und brüchige Beschaffenheit dieser Kolonien zeigt sich am besten in dem Teil der Kultur, welcher die im Reagenzglas befindliche Flüssigkeit überzieht. Sobald diese Flüssigkeit in Bewegung gesetzt wird, zerbricht das Häutchen an ihrer Oberfläche in Platten und Schollen, welche langsam zu Boden sinken. Die Flüssigkeit bleibt stets klar, sowohl wenn die Bazillenvegetation selbst darüber hinwegzieht, als auch wenn durch Abspülen der Serumoberfläche Bazillenmassen hineingelangten, oder wenn von vornherein Impfschubstanz absichtlich hineingebracht wurde. Auch aus dieser Erscheinung würde, wie schon die direkte Beobachtung früher ergeben hatte, zu schließen sein, daß die Tuberkelbazillen keine selbständige Bewegung besitzen, denn bewegliche Bakterien verteilen sich in den Nährlösungen nach allen Richtungen hin und geben denselben dadurch ein trübes Aussehen.

Innerhalb gewisser Grenzen ist außerdem aber noch das makroskopische Verhalten der Tuberkelbazillenkulturen von der Konsistenz des erstarrten Blutserums abhängig, auf welchem sie heranwachsen. Je fester dasselbe ist, um so mehr nehmen die Bazillenkolonien die eben geschilderte Beschaffenheit an. Auf einem sehr weichen, gallertartigen Serum dagegen ist die Entwicklung etwas anders. Die Verteilung der Bazillen wird bei der Aussaat nicht gleichmäßig, weil sich auf dem weichen Serum die harten und fest zusammenhängenden Bazillenmassen nicht zerdrücken lassen. Die Impfschubstanz bleibt daher in kleinen, voneinander getrennten Bröckchen auf dem Serum liegen. Das Wachstum der Kolonien erstreckt sich dann nicht so gleichmäßig über die Fläche hinweg, wie auf festem Serum, sondern führt zu dickeren, kompakten Massen, welche dem weichen Serum fest anhaften. Auch wenn das Serum schon etwas weniger weich ist, so daß die Kolonien anfangen, sich an der Oberfläche auszubreiten, bemerkt man noch ein festeres Haftenbleiben der Bazillenmembran an der Serumfläche. Es gelingt dann nicht, die Membran vom Serum abzuspülen oder sie mit dem Platindraht abzuheben, ohne daß Teile des Serums zugleich mit losgerissen werden.

Wenn schon die makroskopisch bemerkbaren Eigenschaften der Kulturen von Tuberkelbazillen eine Unterscheidung von anderen Bakterienkulturen und damit ein Urteil über ihre Reinheit zulassen, so ist dies noch weit mehr der Fall, wenn sie mit mäßig starken Vergrößerungen, wie sie mit einem Zeißschen Objektivsystem AA und Okular 4 bei ausgezogenem Tubus (ungefähr achtzigfache Vergrößerung) zu erzielen ist, untersucht werden. Es ergibt sich dann, daß die Bazillenkolonien so eigentümlich gestaltete Formen bilden, wie keine andere Bakterienart. Mikroskopisch ist die Entwicklung



der Kolonien natürlich weit früher zu bemerken, als dies dem unbewaffneten Auge möglich ist. Schon 5—6 Tage, nachdem die Aussaat erfolgt und die Kultur in Brutwärme gehalten ist, treten auf der Serumoberfläche eigentümliche, sehr zierliche Figuren auf. Dieselben erscheinen als feine, vielfach bogenförmig gekrümmte Linien. Die kleinsten haben meistens die Gestalt eines S. Längere Kolonien zeigen die mannigfaltigsten schlangenförmigen Windungen und Krümmungen, welche oft an verschlungene Schriftzüge erinnern. Während die Enden dieser Linien scharf zugespitzt verlaufen, sind sie im mittleren Teil mehr oder weniger spindelförmig angeschwollen — und zwar sind die kleineren, jüngeren Kolonien außerordentlich dünn und zart, die älteren dicker und von plumperen Formen. Allmählich nehmen sie durch fortgesetztes Breiterwerden und Zusammenschmelzen der Windungen immer mehr eine plattenförmige Gestalt an, welche durch wellenartige Zeichnungen und durch den Übergang ihrer Ränder in die eigentümlichen geschwungenen Linien der Einzelkolonien ihre Entstehung aus solchen noch erkennen läßt. Schließlich verschmelzen eine Anzahl solcher Platten und bilden damit die früher geschilderten membranartigen Bazillenkolonien, während die aus Einzelkolonien hervorgegangenen Platten den mit bloßem Auge eben sichtbaren weißlichen Schüppchen entsprechen. Um die Kolonien direkt unter dem Mikroskop untersuchen und ihre Fortentwicklung verfolgen zu können, eignen sich besonders gut viereckige Glasnäpfcchen, welche mit einem Glasdeckel versehen sind. Die Fig. 41 zeigt ein solches Gefäß mit abgehobenem Glasdeckel in natürlicher Größe. Das erstarrte Blutserum in demselben ist an seiner Oberfläche mit Bazillenkolonien bedeckt, welche sich im Laufe von 14 Tagen entwickelt haben. In Fig. 42 ist eine Partie vom Rande dieser Kolonien mit Zeißschem System AA und Okular 4 abgebildet. Auch Fig. 39 zeigt die eigentümlichen Gestalten der Kolonien vom Rande der Membran, welche in Fig. 36 abgebildet ist. Die Einzelkolonien sind in diesem letzteren Präparat in der Entwicklung noch nicht so weit gediehen als in jenem. In Fig. 43 ist dann noch ein Stück von dem die Flüssigkeit überziehenden Häutchen gezeichnet, welches aus netzförmig zusammenhängenden Bazillenkolonien besteht.

Daß diese Kolonien nur durch die Tuberkelbazillen gebildet werden, ergibt sich sehr bald, wenn man dieselben nach dem Ehrlichschen Verfahren färbt und mit starken Vergrößerungen untersucht. Am zweckmäßigsten geschieht dies in der Weise, daß man ein Deckglas gegen die mit Kolonien besetzte Oberfläche des Serums fest andrückt und wieder abhebt. Es bleiben dann zahlreiche Kolonien in ihrer natürlichen Anordnung und Gestaltung am Deckglase hängen, trocknen daselbst ein und können nun ebenso, wie es früher von den Deckglaspräparaten beschrieben wurde, gefärbt werden. Derartige am Deckglase haftende Kolonien aus der in Fig. 41 abgebildeten Kultur sind in Fig. 44 wiedergegeben<sup>1)</sup>. Die Bazillen sind in den Kolonien nicht regellos durcheinandergeworfen, sondern sind mit ihrer Längsachse mehr oder weniger parallel zur Längsachse der Kolonie gestellt. Auffallend ist noch, daß die Bazillen nicht unmittelbar aneinanderstoßen,

<sup>1)</sup> Klebs hat in mehreren neuerdings erschienenen Publikationen (Archiv f. exper. Pathol. Bd. 17) angegeben, daß er konstant neben den Tuberkelbazillen noch eine feinkörnige Masse finde, welche die Anilinfarben nicht annehme und die von ihm als aus Mikrokokken bestehend angesehen wird. Auch in einer von mir erhaltenen Reinkultur habe er diese Mikrokokken gefunden. Die Reinkultur, welche ich Klebs auf seinen Wunsch überlassen habe, war auf einem sehr weichen Serum gewachsen. Wie im Text erwähnt ist, läßt sich in solchem Falle die Bazillenmasse nicht von der Serumfläche abheben, ohne daß Teile des Serums mit abgerissen werden. Bei der mikroskopischen Untersuchung erscheint nun aber das erstarrte Serum als eine feinkörnige, mit Anilinfarben wenig färbbare Masse. Klebs hat offenbar Teile des Serums vor Augen gehabt, als er in jener Reinkultur Mikrokokken zu finden meinte. Mir ist bei den zahlreichen mikroskopischen Untersuchungen, welche ich mit meinen Reinkulturen von Tuberkelbazillen angestellt habe, noch niemals etwas anderes als echte Tuberkelbazillen begegnet.

sondern durch wenn auch nur sehr geringe Zwischenräume voneinander getrennt sind. Wie bereits früher angedeutet wurde, ist aus diesem Verhalten zu schließen, daß die Bazillen von einer Bindesubstanz umgeben und durch diese, wie der feste Zusammenhalt der Kolonien beweist, zusammengekittet sind. Sehr häufig findet man in weiter fortgeschrittenen Kolonien die meisten oder fast sämtliche Bazillen sporenhaltig. Die in Fig. 47 abgebildeten sporenhaltigen Tuberkelbazillen entstammen einer solchen Kultur.

Gewöhnlich haben die Kulturen nach 4 Wochen das Maximum ihrer Entwicklung erreicht und sie bleiben dann unverändert. Die Weiterführung derselben geschieht deswegen am zweckmäßigsten in Zwischenräumen von 2—4 Wochen. Doch sind auch solche Kulturen, welche monatelang bestanden haben, noch entwicklungsfähig und können zu weiteren Umzüchtungen verwendet werden.

Nach der im Vorstehenden beschriebenen Methode sind von mir eine Anzahl Reinkulturen von Tuberkelbazillen aus verschiedenem Material gewonnen und durch längere oder kürzere Reihen von Umzüchtungen fortgesetzt.

Mehrere Kulturversuche, und zwar die ersten, welche angestellt wurden, gingen von Meerschweinchen aus, welche durch Impfung vom Menschen und verschiedenen Tieren tuberkulös infiziert waren. Andere Kulturen sind unmittelbar aus dem ursprünglichen tuberkulösen Material erhalten.

Die indirekt mit Hilfe der Anfangsimpfung von Meerschweinchen gewonnenen Reinkulturen betreffen folgende Fälle:

1. Lungenphthisis vom Menschen durch 22 Monate (also fast 2 Jahre) in 34 Umzüchtungen kultiviert;
2. Lungenphthisis vom Menschen (käsige Masse aus der Lunge) durch 2½ Monate in 5 Umzüchtungen kultiviert;
3. Lungenphthisis vom Menschen (Kaverneninhalte) durch 3 Monate in 6 Umzüchtungen kultiviert;
4. Miliartuberkulose vom Menschen (Tuberkel der Lunge) durch 7 Monate in 12 Umzüchtungen kultiviert;
5. Miliartuberkulose vom Menschen (Tuberkel der Pia mater) durch 3 Monate in 5 Umzüchtungen kultiviert;
6. Miliartuberkulose vom Menschen (Tuberkel der Milz) durch 2½ Monate in 4 Umzüchtungen kultiviert;
7. Uterustuberkulose vom Menschen durch 4 Monate in 6 Umzüchtungen kultiviert;
8. Darmtuberkulose vom Menschen (verkäste Mesenterialdrüsen) durch 6 Monate in 9 Umzüchtungen kultiviert;
9. Lungenphthisis vom Menschen (Sputum) durch 4½ Monate in 7 Umzüchtungen kultiviert;
10. Skrofulose vom Menschen (exstirpierte Halsdrüse) durch 7 Monate in 12 Umzüchtungen kultiviert;
11. Tuberkulose vom Affen (Lungentuberkel) durch 6½ Monate in 12 Umzüchtungen kultiviert;
12. Tuberkulose vom Affen (Milztuberkel) durch 7 Monate in 13 Umzüchtungen kultiviert;
13. Tuberkulose vom Affen (verkäste Bronchialdrüsen) durch 4 Monate in 6 Umzüchtungen kultiviert;
14. Perlsucht vom Rind (Pleuraknoten) durch 3 Monate in 5 Umzüchtungen kultiviert;

15. Perlsucht vom Rind (Pleuraknoten) durch 3½ Monate in 5 Umzüchtungen kultiviert;
16. Perlsucht vom Rind (Peritonealknoten) durch 21 Monate in 29 Umzüchtungen kultiviert;
17. Perlsucht vom Rind (Peritonealknoten) durch 3 Monate in 5 Umzüchtungen kultiviert;
18. Perlsucht vom Rind (Knoten vom Zwerchfell) durch 4 Monate in 6 Umzüchtungen kultiviert;
19. Perlsucht vom Rind (breiartige käsige Massen aus der Lunge, erster Fall) durch 8 Monate in 13 Umzüchtungen kultiviert;
20. Perlsucht vom Rind (breiartige käsige Massen aus der Lunge, zweiter Fall) durch 3 Monate in 5 Umzüchtungen kultiviert;
21. Tuberkelbazillenkultur (Nr. 1; 5. Umzüchtung) durch 4 Monate in 7 Umzüchtungen kultiviert.

Unmittelbar aus tuberkulösem Material wurden folgende Reinkulturen erhalten:

22. Miliartuberkulose vom Menschen (Tuberkel der Lunge) durch 19 Monate in 24 Umzüchtungen kultiviert;
23. Miliartuberkulose vom Menschen (Tuberkel der Lunge) durch 6 Monate in 10 Umzüchtungen kultiviert;
24. Lungenphthisis vom Menschen (Inhalt einer Kaverne) durch 7 Monate in 11 Umzüchtungen kultiviert;
25. Lungenphthisis vom Menschen (Inhalt einer kleinen Kaverne in der Lungenspitze) durch 7 Monate in 10 Umzüchtungen kultiviert;
26. Lungenphthisis vom Menschen (Inhalt einer geschlossenen Kaverne) durch 18 Monate in 24 Umzüchtungen kultiviert;
27. Käsige Pneumonie vom Menschen (Lungengewebe) durch 5 Monate in 7 Umzüchtungen kultiviert;
28. Käsige Pneumonie vom Menschen (Lungengewebe) durch 7 Monate in 9 Umzüchtungen kultiviert;
29. Skrofulöse Drüse durch 6 Monate in 8 Umzüchtungen kultiviert;
30. Skrofulöse Drüse durch 5 Monate in 7 Umzüchtungen kultiviert;
31. Skrofulöse Drüse durch 3 Monate in 3 Umzüchtungen kultiviert;
32. Skrofulöse Drüse durch 3 Monate in 4 Umzüchtungen kultiviert;
33. Tuberkulöser Hoden durch 4 Monate in 6 Umzüchtungen kultiviert;
34. Fungöses Gelenk durch 15 Monate in 19 Umzüchtungen kultiviert;
35. Lupus durch 16 Monate in 21 Umzüchtungen kultiviert;
36. Perlsuchtlunge (käsige Masse) durch 6 Monate in 8 Umzüchtungen kultiviert;
37. Perlsuchtlunge (verkalkte Knoten) durch 5 Monate in 7 Umzüchtungen kultiviert;
38. Perlsuchtknoten vom Zwerchfell durch 9 Monate in 15 Umzüchtungen kultiviert;
39. Perlsuchtknoten vom Perikardium durch 18 Monate in 23 Umzüchtungen kultiviert;
40. Käsige Pneumonie vom Schwein durch 5 Monate in 8 Umzüchtungen kultiviert;
41. Spontane Tuberkulose beim Meerschweinchen (Knoten der Lunge) durch 6 Monate in 9 Umzüchtungen kultiviert;
42. Spontane Tuberkulose beim Meerschweinchen (Milz) durch 3 Monate in 5 Umzüchtungen kultiviert;
43. Spontane Tuberkulose beim Meerschweinchen (Knoten der Lunge) durch 4 Monate in 7 Umzüchtungen kultiviert.

Die Erhaltung der Kulturen beansprucht einen solchen Aufwand an Zeit und Mühe, daß nur immer eine gewisse Anzahl zu gleicher Zeit unterhalten werden konnte. Die meisten ließ ich wieder eingehen, sobald nach einer durch mehrere Monate fortgesetzten Kultur und damit vorgenommenen Impfungen ihre vegetativen und pathogenen Eigenschaften hinreichend festgestellt waren. Nur die Kulturen Nr. 1 (Lungenphthisis), Nr. 16 (Perlsucht), Nr. 22 (Miliartuberkulose), Nr. 26 (Inhalt einer Kaverne aus einer phthisischen Lunge), Nr. 34 (fungöses Gelenk), Nr. 35 (Lupus), Nr. 39 (Perlsucht) sind bis jetzt fortgeführt und sollen auch ferner erhalten werden, um zu erfahren, ob bei dem fortgesetzten, außerhalb des tierischen Körpers stattfindenden Leben der Tuberkelbazillen nicht irgendwelche Veränderungen in ihren Eigenschaften eintreten werden.

Es könnte auffällig erscheinen, daß eine so verhältnismäßig große Anzahl von Kulturen angelegt wurde, während doch einige schon genügt hätten, um das Verhalten der Bazillen in den Kulturen zu beobachten. Mir schien es indessen anfangs keineswegs ausgeschlossen, daß, wenn auch die Bazillen der verschiedenen Tuberkuloseformen, der Perlsucht, des Lupus, der Phthisis usw. mikroskopisch keine Unterscheidung zuließen, sich doch vielleicht in den Kulturen der von verschiedenem Ursprunge abstammenden Bazillen Unterschiede herausstellen würden. Aber trotz der größten darauf gerichteten Aufmerksamkeit habe ich nichts Derartiges finden können. Auch in den Kulturen, mögen sie nun aus Miliartuberkeln oder aus Kaverneninhalten oder Lupus oder Perlsucht genommen sein, verhielten sich die Tuberkelbazillen vollkommen gleich. Ebenso hat sich auch an den durch einen längeren Zeitraum, zwischen 16 und 22 Monaten, fortgeführten Kulturen in keiner Weise eine Veränderung bemerklich gemacht.

Wenn ich früher die Behauptung aufstellte, daß die Kulturen der Tuberkelbazillen besonders charakteristische Eigenschaften besitzen, vermöge deren die Tuberkelbazillen fast mit größerer Sicherheit und auf jeden Fall mit gewichtigeren Gründen von anderen Bakterien unterschieden werden können als durch ihre tinktoriellen Eigenschaften, so kann ich mich zur Begründung dieser Behauptung auf ein sehr reiches Beobachtungsmaterial stützen. Es wurden nämlich, nachdem die günstigen Eigenschaften des erstarrten Blutserums erkannt waren, unzählige Versuche teils von Reinkulturen verschiedener Bakterien, teils von Aussaat der verschiedensten tierischen Substanzen auf Blutserum gemacht, ohne daß jemals Vegetationen, welche den Tuberkelbazillenkulturen geglichen hätten, auftraten. Es bilden diese, allerdings anderen experimentellen Untersuchungen angehörenden Versuche gleichwohl Kontrollversuche, aus denen hervorgeht, daß nur aus Substanzen, welche Tuberkelbazillen enthalten, die oben geschilderten charakteristischen Kulturen zu erzielen sind.

Von besonderer Bedeutung für die Ätiologie mußte es nun noch sein, festzustellen, ob die Tuberkelbazillen unter Verhältnissen wachsen und sich vermehren können, welche ihnen eine vom Körper des Menschen und der Tiere unabhängige Existenz ermöglichen.

Zur Entscheidung dieser Frage war zunächst zu untersuchen, ob die Bazillen nur auf dem erstarrten Blutserum wachsen, oder ob sie auch in anderen Nährmedien gedeihen.

Versuche mit flüssigem sterilisiertem Blutserum ergaben das Resultat, daß Partikelchen von Bazillenkulturen, welche an die Oberfläche des in einem Reagenzglas befindlichen Serums gebracht wurden, sich hier ebenso wie an der Oberfläche der Flüssigkeit neben dem erstarrten Blutserum in der bereits früher beschriebenen Weise entwickelten und einen dünnen weißlichen Überzug bildeten, welcher von brüchiger, spröder Konsistenz war, beim Bewegen des Serums zerbrach und sich zu Boden senkte. Das Serum blieb stets klar. Wenn es nicht gelang, die Aussaat auf der Oberfläche des Serums schwimmend zu erhalten und wenn dieselbe in der Flüssigkeit unterging, dann kam es zu keiner bemerkbaren Vermehrung der ausgesäten Stückchen.

Das Blutserum von verschiedenen Tierarten zeigte sowohl im erstarrten als im flüssigen Zustande keine wesentlichen Unterschiede in der Fähigkeit, den Tuberkelbazillen als Nährboden zu dienen. Am besten scheinen sie allerdings auf Hammel-, Rinder- und Kälberserum zu gedeihen. Aber auch das Serum vom Pferde- und Schweineblut gibt recht kräftige Kulturen. Sogar auf dem Serum von Hundeblood wuchsen die Kulturen nicht merklich schlechter, trotzdem doch diese Tierspezies gegen die Tuberkulose ziemlich resistent ist. Auf erstarrtem Hühnereiweiß wuchsen dagegen die Tuberkelbazillen nicht.

In anderen Flüssigkeiten als Blutserum gelang es mir anfangs nicht, ein Wachstum der Tuberkelbazillen zu erzielen. Wenn ein oder mehrere Bröckchen einer Kultur in ein Glas mit neutralisierter Fleischbrühe gebracht wurde, dann schienen sich allerdings die Bröckchen im Laufe von 4—5 Wochen etwas vergrößert zu haben, aber es war schwer zu unterscheiden, ob ein wirkliches Wachstum stattgefunden hatte. Erst als ich Stücke der Bazillenkultur fein zerrieben und zerdrückt, dem Fleischinfus zugesetzt und durch öfteres Schütteln darin verteilt hatte, kam es zu einer unverkennbaren Entwicklung. Nicht unwesentlich scheint es für das Gelingen dieses Versuches zu sein, daß die Kulturen in Glaskölbchen mit flachem, weitem Boden, sog. Erlenneyerschen Kölbchen, angesetzt werden und nur soviel Flüssigkeit in die Kölbchen gegeben wird; daß der Boden einen halben bis höchstens einen Zentimeter hoch bedeckt ist. Das Fleischinfus blieb stets klar, aber im Laufe von 4—5 Wochen bildete sich am Boden des Gefäßes eine feinkörnige, sandartig aussehende weiße Ablagerung. Die einzelnen Körnchen, welche vermutlich aus den kaum sichtbaren Partikelchen der Aussaat herangewachsen waren, bestanden ausschließlich aus Tuberkelbazillen.

Vergleicht man dies Verhalten der Kulturen in flüssigen Nährmedien, nämlich ihr langsames Wachstum und das Klarbleiben der Flüssigkeit, mit den Angaben über frühere Kulturversuche von Klebs, Schüller, Toussaint, welche schon nach 1—3 Tagen eine Trübung der Kulturflüssigkeit beobachteten, so kann man sich der Überzeugung nicht verschließen, daß diese Kulturen keine Reinkulturen gewesen sein können.

Auch in betreff des Fleischinfuses wiederholt sich die Erscheinung, daß das Fleisch verschiedener Tiere, und zwar auch solcher, welche wenig empfänglich für Tuberkulose sind, wie Hund, Ratte und Hausmaus, die Kulturen in fast gleicher Stärke zur Entwicklung kommen lassen.

Zu erwähnen ist noch, daß durch einen Zusatz von Agar-Agar zum Erstarren gebrachtes und dadurch in einen festen Nährboden verwandeltes neutralisiertes Fleischinfus, welches ohne verflüssigt zu werden der Bruttemperatur ausgesetzt werden kann, einen Nährboden für Tuberkelbazillenkulturen abgibt. Derselbe steht allerdings dem erstarrten Blutserum erheblich nach, weil auf der schlüpfrigen Oberfläche die Bazillen sich schlecht ausbreiten lassen und es infolgedessen nicht zur Entwicklung der charakteristischen membranartigen Kulturen kommt, sondern mehr kompakte unförmliche Massen entstehen.

Da einige pathogene Bakterien, z. B. die Milzbrandbazillen, die Typhusbazillen, die Rotzbazillen und die Erysipelasmikrokokken auf pflanzlichen Substanzen, z. B. namentlich auf gekochten Kartoffeln, sehr kräftig wachsen, so wurden auch mit den Tuberkelbazillen nach dieser Richtung hin Versuche angestellt, welche indessen zu keinen positiven Resultaten geführt haben.

Im ganzen genommen ist daher den Tuberkelbazillen in bezug auf den Nährboden kein sehr großer Spielraum geboten.

Ähnlich verhält es sich auch mit einer zweiten, für die Existenz der Bakterien wesentlichen Bedingung, mit den Temperaturgrenzen, innerhalb deren noch ein Wachstum vor sich geht.

In vielfach wiederholten Versuchen ergab sich, daß bei einer Temperatur von 42° C im Laufe von drei Wochen kein Wachstum stattfindet. Ferner ist bei 30° C die Entwicklung eine sehr geringe und hört zwischen 28° und 29° C vollständig auf. Am besten gedeihen die Kulturen in einer Temperatur von 37°—38° C.

Anderen pathogenen Bakterien steht eine erheblich größere Breite der Temperaturgrenzen, innerhalb deren sie sich vermehren können, zur Verfügung. So wachsen beispielsweise die Milzbrandbazillen zwischen 20°—24° C sehr üppig und bilden in kurzer Zeit Sporen. Auch bis zu 43° C können sie noch gedeihen. Berücksichtigt man nun, daß die Milzbrandbazillen bei einer Temperatur, welche im Sommer von der Bodenoberfläche vielfach erreicht wird, in 24—48 Stunden ihren ganzen Entwicklungsgang bis zur Sporenbildung durchlaufen können und daß sie dies auf abgestorbenen pflanzlichen Substraten tun können, dann ist die Vermutung berechtigt, daß sie auch in der Tat ihren Entwicklungsgang in der freien Natur und unabhängig vom Tierkörper an geeigneten Stellen nehmen. Es bedarf wohl keiner weiteren Ausführung, daß damit die Ätiologie der Milzbrandkrankheit eine ganz andere Gestalt erhält, als wenn die Milzbrandbazillen in ihrer Existenz allein auf den Tierkörper angewiesen wären.

Dasselbe würde für die Tuberkelbazillen gelten, wenn sie auf Nährsubstraten, wie sie in der freien Natur vorkommen, zu wachsen vermöchten und wenn sie bei einer der Sommerwärme entsprechenden Temperatur in verhältnismäßig kurzer Zeit sich entwickeln und Sporen bilden würden. Dies ist aber nicht der Fall. Die untere Temperaturgrenze, bei welcher die Tuberkelbazillen noch eben zu wachsen vermögen, wird nicht von der Sommertemperatur erreicht, auch geht das Wachstum dieser Bakterien zu langsam vor sich, als daß sie nicht von den überall vorkommenden sehr viel schneller sich entwickelnden anderen Bakterienarten sehr bald überwuchert würden, ehe sie ihren Entwicklungsgang abgeschlossen hätten. Wenn also auch außer den tierischen Substraten noch andere, leichter erreichbare gefunden würden, welche den Tuberkelbazillen als Nährboden dienen können, dann würden doch die letzterwähnten Gründe mit aller Entschiedenheit gegen die Annahme sprechen, daß die Tuberkelbazillen auch eine vom tierischen Organismus unabhängige Existenz führen können. Wir sind demnach genötigt, soweit bis jetzt die Erfahrungen reichen, die Tuberkelbazillen nicht als gelegentliche, sondern als echte Parasiten anzusehen, d. h. als solche, welche nur im tierischen resp. menschlichen Organismus ihre Existenzbedingungen finden.

### III. Infektionsversuche.

Die Infektionsversuche bildeten bisher den wichtigsten Teil der experimentellen Untersuchungen über die Tuberkulose. Aber obwohl dieselben in außerordentlich großem Umfange angestellt sind, so entbehren sie doch bis auf wenige Versuchsreihen der Vorsichtsmaßregeln, welche notwendigerweise damit verbunden sein müssen, um sie einwandfrei zu machen.

Es sind drei Fehlerquellen, welche den Infektionsversuch in Frage stellen können. Erstens die Verwechslung der spontanen Tuberkulose mit der durch die Infektion künstlich erzeugten Tuberkulose, zweitens die Verwechslung der Produkte echter tuberkulöser Erkrankung mit pathologischen Veränderungen, welche denselben makroskopisch oder selbst auch mikroskopisch mehr oder weniger ähnlich sind. Drittens: unbeabsichtigte Infektion mit Tuberkelvirus durch infizierte Instrumente, Impfmateriale usw., kurz gesagt, durch Nichtbeachtung der antiseptischen Vorsichtsmaßregeln.

Wie soll man sich nun gegen diese Fehlerquellen schützen?

Um die durch spontane Tuberkulose entstehenden Irrtümer zu vermeiden, hat man vorgeschlagen, nur an solchen Tieren zu experimentieren, bei denen Tuberkulose selten oder gar nicht vorkommt. Da aber Tiere, bei denen keine spontane Tuberkulose vorkommt, sich überhaupt gegen diese Krankheit mehr oder weniger immun verhalten und also kein zuverlässiges Reagenz auf die Wirkungen des Tuberkelvirus abgeben, so ist dieser Vorschlag praktisch nicht durchführbar. Auch für Versuche über Milzbrandinfektion würde man beispielsweise nicht Hunde, welche sich bekanntlich dieser Krankheit gegenüber fast immun verhalten, als ausschließliche Versuchstiere wählen, sondern im Gegenteil mit für die Milzbrandinfektion möglichst empfänglichen Tieren experimentieren. Das gleiche gilt für die Tuberkuloseinfektionsversuche.

Je empfänglicher also eine Tierart für die Infektion mit Tuberkelvirus ist, um so besser ist sie für die in Rede stehenden Infektionsversuche geeignet. Jedoch immer nur unter der Voraussetzung, daß es gelingt, bei den Versuchstieren die künstliche und die spontane Infektion auseinanderzuhalten. Bei einiger Aufmerksamkeit ist dies aber gar nicht so schwierig. Die Kennzeichen, durch welche beide zu unterscheiden sind, wurden früher schon ausführlich angegeben. Es versteht sich wohl von selbst, daß, wenn sich auch mit Hilfe dieser Kennzeichen die spontane Tuberkulose als Versuchsfehler ausschließen läßt, gleichwohl alle Vorsichtsmaßregeln beobachtet werden müssen, um die spontanen Erkrankungen auf ein möglichst geringes Maß einzuschränken. Durch Trennung der tuberkulösen Tiere von den übrigen in besonderen Käfigen, häufiges Lüften, Reinigen und Desinfizieren der Stallungen ist dies auch wohl zu erreichen. Dennoch ist es nicht ratsam, Kaninchen und Meerschweinchen dauernd mit tuberkulösen Tieren in denselben Räumen zu halten; viel länger als acht bis zehn Monate würden sie in infizierten Stallungen kaum frei von Tuberkulose bleiben. Es sollte in einem Falle eine Anzahl Tiere für Versuche über Immunität möglichst lange erhalten werden, aber trotz der besten Pflege blieben nur einzelne länger als ein Jahr frei von Tuberkulose, um schließlich wenige Monate später ebenfalls doch noch tuberkulös zu werden. Nach diesen Erfahrungen erscheinen alle die zahlreichen Experimente, in denen die Tuberkulose nach einer Dauer von drei Monaten oder später konstatiert wurde, als wenig oder gar nicht beweiskräftig, wenn nicht aus dem Befund selbst hervorgehen sollte, daß eine spontane Tuberkulose vorliegt oder ausgeschlossen werden kann.

Was nun die zweite Fehlerquelle, die Verwechslung von nicht tuberkulösen Knötchen mit echten Tuberkeln betrifft, so ist nichts einfacher, als dieselbe auszuschließen. Die echten Tuberkel sind infektiös und enthalten Tuberkelbazillen, die unechten nicht. Selbst wenn man den diagnostischen Wert der Tuberkelbazillen nicht anerkennen will, muß man zwischen infektiösen und nicht infektiösen Knötchen unterscheiden. Also darf man, wenn durch einen Infektionsversuch, z. B. durch Inhalation irgendwelcher Substanzen, in der Lunge eines Hundes einige graue Knötchen erzielt sind, sich nicht mit diesem einfachen Befunde begnügen und daraufhin behaupten, daß dies echte Tuberkel seien. Unter allen Umständen muß auch noch die infektiöse Natur solcher Knötchen nachgewiesen werden. Meistens wird man, wenn es sich um echte Tuberkulose handelt, der Mühe überhoben sein, durch eine weitere Verimpfung der Knötchen noch ihre Infektiosität besonders beweisen zu müssen; denn es wird sich in diesem Falle der Krankheitsprozeß selten auf die Infektionsstelle beschränkt zeigen; fast immer hat er bereits auf andere Organe des Körpers übergreifen und liefert durch die Propagationsfähigkeit schon selbst den Beweis für seine infektiöse Natur. Wenn sich also eine über die ursprüngliche Infektionsstelle hinaus auf Lymphdrüsen, Lunge, Leber, Milz erstreckende Tuberkelbildung findet, dann kann dieselbe ohne weiteres als infektiös angesehen werden; bleiben aber, wie es beispielsweise nach Inhalation von nicht virulenten, festen Partikelchen in

den Lungen und nach Injektion von körnigen Massen in die Bauchhöhle im Peritoneum der Fall ist, die hierdurch entstandenen Knötchen auf den Infektionsort, hier also Lunge oder Peritoneum, beschränkt und zeigen keine Neigung zur weiteren Infektion des Körpers, dann spricht dieser Umstand dagegen, daß hier echte Tuberkel vorliegen und der Beweis für ihre Infektiosität müßte noch besonders geliefert werden. Geschieht dies nicht, wie es unbegreiflicher Weise in mehreren neueren Untersuchungen, welche sich gegen die Infektiosität der Tuberkulose richteten, der Fall gewesen ist, dann fehlt dem Experiment der beweiskräftige Abschluß.

Der dritte der bezeichneten Fehler, die unbeabsichtigte Infektion durch Instrumente usw., scheint fast allen früheren Versuchen über Tuberkulose in einem mehr oder weniger hohen Grade anzuhafte, sowohl denjenigen, welche für die Infektiosität, als auch denjenigen, welche gegen die letztere beweisend sein sollten. Und doch ist dieser Fehler ohne besondere Schwierigkeiten zu vermeiden, wenn man sich an die für antiseptische Operationen geltenden Regeln hält und vor allen Dingen für jeden einzelnen Versuch die Instrumente sorgfältig desinfiziert. Alle Metallinstrumente, wie Scheren, Pinzetten, Messer, Impflanzetten müssen ausgeglüht werden. Eine ganz besondere Sorgfalt erfordert die Behandlung der zu Injektionen verwendeten Spritzen. Spritzen von gewöhnlicher Konstruktion können nicht mit genügender Sicherheit desinfiziert werden, weil sie starkes Erhitzen nicht zulassen, ohne beschädigt zu werden, und flüssige Desinfektionsmittel erfahrungsgemäß die im Innern der Spritze befindlichen und insbesondere die dem Stempel anhaftenden Infektionsstoffe nicht sicher vernichten. Deswegen muß den Spritzen eine besondere Konstruktion gegeben werden, welche die Desinfektion durch Hitze ermöglicht. Zu diesem Zwecke ist die Spritze aus Glas und Metall anzufertigen. Das untere Ende derselben wird durch eine eingelegte durchbohrte Korkplatte luftdicht mit der Fassung für die Kanüle verbunden und der Stempel durch Bewickeln mit einem weichen Baumwollfaden gedichtet. In dieser Form kann die Spritze vor jedem Versuch durch einstündiges Erhitzen auf 150°—160° C frei von Infektionskeimen gemacht werden. Der Stempel wird dann noch durch Einsaugen von gekochtem destillierten Wasser angefeuchtet und gibt, wenn die Bewicklung mit einiger Sorgfalt ausgeführt wurde, einen ebenso dichten Verschuß wie die gewöhnlichen Leder- oder Kautschukstempel<sup>1)</sup>.

Die Hände des Experimentators und die Operationsstelle sind mit 1<sup>0</sup>/<sub>00</sub> Sublimatlösung zu desinfizieren und selbstverständlich auch im übrigen alles zu vermeiden, was eine unbeabsichtigte Infektion des Versuchstieres während oder nach der Operation herbeiführen könnte.

Bei sämtlichen im Nachstehenden aufgeführten Infektionsversuchen sind die eben auseinandergesetzten Vorsichtsmaßregeln streng durchgeführt und es wurden also, um letztere nochmals kurz zu bezeichnen, für jeden Versuch mehrere frisch angekaufte Tiere verwendet, in getrennten Käfigen gehalten, der Effekt der Infektion wurde so frühzeitig konstatiert, daß eine Verwechslung mit der erst spät auftretenden spontanen Tuberkulose nicht vorkommen konnte; es wurden ferner die infolge der Infektion auftretenden tuberkulösen Veränderungen stets auf das Vorhandensein von Tuberkelbazillen und, wo es erforderlich schien, noch speziell auf ihre infektiösen Eigenschaften geprüft; die Infektion selbst fand unter antiseptischen Kautelen und insbesondere mit zuverlässig desinfizierten Instrumenten statt.

Die im Laufe meiner Untersuchungen über die Tuberkulose ausgeführten Infektionsversuche zerfallen in zwei Gruppen. Der einen Gruppe gehören diejenigen Versuche an,

<sup>1)</sup> Spritzen dieser Konstruktion liefert H. Windler, Hof-Instrumentenmacher, Berlin NW, Dorotheenstraße 3.



in welchen tuberkelbazillenhaltige Gewebsteile, der zweiten diejenigen, in denen Reinkulturen von Tuberkelbazillen als Infektionsmaterial benutzt wurden.

### 1. Infektionsversuche mit tuberkelbazillenhaltigen Gewebsteilen.

Dieselben dienten teils dazu, um die Wirkung der Produkte verschiedenartiger tuberkulöser Prozesse zu studieren, teils um ein für den Beginn der Reinkulturen geeignetes Aussaatmaterial zu gewinnen. Als Impfmateriale wurden Gewebsstückchen verwendet aus verschiedenen Organen von menschlicher Miliartuberkulose, aus phthisischen Lungen, verschiedenen Formen lokalisierter Tuberkulose, aus fungösen Gelenken, skrofulösen Drüsen, Lupus, Tuberkulose verschiedener Tiere. Die Impfsubstanz wurde stets auf den Gehalt an Tuberkelbazillen geprüft.

Die Impfung geschah in der Weise, daß bei Meerschweinchen am Bauch mit der Schere ein kleiner Einschnitt gemacht und durch Einführen der Scherenspitze in diesen Schnitt eine etwa  $\frac{1}{2}$  cm tiefe, taschenförmige, subkutane Wunde angelegt wurde. In diese kleine Hauttasche wurde ein hirsekorn- bis senfkorngroßes Stückchen der Impfsubstanz möglichst tief hineingeschoben. Am folgenden Tage erschien die Impfwunde stets verklebt und zeigte keine Reaktion. Meistens trat erst nach zwei Wochen eine merkliche Anschwellung der der Impfstelle zunächst gelegenen Lymphdrüsen, gewöhnlich der Leistendrüsen auf einer Seite, ein und zugleich zeigte sich eine Verhärtung und Knotenbildung an der bis dahin völlig verheilten Impfwunde. Darauf nahm die Vergrößerung der Lymphdrüsen schnell zu, öfters bis zu Haselnußgröße. Der Knoten an der Impfstelle brach dann meistens auf und bedeckte sich mit einer trockenen Kruste, unter welcher ein flaches, wenig absonderndes und mit käsigem Grunde versehenes Geschwür sich befand. Die Tiere fingen dann an abzumagern, bekamen struppiges Haar, Respirationsbeschwerden und starben gewöhnlich zwischen der vierten bis achten Woche, oder sie wurden innerhalb dieses Zeitraumes getötet.

Auch bei Kaninchen wurde einige Male die Impfsubstanz in eine taschenförmige Hautwunde gebracht. Da aber der Krankheitsverlauf nicht so präzise und schnell wie bei Meerschweinchen nach der subkutanen Impfung verlief, so habe ich später bei Kaninchen nur noch die vordere Augenkammer als Impfstelle gewählt. Der Verlauf der infolge dieser Impfung entstehenden Iristuberkulose ist schon oft beschrieben und es bedarf daher nicht einer besonderen Schilderung derselben.

Folgende Impfungen wurden in dieser Weise ausgeführt:

1. Miliartuberkulose, Tuberkelknoten der Pia mater, sehr reich an Tuberkelbazillen: 6 Meerschweinchen. Davon starb eins 5 Wochen, zwei 6 Wochen, zwei 7 Wochen nach der Impfung. Das sechste wurde in der achten Woche getötet. Bei sämtlichen Tieren waren Lunge, Leber, Milz in hohem Grade tuberkulös und die Leistendrüsen verkäst.

2. Miliartuberkulose. Graue Knötchen der Lunge, ziemlich reich an Tuberkelbazillen: 6 Meerschweinchen. Drei starben in der sechsten Woche, die übrigen einige Tage später getötet. Sämtlich tuberkulös wie in Nr. 1.

3. Miliartuberkulose. Graue, gelbe Knötchen aus Milz und Niere, nicht sehr reich an Tuberkelbazillen: 6 Meerschweinchen. Starben in der sechsten und siebenten Woche. Sämtlich tuberkulös wie Nr. 1.

4. Miliartuberkulose. Graue Knötchen der Lunge, ziemlich reich an Bazillen: 3 Meerschweinchen. Zwei starben in der sechsten, eines in der siebenten Woche. Sämtlich tuberkulös wie Nr. 1.

5. Miliartuberkulose. Graue Knötchen der Lunge, wenige Bazillen enthaltend: 5 Meerschweinchen, 2 Kaninchen an der Ohrwurzel. Ein Meerschweinchen starb nach

8 Wochen, die übrigen einige Tage später getötet. Sämtlich tuberkulös. Die Kaninchen nach 10 Wochen getötet, hatten verkäste Lymphdrüsen an der Ohrwurzel und am Halse, ziemlich viele graue Knötchen in den Lungen, einige Knötchen in den Nieren und in der Milz. Mit Tuberkeln aus der Milz von einem der Meerschweinchen wurden 5 Meerschweinchen geimpft. Von denselben starben 3 in der achten Woche, die beiden übrigen wurden noch in derselben Woche getötet und sämtlich tuberkulös gefunden. Ferner erhielten mit der in Wasser verriebenen käsigen Drüsensubstanz der Kaninchen 2 Kaninchen eine Injektion in die Bauchhöhle. Bei der nach 8 Wochen erfolgten Tötung dieser Tiere fand sich Tuberkulose des Netzes, der Milz, Leber und auch ziemlich viele graue Knötchen in beiden Lungen.

6. Käsig Pneumonie und Tuberkulose der Gehirnhäute: 2 Meerschweinchen mit der bazillenreichen käsigen Lungensubstanz, 1 Meerschweinchen mit einem Stückchen der tuberkulös infiltrierte und bazillenreichen Pia mater geimpft. Die Tiere starben in der fünften und sechsten Woche. Sämtlich tuberkulös.

7. Käsig infiltrierte Lunge, reich an Bazillen: 6 Meerschweinchen. Das erste starb nach 6 Wochen. Die übrigen waren bereits schwer krank und wurden am Tage darauf getötet. Sämtlich tuberkulös.

8. Phthisische Lunge mit Kavernen, Darmgeschwüre und verkäste Mesenterialdrüsen. Mit dem Inhalt einer Kaverne, welcher ziemlich viele Bazillen enthielt, wurden 2 Meerschweinchen und mit der sehr bazillenreichen Substanz der Mesenterialdrüsen 4 Meerschweinchen geimpft. Die letzteren starben im Laufe der fünften und sechsten Woche, von den beiden ersteren das eine in der sechsten Woche, das andere wurde wenige Tage später getötet. Sämtlich tuberkulös.

9. Käsig Bronchitis und Darmtuberkulose. Mit der mäßig bazillenreichen Lungensubstanz wurden 5 Meerschweinchen geimpft. Es starben davon 2 in der achten Woche, die übrigen wurden vor Ablauf derselben Woche getötet. Sämtlich tuberkulös.

10. Phthisische kavernöse Lunge. Mit verdichtetem Lungengewebe, welches wenige Bazillen enthielt, wurden 4 Meerschweinchen geimpft. Davon starben 3 in der siebenten und achten Woche, das letzte erst in der zwölften Woche. Sämtlich tuberkulös.

11. Phthisisches Sputum. Von 3 verschiedenen Phthisikern entnommenes frisches, mehr oder weniger bazillenreiches Sputum wurde auf 9 Meerschweinchen zu verschiedenen Zeiten verimpft. Die Tiere starben zum Teil vor der achten Woche, zum Teil wurden sie dann getötet. Sie waren sämtlich tuberkulös.

12. Zwei Wochen lang getrocknetes phthisisches Sputum: 3 Meerschweinchen. Zwei starben in der sechsten Woche, das dritte wurde dann getötet. Sämtlich tuberkulös.

13. Zwei Monate lang getrocknetes phthisisches Sputum. 3 Meerschweinchen. Nach 5 Wochen getötet und mit Tuberkulose in Lunge, Leber und Milz gefunden.

14. Tuberkulose des Uterus und der Tuben. Käsig Substanz aus den Tuben auf 6 Meerschweinchen verimpft. Zwei Tiere starben nach 7 Wochen. Die übrigen wurden in der neunten Woche getötet. Sämtlich tuberkulös.

15. Eiter aus einem tuberkulösen Nierenabszeß. 2 Meerschweinchen wurden damit subkutan geimpft und 2 erhielten eine Injektion in die Bauchhöhle. Nach 5 Wochen wurden die Tiere getötet. Bei den subkutan geimpften Meerschweinchen waren die Inguinaldrüsen geschwollen und in beginnender Verkäsung; in der vergrößerten Milz zahlreiche, in der Lunge wenige graue Knötchen. Die injizierten Meerschweinchen hatten viele Tuberkelknötchen auf dem Peritoneum und im Netz; Milz stärker tuberkulös als bei den geimpften Tieren, ebenso auch größere und zahlreiche Tuberkel in den Lungen.

16. Eiter aus einem von Wirbelkaries ausgehenden Kongestionsabszeß. 5 Meerschweinchen erhalten davon eine Injektion in die Bauchhöhle, einem Meerschweinchen,

welches als Kontrolltier dient, wird dasselbe gekochte destillierte Wasser, welches zum Verdünnen des Eiters diente, in die Bauchhöhle gespritzt; es wird mit den übrigen Tieren in demselben Käfig belassen. In der siebenten Woche wurden die Tiere getötet. Das Kontrolltier hatte weder in der Bauchhöhle noch in den Lungen eine Spur von Tuberkulose. Bei den mit Eiter injizierten fand sich eine ausgezeichnete Tuberkulose des Peritoneums, des Netzes, außerdem auch mehr oder weniger weit gediehene Tuberkulose der Milz und Lunge. In Fig. 28 findet sich in zweifacher Vergrößerung ein Stück vom Peritoneum eines dieser Meerschweinchen abgebildet.

17. Fungöses Ellenbogengelenk. Substanz mit sehr wenigen Bazillen auf 4 Meerschweinchen verimpft. In der zehnten Woche getötet. Sämtlich tuberkulös.

18. Skrofulöse Drüsen von 3 verschiedenen Fällen zu verschiedenen Zeiten auf 10 Meerschweinchen verimpft. Die Impfs substanz enthielt wenige Bazillen und dementsprechend verlief auch die Tuberkulose sehr viel langsamer. Doch ließ auch bei diesen Tieren die als erstes merkbares Krankheitssymptom auftretende Schwellung und spätere Verkäsung der Leistendrüsen keinen Zweifel darüber, daß die Impfstelle die Eintrittsstelle des Tuberkelvirus gebildet hatte. Von den Tieren starben in der zehnten bis zwölften Woche 4, die übrigen wurden dann getötet. Bei allen waren die Lymphdrüsen in der Nähe der Impfstelle verkäst, die Milz, Leber und Lunge in ausgeprägter Weise tuberkulös.

19. Skrofulöse Drüse. Übertragung der bazillenarmen Drüsensubstanz in die vordere Augenkammer von 4 Kaninchen. Es entwickelte sich bei allen 4 Tieren eine im Laufe der dritten Woche beginnende Iristuberkulose, welche zur Verkäsung des Bulbus führte. In der zehnten Woche wurden die Kaninchen getötet und außer der Zerstörung des Bulbus Verkäsung der Halslymphdrüsen und zahlreiche graue Knötchen in den Lungen gefunden.

20. Von 5 verschiedenen Lupusfällen wurden 18 Kaninchen in die vordere Augenkammer geimpft. Der Verlauf entsprach genau dem unter Nr. 19 geschilderten. Eine anfangs langsam sich entwickelnde Iristuberkulose, allmählich zu Verkäsung und Vereiterung des Bulbus und schließlich zu allgemeiner Tuberkulose führend. Die Impfung blieb bei keinem dieser Kaninchen erfolglos. Einige wurden getötet, als die Iristuberkulose sich eben entwickelt hatte, andere, nachdem die Schwellung und Verkäsung der Halsdrüsen eingetreten war, noch andere starben schließlich mit ausgebreiteter Tuberkulose der Lungen, Leber, Milz und Nieren. Sowohl in den Iristuberkeln als in den tuberkulös veränderten Drüsen, Lungen usw. wurden mehr oder weniger reichlich die Tuberkelbazillen nachgewiesen. Von einem sechsten Lupusfall wurden noch 3 Meerschweinchen und von einem der oben erwähnten Fälle 5 Meerschweinchen subkutan geimpft. Auch bei diesen Tieren kam es zur Schwellung und Verkäsung der Inguinaldrüsen. Sie starben in der siebenten bis zehnten Woche nach der Impfung, waren hochgradig tuberkulös und hatten in Lunge, Milz, Leber und Drüsen zahlreiche Tuberkelbazillen<sup>1)</sup>.

21. Perlsuchtlinge, teilweise verkalkte Knoten mit ziemlich vielen Bazillen, auf 8 Meerschweinchen verimpft. Dieselben starben innerhalb 5—8 Wochen und waren sämtlich hochgradig tuberkulös. Von einem dieser Meerschweinchen wurden dann 4 andere, und von einem zweiten 3 andere Meerschweinchen geimpft. Auch von diesen

<sup>1)</sup> Kürzlich haben Demme, Pfeiffer und Dautrelepont Mitteilungen über das Vorkommen von Tuberkelbazillen in lupöser Haut und in den Tuberkeln der mit Lupus geimpften Tiere gemacht. Meine Untersuchungen über Lupus, welche sich nicht allein auf den Nachweis der Bazillen in lupöser Haut und in den Impftuberkeln, sondern auch auf lange Zeit hindurch fortgeführte Reinkulturen von Lupusbazillen und damit unternommene erfolgreiche Impfungen erstrecken, waren schon mehrere Monate abgeschlossen, als jene Mitteilungen publiziert wurden, so daß dieselben keinen Einfluß mehr auf meine Arbeit haben konnten.

Tieren starben 5 in der sechsten und siebenten Woche, die beiden letzten wurden in der achten Woche getötet. Bei allen wurde ebenfalls Tuberkulose gefunden. Ferner war von der in diesem Versuch zur Verwendung gekommenen Perlsuchtlinge noch eine Katze geimpft und nach 7 Wochen tuberkulös gestorben. Eine zweite mit Lungentuberkeln von diesem Tiere geimpfte Katze erschien nach 6 Wochen abgemagert und kurzatmig; sie wurde getötet und ebenfalls mit zahlreichen Tuberkeln in Lunge und Milz versehen gefunden.

22. Perlsuchtknoten vom Peritoneum auf 6 Meerschweinchen verimpft. Es starben 3 davon in der fünften und sechsten Woche, die übrigen wurden einige Tage später getötet. Sämtlich tuberkulös.

23. Perlsuchtknoten aus der Lunge, zum Teil mit käsigem Inhalt und nicht sehr reich an Bazillen. 7 Meerschweinchen; 5 davon starben bis zur siebenten Woche, die beiden letzten wurden in der achten Woche getötet. Sämtlich tuberkulös.

24. Verkalkte Perlsuchtknoten vom Peritoneum, mit vielen Bazillen. 3 Meerschweinchen; dieselben starben bis zur sechsten Woche. Sämtlich tuberkulös.

25. Käsiges Pneumonie vom Schwein. Verdichtetes, sehr bazillenreiches Lungengewebe. 5 Meerschweinchen. Dieselben starben in der fünften und sechsten Woche und waren tuberkulös.

26. Von einem an spontaner Tuberkulose gestorbenen Kaninchen, und zwar mit den Lungentuberkeln desselben, 4 Meerschweinchen geimpft. Davon starben 2 in der siebenten Woche, 2 wurden in der achten Woche getötet. Sie waren sämtlich tuberkulös. Von dem ersten dieser Tiere wurden wieder 4 Meerschweinchen, vom zweiten 2 Meerschweinchen und 4 Kaninchen, vom dritten 2 Kaninchen und vom vierten 1 Meerschweinchen und 1 Kaninchen geimpft, und zwar die Meerschweinchen subkutan, die Kaninchen in die vordere Augenkammer. Die Meerschweinchen starben bis zur neunten Woche an Tuberkulose, die Kaninchen bekamen sämtlich Iristuberkulose; 2 starben in der neunten und zehnten Woche an Tuberkulose, die übrigen wurden dann getötet und ebenfalls mehr oder weniger zahlreiche Lungentuberkel bei ihnen gefunden.

27. Von einem an spontaner Tuberkulose gestorbenen Affen wurden 2 Meerschweinchen und 2 Katzen, und zwar mit Lungentuberkeln, geimpft. Erstere starben in der sechsten Woche, die eine Katze nach 7 und die andere nach 13 Wochen, sämtlich tuberkulös. Von einem der Meerschweinchen wurden dann ferner 6 Meerschweinchen und 1 Kaninchen (in die vordere Augenkammer) geimpft, welche ebenfalls sämtlich tuberkulös wurden vor der achten Woche (teils gestorben, teils getötet). Schließlich wurde noch von 2 Tieren dieser zweiten Gruppe die Tuberkulose mit Erfolg auf 7 weitere Meerschweinchen überimpft. Auch von einer der Katzen hatte eine erfolgreiche Übertragung auf 4 Meerschweinchen stattgefunden.

Zu erwähnen ist noch, daß mit der 56 Tage lang getrockneten Milz dieses Affen 5 Meerschweinchen, und mit Lungentuberkeln desselben, welche 57 Tage in absolutem Alkohol gelegen hatten, 4 Meerschweinchen geimpft wurden. Diese Tiere zeigten 4 Monate hindurch keine Veränderung, sie wurden dann getötet und erwiesen sich als frei von Tuberkulose.

28. Von einem zweiten an spontaner Tuberkulose gestorbenen Affen wurden 2 Meerschweinchen mit Lungentuberkeln geimpft und starben in der achten und neunten Woche an Tuberkulose. Von diesen Meerschweinchen wurden ferner 2 Meerschweinchen und 1 Kaninchen geimpft. Dieselben wurden in der sechsten Woche, als sie bereits krank erschienen, getötet und tuberkulös gefunden.

Mit Lungentuberkeln desselben Affen, welche getrocknet und 3 Tage lang aufbewahrt waren, wurden noch 2 Meerschweinchen geimpft, welche ebenfalls in der sechsten Woche getötet und tuberkulös gefunden wurden.

Die soeben aufgezählten Impfversuche wurden insgesamt an 179 Meerschweinchen, 35 Kaninchen und 4 Katzen angestellt und die Impfung hatte ohne Ausnahme Tuberkulose zur Folge gehabt. Auch beschränkte sich das Vorhandensein tuberkulöser Veränderungen nicht auf vereinzelte Knötchen zweifelhafter Natur in einem oder dem anderen Organe, sondern es ließ sich in jedem einzelnen Falle zunächst schon an der Entwicklung der charakteristischen Krankheitssymptome, wie Drüsenanschwellung, käsiger Ulzeration der Impfstelle, Abmagerung und Respirationsbeschwerden, dann bei der Sektion an den von der Impfstelle ausgehenden, auf die benachbarten Lymphdrüsen, wie auf Lunge, Milz und Leber fortgeschrittenen, ganz erheblichen pathologischen Veränderungen die Tuberkulose mit aller nur wünschenswerten Sicherheit konstatieren. Überdies wurden stets durch mikroskopische Untersuchung die charakteristischen Gewebelemente der Tuberkel und das Vorhandensein von Tuberkelbazillen nachgewiesen. Die Art und Weise, in welcher sich die Impftuberkulose bei den verschiedenen Tieren und in den verschiedenen Organen verhielt, ist bereits früher ausführlich beschrieben.

Andere Experimentatoren haben weniger günstige Erfolge bei ihren Impfungen mit tuberkulösen Substanzen gehabt. Demgegenüber werden die von mir erzielten gleichmäßigen Resultate weniger auffällig erscheinen, wenn man berücksichtigt, daß ich nur mit solchem Material impfte, in welchem Tuberkelbazillen nachweislich vorhanden waren, und daß ich zu meinen Impfungen nur die für Tuberkulose besonders empfänglichen Tiergattungen benutzte. Außerdem mag zu meinen Erfolgen nicht wenig beigetragen haben, daß die Impfungen selbst möglichst sorgfältig und genau ausgeführt wurden.

Man könnte es als einen Mangel empfinden, daß keine Kontrollversuche mit Verimpfungen von nicht tuberkulösen Substanzen angestellt sind. Doch erschien es mir nicht notwendig, eigene derartige Kontrollversuche anzustellen, weil während der Dauer meiner Untersuchungen beständig in denselben Räumen und ebenfalls an Meerschweinchen und Kaninchen nach Hunderten zählende Impfungen mit den mannigfaltigsten Substanzen, welche keine Tuberkelbazillen enthielten, gemacht und danach niemals eine auf die Impfung zu beziehende Tuberkulose erhalten wurde. Namentlich ist vielfach nicht-tuberkulöses Material in die vordere Augenkammer von Kaninchen gebracht, ohne daß auch nur ein einziges Mal Irstuberkulose entstanden wäre, während letztere nach der Verimpfung echt tuberkulöser Massen niemals ausblieb. Kontrollversuche bilden gewissermaßen auch die unter Nr. 27 angeführten erfolglosen Impfungen mit getrockneten und in Alkohol aufbewahrten Lungentuberkeln vom Affen, welche offenbar durch das Absterben der Bazillen ihre Virulenz verloren hatten. Der Versuch war mithin eine Impfung mit indifferentem Material.

Meine Versuche berechtigen mich demnach zu dem Schluß, daß nur die Verimpfung von tuberkelbazillenhaltigen Substanzen eine echte Tuberkulose bei den Versuchstieren zu erzeugen vermag.

Einen Unterschied in der Impfwirkung des von tuberkulösen Prozessen verschiedener Art, also von Miliartuberkulose, Phthisis, Skrofulose, fungösen Gelenksleiden, Lupus, Perlsucht und anderen Formen der Tiertuberkulose abstammenden Materials habe ich nicht wahrnehmen können. Also auch in dieser Beziehung zeigen die verschiedenen Arten der Tuberkulose ein ganz gleiches Verhalten.

## 2. Infektionsversuche mit Reinkulturen der Tuberkelbazillen.

Diese zweite Gruppe der Infektionsversuche bildet den Abschluß des Beweises, daß die Tuberkulose eine Infektionskrankheit und daß sie durch Tuberkelbazillen bedingt ist.

Bis dahin war nachgewiesen, daß die Tuberkelbazillen bei allen tuberkulösen Krankheitsprozessen und zwar ausschließlich bei diesen vorkommen, ferner, daß nur tuberkelbazillenhaltige Substanzen imstande sind, Tuberkulose zu erzeugen. Da aber in beiden Fällen die Bazillen noch an Bestandteile des Körpers gebunden sind, so war immer noch die Vermutung berechtigt, daß neben den Bazillen noch irgend ein anderer Stoff von Bedeutung, daß er vielleicht sogar der eigentliche Infektionsstoff sei, während den Bazillen nur eine sekundäre Rolle zufalle. Diese Frage konnte nur dadurch entschieden werden, daß die Bazillen ganz rein und abgetrennt von allen körperlichen Bestandteilen verimpft wurden. Wenn sie auch dann noch Tuberkulose erzeugten, dann mußten sie der einzige und unzweifelhafte Infektionsstoff der Tuberkulose sein. Die hohe Bedeutung, welche gerade diesem Teile der Untersuchung zukam, erforderte, daß die strengsten Vorsichtsmaßregeln befolgt wurden, um alle Irrtümer auszuschließen. Es wurden dementsprechend wie in den früheren Infektionsversuchen für jedes einzelne Experiment mehrere frisch angekaufte Tiere verwendet, außerdem gingen neben den meisten Versuchen besondere Kontrollversuche her. Die Tiere eines jeden Versuches befanden sich in einem besonderen Käfig und wurden von anderen tuberkulösen streng abgesondert; sie wurden auch möglichst frühzeitig getötet, um jeden Einwand einer Kollision mit spontaner Tuberkulose abzuschneiden. Ferner wurden möglichst verschiedene Methoden der Infektion und verschiedene Tierspezies benutzt, um auch nach dieser Richtung die Wirkung der Reinkulturen zu erfahren. Auf die Desinfektion der zur Verwendung kommenden Gefäße und Instrumente, namentlich der Spritzen, wurde die größte Sorgfalt verwendet. Die zur Infektion dienenden Kulturen bestanden, wie fast jedesmal noch besonders konstatiert wurde, ganz allein aus Tuberkelbazillen. Dieselben wurden mit aller Vorsicht von dem erstarrten Blutserum vermittels geglühter Platindrähte abgehoben, was sich, wie früher schon ausdrücklich erwähnt wurde, leicht ausführen läßt, ohne daß auch nur das geringste von dem Blutserum dabei mit losgerissen wird. Es ist deswegen nicht zuviel behauptet, daß in den meisten Versuchen absolut reine Bazillenmassen zur Verwendung kamen, denen nicht einmal mehr etwas von dem Nährboden, auf dem sie gewachsen waren, anhaftete. Übrigens ist in mehreren Versuchen den Kontrolltieren sterilisiertes Blutserum injiziert, ohne daß dadurch jemals auch nur eine Spur von Tuberkulose entstand. Man kann daher mit aller Sicherheit behaupten, daß, wenn durch die Infektion mit einer Tuberkelbazillen-Reinkultur, welche durch mehrere Umzüchtungen fortgesetzt ist, echte Tuberkulose erzeugt wird, dies ganz allein eine Wirkung der Tuberkelbazillen ist.

1. Versuch: Reinkultur aus Miliartuberkeln menschlicher Lunge (Nr. 22 in der früheren Aufzählung der Reinkulturen). Durch 5 Umzüchtungen 54 Tage lang kultiviert, wurde auf 4 Meerschweinchen subkutan verimpft. Zwei in demselben Käfig befindliche Tiere blieben ungeimpft. Bei den geimpften Tieren schwellen nach 14 Tagen die Inguinaldrüsen, die Impfstellen verwandelten sich in Geschwüre und die Tiere begannen abzumagern. Nach 32 Tagen starb eins derselben, die übrigen wurden am 35. Tage getötet. Die geimpften Meerschweinchen, sowohl das spontan gestorbene als die drei getöteten, wiesen hochgradige Tuberkulose der Milz, Leber und Lungen auf; die Inguinaldrüsen waren stark geschwollen und verkäst, und zwar erheblich stärker auf der geimpften Seite, die Bronchialdrüsen wenig geschwollen. Die beiden nicht geimpften Tiere zeigten keine Spur von Tuberkulose.

2. Versuch: Reinkultur aus der tuberkulösen Lunge eines Affen (Nr. 11), 95 Tage lang in 8 Umzüchtungen kultiviert, auf 6 Meerschweinchen subkutan verimpft, zwei Kontrolltiere bleiben ungeimpft. Nach 32 Tagen wurden sämtliche Tiere getötet und die 6 geimpften hochgradig tuberkulös, die beiden ungeimpften gesund gefunden.

3. Versuch: Reinkultur aus perlsüchtiger Lunge (Nr. 37), 72 Tage lang durch 6 Umzuchtungen kultiviert, auf 5 Meerschweinchen subkutan verimpft; ein Kontrolltier blieb ungeimpft. Als die Tiere nach 34 Tagen getötet wurden, erwiesen sich die geimpften tuberkulös, das ungeimpfte gesund.

4. Versuch: Reinkultur aus der tuberkulösen Lunge vom Affen (Nr. 11), 113 Tage lang in 9 Umzuchtungen kultiviert, subkutan verimpft auf 2 Meerschweinchen, 1 Hamster, 6 weiße Ratten, 5 weiße Mäuse, 4 Feldmäuse, 2 Igel, 6 Hühner, 4 Tauben, 2 Sperlinge, 3 Aale, 1 Goldfisch, 5 Frösche, 1 Schildkröte. Von diesen Tieren erkrankten merklich nur die Meerschweinchen, der Hamster und die Feldmäuse; dieselben wurden 53 Tage nach der Impfung getötet und sämtlich hochgradig tuberkulös befunden. Die Tuberkulose des Hamsters hat allem Anschein nach sehr große Ähnlichkeit mit derjenigen beim Meerschweinchen; die Milz ist sehr vergrößert und hat ein graurot marmoriertes Aussehen, auch die Leber erscheint von großen gelblichen Herden durchsetzt. Sehr charakteristisch sehen auch die tuberkulös veränderten Organe der Feldmäuse aus. Die Inguinaldrüsen sind bedeutend vergrößert und verkäst, die Lungen von zahlreichen mohnkorn- bis stecknadelkopfgroßen grauen Knötchen, Leber und Milz von vielen weißlichen hirsekorngroßen Tuberkeln sehr gleichmäßig durchsetzt, so daß letztere ein sehr zierliches, gesprenkeltes Aussehen erhalten. Alle übrigen Tiere dieses Versuches wurden 2 Monate später getötet und es stellte sich dann bei ihrer Untersuchung heraus, daß eine der 5 weißen Mäuse einige graue Knötchen in der Lunge hatte, die übrigen waren gesund, ebenso die Ratten und die Igel. Von den Hühnern hatten 3 die für diese Tiergattung charakteristischen großen Tuberkelknoten am Darm und in der Leber. Der Rest der Versuchstiere war gesund.

5. Versuch: Reinkultur aus der geschlossenen Kaverne einer phthisischen Lunge (Nr. 26) durch 12 Monate in 16 Umzuchtungen kultiviert, auf 17 Meerschweinchen subkutan verimpft, 2 Kontrolltiere blieben ungeimpft. Mit diesen Tieren wurden Beobachtungen über die Einwirkung von Mitteln angestellt, welche die Entwicklung der Tuberkelbazillen zu verhindern vermögen, und sie konnten daher nicht getötet werden. Trotzdem auf die Meerschweinchen teils Arsenik, teils Karbolsäure in möglichst reichlicher Menge einwirkten, verlief die Tuberkulose ganz in derselben Weise wie bei den früheren Versuchstieren, die Lymphdrüsen schwellen beträchtlich, Abmagerung trat ein, sämtliche Tiere starben in der vierten bis sechsten Woche und waren hochgradig tuberkulös. Die beiden Kontrolltiere wurden dann getötet und gesund befunden.

6. Versuch: Folgende Reinkulturen und zwar erstens aus Lupus (Nr. 35), durch 5 Monate in 8 Umzuchtungen, zweitens von einem fungösen Gelenk (Nr. 34), durch 4 Monate in 7 Umzuchtungen, drittens von einer skrofulösen Drüse (Nr. 29), durch 5 Monate in 7 Umzuchtungen, viertens von Miliartuberkulose (Nr. 22), durch 9 Monate in 12 Umzuchtungen, fünftens aus der Kaverne einer phthisischen Lunge (Nr. 25), durch 6 Monate in 9 Umzuchtungen, sechstens von Perlsucht-knoten (Nr. 39), durch 9 Monate in 11 Umzuchtungen kultiviert, wurden subkutan auf Feldmäuse und zwar von jeder einzelnen der Kulturen 4 Tiere geimpft. Die Mäuse befanden sich zu je zweien in einem geräumigen Glase. Einige Tiere starben schon nach wenigen Tagen, anscheinend infolge des Einflusses der Gefangenschaft. Alle übrigen erkrankten in sichtlicher Weise, die Leistendrüsen begannen zu schwellen, die Tiere magerten ab und bekamen Respirationsbeschwerden. Im Verlauf von 4—6 Wochen starben sie sämtlich. Die Untersuchung einiger dieser Tiere wurde dadurch gänzlich vereitelt oder nur unvollständig ermöglicht, daß die überlebenden Feldmäuse mehrfach, trotzdem sie reichliche vegetabilische Nahrung zur Verfügung hatten, ihre gestorbenen Genossen annagten und mit großer Gier die inneren Organe derselben verzehrten. Dennoch blieben von jeder der einzelnen Abteilungen dieses Versuches mehrere Tiere zur Untersuchung und es ließ sich feststellen,

daß sie sämtlich an hochgradiger Tuberkulose der Lunge, Leber und Milz zugrunde gegangen waren. Ein Unterschied in dem Verhalten der aus den verschiedenen Reinkulturen hervorgegangenen Tuberkulose war nicht zu erkennen. Das Gesamtbild der pathologischen Veränderungen war bei allen Tieren identisch und ebenso war auch das makroskopische Aussehen der einzelnen Knötchen, sowie ihr mikroskopisches Verhalten und insbesondere der Gehalt an Tuberkelbazillen überall derselbe. Für diesen Versuch beachtenswert ist noch, daß die Tiere sich erst wenige Tage in der Gefangenschaft befanden, als sie geimpft wurden, und daß eine große Anzahl anderer Feldmäuse unter gleichen Verhältnissen ebenfalls in Gläsern monatelang gehalten wurden, ohne daß eine einzige davon tuberkulös geworden wäre.

7. Versuch: Da Feldmäuse ein so sicheres und bequemes Reagens auf Tuberkulose abgeben, so wurden zum Zwecke von Versuchen, welche ich gemeinschaftlich mit Herrn Dr. G a f f k y über den Einfluß entwicklungshemmender Substanzen auf tuberkulöse Tiere ausführte, 24 Feldmäuse subkutan mit der Reinkultur aus einer phthisischen Lunge (Nr. 1), durch 7 Monate in 12 Umzüchtungen kultiviert, geimpft. Auch von diesen Tieren, welche mit Inhalationen flüchtiger Substanzen behandelt wurden, starben einige schon nach wenigen Tagen an Pneumonie, bei allen übrigen entwickelte sich Tuberkulose und verlief in derselben Weise, wie bei den Mäusen des vorhergehenden Versuches. Bei der Sektion zeigte sich stets ausgeprägte Tuberkulose der Lungen, der Milz und der Leber.

8. Versuch: Zu gleichem Zwecke wurden noch mit Reinkultur aus käsiger Pneumonie (Nr. 28), durch 6 Monate in 8 Umzüchtungen kultiviert, 5 Meerschweinchen, ferner 4 Meerschweinchen mit Reinkultur aus phthisischer Lunge (Nr. 24), durch 6 Monate in 10 Umzüchtungen kultiviert, und 6 Meerschweinchen mit Reinkultur aus Hodentuberkulose (Nr. 33), durch 3 Monate in 5 Umzüchtungen kultiviert, geimpft, sämtlich subkutan. Die Tiere hatten ebenfalls verschiedene gasförmige entwicklungshemmende Substanzen einzuatmen, wurden aber trotzdem krank, magerten ab, starben innerhalb 4—6 Wochen und wurden bei der Sektion sämtlich tuberkulös gefunden.

9. Versuch: Reinkultur von Lupus (Nr. 35), durch 12 Monate in 15 Umzüchtungen kultiviert, auf 5 Meerschweinchen subkutan verimpft. Dieser Versuch wurde angestellt, um zu sehen, ob die gerade ein Jahr lang fortgesetzte Kultur der aus Lupushaut stammenden Tuberkelbazillen auf die Virulenz derselben einen Einfluß ausgeübt hatte. Dies war jedoch nicht der Fall. Die geimpften Tiere erkrankten ebenso sicher und schnell wie in den früheren Versuchen; zwei starben in der vierten Woche, die übrigen wurden darauf getötet und sämtlich bei der Sektion hochgradig tuberkulös gefunden.

10. Versuch: In derselben Absicht wurde auch die am längsten fortgesetzte Reinkultur (Nr. 1), von Lungenphthisis des Menschen, durch 18 Monate in 26 Umzüchtungen kultiviert, auf 4 Meerschweinchen subkutan verimpft. Der Verlauf war ganz derselbe wie im 9. Versuch. Die Tieren starben in der vierten und fünften Woche nach der Impfung und waren tuberkulös.

11. Versuch: Bei früheren Gelegenheiten hatte sich schon ein wesentlicher Unterschied in der Empfänglichkeit der Hausmäuse und Feldmäuse gegen Impfung mit Tuberkulose herausgestellt. Es wurden deswegen nochmals 12 weiße Mäuse mit einer Reinkultur von Miliartuberkulose (Nr. 22), derselben, welche auch zur Impfung der Feldmäuse im 6. Versuch gedient hatte, und zwar zur selben Zeit wie die Feldmäuse geimpft. Während die Feldmäuse, wie bereits mitgeteilt ist, tuberkulös wurden, blieben die weißen Mäuse zwei Monate lang ohne irgendwelche Krankheitserscheinungen; sie wurden dann getötet und bei keiner tuberkulöse Veränderungen gefunden.

Die hier zusammengestellten 11 Versuche haben das Gemeinsame, daß die Impfschubstanz den Tieren subkutan beigebracht wurde. Die Wirkung war im allgemeinen



dieselbe, wie bei der subkutanen Verimpfung von frischen tuberkulösen Gewebstücken. Die kleine Hautwunde verklebte und verheilte in den ersten Tagen, dann folgte Drüsenanschwellung, Abmagerung, Tod, und die Sektion ergab eine über Lunge, Milz und Leber sich erstreckende massenhafte Tuberkeleruption mit den sich daran knüpfenden charakteristischen weiteren Veränderungen dieser Organe. Nur insofern ließ sich ein Unterschied bemerken, als nach Verimpfung der Reinkulturen der Verlauf der Tuberkulose ein schnellerer war als nach der Verimpfung von tuberkulösem Gewebe. Für Meerschweinchen ließ sich diese Zeitdifferenz durchschnittlich auf etwa 2 Wochen veranschlagen. Diese Erscheinung erklärt sich am natürlichsten in der Weise, daß bei der Verimpfung tuberkulöser Gewebe die Tuberkelbazillen von letzteren eingeschlossen sind und deshalb auch nicht eher zur Wirkung kommen können, bis das Gewebe resorbiert ist, während sie in den Reinkulturen unverhüllt in das subkutane Gewebe des Versuchstieres gelangen und sofort in Aktion treten können. Dasselbe ist auch bei der Impfung in die vordere Augenkammer der Kaninchen und der danach entstehenden Iristuberkulose der Fall und zwar hier in noch auffallenderem Maße, weil die Entwicklung der Tuberkel makroskopisch unmittelbar verfolgt werden kann.

Mikroskopisch glichen die durch Verimpfung der Reinkulturen erhaltenen Tuberkel in jeder Beziehung den nach Verimpfung von echt tuberkulösen Gewebsteilen und ebenso den spontan entstandenen Tuberkeln. Sie bestanden aus Anhäufungen von Zellen, welche meistens den Charakter der epithelioiden Zellen hatten, schlossen Riesenzellen ein und enthielten außerdem Tuberkelbazillen in mehr oder weniger großer Anzahl. Ihre Virulenz ging schon daraus hervor, daß sie in allen Fällen vom subkutanen Gewebe aus sich über sämtliche von der Tuberkulose bevorzugten Organe verbreitet hatten. Außerdem wurden aber noch in mehreren Fällen Weiterimpfungen auf andere Tiere ausgeführt und damit ebenfalls regelmäßig Tuberkulose erzeugt.

Die Impfung der Reinkulturen war nur bei einigen für Tuberkulose wenig oder gar nicht empfänglichen Tierspezies ohne Wirkung geblieben. Dagegen hatte sie die übrigen zahlreichen Tiere ausnahmslos tuberkulös gemacht, und da außerdem sämtliche Kontrolltiere gesund geblieben waren, so konnte kein Zweifel mehr darüber sein, daß die Frage, zu deren Entscheidung diese Versuche unternommen waren, in bejahendem Sinne beantwortet werden muß und daß die Tuberkelbazillen also als einzige Ursache der Tuberkulose anzusehen sind.

Dennoch schien es notwendig, nicht hierbei stehen zu bleiben, sondern auch nach den übrigen bis jetzt bei den Untersuchungen über Tuberkulose zur Anwendung gekommenen Infektionsverfahren die Reinkulturen der Tuberkelbazillen auf Versuchstiere zu übertragen, um so nach jeder Richtung hin ihre Identität mit dem Tuberkelvirus zu erweisen.

Die bis jetzt angewendeten Verfahren sind folgende: Impfung in die vordere Augenkammer von Kaninchen, Injektion in die Bauchhöhle, Injektion in eine größere Vene, Inhalation von Reinkultur der Tuberkelbazillen.

#### Impfung von Reinkulturen in die vordere Augenkammer.

Dieselbe geschah in der Weise, daß durch die Kornea, und zwar am oberen Rande derselben, ein mehrere Millimeter langer Einschnitt gemacht und durch diesen mit Hilfe eines stumpfen Hakens ein möglichst kleines Bröckchen einer Reinkultur in die vordere Augenkammer geschoben wurde. Es gehört hierzu einige Übung und Geduld und ich habe deswegen später eine andere Methode befolgt. Es wurde nämlich die mit destilliertem Wasser verriebene Kultur in eine Spritze genommen, deren Kanüle sehr fein und scharf

ist. Die Spitze läßt sich leicht durch die Kornea in die Vorderkammer stechen und es kann dann die Flüssigkeit in die Vorderkammer injiziert werden. Dieses letztere Verfahren ist auch insofern vorteilhafter, als sich die Menge des einzuführenden Infektionsstoffes sehr leicht bestimmen läßt. Man sieht deutlich beim Bewegen des Stempels der Spritze, wie sich die trübe Injektionsflüssigkeit dem Humor aqueus in der Vorderkammer beimengt, und man kann beliebig viel oder wenig Flüssigkeit injizieren. Auch läßt sich ein Minimum von Bazillen in die Vorderkammer bringen, wenn die Kanüle der gefüllten Spritze bis in die Vorderkammer eingeführt und, ohne daß eine eigentliche Einspritzung stattfindet, wieder herausgezogen wird, da Spuren von der in der Kanüle sich befindenden Flüssigkeit sich dem Kammerwasser beimischen, wenn auch der Spritzenstempel nicht in Bewegung gesetzt wird.

12. Versuch: Von einer Reinkultur aus einer käsig-pneumonischen Lunge (Nr. 27), durch 3 Monate in 5 Umzüchtungen kultiviert, wurden kleine Bröckchen in die vordere Augenkammer von 3 Kaninchen gebracht. Es entwickelte sich schon nach wenigen Tagen eine intensive Iritis, die Hornhaut wurde bald trübe und gelbgrau gefärbt. Die Tiere magerten dann sehr schnell ab. Sie wurden nach 25 Tagen getötet und es fanden sich außer der käsig-eitrigen Zerstörung des Bulbus Schwellung und Verkäsung der Unterkiefer- und Ohrwurzel-Lymphdrüsen, sehr zahlreiche graue, zum Teil mit weißlichem Zentrum versehene Tuberkelknötchen in den Lungen.

13. Versuch: Reinkultur aus Perlsuchtlunge (Nr. 19), 3 Monate lang in 5 Umzüchtungen kultiviert, wurde mit sterilisiertem Blutserum verrieben und in die vordere Augenkammer von 2 Kaninchen injiziert. Ein drittes Kaninchen erhielt eine ebensolche Injektion mit dem reinen Blutserum. Bei den ersteren Kaninchen traten dieselben Erscheinungen wie im 12. Versuch ein. Schnell verlaufende Iritis und Trübung der Kornea nach wenigen Tagen. Die Augen des dritten Kaninchen zeigten keine Veränderung. Nach 28 Tagen wurden die Tiere getötet. Das mit reinem Blutserum injizierte Kaninchen erwies sich als vollkommen gesund. Die beiden anderen hatten verkäste Bulbi, geschwollene und mit käsigen Einlagerungen versehene Lymphdrüsen am Unterkiefer und neben der Ohrwurzel, unzählige Tuberkelknötchen in den Lungen.

14. Versuch: Von 4 Kaninchen erhielt das erste reines Blutserum in die Vorderkammer injiziert; dem zweiten wurde die Kanüle der Spritze, welche Blutserum mit Zusatz von Reinkultur (von Affentuberkulose, Nr. 12, 4½ Monate in 8 Umzüchtungen kultiviert) enthielt, in die vordere Augenkammer geführt, der Stempel aber nicht bewegt; dem dritten und vierten Kaninchen wurden von dem mit Reinkultur versetzten Blutserum mehrere Tropfen in die vordere Augenkammer injiziert. Bei diesen beiden letzten Tieren entwickelte sich wieder Iritis, Vereiterung des Bulbus und es folgte schnelle Abmagerung. Bei dem zweiten Kaninchen dagegen blieb das Auge anfangs unverändert, erst im Verlauf der zweiten Woche entstanden einzelne weißgelbliche Knötchen auf der Iris in der Nähe der Einstichstelle, und es entwickelte sich von da ausgehend eine typische Iristuberkulose. Es entstanden auf der Iris immer neue Knötchen, die Iris legte sich in strahlenförmige Falten; allmählich trübte sich jedoch die Kornea und entzog dadurch die weiteren Veränderungen der Beobachtung. Nach 30 Tagen wurden die Tiere getötet. Das erste war vollkommen gesund; beim zweiten fanden sich außer den erwähnten Veränderungen am Auge die Lymphdrüsen am Kiefer und neben der Ohrwurzel geschwollen und von gelbweißen Herden durchsetzt, die Lungen und übrigen Organe waren noch frei von Tuberkulose. Die beiden letzten Kaninchen hatten wieder unzählige Tuberkel in den Lungen.

15. Versuch: Reinkultur von Miliartuberkeln aus einer menschlichen Lunge (Nr. 4), durch 4½ Monate in 8 Umzüchtungen kultiviert, wurde mit Blutserum verrieben und

die Kanüle einer damit gefüllten Spritze 6 Kaninchen in die vordere Augenkammer gestochen, ohne daß jedoch eine Einspritzung gemacht wurde. Bei allen Tieren entwickelte sich Iristuberkulose, bei einigen auch eine über die Nachbarschaft der Impfstelle sich langsam ausbreitende Infiltration der Conjunctiva mit Tuberkelknötchen. Zwei nach 4 Wochen getötete Tiere dieses Versuches hatten bereits käsig infiltrierte Lymphdrüsen am Halse, aber noch keine Tuberkel in den Lungen. Die übrigen Kaninchen wurden nach 8 Wochen getötet und es fanden sich dann auch mehr oder weniger zahlreiche Tuberkel in den Lungen.

Zu verschiedenen Zeiten erhielten dann noch Kaninchen Injektionen von Reinkulturen in die vordere Augenkammer, um den Einfluß von Substanzen, welche auf die Entwicklung der Tuberkelbazillen hindernd einwirken, an diesen Tieren zu prüfen. Über diese Versuche, welche ich, wie schon früher erwähnt ist, mit Herrn Dr. G a f f k y gemeinschaftlich ausgeführt habe, wird bei einer späteren Gelegenheit berichtet werden. Hier möge nur beiläufig erwähnt werden, daß außer zahlreichen anderen Mitteln auch Arsenik<sup>1)</sup>, Helenin, Schwefelwasserstoff und zwar stets in möglichst großen Dosen und wochenlang den Tieren beigebracht wurden. Wir haben auch nicht in einem einzigen Falle eine günstige Wirkung eines Mittels konstatieren können. Alle Tiere sind ebenso schnell tuberkulös zugrunde gegangen, wie die nicht mit entwicklungshemmenden Mitteln behandelten. Die Infektion fand in verschiedener Weise statt; teils durch einfache Impfung (vgl. Versuch 7 und 8), teils durch Injektion in die Augenkammer, teils durch Injektion in eine Vene. Die von der Augenkammer aus infizierten Kaninchen betrafen folgende Fälle.

16. Versuch: Reinkultur aus Miliartuberkeln menschlicher Lunge (Nr. 22), durch 8 Monate in 10 Umzüchtungen kultiviert, mit destilliertem Wasser verrieben und 2 Kaninchen in die Vorderkammer injiziert; Reinkultur aus phthisischer Lunge (Nr. 1), durch 13 Monate in 21 Umzüchtungen kultiviert, ebenso bei 15 Kaninchen injiziert; von derselben Reinkultur einen Monat später bei 6 Kaninchen injiziert. Alle diese Kaninchen gingen sehr schnell unter den früher geschilderten Symptomen zugrunde und hatten stets zahlreiche Tuberkelknötchen in den Lungen.

In allen den Fällen dieser Versuche, in welchen es gelungen war, sehr geringe Mengen der Reinkultur in die vordere Augenkammer zu bringen, war der Effekt genau derselbe wie nach der Implantation von natürlichem Tuberkelvirus in die vordere Augenkammer. Es entstanden einzelne Tuberkelknötchen in der Iris, welche sich vermehrten, zur Verkäsung des Bulbus und schließlich zur allgemeinen Tuberkulose führten. Insofern bestand allerdings auch hier ein Unterschied, als die Knötcheneruption zeitiger eintrat als nach der Verimpfung tuberkulöser Gewebe. Der mutmaßliche Grund dieser Erscheinung wurde bereits besprochen. Ein sehr bemerkenswertes Faktum haben die Versuche aber noch weiter ergeben, nämlich den bedeutenden Unterschied in der Wirkung, je nachdem eine sehr geringe Anzahl von Bazillen oder eine große Menge derselben in die vordere Augenkammer der Kaninchen gelangt. Im ersten Fall sehen wir einen langsam fort-kriechenden Prozeß entstehen, in welchem der Infektionsstoff sich zuerst auf der Iris ausbreitet, dann an die Lymphdrüsen gelangt, diese zur Verkäsung bringt und nun erst in die Blutbahn eindringend über andere Organe des Körpers ausgesät wird. Wird da-

<sup>1)</sup> Die Verwendung von Arsenik gegen Tuberkulose ist in früheren Zeiten vielfach empfohlen und auch schon von manchen Ärzten versucht. Es lag daher nahe, den Einfluß dieses Mittels auf tuberkulöse Tiere zu erproben. Unsere Versuche sind fast ein Jahr früher angestellt, bevor die Empfehlung des Arseniks durch B u c h n e r erschien, also nicht durch letztere veranlaßt. Das Helenin sollte nach den Angaben von K o r a b bei Tieren die Tuberkulose verhüten, und Schwefelwasserstoff wurde von F r o s c h a u e r sehr lebhaft empfohlen.

gegen von vornherein eine große Menge der Bazillen in der vorderen Augenkammer deponiert, dann hat es den Anschein, als ob den Bazillen der vorhin angedeutete Weg zum Teil erspart bliebe, namentlich scheint es, als ob die Lymphdrüsen, welche sonst immer dem Fortschreiten der Bazillen einen Widerstand entgegensetzen und sie längere oder kürzere Zeit festhalten, ganz übersprungen werden. Das Erscheinen massenhafter Tuberkelknötchen in den Lungen, Milz usw. findet bei diesem Infektionsmodus so frühzeitig statt, wie nach der unmittelbar in eine Vene geschehenen Injektion der Tuberkelbazillen. Auch die Menge der Knötchen gibt nach der Injektion in die vordere Augenkammer derjenigen nach Injektion in die Blutbahn nicht erheblich nach. Ob nun die Erklärung hierfür darin zu suchen ist, daß die Bazillen aus der vorderen Augenkammer auf irgendeinem Wege wirklich direkt in den Blutstrom in Menge gelangen können, oder ob ihre große Zahl, welche die vorliegenden Lymphbahnen und Drüsen plötzlich überschwemmt, bewirkt, daß die meisten Bazillen das Hindernis durchbrechen und nur wenige zurückgehalten werden, das muß ich unentschieden lassen. Auf jeden Fall ist diese Erscheinung geeignet, über das oft so unerklärlich erscheinende, unregelmäßige Verhalten der Tuberkulose in bezug auf die Dauer ihres Verlaufes und auf das längere oder kürzere lokale Beschränktbleiben derselben Aufklärung zu verschaffen.

#### Injektion von Reinkulturen in die Bauchhöhle.

Die Reinkulturen wurden, mit Blutserum oder mit destilliertem Wasser verrieben, in eine desinfizierte Spritze gefüllt, die Operationsstelle am Bauch des Versuchstieres mit Sublimatlösung desinfiziert, dann die Kanüle der Spritze langsam durch die Bauchdecke getrieben, so daß der Darm unverletzt blieb und nun die Flüssigkeit in die Bauchhöhle gespritzt. Diese an und für sich sehr einfache Operation läßt sich bei Tieren, deren Darm nicht beständig mit festem, unnachgiebigem Futter gefüllt ist, sehr leicht ausführen und ist mir bei Meerschweinchen, Ratten, Mäusen, Katzen usw. stets gelungen, ohne daß Darmverletzung oder traumatische Peritonitis eingetreten wäre. Kaninchen sind wegen des stark gefüllten Blinddarmes für diesen Versuch weniger geeignet. Die Tiere erhielten, um einen möglichst schnellen Effekt zu erzielen, nur größere Mengen von Reinkultur injiziert. Auch die Bauchhöhle reagiert ebenso wie die vordere Augenkammer verschieden auf verschiedene Mengen des Tuberkelvirus. Nach Injektion von Eiter mit wenigen Bazillen entstand auf dem Peritoneum der Meerschweinchen, wie wir früher gesehen haben (p. 534 u. 535), eine disseminierte Tuberkeleruption, daneben Entwicklung von Knötchen im Netz und in der Milz. Wenn aber Massen von Tuberkelbazillen in die Bauchhöhle von Meerschweinchen injiziert werden, dann werden dieselben vorwiegend vom großen Netz aufgenommen, dasselbe ballt sich zusammen und bildet einen horizontal verlaufenden, dicken wurstähnlichen Wulst, welcher auf dem Durchschnitt die größte Ähnlichkeit mit einer durchschnittenen, stark geschwollenen, frisch verkäsenden Lymphdrüse hat. In diesen weißgelblichen, ziemlich derben Herden des Netzes befinden sich Unmassen von Tuberkelbazillen, welche meistens in ausgezeichneter Sporenbildung begriffen sind. Außerdem ist, wie die mikroskopische Untersuchung ergibt, die geschwollene Milz, die Leber und das Peritoneum reichlich mit Tuberkelbazillen versehen, doch tritt der Tod dieser Tiere so frühzeitig ein, daß es nicht zur Entwicklung makroskopisch sichtbarer Tuberkelknötchen kommt. Ein Flüssigkeitserguß wurde in der Bauchhöhle von Meerschweinchen nicht, wohl aber bei Hunden und Katzen gefunden. Dagegen sind bei Meerschweinchen regelmäßig die Pleuren so stark mit einer klaren, schwachgelblichen Flüssigkeit gefüllt, daß die Lungen dadurch komprimiert werden und dies den Tod der Tiere zur Folge hat. Gewöhnlich starben die Meerschweinchen nach der

Injektion in 10—20 Tagen. Wenn eine geringere Menge Kultursubstanz eingespritzt wird, dann ist der Krankheitsverlauf von längerer Dauer und es kommt dann auch zur Entwicklung makroskopisch sichtbarer, außerordentlich zahlreicher Tuberkelknötchen, und zwar vorwiegend auf dem Peritoneum, am Netz, in der Milz und Leber. Die für Tuberkulose weniger empfänglichen Tierspezies, Hunde, Ratten, weiße Mäuse, erliegen selbst sehr reichlichen Bazilleninjektionen gewöhnlich erst nach einigen Monaten. Sie zeigen dann aber auch ungemein reichliche Tuberkeleruption in den Unterleibsorganen, dagegen weniger zahlreiche Knötchen in den Lungen.

17. Versuch: Reinkultur aus der tuberkulösen Lunge vom Affen (Nr. 11), durch 6 Monate in 11 Umzüchtungen kultiviert, wurde mit Blutserum verrieben und 10 Meer-schweinchen je ein halber Kubikzentimeter dieser Flüssigkeit in die Bauchhöhle injiziert. Von 2 Kontrolltieren erhielt das eine eine ebensolche Injektion von reinem Blutserum, das andere, welches eine ganz frische, bedeutende Bißwunde am Bauche hatte, blieb ohne Einspritzung. Von den Tieren, welche die Injektion erhalten hatten, starben je eins nach 10, 13, 16, 17, 18 Tagen. Die übrigen wurden am 25. Tage nebst den Kontroll-tieren getötet. Bei den zuerst gestorbenen Meer-schweinchen war das große Netz zusammen-gerollt, stark verdickt und von gelblichweißer brüchiger Substanz herdweise infiltriert; an Leber und Milz waren noch keine Knötchen sichtbar. Die später gestorbenen, resp. getöteten Tiere dieses Versuches hatten, außer der Infiltration des Netzes, bereits Tuberkeleruption in Milz und Leber. Die Kontrolltiere wurden vollkommen gesund gefunden.

18. Versuch: Reinkultur der tuberkulösen Lunge vom Affen (Nr. 11), durch 5½ Monate in 10 Umzüchtungen kultiviert, mit Blutserum verrieben, wurde 2 ausgewachsenen kräftigen Katzen in die Bauchhöhle injiziert. Die eine Katze starb nach 19 Tagen. Das Netz war zusammengeballt, sehr verdickt, von einer weißlichen derben Masse infiltriert. Der seröse Überzug der Därme und des Peritoneums hatte seinen Glanz verloren, die Milz war stark vergrößert. Die Infiltration des Netzes bestand ebenso wie bei den Meer-schweinchen des vorigen Versuches aus dichten, größtenteils in Zellen eingebetteten Massen von Tuberkelbazillen. Makroskopisch waren in den Lungen, Milz und Leber noch keine Knötchen wahrzunehmen, aber mikroskopisch zeigten sich diese Organe bereits von einer ungemein reichlichen Tuberkeleruption durchsetzt. Die zweite Katze wurde nach 43 Tagen getötet und es fanden sich bei derselben bereits hirsekorngroße Tuberkelknötchen in großer Anzahl, welche über Lungen, Milz und Netz ziemlich gleich-mäßig verteilt waren, in der Leber verhältnismäßig gering an Zahl waren. Beide Katzen sollten von der Infektionsflüssigkeit eine volle Spritze, also gleich viel, injiziert erhalten. Die zweite war aber sehr unruhig bei der Operation und es gelang nur einen kleinen Teil der Flüssigkeit beizubringen; deswegen hatte die Tuberkulose bei derselben einen erheb-lich langsameren Verlauf und es entwickelten sich weniger Tuberkelknötchen, welche aber infolgedessen zu beträchtlicher Größe heranwachsen konnten.

19. Versuch: Reinkultur von Miliartuberkulose (Nr. 22), durch 3 Monate in 5 Um-züchtungen kultiviert, mit Blutserum verrieben und von dieser Flüssigkeit einer mehrere Jahre alten Hündin 2 Kubikzentimeter in die Bauchhöhle injiziert. Ein mehrere Monate alter männlicher Hund erhielt von derselben Flüssigkeit einen halben Kubikzentimeter injiziert. In den ersten Wochen nach der Injektion war an den Tieren keine Veränderung zu bemerken. Von der dritten Woche ab verlor die Hündin ihre Munterkeit, sie fraß weniger und es stellte sich eine deutliche Auftreibung des Leibes ein. Zu Anfang der fünften Woche wurde dieses Tier getötet. In der Bauchhöhle befand sich ein ziemlich reichlicher Erguß einer klaren, schwachgelblichen Flüssigkeit. Das Netz, Mesenterium, Mutterbänder und Peritoneum waren mit sehr vielen Tuberkelknötchen besetzt, ebenso die Oberfläche des Darmes und der Blase. Die vergrößerte Milz, die Leber und Lungen

enthielten zahllose mit Tuberkelbazillen versehene Miliartuberkel. Von den Injektionsstellen war nichts mehr zu erkennen. Der zweite Hund erschien eine Zeitlang krank, hatte auch deutlichen Flüssigkeitserguß in der Bauchhöhle und magerte ab; schließlich erholte er sich wieder und entwickelte sich sehr kräftig. Dieser Hund erhielt 5 Monate später zugleich mit einer von demselben Wurf stammenden Hündin eine Injektion von derselben Reinkultur, dieses Mal aber 2 Kubikzentimeter. Bei beiden Tieren war der Erfolg derselbe: sie zeigten einige Wochen lang keine Krankheitserscheinungen, magerten dann ab und bekamen Aszites. Nach 5 Wochen starb das eine Tier und es wurde dann das andere, welches bereits sehr schwach war, getötet. Der Sektionsbefund glich vollkommen dem vom ersten Hund geschilderten. Netz, Peritoneum, Milz, Leber und Lunge waren mit außerordentlich vielen Tuberkelknötchen versehen.

Dieser Versuch ist insofern von besonderem Interesse, als der eine Hund nach der Injektion von einem halben Kubikzentimeter Bazillenflüssigkeit zwar erkrankte, aber wieder gesund wurde. Es ist dies der einzige Fall von Tuberkulose bei Tieren, welchen ich in Heilung übergehen sah. Man hat nun mehrfach die Hoffnung ausgesprochen, daß etwa, wie gegen den Milzbrand, so auch gegen die Tuberkulose eine Präventivimpfung mit abgeschwächtem Virus verwendbar sein könne. Wenn aber ein einmaliges Überstehen der Tuberkulose einen Schutz gegen ein zweites Befallenwerden von der Krankheit verleiht, wofür, beiläufig bemerkt, die Erfahrung am Krankenbett keinen Anhalt bietet, dann hätte dieser Hund nunmehr gegen weitere Infektionsversuche sich immun verhalten haben müssen. Es war dies aber nicht der Fall, und es spricht also auch dieser Umstand gegen die Berechtigung der angedeuteten Hoffnungen.

20. Versuch: Von 5 Katzen erhielt die erste eine Injektion mit reinem Blutserum, die zweite dasselbe Blutserum mit Zusatz von Reinkultur Nr. 23 (Miliartuberkulose vom Menschen, durch 5 Monate in 8 Umzüchtungen kultiviert), die dritte von Reinkultur Nr. 1 (Lungenphthisis vom Menschen, durch 7 Monate in 12 Umzüchtungen kultiviert), die vierte von Reinkultur Nr. 16 (Perlsucht-knoten, durch  $5\frac{1}{2}$  Monate in 9 Umzüchtungen kultiviert), die fünfte von Reinkultur Nr. 13 (Tuberkulose vom Affen, durch 3 Monate in 5 Umzüchtungen kultiviert). Ganz in derselben Weise wurde mit 5 Meerschweinchen verfahren. Von letzteren starb je eins am zwölften, vierzehnten, fünfzehnten und einundzwanzigsten Tage; das Kontrolltier wurde am zweiundzwanzigsten Tage getötet. Von den Katzen starb die vierte am zweiundzwanzigsten Tage, die dritte am siebenundzwanzigsten Tage, die übrigen wurden am achtundzwanzigsten Tage getötet. Sämtliche Tiere, welche Bazillenflüssigkeit injiziert erhalten hatten, boten die von den früheren Versuchen her bekannten tuberkulösen Veränderungen in einer der Zeitdauer nach der Injektion entsprechenden Entwicklung. Sowohl die Katze als das Meerschweinchen, denen reines Blutserum in die Bauchhöhle injiziert war, wurden vollkommen frei von Tuberkulose gefunden. Auch dieser Versuch war, wie mehrere frühere, in der Absicht angestellt, etwaige Unterschiede in der Wirkung der von verschiedenen Formen der Tuberkulose abstammenden Bazillenkulturen aufzufinden. Doch ging auch diesmal die gehegte Erwartung nicht in Erfüllung; denn es verhielt sich die mit den verschiedenen Reinkulturen erzielte Tuberkulose sowohl bei den Katzen als bei den Meerschweinchen ganz gleich.

21. Versuch: Reinkultur von Affentuberkulose (Nr. 11, durch 5 Monate in 10 Umzüchtungen kultiviert) erhielten 5 Ratten in die Bauchhöhle injiziert. An diese Tiere waren vorher eine Zeitlang Leichen tuberkulöser Meerschweinchen verfüttert. Bei anderen Ratten, welche zu demselben Fütterungsversuch gehört hatten und getötet waren, hatten sich nur einige Male vereinzelte graue Knötchen in den Lungen gefunden. Als aber die Ratten, denen Tuberkelbazillen in die Bauchhöhle injiziert waren, nach 5 Wochen

getötet wurden, hatten sie in den Lungen und in der stark vergrößerten Milz sowie in der Leber und im Netz zahllose Tuberkelknötchen.

22. Versuch: Reinkultur Nr. 24 (aus phthisischer Lunge, durch 5 Monate in 9 Umzuchtungen kultiviert), mit destilliertem Wasser verrieben, wurde folgenden Tieren in die Bauchhöhle injiziert: 6 Meerschweinchen, 3 Katzen, 4 weißen Mäusen, 4 Hühnern, 8 Tauben. Die Meerschweinchen starben innerhalb 10 bis 17 Tagen, je eine Katze am fünfzehnten, dreiundzwanzigsten und vierundzwanzigsten Tage. Der Sektionsbefund bei diesen Tieren war derselbe wie in den vorhergehenden Versuchen. Die Mäuse, Hühner und Tauben blieben zwar am Leben, wurden aber struppig, mager und erschienen krank. Sie wurden sämtlich, da sie sich nicht erholten, nach Ablauf von 10 Wochen getötet. Die Mäuse zeigten dieselben Erscheinungen wie die weißen Ratten, sie hatten ziemlich viele Tuberkelknötchen in den Lungen und sehr viele in der bedeutend vergrößerten Milz. Bei den Hühnern und Tauben fanden sich die bereits früher geschilderten Knoten am Darm und in der Leber.

#### Injektion von Reinkulturen in die Venen.

Durch diese Methode wird die Infektion des Versuchstieres in der schnellsten und ausgiebigsten Weise erzielt. Der Körper wird auf dem Wege der Blutbahnen mit einem Male durch eine beliebig große Menge des Infektionsstoffes überschwemmt. Letzterer braucht nicht wie bei den anderen Verfahren die von den Lymphdrüsen usw. in den Weg gelegten Hindernisse zu überwinden, er verbreitet sich sofort über alle Organe und bringt eine massenhafte und ziemlich gleichmäßig verteilte Eruption von Tuberkelknötchen hervor. Der Infektionsmodus hat offenbar die größte Ähnlichkeit mit demjenigen der Miliartuberkulose des Menschen, bei welcher ebenfalls das Tuberkelvirus sich einen Zugang zum Blutstrom bahnt und durch diesen überallhin fortgespült wird. Mit Hilfe der Injektion in die Venen sind binnen so kurzer Zeit und in so enormer Menge die Tuberkelknötchen in allen Organen hervorzurufen, wie es bei der spontanen Tuberkulose niemals der Fall ist; eine Verwechslung mit letzterer bleibt demnach hier absolut ausgeschlossen. Die Flüssigkeit, in welcher die Reinkulturen der Tuberkelbazillen möglichst fein verteilt waren, wurde durch feine Gaze filtriert, um alle gröberen Partikelchen zurückzuhalten, und dann mit einer der früher beschriebenen desinfizierten Injektionsspritzen in die Vena jugularis oder, nach dem Vorgang von A u f r e c h t, direkt in eine bloßgelegte Ohrvene vom Kaninchen injiziert.

23. Versuch: Von 12 Kaninchen erhielten 2 einen halben Kubikzentimeter reinen Blutserums in die Ohrvene injiziert; 4 Kaninchen erhielten in derselben Weise Blutserum mit Zusatz von Reinkultur Nr. 11 (Tuberkulose vom Affen, durch 6 Monate in 11 Umzuchtungen kultiviert, vgl. den 17. Versuch), 3 Kaninchen Blutserum mit Reinkultur Nr. 1 (aus phthisischer Lunge, durch 6 Monate in 10 Umzuchtungen kultiviert), 3 Kaninchen Blutserum mit Reinkultur Nr. 19 (Perlsuchtulunge, durch 4 Monate in 7 Umzuchtungen kultiviert). In den ersten Tagen nach der Operation war an keinem dieser Kaninchen etwas Auffallendes zu bemerken. Die beiden ersten Kaninchen blieben auch später munter und kräftig, alle übrigen fingen bereits in der zweiten Woche an schwer zu atmen und magerten ungemein schnell ab. Nach 18 Tagen starb das erste Kaninchen (Einspritzung mit Kultur Nr. 1), nach 19 Tagen das zweite und dritte (Einspritzung mit Kultur Nr. 11), nach 21 Tagen das vierte (Kultur Nr. 19), nach 25 Tagen das fünfte (Kultur Nr. 1), nach 26 und 27 Tagen das sechste und siebente (Kultur Nr. 11), am dreißigsten und einunddreißigsten Tage zwei weitere Tiere. Das letzte und die beiden Kontrolltiere wurden am achtunddreißigsten Tage nach der Injektion getötet. In dem

Verhalten der Lunge und der übrigen Organe der mit den verschiedenen Kulturen behandelten Tiere konnte ebenso wie in den früheren ähnlichen Versuchen kein Unterschied wahrgenommen werden. Bei sämtlichen Tieren fanden sich zahllose Miliartuberkel in den Lungen. Auch die Leber und die Milz von allen diesen Tieren enthielten außerordentlich viele Tuberkel. Bei den zuerst gestorbenen waren die Knötchen am kleinsten, aber auch am zahlreichsten. Offenbar hatte die große Menge der Tuberkel den Tod so frühzeitig veranlaßt. Bei den später gestorbenen Tieren war die Zahl der Knötchen etwas geringer, ihre Größe dagegen beträchtlicher. Die beiden Kontrolltiere wurden bei der Sektion ohne jede Tuberkelablagerung in irgendeinem Organ gefunden.

24. Versuch: Reinkultur von *Lupus*, Nr. 35 (durch 5 Monate in 8 Umzüchtungen kultiviert), mit destilliertem Wasser verrieben und 5 Kaninchen in die Ohrvene injiziert. Dieselben starben am dreizehnten bis achtzehnten Tage nach der Injektion und zeigten denselben Sektionsbefund wie die Kaninchen des vorigen Versuches.

25. Versuch: Reinkultur von Affentuberkulose Nr. 11 (6 Monate in 12 Umzüchtungen kultiviert), mit destilliertem Wasser verrieben, erhielten 10 Kaninchen, welche zu Inhalationsversuchen mit entwicklungshemmenden Mitteln bestimmt waren, in die Vena jugularis injiziert. Sie starben alle im Laufe von 2—3 Wochen nach der Injektion und hatten massenhafte Tuberkel in den Lungen, Leber und Milz.

Die in den Versuchen mit Injektion in die Blutbahn erzeugten Tuberkelknötchen unterschieden sich, ebenso wie in allen früheren durch Reinkulturen bewirkten Infektionen, nicht von den spontan entstandenen Tuberkeln. Sie enthielten Tuberkelbazillen in mehr oder weniger großer Anzahl und waren virulent, denn sie brachten, auf andere Tiere verimpft, was mehrfach geschah, in derselben Weise Tuberkulose zustande, wie die Verimpfungen von echten, spontan entstandenen Tuberkeln.

#### Inhalation von Reinkultur der Tuberkelbazillen.

Um tuberkulöse Substanzen in die Lungen von Versuchstieren zu bringen, hat man entweder von einer Tracheotomiewunde aus eine Injektion in die Bronchien gemacht, oder man zerstäubte die in einer Flüssigkeit suspendierte Infektionsmasse und ließ sie von den Tieren einatmen. Das erstere Verfahren entspricht zu wenig dem natürlichen Infektionsmodus und ist auch durch die Operationswunde in störender Weise kompliziert. Ich habe deswegen das zweite Verfahren gewählt, welches allerdings aus naheliegenden Gründen nicht ganz ungefährlich für den Experimentator ist und deswegen auch besondere Vorsichtsmaßregeln erheischt.

Der Versuch kam in folgender Weise zur Ausführung: Ein sehr geräumiger Kasten, welcher an einer Seite eine Öffnung für die Mündung des Zerstäubungsapparates hatte, wurde in einem Garten, in hinreichender Entfernung von bewohnten Räumlichkeiten aufgestellt. Der Zerstäubungsapparat war an der Außenseite des Kastens aufgestellt und ragte mit seiner Mündung in den Innenraum des Kastens. Durch Gummischlauch und ein entsprechend langes Bleirohr, das durch die Holzbekleidung eines geschlossenen Fensters geführt war, wurde der Apparat mit dem Gummigebläse verbunden und konnte so vom Zimmer aus in Betrieb gesetzt werden, ohne daß man nötig hatte, sich in den Bereich der zerstäubten Flüssigkeit zu begeben.

26. Versuch: Reinkultur aus phthisischer Lunge vom Menschen (Nr. 1 durch 15 Monate in 23 Umzüchtungen kultiviert) wurde mit destilliertem Wasser verrieben und die Flüssigkeit soweit verdünnt, daß sie fast klar erschien. Was an sichtbaren Bröckchen noch in der Flüssigkeit vorhanden war, setzte sich nach kurzem Ruhen ab, die oben eine kaum merkliche Trübung zeigenden Schichten der Flüssigkeit wurden abgossen und



zur Inhalation benutzt. An drei aufeinanderfolgenden Tagen wurden jedesmal im Verlaufe einer halben Stunde 50 qcm zerstäubt und von folgenden im Kasten befindlichen Tieren inhaliert: 8 Kaninchen, 10 Meerschweinchen, 4 Ratten, 4 Mäusen. Nach der Inhalation wurden die Tiere in abgesonderten geräumigen Käfigen gehalten und gut gepflegt. Es stellten sich bei einigen Tieren bereits nach 10 Tagen Atembeschwerden ein; dann starben 3 Kaninchen und 4 Meerschweinchen im Laufe von 14—25 Tagen. Alle übrigen Tiere wurden 28 Tage nach der letzten Inhalation getötet. Sämtliche Kaninchen und Meerschweinchen hatten in den Lungen zahlreiche Tuberkel, welche einen um so größeren Umfang erreicht hatten, je länger die Tiere nach der Inhalation am Leben geblieben waren. Bei den später gestorbenen resp. getöteten Tieren fanden sich dann auch bereits Tuberkel in Leber und Milz. Die Tuberkel in den Lungen glichen in jeder Beziehung denjenigen, welche bei Kaninchen und Meerschweinchen durch Inhalation von phthisischem Sputum in einigen zu anderen Zwecken angestellten Versuchen erhalten waren. Namentlich hatten die durch Inhalation von Sputum und von Reinkulturen der Tuberkelbazillen erzeugten Tuberkelknoten auch das gemeinsam, daß, wenn sie eine gewisse Größe erreicht hatten, schon makroskopisch ihre alveoläre Ausbreitung deutlich zu erkennen war. Sie erschienen nicht scharf abgerundet und begrenzt, sondern umfaßten meistens das Zentrum eines Lobulus. Sie hatten dadurch, daß die einzelnen Alveolen mit käsiger Masse gefüllt waren und deswegen als feine weißliche Pünktchen erschienen, ein matt feinkörniges Aussehen, und an ihrem Rande hoben sich in dem dunklen grauroten Hof die weißgelblichen Pünktchen der verkästen Alveolen sehr deutlich ab. In den Fig. 49 und 50 ist ein Stückchen von der Lunge eines diesem Versuche angehörigen Kaninchens in natürlicher Größe und in dreifacher Vergrößerung gezeichnet. Die größten Tuberkelknoten umfaßten einen ganzen Lobulus und flossen bisweilen mit benachbarten Knoten zusammen, in dieser Weise größere verdichtete, weißgelbliche Stellen in der Lunge bildend, welche ganz das gewöhnliche Bild der käsigen Pneumonie wiedergaben. Auch die bei Kaninchen und Meerschweinchen vorkommende spontane Tuberkulose zeigt in der Beschaffenheit der primär entstandenen Tuberkelknoten das eben geschilderte Verhalten, nämlich die alveoläre Ausbreitung des tuberkulösen Prozesses. Es bestätigt auch dieser Umstand die schon früher ausgesprochene Ansicht, daß die spontane Tuberkulose dieser Tiere fast ausschließlich eine Inhalationstuberkulose ist.

Die getöteten Ratten und Mäuse hatten in den Lungen sehr zahlreiche graue Knötchen bis zu Hanfkorngröße, von denen manche ein weißgelbliches Zentrum besaßen, doch war die Verkäsung derselben bei weitem nicht soweit fortgeschritten wie in den Lungen der Meerschweinchen und Kaninchen. Auch fanden sich in der Milz der Ratten und Mäuse nur vereinzelte graue Knötchen. Diese Tiere sind, wie bereits mehrfach hervorgehoben wurde, sehr viel weniger empfänglich für Tuberkulose, die einzelnen Tuberkel entwickeln sich bei ihnen weit langsamer, und es kommt nicht so leicht zur Weiterverbreitung der Tuberkulose auf andere Organe.

Auch mikroskopisch glichen die durch Inhalation von Reinkulturen erhaltenen Tuberkel vollkommen den echten Tuberkeln in der Anordnung der epithelioiden Zellen, der Riesenzellen und dem Gehalt an Tuberkelbazillen. Um übrigens auch die infektiösen Eigenschaften derselben zu erweisen, wurden mit Tuberkeln aus verschiedenen Organen sowohl von mehreren Meerschweinchen als auch von Kaninchen und aus der Lunge einer Ratte und einer Maus insgesamt 22 Meerschweinchen subkutan am Bauch geimpft. Dieselben bekamen ohne Ausnahme sehr bald Anschwellung der Leistendrüsen auf der Seite der Impfstelle, magerten ab und starben im Verlauf von 5—8 Wochen an Tuberkulose.

Wenn wir die sämtlichen Infektionsversuche mit Reinkulturen nun noch einmal überblicken, dann ergibt sich folgendes Gesamtergebnis:

Diejenigen Versuchstiere, welche den für Tuberkulose leicht empfänglichen Tierespezies angehören, nämlich Meerschweinchen, Kaninchen, Feldmäuse und Katzen, sind ohne Ausnahme infolge der Infektion mit Tuberkelbazillen tuberkulös geworden. Die Zahl dieser Tiere beträgt 217 (94 Meerschweinchen, 70 Kaninchen, 9 Katzen, 44 Feldmäuse). Eine Anzahl zur Kontrolle in gleicher Weise mit indifferenten Flüssigkeiten behandelte und unter denselben Verhältnissen gehaltene Tiere waren dagegen ohne Ausnahme frei von Tuberkulose geblieben. Von den weniger empfänglichen Tieren waren nur Hühner durch eine einfache subkutane Impfung, und zwar nur die Hälfte der geimpften, tuberkulös geworden. Aber der Infektion mit großen Mengen von reinkultivierten Tuberkelbazillen hatten selbst Hunde, Ratten und weiße Mäuse, welche für Tuberkulose sonst sehr wenig empfänglich sind, nicht widerstehen können und waren ebenfalls ausnahmslos tuberkulös geworden.

Die verschiedenen zur Anwendung gekommenen Verfahren der Infektion hatten mit den Reinkulturen denselben Effekt gehabt wie mit natürlichen tuberkulösen Substanzen; nur hatten die ersteren eine etwas schnellere Wirkung als letztere.

Auch die Produkte der Infektion waren den durch natürlichen Infektionsstoff erzielten ganz gleich, sowohl in ihrem mikroskopischen Bau als ihrem Gehalt an Tuberkelbazillen und ihren virulenten Eigenschaften.

Durch die sorgfältigste Berücksichtigung aller Vorsichtsmaßregeln, welche zur Vermeidung der beim Experimentieren über Tuberkulose drohenden Fehler erforderlich sind, sind Irrtümer in diesen Versuchen mit Sicherheit ausgeschlossen. In dieser Hinsicht möge auch noch hervorgehoben werden, daß in gleicher Weise wie mit den reinkultivierten Tuberkelbazillen außerordentlich viele Versuche mit anderen pathogenen und nicht pathogenen Bakterien angestellt sind. Dieselben wurden ebenfalls Kaninchen in die vordere Augenkammer gebracht oder in die Venen injiziert, sie wurden Kaninchen, Meerschweinchen, Mäusen usw. subkutan eingepflegt, in die Bauchhöhle injiziert; auch zu Inhalationsversuchen sind andere Bakterien nach dem früher geschilderten Verfahren benutzt. Aber niemals ist dadurch Tuberkulose bei den Versuchstieren erzeugt.

Es können also in den mit Reinkulturen gemachten Versuchen nur die von allen ursprünglichen Krankheitsprodukten vollkommen befreiten Tuberkelbazillen die Ursache der Tuberkulose gewesen sein. Damit ist aber für den Satz, daß die Tuberkulose eine durch die Tuberkelbazillen bedingte Infektionskrankheit ist, die Beweisführung abgeschlossen. Man könnte zwar sagen, und es ist dies auch geschehen, daß die Tuberkelbazillen allerdings eine Ursache für das Zustandekommen der Tuberkulose abgeben, daß aber außerdem noch andere Dinge, z. B. andere Mikroparasiten, ebenfalls Tuberkulose erzeugen könnten. Diese Annahme ist indessen irrig, weil, wie wir gesehen haben, in allen Fällen echter Tuberkulose die Tuberkelbazillen vorkommen und auch die Art und Weise ihres Vorkommens auf einen ursächlichen Zusammenhang mit der Krankheit schließen läßt. Wollte man trotzdem neben den Tuberkelbazillen noch ein besonderes Tuberkelvirus gelten lassen, dann würde das dahin führen, daß mit demselben Recht neben Trichinen und Krätzmilben auch noch irgendein spezifisches, bis jetzt unbekanntes Agens als Infektionsstoff angenommen werden müßte. Wir können also mit Fug und Recht sagen, daß die Tuberkelbazillen nicht bloß eine Ursache der Tuberkulose, sondern die einzige Ursache derselben sind, und daß es ohne Tuberkelbazillen keine Tuberkulose gibt.

Die Tuberkulose schließt sich damit in bezug auf Erkenntnis ihrer Ätiologie dem Milzbrand an. Es stehen die Tuberkelbazillen genau in demselben Verhältnis zur Tuberkulose, wie die Milzbrandbazillen zum Milzbrand.

## Die Beziehungen der Tuberkelbazillen zur Ätiologie der Tuberkulose.

Die im vorhergehenden berichteten Untersuchungen haben uns bereits so viele Kenntnisse über die biologischen Eigenschaften der Tuberkelbazillen und ihr eigentümliches Verhalten in dem von ihnen befallenen Körper verschafft, daß sich mit Hilfe derselben die Ätiologie der Tuberkulose in ihren Umrissen mit einiger Sicherheit feststellen läßt. Mit der Zeit werden wir gewiß die Eigenschaften der Tuberkelbazillen noch eingehender kennen lernen und noch manches Neue über dieselben erfahren, was unsere Ansichten über die Ätiologie der Tuberkulose erweitern und vielfach auch verbessern wird; dennoch kann uns diese Überzeugung nicht abhalten, uns jetzt schon eine Meinung über die Beziehungen der Tuberkelbazillen zu der von ihnen verursachten Krankheit zu bilden.

Wenn wir von dem experimentell bewiesenen Satze ausgehen, daß nur die Tuberkelbazillen imstande sind, echte Tuberkulose zu erzeugen, und wenn wir uns damit beschäftigen, den Weg zu verfolgen, welchen die Bazillen bei der Infektion nehmen, dann drängt sich uns zunächst die Frage nach der Herkunft der Bazillen auf. Kommen dieselben irgendwo und unabhängig vom menschlichen resp. tierischen Organismus in der Außenwelt vor, so wie es beispielsweise von den Milzbrandbazillen und den Erysipelasmikrokokken angenommen werden muß? Die Beantwortung dieser Frage ist nicht allein für die Ätiologie, sondern noch viel mehr für die Prophylaxis von der allergrößten Wichtigkeit. Denn gesetzt den Fall, daß die Tuberkelbazillen in den überall verbreiteten faulenden tierischen oder pflanzlichen Stoffen leben, sich vermehren und Sporen bilden können, dann würde es wohl überhaupt unmöglich sein, diese Parasiten von den Menschen fernzuhalten. Glücklicherweise verhält es sich aber anders. Die Erfahrung hat gelehrt, daß die Tuberkelbazillen sehr viel langsamer wachsen als alle anderen Bakterien, daß sie ferner nur in Blutserum und Fleischflüssigkeit wachsen und, was die Hauptsache ist, Temperaturen von mehr als 30° C bedürfen, um einigermaßen gedeihen zu können. Wenn auch alle diese Bedingungen sich einmal vereinigt fänden, die Tuberkelbazillen aber nicht gegen das Überwuchern durch andere schnell wachsende Bakterien geschützt wären, dann würden, wie man es oft genug an den durch fremde Bakterien verunreinigten Kulturen sehen kann, die Tuberkelbazillen sehr bald von den konkurrierenden Bakterien unterdrückt und zum Absterben gebracht werden. Nun finden sich aber in der Tat die für die Tuberkelbazillen günstigen Entwicklungsbedingungen, namentlich die wochenlang Tag und Nacht über 30° C betragende Wärme, außer im tierischen Organismus nirgends vereinigt, und es ist daher keine andere Annahme möglich, als daß die Tuberkelbazillen in ihrer Existenz ganz allein auf den tierischen und menschlichen Organismus angewiesen sind. Sie sind also echte Parasiten, welche ohne ihren Wirt nicht zu existieren vermögen; sie sind nicht, wie die Milzbrandbazillen, gelegentliche Parasiten, welche gewöhnlich in der freien Natur ihren Entwicklungskreislauf vollenden und nur zeitweilig eine Invasion in den tierischen Körper machen. Auch darin besteht ein wesentlicher Unterschied zwischen den Milzbrand- und den Tuberkelbazillen, daß erstere sich im Tierkörper nur vermehren, aber niemals Sporen bilden und zur Bildung der Dauerform erst wieder ins Freie gelangen müssen, während die Tuberkelbazillen ihren vollen Entwicklungsgang im Körper durchmachen und in keiner Weise ein Leben in der freien Natur bedürfen, um die zur Erhaltung der Art notwendige Dauerform annehmen zu können.

Eine andere Frage ist diejenige, ob nicht aus den viel verbreiteten und oft auch in den Körper hineingelangenden gewöhnlichen Bakterien unter begünstigenden Umständen durch Anpassung und Umzüchtung Tuberkelbazillen entstehen und ebenso umgekehrt die Tuberkelbazillen entweder schon im Körper selbst oder, nachdem sie denselben

verlassen haben, wieder in unschädliche Bakterien sich verwandeln können. Es würde dann gar nicht der Invasion spezifischer Bakterien bedürfen, um die Tuberkulose zur Entwicklung zu bringen, sondern es käme alles auf die zur Umwandlung der unschädlichen in schädliche Bakterien erforderlichen Vorbedingungen an, welche sich mit dem, was man jetzt gewöhnlich als Disposition bezeichnet, decken würden. Die Vorstellung von einer Anzüchtung der Tuberkelbazillen entspricht ganz den jetzt vielfach herrschenden weit übertriebenen Anschauungen von der Wandelbarkeit der Bakterien und hat auch bereits Vertreter gefunden. Mehr Wert als denjenigen einer rein hypothetischen Betrachtung kann sie indessen bis jetzt nicht beanspruchen, denn es lassen sich gar keine Tatsachen dafür, aber manche dagegen geltend machen. Ein sicher konstatiertes Beispiel einer Umzüchtung von unschädlichen in schädliche Bakterien gibt es bekanntlich noch nicht und es liegt also kein Grund vor, um gerade den Tuberkelbazillen eine derartige Entstehung aus indifferenten Bakterien zuzuschreiben. Um so weniger ist hierzu eine Veranlassung, als es unter den zahllosen Tierexperimenten mit pathogenen und nicht pathogenen Bakterien niemals vorgekommen ist, daß sich in dem für Tuberkelbazillen so überaus günstigen Nährboden des Kaninchen- oder Meerschweinchenkörpers diese aus anderen Bakterien entwickelt hätten. Im Gegenteil lehren alle mit den nötigen Kautelen vorgenommenen Experimente, daß die Tuberkulose nur dann entsteht, wenn echte, d. h. bereits fertige Tuberkelbazillen dem Tierkörper einverleibt werden.

Anders liegen die Verhältnisse mit einer eventuellen Abschwächung der Tuberkelbazillen, da für die Möglichkeit eines derartigen Vorganges die Abschwächung der Milzbrandbazillen als Beispiel angeführt werden kann. Obwohl nun die Möglichkeit einer derartigen Abänderung der Virulenz nicht zu bestreiten ist, so ist doch zu bedenken, daß die Abschwächung der Milzbrandbazillen sich unter Umständen vollzieht, welche nur künstlich hergestellt werden können, aber unter gewöhnlichen Verhältnissen weder im Tierkörper noch außerhalb desselben zur Wirkung kommen. Außerdem spricht noch gegen eine derartige Annahme, daß die Tuberkelbazillen, nachdem sie in Kulturen, also außerhalb des Tierkörpers und auf einem toten Nährsubstrat, fast zwei Jahre lang fortgezüchtet wurden, nicht die geringste Veränderung in ihren Eigenschaften und namentlich nicht in ihrer Virulenz gezeigt haben. Auch in den Versuchen von Fischer und Schill, über welche in diesen Mitteilungen an anderer Stelle berichtet ist<sup>1)</sup>, trat, als Tuberkelbazillen 6 Wochen lang dem Einfluß der Fäulnis ausgesetzt wurden, keine Abschwächung der Virulenz ein. Alles dies spricht mit Entschiedenheit gegen die Annahme einer leicht eintretenden Änderung in den virulenten Eigenschaften der Tuberkelbazillen. Es ist wohl nicht anders denkbar, als daß die Tuberkelbazillen zu irgendeiner Zeit aus anderen Bakterien hervorgegangen sind. Nachdem sie nun aber einmal echte Parasiten geworden sind, scheinen sie auch mit anderen Parasiten die Eigentümlichkeit gemein zu haben, daß sie ihre Eigenschaften mit großer Hartnäckigkeit festhalten.

Die einzige Quelle für die Herkunft bleibt also der tierische resp. menschliche Organismus, und an Gelegenheit, sich in dem ihnen angewiesenen Wirt in ungeheuren Massen zu reproduzieren, Dauerformen zu bilden, ins Freie zu gelangen und andere Opfer zu befallen, fehlt es bei der außerordentlichen Verbreitung der Tuberkulose diesem Parasiten nicht. Unter den verschiedenen Formen der Tuberkulose sind es allerdings nur einige, welche eine leichte Übertragung der Bazillen zulassen. Es sind dies aber auch gerade die am häufigsten vorkommenden Formen, nämlich die Phthisis und die tuberkulösen Erkrankungen der Haustiere. Die übrigen Arten der Tuberkulose spielen in bezug auf die Infektion fast gar keine Rolle, da bei ihnen die Tuberkelbazillen teils in

<sup>1)</sup> E. Schill und B. Fischer, Über die Desinfektion des Auswurfs der Phthisiker. Mitteilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, 1884, Bd. II. D. Herausgeber.

so geringer Zahl vorhanden sind, teils auch so versteckt bleiben, daß sie nur ausnahmsweise zu einer Infektion Veranlassung geben können.

Fragen wir zunächst, inwieweit die Phthisis zu einer Übertragung der Tuberkelbazillen von Kranken auf Gesunde Veranlassung geben kann, so liegt es wohl auf der Hand, daß hier alle die Bedingungen für die Ausbreitung des Infektionsstoffes im reichlichsten Maße vorhanden sind. Man darf sich nur daran erinnern, daß durchschnittlich ein Siebentel aller Menschen an Phthisis stirbt und daß die meisten Phthisiker mindestens einige Wochen, oft Monate hindurch große Mengen von Sputum auswerfen, in welchem Unmassen von sporenhaltigen Tuberkelbazillen enthalten sind. Es werden nun von diesen unzähligen Infektionskeimen, welche allenthalben auf dem Boden, an Kleidungsstücken usw. verbreitet werden, die übergroße Mehrzahl wieder zugrunde gehen, ohne daß sie jemals Gelegenheit finden, sich von neuem in einem lebenden Organismus anzusiedeln. Wenn man aber ferner berücksichtigt, daß nach den erwähnten Versuchen von F i s c h e r und S c h i l l die Tuberkelbazillen in einem faulenden Sputum 43 Tage und in lufttrockenem Sputum bis zu 186 Tagen ihre Virulenz behalten können, dann wird man mit Rücksicht auf die große Menge der von den phthisischen Kranken produzierten Tuberkelbazillen und auf die Haltbarkeit der letzteren in feuchtem sowohl als in trockenem Zustande die ungeheure Verbreitung des Tuberkelvirus hinreichend erklärt finden.

Über die Art und Weise, wie das Tuberkelvirus von Phthisikern auf Gesunde übertragen wird, kann ebenfalls kein Zweifel obwalten. Durch die Hustenstöße des Kranken werden von dem zähen Sputum Partikelchen losgerissen, in die Luft geschleudert und so gewissermaßen zerstäubt. Nun haben aber zahlreiche Experimente gelehrt, daß die Inhalation von zerstäubtem phthisischen Sputum nicht allein die für Tuberkulose leicht empfänglichen, sondern auch die widerstandsfähigeren Tierarten mit absoluter Sicherheit tuberkulös macht. Daß der Mensch hiervon eine Ausnahme machen sollte, ist nicht anzunehmen. So läßt sich denn auch wohl voraussetzen, daß, wenn zufällig ein in unmittelbarer Nähe von Phthisikern sich aufhaltender gesunder Mensch frisch expektorierte und in die Luft geschleuderte Teilchen von Sputum inhaliert, er dadurch infiziert werden kann. Aber allzuoft wird eine in dieser Weise stattfindende Infektion vermutlich nicht vorkommen, weil die Sputumteilchen doch gewöhnlich nicht so klein sind, daß sie längere Zeit in der Luft suspendiert bleiben könnten. Weit mehr geeignet für die Infektion ist dagegen das eingetrocknete Sputum, welches bei der nachlässigen Weise, mit der das Sputum der Phthisiker behandelt wird, offenbar in erheblicher Menge in die Luft gelangt. Nicht allein wird das Sputum direkt auf den Boden gespien, um daselbst eingetrocknet, zertreten und in Staubform aufgewirbelt zu werden, sondern es gelangt auch vielfach an Bettwäsche, Kleidungsstücken und namentlich Taschentüchern, welche selbst von den reinlichsten Kranken durch das Abwischen des Mundes nach dem Ausspeien mit dem gefährlichen Infektionsstoff verunreinigt werden, zum Eintrocknen und Verstäuben. Die Erfahrungen, welche bei der Untersuchung der Luft auf entwicklungsfähige Bakterien gewonnen sind, haben gelehrt, daß die Bakterien nicht in isoliertem Zustande in der Luft suspendiert sind, sondern daß sie mit den Flüssigkeiten, in welchen sie gewachsen sind, an der Oberfläche von Gegenständen eintrocknen und nur dann in die Luft gelangen, wenn die eingetrocknete Masse in kleinen Splittern abspringt oder wenn die Träger der eingetrockneten Bakterienflüssigkeit selbst so leicht sind, daß sie vom geringsten Luftzuge fortgeführt werden können. Als solche leicht bewegliche Träger funktionieren nun aber am besten die Staubteilchen, welche aus Bruchstücken von Pflanzenfasern, Tierhaaren, Epidermisschüppchen und ähnlichen Stoffen bestehen. Deswegen sind auch die Verunreinigungen von Geweben aus Pflanzenstoffen und Tierhaaren, also von Bettwäsche, Bettdecken, Kleidern, Taschentüchern, wenn sie durch phthisisches Sputum geschehen,

am meisten zu fürchten. Von Speigefäßen, vom Fußboden kann sich eingetrocknetes Sputum nur in größeren Brocken, welche nicht leicht in die Luft emporgehoben werden, ablösen; dagegen kann man sich kaum eine für die Verstäubung des Sputums günstigere Vorrichtung denken, als die schnell vor sich gehende Eintrocknung an Zeugstoffen, von denen sich bei jeder Bewegung Fäserchen ablösen, welche den Infektionsstoff in die Luft führen, verhältnismäßig lange suspendiert bleiben und, wenn sie auch schließlich zu Boden sinken, durch den leichtesten Luftzug wieder aufgewirbelt werden. Die von Hesse angestellten Luftuntersuchungen sind gerade in dieser Beziehung außerordentlich lehrreich und kann ich deswegen zur weiteren Begründung des eben Gesagten auf die betreffende in diesen Mitteilungen<sup>1)</sup> enthaltene Abhandlung desselben verweisen.

Wie bereits früher erwähnt wurde, kann sich die Virulenz des getrockneten Sputums monatelang, unter Umständen vielleicht auch noch weit länger erhalten. Es hängt die Haltbarkeit der Virulenz höchstwahrscheinlich davon ab, ob die Tuberkelbazillen gut entwickelte, keimfähige Sporen enthalten oder nicht. Auf jeden Fall ist aber, wenn das getrocknete Sputum auch nur einige Wochen die Virulenz behält, ein Phthisiker unter den Verhältnissen, in welchen man jetzt gewöhnlich diese Kranken findet, ganz dazu angetan, seine nächste Umgebung mit reichlichen Mengen von Infektionsstoff, und zwar in der für das Zustandekommen einer Infektion geeignetsten Form zu versehen.

Wenn die Tuberkelbazillen in Staubform inhaliert werden, dann können sie ebenso, wie es mit anderen inhalierten Staubteilchen der Fall ist, entweder schon in den oberen Luftwegen hängen bleiben oder bis in die Alveolen dringen. Die Tiefe, bis zu welcher sie in den Respirationstraktus eindringen, wird wesentlich von der Art und Weise der Atmung abhängen. Wenn tief und bei geöffnetem Munde geatmet wird, dringen sie am weitesten ein. Die Atmung durch die Nase wird dagegen schon einen gewissen Schutz gegen das Eindringen der Träger des Infektionsstoffes gewähren, da von der Nasenschleimhaut eine beträchtliche Menge Staub aus der Respirationsluft zurückgehalten wird. Ob die Tuberkelbazillen nun aber, wenn sie in die Bronchien und Alveolen gelangen, dazu kommen, festen Fuß zu fassen und sich einzunisten, das wird von mancherlei Umständen abhängen. Ganz besonders wird hierauf das langsame Wachstum der Tuberkelbazillen von Einfluß sein. Andere pathogene Bakterien, z. B. die Milzbrandbakterien, scheinen, wie die Wollsortiererkrankheit und besonders die unter der Form des Kehlkopfmilzbrands verlaufende Affektion lehrt, infolge ihres rapiden Wachstums sehr bald zu einem derartigen Umfang heranzuwachsen und auch so schnell eine unmittelbar schädliche Einwirkung auf die in ihrer Nähe befindlichen Zellen auszuüben, daß das Flimmerepithel der Respirationsschleimhaut sie nicht mehr zu bewältigen und fortzuschaffen vermag; sie können deswegen schon in den oberen Abschnitten der Respirationswege sich ansiedeln und die ihnen eigenen pathologischen Prozesse hervorrufen. Ganz anders liegen die Verhältnisse für die Tuberkelbazillen. Diese brauchen ebensoviel Tage, wie die Milzbrandbazillen Stunden, um eine nennenswerte Entwicklung zu erreichen, und werden, ehe sie dazu kommen, unter gewöhnlichen Verhältnissen durch die Flimmerbewegung des Epithels längst wieder aus den Respirationswegen hinausbefördert sein. Es müssen daher noch besondere begünstigende Momente hinzukommen, um ihnen ihre Ansiedelung zu ermöglichen. Dieselben werden gewiß durch mancherlei Zustände herbeigeführt. Doch scheinen die wichtigsten und häufigsten Hilfsursachen für das Zustandekommen der Infektion durch solche Krankheiten geliefert zu werden, welche, wie z. B. die Masern, die Respirationsschleimhaut ihres schützenden Epithels zeitweilig berauben, oder welche stagnierende Sekrete liefern, in denen die Tuberkelbazillen sich ansiedeln können. Auch hat man, und das gewiß mit Recht, darauf aufmerksam gemacht, daß durch Adhäsionen

<sup>1)</sup> Hesse, Mitteil. aus d. Kaiserl. Gesundheitsamte, 1884, Bd. II, p. 182 ff. D. Herausgeber.

der Lungen und fehlerhafte Form des Brustkastens, welche eine ausgiebige Bewegung der Lungen hindern und ganz besonders geeignet sind, umschriebene Ansammlungen von Bronchialsekret zu veranlassen, das Entstehen der Tuberkulose, d. h. das Einnisten der Tuberkelbazillen begünstigt werde.

Wenn man sich die Notwendigkeit solcher Hilfsmomente für das Eindringen der Tuberkelbazillen klar macht, dann kann es nicht mehr so auffällig erscheinen, daß viele Menschen trotz vielfachen Verkehrs mit Phthisikern nicht infiziert werden, während andere offenbar schon bei einer der ersten Gelegenheiten angesteckt wurden und noch andere, nachdem sie lange Zeit sich ungestraft der Infektion aussetzten, schließlich derselben doch noch einmal zum Opfer fallen. Bei den Ersterwähnten kam den Tuberkelbazillen, welche unzweifelhaft oft genug inhaliert wurden, nichts zu Hilfe, und sie wurden deswegen wieder aus den Respirationswegen entfernt; die Zweiten hatten von vornherein irgendeine defekte Stelle ihrer Respirationsorgane, an der die Bazillen zu haften vermochten, und es kam nur darauf an, daß der Infektionskeim auch gerade an diese Stelle gelangte; die Letzterwähnten erwarben erst in späterer Zeit einen solchen Defekt und verloren damit gewissermaßen ihre Immunität gegen Tuberkulose. Die Schwierigkeiten, welche sich der Ansiedelung der Tuberkelbazillen entgegenstellen, sind in den oberen Luftwegen noch erheblicher, und erklärt sich wohl hieraus die so seltene primäre Erkrankung derselben.

Da die weitaus größte Zahl der tuberkulösen Erkrankungen ihren Anfang in der Lunge nimmt, so ist wohl anzunehmen, daß auch die Infektion in allen diesen Fällen in der eben angedeuteten Weise, d. h. durch Inhalation von getrocknetem und zerstäubtem phthisischen Sputum zustande gekommen ist. Wegen der massenhaften Produktion des Infektionsstoffes und wegen der vielfachen Berührungen, in welche derselbe auch mit anderen Teilen des menschlichen Körpers kommen muß, ist es indessen nicht unwahrscheinlich, daß auch von anderen Stellen als von den Lungen aus Infektionen stattfinden. So möchte ich annehmen, daß die primären Erkrankungen oberflächlich gelegener Lymphdrüsen dadurch entstehen, daß Kratzwunden, Hautausschläge usw., in welche zufällig Tuberkelbazillen geraten sind, die Eingangspforte für die Infektion bilden, von wo aus die Bazillen in den Lymphbahnen weitergeführt werden und in die Drüsen gelangen. Wenn dann die ursprüngliche Infektionsstelle wieder geheilt ist, gewinnt es den Anschein, als ob sich der Krankheitsprozeß primär in den Drüsen entwickelt hatte. Eine Anzahl von Fällen, in denen bei übrigens gesunden erwachsenen Menschen käsige und tuberkelbazillenhaltige Lymphdrüsen des Nackens exstirpiert wurden, wüßte ich mir gar nicht anders zu erklären, als daß sie durch Infektion von Kratzwunden der Kopfhaut entstanden sind. Da die Darmentleerungen der Phthisiker nicht selten ziemlich viele Bazillen enthalten, so gilt, wenn sich Gelegenheit zum Eintrocknen und Verstäuben solcher Ausleerungen bietet, in bezug auf die Gefahr der Infektion ganz dasselbe wie vom Sputum. Doch tritt diese Gelegenheit wohl nicht allzuoft ein. Immerhin ist auch diese Möglichkeit der Ausbreitung von Infektionsstoff im Auge zu behalten.

Der zweiten Hauptquelle für das Tuberkelvirus, der Tuberkulose der Haustiere, scheint bei weitem nicht die Bedeutung zuzukommen, wie dem phthisischen Sputum.

Die Tiere produzieren bekanntlich kein Sputum, so daß von ihnen während des Lebens aus den Respirationswegen keine Tuberkelbazillen ins Freie geliefert werden. Auch in den Darmausleerungen tuberkulöser Tiere scheinen nur ausnahmsweise Tuberkelbazillen vorzukommen. Dagegen steht es fest, daß die Milch tuberkulöser Tiere die Veranlassung zur Infektion geben kann. Mit Ausnahme dieser einen Gelegenheit gelangt also das Tuberkelvirus erst nach dem Tode der Tiere zur Geltung und kann nur durch

den Genuß des Fleisches eine Infektion veranlassen. Außer der vermutlich nur sehr selten vorkommenden unmittelbaren Infektion, welche bei dem Verkehr mit tuberkulösen Fleischteilen von kleinen Wunden und Exkorationen der Haut aus erfolgen kann, wird in diesem Falle die Aufnahme des Infektionsstoffes nur durch die Digestionsorgane erfolgen und in diesen werden sich dementsprechend auch die ersten Krankheitserscheinungen zeigen müssen. Nun ist aber die primäre Tuberkulose des Darms eine gar nicht häufige, im Verhältnis zur primären Lungentuberkulose sogar geradezu seltene Affektion. Daraus ist zu schließen, daß die gedachte Infektion durch den Genuß des Fleisches von tuberkulösen Tieren nicht oft vorkommt. Wahrscheinlich würde sie eine häufigere Erscheinung sein, wenn nicht, was wohl gewöhnlich der Fall sein wird, die sichtbar kranken Fleischteile beseitigt und wenn nicht, wie es doch wohl fast ausschließlich geschieht, das Fleisch in gekochtem Zustande genossen würde. Auch kommt hier wesentlich in Betracht, daß die Tuberkulose der Schlachttiere, namentlich die Perlsucht des Rindes, mehr oder weniger lokalisiert bleibt, so daß nur der Genuß der tuberkulös veränderten Lungen, Drüsen usw. eventuell gefährlich sein würde. Daß indessen die Infektion vom Darmkanal aus wohl möglich ist, beweisen schon die häufigen Fälle von sekundärer Darmtuberkulose der Phthisiker, welche auf die Infektion durch die verschluckten eigenen Sputa zurückgeführt werden müssen. Eigentümlich ist es allerdings, daß, obwohl anzunehmen ist, daß ein jeder Phthisiker mehr oder weniger vom tuberkelbazillenhaltigen Sekret seiner Lunge verschluckt, doch nicht bei allen Darmgeschwüren gefunden werden. Ich erkläre mir dies in folgender Weise: Erstens scheint der Darm an und für sich für die langsam wachsenden Tuberkelbazillen einen noch ungünstigeren Angriffspunkt zu bieten als die Lunge. Dann haben aber ferner die Fütterungsversuche mit Milzbrandbazillen und deren Sporen gelehrt, daß Milzbrandbazillen, welche keine Sporen enthalten, im Magen zerstört werden, während die Sporen dieser Bazillen den Magen unbeschädigt zu passieren vermögen. Deswegen können auch nur sporenhaltige Substanzen die Infektion vom Darmkanal aus bewirken. Die Tuberkelbazillen werden sich in dieser Beziehung höchst wahrscheinlich ebenso wie die Milzbrandbazillen verhalten und nur in dem Falle, daß sie mit Sporen versehen sind, eine Darmtuberkulose veranlassen, vorausgesetzt, daß sie nicht zu schnell durch den Darmkanal hindurchgehen, um ihr Auskeimen und Einnisten an irgendeiner Stelle der Darmschleimhaut zu ermöglichen. Ganz dasselbe gilt natürlich für die Gefahr einer Infektion durch tuberkulöses Fleisch, und es mag auch dieser Umstand zur Erklärung für die relativ seltene Infektion durch den Genuß von solchem Fleisch beitragen.

Dieselben Verhältnisse gelten für die Infektion durch die Milch perlsüchtiger Kühe. Vor allen Dingen ist, wenn eine Infektion zustande kommen soll, notwendig, daß die Milch Tuberkelbazillen enthält. Dies scheint aber nur dann der Fall zu sein, wenn die Milchdrüsen selbst tuberkulös erkrankt sind. Da aber Perlsuchtknoten im Euter nicht sehr oft vorkommen, so wird auch die Milch perlsüchtiger Kühe häufig keine infektiösen Eigenschaften besitzen. Damit erklären sich aber sofort die Widersprüche in den Angaben der verschiedenen Autoren, welche Fütterungsversuche mit Milch von perlsüchtigen Kühen angestellt haben. Die einen behaupten, positive Resultate erzielt zu haben, und ihre Angaben sind derartig, daß an der Richtigkeit der Beobachtung gar nicht zu zweifeln ist. Die anderen dagegen konnten bei ihren Versuchstieren keine Infektion erhalten. Auch dieses Resultat wird seine Richtigkeit haben. Die positiven Erfolge wurden dann mit einer Milch erzielt, welche zufällig Tuberkelbazillen enthielt, die negativen mit Milch, welche frei von Bazillen war.

Wenn nun auch die Infektion seitens der tuberkulösen Haustiere im allgemeinen nicht häufig zu sein scheint, so darf sie doch keineswegs unterschätzt werden. Die Perl-



sucht des Rindes, die käsigen Veränderungen in den Lymphdrüsen beim Schwein sind ein so häufiges Vorkommnis, daß sie volle Beachtung verdienen.

Wenn wir nun die Tuberkelbazillen, welche durch Inhalation in die Lungen, durch Wunden in die Haut, durch Verschlucken in den Darmkanal gelangten, in ihrem weiteren Verhalten im Körper verfolgen, so sehen wir, daß sie oft an dem Ort der ersten Ansiedelung lange Zeit, bisweilen auch dauernd bleiben. Sie bilden die aus Herden von epithelioiden Zellen bestehenden Knötchen, welche Riesenzellen einschließen und regelmäßig vom Zentrum aus der Koagulationsnekrose anheimfallen. Die Erscheinungen, welche durch das allmähliche Anwachsen eines solchen Herdes und die stets gleichmäßigen Schritt haltenden regressiven Veränderungen desselben bedingt werden, sind in einem der früheren Abschnitte ausführlich besprochen. Das erste Anzeichen von dem Übergreifen des tuberkulösen Prozesses auf die Umgebung ist die Neubildung ähnlicher Knötchen in der Nachbarschaft des primären Herdes. Auch die Art und Weise, in welcher man sich die hiermit verbundene Wanderung der Bazillen aus dem ersten Herd nach dem Punkte, wo die sekundären Knötchen entstehen, vorzustellen hat, habe ich bereits früher angedeutet. Die einfachste Erklärung dieses Vorganges scheint mir folgende zu sein. Die Tuberkelbazillen können, weil sie keine eigene Bewegung besitzen, nur durch andere selbstbewegliche Elemente oder durch Flüssigkeitsströmungen fortbewegt werden. Da aber die Tuberkelknötchen gefäßlos sind und nicht einzusehen ist, wie andere in Bewegung befindliche Flüssigkeiten in den tuberkulösen Herd gelangen und Bazillen daraus fortschwemmen sollten, so bleibt nichts übrig, als die Wanderzellen, welche auch bei anderen pathogenen Bakterien erfahrungsgemäß dieselbe Rolle spielen, als diejenigen Elemente anzunehmen, welche die Weiterbeförderung der Bazillen besorgen. Die mit einem Bazillus beladene Zelle gelangt dann nur noch so weit, bis sie unter dem Einfluß der Parasiten ihre Beweglichkeit verliert. An der Stelle, wo die Zelle zum Stillstand kam, muß wieder ein neues Tuberkelknötchen entstehen. In dieser Weise bilden sich Gruppen von Tuberkeln, welche zerschmelzen, zerfallen und die bekannten Zerstörungen entstehen lassen.

Mit der Annahme, daß die Wanderzellen Träger der Bazillen sein können, ist auch in der ungezwungensten Weise der Übergang zu den weiteren Exkursionen gegeben, welche die Tuberkelbazillen in den allermeisten Fällen im Körper ausführen. Wenn die Wanderzelle sich in den Saftbahnen des Gewebes bewegt und auf ihre eigene Fortbewegung angewiesen ist, dann ist der Weg, den sie zurückzulegen vermag, nur ein kurzer und der neu entstehende Infektionsherd muß in geringer Nähe vom Ausgangspunkte der Wanderzelle liegen. Sobald sich aber die Wanderzellen in den Lymphgefäßen bewegen und ihnen der Lymphstrom in ihrer Fortbewegung zu Hilfe kommt, dann legen sie schon weitere Wege zurück, wie es nicht selten an den im Verlauf von Lymphgefäßen sich ausbreitenden Tuberkeln zu sehen ist. Sehr oft aber werden dann auch die Tuberkelbazillen in den Lymphgefäßen noch weiter fortgeschwemmt und bis in die nächsten Lymphdrüsen geführt, wo sie in gleicher Weise wie an dem ersten Infektionsort Knötchenbildung und Verkäsung hervorrufen. Die hierdurch bedingten Veränderungen im Drüsengewebe scheinen gewöhnlich ein weiteres Vordringen der Bazillen auf dem Wege der Lymphbahnen zu verhindern. Damit ist aber dem Fortschreiten der Bazillen noch keine unüberwindliche Schranke gesetzt. Sie können nämlich unter besonderen Verhältnissen auch in den Blutstrom gelangen. Dies geschieht, wenn, wie P o n f i c k gezeigt hat, die Tuberkulose auf den Ductus thoracicus übergreift und das Innere desselben erreicht; er werden dann die Tuberkelbazillen direkt vom Lymphstrom in die Blutbahn geführt. Eine zweite und zwar die häufigste Veranlassung zum Eindringen der Tuberkelbazillen ins Blut hat W e i g e r t entdeckt; es ist dies die Bildung von Tuberkel-

knoten in der Wand von Venen und das Durchbrechen der im Zerfall begriffenen Knoten in das Lumen des Gefäßes. Auf eine dritte Möglichkeit ist in dem p. 495 u. 496 beschriebenen Fall hingewiesen, in welchem die Bazillen direkt in das Lumen einer Arterie hineinwucherten. In allen diesen Fällen werden die Bazillen vom Blutstrom schnell fortgespült, in den verschiedensten Organen des Körpers zerstreut und abgelagert. Wenn sehr viele Bazillen mit einem Male ins Blut geraten, dann sind die Verhältnisse genau dieselben, wie bei dem Experiment am Kaninchen, welchem Tuberkelbazillen aus der Reinkultur in erheblicher Menge in die Ohrvenen injiziert werden. Es entstehen sowohl bei dem künstlichen als wie bei dem natürlichen Experiment in gleicher Weise Tuberkelknötchen in großer Anzahl und zwar vorzugsweise in der Lunge, Milz und Leber. Weshalb gerade diese Organe so besonders bevorzugt sind, bedarf noch der Aufklärung. Durch die Entdeckungen von P o n f i c k und W e i g e r t ist der Zusammenhang zwischen den lokalisierten tuberkulösen Prozessen und der akuten Miliartuberkulose, welcher früher so rätselhaft schien und von vielen deswegen als unmöglich bezeichnet wurde, mit unumstößlicher Gewißheit klargelegt. Dieses Beispiel der Vielgestaltigkeit einer Krankheit mahnt dringend, nicht ohne zwingende Gründe pathologische Prozesse, und insbesondere Infektionskrankheiten, lediglich vom anatomischen Standpunkte aufzufassen, sondern in erster Linie die ätiologischen Verhältnisse als maßgebend anzusehen.

Nicht immer dringen auf einmal größere Mengen von Tuberkelbazillen in die Blutbahn. Es kann auch vorkommen, daß nur verhältnismäßig wenige Bazillen vom Blutstrom fortgerissen werden. Dann entstehen auch dementsprechend weniger zahlreiche Tuberkelherde, welche aber, weil in diesem Falle das Leben länger erhalten bleibt, größere Dimensionen erreichen, als wenn durch eine massenhafte Eruption von Tuberkelknötchen ein schneller Tod herbeigeführt wird. Auch hierin verhält sich die auf natürlichem Wege vor sich gehende Infektion vollkommen so, wie die künstlich erzeugte. Mitunter treten nur sehr wenige Bazillen ins Blut über und es bilden sich nur vereinzelte Tuberkel, welche aber im Laufe der Zeit zu erheblichen Dimensionen heranwachsen. Dieser Vorgang, welcher sich schubweise wiederholen kann, ist von W e i g e r t sehr treffend als chronische Miliartuberkulose bezeichnet, im Gegensatz zur akuten, welche wegen der von vornherein massenhaft entstehenden Tuberkel schnell tödlich verläuft.

An diese letzterwähnten Formen der Miliartuberkulose schließen sich diejenigen Prozesse an, bei denen an Stellen des Körpers, welche einer Invasion der Bazillen von außen her nicht ohne weiteres zugänglich sind, und scheinbar ohne einen die Infektion vermittelnden Herd eine örtlich beschränkte Tuberkulose sich entwickelt. Derartige Prozesse, zu denen die fungösen und kariösen Affektionen zu rechnen sind, entstehen streng lokalisiert. Man kann ihr Entstehen daher kaum anders erklären, als daß ein einzelner Infektionskeim, also ein einzelner Bazillus, durch den Blutstrom an der betreffenden Stelle abgelagert wurde. Aber wie soll ein vereinzelter Bazillus ins Blut gelangen? Könnte er direkt, nachdem er durch Inhalation in die Lunge kam, in die Lungenkapillaren übergetreten sein, ohne in der Lunge selbst vorher zur Bildung eines tuberkulösen Herdes Veranlassung gegeben zu haben? Für mich hat eine solche Annahme wenig Wahrscheinlichkeit. Das fast regelmäßige Vorkommen von verkästen resp. verkalkten Bronchialdrüsen bei den erwähnten Krankheitszuständen legt vielmehr die Vermutung nahe, daß auch die Lymphdrüsen nicht immer ein unüberwindliches Hindernis für das weitere Vordringen der Bazillen sind und daß vereinzelte Bazillen ebenso wie sie durch Wanderzellen und den Lymphstrom bis zu den Lymphdrüsen verschleppt wurden, ebenfalls mit Hilfe der Wanderzellen die Lymphdrüsen in zentripetaler Richtung wieder verlassen können und durch den Lymphstrom dem Blute zugeführt werden. Ich zweifle nicht, daß, wie man bei der Miliartuberkulose fast in jedem Falle den Aus-

gangspunkt der Infektion nachweisen kann, es auch gelingen wird, in allen Fällen von lokalisierter Tuberkulose innerer Organe sowohl als der Knochen und Gelenke, wenn sie zur Sektion kommen, irgendeinen älteren tuberkulösen Herd, meistens wohl verkäste Bronchialdrüsen zu finden, von denen aus die Verschleppung einzelner Bazillen ins Blut erfolgen kannte.

Sehr wahrscheinlich gehört auch die tuberkulöse Basilar meningitis der Kinder insofern hierher, als bei derselben sehr oft Lungen, Milz und Leber frei von Tuberkulose, aber fast regelmäßig die Bronchialdrüsen verkäst gefunden werden, woraus zu entnehmen ist, daß letztere auch in diesem Falle als primärer Erkrankungsherd anzusehen sind. Eigentümlich bleibt es allerdings, daß bei dieser Form der Tuberkulose, bei welcher offenbar nicht einzelne, sondern zahlreiche Tuberkelbazillen aus dem Blute abgesetzt werden, die Pia mater als Ablagerungsstätte so bevorzugt ist.

Wenn schon, wie in den früheren Abschnitten gezeigt ist, die verschiedenen Formen der Tuberkulose wegen der gleichen Eigenschaft der bei ihnen vorkommenden Bazillen und der aus letzteren gewonnenen Kulturen, sowie wegen der Identität der aus ihnen hervorgehenden Impfprodukte als identisch erklärt werden mußten, so gibt auch die fortschreitende Erkenntnis ihrer Entstehungsweise neue Belege für diese Annahme. Die beim ersten Blick so sehr verschiedenen erscheinenden Formen der Lungenphthisis, der akuten und chronischen Miliartuberkulose, der unter dem Gesamtbilde der Skrofulose verlaufenden Drüsen- und Schleimhautaffektionen, der Knochen- und Gelenktuberkulose, der lokalisierten Tuberkulose einzelner Organe, wie z. B. der Nieren, des Darms, sie alle erscheinen in ungezwungener Weise zusammengehörig, wenn man ihre Entstehung ins Auge faßt. Nur der Lupus bietet insofern der Identifizierung mit Tuberkulose eine gewisse Schwierigkeit, als die klinische Beobachtung einen nicht zu verkennenden Unterschied in dem Verhalten zwischen lupöser und unbestritten tuberkulöser Affektion der Haut und Schleimhäute konstatiert. Nichtsdestoweniger sind die für die Einheit dieser beiden Krankheiten sprechenden ätiologischen Gründe zu schwerwiegend, als daß sie dieser Differenz gegenüber, welche möglicherweise in der individuellen Disposition ihre Erklärung finden kann, zurücktreten müßten.

Ähnlich liegt auch das Verhältnis der Tuberkulose der Tiere, in erster Linie der Perlsucht, zur Tuberkulose der Menschen. Auch diese müssen trotz der Verschiedenheiten im anatomischen Verhalten und im klinischen Verlauf wegen der Identität des sie bedingenden Parasiten für identisch mit der menschlichen Tuberkulose gehalten werden. Man hat zwar, besonders mit Bezug auf die Perlsucht, geltend gemacht, daß die Übertragung dieser Krankheit auf den Menschen noch nicht sicher konstatiert sei. Dagegen läßt sich aber folgendes bemerken. Wegen der sehr langsamen Entwicklung der Krankheit sind, wenn die ersten deutlichen Symptome zutage treten, Ort und Zeit der Infektion und damit auch die Quelle derselben gewöhnlich gar nicht oder nur noch in unzuverlässiger Weise festzustellen. Es wird deswegen schon bei der häufigen Inhalationstuberkulose nur in verhältnismäßig wenigen Fällen gelingen, den Infektionsmodus in wissenschaftlich verwertbarer Weise zu bestimmen. Noch viel weniger wird dies aber bei der erheblich selteneren, durch Genuß von Fleisch oder Milch perlsüchtiger Rinder entstehenden Darmtuberkulose zu ermöglichen sein, weil hier die Unsicherheit durch die leicht mögliche Verwechslung mit den anderen, viel häufigeren Infektionsarten noch erhöht wird. Es ist deswegen sehr die Frage, ob jemals ein Fall von menschlicher Tuberkulose einwurfsfrei auf den Genuß von Fleisch oder Milch von tuberkulösen Tieren zurückgeführt wird. Wenn man aber bedenkt, daß bei den verschiedensten Tierarten (Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen, Feldmäusen) durch Verimpfung von Perlsuchtmassen und den daraus gewonnenen Reinkulturen mit der größten Regelmäßig-

keit eine Krankheit erzeugt wird, welche der bei diesen Tieren durch Impfung mit Tuberkelmassen entstandenen Krankheit nicht allein anatomisch vollkommen gleich ist, sondern die Tiere mit derselben Sicherheit tötet wie letztere, dann läßt sich wohl nicht erwarten, daß der Mensch diesem Krankheitsgift gegenüber eine Ausnahme macht. Sollte sich also auch wirklich noch im Laufe weiterer Untersuchungen wieder eine Differenz zwischen den Tuberkel- und den Perlsuchtbazillen herausstellen, welche uns nötigen würde, dieselben nur als nahe Verwandte, aber doch als verschiedene Arten anzusehen, dann hätten wir gleichwohl alle Ursache, die Perlsuchtbazillen für im höchsten Grade verdächtig zu halten. Vom hygienischen Standpunkte aus müssen dieselben Maßregeln dagegen ergriffen werden, wie gegen die Infektion durch Tuberkelbazillen, solange nicht bewiesen ist, daß der Mensch ungestraft Hautwunden mit Perlsuchtbazillen in Berührung bringen, daß er dieselben inhalieren oder ihre Sporen in seinen Darmtraktus bringen kann, ohne tuberkulös zu werden.

Gegen die einheitliche Auffassung sämtlicher durch die Tuberkelbazillen bedingten Krankheitsformen scheint noch die erhebliche Verschiedenheit im Verlauf der Krankheit bei verschiedenen Individuen derselben Art und in der Empfänglichkeit derselben gegen die Tuberkelinfektion zu sprechen. Es sind dies jedoch Erscheinungen, welche in mehr oder minder ausgesprochener Weise bei allen Infektionskrankheiten wiederkehren. Man hilft sich in diesem Falle damit, eine verschiedene Disposition für die Krankheit, sowohl was das Befallenwerden von derselben als was ihren mehr oder weniger intensiven Verlauf betrifft, anzunehmen, ohne daß mit dieser Bezeichnung der Erscheinung eine Erklärung derselben gegeben wird. Eine Anzahl solcher Differenzen im Krankheitsbilde der Tuberkulose wird schon einfach durch die Verschiedenheit der Infektionsstelle erklärt. Dann scheint aber auch die Menge des ursprünglich zur Wirkung gelangenden Infektionsstoffes von wesentlicher Bedeutung zu sein. Einzelne Infektionskeime werden wegen ihrer langsamen Fortentwicklung vom Organismus leichter und längere Zeit in Schranken gehalten, so daß sie lokalisiert bleiben, als wenn von vornherein viele Keime mit einem Male importiert werden, welche sich gegenseitig in ihrem Vernichtungswerke unterstützen. Eine bestimmte Vorstellung von dem, was mit individueller Disposition bezeichnet wird, kann man sich ferner für alle die Verhältnisse machen, in denen unserer früheren Annahme gemäß gewisse Hilfsmomente, wie Defekte im Epithelüberzug der Respirationsschleimhaut, stagnierende Sekrete, Störungen der Respiration usw. die Ansiedelung der Tuberkelbazillen begünstigen.

Wenn nun auch ein großer Teil der unter dem Ausdruck „Disposition“ zusammengefaßten Erscheinungen sich auf einfache und leicht erklärliche Verhältnisse zurückführen läßt, so bleiben dennoch einige schwer oder gar nicht zu deutende Tatsachen, welche uns zwingen, vorläufig die Annahme einer Disposition noch bestehen zu lassen. Es ist dies vor allem der auffallende Unterschied im Verlauf der Tuberkulose bei Kindern und bei Erwachsenen; ferner die unverkennbare Prädisposition mancher Familien für die Erkrankung an Tuberkulose. Es mag im letzteren Falle manche dieser Prädisposition zur Last gelegte Erkrankung viel eher auf die vermehrte Gelegenheit zur Infektion zu beziehen sein; auch kann man an besondere zum Familiencharakter gehörende prädisponierende Momente, wie Neigung zu Katarrhen der Respirationsorgane, fehlerhaften Bau des Brustkastens denken; dennoch bleiben viele hierauf bezügliche Beobachtungen, welche solche Erklärungen nicht zulassen. Übrigens lehrten oft schon die einzelnen Krankheitsfälle, daß ein und derselbe Mensch nicht zu jeder Zeit ein gleich günstiges Objekt für die Entwicklung der Parasiten ist; denn es kommt bekanntlich gar nicht so selten vor, daß tuberkulöse Herde, welche eine nicht geringe Ausdehnung erlangt hatten, schrumpfen, vernarben und zur Heilung gelangen. Das heißt aber soviel,

daß derselbe Körper, welcher bei der Invasion der Tuberkelbazillen einen günstigen Nährboden für dieselben abgab, so daß sie sich vermehren und ausbreiten konnten, allmählich diese den Tuberkelbazillen günstigen Eigenschaften verliert, sich in einen schlechten Nährboden verwandelt und damit dem ferneren Wachstum der Bazillen eine Grenze setzt. Es bestand also in demselben Menschen zeitweilig eine Disposition für Tuberkulose und zeitweilig wieder nicht. Worin dieser Unterschied begründet ist, ob in einer Änderung in der chemischen Zusammensetzung der Gewebssäfte oder in physikalischen Bedingungen, das müssen spätere Untersuchungen lehren. Soviel steht fest, daß diese Unterschiede bestehen, und es steht gewiß nichts der Annahme entgegen, daß ähnliche, den Tuberkelbazillen günstige oder ungünstige Bedingungen bei gewissen Menschen nicht bloß zeitweilig, sondern auch während des ganzen Lebens bestehen.

Was nun noch die viel diskutierte Frage der hereditären Tuberkulose betrifft, so kann ich mich nach dem eben Gesagten darüber kurz fassen. Es liegen keine Tatsachen vor, welche die Annahme rechtfertigen, daß intrauterin oder extrauterin im kindlichen Organismus Tuberkelbazillen vorhanden sein können, ohne daß sie in einer verhältnismäßig kurzen Zeit sichtbare Veränderungen zuwege bringen. Nun ist aber bisher die Tuberkulose beim Fötus und beim Neugeborenen überaus selten gefunden, und es ist also hieraus zu schließen, daß der Infektionsstoff auch nur ausnahmsweise während des intrauterinen Lebens zur Geltung kommt. Dieser Annahme entspricht auch die Tatsache, daß von meinen Versuchstieren, namentlich Meerschweinchen, welche nicht selten vor oder auch nach der tuberkulösen Infektion trächtig wurden, niemals Junge geworfen wurden, welche bereits bei der Geburt tuberkulös waren. Die von hochgradig tuberkulösen Müttern abstammenden Jungen waren frei von Tuberkulose und blieben auch monatelang hindurch gesund. Nach meinem Dafürhalten findet die hereditäre Tuberkulose am ungezwungensten ihre Erklärung, wenn angenommen wird, daß nicht der Infektionskeim selbst, sondern gewisse Eigenschaften, welche die Entwicklung der später mit dem Körper in Berührung gelangenden Keime begünstigen, also das, was wir Disposition nennen, vererbt werden.

Die Ätiologie der Tuberkulose, wie sie hier auf der Grundlage unserer Kenntnisse vom Tuberkelbazillus entwickelt wurde, bietet im einzelnen kaum etwas Neues. C o h n h e i m hat schon vor der Entdeckung des Tuberkelbazillus die Tuberkulose als eine Infektionskrankheit aufgefaßt und dementsprechend ihre Ätiologie dargestellt. Nach dieser Richtung hin haben meine Untersuchungen also der Wissenschaft keinen wesentlichen Fortschritt gebracht und doch muß es als ein Gewinn betrachtet werden, daß für die überaus wichtige Frage der Infektiosität der Tuberkulose, welche bis dahin von den meisten noch bestritten wurde, nunmehr solche Beweise geliefert sind, welche keine triftige Einwände mehr zulassen. Nicht minder wichtig ist es, daß die Tuberkelbazillen einen sicheren Anhalt dafür geben, was in Zukunft als dem Gebiete der Tuberkulose angehörig zu betrachten ist. Die Diagnose der Tuberkulose wird in zweifelhaften Fällen von dem Nachweis der Tuberkelbazillen abhängig zu machen sein. Die Praxis hat sich bekanntlich dieses Hilfsmittels schon in ausgedehnter Weise und zwar mit vollem Erfolg bedient und damit ein reiches Beweismaterial für die Richtigkeit meiner Auffassung von der Bedeutung der Tuberkelbazillen geliefert. Schon dadurch hat sich ein greifbarer Nutzen aus der Entdeckung des Tuberkelbazillus ergeben. Aber es steht zu hoffen, daß auch noch in anderer Beziehung Gewinn daraus zu ziehen ist, welcher sich für die Bekämpfung der Krankheit verwerten läßt. Nach den bisher angestellten Versuchen scheint allerdings in therapeutischer Richtung keine allzu große Aussicht vorhanden zu sein, daß es gelingen wird, Mittel zu finden, welche die Parasiten im Körper des Kranken beeinflussen. Um so mehr Wert möchte ich auf die prophylaktischen Maßregeln legen.

Dieselben müssen teils darauf gerichtet sein, die Tuberkelbazillen durch passende Desinfektionsverfahren direkt zu vernichten, teils müssen sie dahin streben, den Gesunden vor der Berührung mit Tuberkelbazillen in allen den Verhältnissen zu bewahren, in denen eine zuverlässige Vernichtung der Parasiten nicht zu ermöglichen ist.

Es scheint mir nicht mehr verfrüht zu sein, mit prophylaktischen Maßregeln gegen die Tuberkulose vorzugehen. Aber bei der großen Ausdehnung dieser Krankheit werden alle Schritte, welche gegen dieselbe getan werden, mit den sozialen Verhältnissen zu rechnen haben und es wird deswegen sorgfältig zu erwägen sein, in welcher Weise und wie weit man auf diesem Wege gehen darf, ohne daß der gestiftete Nutzen durch unvermeidliche Störungen und andere Nachteile wieder beeinträchtigt wird.

Es würde zu weit führen, hier noch auf eine ausführliche Besprechung der Prophylaxis einzugehen und ich behalte mir vor, bei einer anderen Gelegenheit meine Ansichten darüber auseinanderzusetzen.

Berlin, im Juli 1883.

## Erklärung der Abbildungen.

- Fig. 1. Miliartuberkulose, Schnitt aus der Lunge. 50 fache Vergrößerung. a Tuberkel mit vielen Bazillen; b Tuberkel mit weniger zahlreichen Bazillen; c und d Tuberkel mit bereits verkästem, kernlosen Zentrum; e Gefäßquerschnitt von Pigmentablagerungen umgeben (cf. p. 493).
- Fig. 2. Die blaugefärbte Stelle aus dem Tuberkel a der Fig. 1 bei 700 facher Vergrößerung. Blaugefärbte Tuberkelbazillen und braungefärbte Zellkerne (cf. p. 493).
- Fig. 3. Mitte des Tuberkels b der Fig. 1 bei 700 facher Vergrößerung (cf. p. 493).
- Fig. 4. Riesenzelle mit blaugefärbten Tuberkelbazillen und schwarzen Pigmentkörnchen, aus dem Tuberkel c der Fig. 1. 700 fache Vergrößerung (cf. p. 493).
- Fig. 5. Riesenzelle mit einem Bazillus aus dem Tuberkel d der Fig. 1. 700 fache Vergrößerung (cf. p. 493).
- Fig. 6. Schnitt aus der Niere. Harnkanälchen mit Gruppen von Tuberkelbazillen gefüllt, welche den in Kulturen auftretenden (Fig. 44) Figuren ähnlich sind (cf. p. 494). a Unverändertes Harnkanälchen; b Kapillargefäß; c Harnkanälchen mit Gruppen von Tuberkelbazillen.
- Fig. 7. Miliartuberkulose. Ein Teil der Wandungen und Umgebung von einer kleinen Arterie der Pia mater. a Innere; b mittlere und c äußere Gefäßhaut. An diese schließen sich Lagen von epithelioiden Zellen, zwischen welchen Tuberkelbazillen auftreten. 700 fache Vergrößerung (cf. p. 494).
- Fig. 8. Aus einem Tuberkelknötchen von Meningitis basilaris tuberculosa. 700 fache Vergrößerung (cf. p. 494).
- Fig. 9. Riesenzelle mit strahlenförmiger Anordnung der Bazillen. Aus der verkästen Bronchialdrüse eines Falles von Miliartuberkulose. 700 fache Vergrößerung (cf. p. 494).
- Fig. 10. Eine kleine Arterie von Tuberkelbazillen in dichten Massen umgeben. Aus einer Bronchialdrüse. Akute Miliartuberkulose. 100 fache Vergrößerung (cf. p. 495).
- Fig. 11. Ein Teil vom Rande derselben Arterie bei 500 facher Vergrößerung.
- Fig. 12. Schnitt aus der phthisischen Lunge. Eine kleine Kaverne mit Anhäufung von Bazillenmasse am linken Rande. 100 fache Vergrößerung (cf. p. 498).
- Fig. 13. Schnitt durch die Wand einer großen Kaverne. Rechts der freie Rand der Kaverne, aus aufgelösten und von Bazillenmassen durchsetztem Alveolargewebe bestehend. 100 fache Vergrößerung (cf. p. 498).
- Fig. 14. Sputum eines Phthisikers. Deckglaspräparat. Tuberkelbazillen, einzeln und in kleinen Gruppen, zwischen den braungefärbten Kernen der Zellen. 700 fache Vergrößerung (cf. p. 501).
- Fig. 15. Käsiges Bröckchen aus dem Sputum eines Phthisikers. Deckglaspräparat. 700 fache Vergrößerung (cf. p. 501).
- Fig. 16. Sputum eines Phthisikers mit Speichel vermengt. Tuberkelbazillen blau-, aus dem Inhalt der Mundhöhle stammende Bakterien braungefärbt. 700 fache Vergrößerung (cf. p. 502).
- Fig. 17. Schnitt aus einer phthisischen Lunge, das Vordringen der Tuberkelbazillen in die Alveolen zeigend. 100 fache Vergrößerung (cf. p. 498).
- Fig. 18. Partie von der Innenwand einer großen Kaverne. Rechts der freie Rand der Kaverne. Links das zusammengepreßte luftlere Alveolargewebe. 100 fache Vergrößerung (cf. p. 498).
- Fig. 19. Ein Stückchen der in Fig. 18 abgebildeten Bazillenmasse (durch a bezeichnete Stelle) vom äußersten Rand der Kaverne bei 700 facher Vergrößerung.
- Fig. 20. Stück vom Dünndarm mit einem tuberkulösen Geschwür, welches von frischen, den Lymphgefäßen folgenden Tuberkeleruptionen umgeben ist. Von der Außenseite des Darmes gesehen (mit der Lupe gezeichnet). 3 fache Vergrößerung (cf. p. 503).
- Fig. 21. Schnitt in der Längsrichtung des in Fig. 20 gezeichneten Darmes durch einige Tuberkelknötchen. a Serosa. b Längsmuskelschicht. c Quermuskelschicht. 70 fache Vergrößerung.
- Fig. 22. Eine der blau erscheinenden Stellen aus Fig. 21 bei 700 facher Vergrößerung.
- Fig. 23. Darmausleerung bei Darmphthisis. Deckglaspräparat, 700 fache Vergrößerung. Die Tuberkelbazillen blau-, die übrigen Bakterien braungefärbt. Rechts unten (a) eine Gruppe von mehr oder weniger intensiv blaugefärbten eiförmigen Bazillensporen (cf. p. 504).
- Fig. 24. Schnitt aus einer skrofulösen Drüse. Riesenzelle mit einem Tuberkelbazillus. 700 fache Vergrößerung (cf. p. 507).
- Fig. 25. Schnitt aus der Axillardrüse des auf p. 507 beschriebenen Falles von Lymphdrüsentuberkulose. 700 fache Vergrößerung.

- Fig. 26. Fungöses Granulationsgewebe mit Haufen von epithelioiden Zellen und zentral gelagerten Riesenzellen. 70 fache Vergrößerung (cf. p. 507).
- Fig. 27. Eine der in Fig. 26 enthaltenen Riesenzellen (durch den Buchstaben a bezeichnet) bei 700 facher Vergrößerung. Dieselbe enthält 2 Bazillen.
- Fig. 28. Tuberkulose des Bauchfells vom Meerschweinchen, nach Injektion von Eiter aus einem Senkungsabszeß (Wirbelkaries) in die Bauchhöhle. Zweimal vergrößert (cf. p. 535).
- Fig. 29. Schnitt aus lupöser Haut. Riesenzelle mit einem Tuberkelbazillus. 700 fache Vergrößerung.
- Fig. 30. Schnitt aus lupöser Haut. 30 fache Vergrößerung. Links normale Haut, rechts 3 nebeneinandergelagerte Lupusknötchen. Das am meisten nach links gelegene Knötchen enthält die in Fig. 29 gezeichnete Riesenzelle. 20 fache Vergrößerung (cf. p. 508). a Epidermis; b Cutis; c durchschnitten, schwach blaufärbte Haare.
- Fig. 31. Schnitt aus einem Perlsuchtknoten der Lunge. Links oben die bindegewebige Kapsel (a), dann folgt ein zellenreiches, von Riesenzellen durchsetztes Gewebe (b). Die Riesenzellen sind mit Tuberkelbazillen so reichlich angefüllt, daß sie zum Teil wie kleine, von einem braunen Wall umgebene blaue Flecke oder Kreise erscheinen. Stellenweise treten die Tuberkelbazillen auch außerhalb der Riesenzellen in dichten Schwärmen auf und bilden blaue Stellen im Präparat. Nach dem Innern des Knotens zu (c) hört die Kernfärbung auf, es beginnt hier das nekrotische, zum Teil in käsige, zum Teil in kalkige Massen umgewandelte Gewebe, welches ursprünglich auch der Sitz einer reichlichen Bazillenvegetation war, wie die kranzförmig angeordneten Bazillenhaufen, die Reste ehemaliger bazillenhaltiger Riesenzellen, beweisen. 70 fache Vergrößerung (cf. p. 510).
- Fig. 32. Riesenzelle mit ziemlich vielen Bazillen aus dem in Fig. 31 abgebildeten Präparat. 700 fache Vergrößerung.
- Fig. 33. Riesenzelle mit sehr vielen strahlenförmig angeordneten Bazillen; aus demselben Präparat. 700 fache Vergrößerung.
- Fig. 34. Strahlenförmig gestellte Bazillen, welche nach dem Verschwinden der sie einschließenden Riesenzelle ihre ursprüngliche Anordnung beibehalten haben; aus demselben Präparat. 700 fache Vergrößerung.
- Fig. 35. Reinkultur von Tuberkelbazillen (b) auf erstarrtem Blutserum (a) im Reagenzglas, Profil. Natürliche Größe (cf. p. 523).
- Fig. 36. Eine ebensolche Kultur, von der Fläche aus gesehen. Die Bazillenvegetation (a) beschränkt sich nur auf die Fläche des erstarrten Blutserums und hat die unten angesammelte Flüssigkeit (b) nicht erreicht, so daß letztere freigeblieben ist.
- Fig. 37. Eine Kultur, welche die Flüssigkeit erreicht und deren Oberfläche in Form eines sehr dünnen Häutchens überzogen hat (a). (cf. p. 524.)
- Fig. 38. Erstarrtes Blutserum, auf dessen Oberfläche ein Stückchen von einer tuberkulösen Meerschweinchenlunge (a) gebracht und verrieben war. Nach 3 Wochen waren bei Brüttemperatur in der Umgebung des Tuberkelstückchens kleine weißliche Schüppchen, die ersten Anfänge der Tuberkelbazillenkulturen, entstanden (cf. p. 522).
- Fig. 39. Vom Rande der in Fig. 36 abgebildeten Kultur, bei 30 facher Vergrößerung, die eigentümliche Anordnung der Bazillenkolonien zeigend (cf. p. 525).
- Fig. 40. Erstarrtes Blutserum mit einigen Stückchen einer frisch exstirpierten skrofulösen Drüse (a). Die Zahl der Bazillen war in dem zur Aussaat benutzten Drüsengewebe so gering, daß beim Verreiben der Substanz auf dem erstarrten Blutserum keine Bazillen frei wurden und daher auch keine Bazillenkolonien in der Umgebung der Gewebstückchen, sondern nur im Innern derselben zur Entwicklung kamen. Die Kolonien erscheinen als dunklere Pünktchen in der halbdurchscheinenden Drüsensubstanz. 3 fache Vergrößerung (cf. p. 523).
- Fig. 41. Viereckiges Glasnöpfchen mit aufgeschliffenem Glasdeckel (abgehoben). Dasselbe enthält erstarrtes Blutserum (a) und auf diesem Tuberkelbazillen-Kulturen (b). Natürliche Größe (cf. p. 525).
- Fig. 42. Aus der in Fig. 41 in natürlicher Größe gezeichneten Kultur bei 80 facher Vergrößerung.
- Fig. 43. Netzförmig zusammenhängende Bazillenkolonien aus derselben Kultur. 80 fache Vergrößerung.
- Fig. 44. Kolonien von Tuberkelbazillen aus der in Fig. 41 gezeichneten Kultur, am Deckglas angetrocknet und gefärbt. 700 fache Vergrößerung (cf. p. 525).
- Fig. 45. Kolonien von Tuberkelbazillen aus einem nekrotischen Herd der Leber vom Meerschweinchen, welches mit Bazillenkulturen geimpft war (Schnittpräparat). 700 fache Vergrößerung (cf. p. 489).

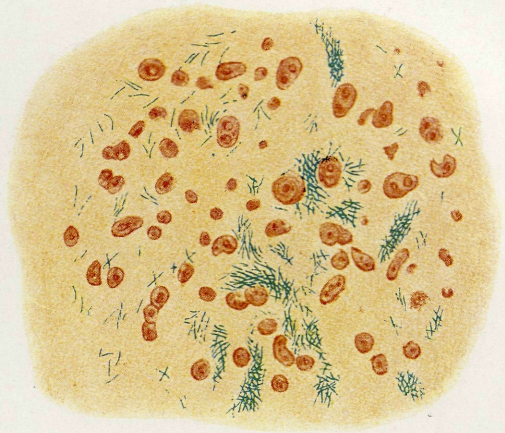


- Fig. 46. Kolonien von Tuberkelbazillen aus einem nekrotischen Herd der Niere vom Menschen (Schnittpräparat des Herrn Dr. B e n d a). 700 fache Vergrößerung.
- Fig. 47. Sporenhaltige Tuberkelbazillen aus der in Fig. 42 abgebildeten Kultur. Gezeichnet mit Zeiß'  $\frac{1}{18}$ " Ölimmersion, Okular 4 und ausgezogenem Tubus.
- Fig. 48. Tuberkulöse Lunge vom Meerschweinchen. Nach Inhalation von Reinkulturen der Tuberkelbazillen.
- Fig. 49. Ein Stück von der tuberkulösen Lunge eines Kaninchens. Ebenfalls nach Inhalation von Kulturen der Tuberkelbazillen. Natürliche Größe.
- Fig. 50. Dasselbe bei 3 facher Vergrößerung.
- Fig. 51. Hochgradig tuberkulöse Milz vom Meerschweinchen. Nach subkutaner Impfung von Bazillenkulturen.
- Fig. 52. Kaninchenmilz mit Miliartuberkeln. Nach Injektion von Reinkulturen der Tuberkelbazillen in die vordere Augenkammer.
- Fig. 53. Hochgradig tuberkulöse Leber vom Meerschweinchen. Nach subkutaner Impfung mit Bazillenkulturen.
-

1.



2.



3.



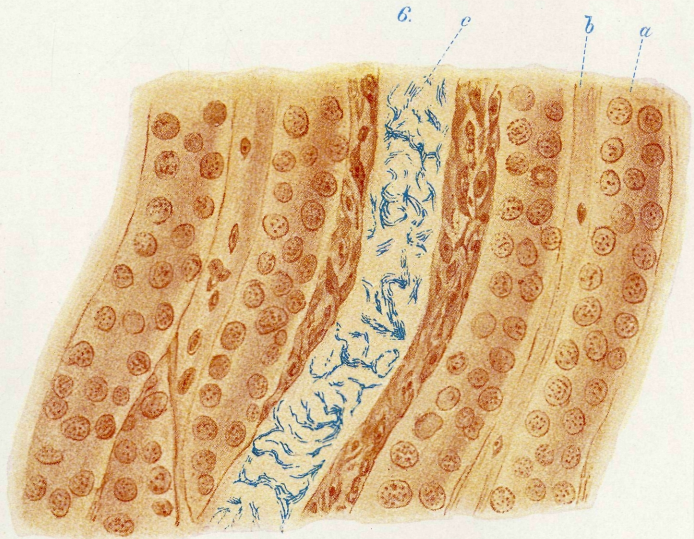
4.



5.



6.

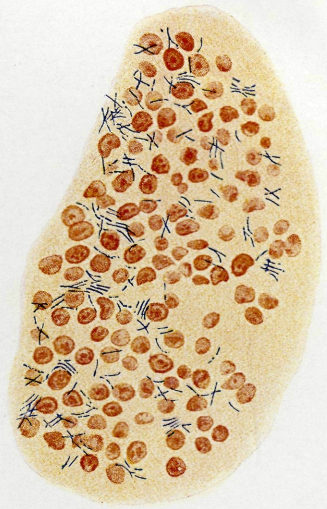




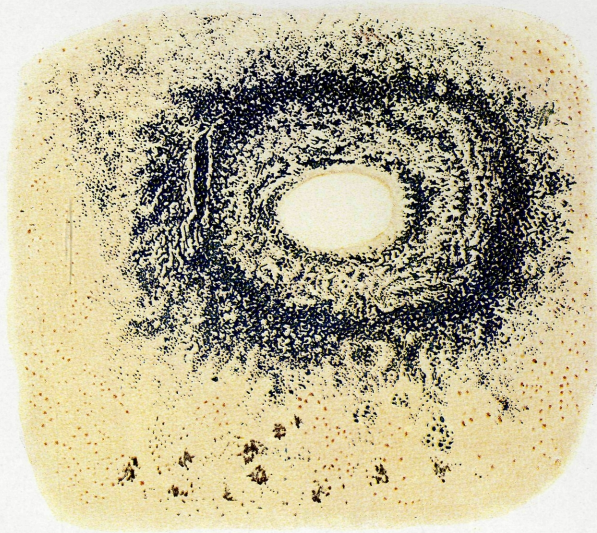
7



8

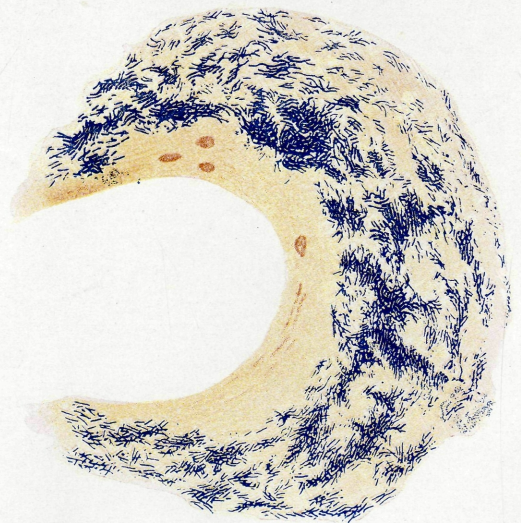
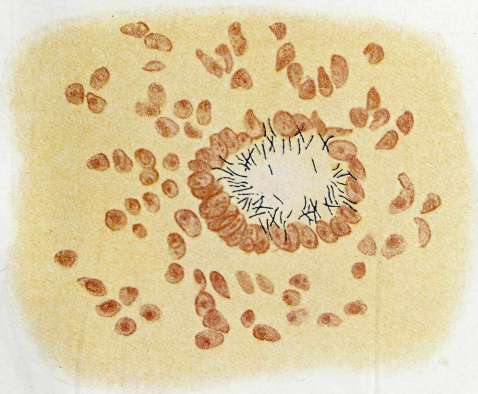


10



11

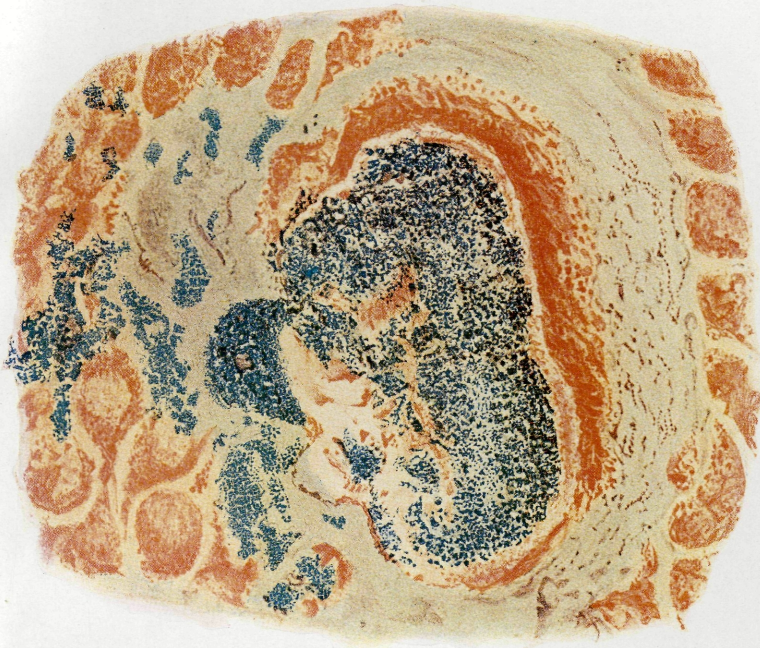
9



Die Aetiologie der Tuberkulose.



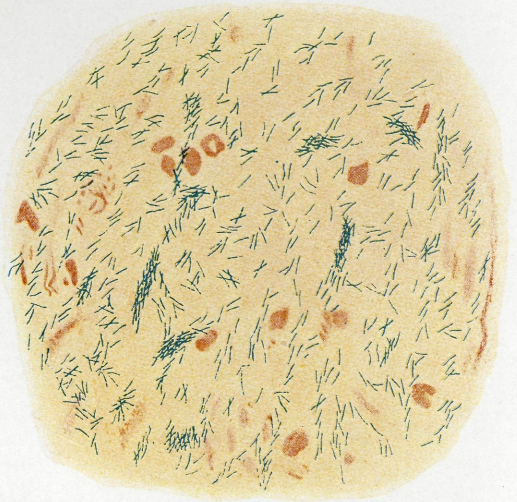
12.



14.



15.



13.



16.





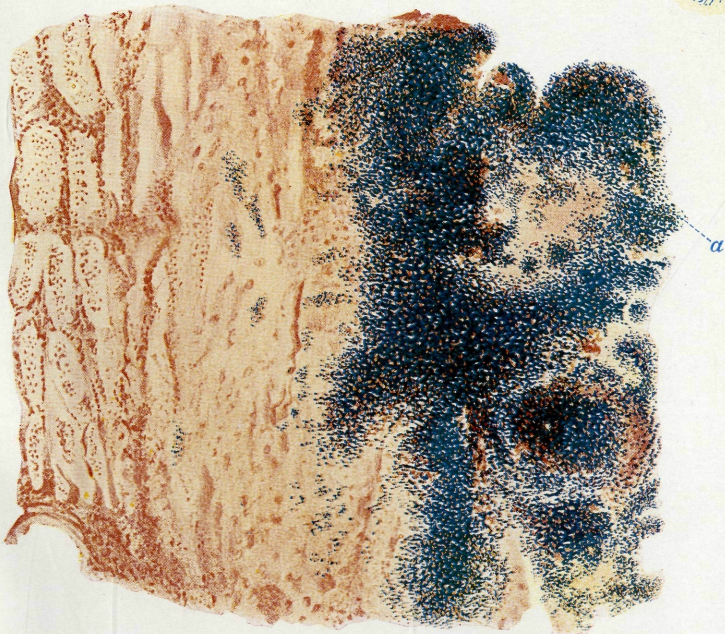
17.



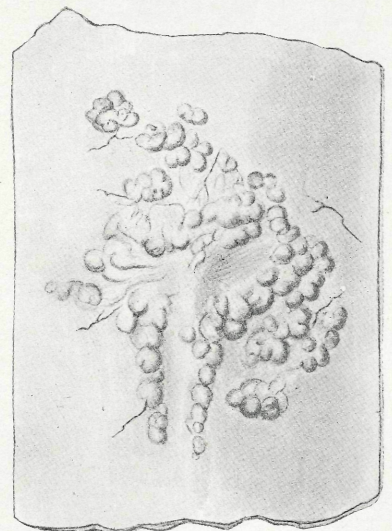
19.



18.



20.

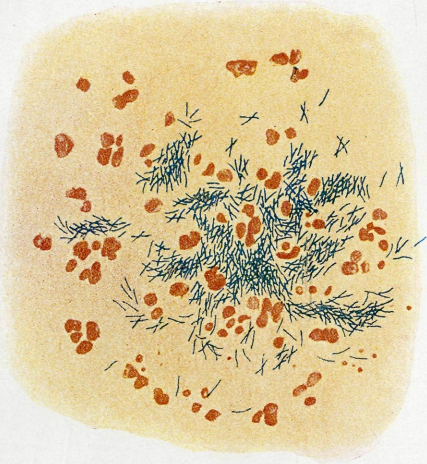




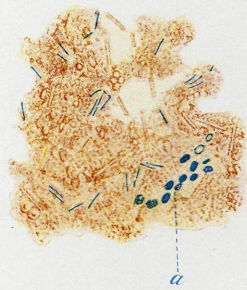
21.



22.

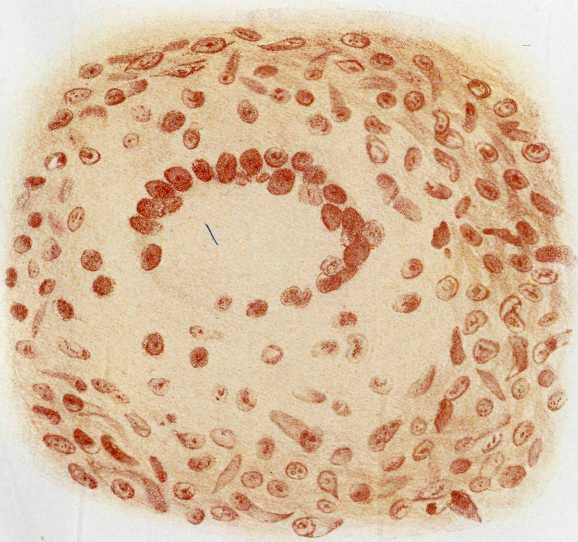


23.



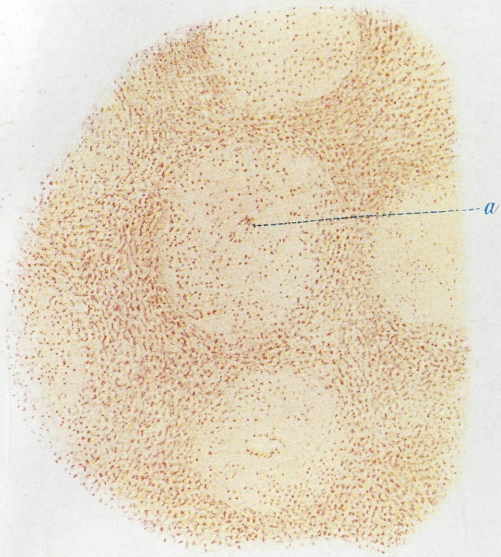
25.

24.





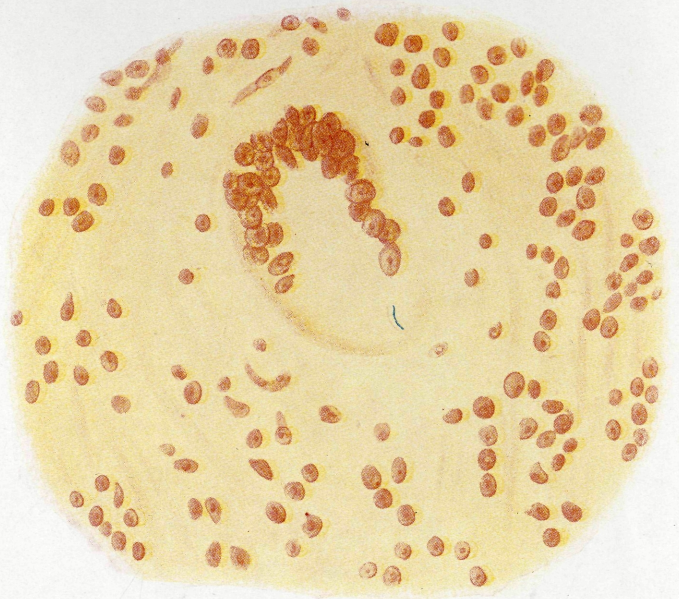
26.



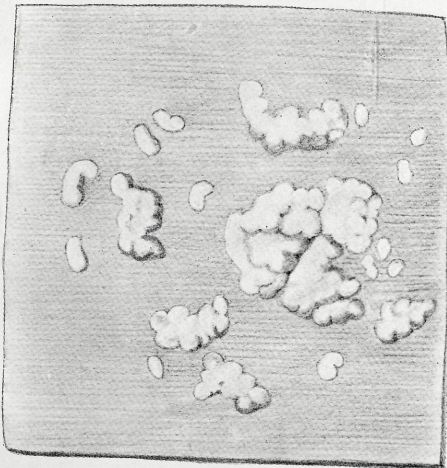
27.



29.



28.

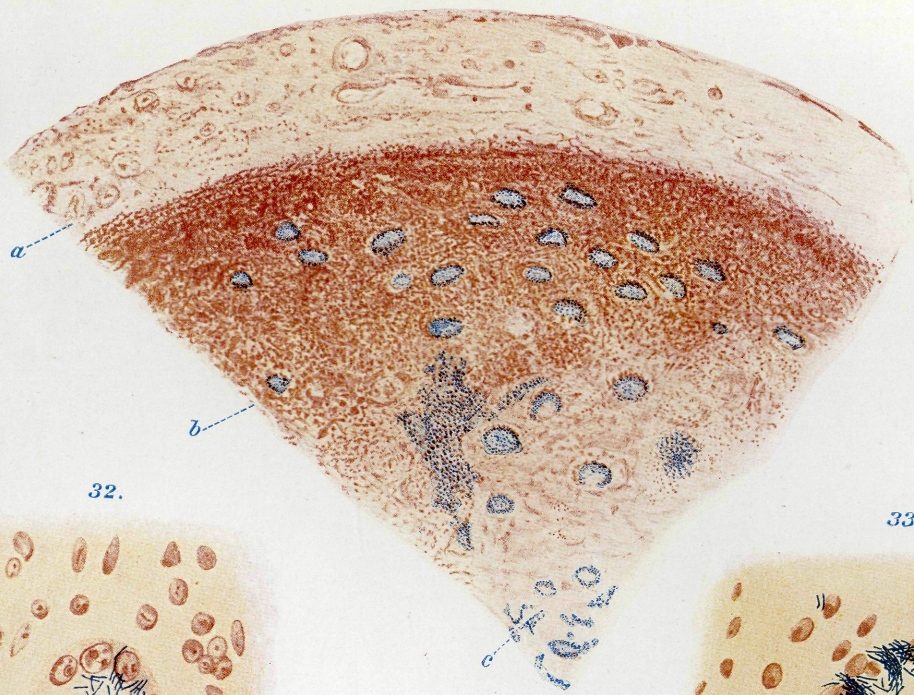


30.





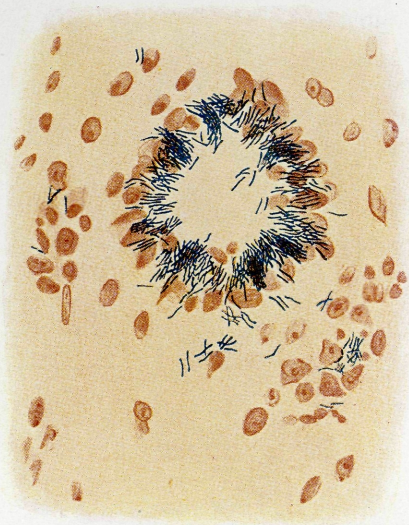
31



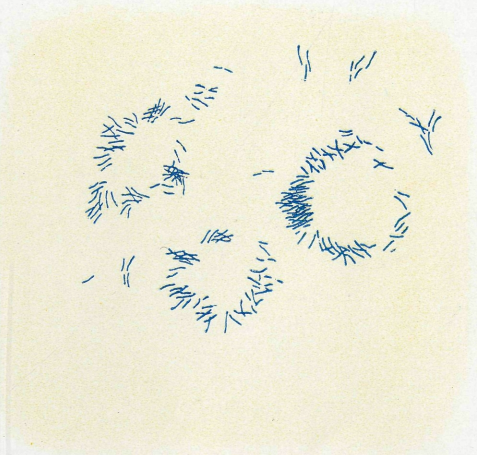
32.



33.



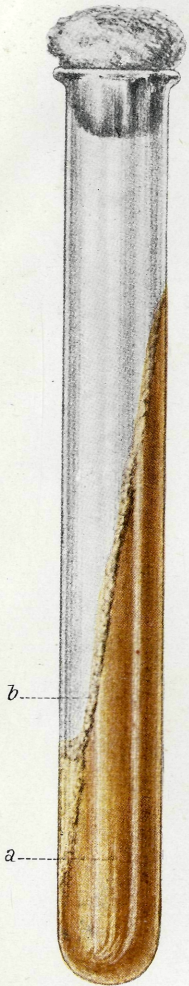
34.



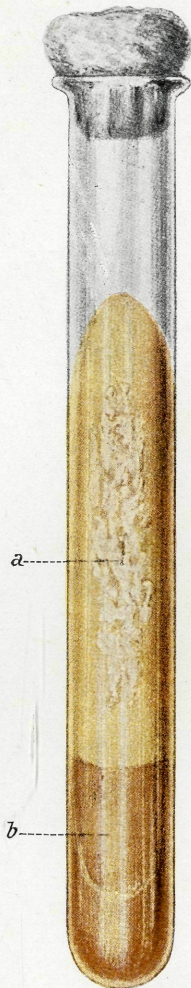
Die Aetiologie der Tuberkulose.



35.



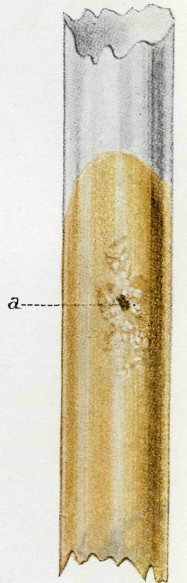
36.



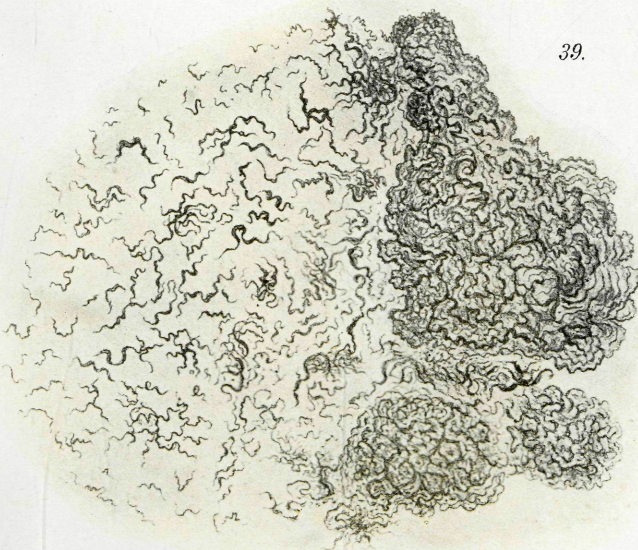
37.



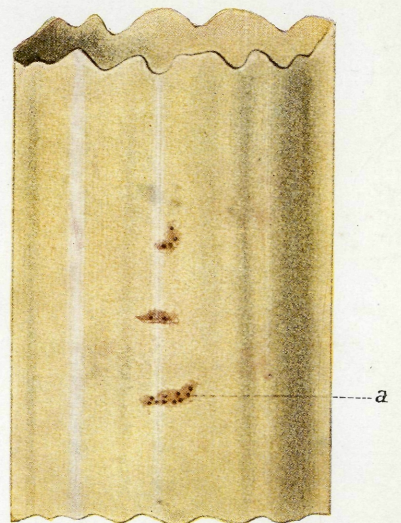
38.



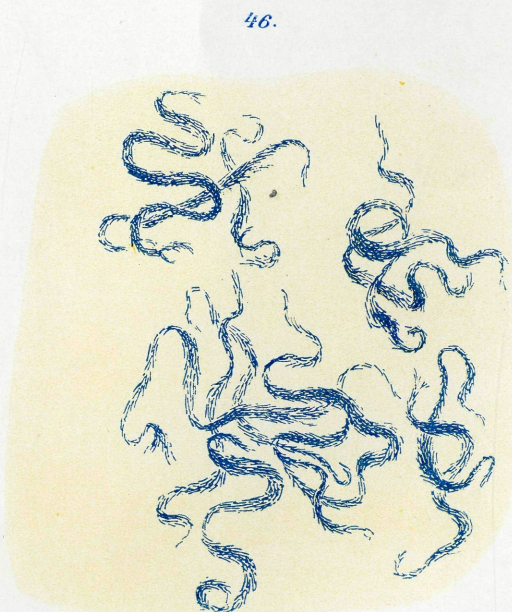
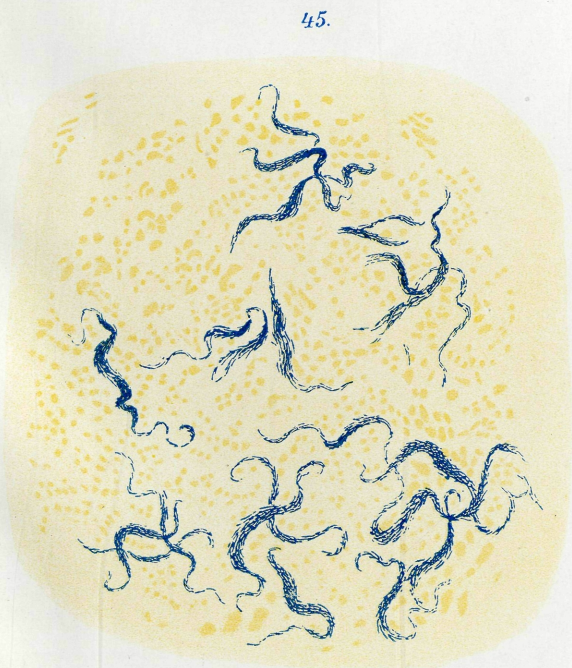
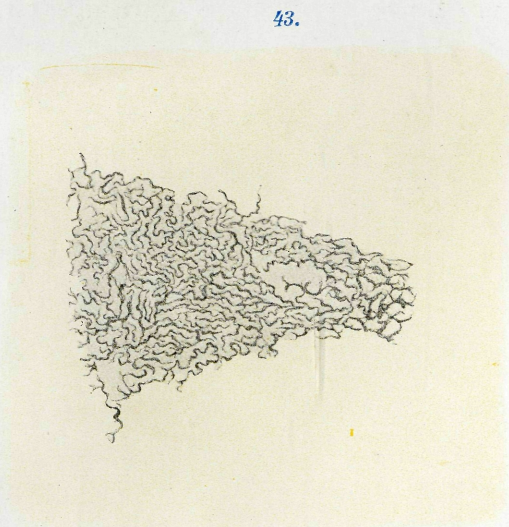
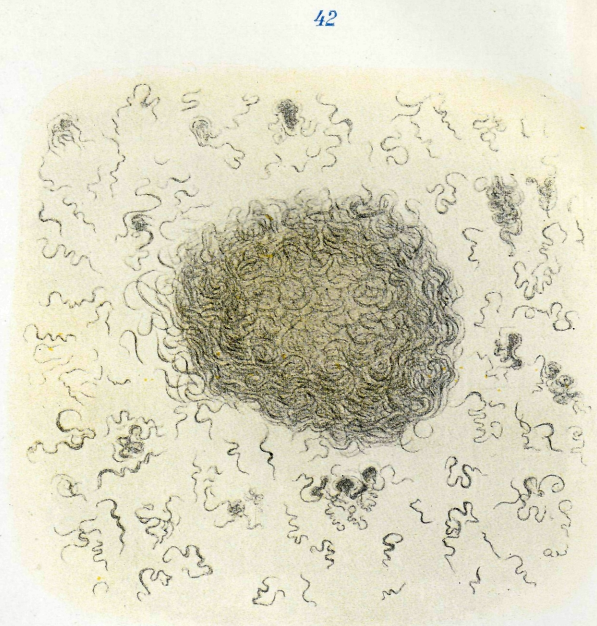
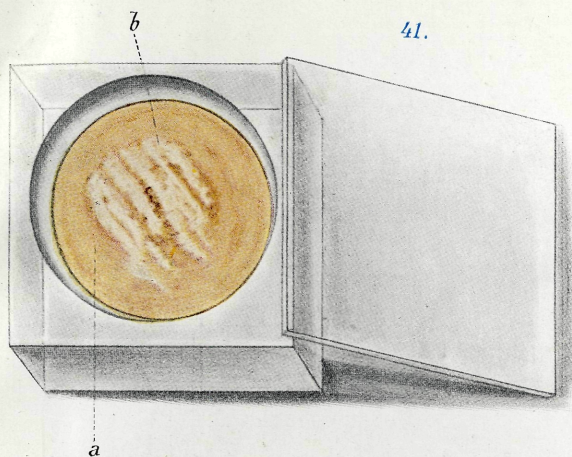
39.



40.











Die Aetiologie der Tuberculose.