

## IV.

**Studien über das Koch'sche Tuberculin<sup>1)</sup>.**

(Aus dem Bürgerspitale zu Triest.)

Von Dr. Victor Liebm ann.

(Hierzu Taf. IV und V.)

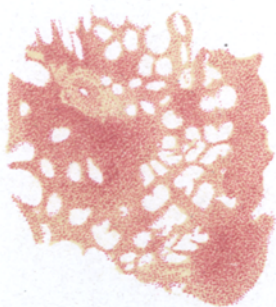
Nachdem ich in meiner zweiten<sup>2)</sup> Mittheilung gezeigt hatte, dass ich mich bei den Untersuchungen über das Tuberculin, welche in dem Befunde von Tuberkelbacillen im Blute gipfelten, vor jeder Fehlerquelle in ausreichender Weise geschützt hatte, dass also die Kossel'schen Einwände als unberechtigt zurückzuweisen waren, hat letzterer in einem neuen Artikel, auf dasselbe Insinuationsprincip fussend, seine Anklagen aufrecht gehalten. — Ich habe damals nicht weiter geantwortet, da ich eine derartige gehässige Polemik, die weder mir, noch der Wissenschaft von Nutzen sein konnte, perhorrescirte. In der festen Ueberzeugung jedoch, in vollkommen ehrlicher und wissenschaftlicher Weise gearbeitet zu haben, und in der Erwartung, dass jene aufgefundene Thatsache nicht nur für die Tuberculinfrage, sondern wahrscheinlich auch für die Tuberculoselehre überhaupt von Bedeutung sein könnte, durfte ich die Sache nicht fallen lassen, sondern ich musste weiterhin meine Untersuchungen fortsetzen und bekräftigen. Das habe ich nun seit dem Ende des Jahres 1891 bis heute gethan; die Resultate dieser 2½jährigen Arbeit mögen hier in möglichst objectiver Weise mitgetheilt werden. —

Da bei uns nach dem Frühjahr 1891 am Menschen Tuberculininjectionen nicht mehr vorgenommen wurden, konnten meine Untersuchungen nur an Thieren geschehen, und aus einleuchtenden Gründen entschloss ich mich für Kaninchen und Meerschweinchen. Zur Lösung der Frage, ob durch die Tuberculin-

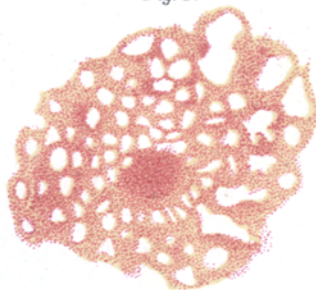
<sup>1)</sup> Diese Arbeit ist aus Mangel an Raum im Einverständniss mit dem Hrn. Verfasser länger zurückgestellt worden. Red.

<sup>2)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1891. No. 16.

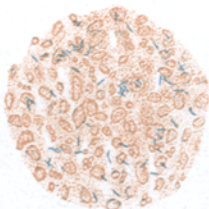
*Fig. 1.*



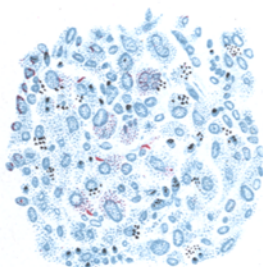
*Fig. 2.*



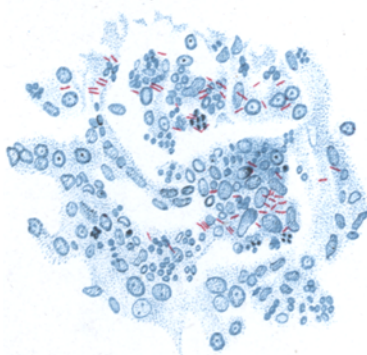
*Fig. 3.*



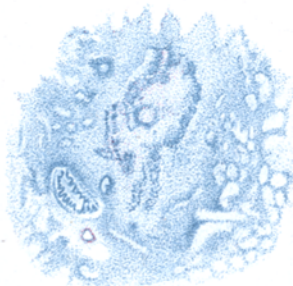
*Fig. 4.*



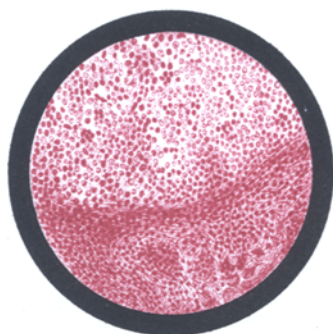
*Fig. 5.*



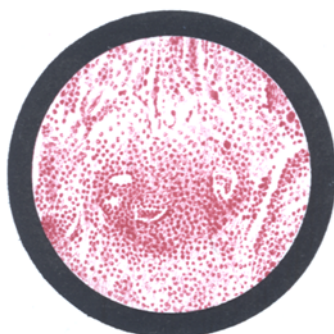
*Fig. 6.*



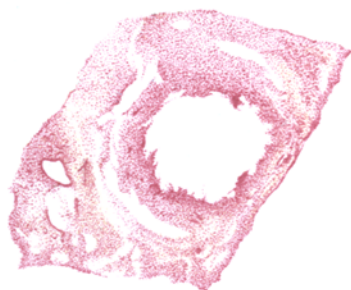
*Fig. 1.*



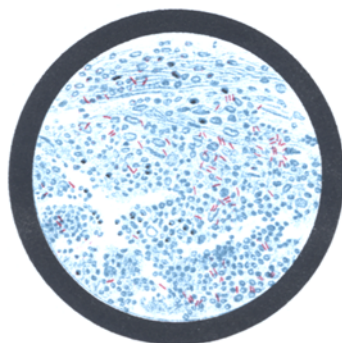
*Fig. 2.*



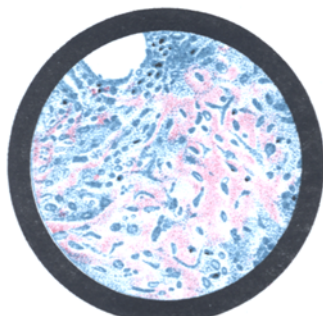
*Fig. 3.*



*Fig. 4.*



*Fig. 5.*



injectionen reichlichere Mengen von Bacillen in's Blut übergeführt werden, konnte die Untersuchung einen zweifachen Weg einschlagen. Entweder konnte man eine grosse Menge von Thieren tuberculös machen, darauf injiciren und an den getödteten das Blut untersuchen, oder man konnte die tuberculös gemachten Thiere consequent behandeln, nach jeder Injection das Blut untersuchen, und so den ganzen Krankheitsverlauf verfolgen und die Blutbefunde von der Erkrankung bis zum spontan erfolgenden Tode notiren. Für diesen zweiten, längeren und mühevollen, doch sicheren und interessanteren Untersuchungsgang entschloss ich mich.

Die Thiere wurden unter die Rückenhaut entweder mit Caverneninhalt aus menschlicher Lunge oder auch mit Reincultur von Tuberkelbacillen geimpft. Zum ersten Material bemerke ich, dass es mit einiger Uebung gelingt, in kleinen nicht communicirenden Cavernen fast Reinculturen von Bacillen zu erhalten. Das Material wurde in Peptonwasser möglichst fein vertheilt und unter die Haut gespritzt. Die geimpften Thiere wurden in separirten Käfigen gehalten, sowohl erstere als auch die gesunden Thiere wurden durch Herrichtung eigener grosser und luftiger Räume, durch reichliche Kost in die besten hygieinischen Verhältnisse gebracht. Es sei in dieser Beziehung sofort bemerkt, dass in diesen drei Jahren kein einziger Fall von spontaner Tuberculose an den Thieren vorgekommen ist.

Nach 10—15 und mehr Tagen, verschieden je nach der Menge und hauptsächlich je nach der Virulenz des angewandten Materials bildet sich an der Rückenhaut ein tuberculöses Geschwür, die nächstliegenden Drüsen schwellen an. Nun begann man das Tuberculin zu injiciren, gewöhnlich unter die Bauchhaut; die Injectionen wurden in 3—4 täglichen Pausen bis zum spontanen Tode des Thieres fortgesetzt. Die Einspritzung wurde Morgens 9 Uhr vorgenommen, 24 Stunden darauf dem Ohre des Thieres Blut zur Anfertigung von Präparaten entnommen. Bei einigen Thieren wartete man nicht den spontanen Tod ab, sondern sie wurden im Verlaufe der Behandlung getödtet. Die Section wurde so frühzeitig als möglich gemacht, die Organe gewöhnlich in Alkohol gehärtet, nur bei den getödteten Thieren wurden einzelne Organstücke auch in Osmium-Essigsäuregemisch, in Chromsäure und Sublimat gehärtet.

Meine Untersuchungen lassen sich demnach in zwei Theile trennen: in dem ersten beschäftige ich mich mit den Blutbefunden, in dem zweiten gebe ich die histologische Beschreibung der Organe.

## I. Untersuchung des Blutes.

Aus vielen Gründen war es angezeigt, bei der Blutuntersuchung sich einer besseren Technik, als die früher angewandte, zu bedienen. Es musste der schon von Virchow an meinen früheren Präparaten notirte Uebelstand der häufigen Auflösung der rothen Blutkörperchen entfernt werden, es mussten deutliche Dauerpräparate erhalten werden; ich entschloss mich daher das von Ehrlich neuerdings modificirte Verfahren anzuwenden, welches kurz beschrieben derart sich gestaltet:

Das gut desinficirte Ohr wurde mit einer feinen Nadel angestochen, der erste quellende Tropfen entfernt, aus dem nächstfolgenden in der Art Präparate bereitet, dass man ein Deckgläschen mit der Pincette fasste und den Tropfen auf demselben aufnahm, darauf dieses auf ein anderes Deckgläschen legte, so dass es zwei Drittel desselben bedeckte, darauf rasch in einem Tempo die Deckgläschen von einander entfernte. Falls die Schicht dünn ist, trocknen die Deckgläschen sehr rasch an der Luft aus; darauf kann man sie beliebige Zeit aufbewahren. Nach jeder Injection habe ich gewöhnlich 6 Deckgläschen bereitet, und zwar wurden davon 4 zur Untersuchung auf Tuberkelbacillen, 2 zur Untersuchung der übrigen Elemente mit Ehrlich'schen Anilinfärbemischungen behandelt.

Wollte man die 6 Präparate anfertigen, so wurden zuvor die Deckgläschen im Trockenkasten durch 2—3 Stunden bei 115—125° erhitzt, darauf liess ich 4 auf Ziehl'schem Carbol-fuchsin schwimmen, und zwar eine Stunde lang bei milder Wärme, die man durch die Nähe einer Gasflamme erreichte. Die Präparate wurden darauf gehörig in fliessendem Wasser ausgewaschen, darauf die Entfärbung mit Salpetersäure und concentrirter wässriger Sulfanilinsäurelösung (1:2) vorgenommen, und zwar in der Weise, dass man einige Tropfen dieser Lösung auf das Deckgläschen goss, dasselbe hin und her schwenkte, darauf in fliessen-

dem Wasser auswusch, dann wiederum die Säurelösung daraufgoss, und so fort bis das Präparat nach der Waschung nicht mehr roth, sondern gelblich-rosa wurde. Das so entfärbte Präparat wird nun gehörig unter der Wasserleitung ausgewaschen, gehörig, denn jede noch so geringe Spur von Säure, die zurückbleiben würde, hätte eine Entfärbung der Bacillen zur Folge haben können. Die Präparate werden darauf kurze Zeit mit wässriger Methylenblaulösung behandelt, dann wiederum sorgfältig ausgewaschen, an der Luft getrocknet, durch Halten derselben in der Nähe einer Gasflamme vom Wasser befreit, darauf in zuvor erwärmtem (bei 100°) Xylol-Canadabalsam eingeschlossen.

So wurden also 4 Deckgläschen behandelt. Von den 2 noch übrigen wurde 1 mit Ehrlich'scher dreifach saurer Anilinlösung, 1 in Ehrlich'scher neutraler Lösung gefärbt, ausgewaschen, getrocknet und ebenfalls in Canadabalsam eingeschlossen.

Zur Untersuchung der Präparate habe ich mich eines Zeiss'schen Mikroskopes bedient, und zwar eines vorzüglichen Apochromats (2 mm/Ap. 1.30) mit Compensationsocularen 4, 6, 8. Das Suchen geschah durch einfaches Verschieben des Präparates; ich habe nur kurze Zeit den beweglichen Zeiss'schen Tisch versucht, doch bald davon abgesehen, in der Ueberzeugung, dass eine andere Vorrichtung zwischen Präparat und Mikrometerschraube das Einheitliche und Continuirliche der Beobachtung nur stören muss.

Meine Untersuchungen begann ich an einem Kaninchen; dasselbe wurde am 11. Januar 1892 mit tuberculöser Masse aus einer menschlichen Leiche unter der Rückenbaut geimpft. Es scheint das Impfmateriel sehr wenig virulent gewesen zu sein, denn erst am 24. März 1892, also nach 72 Tagen, liess sich ein kleines Hautgeschwür und einige infiltrirte Drüsen constatiren. Nach dreimaliger Untersuchung des Blutes, am 24. März 1892, 1. April 1892, 3. April 1892, wobei ein negatives Resultat erzielt wurde, wurde das Thier am 5. April 1892 zum ersten Male mit Tuberculin injicirt. In Tabelle I findet man den Untersuchungsgang und dessen Resultate aufgezeichnet.

Da ich bei dieser ersten Untersuchung noch keine Ahnung hatte, bei welcher Dosis von Tuberculin der Uebergang der Bacillen in's Blut beginne, so war ich genöthigt, eine erste Injection von sehr geringer Dosis (0,002) zu machen, und progressiv dieselbe zu steigern; ausserdem musste ich, da ich nicht wusste, nach wie vielen Stunden die Bacillen im Blute zu finden seien, zwei

Mal nach jeder Injection das Blut untersuchen, das eine Mal 9 Stunden, das zweite 24 nach der Injection. Es erklärt sich so, warum ich erst beim 108. Präparate ein positives Ergebniss notiren konnte, und zwar bei der Injection von 0,030. Es ist aber dies zugleich ein Fingerzeig, bei derartigen Untersuchungen nicht zu früh entmuthigt zu werden, denn ein Anderer, der seiner Sache nicht ganz sicher gewesen wäre, wäre leicht verleitet worden, nach einer so stattlichen Anzahl von negativen Präparaten ohne Weiteres ein abfälliges Urtheil zu fällen.

Es fragt sich aber, wie es komme, dass ich in dem Falle nur in 4 Präparaten Bacillen habe constatiren können. Dies erklärt sich leicht aus dem Verlaufe der Krankheit; ich habe schon erwähnt, dass die Infection eine überaus milde gewesen sein musste, wie sich dies aus der aussergewöhnlich langen Incubation der Tuberculose entnehmen liess; es ist daher höchst wahrscheinlich, dass die Affection die absolute Tendenz gehabt habe, auch ohne Injectionen local zu verharren, nur mit Afficirung der nächst gelegenen Drüsen. Der Verlauf war ein entsprechender, denn das Geschwür reinigte sich und verheilte, die Drüsen schwanden gänzlich. Es ist daher selbstverständlich, dass bei einer derart milden Infection, wobei sicher wenige und noch geschwächte Bacillen im Spiele sein mussten, auch durch die Injectionen wenige Bacillen in's Blut übergeführt werden konnten. Diesen Fall im Sinne einer Heilung durch das Tuberculin zu benutzen ist nicht gestattet, weil bei derart benignen Infectionen eine spontane Heilung nicht ausgeschlossen ist, und weil ich leider gerade bei diesem Kaninchen nicht in der Lage bin, über den Sectionsbefund zu berichten, da mir das Thier durch einen bösen Zufall abhanden gekommen ist.

Durch diese erste Untersuchung lernte ich also nur die ungefähre Injectionsdosis kennen, bei welcher man Bacillen im Blute findet (0,030), wenigstens bei Kaninchen. Dabei konnte man vermuthen, dass dieselbe bei dem für Tuberculose empfänglicheren Meerschweinchen noch niedriger gegriffen werden konnte. Noch sei erwähnt, dass die Bacillen, welche in den 4 Präparaten vorgefunden wurden, sämmtlich ausgesprochene Zeichen von Degeneration trugen. Es ist hier am Platze anzugeben, was ich darunter verstehe: in den besonderen Formen, ob kurz oder lang,

T a b e l l e I. (Kaninchen A.)

Datum der Injection 1892	Injectionzahl und Dosis	Datum der Blutentnahme 1892	Tempe- ratur bei der Injection	Tempe- ratur bei der Blut- entnahme	Nummer der Präparate	Bemerkungen
5. April 8 Uhr M.	I. 0,002	5. April 5 Uhr N. 6. April 8 Uhr M.	— —	— —	25—27 28—31	Drüsen der Achselhöhle vergrößert.  Secretion des Geschwürs vermehrt.
7. April 8 Uhr M.	II. 0,005	7. April 8 Uhr M. 8. April 8 Uhr M.	— —	— —	35—37 38—40	
9. April 8 Uhr M.	III. 0,005	9. April 5 Uhr N. 10. April 8 Uhr M.	— —	— —	41—43 44—47	
11. April 8 Uhr M.	IV. 0,007	11. April 5 Uhr N. 12. April 8 Uhr M.	— —	— —	48—51 52—55	
13. April 8 Uhr M.	V. 0,009	13. April 5 Uhr N. 14. April 8 Uhr M.	— —	— —	56—59 60—63	Drüsen vergrößert, reichliches Secret aus dem Geschwür. Im Secret des Hautgeschwürs werden Bacillen constatirt.  Noch immer Secretion aus dem Geschwür.
15. April 8 Uhr M.	VI. 0,010	15. April 5 Uhr N. 16. April 8 Uhr M.	— —	— —	64—68 69—72	
19. April 8 Uhr M.	VII. 0,010	19. April 5 Uhr N. 20. April 8 Uhr M.	39,1 39,1	38,1 39,4	73—78 79—82	
21. April 8 Uhr M.	VIII. 0,015	21. April 5 Uhr N.	38,9	39,6	83—86	



23. April 8 Uhr M.	IX. 0,020	23. April 5 Uhr N. 24. April 8 Uhr M.	39,2 39,2	39,1 39,2	91—94 95—99	Das Geschwür reinigt und verkleinert sich.
25. April 8 Uhr M.	X. 0,025	25. April 5 Uhr N. 26. April 8 Uhr M.	39,4 39,4	39,5 39,1	100—103 104—107	
28. April 8 Uhr M.	XI. 0,030	28. April 5 Uhr N.	38,8	39,3	108—111	108. Gruppe von 8 Bacillen, gekörnt. 2 blasse, gekörnte.
30. April 8 Uhr M.	XII. 0,035	29. April 8 Uhr M. 30. April 5 Uhr N.	38,8 38,9	39,2 39,6	112—114. 115—119	109. Gruppe von 7. 2 dunkelrothe. Die Drüsen werden immer kleiner.
3. Mai 8 Uhr M.	XIII. 0,040	1. Mai 8 Uhr M. 3. Mai 5 Uhr N. 4. Mai 8 Uhr M.	38,9 39,5 39,5	39,1 39,4 40,1	120—123 124—127 128—131	117. Gruppe von Bacillen, einige blasse, einige klein, fragmentirt. 2 lange, stark granulirt.
5. Mai 8 Uhr M.	XIV. 0,050	5. Mai 5 Uhr N. 6. Mai 8 Uhr M.	39,2 39,2	39,7 39,6	132—135 136—139	122. Ein langer vacuolis. Bacillus. Ein kurzer daneben.
8. Mai 8 Uhr M.	XV. 0,060	8. Mai 5 Uhr N. 9. Mai 8 Uhr M.	39,8 39,8	39,1 39,5	140—142 143—145	Geschwüre ganz vernarbt.
10. Mai 8 Uhr M.	XVI. 0,072	10. Mai 5 Uhr N. 11. Mai 8 Uhr M.	39,5 39,5	40,3 39,7	146—149 150—152	Drüsen verschwunden.
12. Mai 8 Uhr M.	XVII. 0,080	12. Mai 5 Uhr N. 13. Mai 8 Uhr M.	39,5 39,5	40,1 39,8	153—156 157—159	Complete Heilung des Geschwürs. Keine Drüsen.
16. Mai 8 Uhr M.	XVIII. 0,080	16. Mai 5 Uhr N. 17. Mai 8 Uhr M.	39,3 39,3	39,5 39,7	160—162 163—165	Vollkommene Euphorie.
19. Mai 8 Uhr M.	XIX. 0,10	19. Mai 5 Uhr N. 20. Mai 8 Uhr M.	39,0 39,0	40,0 40,0	166—169 170—172	

ob gerade oder gekrümmt, in der Fragmentirung und Körnelung, wenn nur die einzelnen Körner und Fragmente gut roth gefärbt sind, sehe ich keine Degeneration. Dagegen sind für mich degenerirt Bacillen, die entfärbt wurden, so dass sie statt schön roth nur rosa oder kaum gefärbt sind, und ebenso sind degenerirt jene Bacillen, welche lange fadenförmige Unterbrechungen mit dunklen, knotenförmigen Verdickungen, als Contractionserscheinungen des Protoplasmas, zeigen. Auf andere Erscheinungen komme ich später zu sprechen.

Bevor ich zur Darlegung der bei Meerschweinchen erzielten Resultate übergehe, möchte ich noch eines Kaninchens Erwähnung thun, welches ich von aussen in höchst heruntergekommenem Zustande erhielt. Da mit grosser Wahrscheinlichkeit anzunehmen war, dass das Thier tuberculös sei, machte ich ihm einige Injectionen, von welchen in Tabelle II das Resultat angegeben ist:

T a b e l l e II.

Datum der Injection	Anzahl der Injectionen und Dosis	Datum der Blutentnahme	Temperatur bei der Blutentnahme
2. Juli 1893 8 Uhr M.	I. 0,03	3. Juli 1893 8 Uhr M.	39,3
3. Juli 1893 8 Uhr M.	II. 0,05	4. Juli 1893 8 Uhr M.	39,5
8. Juli 1893 8 Uhr M.	III. 0,10	9. Juli 1893 8 Uhr M.	38,8

Am 9. Juni 1893 wurde das Thier mit Chloroform getödtet.

Von drei gemachten Injectionen erzielten zwei ein positives Resultat: unter zwölf Präparaten, auf Bacillen untersucht, liefern acht dieselben in ziemlicher Menge. Ich finde von diesen folgende Aufzeichnungen:

Präparat 718. 2 Bacillen parallel gelagert.

Präparat 719. Gruppe von 4—5 Bacillen blass rosa. Gruppe von 4 winzig kleinen Bacillen. Einige winzig kleine zerstreut. Gruppe von einigen sehr feinen Bacillen gemischt mit Fragmenten.

Präparat 720. 3 Bacillen mit starker, dunkler Körnelung, daneben einige Schatten von Bacillen. 3 Bacillen stark dunkel gekörnt.

Präparat 721. Ein kleiner einzelner Bacillus. Zwei kurze parallel gelagert. Ein kleiner einzelner. Ein etwas längerer blasser.

Präparat 724. Zwei winzig kleine Bacillen. Ein längerer degenerirter. Gruppe von 4 winzig kleinen.

Präparat 725. Zwei winzig kleine Bacillen. Ein degenerirter, daneben zwei winzig kleine. Gruppe von 10 stark degenerirten Bacillen. Ein langer stark gekörnt.

Präparat 726. Zwei winzig kleine. Zwei ebensolche. Drei kleine.

Präparat 727. Zwei winzig kleine, winklig zu einander gelagert. Drei kleine degenerirte. Zwei winzig kleine. 4 kleine Bacillen. Einige winzig kleine im Präparate zerstreut.

Zu diesem Befunde ist Folgendes zu bemerken: Auffällig ist vor allem Andern, dass unter den gefundenen Bacillen so viele derartig stark degenerirt sind; wenn man sich nun erinnert, dass im vorigen Falle, wo es sich ebenfalls um ein Kaninchen handelte, gleichartige Befunde erhoben wurden, wenn man ausserdem

#### (Kaninchen B.)

Bacillen im Blute	Eosinophile Zellen	Mastzellen	Verhältniss der Lymphocyten	Nummer der Präparate
—	0	0	Lymphoc. = 1,10 mononuel. = 0,40 polynuel. = 1,65	710—715
Bacillen in vier Präparaten	1	0	Lymphoc. = 0,95 mononuel. = 0,40 polynuel. = 2,65	716—721
Bacillen in allen vier Präparaten	7	0	Lymphoc. = 2,35 mononuel. = 0,50 polynuel. = 5,05	722—727

die von Kaninchen gewonnenen Präparate mit denjenigen von Meerschweinchen, von welchen bald die Rede sein wird, vergleicht und sieht, dass in letzteren viel weniger degenerirte Bacillen zu finden sind, so kann man nicht umhin, die Vermuthung auszusprechen, dass bei für Tuberculose weniger empfänglicheren Thieren die Einwirkung des Blutes auf die Bacillen im Sinne einer Degeneration eine viel stärkere sei.

Ausserdem findet man unter den Befunden Formen angegeben, die ich winzig kleine genannt habe.

Da wir gleichartige später noch in grosser Zahl antreffen werden, ja sogar die Erfahrung lehren wird, dass nach den ersten Injectionen hauptsächlich diese minimalen Formen in's Blut übergehen, so mag hier untersucht werden, ob man bei so kleinen Elementen ohne Weiteres berechtigt ist, die Diagnose auf Tuberkelbacillen zu stellen. Ich behaupte, dass dies möglich ist, freilich nur unter der Voraussetzung, dass man über ausgezeichnete Linsen verfügt. Diese Elemente sind mit homogener Immersion (Apochromat) und Compensationsocular 4 eben als rothe glänzende Punkte sichtbar; zieht man Compensationsocular 6 und 8 zu Rathe, was immer geschehen ist, so bemerkt man, dass es eigentlich keine Punkte, sondern überaus kleine Stäbchen sind. Die eigenthümliche Farbe und der Glanz, die schwer definirbare Weichheit des Gebildes, oft die besondere Lagerung, wenn mehrere bei einander liegen, lassen sie von allen anderen Elementen, hauptsächlich von den in jedem Präparate vorkommenden Krystallen, die mehr gelblich-roth und bei Weitem spröder aussehen, mit Leichtigkeit unterscheiden.

Berücksichtigen wir die übrigen in der Tabelle angegebenen Daten, so sehen wir, dass mit der Vermehrung der Injectionen die Zahl der eosinophilen Zellen sich um ein Geringes steigert. Einen Schluss daraus zu ziehen, ist man vor der Hand um so weniger berechtigt, als man durch Untersuchungen des Blutes nicht tuberculöser Kaninchen weiss, dass die Zahl der eosinophilen Zellen im hohen Grade Schwankungen unterworfen ist. Mastzellen kommen bei injicirten tuberculösen Kaninchen eben so wenig, wie bei normalen, vor. Von allen Autoren, die sich mit dem Gegenstande beschäftigt haben, ist eine Vermehrung der Leukocyten durch die Injection constatirt worden. Dasselbe erhellt auch aus unserer Tabelle. Um mir darüber wenigstens eine annähernde Vorstellung zu verschaffen, habe ich nach jeder Injection in je einem Präparate 20 Gesichtsfelder in Betreff der Lymphocyten, der mononucleären und der polynuclearen Leukocyten abgezählt und darauf das Mittel gezogen. Die erhaltenen Zahlen zeigen, dass hauptsächlich die polynuclearen Formen eine starke Vermehrung erfahren haben, und dass sie stets das vorwiegende Element sind; auch die mononuclearen Leukocyten sind nach jeder Injection vermehrt. Die Zahl der Leukocyten schwankt, ist aber

jedenfalls, falls man andere derartige Zählungen zu Rathe zieht, als hoch anzugeben.

Das Thier wurde nach der dritten Injection mittelst Chloroform getödtet. Das Sectionsprotocoll lautet: In den Lungen verschiedene kleine, weissliche, unregelmässige, zerstreute Heerde. Auf der Herzfläche einige kleine weisse Punkte. In der Leber zerstreut einzelne Gruppen von miliaren Knoten. Die Milz vergrössert, mit gut ausgesprochenen Follikeln. Nieren normal. Im Dickdarme und letzten Theile des Dünndarmes kommen die grössten Veränderungen vor: an mehreren Punkten erscheint der Darm sehr verdickt, es befinden sich in demselben knotige Bildungen, welche schon von aussen palpiert werden konnten. An den Punkten, wo die Knoten liegen, ist die Serosa stark hyperämisch. Im Centrum dieser hyperämischen Regionen bemerkt man weissgelbliche, matt aussehende Flecken. Man sieht an einem Durchschnitte, dass die Knoten, welche in das Darmlumen stark vorspringen, durch Einlagerung von theils fleischiger, theils käsiger Substanz in der Schleimhaut entstanden sind. Einzelne Mesenterialdrüsen sind käsig infiltrirt. — Starke Abmagerung.

Ich gehe nun dazu über, die Resultate der Experimente an Meerschweinchen darzulegen.

Am 22. December 1891 wurde Meerschweinchen A in der Weise mit tuberculöser Masse unter die Rückenhaut geimpft, dass ein Partikelchen von käsiger Masse aus der Lunge einer menschlichen Leiche für einige Secunden in eine  $\frac{1}{1000}$  Sublimatlösung getaucht, darauf in destillirtem Wasser ausgewaschen und in eine kleine präparirte Hauttasche des Thieres gebracht wurde. Die Wunde heilte gut zu; eine lange Weile bemerkte man nichts Abnormes an dem Thiere, erst im März 1892 constatirte man ein ganz unbedeutendes Hautgeschwür, das mit einer Kruste bedeckt war, und am 2. Juni 1892 fand man in der betreffenden Achselhöhle einige infiltrirte Drüsen, eine davon so gross, wie eine kleine Nuss. An demselben Tage wurde das Blut (Präp. 173—174) mit negativem Resultate untersucht, am Tage darauf noch ein Mal (Präp. 175—177). Am 4. Juni 1892 wurde mit den Injectionen begonnen. Tabelle III illustriert dies Experiment.

Es wurden also bei diesem Thiere im Ganzen 18 Injectionen gemacht; von der ersten an gerechnet, blieb dasselbe über 4 Monate am Leben. Wir können uns leider kein vollkommenes Bild der Blutverhältnisse verschaffen, indem aus besonderen Gründen vom 15. Juni bis 2. August 1892 das Blut nicht untersucht werden konnte. Es war nun dies gerade eine Epoche, wo wahrscheinlich am meisten Bacillen im Blute zu finden gewesen wären; diese Vermuthung ist erlaubt, wenn man bedenkt, dass in den letzten Präparaten vor und in den ersten nach der Unterbrechung Bacillen gefunden worden sind. Aus diesen Gründen erklärt sich,

T a b e l l e III.

Datum der Injection 1892	Anzahl der Injectionen und Dosis	Datum der Blutentnahme 1892	Tempe- ratur bei der Injection	Tempe- ratur bei der Blut- entnahme	Eosino- phile Zellen
4. Juni 8 Uhr M.	I. 0,010	4. Juni 6 Uhr N.	40,0	40,2	—
7. Juni 8 Uhr M.	II. 0,012	5. Juni 11 Uhr M.	40,0	39,8	wenige
10. Juni 8 Uhr M.	III. 0,020	8. Juni 10 Uhr M.	38,9	38,7	keine
15. Juni 8 Uhr M.	IV. 0,030	11. Juni 10 Uhr M.	39,4	39,4	keine
		16. Juni 10 Uhr M.	38,4	38,5	keine
Vom 15. Juni bis zum 2. August wurde jede					
2. Aug. 8 Uhr M.	X. 0,060	3. Aug. 10 Uhr M.	38,0	38,1	—
6. Aug. 8 Uhr M.	XI. 0,060	7. Aug. 9 Uhr M.	39,2	39,4	einzelne
11. Aug. 8 Uhr M.	XII. 0,090	12. Aug. 9 Uhr M.	39,3	38,9	keine
17. Aug. 8 Uhr M.	XIII. 0,10	18. Aug. 9 Uhr M.	39,3	39,3	einzelne
23. Aug. 8 Uhr M.	XIV. 0,12	25. Aug. 9 Uhr M.	39,1	39,7	einzelne
29. Aug. 8 Uhr M.	XV. 0,14	30. Aug. 9 Uhr M.	38,8	39,2	einzelne
6. Sept. 8 Uhr M.	XVI. 0,15	7. Sept. 9 Uhr M.	38,5	38,5	—
22. Sept. 8 Uhr M.	XVII. 0,20	23. Sept. 9 Uhr M.	38,7	39,1	—
6. Oct. 8 Uhr M.	XVIII. 0,20	7. Oct. 9 Uhr M.	39,2	38,2	—

Spontaner Tod am 12. October 1892,

## (Meerschweinchen A.)

Mastzellen	Bacillen im Blute	Nummer der Präparate
—	—	178—181
—	—	182—186
in geringer Zahl	—	187—192
keine	193. Zwei winzig kleine, daneben einige blass gefärbte Fragmente. Zwei kleine, winklig gelagerte.	193—198
	194. Zwei kleine, roth gefärbte. Zwei winzig kleine.	
einige	201. Gruppe von 20—30 gut roth gefärbten.	199—204
	202. Ein langer, leicht gekrümmter. Zwei parallel gelagerte.	
Woche eine Injection von 0,040 gemacht.		
—	—	205—207
keine	212. Einzelne feine, einige unterbrochen.	208—213
einige	216. In verschiedenen Punkten des Präparates rothe kokkenförmige Bildungen, einzeln oder gruppenweise gelagert. Kleine unregelmässige, aufgeblasene rothe Stäbchen. Einzelne Stäbchen sind gerade, weniger glänzend und weniger intensiv gefärbt.	214—221
	217. In einzelnen Punkten kokkenförmige Bildungen, einzeln oder zu Gruppen. Kleine Gruppen von gekörnten. Einige zu Ketten von Kokken verbunden. Kaktusartige Bildungen.	
	219. In einzelnen Punkten des Präparates Kokken und kaktusartige Bildungen.	
	220. Gruppen von rothen Kokken, unter diesen ein langes Stäbchen. An den Extremitäten gekörnt. Gruppen von rothen Kokken und Bacillusfragmenten.	
	221. Viele rothe Kokken, hie und da Gruppen von rothen, blauen und ungefärbten Kokken. Kleine unregelmässige rothe, blaue und ungefärbte Fragmente. Kurze Stäbchen.	
einzelne	—	222—227
einzelne	—	228—233
einzelne	—	234—239
—	—	240—245
einzelne	—	246—251
ziemlich viele	—	252—257

warum bei dieser Untersuchung die Anzahl der Bacillenpräparate keine reichliche gewesen; es bestätigt jedoch das vorggeführte Experiment die Vermuthung, dass die Dosis von Tuberculin, bei welcher der Uebergang der Bacillen in's Blut erfolgt, bei Meer-schweinchen niedriger ist, als bei Kaninchen, nemlich statt 0,03 schon 0,02. Das Blut enthält in diesem Falle Bacillen von der dritten Injection von 0,02 bis zur zwölften von 0,09; darauf ist es aus Angewöhnung des Organismus oder aus anderen Gründen bacillenfrei.

Von den Bacillenformen, die wir in unseren Präparaten finden, lenken einige unsere Aufmerksamkeit auf sich: ausser den winzig kleinen Stäbchen, die wir schon kennen, finden wir erstens kokkenartige Bildungen: rothe, kugelrunde Pünktchen, einzeln, zu Gruppen und zu Ketten verbunden. Dass diese Elemente, da sie ganz und gar dieselbe Reaction, wie die Tuberkelbacillen, zeigen, zu letzteren zu rechnen sind, ist sicher. Uebrigens sind derartige Beobachtungen nicht neu; gerade gelegentlich der Tuberculindiscussion kamen sie vielfach zur Sprache, indem auf einer Seite Amann<sup>1)</sup>, Fraenzel und Brenkwitz<sup>2)</sup>, Feigel<sup>3)</sup> und besonders Guttman<sup>4)</sup> ihnen eine besondere Stellung als Folge des Tuberculins vindiciren wollten, während auf der anderen Seite Baumgarten<sup>5)</sup>, Leichtenstern<sup>6)</sup>, Biedert<sup>7)</sup>, Neuhauss<sup>8)</sup>, Ewald<sup>9)</sup> die viel plausiblere Meinung aussprachen, dass sie nur Degenerationsformen seien, wie sie auch ohne Injectionen zu beobachten sind. Als Degenerationsformen gelten sie auch mir und ich reihe sie den schon früher beschriebenen an. Aber auch die mannichfach verunstalteten Formen, die man in den Präparaten findet, die kaktusartigen Bildungen können nichts als degenerirte Bacillen sein. Ich notire, dass in

<sup>1)</sup> Centralbl. f. Bakt. u. Paras. Bd. IX. 1891. 1.

<sup>2)</sup> Deutsche med. Wochenschr. 1890. No. 47.

<sup>3)</sup> Przegląd Lekarskii. 1891.

<sup>4)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1891. No. 1.

<sup>5)</sup> Jahresber. über pathog. Mikroorg. für 1891.

<sup>6)</sup> Deutsche med. Wochenschr. 1891. No. 1.

<sup>7)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1891. No. 2.

<sup>8)</sup> ebend. No. 3.

<sup>9)</sup> ebend. No. 3.



einzelnen Präparaten neben rothen Kokken und Fragmenten eben solche blaue und ungefärbte gefunden worden sind; über deren muthmaassliche Bedeutung werde ich mich später aussprechen, wenn wir noch reichlicher solchen Formen begegnen werden.

Von den anderen Verhältnissen ist hier nicht viel zu sagen; die Zahl der eosinophilen und Mastzellen ist gewöhnlich keine hohe, der Befund ist weder constant noch gesetzmässig; nur kurz vor dem Tode erhöht sich die Zahl der Mastzellen um ein Bedeutendes, möglicher Weise in irgend einem Zusammenhange mit der präagonalen Leukocytose.

Ich habe nun über ein anderes Thier, Meerschweinchen B, zu sprechen. Dasselbe wurde am gleichen Tage, wie Meerschweinchen A, also am 22. December 1891, mit demselben Materiale und auf dieselbe Weise geimpft. Der Erfolg der Impfung schien lange Zeit ein negativer zu sein, denn es bildete sich kein Hautgeschwür, auch keine infiltrirte Drüse. Es vergingen Monate und das Thier blieb am Leben, doch magerte es allmählich ab und es bildeten sich an verschiedenen Punkten der Rückenhaut Risse, mit Krusten bedeckt. Da die Vermuthung bestand, dass das Thier mit chronischer Tuberculose behaftet sei, so beschloss ich, ihm zwei Tuberculininjectionen in stärkerer Dosis zu machen, das Blut zu untersuchen und darauf das Thier zu tödten. Tabelle IV giebt das Resultat dieser Untersuchung:

T a b e l l e IV. (Meerschweinchen B.)

Datum der Injection 1892	Anzahl der In- jectionen und Dosis	Datum der Blut- entnahme 1892	Tem- peratur bei der In- jection	Tem- peratur bei der Blut- ent- nahme	Bacillen im Blut	Nummer der Präparate
7. Sept. 9 Uhr M.	I. 0,10	8. Sept. 9 Uhr M.	37,6	37,8	—	258—261
15. Sept. 9 Uhr M.	II. 0,20	16. Sept. 9 Uhr M.	38,9	38,2	—	262—267
		17. Sept. 9 Uhr M.	38,9	38,4	269. Gruppe von 4 rothen neben einigen blauen Stäb- chen. Zwei dunkelrothe ge- körnte. Einzelne zerstreut. Kleine Gruppe von recht kurzen an verschiedenen Punkten zerstreut. Eine Gruppe von 12. 271. Einzelne purpurrothe granulirte. Zerstreut im Prä- parat.	268—274

Am 17. September 1892 mit Chloroform getödtet.

Aus dieser Zusammenstellung entnehmen wir, dass nach der ersten Injection, in viel stärkerer Dosis als gewöhnlich gemacht, keine Bacillen im Blute zu constatiren sind, dass nach der zweiten mit doppelt so starker Dosis gemachten Injection sonderbarer Weise nicht 24 Stunden darauf, wie gewöhnlich, sondern erst nach 48 Stunden Bacillen im Blute zu constatiren sind. Letztere sind in ziemlich reichlicher Anzahl, und man bemerkt in den Gruppen der rothen Stäbchen auch einzelne blaue vermengt. Was haben nun letztere für eine Bedeutung? Es sind nach meiner Meinung dies degenerirte Bacillen die durch die Säurebehandlung vollkommen entfärbt wurden und nachher die Contrastfarbe angenommen haben. Obwohl von einigen Autoren, z. B. von Amann, als Folge der Behandlung mit Tuberculin eine Abschwächung der specifischen Widerstandsfähigkeit der gefärbten Bacillen gegen die entfärbenden Reagentien angegeben wurde, so möchte ich doch in obigen Befunden nichts für Tuberculin Specifisches sehen, sondern meinen, dass man hier im Blute eine Erscheinung constatiren kann, die wahrscheinlich in den Geweben recht häufig vorkommt, aber nicht leicht zu veranschaulichen ist. — Und dies aus begreiflichen Gründen: in den Geweben, die nach der Entfärbung mit einer Contrastfarbe behandelt hat, kann man nur, wenn man z. B. nach Ziehl-Nelson gefärbt hat, mit Schärfe die rothen Bacillen erkennen, denn wie sollte man daneben die blauen erkennen, da das Grundgewebe ebenfalls blau ist? Wendet man aber keine Contrastfarbe an, so wird die Sache noch schwieriger, denn dann hat man es mit entfärbten Stäbchen zu thun. Anders in den Blutpräparaten, indem die rothen Blutkörperchen, die hier das Grundgewebe repräsentiren, die Contrastfarbe nicht annehmen, so dass die blauen neben den rothen Stäbchen deutlich hervorstechen. Diese ausgesprochene Meinung kann ich mit einigen Experimenten documentiren; ich habe nemlich recht alte bei Zimmertemperatur gehaltene Culturen von Tuberkelbacillen genommen, und Deckgläschen davon nach Ziehl-Nelson gefärbt, mit Anwendung also von wässriger Methylenblaulösung als Contrastfarbe. Es zeigt sich nun, dass man in allen Deckgläschen eine grosse Anzahl von blauen neben den rothen, mannichfach degenerirten Bacillen findet; dass hier die blauen abgestorbene

Bacillen zu bedeuten haben, kann wohl keinem Zweifel unterliegen.

Diese Sachen zu erwähnen, ist vielleicht nicht ohne praktische Bedeutung, denn wie man weiss, kommt es unzählige Male vor, dass es nicht gelingt, in gewissen tuberculösen Produkten die specifischen Bacillen zu constatiren, obwohl das darauf instituirte Thierexperiment oft ein positives Resultat liefert. Ob es sich in solchen Fällen nicht um ähnliche Verhältnisse handelt, wie die oben angegebenen, müsste untersucht werden. Wie das später anzugebende Sectionsresultat ergab, zeigte sich in der That das Thier exquisit tuberculös.

Bis jetzt hatten wir es mit Thieren zu thun, bei welchen, indem das Impfmateriel kein virulentes gewesen, die Tuberculose mehr einen schleichenden Verlauf genommen hatte, wie dies aus der langen Incubationszeit hervorgeht.

Wir kommen nun auf acut verlaufende Fälle zu sprechen.

Am 17. October 1892 wurde Meerschweinchen E. mit einer Emulsion von menschlichem Caverneninhalte, fast aus Reincultur von Bacillen bestehend, in Peptonwasser, unter die Rückenhaut geimpft. Das Thier hatte bei der Impfung 39° Temperatur und wog 670 gr. Schon am 30. October 1892, also 13 Tage darauf, bemerkte man an der Impfstelle ein gut ausgebildetes Geschwür mit reichlicher Secretion, und eine Reihe von infiltrirten Drüsen, die vom Geschwüre gegen die Achselhöhle zu verlaufen. Das weitere Krankheitsbild giebt nun Tabelle V an.

Aus dieser Zusammenstellung entnehmen wir zunächst, dass, gemäss der viel virulenteren Form von Tuberculose, das Thier, trotz der unternommenen Behandlung kürzere Zeit, 97 Tage am Leben bleibt. Es wurden dem Thiere im Ganzen 16 Injectionen gemacht, von 15 mg progressiv bis auf 100 steigend, und darauf bei letzterer Dosis stets verharrend.

Wie sich die inneren Veränderungen gestalteten, werden wir später sehen; die Tabelle zeigt uns in deutlicher Weise was mit dem Hautgeschwüre und den zugehörigen Lymphdrüsen geschah.

Mit den ersten Injectionen beginnt das Geschwür reichlicher zu secerniren, die Drüsen vergrössern sich und erweichen, es bildet sich eine Communication zwischen letzteren und dem Geschwüre. Grosse Massen von käsigem Eiter treten zu Tage, die Drüsen verkleinern sich, das Geschwür bedeckt sich mit einer

T a b e l l e V.

Datum der Injection 1892	Anzahl der Injectionen und Dosis	Datum der Blutentnahme 1892	Tempe- ratur bei der Injection	Tempe- ratur bei der Blut- entnahme	Eosino- phile Zellen	Mast- zellen
30. Oct. 9 Uhr M.	I. 0,015	31. Oct. 9 Uhr M.	39,3	40,0	—	—
4. Nov. 9 Uhr M.	II. 0,030	5. Nov. 9 Uhr M.	38,4	38,4	—	—
9. Nov. 9 Uhr M.	III. 0,045	10. Nov. 9 Uhr M.	38,6	38,6	—	einige
13. Nov. 9 Uhr M.	IV. 0,060	14. Nov. 9 Uhr M.	38,9	39,4	eine	viele
17. Nov. 9 Uhr M.	V. 0,060	18. Nov. 9 Uhr M.	39,6	39,0	—	einige
23. Nov. 9 Uhr M.	VI. 0,070	24. Nov. 9 Uhr M.	38,9	39,5	eine	viele
27. Nov. 9 Uhr M.	VII. 0,10	28. Nov. 9 Uhr M.	38,8	38,4	keine	keine

## (Meerschweinchen E.)

Bacillen im Blut	Bemerkungen	Nummer der Präparate
— —	—	275—278
	Das Geschwür mit reichlicherer Secretion. Im Secrete constatirt man nur 1 Bacillus.	279—284
287. 1 langer granulirter. 2 kleine. Einige kleine zerstreut. Gruppe von 4 kleinen. 288. Einzelne kleine. Präparate verunglückt.	—	285—290
	Aus der Geschwürsöffnung sind viele eitrige käsige Massen hervorgequollen. Drückt man auf die erweichten Drüsen, so entweicht aus dem Geschwür viel Eiter. In demselben nur spärliche Bacillen.	
293. Einer mit Streptokokkenform. Gruppe von rosagefärbten, von diesen 2 schön roth. Gruppe von blassrosa, kleinen, kaum sichtbaren. Ein kleiner feuerrother, daneben 1 in Form von zwei Punkten. Ein einzelner.	17. Nov. Geschwür geschlossen.	291—296
294. Gruppe von rosagefärbten, fragmentirten.	18. Nov. Aus dem neuerdings eröffneten Geschwüre quillt wiederum Eiter hervor. Im Eiter nicht viele Bacillen, doch bemerkt man die Tendenz, Packete zu bilden.	
296. Kleine Gruppe von schön rothgefärbten, recht kleine Gruppe von granulirten, blassrosa gefärbten. Ein kleiner. 2 kleine parallel gelagert. 2 kleine. 2 kleine.		
302. 2 kleine feuerroth. 2 kleine parallel gelagert.	Das Geschwür wiederum eröffnet mit reichlicher Secretion. Im Eiter ist die Zahl der Bacillen stark vermehrt. Gruppen von 4—8. Einige granulirt und fragmentirt.	297—302
305. 2 kleine. 2 einzelne. 2 kleine parallel gelagert. Einige winzig kleine zerstreut.	Eine Oeffnung des Geschwürs geschlossen, eine noch offen. Drückt man auf die Drüsen, so tritt aus der Oeffnung etwas Eiter hervor. Drüsen um Vieles verkleinert, kaum wie Getreidekörner. Im Eiter viele Bacillen, auch Gruppen bildend.	303—308
306. 2 kleine. Einige winzig kleine.		
307. Gruppe von 8, einige rosa wie aufgeblasen. Gruppe von 5 blassen. 2 kleine. 2 parallel gelagert. Noch 2 ebenso. 1 längerer. 1 kleiner. 1 kleiner etwas gekrümmt. Einzelner.		
308. 2 rosa gefärbt. 1 kleiner purpurrother. 1 ebensolcher. 1 dritter viele winzig kleine zerstreut. Gruppe von 5 kleinen. 2 kleine winklig gelagert.		

Datum der Injection 1892	Anzahl der Injectionen und Dosis	Datum der Blutentnahme 1892	Tempe- ratur bei der Injection	Tempe- ratur bei der Blut- entnahme	Eosino- phile Zellen	Mast- zellen
3. Dec. 9 Uhr M.	VIII. 0,10	4. Dec. 9 Uhr M.	37,4	39,0	keine	einige
11. Dec. 9 Uhr M.	IX. 0,10	12. Dec. 9 Uhr M.	37,9	—	—	—
19. Dec. 9 Uhr M.	X. 0,10	20. Dec. 9 Uhr M.	39,5	39,1	keine	keine
27. Dec. 9 Uhr M.	XI. 0,10	28. Dec. 9 Uhr M.	38,5	39,0	keine	keine
1893		1893				
2. Jan. 9 Uhr M.	XII. 0,10	3. Jan. 9 Uhr M.	37,4	38,3	keine	einzelne
9. Jan. 9 Uhr M.	XIII. 0,10	10. Jan. 9 Uhr M.	38,4	37,5	keine	ziemlich viele
17. Jan. 9 Uhr M.	XIV. 0,10	18. Jan. 9 Uhr M.	37,5	38,4	keine	einzelne
25. Jan. 9 Uhr M.	XV. 0,10	26. Jan. 9 Uhr M.	39,2	37,6	keine	einzelne
31. Jan. 9 Uhr M.	XVI. 0,10	1. Febr. 9 Uhr M.	38,6	38,7	keine	einzelne

Spontaner Tod den 4. Februar 1893.

Kruste. Neuerdings Injectionen, und wiederum schwellen die Drüsen an, fluctuiren deutlich, und wiederum eröffnet sich das Geschwür und lässt Eiter und Blut austreten.

So wiederholt sich dies abwechselnde Spiel einige Male, bis

Bacillen im Blut	Bemerkungen	Nummer der Präparate
312. Einige sehr kleine. 2 kleine knollige. Gruppe von 4 kleinen.	Geschwür geschlossen. Drüsenpacket wiederum sehr angeschwollen, fluctuirend.	309—314
313. Zwei kleine degenerirte. 2 kleine Rotten bildend. Ein langer fragmentirter. Einzelner.		
314. 2 kleine degenerirte.		
Das Blut wurde nicht untersucht.	Aus dem Geschwür quillt etwas Blut hervor. Eine Drüse enorm vergrössert.	
317. Gruppe von 4 kleinen. Einzelner. 2 parallel gelagert. 2 kleine parallel gelagert. Einzelner. Gruppe von winzig kleinen. Ein gekörnter.	Beide Geschwürsöffnungen geschlossen, mit Kruste bedeckt. Die Geschwürsränder und nachbarliche Gewebe narbig verhärtet. Das Narbengewebe erstreckt sich gegen die Achselhöhle zu.	315—320
318. Zwei knotige. 2 parallele, 1 normal, 1 fragmentirt. Kleine Gruppe von degenerirten. 3 granulirte. 2 degenerirte.		
—	Kleine Krusten bedecken die Geschwürsöffnungen. Narbengewebe, das sich als Strang mit kleinen Knoten gegen die Achselhöhle zieht.	321—326
329. Kleine Gruppe von degenerirten. 2 winzig kleine.	Aus einer kleinen Geschwulstöffnung quellen einige Blutstropfen hervor. Drüsenpacket nicht mehr constatirbar.	327—331
335. 1 mit centraler Unterbrechung.	—	332—337
341. Gruppe von 3 kleinen. Ein halbmondförmiger. Einige winzig kleine. Gruppe von 4. Einzelne zerstreut. Gruppe von 3.	—	338—342
342. 1 gerader. 1 gerader, daneben 1 unterbrochener. Ein langer dünner. 2 parallel gelagert. Gruppe von 3 kleinen.	—	
346. Einzelner. Ein dünner. Ein kleiner. Einige winzig kleine.	—	343—348
348. Ein kleiner dicker. Gruppe von 4 winzig kleinen.	—	
—	—	349—354

schliesslich das Geschwür sich definitiv schliesst, bis sich Narbengewebe bildet, welches vom Geschwüre sich gegen die Achselhöhle strangförmig hinzieht und die Stellen markirt, wo die infiltrirten Drüsen, die nun verschwunden sind, standen. Auch

dies Narbengewebe kann durch Retraction fast unkenntlich werden, so dass man mit ruhigem Gewissen von einer complete Heilung der Hautaffection sprechen kann.

Die systematische Untersuchung des aus dem Geschwüre hervorgehenden Eiters giebt uns die Möglichkeit, die von vielen Autoren constatirte Thatsache des vermehrten Auftretens der Bacillen unter dem Einflusse der Koch'schen Behandlung, sowie die häufigere Haufenbildung zu bestätigen.

In dem Eiter von tuberculösen Hautgeschwüren findet man bekanntlich sehr spärliche Bacillen; das war auch das Resultat bei meinen ersten Untersuchungen. Doch je weiter ich in der Verabfolgung von Injectionen schritt, um so mehr Bacillen mit Auftreten von Haufenbildung konnten constatirt werden.

Die in diesem Falle erhaltene Zahl von Blutpräparaten, in denen Bacillen zu constatiren sind, war eine hohe, indem von 79 Präparaten 21 ein positives Ergebniss lieferten. Wenn man nun bedenkt, dass dieser Befund sich aus der jedesmaligen Untersuchung eines einzigen Blutstropfens ergab, so muss man staunen, was für eine ungeheure Masse von Bacillen in diesem Falle im Blut kreisen mussten. Vergleicht man diese Resultate mit den vorigen, so kommt man zu dem Schlusse, dass, je virulenter die Tuberculoseinfection ist, um so mehr Bacillen durch die Injectionen in's Blut übergeführt werden.

Der Uebergang der Bacillen beginnt bei Meerschweinchen E etwas später, als gewöhnlich, nemlich bei der dritten Injection von 45 mg; der Grund dafür ist wohl einleuchtend.

Die Behandlung wurde schon 13 Tage nach der Inoculation des Thieres mit Tuberculose begonnen, es waren also allem Anscheine nach noch wenig tuberculöse Substanz und folglich auch wenige Bacillen im Organismus vorhanden; durch die ersten Injectionen mussten diese zunächst vermehrt werden, erst dann konnten die Bacillen in's Blut übergeführt werden. Auch in diesem Falle findet man vorwiegend in den Präparaten kleine, ja winzig kleine Formen von Bacillen; Degenerationsformen fehlen auch hier nicht.

Wenn aber demzufolge die Bacillen erst nach der dritten Injection im Blute constatirbar sind, so beweist doch der jetzt



zu erwähnende Fall, dass unter gewissen Bedingungen auch schon nach der ersten Injection positive Resultate zu erzielen sind.

Dem Meerschweinchen N wurde am 10. Juli 1893 eine halbe Pravaz'sche Spritze einer Emulsion aus Reincultur von Bacillen in physiologischer Kochsalzlösung unter die Rückenhaut injicirt. Am 10. August 1893, also gerade einen Monat später, wurde mit der Behandlung begonnen; zu dieser Zeit waren ein reichlich secernirendes Geschwür und mehrere infiltrirte Drüsen in der zugehörigen Achselhöhle zu constatiren.

Es wurden nur 4 Injectionen gemacht, das Resultat derselben giebt die Tabelle VI an.

Der Grund, warum schon nach der ersten Injection Bacillen im Blut zu constatiren sind, ist wohl der, dass hier einen Monat nach der Impfung gewartet wurde, bevor man mit den Injectionen begann; es hatte also mittlerweile die Affection Zeit, sich gehörig auszudehnen, demgemäss die Bacillen, sich zu vermehren. Die Infection musste aber auch, entsprechend der Impfung mit grossen Quantitäten von Reincultur, eine ziemlich heftige gewesen sein, denn wie man sieht, von 25 Blutpräparaten kann man 13 bacillenhaltige registriren; in letzteren prädominiren wiederum die kleinen und die winzig kleinen Formen.

Was die übrigen Blutverhältnisse anlangt, so kann man zunächst betreffs der eosinophilen und Mastzellen zu keinem deutlichen Schlusse gelangen. Es möchte scheinen, dass durch die Injectionen letztere eine Vermehrung erfahren, doch kommen solche Schwankungen vor, dass grosse Vorsicht in der Schlussfolgerung geboten ist.

Deutlicher geht aus letzterer Untersuchung die Vermehrung der Leukocyten hervor, und zwar sind es, wie man sieht, nicht die Lymphocyten oder die grossen mononuclearen Formen, es sind vielmehr die polynuclearen Formen, die nach den ersten Injectionen eine progressive Steigerung erfahren.

Wir haben also bisher gesehen, dass in allen untersuchten Fällen in mehr oder weniger grosser Anzahl nach den Injectionen Bacillen im Blute zu constatiren sind. Es konnte jedoch mit gutem Rechte der Einwand gemacht werden, dass die Sache sich vielleicht bei nicht injicirten tuberculösen Thieren ebenso verhalten möge, und dies hauptsächlich in der Erwägung, dass die Impftuberculose bei Thieren sich mit Leichtigkeit verallgemeinert,

T a b e l l e VI.

Datum der Injection 1893	Anzahl der Injectionen und Dosis	Datum der Blutentnahme 1893	Eosino- phile Zellen	Mast- zellen	Verhältniss der Leukocyten aus 20 Gesichtsfeldern
—	—	8. Aug. 9 Uhr M.	0	0	Lymphoc. = 0,10 mononuel. = 0,45 polynuel. = 1,90
9. Aug. 9 Uhr M.	I. 0,01	10. Aug. 9 Uhr M.	1	6	Lymphoc. = 0,30 mononuel. = 0,40 polynuel. = 4,65
13. Aug. 9 Uhr M.	II. 0,02	14. Aug. 9 Uhr M.	0	2	Lymphoc. = 0,35 mononuel. = 0,35 polynuel. = 5,00
17. Aug. 9 Uhr M.	III. 0,03	18. Aug. 9 Uhr M.	4	0	Lymphoc. = 0,35 mononuel. = 0,45 polynuel. = 5,40
21. Aug. 9 Uhr M.	VI. 0,04	22. Aug. 9 Uhr M.	11	4	Lymphoc. = 0,55 mononuel. = 0,30 polynuel. = 3,15

Getödtet mit Chloroform den 22. August 1893.

also der Miliartuberculose des Menschen ähnelt, bei welcher, wie bekannt, Bacillen in Blute constatirt worden sind. Es mussten also, um diesem Einwande zu begegnen, Controluntersuchungen gemacht werden.

Dies geschah nun in folgender Weise:

Es wurden zwei Meerschweinchen F und G am 27. Februar 1893 mit Tuberculose geimpft, und zwar so, dass von einer Emulsion von Bacillen in Peptonwasser eine Pravaz'sche Spritze voll genommen, und jedem Thiere eine halbe Spritze unter die Rückenhaut gespritzt wurde. Am 12. März 1893, also 14 Tage darauf, constatirte man bei F an der Injectionsstelle eine fluctuirende Geschwulst, in der betreffenden Achselhöhle eine baselnuss-grosse infiltrierte Drüse, bei G eine kleine Geschwulst mit von Kruste bedeckter Oeffnung, in der Achselhöhle eine kleine nussgrosse Drüse.

Es wurde nun so vorgegangen, dass F mit Tuberculin behandelt wurde, während G als Controlthier dienen sollte.

Die Tabellen VII—VIII geben die Resultate dieser Experimente.

## (Meerschweinchen N.)

Bacillen im Blut	Nummer der Präparate
—	678—683
686. Gruppe von 4 winzig kleinen. Einige winzig kleine zerstreut. Gruppe von 4 winzig kleinen. Gruppe von 5 winzig kleinen.	684—689
687. Einige winzig kleine.	
688. 2 kleine parallel gelagert. Kleine zerstreut. Gruppe von 6. 2 kleine.	
689. Einige kleine neben einem ganz blassen. 1 kleiner. 2 kleine parallel gelagert und gekörnt. Ein kleiner.	
694. 2 winzig kleine. 2 winzig kleine parallel gelagert. 1 kleiner. 3 winzig kleine neben einem granulirtem. Kleine zerstreut.	690—695
695. Zwei kleine neben einigen stark granulirten.	
698. Gruppe von 5 kleinen. Gruppe von 4 kleinen.	696—703
699. Gruppe von 3 kleinen.	
702. Ein blasser mit knotigen Auftreibungen.	
703. Zwei granulirte. Gruppe von 6 granulirten. Gruppe von kleinen, stark granulirten. Einige kleine zerstreut.	
706. Ein rother neben einigen schwarzen Pigmenten. Kleine Gruppe von blassen, zu 2—3 gelagert. 2 winzig kleine.	704—709
707. Gruppe von winzig kleinen. Kleine Gruppe von winzig kleinen.	
708. Ein winzig kleiner neben einem granulirtem. Mehrere winzig kleine zerstreut.	

Durchblicken wir die Ergebnisse derselben, so sehen wir, dass Meerschweinchen F im Ganzen 22 Injectionen, mit 10 mg beginnend und bis auf 100 progressiv steigend, darauf bei letzterer Dosis verbleibend, erhielt.

Das Thier lebte, vom Beginne der Behandlung gerechnet, 142 Tage, das Controlthier G, von derselben Epoche gerechnet, nur 123 Tage. Das Tuberculinthier lebte also 19 Tage länger; wir werden später sehen, wie sich aus den anatomischen Befunden der Grund für diesen Vortheil der tuberculinisirten Thiere herausfinden lassen wird.

Der Unterschied im Bacillengehalte des Blutes beider Thiere ist ein sehr bedeutender: bei F finden wir Bacillen in 31 Präparaten, beim Controlthier G hingegen nur in 4. Dass überhaupt bei einem tuberculösen Thiere, auch ohne Tuberculin, in geringer Menge Bacillen im Blute zu finden sein mussten, war

T a b e l l e VII.

Datum der Injection 1893	Anzahl der Injectionen und Dosis	Datum der Blut- entnahme 1893	Tempe- ratur bei der Injection	Tempe- ratur bei der Blut- entnahme	Eosino- phile Zellen	Mast- zellen	Verhältniss der Leukocyten in 20 Gesichtsfeldern
—	—	16. Febr. 9 Uhr M.	—	37,8	6	10	Lymphoc. = 0,15 mononuel. = 0,65 polynuel. = 1,35
—	—	26. Febr. 9 Uhr M.	—	37,9	2	4	Lymphoc. = 0,30 mononuel. = 0,45 polynuel. = 1,80
12. März 9 Uhr M.	I. 0,01	13. März 9 Uhr M.	37,0	38,0	31	5	Lymphoc. = 0,30 mononuel. = 0,30 polynuel. = 2,40
16. März 9 Uhr M.	II. 0,02	17. März 9 Uhr M.	38,6	38,5	32	1	Lymphoc. = 0,25 mononuel. = 0,90 polynuel. = 2,65
21. März 9 Uhr M.	III. 0,03	22. März 9 Uhr M.	38,0	38,6	21	12	Lymphoc. = 0,70 mononuel. = 0,30 polynuel. = 1,40
26. März 9 Uhr M.	IV. 0,04	27. März 9 Uhr M.	38,7	37,9	88	22	Lymphoc. = 0,40 mononuel. = 1,65 polynuel. = 3,80
31. März 9 Uhr M.	V. 0,05	1. April 9 Uhr M.	37,6	39,1	5	9	Lymphoc. = 0,15 mononuel. = 1,00 polynuel. = 3,25
6. April 9 Uhr M.	VI. 0,06	7. April 9 Uhr M.	37,8	38,1	—	—	—
10. April 9 Uhr M.	VII. 0,07	11. April 9 Uhr M.	37,4	37,5	31	33	Lymphoc. = 0,15 mononuel. = 1,25 polynuel. = 3,55
15. April 9 Uhr M.	VIII. 0,08	16. April 9 Uhr M.	38,2	38,4	42	40	Lymphoc. = 0,10 mononuel. = 1,45 polynuel. = 5,45
20. April 9 Uhr M.	IX. 0,09	21. April 9 Uhr M.	39,2	37,7	46	10	Lymphoc. = 0,05 mononuel. = 0,45 polynuel. = 5,45
26. April 9 Uhr M.	X. 0,10	27. April 9 Uhr M.	36,7	38,4	22	38	Lymphoc. = 0,10 mononuel. = 1,10 polynuel. = 2,35
3. Mai 9 Uhr M.	XI. 0,10	4. Mai 9 Uhr M.	38,3	38,4	8	16	Lymphoc. = 0,15 mononuel. = 0,65 polynuel. = 2,75

## (Meerschweinchen F.)

Bacillen im Blut	Bemerkungen	Nummer der Präparate
—	—	363—366
—	—	371—374
—	Geschwulst an der Impfstelle etwas vergrössert, noch nicht exulcerirt.	379—384
—	Lymphdrüsen vergrössert.	391—396
407. Gruppe von sehr feinen, zart granulirt, einige bläulich.	Kleine Kruste an der Impfstelle; mehrere infiltrirte Drüsen.	403—408
408. Gruppe von sehr blassen granulirten.		
417. 3 einzeln stehende.	Es hat sich ein grosses blutendes Geschwür gebildet. Lymphdrüsen nicht sehr vergrössert.	415—420
419. 14 kleine im Präparat zerstreut.		
420. Ein langer schön roth gefärbter.	Geschwür um Vieles verkleinert. Lymphdrüsen vergrössert.	426—431
430. Ein kleiner gekrümmter. Ein langer dünner. Ein dünner.		
440. Gruppe von 3 zusammenstehenden.	Geschwür fast geschlossen. Lymphdrüsen noch stark vergrössert.	438—443
452. Ein kleiner.	Geschwür sehr klein. Viele Drüsen in der Leiste, eine haselnuss-gross.	450—455
455. Ein kleiner gekrümmter. 2 längere dünne.		
464. Ein ziemlich langer gerader.	Geschwür sehr klein. Ganze Reihe von Drüsen bis in die Achselhöhle.	462—467
476. Zwei einzeln stehende.	Geschwür etwas vergrössert. Viele Drüsen.	474—479
477. Gruppe von 3. 2 winzig kleine. Zwölf neben einander liegende. Einzelner.		
478. Ein dünner. Ein zweiter.		
479. Ein schwach gekrümmter.		
489. Ein sehr kleiner.	Zustand unverändert.	486—491
490. Ein kleiner. Ein längerer.		
491. Ein ganz kleiner.		
512. Ein kleiner gekrümmter. Ein längerer. Ein kleiner und ein langer parallel gelagert. Zwei winzig kleine.	Geschwür fast geschlossen. Drüsen sehr vergrössert.	498—503
513. Ein gerader. Gruppe von 3. Ein gekrümmter.		
514. 2 kleine parallel gelagert. 1 rother mit 6 blauen.		

Datum der Injection 1893	Anzahl der Injectionen und Dosis	Datum der Blut- entnahme 1893	Tempe- ratur bei der Injection	Tempe- ratur bei der Blut- entnahme	Eosino- phile Zellen	Mast- zellen	Verhältniss der Leukocyten in 20 Gesichtsfeldern
11. Mai 9 Uhr M.	XII. 0,10	12. Mai 9 Uhr M.	39,5	38,9	6	4	Lymphoc. = 0,25 mononuel. = 0,55 polynuel. = 5,25
19. Mai 9 Uhr M.	XIII. 0,10	20. Mai 9 Uhr M.	38,3	38,5	5	5	Lymphoc. = 0,35 mononuel. = 0,45 polynuel. = 6,25
25. Mai 9 Uhr M.	XIV. 0,10	26. Mai 9 Uhr M.	38,5	38,8	3	2	Lymphoc. = 0,40 mononuel. = 0,50 polynuel. = 8,05
31. Mai 9 Uhr M.	XV. 0,10	1. Juni 9 Uhr M.	38,0	38,6	4	11	Lymphoc. = 0,60 mononuel. = 0,65 polynuel. = 9,30
15. Juni 9 Uhr M.	XVI. 0,10	16. Juni 9 Uhr M.	37,8	38,2	6	10	Lymphoc. = 0,40 mononuel. = 0,55 polynuel. = 3,65
22. Juni 9 Uhr M.	XVII. 0,10	23. Juni 9 Uhr M.	39,3	38,8	2	4	Lymphoc. = 0,35 mononuel. = 0,45 polynuel. = 3,25
29. Juni 9 Uhr M.	XVIII. 0,10	30. Juni 9 Uhr M.	38,2	38,0	2	2	Lymphoc. = 0,35 mononuel. = 0,55 polynuel. = 3,85
6. Juli 9 Uhr M.	XIX. 0,10	7. Juli 9 Uhr M.	39,5	39,2	4	6	Lymphoc. = 0,80 mononuel. = 0,60 polynuel. = 2,30
13. Juli 9 Uhr M.	XX. 0,10	14. Juli 9 Uhr M.	39,2	37,6	9	14	Lymphoc. = 0,40 mononuel. = 1,10 polynuel. = 4,50
20. Juli 9 Uhr M.	XXI. 0,10	21. Juli 9 Uhr M.	38,3	38,1	16	12	Lymphoc. = 0,55 mononuel. = 0,55 polynuel. = 2,90
27. Juli 9 Uhr M.	XXII. 0,10	28. Juli 9 Uhr M.	38,1	37,5	4	7	Lymphoc. = 0,70 mononuel. = 0,55 polynuel. = 4,10

Spontaner Tod den 1. August 1893.

Bacillen im Blut	Bemerkungen	Nummer der Präparate
524. Gruppe von 3 kleinen. 1 rother in einer Gruppe von blauen.	Den 6. Mai 1893 wirft F zwei Junge.	510—515
527. Gruppe von 3.		
528. 2 kleine. Gruppe von 3 kleinen.		
536. Einzelner. 2 granulirte. 1 gerader. 2 kleine. 2 kleine. 1 langer. 2 ganz kleine. 1 kleiner. Noch einer. 1 schwach gekrümmter. 2 kleine.	—	522—528
537. Einzelner.		
539. Gruppe von 17. Einzelner. Noch einer. 3 winzig kleine.		
—	Geschwür vollkommen geschlossen. Drüsen noch geschwollen.	534—539
560. Ein stark gekörnter.	—	546—551
564. Einzelner neben schwarzem Pigment.		
—	—	558—564
—	Geschwür geschlossen. Drüsen fluctuirend.	571—578
—	—	585—590
—	—	597—602
—	—	609—614
—	—	615—620
—		
—	—	621—626
624. Ein langer degenerirter, daneben 2 kleine. 7 kleine.		
625. Zwei kleine parallel gelagert.		
626. Einige stark granulirte degenerirte.		

T a b e l l e VIII.

Datum der Blutentnahme 1893	Temperatur bei der Blutentnahme	Eosino- phile Zellen	Mastzellen	Verhältniss der Leukocyten
13. Febr. 9 Uhr M.	38,5	15 3	4 0	Lymphoc. = 0,20 mononuel. = 0,50 polynuel. = 1,30
16. Febr. 9 Uhr M.	38,3	5 0	1 1	Lymphoc. = 0,25 mononuel. = 0,50 polynuel. = 1,65
26. Febr. 9 Uhr M.	38,5	2 6	0 2	Lymphoc. = 0,10 mononuel. = 0,75 polynuel. = 0,90
13. März 9 Uhr M.	38,3	37	11	Lymphoc. = 0,15 mononuel. = 1,25 polynuel. = 2,80
17. März 9 Uhr M.	38,4	7	0	Lymphoc. = 0,30 mononuel. = 1,30 polynuel. = 5,45
22. März 9 Uhr M.	38,7	44	10	Lymphoc. = 1,0 mononuel. = 0,70 polynuel. = 2,60
27. März 9 Uhr M.	38,1	18	12	Lymphoc. = 0,20 mononuel. = 1,65 polynuel. = 6,20
1. April 9 Uhr M.	38,6	80	9	Lymphoc. = 0,95 mononuel. = 1,35 polynuel. = 6,60
7. April 9 Uhr M.	37,5	8	7	Lymphoc. = 0,25 mononuel. = 0,45 polynuel. = 2,70
11. April 9 Uhr M.	37,4	75	8	Lymphoc. = 0,35 mononuel. = 0,70 polynuel. = 3,25
16. April 9 Uhr M.	38,4	22	9	Lymphoc. = 0,20 mononuel. = 1,10 polynuel. = 4,35
21. April 9 Uhr M.	36,5	11	9	Lymphoc. = 0,30 mononuel. = 1,00 polynuel. = 3,40
27. April 9 Uhr M.	38,3	10	4	Lymphoc. = 0,20 mononuel. = 0,65 polynuel. = 2,55
4. Mai 9 Uhr M.	38,3	14	12	Lymphoc. = 0,05 mononuel. = 0,45 polynuel. = 5,10
12. Mai 9 Uhr M.	38,2	8	6	Lymphoc. = 0,25 mononuel. = 0,70 polynuel. = 2,25



## (Meerschweinchen G.)

Bacillen im Blut	Bemerkungen	Nummer der Präparate
—		359—362
—	Vor der Impfung mit Tuberculose.	367—370
—		375—378
—		
—	Hautgeschwür mit Kruste bedeckt. Einige harte infiltrierte Lymphdrüsen.	385—390
—	Hautgeschwür mit trockener brauner Borke bedeckt. Mehrere Lymphdrüsen infiltriert, eine gross, hart.	397—402
—	Geschwür stark vergrössert, blutend. Viele Lymphdrüsen infiltriert.	409—414
—	Aus dem Geschwür fliesst etwas Eiter. Drüsen zahlreich, doch nicht sehr gross.	421—425
434. Ein ganz kleiner.	Geschwür ausgebreitet, vertieft, blutend. Drüsen nicht grösser als Getreidekorn.	432—437
436. Ein kleiner, etwas gekrümmt.		
—	Eine Drüse von Haselnussgrösse.	444—449
—	Geschwür sich stets vergrössernd.	456—461
—	—	468—473
—	—	480—485
497. Ein rother gemengt mit einigen blauen.	—	492—497
—	Geschwür sehr gross. Drüsen scheinen etwas verkleinert.	504—509
—	Den 5. Mai 1893 warf G 3 Junge.	516—521

Datum der Blutentnahme 1893	Temperatur bei der Blutentnahme	Eosino- phile Zellen	Mastzellen	Verhältniss der Leukocyten.
20. Mai 9 Uhr M.	38,4	2	2	Lymphoc. = 0,30 mononuel. = 0,46 polynuel. = 3,10
26. Mai 9 Uhr M.	37,7	8	4	Lymphoc. = 0,45 mononuel. = 0,30 polynuel. = 7,85
1. Juni 9 Uhr M.	37,8	9	2	Lymphoc. = 0,10 mononuel. = 0,45 polynuel. = 2,50
16. Juni 9 Uhr M.	38,0	11	9	Lymphoc. = 0,30 mononuel. = 0,35 polynuel. = 3,20
23. Juni 9 Uhr M.	37,2	5	4	Lymphoc. = 0,30 mononuel. = 0,55 polynuel. = 3,00
30. Juni 9 Uhr M.	36,0	1	12	Lymphoc. = 0,25 mononuel. = 0,75 polynuel. = 6,95
7. Juli 9 Uhr M.	38,3	1	21	Lymphoc. = 0,20 mononuel. = 1,55 polynuel. = 7,25

Spontaner Tod den 13. Juli 1893.

im vorhinein, wegen des besonderen Mechanismus der Infection, zu erwarten; der grosse Unterschied in den Befunden spricht aber ohne Weiteres für den sicheren Einfluss des Tuberculins auf das Uebergehen der Bacillen in das Blut.

Der Uebergang der Bacillen beginnt bei Meerschweinchen F 24 Stunden nach der dritten Injection von 30 mg und dauert fast continuirlich fort durch mehr als drei Monate; es tritt darauf eine Pause von fünf Wochen ein, um darauf kurz vor dem Tode sich noch einmal zu manifestiren.

Bei dem Controlthiere G findet man ungefähr fünf Wochen nach der bewerkstelligten Impfung einige Bacillen im Blute, 26 Tage darauf noch einmal, nach weiteren 23 Tagen zum dritten und letzten Male.

Was die Beschaffenheit der gefundenen Bacillen anlangt, so zeigen sie dieselben Charaktere, wie in den vorher beschriebenen Fällen; zu erwähnen ist, dass sowohl bei F, als auch bei G wiederum blaue Bacillen, untermischt mit den rothen, vorkommen,

Bacillen im Blut	Bemerkungen	Nummer der Präparate
532. Ein kleiner rother.	—	529—533
—	—	540—545
—	—	552—557
—	—	565—570
—	—	579—584
—	—	591—596
—	—	603—608

zum Beweise, dass in ersteren nichts Charakteristisches für Tuberculin zu sehen ist.

Lehrreich und beweisend für die Möglichkeit der Heilung einer äusseren tuberculösen Affection unter dem Einflusse der Tuberculinbehandlung, ist das Verhalten des Hautgeschwürs bei beiden Thieren: bei F reinigt sich das Geschwür immer mehr und vernarbt schliesslich vollkommen, bei G wird dasselbe immer grösser und tiefer und zeigt gar keine Heilungstendenz.

Schwieriger und verwickelter sind die übrigen Blutverhältnisse:

Die eosinophilen Zellen scheinen nach erfolgter Impfung mit Tuberculose sich zu vermehren. Die Zahl derselben erreicht bei F das Maximum nach der 4. Injection, schwankt dann in weiten Grenzen, wird aber, nachdem das Thier Junge geworfen hat, um Vieles niedriger.

Einen ganz sicheren Einfluss auf die Vermehrung derselben durch das Tuberculin können wir nicht constatiren: nach der

ersten Injection finden wir zum Beispiel bei F in einem Präparate 31 eosinophile, am selben Tage jedoch constatirt man in einem Blutpräparate von G 37.

Auch von den Mastzellen ist nicht viel zu sagen, vielleicht nur dies, dass beim Tuberculinthier im Allgemeinen höhere Werthe vorkamen, als beim Controlthier. Bei letzterem finden wir eine Zahl von 21 nur ein einziges Mal unmittelbar vor dem Tode, verbunden mit einer starken Vermehrung der Leukocyten, beim Tuberculinthier finden wir häufiger Zahlen von 22, 33, 38 und sogar 40. Einen weiteren Schluss können wir uns nicht erlauben.

In dem Verhältniss der Leukocyten ist eine etwas grössere Gesetzmässigkeit zu erblicken. Nach der ersten Injection beginnt die Zahl derselben zu steigen, sie schwankt dann, steigt aber doch immer; in unserem Falle erreicht sie das Maximum nach der 15. Injection, fällt darauf um ein Bedeutendes und hält sich unter kleinen Schwankungen auf einer gewissen Höhe; stets überwiegen am meisten die polynuclearen Formen über die anderen. Doch auch hier müssen wir mit unseren Schlussfolgerungen sehr vorsichtig sein, denn, wie wir sehen, kommen auch beim Controlthiere grosse Schwankungen vor.

Die an Menschen seiner Zeit constatirte Thatsache, dass durch die Tuberculininjectionen ein sehr vermehrtes Auftreten von Bacillen im Blute stattfindet, erhält also durch diese Untersuchungen an Thieren seine volle Bestätigung. Es fragt sich nun, wie ist dieses Factum zu erklären? Man hat seinerzeit, auf klinische Beobachtungen gestützt, vielfach auf die Gefahren hingewiesen, denen sich Patienten, die mit Tuberculin behandelt werden, aussetzen, unter welchen die bedeutendste die Propagation des Processes sei. Ueber die Art, wie diese Propagation geschehe, hat sich niemand in klarer Weise ausgedrückt; noch weniger wurde von irgend jemandem, wahrscheinlich aus Scheu, in dieser vielbestrittenen Angelegenheit Stellung zu nehmen, die Frage der Bacillen im Blute berührt. Man sprach nur von vermehrter Secretion, von Auflockerung der Gewebe, Durchbrechung des Schutzwalles, durch welche Verhältnisse die Bacillen leichter mobil gemacht und forttransportirt würden.

Nach meiner Ansicht sind jedoch diese Bedingungen, falls sie

auch alle bestehen sollten, was wir weiter unten untersuchen wollen, ungenügend, um dieses gesetzmässige, an gewisse Dosen gebundene und überdies sehr bedeutende Uebergehen der Bacillen in das Blut zu erklären.

Hier kann nur eine Erklärungsweise geltend gemacht werden: das Tuberculin ist eine für Tuberculosebacillen positiv chemotaktische Substanz.

Zum Beweise dieser Behauptung kann man Folgendes geltend machen:

Zunächst sind von Kluge (Centralblatt für Bakterien- und Parasitenkunde. X. No. 20) Experimente veröffentlicht worden, welche zeigen, dass das Tuberculin ein für die verschiedensten Spaltpilze stark positiv wirkender, chemotaktischer Körper ist. Dieser Autor hat Capillarröhrchen mit 1procentiger Tuberculinlösung gefüllt und dieselben in gemischte Culturen von verschiedenen Bacillen gelegt und gesehen, wie die Bacillen nach einer gewissen Frist in die Röhrchen einwanderten; merkwürdiger Weise, ich betone ausdrücklich diese Thatsache, fanden sich die wenig beweglichen Spaltpilze zuerst in den Röhrchen vor. Kluge hat zwar mit Tuberkelbacillen nicht experimentirt, doch ist mit Sicherheit anzunehmen, dass, wenn das Tuberculin chemotaktisch auf andere Bakterien wirkt, es in noch höherem Maasse auf Tuberkelbacillen dieselbe Wirkung ausüben wird. Denn was ist eigentlich das Tuberculin?

Aus den Arbeiten von Hueppe und Scholl (Berl. klin. Wochenschr. 1891. No. 4 u. No. 8) und von Buchner (Münchner med. Wochenschr. 1891. No. 3) geht hervor, dass das Tuberculin zu den Bakterienproteinen gehören muss; es müssen also in ihm die wirksamen Substanzen des Tuberkelbacillus selbst enthalten sein, und umgekehrt der Tuberkelbacillus muss, wenn auch vielleicht in nicht so ausgesprochener Weise, im Grossen und Ganzen dieselben Eigenschaften besitzen, wie das Tuberculin selbst.

Es fragt sich nun, ob unsere allgemeinen Kenntnisse über Tuberculose Thatsachen enthalten, welche für eine Chemotaxis, für eine Anziehung zwischen Tuberkelbacillen unter einander, sprechen. Dies kann man mit ja beantworten. Schon in den Reinculturen bemerken wir eine ausgesprochene Tendenz

zur Gruppierung, zur Haufenbildung; es bilden sich die bekannten S-förmigen Gebilde, die aus einer Menge von Bacillen bestehen, welche parallel der Längsaxe dicht neben und hinter einander angeordnet sind.

Auch in den Geweben sind die Bacillen nie gleichförmig einzeln vertheilt, sondern sie bilden stets kleinere oder grössere Haufen. Noch auffälliger ist diese Thatsache, wenn es sich um erweichte Gewebe oder gar um Flüssigkeiten handelt.

Ich erinnere nur an die Untersuchungen von Sputa, von Eiter, von Urin: man kann lange suchen und nichts finden, plötzlich erblickt man einen Bacillus, gewöhnlich findet man daneben auch gleich einige andere.

Dieselbe Erscheinung ist mir auch im Blute aufgefallen: oft durchsucht man mühsam vergebens ein Präparat; an irgend einem Punkt erblickt man ein Bacillusfragment, und dieses verhilft uns dazu, in jener Region noch mehrere andere Bacillen zu finden.

Chemotaktische Einflüsse spielen aber sicher auch im Infectionsmechanismus eine grössere Rolle, als wir bis jetzt vermuthet haben.

Ich erinnere nur an einige Thatsachen. In der Geschichte der Miliartuberculose giebt es, trotz so vieler und wichtiger Arbeiten, noch so manchen dunklen Punkt.

Es kommen wohl Fälle vor, die im Sinne Weigert's durch tuberculöse Eruptionen der Venenwand, andere, die, wie es Ponfick gesehen, durch Miliarknoten des Ductus thoracicus, noch andere, die durch einen directen Durchbruch von tuberculösen Massen in den Blutstrom zu erklären sind.

Aber man wird mir zugeben, dass es genug Fälle giebt, in welchen ein derartiger Erklärungsversuch absolut unmöglich ist.

Es lehrt nun die Erfahrung, dass häufig, wenn im Körper sich ein tuberculöser Heerd befindet, der an Bacillen überreich ist, gar nicht so oft eine Miliartuberculose ausgelöst wird, als wenn gerade irgend ein bacillenarmes Produkt in irgend einem Organe abgelagert ist.

In der That, wie oft wimmelt nicht eine Lunge von Bacillen, und es entsteht keine Miliartuberculose, und andererseits, wer hat es nicht erlebt, dass von einer alten verkästen Drüse, aus

einer alten Spitzenaffection, die nur noch spärliche Bacillen besitzen, eine Miliartuberculose ausgelöst wurde?

Muss man in diesen Fällen nicht unwillkürlich daran denken, dass im ersteren Falle die grosse Anzahl von Bacillen eine derartige Anziehungskraft entfalten, dass keiner von ihnen sich aus dem Machtkreise entfernen kann, während dies wohl möglich ist in jenen Produkten, wo wenige Bacillen, daher auch wenig Anziehungskraft, sich befinden?

Und noch eine Erfahrung: Es ist von verschiedenen Seiten darauf aufmerksam gemacht worden, dass, wenn in einem Organismus zu einer älteren tuberculösen Affection sich in einem anderen Territorium eine zweite, heftiger verlaufende gesellt, die erstere Affection stille steht oder gar zurückgeht. So z. B. wenn zu einer alten Lungenaffection sich eine Unterleibstuberculose gesellt, steht die erstere still oder kann sich sogar bessern.

Könnte die Erklärung dieser merkwürdigen Erscheinung nicht die sein, dass die Bacillen aus dem älteren Heerde durch jene, welche sich in einem anderen Organe in grösserer Zahl angesiedelt haben, herausgelockt und angezogen wurden?

Im selben Sinne kann eine andere Erscheinung erklärt werden, auf welche Demars und Verneuil (*Etudes experimentales sur la tuberculose*, Paris 1887) hingewiesen haben: es sind nemlich nicht wenige Fälle bekannt, wo bald nach der Exstirpation eines tuberculösen Localheerdes die Erscheinungen der acuten Allgemeintuberculose hervortraten. Ob es sich in allen diesen Fällen einfach um operative Eröffnung der Blutbahnen für die Bacillen handelte, ist fraglich; es ist jedenfalls erlaubt daran zu denken, dass durch die Entfernung so vieler Bacillen durch den Operationsact das Attractionsverhältniss derart gestört wurde, dass nun einige Bacillen frei wurden und durch den Lymphstrom fortgeschleppt werden konnten.

Diese Hinweise genügen, um zu zeigen, dass jedenfalls die Bacillen gegenseitig positiv chemotaktische Organismen sind, demzufolge also auch das Tuberculin eine für die Bacillen ebenso wirkende Substanz ist. Diese Thatsache kann jedoch ausser durch die Speculation direct auch durch ein Experiment bewiesen werden.

Ich nahm ein Kaninchen (C) und injicirte demselben am 7. Juli 1893 um 5 Uhr Nachmittags, am 8. Juli 1893 zur selben Stunde und am 10. Juli 1893 um 9 Uhr Morgens 0,10 Tuberculin unter die Bauchhaut. An letzterem Tage, jedoch um 5 Uhr Nachmittags, wurde dem Kaninchen C und einem anderen, nicht vorher tuberculinisirten Kaninchen D eine halbe Pravaz'sche Spritze einer Emulsion von Reincultur von Bacillen in physiologischer Kochsalzlösung in die Ohrvene eingespritzt. An demselben Tage und in den darauffolgenden wurde beiden Thieren Blut entnommen und auf Bacillen in der gewohnten Weise untersucht.

Das Resultat ist in Tabelle IX verzeichnet:

T a b e l l e IX.

Datum der Untersuchung 1893	Kaninchen C	Nummer der Präparate	Kaninchen D	Nummer der Präparate
10. Juli 6 $\frac{1}{4}$ Uhr N.	1. Negativ. 2. Gruppe von kleinen, eng an einander haftenden Bacillen. 3. } 4. } Negativ. 5. }	627—631	1. Gruppe von 9 Bacillen. 2. } 3. } Negativ. 4. }	632—635
10. Juli 9 $\frac{1}{2}$ Uhr A.	1. } 2. } Negativ. 3. } 4. }	636—639	1. } 2. } Negativ. 3. } 4. }	640—643
11. Juli 7 Uhr M.	1. } 2. } Negativ. 3. Einige kleine Bacillen zerstreut und zu Gruppen von 2—3. 2 parallel gelagert. 4. 3 Bacillen zusammengebacken.	644—647	1. } 2. } Negativ. 3. } 4. }	648—651
11. Juli 5 Uhr N.	1. } 2. } Negativ. 3. Gruppe von 26 Bacillen. 4. } 5. } Negativ. 6. }	652—657	1. } 2. } Negativ. 3. } 4. }	658—661
12. Juli 8 Uhr M.	1. 2 Bacillen. 2. 1 stark gekörnter. 3. } 4. } Negativ.	662—665	1. } 2. } Negativ. 3. } 4. }	666—669
12. Juli 5 Uhr N.	1. } 2. } Negativ. 3. } 4. }	670—673	1. } 2. } Negativ. 3. } 4. }	674—677



Wir ersehen aus dieser Zusammenstellung, dass, während man bei dem nicht tuberculinisirten Kaninchen D nur in einem einzigen Präparate, und zwar aus demselben Tage nach der Injection in die Blutbahn, Bacillen constatiren konnte, bei dem Tuberculinthier C in 6 Präparaten, auch in denen aus den nächstfolgenden Tagen, Bacillen zu finden waren. Es beweist dies, dass das dem einen Thiere einverleibte Tuberculin, indem es sich in der Blutmasse vertheilte, die Bacillen in letzterer längere Zeit durch chemotaktische Wirkung festhielt. Somit ist wahrscheinlich gemacht, dass die Bacillen, welche sich nach den Tuberculinjectionen in der Blutmasse befinden, durch chemotaktische Wirkung dahin gelangen.

Viel schwerer zu entscheiden ist die Frage, wie der Vorgang der Attraction der Bacillen aus den Geweben durch das Tuberculin vor sich gehe. Geschieht dies so, dass die Bacillen von den Geweben in die Lymphbahnen zuerst und von hier in das Blut gelangen, wie man sich dies gewöhnlich vorstellt, oder können sie direct in die Gefässe einwandern?

Wenn man die grosse Promptheit des Vorganges bedenkt, insbesondere die Raschheit, mit welcher nach der Injection die Bacillen im Blute erscheinen, wenn man ausserdem erwägt, dass das Tuberculin, nachdem es sich mit dem Blute gemischt hat und mit demselben in den Gefässen in der nächsten Nähe der tuberculösen Herde kreist, die beste Gelegenheit findet, die Bacillen direct in die Gefässe heranzulocken, so könnte man geneigt sein, den zweiten Attractionsmodus anzunehmen. Aber die Sache lässt sich nicht eher entscheiden, als bis ganz sicher entschieden ist, wie auch unter normalen Verhältnissen die Bacillen im Körper sich verbreiten.

Denn weder der von Koch angenommene Modus der Propagation durch Aufnahme in Wanderzellen, noch die von Baumgarten urgirte Wachsthumsbewegung und die Fortschleppung durch die Saftströmung, scheinen mir in allen Fällen zu genügen, um die oft so eigenthümliche Verbreitung der Bacillen in den Geweben zu erklären.

Auch scheint mir noch nicht über alle Zweifel erhaben die Thatsache zu sein, dass die Bacillen keine Eigenbewegung besitzen. In unseren Culturen freilich sind sie unbeweglich, doch

bei ihrer so überaus grossen Empfindlichkeit kann man zweifeln, ob es nicht im lebenden Organismus anders ist, denn unter natürlichen Verhältnissen hat sie noch niemand beobachten können.

Es entsteht noch eine andere Frage: Welchen Virulenzzustand besitzen die im Blute kreisenden Bacillen? leben sie, sind sie nur geschwächt oder ganz vernichtet? Man könnte im vorhinein glauben, dass die Frage nicht schwer zu entscheiden sei. Bedenkt man jedoch, dass das zu gewinnende Blut mit den Bacillen jedenfalls ein stark verdünntes Material repräsentirt, und dass man bei Experimenten mit derartigem Materiale schon oft nur negative Resultate erzielt hat, so wird man einsehen, dass man bei der Beweisführung auf grosse Schwierigkeiten stösst. Ich habe in dieser Richtung vorläufig nur einige Experimente gemacht und dabei keine befriedigenden Resultate erzielt. Wie dies schon im vorhinein zu erwarten war, fielen die Cultur-experimente durchaus negativ aus, — ein natürliches Ergebniss bei der grossen Schwierigkeit, welche bei viel concentrirterem und besserem Materiale besteht, Reinculturen zu erzielen.

Ich hoffte im Thierexperimente glücklicher zu sein. Dabei ging ich folgendermaassen zu Werke:

Am 27. März 1893 wurde dem Meerschweinchen F, welches am Tage vorher eine Injection von 0,04 Tuberculin erhalten hatte, unter den grösstmöglichen antiseptischen Cautelen Blut aus dem Ohre entnommen und eine Pravaz'sche Spritze davon in die Peritonäalhöhle des Meerschweinchens K injicirt.

Acht Wochen darauf wurde dies Thier mit Chloroform getödtet. Bei der Section fanden sich keine besondere Veränderungen.

In den Lungen (Präp. 1009—1012) sieht man an einigen Stellen Erscheinungen der Desquamation: einzelne Gruppen von Alveolen, die mit Epithelien gefüllt erscheinen; doch nirgends bemerkt man einen grösseren Heerd, nirgends Verkäsung, noch Bacillen. Die übrigen Organe erscheinen ganz normal.

Am 16. April 1893 wurde neuerdings Blut dem Meerschweinchen F, welches am Tage vorher mit 0,08 Tuberculin injicirt worden war, entnommen und in die Peritonäalhöhle des Meerschweinchens L injicirt. Nach 8 Wochen wurde letzteres getödtet, aber wiederum ergab die histologische Untersuchung (Präp. 997—1002, 1006—1008), ausser unbedeutenden Wucherungserscheinungen an den Lungen, keine sichtbaren tuberculösen Veränderungen.

Das zur Controle mit dem Blute des nicht tuberculinisirten Meerschweinchens G injicirte Meerschweinchen M ergab ebenfalls, nachdem es nach 8 Wochen getödtet wurde, ein vollkommen negatives Ergebniss.

Ist man auf Grund dieser Experimente berechtigt, den Schluss zu ziehen, dass die im Blute kreisenden Bacillen todt sind?

Ich glaube nicht, denn erstens sind zwei derartige Versuche in einem solchen Falle ungenügend, und ist es überhaupt nicht erlaubt, daraus einen Schluss zu ziehen, und zweitens wissen wir durch die Experimente von Bollinger und Geghardt (Tagebl. d. 62. Versamml. deutscher Naturf. u. Aerzte, Heidelberg, September 1889), dass durch die Verdünnung die Infectiosität der Bacillen aufgehoben wird.

In der That zeigten diese Autoren, dass, bei intraperitonäaler Impfung eines Cubiccentimeters von im Verhältniss von 1:200000 verdünnter Reincultur, das Peritonäum in zwei Dritteln der Fälle vollkommen frei blieb.

Es mag sein, dass auch bei meinen Experimenten die starke Verdünnung es gewesen ist, welche die Ansteckung der Thiere verhindert hat; es mag auch sein, dass die Thiere zu kurze Zeit am Leben gelassen wurden, denn wir wissen, dass bei geschwächtem Impfmateriel die Incubationszeit oft eine ausserordentlich lange ist.

## II. Untersuchung der Gewebe.

Die Technik, deren ich mich zu diesen Untersuchungen bediente, war eine sehr einfache. Die Gewebstücke wurden in den seltensten Fällen in Celloidin eingebettet, am häufigsten wurden dieselben mit Paraffin in der gewohnten Weise imprägnirt, darauf mit dem Mikrotom möglichst feine Schnitte gemacht.

Ein Theil derselben wurde mit Pikrocarmin, Hämatoxylin, Dahlia, Nigrosin u. s. w. gefärbt, ein anderer Theil wurde auf Bacillen untersucht.

Die Methode, deren ich mich zu diesem Zwecke bediente, war gewöhnlich die von Ziehl-Nelson; ich habe nur die Schnitte, damit die Gewebe nicht sehr verändert würden, nicht in der Wärme, sondern 24 Stunden lang in einer kalten Fuchsinlösung belassen, und darauf, wie dies von Baumgarten empfohlen worden, die Entfärbung mit Salzsäure vorgenommen. Die weitere Behandlung geschah in der gewöhnlichen Weise.

Ich gehe nun dazu über, die Sectionsergebnisse und die Resultate der mikroskopischen Untersuchung anzugeben:

### Meerschweinchen A. (Tabelle III.)

(18 Injectionen von Tuberculin, Lebensdauer 4 Monate.)

Section am 12. October 1892. In der Achselhöhle zwei haselauss-grosse Drüsen, erweicht, enthalten eine käsige Schmiere. Zerstreut in den angrenzenden Geweben einzelne kleinere, doch viel härtere Drüsen. Beide Lungen sind stark infiltrirt: in dem blutreichen, an vielen Punkten von Hämorrhagien durchsetzten Parenchym sind sehr zahlreiche, grosse, unregelmässige, weiss-gelbliche Heerde von käsigem Aussehen eingelagert. Die Milz vergrössert, doppelt so gross als eine normale, zeigt auf dem Schnitte kleine, rundliche, heller gefärbte Heerdchen. In der Leber zerstreut einige kleine und grössere, scharf umschriebene Heerde von rein käsigem Aussehen. Mesenterialdrüsen infiltrirt, Darm normal.

#### Mikroskopische Untersuchung.

##### Lunge (Präp. 730—752).

Stark ausgedehnte Infiltration, fast ganze Lappen einnehmend. Wo die Affection in ihrem Beginne steht, bemerkt man eine Gruppe von Alveolen, häufig um einen Bronchus oder eine Arterie lagernd, infiltrirt, gefüllt mit Epithelioidzellen und polynucleären Leukocyten.

Die Arterien erscheinen verdickt, umgeben von einer ausgedehnten Zone von Rundzellen.

Die grossen Heerde sind gleichförmig käsig, theilweise aus amorpher, in den Präparaten nach Ziehl-Nelson rosig gefärbter Masse, theilweise aus kleineren und grösseren Gruppen von contrahirten, unregelmässigen, verunstalteten rudimentären Kernen bestehend. An vielen Stellen bemerkt man die alveoläre Struktur erhalten, was hervorgeht theilweise aus der gruppenförmigen Disposition, theilweise aus der besonderen Lagerung des vermehrten Bindegewebes und der Spindelzellen. Häufig sieht man am Rande der käsigen Inseln eine kräftiger ausgesprochene Demarcation, aus viel dichter infiltrirten Alveolen bestehend; in den Carminpräparaten manifestirt sich dieselbe durch Gruppen von stark roth gefärbten, dicht gelagerten Kernen,

Spärliche Zonen der Lunge sind ganz normal; auch wo keine käsige Infiltration besteht, ist schon die Desquamation der Lungenepithelien und die allgemeine Vermehrung des Bindegewebes ausgesprochen.

An vielen Stellen constatirt man Wucherungen der Bronchialepithelien. Die kleinen Bronchien zeigen vielfach mannichfache Faltenbildungen, es bilden sich tiefe Taschen. Wenn diese an einzelnen Stellen von infiltrirtem Gewebe umgeben sind und wenn sie der Schnitt quer getroffen hat, so können sie bei der dichten Aneinanderlagerung ihrer Epithelien Riesenzellen vortäuschen. Wirkliche Riesenzellen kommen in den Präparaten nicht vor.

Sehr ausgesprochen ist die Demarcation der käsigen Heerde, besonders hübsch bemerkt man dieselbe an den mit Carmin und Pikrinsäure gefärbten Präparaten. In letzteren sieht man eine gelbe, centrale Zone mit darin zerstreuten Gruppen von rosigen und rothen Punkten, während am Rande

Züge von dicht gelagerten feuerrothen Punkten bestehen. Jenseits dieser Demarcationszone beobachtet man gewöhnlich eine Zone, in welcher das Lungenparenchym katarrhalisch infiltrirt und das interstitielle Gewebe vermehrt ist. Nicht zu verkennen ist die gleichmässige Infiltration sowohl der käsigen Massen, als auch der katarrhalischen Infiltrate mit polynucleären Leukocyten, besonders schön ausgesprochen in den Alaun-Carminpräparaten.

In der Umgebung einzelner Bronchien bemerkt man auf einer oder der anderen Seite, zwischen Knorpel und Schleimbaut, dichte Anhäufungen von Rundzellen mit wenigen polynucleären Formen vermischt; ähnliche Heerde umgeben einzelne Gefässe.

Die Infiltrationsmasse der Alveolen besteht aus blassen, theilweise pigmentirten Lungenepithelien, aus unregelmässig geformten Epithelioidzellen und aus polynucleären Leukocyten. Sowohl in den Epithelioidzellen, als auch in den Gefässendothelien bemerkt man häufig karyokinetische Figuren.

Ueberreich an Bacillen sind die Heerde; sie sind einzeln oder gruppenweise gelagert, ununterbrochen oder fragmentirt, frei lagernd, häufig jedoch in den Epithelioidzellen und in den Leukocyten.

Besonders reichlich sind die Bacillen in jenen Alveolen und Alveolengruppen, wo die Infiltration am dichtesten ist, wo die polynucleären Leukocyten am reichlichsten vertreten sind.

Auch an den Stellen, wo die käsige Umwandlung beginnt und wo sie schon ganz ausgesprochen ist, bemerkt man grosse Mengen von Bacillen.

#### Milz (Präp. 753—773).

Die Follikel sind grösser, als die einer normalen Milz; letztere sind schärfer begrenzt, von dichterem Gefüge, erstere hingegen sind wie aufgelockert. Entweder im Centrum des Follikels, oder auf einer oder der anderen Seite bemerkt man Inseln von Epithelioidzellen.

Die Zellen, aus welchen normale Follikel bestehen, sind regelmässig, rund, auch sehr regelmässig gelagert, mit einem Worte sie bilden ein wirkliches adenoides Gewebe.

Die uns hier interessirenden Zellen hingegen sind mehr unregelmässig in Form und Lagerung. Ausser den ganz runden Formen bemerkt man sehr verschieden gestaltete Zellen; man sieht viel mehr Spindelzellen, die in allen Richtungen verlaufen. Auch das intercelluläre Reticulum ist in diesen Follikeln viel mehr ausgesprochen, als in den normalen; hauptsächlich an der Peripherie ist es sehr dicht geordnet.

Auch in den normalen Follikeln kann man Epithelioidinseln beobachten, doch ist es nicht schwer, zwischen den in normalen und den in diesen Follikeln vorkommenden Epithelioidinseln folgende Differenzen aufzufinden:

Die normalen unterscheiden sich von den übrigen Rundzellen durch den grösseren, nicht ganz runden, ovoiden oder unregelmässigen, bläschenförmigen Kern und durch den Protoplasmareichthum; ausserdem sind die Zellen nicht sehr gross, noch ist ihre Lagerung eine ganz regel-

mässige, pflasterepithelartige. Da ferner in den Carminpräparaten auch die Kerne der Epithelioidzellen die Farbe gut annehmen, so stechen letztere im Follikel nicht besonders hervor.

Die Epithelioidzellen in diesen Präparaten stechen hingegen in den Carminpräparaten schon bei schwacher Vergrösserung bedeutend hervor als gelblich-weiße Flecke, blasser gefärbt, fein punctirt. Diese Inseln, bei starker Vergrösserung betrachtet, bestehen aus grossen, sehr blassen, fein granulierten Zellen, die sehr regelmässig gelagert sind. Die Kerne derselben sind grossentheils schwach gefärbt. Ausser diesen Zellen kommen auch Spindelzellen vor.

In den Präparaten nach Ziehl-Nelson markiren sich die Epithelioidinseln, die blassblau gefärbt sind, gut vom übrigen Follikel, der dunkelblau gefärbt erscheint.

Auch ganz am Rande dieser Follikel sieht man viel mehr Spindelzellen als Ausdruck des vermehrten Bindegewebes.

In den Follikeln beobachtet man gar keine käsige Bildungen.

Die cavernösen Räume der Milz sind stark ausgedehnt, vollgepfropft mit Elementen.

Die uns hier interessirenden Follikel besitzen ausser den beschriebenen Elementen eine grosse Anzahl von polynucleären Leukocyten, während diese in normalen Follikeln in spärlicher Zahl vorkommen.

Karyokinetische Figuren werden häufig, besonders innerhalb der Epithelioidinseln, angetroffen; übrigens fehlen sie auch in den normalen Follikeln nicht gänzlich.

Seltener beobachtet man grössere Epithelioidzellen mit 2—4 Kernen; noch seltener, doch constatirbar, sind kleine Riesenzellen mit 6—8 Kernen. Bacillen kommen nicht in grosser Zahl vor; man findet einzelne in den Follikeln, und zwar ausschliesslich in den Epithelioidzelleninseln. In der Pulpa, in den cavernösen Räumen, fehlen sie gänzlich; nur in den spärlichen Epithelioidinseln, die auch in der Pulpa hier und da vorkommen, kann man einzelne Bacillen beobachten.

#### Leber (Präp. 774—785).

Ausser besonderen Heerden bemerkt man im Leberparenchym Zeichen der Proliferation.

Die Läppchen sind verkleinert in Folge der Vermehrung des interlobulären Gewebes. Letzteres besteht, ausser aus Bindegewebe, aus stark gewucherten Gallengangscapillaren, die an einzelnen Stellen Inseln von fast adenomatösem Charakter gebildet haben.

Längs den interlobulären Gefässen bemerkt man an manchen Stellen Auswanderung von polynucleären Leukocyten, welche die Peripherie der Läppchen infiltrirt haben.

An anderen Stellen bilden die zwischen den Bindegewebsfasern und den Inseln von Gallengangscapillaren angehäuften polynucleären Leukocyten runde Heerde, welche zwischen den Leberläppchen lagern.

Ausserdem bemerkt man hie und da, im Organe zerstreut, schon bei schwacher Vergrösserung rundliche Heerde, die viel blasser, als das umliegende Gewebe, erscheinen. Bei starker Vergrösserung erscheinen diese Heerde aus Lebergewebe gebildet, in welchem die Kerne sich fast gar nicht gefärbt haben. Diese Gewebiszonen sind von polynucleären Elementen infiltrirt und an der Peripherie von Spindelzellen und von Bindegewebsfasern, die concentrisch verlaufen, umgeben. Letztere Gebilde, welche stärker von polynucleären Leukocyten infiltrirt sind, bilden eine Art von Wall.

Unter den eigentlichen tuberculösen Heerden unterscheiden wir solche, bei welchen die Affection im Beginne ist, von denen, bei welchen sie vorgeschritten ist. Erstere bilden runde, gut delimitirte Heerde; man unterscheidet an denselben, von aussen nach innen zu, folgende Zonen:

Die Heerde sind umgeben von Lebergewebe, welches kernreicher, fast verdichtet erscheint. Die äusserste Schicht zeigt eine starke Vermehrung des interstitiellen Gewebes; man sieht parallel verlaufende Stränge von Bindegewebe, Wucherungen von Gallengängen, atrophische Reste von Leberzellen, Fett- und Pigmentschollen. Darauf kommt der eigentliche Heerd, aus einer Anhäufung von Leberzellen und besonders von Derivaten derselben bestehend; man findet also mannichfach gestaltete und verschieden gelagerte Epithelioidzellen, unter welchen Spindelzellen nicht fehlen. Diffus zerstreut kommen polynucleäre Leukocyten und reichliche, anscheinend neugebildete Capillaren vor, die im ganzen Heerde weite Maschen bilden.

Die älteren Heerde bestehen aus denselben Schichten und denselben Elementen, nur dass die Affection weiter vorgeschritten ist.

Dichter ist das periphere Lager von Rundzellen. Im Heerde selbst ist die Zellwucherung eine viel lebhaftere: dichte Haufen von Epithelioidzellen sind mit polynucleären Elementen untermengt; einzelne Capillaren sind noch sichtbar.

Nachdem der Wucherungsprozess seinen höchsten Grad erreicht hat, beginnen vom Centrum des Heerdes die regressiven Veränderungen.

Die Kerne falten sich ein, färben sich schlecht, die Zellen erscheinen blasser, backen zusammen; die ganze Masse wird käsig. Es resultirt schliesslich eine dichte käsig Schmiere, die durch die fibröse Kapsel sehr scharf umgrenzt wird.

Diese Schmiere fällt häufig während der Manipulation der Schnitte heraus, so dass man in letzteren wie mit dem Locheisen durchbohrte runde Oeffnungen beobachten kann.

Weder in den Heerden selbst, noch in den angrenzenden Regionen beobachtet man wahre Riesenzellen; falsche hingegen, vorgetäuscht durch die Wucherung der Gallengänge, kommen in grosser Zahl vor.

In diesen Heerden kommen grosse Mengen von Bacillen vor; sie lagern zwischen und in den Epithelioidzellen selbst und sind auch reichlich in der käsigen Masse vorhanden. Vergebens dagegen sucht man nach Bacillen jenseits der fibrösen Zone.

## Lymphdrüsen (Präp. 789—807).

## A. Drüsen mit beginnender Affection.

Die Drüse ist vergrössert, in vielen Punkten sind die Lymphsinus erweitert, vollgepfropft mit zarten, sehr blassen Elementen.

Bald in den centralen Partien der Drüse, bald in den peripherischen Regionen, häufig an mehreren Stellen sieht man ausgedehnte Inseln von Epithelioidzellen. Diese sind theilweise noch gut erhalten, mit noch gut färbbarem Kerne, theilweise beginnt bei ihnen der nekrotische Prozess, sie sind blass, mit kaum erkennbarem Kerne.

An vielen Stellen sind diese Inseln umgeben und durchzogen von Bindegewebsfasern; das interstitielle Gewebe überhaupt ist vermehrt, hauptsächlich an der Peripherie der Drüse kann man an verschiedenen Stellen dichte Bindegewebszüge beobachten, welche sich gegen das Innere der Drüse drängen.

An einzelnen Stellen ist die Drüse pigmentirt. Wo Epithelioidzellen sich befinden, bemerkt man eine Durchsetzung mit polynucleären Leukocyten. Einzelne Riesenzellen kommen hie und da vor. In ziemlicher Anzahl lassen sich Bacillen constatiren, man sieht dieselben ausschliesslich in den Epithelioidinseln, gar nicht im eigentlichen adenoiden Gewebe.

In fast allen Schnitten aus dieser Drüse findet man Bacillen in den weiten venösen Räumen, die in der Kapsel gelagert sind; auch in den Blutmassen, welche durch Einreissen dieser Räume die Kapsel stellenweise bedecken, sieht man Bacillen, und letztere kann man auch in den Venen des angrenzenden Bindegewebes beobachten. An allen diesen Stellen kommen die Bacillen sowohl frei, als auch in Leukocyten eingeschlossen vor.

## B. Drüsen mit fibröser Entartung.

Die Schnitte zeigen, dass nur wenige Inseln intact geblieben sind, welche aus gewöhnlichem adenoidem, reticulirtem Gewebe mit etwas erweiterten Sinus bestehen. Es ist hauptsächlich in den peripherischen Partien der Drüse, wo man noch einzelne, fast normale Follikel beobachten kann; ganz normal sind auch diese nicht, denn man beobachtet auch hier eine gewisse Unordnung der Elemente, aus welchen sie bestehen, ausserdem das Auftreten von fremdartigen Elementen.

Man sieht nemlich nicht nur lymphoide Zellen, sondern unter diesen auch Zellen von epithelioidem Charakter, grösser und vielgestaltig. Die übrigen Theile der Drüse, die das meiste ausmachen, befinden sich in starker fibröser Entartung. Man unterscheidet noch, hauptsächlich bei schwacher Vergrösserung, eine läppchenartige Anordnung; die einzelnen Läppchen sind aus unregelmässigen, epithelioidartigen Zellen gebildet, unter welchen Spindelzellen vorwiegen, und aus Bindegewebsfasern und Bündeln, die in verschiedenstem Sinne verlaufen; hauptsächlich an der Peripherie sieht man stellenweise dichte, concentrisch gelagerte Bindegewebsbündel, die sich gegen das Innere der Drüse erstrecken. Einzelne von diesen Anhäufungen von Bindegewebe lassen durch Form und Lagerung erkennen, dass sie aus einem



Follikel ihren Ursprung genommen haben; diese Heerde sind ganz rund, ihre Peripherie ist aus einem Kranze von dicht gelagertem, theilweise zusammengebackenem Bindegewebe gebildet, zwischen dessen Fasern unregelmässige, bläschenförmige Kerne gelagert sind.

Im Centrum der Heerde sieht man amorphe Substanzen, einzelne Epithelioidzellen, einzelne Bindegewebsfasern, und an gewissen Stellen Anhäufungen von 20—30 Kernen, die sicher Riesenzellen vorstellen; ausserdem da und dort zerstreut polynucleäre Leukocyten, welche im Allgemeinen reichlich vertreten sind, auch zwischen den Bindegewebsbündeln.

Nicht zu verkennen ist eine ausgesprochene Tendenz zur Bildung von Riesenzellen; man beobachtet alle Uebergänge von Zellen mit 4—8 bis zu Anhäufungen von 20—30 Kernen. Diese sind im Allgemeinen von wenig Protoplasma umgeben, doch kann man auch ganz charakteristische Riesenzellen mit fein granulirtem, gelblichem Protoplasma beobachten.

An keiner Stelle der Drüse sieht man einen eigentlichen käsigen Heerd.

Bacillen sind nicht sehr reichlich vorhanden: sie lagern nur in den Epithelioidzelleninseln und zwischen den Bindegewebsbündeln, einzelne auch in den Riesenzellen.

#### C. Drüsen mit käsiger Entartung.

Es kommen sehr kleine Drüsen vor, die trotzdem schon käsig entartet sind. Ein Schnitt durch diese lässt drei Schichten erkennen. Die peripherische ist von weitmaschigem Bindegewebe gebildet, zwischen dessen Fasern grosse Bindegewebszellen liegen. Diese, von verschiedener Gestalt, liegen einzeln oder gruppenweise, einige sind pigmentirt. In den tieferen Lagern des Bindegewebes bemerkt man einzelne polynucleäre Leukocyten.

Die zweite Schicht nach innen zu ist aus einer dichten Anhäufung von Epithelioidzellen und polynucleären Leukocyten gebildet.

In der dritten, centralen Schicht ist schon die käsige Veränderung ausgesprochen, ersichtlich durch die mangelnde Färbbarkeit der Kerne und auch des Protoplasmas, so dass diese Region in den Präparaten nach Ziehl-Nelson rosig gefärbt bleibt. An vielen Stellen bemerkt man zwischen der äusseren fibrösen und der mittleren epithelioiden Schicht eine Art von Wallbildung, durch die dichte Anhäufung von Epithelioidzellen und Leukocyten entstanden. Nirgends beobachtet man Riesenzellen, noch Ueberreste von reinem adenoidem Gewebe.

In der äusseren fibrösen Schicht kommen keine Bacillen vor, in den beiden inneren dagegen finden sie sich in ausserordentlich grosser Zahl. In der käsigen Region sind die Bacillen sehr dicht angehäuft; fast jeder Zellrest enthält einige; auch in der Epithelioidzellenregion und in der Art von Wall sind sie reichlich vertreten, um so sonderbarer erscheint es, dass jenseits des Walles gar kein Bacillus vorkommt; in der That ist der Uebergang zwischen bacillenreicher und bacillenloser Region ein ganz plötzlicher.

In den grossen käsigen Drüsen kann die mittlere epithelioidale, noch nicht verkäste Region sehr verringert oder sogar an einzelnen Stellen ganz

verschwunden sein; in diesen Fällen giebt es nur zwei Schichten: eine fibröse äussere und einen käsigen Kern. Bei den Manipulationen des Schnittes kann letzterer ausfallen; man sieht dann schon makroskopisch die Drüse einen Ring mit einem stärker gefärbten inneren Rande bilden; ersterer ist die Bindegewebsschicht, der innere Rand wird durch die Ueberreste der Epithelioidschicht gebildet. In dem fibrösen Ringe kommen keine Bacillen vor, der käsig Kern dagegen enthält deren sehr viele.

### Meerschweinchen B. (Tabelle IV.)

(Zwei Injectionen, Thier mit Chloroform getödtet.)

Section am 17. September 1892: Man findet zwei prätracheale, infiltrirte Drüsen. Die Lungen sind von gelblichen, käsig aussehenden Heerden durchsetzt. Die Milz erscheint etwas vergrössert, mit deutlich ausgesprochenen Follikeln. Die Leber zeigt hämorrhagische Flecke und eine etwas granulirte Oberfläche. Makroskopisch erscheinen die anderen Organe normal.

#### Mikroskopische Untersuchung.

Lunge. (Präp. 859—868.)

Die Infiltration ist ziemlich ausgedehnt; man bemerkt rundliche, unregelmässige Heerde mit einer gewissen Regelmässigkeit im Lungenparenchym gelagert; dieselben stechen in den gefärbten Präparaten bedeutend hervor, indem sie durch fast normales, höchstens hie und da von Blutkörperchen infarcirtes Parenchym von einander getrennt sind. Diese Heerde sind aus Gruppen von infiltrirten Alveolen gebildet. Ausser diesen kleineren giebt es auch grössere, durch Confluenz gebildete Heerde, in denen die käsige Entartung ausgesprochen ist. Die grösseren Gefässe und Bronchien sind von vermehrtem Bindegewebe und ausgewanderten Rundzellen umgeben.

In den Infiltraten ist die alveoläre Struktur erhalten; sie ist um so deutlicher, als in den Alveolarwänden reichlicheres Auftreten von Spindeln bemerkt wird. Man sieht so ein Maschenwerk, welches rundliche Inseln, die Ausfüllungsmasse der Alveolen, umgiebt.

Diese Inseln bestehen aus Lungenepithelien, die theilweise pigmentirt sind, aus Epithelioidzellen und aus polynucleären Leukocyten. Die Vertheilung der letzteren ist eine unregelmässige: einzelne Alveolen enthalten deren wenige, andere dagegen sind mit ihnen dicht besetzt.

Im Allgemeinen bemerkt man in diesen Heerden Vermehrung des Bindegewebes, sowohl in den Alveolarwänden, als in der Umgebung der Gefässe, welche in dem Heerde eingeschlossen sind; auch die Intima einzelner Arterien erscheint verdickt. Die Verdichtung ist oft nur eine partielle und bildet eine Art von Buckel, welcher, falls die Arterie am Rande des Heerdes sich befindet, auf der dem Infiltrate entsprechenden Seite liegt.

Nicht alle Heerde jedoch zeigen diese Vermehrung des Bindegewebes. An gewissen Stellen bemerkt man Anhäufungen von Rundzellen in der Alveolarwand, welche grössere, unregelmässige Lager bilden.

Wo die infiltrirte Zone durch Confluenz einiger dieser Heerde grösser ist, unterscheidet man im Centrum derselben eine käsige Partie, welche in den Präparaten nach Ziehl-Nelson rosagefärbt blieb. In den käsigen Massen sieht man Reste von Zellen und zusammengefaltete Kerne, welche hauptsächlich polynucleären Leukocyten, die diffus zerstreut sind, angehören. Zwischen dem käsigen Centrum und der infiltrirten, noch nicht verkästen Region sieht man Gruppen von dicht infiltrirten Alveolen, in welchen das vorwiegende Element der polynucleäre Leukocyt ist. Diese dunkelblau gefärbten, punktirten Gruppen bilden fast einen Wall zwischen den zwei Zonen. Auch in der noch nicht verkästen Region selbst sieht man Gruppen von dunkelblau gefärbten Infiltraten, die ebenfalls mit polynucleären Elementen dicht besetzten Alveolen entsprechen.

Zwischen einzelnen Hauptgefässen und Bronchien sieht man da und dort Knoten, welche aus einer regelmässigen Gruppierung von Epithelioidzellen gebildet sind, in welchen Heerde dichter Anhäufungen von Rundzellen, weniger von polynucleären Leukocyten, beobachtet werden.

In einzelnen derselben, hauptsächlich wo die Infiltration mit polynucleären Elementen am dichtesten ist, bemerkt man eine beginnende Verkäsung; man sieht hier dicht gelagerte, dunkelblaue Punkte auf rosagefärbtem Grunde. Riesenzellen kommen in den Präparaten nirgends vor.

In den käsigen Massen kommen Bacillen in überaus reicher Anzahl vor; sie sind an einzelnen Stellen so dicht gelagert und bilden derart grosse Gruppen, dass man sie auch mit sehr kleinen Vergrösserungen unterscheiden kann.

In grosser Zahl trifft man sie in den kleinen käsigen Inseln der noch nicht verkästen Region an, auch in den Alveolen und Alveolengruppen dieser Region, welche durch die dichte Infiltration mit polynucleären Zellen hervortreten.

Dagegen sind sie nur spärlich vorhanden, wo die Infiltration einfach aus Epithelioidzellen, mit wenig polynucleären Leukocyten, besteht.

Auch in den früher erwähnten zerstreuten kleinen Heerden, in welchen noch keine Verkäsung constatirbar ist und die Durchsetzung mit polynucleären Elementen eine unregelmässige ist, sieht man nur wenige Bacillen.

Die grosse Mehrheit der Bacillen ist fragmentirt, sowohl die einzeln gelagerten, als diejenigen, welche Gruppen bilden. In den gleichförmigen, käsigen Centren, die schwach rosa gefärbt sind, sieht man deutlich in der Nähe der Gruppen von rothen, gekörnten Bacillen einzelne von gleicher Struktur, aber von blassblauer Farbe. Es kommen sogar Gruppen vor, die einzig und allein aus letzteren bestehen.

Wenn man diese fragmentirten Bacillen mit sehr starker Vergrösserung (Zeiss, Homog. Immers. Compensation soc. 8) betrachtet, so sieht man, dass dieselben nicht aus runden Stücken zusammengesetzt sind, sondern aus Scheiben, die quer dicht neben einander gelagert und oft leise gekrümmt sind. Es giebt uns diese Beobachtung eine Aufklärung für gewisse Befunde im Blute, von welchen früher die Rede gewesen.

Erstens verstehen wir, was die blauen Bacillen neben den rothen im Blute zu bedeuten haben; zweitens verstehen wir nun die Bedeutung jener winzig kleinen Formen von Bacillen, die man so häufig im Blute findet. Es wurde gesagt, dass man von ihnen oft zwei parallel gelagerte antrifft; man hielt sie damals für zwei Individuen. Dies ist nun nicht richtig; es sind nicht zwei Individuen, sondern man hat es mit dem abgebrochenen Stücke eines Bacillus zu thun, der aus zwei der erwähnten quer gelagerten Scheiben besteht.

Auch eine andere Figur, die man im Blute findet, wird nun verständlich: ich sah oft einen winzig kleinen Bacillus, schwach gekrümmt, mit einem auf der concaven Seite hart daneben gelagerten zweiten Individuum, welches die Form einer Kugelkalotte hatte. Das sind ebenfalls nicht zwei Bacillen, sondern das vorletzte und das letzte polare Segment eines Bacillus.

#### Milz. (Präp. 870—873.)

Die Follikel sind vergrössert, theilweise zusammenfliessend. Sie bestehen aus regelmässig gebautem, adenoïdem Gewebe und aus Epithelioidinseln. Letztere Zellen sind von unregelmässiger Gestalt, ausserordentlich blass, mit bläschenförmigem, wenig färbbarem Kerne; sie sind regelmässig plattenepithelartig gelagert. Unter ihnen sieht man einzelne Spindelzellen und einige Capillaren. Diese Inseln liegen entweder einzeln im Centrum, oder einzeln an der Peripherie, oder es sind mehrere kleinere zerstreut im Follikel gelagert. Auch in der Milzpulpa, in welcher deutlich das cavernöse System hervortritt, sieht man da und dort einzelne Inseln von Epithelioidzellen. An einzelnen Stellen findet man Epithelioidzellen mit mehreren Kernen (4—8), doch keine eigentliche Langhans'sche Riesenzelle.

In den Follikeln, sowohl zwischen den Lymphocyten, als auch in den Epithelioidinseln, kommen nur wenige polynucleäre Leukocyten vor. Nirgends beobachtet man ein käsiges Centrum.

Bacillen in überaus geringer Zahl kommen in einzelnen Epithelioidinseln vor.

#### Leber. (Präp. 874—879.)

Das Aussehen der Schnitte ist ein sehr buntes, in Folge zweier Momente: es besteht erstens eine biliäre Cirrhose; man sieht Bündel von jungem Bindegewebe, gemengt mit ausgedehnten Wucherungen von Gallengangscapillaren, welche scharf die einzelnen Läppchen verkleinern und trennen; zweitens haben die Läppchen selbst ein ganz verschiedenes Aussehen, indem einzelne normale Leberzellen besitzen, während andere aus stark degenerirten, vacuolisirten, nekrotischen Zellen bestehen, in denen Protoplasma und Kern nicht mehr färbbar sind. Zwischen den Bindegewebsbündeln und den gewucherten Gallengangscapillaren sieht man Rundzellen angehäuft, welche Stränge und Netze bilden. Auch im Centrum einzelner Läppchen findet man Gruppen von Leberzellen in Wucherung begriffen, mit Rundzellen gemengt; an einzelnen Stellen auch einzelne kleine Riesenzellen, von Rundzellen umgeben.

Die Bindegewebsmassen mit den Gallengangscapillaren schliessen an einzelnen Stellen Inseln von Leberzellen ein, welche, da sie in starker Wucherung begriffen sind, mehr den Charakter von indifferenten Epithelioidzellen angenommen haben; an anderen Orten sind die Bindegewebsmassen dicht und geschlossen. Nur wenige Läppchen besitzen ganz normale Zellen; einzelne bestehen aus stark glänzenden Zellen, in denen der Kern nicht mehr sichtbar ist, andere aus vollkommen vacuolisirten Zellen, noch andere aus sehr blassen, verunstalteten, ungefärbten, theilweise zerstörten Zellen, wodurch eine amorphe, netzartige Masse resultirt.

Gut lassen sich unterscheiden in den Präparaten nach Ziehl-Nelson die normalen Läppchen, die blau gefärbt sind, von den degenerirten, welche rosig-gelb geblieben sind.

Auch zwischen den fibrösen Massen, in den Spalten zwischen den Gallengangscapillaren, zwischen den Rund- und Epithelioidzellen, sieht man eine genügend grosse Menge von polynucleäre Leukocyten. Zwischen einzelnen Gruppen von degenerirten Leberläppchen bemerkt man dichte Anhäufungen von zusammengefalteten, theilweise im Untergange begriffenen polynucleären Elementen. An den verschiedensten Stellen, häufig an der Oberfläche des Organs, trifft man parenchymatöse Hämorrhagien an. Im Grossen und Ganzen ist die constatirbare Menge der Bacillen eine sehr geringe; einzelne beobachtet man in den Epithelioidzellen, hauptsächlich in den kleinen Heerden, welche aus gewucherten Leberzellen, Epithelioidzellen und polynucleären Leukocyten bestehen.

#### Lymphdrüsen. (Präp. 881—883.)

Die Schnitte haben ein buntes Aussehen, welches durch drei Elemente bedingt ist: fibröse Bündel, nekrotisches Gewebe und Theile von normaler Drüse. Das Bindegewebe ist vorherrschend: es bildet an einzelnen Stellen dichte, gleichförmige Lager, an anderen Bündel, welche noch färbbares, adenoides Gewebe einschliessen, an noch anderen sind die von den fibrösen Strängen eingeschlossenen Zellen nicht mehr färbbar, sondern abgestorben, blass, unregelmässig, zusammengefaltete oder gar in Detritus.

Von eigentlichem, intactem, lymphatischem Gewebe bemerkt man nur Ueberreste; der grösste Theil des noch färbbaren Gewebes besteht aus Inseln von Epithelioidzellen. Auch letztere sind an vielen Stellen sehr blass, mit kaum färbbaren Kernen; an anderen Stellen sieht man Epithelioidzellen mit vielen Kernen und auch einzelne kleine Riesenzellen. Zwischen den Epithelioidzellen beobachtet man viele Spindelzellen und Bindegewebsfasern, ausserdem sehr viele polynucleäre Leukocyten. Diese sind überall zerstreut, auch zwischen den Bindegewebsbündeln, besonders dicht gelagert in den Grenzgebieten zwischen fibrösen Lagern und Epithelioidzellenflächen.

Die Kapsel der Drüse ist verdickt.

Einzelne Bacillen kommen in den Riesenzellen vor, andere zwischen den Epithelioidzellen, hauptsächlich wo sich dieselben zur Verkäsung anschicken; einige Bacillen sieht man zwischen den fibrösen Bündeln, haupt-

sächlich an den Punkten, wo sie mit polynucleären Leukocyten infiltrirt sind. Hie und da kommen auch Gruppen von Bacillen vor; letztere sind in ihrer grossen Mehrzahl deutlich fragmentirt. Nur wo ächtes adenoides Gewebe erhalten ist, findet man keine Bacillen.

### Meerschweinchen C.

(Nicht tuberculinisirtes Thier. — Krankheitsdauer 40 Tage.)

Section am 3. März 1892. In den Lungen bemerkt man einige miliare Knoten, von denen einzelne von hämorrhagischem Hofe umgeben sind. Die Milz vergrössert, gänzlich durchsetzt von miliaren und grösseren weisslich-gelben Knoten. Einzelne miliare Knoten in der Leber. Andere Organe anscheinend normal. Auf der Rückenhaut ein pfenniggrosses Geschwür, welches Cutis und Unterhautbindegewebe einnimmt, von graulich-gelbem Aussehen.

#### Mikroskopische Untersuchung.

Lunge. (Präp. 808—840.)

Die Affection ist nicht sehr ausgedehnt; es kommen weite Zonen in den Lungen vor, in welchen keine tuberculöse Veränderung ersichtlich ist; in diesen Zonen bemerkt man nur eine bedeutende Dilatation der Capillaren der Alveolarwände, die Alveolarlumina erscheinen daher verengt. An vielen Stellen beobachtet man Blutaustritt, welches viele Alveolen und interalveoläre Räume ausfüllt.

Ausserdem ist ein gewisser Grad von Desquamation der Lungenepithelien constatirbar; letztere liegen da und dort frei in den Alveolen, viele derselben sind pigmentirt.

Die seltenen tuberculösen Heerde bestehen aus einer Gruppe einer gewissen, nicht allzu grossen Anzahl von infiltrirten Alveolen. Die Infiltrationsmasse besteht vorwiegend aus desquamirten Epithelien, unter welchen die pigmentirten, welche oft dicht angehäuft sind, vorherrschen.

Diese Heerde sind oft von einer Zone von mit Blut infarcirtem Lungengewebe umgeben. Unter dem visceralen Blatte der Pleura sieht man grosse Flächen mit Rundzellen, welche zwischen den mit Blut gefüllten Alveolen liegen, infiltrirt. An wenigen Stellen trifft man miliare Knoten, die aus der Lungenoberfläche hervorragen; sie sind ebenfalls durch Confluenz infiltrirter Alveolen und des infiltrirten, interstitiellen Gewebes entstanden. Einzelne Knoten haben sich um gewisse Arterien gebildet, in der Weise, dass in einem Theile der Adventitia eine Ansammlung von Epithelioidzellen, untermengt mit mono- und polynucleären Leukocyten, entstanden ist. Auch in der Bronchialschleimhaut liegen Knoten, welche in das Bronchiallumen hervorspringen; sie sind ebenfalls aus Anhäufungen von Epithelioidzellen mit wenigen polynucleären Leukocyten gebildet. Diese Heerde sind wohl zu unterscheiden von den Ansammlungen von Rundzellen, die man so häufig die Gefässe umgeben sieht und die aus denselben ausgewandert sind.

Einzelne Epithelioidzellenhaufen sind auch im Bindegewebe zwischen Arterie und Bronchus gelagert.

Vergleicht man die tuberculösen Infiltrate dieser Lunge mit denen eines tuberculinisirten Thieres, so fällt die weniger grosse Anzahl von polynucleären Leukocyten in ersteren auf.

Man sieht in der That nichts von jener gleichmässigen, sehr ausgeprägten Infiltration mit polynucleären Formen; die Alveolen enthalten ausser Epithelioidzellen, pigmentirten und nicht pigmentirten Epithelien, sowie mononucleären Elementen nur sehr wenige polynucleäre Leukocyten.

In allen diesen tuberculösen Infiltraten, sowohl in den miliaren Knoten des Parenchyms, als auch in denjenigen, die um Gefässe und Bronchien und unter der Pleura liegen, sieht man an keiner Stelle das Auftreten von käsigen Massen; auch in den centralen Regionen haben die Epithelioidzellen die Farbe gut aufgenommen. Nirgends bemerkt man eigentliche Riesenzellen. In den beschriebenen Heerden kommen Bacillen in überaus geringer Menge vor.

#### Milz. (Präp. 841—849.)

Die Follikel sind sehr vergrössert, nicht rund, aber scharf umschrieben, sie bilden durch Confluenz ausgebreitete unregelmässige Figuren. Schon mit schwacher Vergrösserung unterscheidet man in den Follikeln drei Zonen: eine centrale, diffuse, anscheinend käsige, eine mittlere, die auch die ausgedehnteste ist, heller gefärbte, mit Punkten und Strichelchen durchsetzte, und eine äussere, viel intensiver gefärbte Randzone. Mit starker Vergrösserung bemerkt man, dass die centrale Zone aus amorpher, feinkörniger Masse besteht, welche einzelne Reste von Zellen und Kernen enthält.

Die mittlere Zone besteht aus Epithelioidzellen, unregelmässig in Gestalt und Gruppierung, und aus einer genügend grossen Zahl von Spindelzellen und Bindegewebsfasern. Letztere bilden Bündel, welche sich in den verschiedensten Richtungen verflechten und Räume einschliessen, die mit vielkernigen Epithelioidzellen und charakteristischen Riesenzellen gefüllt sind. In einzelnen Follikeln bemerkt man eine Andeutung von Demarcation zwischen rein käsiger und epithelioider Region, indem Spindelzellen und Bindegewebsfasern sich zwischen den zwei Regionen concentrisch gelagert haben.

Die Randpartie des Follikels, die stärker gefärbt erscheint, besteht aus einer dichten Anhäufung von Lymphzellen, fast ohne polynucleäre Leukocyten.

Die Riesenzellen sind vorherrschend und erreichen an gewissen Stellen eine ausserordentliche Grösse. Oft finden sie sich nur in der Zone, welche die käsige Masse umgiebt, oft besteht dieselbe sogar fast ausschliesslich aus Riesenzellen. An einzelnen Stellen sieht man angrenzend an den gut ausgebildeten, scharf markirten, dreischichtigen Knoten einen secundären Heerd, welcher aus einer gewissen Zahl von Riesenzellen, um-

geben von einzelnen Epithelioidzellen, besteht. Dieses Gebilde imponirt schon als etwas Besonderes, da es abgerundet und von dem angrenzenden Gewebe durch einen beginnenden Wall von Spindelzellen und Lymphocyten getrennt erscheint. Hie und da sieht man in unmittelbarer Nähe des letztbeschriebenen Heerdes einfach eine Gruppe von 3—4 Riesenzellen, so dass man sich von dem Gedanken nicht befreien kann, dass zwischen letzterem Befunde und dem voll entwickelten Heerde eine Progression bestehe. Riesenzellen, kleine und grosse, häufig reich an goldgelben Pigmenten, einzeln oder gruppirt, sieht man auch in der Pulpa zerstreut. Ebenso bemerkt man in derselben einzelne dichte Anhäufungen von Lymphocyten, und wenn man genau zusieht, kann man oft im Centrum derselben eine oder mehrere Riesenzellen entdecken.

Theilweise durch die Confluenz der Infiltrate, theilweise durch die grosse Reichhaltigkeit aller Art von Elementen in der Pulpa ist die gewöhnliche Struktur der Milz sehr verändert; hauptsächlich gelingt es nur schwer, die cavernösen Räume zu unterscheiden, welche in anderen Fällen so scharf hervortreten. Man bemerkt zwar in den Infiltraten einzelne Züge von polynucleären Leukocyten, die hauptsächlich in die käsigen Massen eingewandert sind; man sieht, dass einzelne derselben sogar in die Epithelioidzellen und auch in die Riesenzellen eingewandert sind, doch eine so reichliche und diffuse Infiltration, wie bei tuberculinisirten Thieren, kommt hier nicht vor.

Bacillen in ziemlich reichlicher Zahl beobachtet man sowohl in den käsigen Massen, als auch in den Epithelioid- und Riesenzellen. Ihre Anzahl ist jedenfalls viel grösser, als die, welche man in Milzen tuberculinisirter Thiere antrifft.

#### Leber. (Präp. 854—858.)

An vielen Stellen bemerkt man in der Umgebung der interlobulären Gefässe und Gallengänge Anhäufungen von Epithelioidzellen und von Rundzellen, unter welchen ächte Riesenzellen vorkommen. An anderen Stellen sieht man einzelne Leberläppchen, die stärker gefärbt erscheinen, indem sie reicher an Kernen, mit Rundzellen infiltrirt und von gewucherten Gallengangscapillaren durchsetzt sind.

In der ganzen Leber zerstreut bemerkt man Inseln von nekrotischem Gewebe: eine mehr oder minder grosse Gruppe von Leberzellen verliert das Tinctiousvermögen, sie erscheint daher in den Präparaten nach Ziehl-Nelson rosa gefärbt. In diesen nekrotischen Heerden sieht man einzelne verkümmerte Kerne; ihre Umgebung besteht häufig aus gut gefärbtem, kernreichem Leberparenchym, welches mit Rundzellen und einigen polynucleären Leukocyten in sehr mässiger Weise infiltrirt ist. Sowohl im Centrum, als auch am Rande dieser nekrotischen Inseln sieht man häufig Riesenzellen. An gewissen Stellen sieht man ganz kleine Inseln von nicht mehr färbbarem Gewebe, einzelne, die nur aus 30—50 Zellen bestehen. Nur in einer Minderzahl dieser Heerde bemerkt man eine Andeutung



einer Vermehrung des Bindegewebes; in einzelnen derselben sind polynucleäre Leukocyten eingewandert, welche reihenweise angeordnet sind.

In den Heerden, welche um die Gefässe gelagert sind, und welche aus einzelnen noch erkennbaren Leberzellen, aus Epithelioidzellen, aus Rundzellen, und aus nur höchst spärlichen polynucleären Leukocyten bestehen, beobachtet man nur einzelne Bacillen.

Spärlich sind die Bacillen auch in den Riesenzellen, ausserordentlich spärlich in den nekrotischen Inseln; hier finden sie sich eigentlich nur in denjenigen, in welchen ausser den nekrotischen Zellen noch Wucherungserscheinungen wahrnehmbar sind.

### Meerschweinchen E. (Tabelle V.)

(16 Injectionen. — Lebensdauer 97 Tage.)

Section am 4. Februar 1893. Auf der Rückenhaut ein kleines, fast geschlossenes Geschwür mit reinem Grunde. Lungen sehr dicht infiltrirt, mit kleinen und grossen, gelblich-weissen, käsig aussehenden Heerden. Gelatinöses Exsudat im Pericardium, die Herzoberfläche mit Fibrinnetzen und einzelnen grauen Knoten bedeckt. Die Leber erscheint vergrössert: in ihrem Parenchym sind einzelne, bis haselnussgrosse, scharf umschriebene, käsige, theilweise erweichte Heerde eingesetzt, von welchen einige über die Leberoberfläche hervorragten. Milz vergrössert, Follikel deutlich. Nieren normal. In den vergrösserten Eierstöcken sind einzelne käsige Heerde sichtbar. Darm normal.

### Mikroskopische Beschreibung.

Lunge. (Präp. 884—894.)

Sehr ausgedehnte Gebiete sind infiltrirt; zwischen den unregelmässig gestalteten Infiltraten liegen nur spärliche Inseln von normalem Parenchym, und auch diese sind grossentheils von Blutkörperchen durchsetzt. Schon bei schwacher Vergrösserung bemerkt man, dass die Infiltrate aus einer Anzahl von Alveolen bestehen, welche mit Zellen dicht gefüllt sind; zwischen diesen, regelmässig zerstreut, sieht man runde und ovale Figuren, Inseln, welche die Farbe viel lebhafter aufgenommen haben und welche nichts Anderes sind, als Alveolen, die viel dichter infiltrirt sind, als die angrenzenden.

In den Carminpräparaten sieht man diese unregelmässigen Inseln auf dem rothen Grunde mit dunkelrother Farbe hervorstechen; in den Präparaten nach Ziehl-Nelson sind sie dunkelblau auf lichtblauem Grunde.

Ausser den grossen Infiltraten, welche ganze Lappen einnehmen können, sieht man an verschiedenen Stellen Gruppen von 30—50 infiltrirten Alveolen; in diesen Heerden bemerkt man häufig auf einer oder der anderen Seite eine grosse, dilatirte, mit Blut vollgepfropfte Vene. Auch unter diesen kleineren Alveolencomplexen bemerkt man dieselben Unterschiede zwischen weniger und mehr infiltrirten Alveolen. Alle grösseren Gefässe sind von einem dunkler gefärbten Rande umgeben, welcher aus ausgewanderten Zellen, hauptsächlich

Rundzellen, besteht. Auch am Lungenhilus, in jenem Bindegewebe, welches die Gefässe von den grösseren Bronchien trennt, sieht man sehr lebhaft Wucherungserscheinungen (Epithelioidzellen, Bindegewebszellen, Spindelzellen) und Emigrationsphänomene (grosse Zahl von Rundzellen, einzelne polynucleäre Leukocyten).

Die Massen, welche die Alveolen ausfüllen, bestehen aus desquamirten Epithelien, theilweise pigmentirt, aus indifferenten Epithelioidzellen und aus polynucleären Leukocyten.

In den dunkler gefärbten Inseln, von denen früher die Rede war, sieht man recht dichte Anhäufungen von polynucleären Leukocyten, theilweise intact, theilweise mit geschrumpften Kernen, Kernfragmente von den Epithelioidzellen, dies Alles von amorpher, kaum färbbarer, in den Ziehl-Nelson-Präparaten rosafarbiger Masse umgeben.

Nirgends bemerkt man eine Riesenzelle. Die Anzahl der Bacillen ist geradezu eine enorme. Wenn man schon in den nicht verkästen Infiltraten grosse Mengen davon zwischen den Zellen und hauptsächlich dicht gelagert in den Zellen selbst erblickt, so ist die Anzahl der Bacillen in den wegen der dichteren Anhäufung von polynucleären Leukocyten stärker gefärbten Alveolen, an den Stellen, wo die Verkäsung beginnt und wo sie schon vollendet ist, eine so grosse, dass man schon bei schwacher Vergrösserung rothe Flecke erblickt.

#### Milz. (Präp. 895—899.)

Die Milz ist vergrössert, hauptsächlich in Folge der bedeutenden Dilation des cavernösen Systems, welches von Blut strotzt; die venösen Räume sind daher sehr ausgeprägt. An verschiedenen Punkten bemerkt man parenchymatöse Hämorrhagien.

Die Follikel sind wenig vergrössert, fast gar nicht confluirend; sie bestehen aus einer dichten Anhäufung von Lymphocyten, zwischen welchen Epithelioidzelleninseln sich befinden. Diese, einzeln oder in Mehrzahl, peripherisch oder central in den Follikeln unregelmässig gelagert, bestehen aus grossen, sehr blassen Zellen mit bläschenförmigem, wenig gefärbtem Kerne. Sie haben am häufigsten rundliche Formen. In einzelnen Inseln findet man sehr viele Spindelzellen und Bindegewebsfasern.

In allen Epithelioidzelleninseln kommen einzelne mononucleäre und viele polynucleäre Leukocyten, letztere einzeln oder in Gruppen, vor.

Auch in der Pulpa sieht man sehr viele Epithelioidzelleninseln, die denselben Charakter besitzen; da und dort trifft man einige kleine Riesenzellen mit nur wenigen Kernen. Nirgends hat sich ein eigentlich käsiger Heerd gebildet.

Ausser den beschriebenen Elementen bemerkt man im Centrum der Milz einen Heerd, der sich durch besondere Merkmale auszeichnet. Er ist viel grösser, als alle anderen, und aus der unregelmässigen Gestalt zu urtheilen, muss er durch Confluenz mehrerer Follikel entstanden sein. Man unterscheidet in demselben zwei scharf getrennte Zonen, eine periphere, welche

aus dichtem, lymphoidem Gewebe und aus Epithelioidinseln, und eine centrale, welche aus dichtem Bindegewebe, das zwischen seinen Fasern einige Reste von schlecht färbbaren Epithelioidzellen und viele emigrierte polynucleäre Leukocyten enthält, besteht.

In allen Follikeln überhaupt bemerkt man viele polynucleäre Leukocyten, welche in das adenoide Gewebe eingewandert sind.

Bacillen kommen in ziemlicher Anzahl vor, sicher sind sie zahlreicher, als in den Milzen der vorher untersuchten Tuberculinthiere. Die Bacillen kommen nur zwischen den Epithelioidzellen vor, doch hier sind sie an einzelnen Stellen reichlich vorhanden und bilden auch Gruppen. Viele Bacillen sieht man auch zwischen den Bindegewebsfasern und in den Epithelioidzellen jenes früher erwähnten einzelnen Heerdes.

#### Leber. (Präp. 900—903.)

Man bemerkt einzelne Veränderungen im ganzen Organe und ausserdem besondere Heerde. Von den ersteren kann man erwähnen: Vermehrung des interacinosösen Bindegewebes, Wucherungen der Gallengangscapillaren und parenchymatöse Blutungen.

Unter den besonderen Heerden muss man zwischen denen unterscheiden, wo die Affection in ihrem Beginne steht, und denen, in welchen die regressiven Veränderungen ihren Höhepunkt erreicht haben.

Die ersteren sind klein, von rundlicher Form, bestehen aus einer dichten Anhäufung von Epithelioidzellen, untermischt mit Leberzellen und emigrierten Elementen. Im Centrum des Heerdes ist die Anhäufung der Zellen eine dichtere, besonders reichlich ist hier die Infiltration mit polynucleären Leukocyten. Dagegen sind in dieser Region nur wenige Bindegewebsfasern vorhanden, diese treten gegen die Peripherie des Heerdes in immer reichlicherer Menge auf, so dass ganz am Rande eine Region von dichten Bindegewebsbündeln beobachtet wird, zwischen welchen Ueberreste von Leberzellen, wuchernde Gallengänge und Hämorrhagien, eingeschlossen sind.

In diesem Heerde ist noch kein käsiges Centrum zu beobachten, ebenso vermisst man gänzlich Riesenzellen.

Die Heerde mit ausgesprochener Verkäsung sind grösser, getreidekorn- bis klein haselnussgross; sie sind ganz rund, und da bei den Manipulationen der Schnitte der käsige Kern häufig ausfällt, so kann man im Schnitte regelmässig runde, wie mit einem Locheisen gebohrte Oeffnungen bemerken.

In diesen Heerden bemerkt man folgende Schichten: Die centrale Zone, welche auch die grösste ist, ist vollkommen verkäst, aus Detritus von Epithelioidzellen und von polynucleären Leukocyten und aus noch erkennbaren, aber mit geschrumpften Kernen versehenen polynucleären Leukocyten bestehend. Diese käsige Masse ist von einer dünnen Schicht umgeben, in welcher die Formen der Epithelioidzellen und der polynucleären Leukocyten noch erhalten sind, obschon auch hier der nekrotische Prozess seinen Anfang genommen hat.

In dieser Schicht bemerkt man zwischen den Zellenhaufen schon Binde-

gewebsfasern verlaufen. Diese schmale Region geht rasch in eine Zone, in welcher das bindegewebige Element vorherrschend ist, über; das Bindegewebe bildet dichte concentrische Bündel, zwischen welchen viele polynucleäre und Reste von Leberzellen zu bemerken sind; nirgends dagegen eine Riesenzelle.

Die Anzahl der Bacillen ist eine ausserordentliche im ganzen käsigen Kerne, auch noch sehr gross in der schmalen Epithelioidbindegewebsschicht; sie hört plötzlich auf am Rande der Bindegewebsschicht, in welcher nicht ein Bacillus zu constatiren ist.

#### Eierstock. (Präp. 905—909.)

Der Eierstock ist sehr vergrössert; die centrale Partie (der Oviduct und die Follikel) ist ganz intact, in der peripherischen Region dagegen bemerkt man die Einpflanzung von mehreren käsigen Heerden. Diese bestehen aus zwei Schichten: aus einer grossen, centralen, vollkommen käsigen aus amorpher Substanz, in welcher man hie und dort Züge von ausgewanderten polynucleären Leukocyten beobachtet, und aus einer peripherischen, welche indifferente Zellen, Epithelioidzellen und reichliches Bindegewebe, in welchem viele Bündel von glatter Musculatur verlaufen, enthält. Dies Bindegewebe bildet am Rande des Heerdes dichte Faserzüge, welche an verschiedenen Stellen auch in das Innere des Heerdes dringen, denselben dadurch in mehrere Lappen theilend. Sowohl zwischen den indifferenten Zellen, als auch zwischen den Bindegewebszügen, bemerkt man sehr viele polynucleäre Leukocyten, welche auch die anliegenden Gewebe infiltriren.

Nirgends bemerkt man eine Riesenzelle. Bacillen kommen in grosser Zahl vor: in den käsigen Massen sind sie überaus reichlich und bilden grosse, dichte Gruppen, welche schon bei kleiner Vergrösserung auffallen. Ausser den Gruppen von rothen Bacillen kommen in den käsigen Massen auch Gruppen von blau gefärbten Bacillen vor, zwischen welchen sich einzelne rothe befinden. Einzelne Bacillen und etliche kleine Gruppen derselben sieht man auch in der noch nicht verkästen Region, fast gar keine dagegen zwischen den Bindegewebsmassen.

#### Lymphdrüse. (Präp. 910—913.)

Die Affection ist im Beginne begriffen; die Drüse ist nicht stark vergrössert. In dem adenoiden Gewebe bemerkt man Inseln von Epithelioidzellen; hauptsächlich in den peripherischen Schichten der Drüse sieht man eine fast continuirliche Zone von blassen, fein granulirten Epithelioidzellen. Zwischen letzteren unterscheidet man auch grosse Mengen von Spindelzellen und von Bindegewebe, welches an manchen Stellen zu concentrischen Zügen geordnet ist und von der Drüsenkapsel gegen das Innere der Drüse dringt. In dieser Schicht bemerkt man einzelne Inseln von amorpher, käsiger Masse. Einzelne Epithelioidzellen besitzen mehrere Kerne und stellen so kleine Riesenzellen vor, während grosse nicht beobachtet werden. — Bacillen sind sehr reichlich vorhanden; sie kommen in den Epithelioidinseln vor und sind hauptsächlich dicht gelagert in den käsigen Heerden.

### Meerschweinchen F. (Tabelle VII.)

(22 Injectionen, Dauer der Behandlung 142 Tage.)

Section am 1. August 1893. Die Lungen sind stark infiltrirt, recht luftarm. Das ganze Parenchym ist von unregelmässigen, gelblichen, käsigen Heerden durchsetzt, die an gewissen Stellen grosse Theile der Lappen einnehmen. Herz normal, contrahirt. Die Leber ist nicht sehr vergrössert, stark hyperämisch, im Parenchym sind einzelne scharf umschriebene, käsige Heerde eingepflanzt. Milz kaum vergrössert, mit gut sichtbaren Follikeln. Im Peritonäalsack nur Spuren von freier Flüssigkeit. In der rechten Leistengegend drei ganz kleine, harte, contrahirte Drüsen. Hautgeschwür ganz vernarbt.

### Mikroskopische Beschreibung.

#### Lunge. (Präp. 912—921.)

Die Affection ist ungemein ausgedehnt, an einzelnen Stellen nimmt sie fast ganze Lappen ein. Auch die spärlichen Reste von freiem Parenchym sind grossentheils von Blut infarcirt. Die kleinsten Heerde bestehen aus einer gewissen Anzahl von Alveolen, unregelmässig gelagert, häufig um ein Gefäss. Die Alveolen sind mit blassen Lungenepithelien, von welchen einige pigmentirt sind, und mit polynucleären Leukocyten gefüllt. Bereits in vielen von diesen kleinen Heerden bemerkt man ein starkes Auftreten von Spindelzellen und von Bindegewebe, ausserdem sieht man oft in denselben ein oder mehrere Gefässe, die ad maximum dilatirt sind, von Blut strotzen und von einem dichten Kranze von Rundzellen umgeben sind. Letztere umgeben auch die Gefässe in dem nicht infiltrirten Parenchym.

Die grossen Heerde, welche, wie gesagt, oft ganze Lappen einnehmen, bestehen aus zwei Schichten: aus einer grossen centralen, von gleichmässigem Aussehen, welche in den Präparaten nach Ziehl-Nelson rosa gefärbt ist; sie besteht aus käsiger Masse, in welcher Epithelreste, einzeln oder gruppenweise gelagert, geschrumpfte Kerne, und sehr viele polynucleäre Leukocyten, grösstentheils ebenfalls geschrumpft, verkümmert, vorkommen, und aus einer peripherischen Region, welche aus Serien von dicht infiltrirten Alveolen besteht. Das vorherrschende Element in denselben sind polynucleäre Leukocyten, doch fehlt nicht eine grosse Anzahl von Bindegewebsfasern und von Spindelzellen. In dieser Zone bemerkt man auch eine starke Vermehrung des Bindegewebes um die Gefässe. Dieses neugebildete Bindegewebe dringt an vielen Stellen auch in die centrale, käsige Region ein; obwohl nicht so gut färbbar, kann es daselbst doch deutlich unterschieden werden, und man kann bemerken, wie es, zu dichten Bündeln angeordnet, theilweise nach der besonderen Lagerung zu urtheilen, verdickte Alveolarwände darstellt, theilweise concentrische Touren um grösstentheils obliterirte Gefässe bildet. An den Stellen, wo diese grossen käsigen Heerde sich der Lungenoberfläche nähern, bemerkt man eine noch mehr ausgesprochene Bildung von Bindegewebe, welches oft von dem dadurch verdickten, visceralen Pleura-

blatte aus eine Strecke weit, manchmal wie ein Keil, in die käsige Region sich einsenkt. Diese peripherische Neubildung von Bindegewebe ist wohl erhalten, die Fasern gut markirt, die Kerne gut färbbar. — Nirgends erreichen die käsigen Heerde gänzlich die freie Oberfläche des Organs; auch an den Stellen, wo eine ganz kleine käsige Zone sich der Oberfläche nähert, sieht man dieselbe von dem stark verdickten, visceralen Blatte der Pleura bedeckt, welches dadurch zur Bildung von scharf umschriebenen Prominenzen Veranlassung giebt. Die genaueste Durchforschung lässt keine Riesenzellen entdecken.

In den Präparaten bemerkt man grosse Bacillenmengen; in den infiltrirten Zonen, welche die käsigen Heerde umgeben, sind sie am zahlreichsten vorhanden, doch auch in den käsigen Centren selbst sieht man recht viele Bacillen, ebenso in den Alveolengruppen, in welche die polynucleären Leukocyten am bedeutendsten eingewandert sind.

#### Milz (Präp. 923—927).

Die Milz ist durch die starke Dilatation der cavernösen Räume und durch die parenchymatösen Hämorrhagien vergrössert. Die Follikel sind gross, diffus, mit wenig scharf ausgesprochenen Rändern, theilweise confluirend. In der Pulpa, welche etwas verdichtet und zellenreicher erscheint, sieht man einige Epithelioidzelleninseln. Auch in den Follikeln erblickt man einzelne Inseln von Epithelioidzellen, manchmal central, manchmal peripherisch gelagert. Dieselben bestehen aus grossen, blassen, feingranulirten, regelmässig gelagerten Zellen, mit kaum oder gar nicht gefärbtem Kerne. Zwischen diesen Zellen erblickt man Spindelzellen und viele polynucleäre Leukocyten.

In einzelnen Follikeln, hauptsächlich in der Region der Epithelioidzellen, sieht man eine Andeutung von Bindegewebsbildung; in einigen bemerkt man sogar, dass der grösste Theil der Epithelioidzelleninseln in eine zusammenhängende, unregelmässig gelagerte Bindegewebsmasse umgewandelt ist. Sowohl in den Epithelioidzelleninseln der Pulpa, als auch in denjenigen der Follikel erblickt man einige kleine Riesenzellen, während grosse ganz fehlen. — Ausser in den Epithelioidzelleninseln kommen in den peripherischen Regionen vieler Follikel, untermischt mit den adenoiden Elementen, sehr viele Spindelzellen und junge concentrisch gelagerte Bindegewebsfasern vor; wo derartige Elemente nicht zu constatiren sind, sieht man wenigstens sehr oft eine Verdichtung des intercellulären Netzwerkes. Auch im adenoiden Gewebe des Follikels kommen sehr viele polynucleäre Leukocyten vor. Einen eigentlich käsigen Heerd sieht man nirgends.

Bacillen kommen in nicht grosser Zahl nur in den Epithelioidzelleninseln vor.

#### Leber (Präp. 928—934).

Ausser den besonderen Heerden zeigt das Organ einige allgemeine Veränderungen. In der Umgebung der interlobulären Gefässe und Gallengänge ist das Bindegewebe etwas vermehrt und mit Rundzellen infiltrirt. Zwischen

den einzelnen Leberläppchen bemerkt man da und dort Ansammlungen von Rundzellen. Die Gefässe sind an mehreren Punkten stark erweitert, an verschiedenen Stellen bemerkt man parenchymatöse Hämorrhagien. In den Regionen, wo das Bindegewebe vermehrt ist, sieht man oft Erweiterungen und Wucherungen der Gallengänge. Den kleinsten Heerd trifft man im Präparate 934 an. Derselbe liegt zwischen einer Hauptvene und dem Gallengang, näher der ersteren, in das Lumen derselben vorspringend. Der Heerd besteht aus einem vollkommen käsigen Kerne, welcher von einem dichten Kranze von hauptsächlich polynucleären Leukocyten umgeben ist. Letztere Zone ist ihrerseits von einem Ringe von Bindegewebe, welches bis zur Gefässwand reicht, umgeben. Erwähnenswerth ist es, dass man am Gefässufer, welches dem Heerde entspricht, Ansammlungen von polynucleären Leukocyten, an der entgegengesetzten Seite dagegen hauptsächlich solche von Lymphocyten beobachten kann. Die älteren Heerde, welche zum Theil die Grösse einer kleinen Haselnuss erreichen, bestehen aus drei Schichten. Der grösste Theil des Heerdes besteht aus einer centralen, käsigen Zone; diese wird von einer schmalen Epithelioidzellenregion, letztere von einem bindegewebigen Kranze umgeben. Die käsigte Masse ist aus dichten Anhäufungen von Kern- und Zellenresten aufgebaut, unter welchen die stärker gefärbten Ueberreste polynucleärer Leukocyten auffallen.

Die mittlere Schicht besteht aus Epithelioidzellen, Lymphocyten, vielen polynucleären Leukocyten und einer ziemlichen Anzahl von Spindelzellen. Zwischen der käsigen und epithelioiden Region fällt ein Streifen von käsiger Masse auf, welcher ärmer an Kernen ist, daher als heller Trennungshof sich erweist; derselbe erscheint in den Präparaten nach Ziehl-Nelson rosa gefärbt, mit wenigen blauen Punkten. Die äussere Zone besteht aus dichten, fibrösen Bündeln, welche proliferirte Gallengangscapillaren und atrophische Reste von Leberzellen einschliessen.

Aechte Riesenzellen kommen nicht vor, dagegen viele falsche.

Bacillen in ungeheurer Menge erblickt man im käsigen Kerne, in grosser Zahl auch in der epithelioiden mittleren Region; in der fibrösen Zone kommt nicht ein einziger vor.

#### Lymphdrüse (Präp. 935—940).

Die Lymphdrüsen sind vergrössert; gewöhnlich sieht man in die Substanz derselben einen oder zwei grosse, deutlich markirte Heerde eingepflanzt. An der Drüse selbst bemerkt man die Kapsel stark verdickt, das Parenchym sehr verändert. Von eigentlichem adenoidem Gewebe sind nur Ueberreste zurückgeblieben, auch diese sind stark mit mehr oder minder gefärbten Epithelioidzellen, mit emigrirten Zellen und mit vielen Spindelzellen und Bindegewebsfasern untermengt. Was von der Drüse übrig bleibt, ist in Bindegewebe umgewandelt.

Letzteres, welches theilweise zusammenhängende, dichte Bündel, theilweise Netze bildet, ist sehr reich an Zellen und umschliesst in den Spalten und Maschen Reste von Epithelioidzellen, gelbliche Pigmente, ausgedehnte Ge-

fässe und extravasirtes Blut. Die Gefässe selbst erscheinen ungemein vergrössert.

Die jüngsten Heerde, obwohl sie aus denselben Elementen, wie die übrige Drüse, bestehen, nemlich aus Epithelioidzellen, aus Bindegewebsfasern und amorpher Substanz, sind doch scharf gesondert, indem sie eine rundliche Form angenommen haben und an der Peripherie einen dichten Kranz von Epithelioidzellen, von Bindegewebe und emigrirten Elementen zeigen; in den Präparaten nach Ziehl-Nelson erscheinen sie daher von einem dunkelblauen Ringe umgeben. Aeltere Heerde zeigen im Centrum eine oder mehrere käsige Inseln; die ältesten, in denen die käsige Entartung sehr vorgeschritten ist, lassen folgende Schichten erkennen: eine sehr ausgedehnte käsige centrale Region, welche aus amorpher Substanz und aus Ueberresten von Epithelioidzellen und von Kernen von emigrirten polynucleären Leukocyten besteht; eine mittlere Zone aus Epithelioidzellen, unter welchen die Coagulationsnekrose kaum angedeutet ist, und eine äussere, welche aus einer dichten Anhäufung von Epithelioidzellen, einer ungeheuren Menge von ausgewanderten Elementen und von Bindegewebsfasern besteht und einen Wall darstellt, welcher unmittelbar an das dichte Bindegewebslager grenzt.

In den Präparaten nach Ziehl-Nelson erscheinen bei schwacher Vergrösserung diese Heerde folgendermaassen gefärbt: ein grosses centrales rosa gefärbtes Feld, welches von einer blauen Zone umgeben ist, die ihrerseits von einem dunkelblauen Streifen umringt ist.

An keinem Punkte der Präparate beobachtet man eine Riesenzelle.

Nur in den beschriebenen besonderen Heerden kommen Bacillen in reichlicher Menge vor, und zwar sowohl in den käsigen Zonen, als auch in den Epithelioidzellenschichten und in jener Region, welche einen Wall bildet. In den fibrösen Lagen dagegen und in der übrigen Drüse kommen keine Bacillen vor.

### Meerschweinchen G. (Tabelle VIII.)

(Nicht tuberculinisirtes Thier, Lebensdauer 123 Tage.)

Section am 13. Juli 1893. Lungen sehr blutreich, luftarm; in denselben zerstreute, kleine, weisse Heerde, von hämorrhagischem Hofe umgeben. Freie Ascitesflüssigkeit. Die Leber vergrössert, hat ein feinkörniges Aussehen, auf Durchschnitten bemerkt man grünlich-gelbe Flecke, welche denselben ein buntes Aussehen verleihen. Milz vergrössert, mit deutlich ausgesprochenen Follikeln. Einige Mesenterialdrüsen erscheinen infiltrirt, man sieht in denselben auf grünlich-gelbem Grunde weisslich-gelbe Punkte.

In der rechten Leistendrüse einige grosse, erweichte käsige Massen enthaltende Drüsen. Hautgeschwür tief, blutend.

#### Mikroskopische Beschreibung.

Lunge. (Präp. 941—950.)

Es giebt sehr viele kleine und nur spärliche grosse Heerde. Das Parenchym zwischen diesen Heerden ist grösstentheils von Blut durchsetzt,



nur einzelne Alveolengruppen sind ganz frei und stechen als rundliche Flecke auf dem grünlich-gelben Grunde hervor. Die jüngeren Heerde sind entweder ganz klein, aus wenigen Alveolengruppen bestehend, von rundlicher Form, oder sie sind etwas grösser und dann von unregelmässiger Form. Die alveoläre Struktur ist überall sehr deutlich; man unterscheidet genau die Alveolenwände, in denen die Capillaren erweitert und mit Blut gefüllt sind. Die Alveolen selbst sind, ausser mit Blutkörperchen, mit blassen, granulirten Epithelien, vielen Rundzellen und spärlichen polynucleären Leukocyten gefüllt. Hie und da bemerkt man auch pigmentirte Epithelien. Die in den Heerden eingeschlossenen Gefässe sind erweitert und von einem Hofe von Rundzellen, welche überhaupt am Rande des Heerdes dichter gelagert erscheinen, umgeben. Auch die im nicht infiltrirten Parenchym liegenden Gefässe sind erweitert, von reichlicherem Bindegewebe und häufig von einem Kranze von dicht gelagerten Rundzellen umgeben. Die älteren Heerde nehmen eine weit ausgedehntere Region ein; auffällig ist der plötzliche Uebergang derselben, ohne intermediäre Region, in das freie oder meist mit Blut gefüllte Parenchym. Auch diese ausgedehnten Infiltrate zeigen eine deutlich alveoläre Struktur; die Alveolenwände sind um so deutlicher sichtbar, als die Capillaren, welche in denselben verlaufen, an vielen Stellen bedeutende Kernwucherungen zeigen; hauptsächlich dadurch sind die Alveolenwände verdickt und sehr kernreich. An anderen Stellen, und zwar oft in ausgedehnten Regionen, sieht man in den Alveolenwänden nicht nur viele Rund- und Spindelzellen, sondern auch ausgesprochenes Bindegewebe, welches in den Wänden reichlich, hie und dort so dicht ist, dass es ein bedeutendes Maschenwerk bildet, in welchem die Alveolen verkleinert erscheinen. In gewissen Regionen ist das Trabekelsystem derart dicht und zerworfen, dass man die Alveolen nicht mehr unterscheiden kann; man sieht nur eine Anzahl von Spalten und unregelmässigen Räumen, welche von Zellen gefüllt sind. Die Ausfüllungsmasse der Alveolen besteht aus Lungeneuthelien, Epithelioidzellen und einzelnen polynucleären Leukocyten. Hie und dort zerstreut sieht man einige Inseln, welche durch stärkere Färbung hervorstechen, indem in denselben die Infiltration hauptsächlich mit polynucleären Leukocyten eine viel dichtere ist. In einigen dieser Inseln bemerkt man eine beginnende Verkäsung, an der Schrumpfung und dem Untergange der sie darstellenden Elemente erkennbar; in anderen ist die Verkäsung schon vollendet. Auch zwischen den dichten fibrösen Bündeln sieht man stellenweise amorphe, granulöse Massen, vollkommen verkäste Infiltrate. Im Allgemeinen bemerkt man keine ausgedehnten, gleichmässigen, käsigen Regionen; unmittelbar angrenzend mit den grösseren unter denselben sieht man dichter liegende Inseln mit stärkerer Infiltration und beginnender Verkäsung.

Deutliche Riesenzellen sind nicht erkennbar. Bacillen in ziemlich

reichlicher Menge kommen besonders in den käsigen Massen und in den stärker gefärbten, weil dichter infiltrirten Inseln, vor.

#### Milz. (Präp. 951—959.)

Die Milz ist leicht vergrössert, ihre cavernösen Räume ausgedehnt, von Blut strotzend. Man sieht parenchymatöse Hämorrhagien, hauptsächlich in den oberflächlichen Schichten. Die Follikel sind vergrössert, unregelmässig geformt, wenig scharf begrenzt, häufig confluirend. Das adenoide Gewebe, aus welchem die Follikel bestehen, ist nicht sehr dicht; ausser den lymphatischen Elementen bemerkt man recht spärliche polynucleäre Leukocyten.

In den Follikeln sieht man eine oder mehrere Epithelioidzelleninseln, welche entweder im Centrum derselben oder in der Peripherie liegen. Diese Inseln bestehen aus zarten, sehr blassen, unregelmässig geformten Zellen mit bläschenförmigem, wenig oder gar nicht gefärbtem Kerne; ja, es giebt sogar Epithelioidzelleninseln, in welchen die Kerne insgesamt die Farbe nicht mehr annehmen. Zwischen den Epithelioidzellen sieht man einige Spindelzellen, wenige Bindegewebsfasern und fast gar keine ausgewanderte Zellen.

Nirgends bemerkt man eine Riesenzelle. Bacillen in mässiger Menge kommen nur in den Epithelioidzelleninseln vor.

#### Leber. (Präp. 960—970.)

In dem ganzen Organ bemerkt man Zeichen von sehr reger Wucherung. Es besteht eine biliäre Cirrhose; in der That sind die Leberläppchen sehr verkleinert in Folge der bedeutenden interstitiellen Wucherung der Gallengangscapillaren; diese bilden so ausgedehnte Inseln von Capillaren, welche sich in allen Richtungen verzweigen und verflechten, dass man mit gutem Recht von einer adenomatösen Wucherung sprechen kann. Diese Formationen folgen den interacinösen Gefässen im ganzen Organ und erreichen an vielen Stellen die Oberfläche der Leber. Dieses Netz von Gallengangscapillaren ist überall von Bindegewebe begleitet, welches bald Bündel, bald ganz unregelmässig verworrene, sich mannichfach verflechtende Faserzüge darbietet. Ausserdem sieht man in diesen wuchernden Inseln viele Rundzellen, theilweise zerstreut, theilweise Gruppen bildend; ausserdem Reste von Leberzellen und indifferente Epithelioidzellen, welche aus wuchernden Leberzellen hervorgegangen sind und sich von den Wucherungsprodukten der Gallengangsepithelien durch das zartere, granulirte Protoplasma und den bläschenförmigen, runden, oft wenig färbbaren Kern unterscheiden. Zwischen diesen Epithelioidzellen, welche auch grössere Gruppen bilden, findet man Zellen mit mehreren Kernen und ächte Riesenzellen, welche wohl zu unterscheiden sind von den zahlreichen falschen Riesenzellen. Das Lebergewebe selbst befindet sich in einem sehr verschiedenen Zustande. Viele Leberläppchen bestehen aus tief degenerirten Zellen, die nicht färbbar sind, ein stark glänzendes Protoplasma besitzen, und in denen der Kern gänzlich verschwunden ist; in anderen Regionen unterscheidet man gar nicht die Begrenzungen der einzelnen Zellen, man sieht

nur Anhäufungen von ungefärbten Fragmenten. Zwischen diesen Elementen bemerkt man eine Vermehrung der Kerne des intercellulären Bindegewebes. Ueberall sind recht viele Rundzellen zerstreut.

Da und dort sind die Leberzellen noch gut erhalten, der Kern ist gut färbbar, doch erscheinen die Zellen etwas atrophisch und bilden netzförmige Figuren; noch in anderen Stellen sind die Leberzellen in lebhaft wuchernd gerathen, sie bilden Gruppen von Zellen, welche den Charakter von Leberzellen verloren und denjenigen von indifferenten Epithelioidzellen angenommen haben. Nirgends findet man einen ächten käsigen Heerd. Zwischen den Gruppen der wuchernden Elemente, hauptsächlich zwischen den Anhäufungen von Epithelioidzellen, sieht man Bacillen in spärlicher Menge.

#### Lymphdrüsen. (Präp. 971—984.)

Die Lymphdrüsen sind vergrössert, ihr Durchschnitt hat ein sehr buntes Aussehen. Die Kapsel ist nicht sehr verdickt; an vielen Stellen bestehen noch Theile von ganz normaler Drüsensubstanz, hauptsächlich Züge von adenoidem Gewebe der Marksubstanz mit intacten lymphatischen Räumen. Grosse Regionen der Drüse sind jedoch verändert: man sieht ausgedehnte Regionen, in welchen die Epithelioidzellen vorherrschen; letztere erscheinen blass, zart, vielgestaltig, mit rundem, theils gefärbtem, theils ungefärbtem Kern. Diese Zellen sind nicht regelmässig gelagert, sondern zerworfen. Zwischen den Epithelioidzellen bemerkt man viele Rundzellen, sternförmige Zellen, Spindelzellen und viele Bindegewebsfasern. In das Grundgewebe eingepflanzt, unregelmässig in der Form und in der Lagerung, zeigen sich mehrere käsige Heerde. Gewöhnlich bestehen diese aus einer centralen Zone, welche aus amorpher Substanz und aus nicht mehr färbbarem Zelldetritus gebildet ist, und aus einer peripherischen Demarcationszone, welche aus dichten Anhäufungen von Kernresten von Epithelioidzellen und mono- und polynucleären Leukocyten zusammengesetzt ist.

Ausser den Bindegewebsfasern, welche überall, hauptsächlich zwischen den Epithelioidzellen, zerstreut sind, bemerkt man an anderen Stellen ganze Regionen aus dichtem Bindegewebe gebildet. Dieses liegt entweder an der Peripherie oder in den centralen Partien; manchmal ist es ganz unregelmässig geordnet, locker, manchmal hingegen bildet es dichte, glänzende, sklerotische, wenig färbbare Bündel. Das Bindegewebe dringt an gewissen Stellen in die käsigen Heerde ein und ändert dieselben ganz in Bindegewebsmassen um, zwischen deren Zügen Ueberreste von amorpher, käsiger Masse zurückbleiben.

Nicht alle käsigen Heerde sind scharf begrenzt; nur um einige derselben ist das Bindegewebe concentrisch geordnet, sehr dicht, von Zellen infiltrirt, und bildet eine Art von Wall. Die Zahl der polynucleären Leukocyten ist eine sehr schwankende; hier sieht man nur sehr wenige, dort ist das Gewebe mit ihnen sehr dicht infiltrirt.

Viele Epithelioidzellen besitzen mehrere Kerne; an vielen Punkten, sowohl innerhalb, als auch ausserhalb der käsigen Heerde, bemerkt man ächte, grosse Riesenzellen mit sehr vielen Kernen.

Bacillen kommen in grosser Menge vor, und zwar nicht an gewisse Regionen gebunden, sondern überall in der Drüse zerstreut, sowohl in den käsigen Massen, als auch an allen Stellen, wo Epithelioidzellen vorkommen.

### Schlussfolgerungen.

Wir wollen nun trachten, aus diesem gesammelten Materiale jene Schlüsse zu ziehen, die sich logischer Weise ergeben.

Was die Histogenese des tuberculösen Prozesses bei nicht tuberculinisirten Thieren anbelangt, so brauchen wir nach den glänzenden Arbeiten von Baumgarten nicht viele Worte zu verlieren. Die Resultate, zu denen dieser Autor gelangt ist, sind hinlänglich bekannt; ich kann nur sagen, dass auch bei meinen Untersuchungen sich für das Meerschweinchen bestätigt hat, was Baumgarten für das Kaninchen behauptet. Ueberall, in allen Organen ist die Wucherung der fixen Gewebszellen und die sich daraus ergebende Entstehung von Epithelioidzellen das Prädominirende und der Anfang der Affection. Je nach den verschiedenen Organen gestalten sich nun die Verhältnisse anders: in den Lungen füllen die gewucherten Elemente, Nachkömmlinge der Alveolarepithelien, die Alveolen aus; in der Milz entstehen Epithelioidzelleninseln, hauptsächlich in den Follikeln, in minderem Grade auch in der Pulpa; in der Leber kommen Inseln von Epithelioidzellen mitten zwischen den in Wucherung begriffenen Leberzellen und zwischen den interlobulären Bindegewebs- und Gallengangswucherungen vor; die Lymphdrüsen verändern sich fast gänzlich zu Complexen von Epithelioidzellen. Erst später mischen sich zu den Nachkommen der fixen Gewebszellen Elemente, die aus den Gefässen ausgewandert sind, mononucleäre und polynucleäre Leukocyten, und zwar in sehr wechselnden Verhältnissen; hier sehr spärlich oder kaum angedeutet, dort dichte Zellengruppen bildend. Riesenzellen kommen fast immer vor, doch je nach den Organen in sehr wechselnder Menge, am wenigsten in den Lungen, am meisten in der Milz und den Lymphdrüsen. Frühzeitig bemerkt man käsige Centren in den Lungen und auch in der Milz und den Lymphdrüsen, gar keine in der Leber; hier bemerkt man häufig eine besondere Veränderung der Leberzellen, die in einer glasigen Verquellung, mit Verlust des Tinctionsvermögens, besteht. Reactive Bindegewebs-

bildung kommt in sehr mässiger Menge vor, am meisten noch in der Leber und theilweise in den Lungen.

Von grosser Bedeutung für uns ist die Frage zu beantworten, welche specielle Veränderungen das Tuberculin in den tuberculösen Organen veranlasst.

Die zuerst von Koch vermuthete besondere nekrotisirende Eigenschaft des Tuberculins<sup>1)</sup> lässt sich nirgends demonstrieren.

Es kommen wohl in der Lunge, in der Leber und in den Lymphdrüsen grössere käsige Heerde vor, aber sie unterscheiden sich von denen der nicht tuberculinisirten Thiere in nichts, als in der Ausdehnung; die Qualität ist dieselbe. Ausserdem giebt es genug tuberculöse Veränderungen; ich habe hauptsächlich die Milz im Auge, wo es gar nicht zu einer käsigen Umwandlung kommt. Koch suchte gerade in diesem ausgedehnten käsigen Zerfalle die Heilwirkung, indem er meinte, dass in diesen Zerfallscentren die Bacillen die Existenzbedingungen nicht finden könnten und daher schliesslich verschwinden müssten; die Beobachtung lehrt jedoch, dass gerade in diesen käsigen Centren die Bacillen massig vorkommen, sicher viel massiger, als bei nicht tuberculinisirten Thieren.

Wir sahen in unseren Präparaten auch nichts von einer metaplastischen Restitution des Tuberkelgewebes zu normalem Gewebe, die von Klebs angenommen worden ist<sup>2)</sup>, eine sonderbare Theorie, die, wie Baumgarten bemerkt, durch gar keine Beobachtung gestützt werden kann.

Baumgarten und Gramatschikoff haben bei ihren Versuchen<sup>3)</sup> über den Einfluss des Koch'schen Mittels auf die Impftuberculose des Kaninchens gefunden, dass das Mittel eine acute exsudative Entzündung im Gebiet tuberculös erkrankter Gewebe veranlasst. Zu denselben Resultaten kamen auch Popoff<sup>4)</sup>, Gasparini und Marcanti<sup>5)</sup>, Alexander<sup>6)</sup>. Sehr zahlreich sind die Beobachtungen, welche an Leichen von zuvor

<sup>1)</sup> Deutsche med. Wochenschr. 1891. No. 3.

<sup>2)</sup> Wiener med. Wochenschr. 1891. No. 15.

<sup>3)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1891. No. 19.

<sup>4)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1891. No. 35.

<sup>5)</sup> Annali di Oftalmologia. XX. 1891. fasc. 1. 2.

<sup>6)</sup> Centralbl. f. prakt. Augenheilk. 1891.

tuberculinisirten Menschen gemacht worden sind; mannichfach sind die makro- und mikroskopischen Beschreibungen, doch kann man nicht sagen, dass sich in allen Fällen etwas Prägnantes und für Tuberculin absolut Charakteristisches herausgestellt hätte.

Durchmustern wir die Beschreibungen der mikroskopischen Befunde unserer Thiere, so werden wir auch sagen müssen: Etwas Abnormes, absolut Fremdartiges können wir nicht finden. Sowohl hier, als bei nicht tuberculinisirten Thieren, verläuft der tuberculöse Prozess in derselben Weise; die tuberculösen Bestandtheile sind dieselben. Wir finden nur Unterschiede

1. in der Vertheilung der tuberculösen Produkte.
2. in der Ausdehnung und Entwicklung der einzelnen Heerde.
3. in der Vertheilung und Quantität der Bacillen und Riesenzellen.

Ad 1. Eine besondere Vertheilung der tuberculösen Heerde in den Organen der injicirten Thiere ist schon vorher von Einzelnen notirt worden. So giebt Pfuhl<sup>1)</sup> in den Sectionsbefunden einiger secirten Thiere kurz an: Lungentuberculose weit vorgeschritten, Leber- und Milztuberculose zurückgeblieben. Diese Thatsache lässt sich bei allen meinen Thieren constatiren und ist constant.

Vergleicht man eine tuberculöse Leber eines nicht tuberculinisirten mit der eines tuberculinisirten Thieres, so ist der Unterschied ein frappanter. Bei ersterem ist das ganze Organ diffus afficirt; es sind keine grossen, scharf umschriebenen Heerde vorhanden, aber überall bemerkt man kleine Heerde, diffuse Wucherungserscheinungen und ausgedehnte parenchymatöse Veränderungen bei fast vollkommenem Mangel käsiger Umgestaltung.

Das Organ ist so stark afficirt, dass häufig in den Thieren freie Ascitesflüssigkeit vorgefunden wird. Bei den tuberculinisirten hingegen sind nur spärliche, grosse, scharf umschriebene, vollkommen käsig umgewandelte, gut demarkirte Heerde vorhanden, während der grösste Theil des Parenchyms intact ist. Es fehlt dem entsprechend auch die freie Ascitesflüssigkeit.

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Hygiene und Infectionskrankh. XI. 1892.

In der Milz sind die Unterschiede nicht so sehr makroskopisch, als vielmehr mikroskopisch sichtbar: bei nicht tuberculinisirten Thieren ist die Infiltration der Follikel viel bedeutender, es haben sich deutlich käsige Inseln gebildet, bei den tuberculinisirten hingegen sind in den Follikeln nur spärliche Epithelioidzelleninseln, aber gar keine käsigen Veränderungen sichtbar. Im schroffen Gegensatze zu diesem Zurückbleiben des tuberculösen Prozesses in den Unterleibsorganen imponirt in jedem Falle die ausgedehnte, ganze Läppchen einnehmende Affection der Lungen.

Wie ist diese verschiedene Vertheilung zu erklären?

Ich glaube, wir müssen wiederum auf die Chemotaxis zurückgreifen. In den nicht tuberculinisirten Thieren kommt es von dem Hauptgeschwür und den Lymphdrüsen aus zur Diffusion. So vertheilen sich die Bacillen fast gleichmässig in den Geweben, ohne Bevorzugung eines Organs, nur unter jenen Schwankungen, die der Zufall mit sich bringt. Anders bei den Tuberculinthieren: das Tuberculin lockt die Bacillen aus den Geweben heraus, doch kann dies nicht in jedem Organe mit derselben Leichtigkeit geschehen. Am leichtesten geschieht es von der Milz; selbstverständlich, denn das Organ besteht aus einem grossen Maschenwerke von Gefässen, so dass die Bacillen mit Leichtigkeit in dieselben gerathen und durch den Blutstrom fortgeschleppt werden.

Nur wenige Bacillen, welche in einzelnen Epithelioidzellen lagern, werden festgehalten. Die Affection muss, entsprechend der geringfügigen Anzahl zurückgebliebener Bacillen, eine sehr milde sein, daher giebt es auch keine käsigen Heerde.

Auch in der Leber gehen die Bacillen von den meisten Stellen fort, oder vielmehr, sie können nicht haften; nur an gewissen Stellen müssen Vorrichtungen bestehen, die uns freilich nicht bekannt sind, welche das Entfernen der Bacillen verhindern, ja an diesen Stellen bleiben nicht nur Bacillen haften, sondern es werden auch wahrscheinlich Bacillen aus den umliegenden Geweben herangelockt, so dass sich Concentrationsheerde mit grosser Zahl von Bacillen bilden. Daher in der Leber nur wenige, aber sehr stark käsig entartete Heerde.

Ganz im Gegensatze zu der Milz und in gewissen Beziehungen

auch zu der Leber können die in den Lungen in reichlichen Massen wuchernden Bacillen nicht mit eben derselben Leichtigkeit aus dem Gewebe in die Blutmasse angezogen werden.

Auf die Thatsache, dass die Bacillen von den tuberculösen erkrankten Lungen aus nur in relativ sehr geringen Mengen in das Blut übertreten, ist überhaupt schon wiederholt aufmerksam gemacht worden. Baumgarten (Lehrb. der pathol. Mikroskopie, 600) meint, dass dies geschieht, weil die Bacillen zum weitaus grössten Theile mechanisch in der Lunge zurückgehalten werden. Diese grosse Anzahl von Bacillen bewirke also in den Lungen ein viel stärkeres Umsichgreifen des Prozesses.

Auch in den Lymphdrüsen können nur ganz im Anfange der tuberculösen Veränderungen die Bacillen durch das Tuberculin in die Säfte attrahirt werden, späterhin, leichter als in jedem anderen Organ, werden die Ausflussöffnungen der Lymphe und des Blutes verlegt, die Bacillen sind in der wuchernden Drüse gefangen, sie können sich reichlich vermehren und tiefe Umänderungen in derselben wachrufen.

Die chemotaktische Wirkung des Tuberculins ist es, welche die eigenthümliche Vertheilung des tuberculösen Prozesses verursacht. Andererseits giebt uns die Betrachtung dieser eigenthümlichen Vertheilung den Schlüssel zur Erklärung des Factums, dass die Tuberculinthiere im Grossen und Ganzen länger am Leben bleiben, als die nicht tuberculinisirten. Es ist dies verständlich, wenn man bedenkt, auf was auch Baumgarten aufmerksam gemacht hat, dass eine Accommodation an eine selbst weitgehende, chronische, fortschreitende Beeinträchtigung der Athmungsfunctionen im Allgemeinen viel leichter zu Stande kommt, als eine Accommodation an die durch tiefgreifende Erkrankung bedingte Störungen der Verdauungsorgane. Das Tuberculin ist es eben, welches die Unterleibstuberculose hauptsächlich in eine Lungentuberculose umgestaltet.

Ad 2. Eigentlich resultirt aus dem eben Gesagten schon von selbst der Grund der verschiedenen Ausdehnung und Entwicklung der Heerde; es sind nur gewisse Eigenthümlichkeiten zu erwähnen.

In den Lungen kommen ungeheure Mengen von Bacillen vor, und zwar nicht nur wegen der Zurückhaltung der Bacillen in



denselben, sondern auch weil, wie wir gesehen haben, das Tuberculin selbst eine starke Vermehrung der Bacillen verursacht; die Infiltrate werden daher auch ungeheuer gross, und hauptsächlich ausgedehnt sind die käsigen Veränderungen. Ich glaube, man braucht in letzterer Beziehung nicht auf eine eigenthümliche Wirkung des Tuberculins zu recurriren; die Anwesenheit so vieler Bacillen genügt, um diese Veränderungen zu erklären.

Auffällig ist in den Heerden das Vorkommen einer so dichten Infiltration von polynucleären Leukocyten. Wie wir gesehen haben, ist diese Thatsache von allen Autoren, die über diesen Gegenstand gearbeitet haben, constatirt worden; wie ist aber dieselbe zu erklären? Es ist zwar von Vielen behauptet und gezeigt worden, dass das Tuberculin eine für Leukocyten positiv chemotaktische Substanz ist, doch wie kann man diese Eigenschaft in Einklang bringen mit der reichlichen Anwesenheit der Leukocyten in den Heerden? Das in den Säften kreisende Tuberculin müsste die Leukocyten in dieselben anlocken, nicht aber in die Heerde. Es bleibt hier nur eine Erklärungsweise. Wir wissen, dass unter normalen Bedingungen die Bacillen nicht nur die fixen Gewebszellen zur Wucherung bringen, sondern auch die Leukocyten aus den Gefässen anziehen; sie sind ebenso, wie das Tuberculin für Leukocyten, positiv chemotaktische Organismen. Das Tuberculin muss die Bacillen in letzterer Eigenschaft verstärken, sie müssen durch dasselbe befähigt werden, grössere Massen von Leukocyten anzuziehen. Während für mich dies nur eine der Ursachen der Tuberculinwirkung ist, wurde, wie man weiss, diese Thatsache von Hertwig benutzt, um seine Tuberculintheorie aufzustellen.

Eigenthümlicher sind die Verhältnisse in der Leber. Während in der nicht tuberculinisirten das ganze Organ diffus infiltrirt sein kann, aber nirgends sich grössere Heerde ausbilden, sehen wir bei der tuberculinisirten eine sonderbare Verdichtung des tuberculösen Prozesses auf wenige Centren. Um diese Erscheinung zu erklären, scheint mir die früher angegebene, theilweise Auslaugung des Organs von Bacillen durch das Tuberculin nicht zu genügen; andere Kräfte scheinen im Spiele zu sein.

Es ist ein auch von Anderen constatirtes Factum, dass

durch das Tuberculin die Eigenschaft der Bacillen, Gruppen zu bilden, vermehrt wird; in der That sehen wir sowohl in den Geweben, als auch im Blute die ausgesprochenste Tendenz zur Gruppenbildung.

Dies zeigt an, hauptsächlich nach dem, was wir oben gesagt haben, dass durch das Tuberculin die schon normalerweise bestehende Attractionseigenschaft der Bacillen unter sich vermehrt wird.

Es ist nun wahrscheinlich auch dieser zu verdanken, dass in der Leber die Bacillen, an enge Zonen gebunden, ohne sich in das umgebende Gewebe zu zerstreuen, haften.

Natürlich müssen so viele, eng an einander gelagerte Bacillen das Gewebe rasch ertöden, nachdem sie auch hier recht viele Leukocyten angezogen haben; daher die vollkommen käsig degenerirten Heerde.

Etwas Aehnliches, wie in der Leber, geschieht auch in den Lymphdrüsen. Während in den nicht tuberculinisirten die Affection zerstreut ist, so dass die käsigen Heerde mit den rein epithelioidalen und mit den fibrösen in bunter Unordnung abwechseln, bemerken wir in den tuberculinisirten ebenfalls eine Art von Concentration und Verdichtung des tuberculösen Processes, die Bacillen rücken alle zusammen, und es bildet sich ein einziger grosser käsiger Heerd, in welchem die Bacillen wimmeln.

In der Milz kann natürlich nichts Aehnliches geschehen, weil eben zu wenig Bacillen vorhanden sind.

Ad. 3. In der Reactionsweise des Gewebes, welches die Heerde umgiebt, erblicken wir in den einzelnen Organen die grössten Unterschiede. Wir sehen in dieser Beziehung einen schroffen Gegensatz zwischen Lunge einerseits, Milz, Leber und Lymphdrüsen andererseits. In der Lunge kommt es zu keiner eigentlich scharfen Begrenzung der Heerde; die grossen, käsigen Heerde sind von den nicht verkästen, dicht infiltrirten Regionen, diese von Zonen von katarrhalisch verdichtetem Gewebe umgeben. Nur wenig und nicht zusammenhängendes Bindegewebe hat sich gebildet. Die Reaction des umliegenden Gewebes ist also zwar eine bedeutende, aber sie besteht darin, dass ganze Serien von Alveolen sich pneumonisch infiltriren. Diese können leider keinen Wall bilden, welcher das Weiterwuchern der Ba-

cillen verhindern könnte, im Gegentheil finden letztere den geeigneten Boden, um sich in immer grösserem Umkreise auszubreiten.

Die Reaction, welche das Heil bringen soll, ist also zwar da, aber wegen der speciellen Eigenthümlichkeit des Parenchyms verfehlt sie vollkommen ihren Zweck.

Anders gestalten sich die Verhältnisse in der Leber und den Lymphdrüsen. Es ist sicher, dass jedem Bacillus ein Complex von Eigenschaften zukommt: er reizt die fixen Zellen zur Wucherung, er zieht die Leukocyten an und verursacht in den umliegenden Territorien reactive Erscheinungen. Indess einzelne Bacillen können nicht viel ausrichten; ist aber eine grosse Zahl derselben in einem engen Territorium dicht bei einander gelagert, so summiren sich die einzelnen Wirkungen, und ausser der raschen Ertödtung des infiltrirten Territoriums, kann eine dergartig mächtige reactive Entzündung in der Nachbarschaft entstehen, dass der Heerd förmlich eingekapselt wird; dadurch wirkt er fast als Fremdkörper, und wenn nur die Bacillen verhindert werden, sich in die Nachbarschaft auszubreiten, verliert er einen Theil seiner Gefährlichkeit für den Organismus. In diesem Sinne gelangt man zu der scheinbar paradoxen Theorie, dass für den Organismus wenige zerstreute Bacillen viel gefährlicher sein können, als Anhäufungen grosser Mengen derselben. In der That weiss man seit langem, dass grosse Mengen von Bacillen, z. B. im Sputum, nicht ohne Weiteres für die Schwere des Processes verwerthet werden können; auch lehren uns die histologischen Untersuchungen, dass in manchen diffus zerstreuten tuberculösen Prozessen nur spärliche Bacillen gefunden werden können, während oft tuberculöse Heerde, in welchen die Bacillen wimmeln, lange Jahre vom Organismus vertragen werden, ja oft schliesslich durch Abkapselung ausheilen.

In der dichten Anhäufung von Bacillen kann sich also die wohlthätige reactive Eigenschaft der letzteren zum Wohle des Organismus summiren. In Leber und Lymphdrüse des tuberculinisirten Thieres sind diese Bedingungen erfüllt: es sind die Bacillen in engen Zonen verdichtet, und ausserdem hat das umliegende Parenchym die Fähigkeit, durch Bildung von Bindegewebe zu reagiren; es kommt daher zur ausgesprochenen Tendenz der

Einkapselung der käsigen Massen. Ja, die Reactionerscheinungen sind so stürmisch und so constant, es bilden sich derart dichte Massen von Bindegewebe, dass man gezwungen ist, anzunehmen, dass durch das Tuberculin die reactionsauslösende Kraft der Bacillen noch vermehrt wird.

In der Milz kann es in gewöhnlichen Fällen wegen der Spärlichkeit der Bacillen zu solchen Erscheinungen nicht kommen. Jedoch in einem Falle, in welchem zufälliger Weise vor dem Beginne der Injectionen ein grösserer tuberculöser Heerd sich ausgebildet hatte, wurde dieser, wie wir oben gesehen haben, ebenfalls, wie in Leber und Lymphdrüse, theilweise vollkommen verkäst und fast gänzlich durch Bindegewebe eingekapselt.

In allen Organen also kommt es zu einer ausgesprochenen Reaction in dem die Heerde umgebenden Parenchym, nur dass, während in Leber, Milz und Lymphdrüsen derselbe zu einem heilsamen Acte sich gestaltet, in der Lunge wegen der besonderen Einrichtungen ein ganz entgegengesetzter, vernichtender Erfolg ausgelöst wird.

Kann man aber in ersteren Fällen wirklich von Tendenz zur Heilung sprechen? Ich glaube, ja, denn schliesslich geschehen alle Heilungen von tuberculösen Prozessen in derselben Weise; wenn z. B. in einer tuberculösen Lungenspitze die käsigen Massen, in welchen viele Bacillen sein können, schliesslich schrumpfen und von dichtem Bindegewebe umgeben werden, so können wir nicht umhin, von einer Heilung zu sprechen. —

Ueber die Anzahl der Bacillen in den Heerden habe ich mich genugsam ausgesprochen; es erübrigt nur, der Riesenzellen Erwähnung zu thun. Im Allgemeinen findet man auch hier die Gesetze, welche in Betreff dieser Bildungen von Baumgarten<sup>1)</sup> aufgestellt worden sind, bestätigt. Je grösser die Anzahl der Bacillen ist, je rascher die Wucherung derselben vor sich geht, um so weniger Riesenzellen kommen vor, weil eben wegen der Heftigkeit des Prozesses keine Hemmungen des normalen Zelltheilungsvorganges erfolgen können. Entsprechend diesem Gesetze finden wir bei tuberculinisirten Thieren niemals Riesenzellen in den Lungen, in den Organen also, wo die Affection am

<sup>1)</sup> Lehrb. S. 573.

meisten stürmisch verläuft, spärliche Riesenzellen in der Milz und den Lymphdrüsen. —

Fassen wir zum Schlusse alle diese Erfahrungen zusammen und fragen wir uns, in was eigentlich die Tuberculinwirkung bestehe? Es sind, wie man weiss, in dieser Beziehung viele Erklärungsversuche gemacht worden. Wir haben schon früher von der Koch'schen Ansicht gesprochen, dass die Wirkung von dem Gehalt einer nekrotisirenden Substanz abhängt, und haben gezeigt, dass für diese Theorie weder von Anderen, noch von mir Beweise vorgebracht werden konnten. Ebenso haben wir von der Unhaltbarkeit der Klebs'schen Ansicht von der Metaplasie des tuberculösen Gewebes gesprochen.

Buchner schreibt dem Tuberculin eine entzündungserregende Potenz zu<sup>1)</sup>, und Hueppe glaubt<sup>2)</sup>, dass durch dasselbe die Erscheinungen der nutritiven und formativen Reizung, welche von demjenigen Tuberculin, welches schon normaler Weise aus den Heerden ausgelaugt wird, hervorgerufen wird, noch vermehrt werden.

Dass in den tuberculösen Produkten durch das Tuberculin vermehrte Reiz- und Entzündungserscheinungen zu Tage treten, haben wir gesehen, aber wie soll man einzig dadurch alle anderen Eigenthümlichkeiten, hauptsächlich die so verschiedene Vertheilung der tuberculösen Heerde, erklären? Noch einseitiger ist die Theorie von Hertwig, welcher die Tuberculinwirkung einzig und allein in dem Chemotropismus der weissen Blutkörperchen sucht; sowohl Baumgarten, als Buchner<sup>3)</sup> haben die Unhaltbarkeit dieser Theorie gezeigt.

Gamaleia glaubt<sup>4)</sup>, mit Koch übereinstimmend, dass das Tuberculin einen degenerativen Zerfall der zelligen Elemente des Tuberkels einleite oder vielmehr einen spontan schon eingeleiteten Zerfall dieser Elemente steigere oder beschleunige. Eine sehr geistreiche, aber, wie mir scheint, nicht vollkommen befriedigende Hypothese ist von Klein aufgestellt worden. Dieser Autor behauptet: „Das Tuberculin hat keinen specifischen, ledig-

<sup>1)</sup> Münchner med. Wochenschr. 1891. No. 3.

<sup>2)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1891. No. 11.

<sup>3)</sup> Jahresber.

<sup>4)</sup> Acad. de méd. exper. 1891. No. 2.

lich auf tuberculöse Heerde, respective die daselbst angehäuften Stoffwechselprodukte der Tuberkelbacillen einwirkenden Einfluss, sondern das Tuberculin wirkt auf die Entzündungserreger im Sinne einer Provocation oder Steigerung ihrer entzündungs-, bezw. eitererregenden Potenz.“

Mit einem Worte, nur wo eine Mischinfection zwischen Tuberkelbacillen und Eitererregern vorliege, könne die Reaction ausgelöst werden, welche nur der Anwesenheit letzterer zuzuschreiben sei. Ich glaube, in dieser Behauptung ist Klein zu weit geschritten. Es ist wohl sehr wahrscheinlich, dass das Tuberculin auch auf die Eitererreger einen Einfluss habe und dass in vielen Fällen die Erscheinungen der Reaction sich aus denjenigen, welche von den Bacillen, und aus denen, welche von den Eiterkokken hervorgerufen werden, summiren, dass also complicirte Verhältnisse bestehen; dennoch kann man nicht behaupten, dass überall, wo eine Reaction ausgelöst wird, Mischinfectionen vorliegen, überall Eiterungen im Spiele seien.

Wie sollen wir uns, um nur Eines zu erwähnen, in diesem Sinne die constante, prompte und sehr ausgesprochene Reaction beim Lupus erklären? und noch mehr die Reaction in alten, verkästen Drüsen, ja sogar in sehr alten Narben, in welchen tuberculöse Producte tief in schwieliges Bindegewebe vergraben sind?

Wie man sieht, illustriren alle diese Theorien nur eine oder die andere Seite des Prozesses; sie erklären z. B. die ausgedehnten käsigen Umänderungen oder die Ursache der Anziehung der Leukocyten oder die complicirenden Prozesse in Folge der Mischinfectionen, sie scheinen mir jedoch nicht den Kern der Sache zu treffen. Was resultirt nun aus meinen vorgebrachten Experimenten?

Wir haben in erster Linie gesehen, dass durch das Tuberculin eine Chemotaxis der Bacillen erfolgt, wir haben ausgedehntere Gewebswucherungen beobachten können, wir haben das Auftreten einer verstärkten Attraction zwischen den einzelnen Bacillen constatirt, wir haben die Erscheinungen einer gewaltigen Reaction des die Heerde umgebenden Gewebes bemerkt, wir haben ausgedehntere Verkäsung und bedeutend mehr ausgesprochene Anziehung von Leukocyten constatirt.

Alle diese Wirkungen, welche das Tuberculin entfaltet, sind aber auch Wirkungen, welche die Bacillen selbst, wenn auch in viel geringerem Maasse, unter normalen Verhältnissen auslösen.

Das Tuberculin potenzirt also in jeder Beziehung die Wirkung der Bacillen.

Nur darin scheint mir die Ursache der Tuberculinwirkung zu liegen. So, glaube ich, kann man verstehen, warum so grosse Unterschiede in der Auslösung der Reaction bestehen. Haben wir es mit einem tuberculösen Produkte zu thun, welches viele virulente Bacillen enthält, so kann leicht, da diese Bacillen in ihrer Wirkung durch das Tuberculin potenzirt werden, eine sehr heftige Reaction ausgelöst werden; sind im Gegentheil sehr wenige oder viele, aber sehr abgeschwächte Bacillen vorhanden, so kann das Tuberculin wenig Wirkung entfalten. Freilich auch bei dieser Erklärungsweise stossen wir auf eine Schwierigkeit: beim Lupus sind sehr wenige Bacillen vorhanden, und doch kann die Reaction eine heftige sein. Es müssen hier besondere, uns bis jetzt noch unbekannte Verhältnisse obwalten, und man muss sagen, dass ebenso, wie der Lupus in der Reihe der tuberculösen Affectionen eine besondere Stellung einnimmt, er dasselbe thut in Bezug auf die Reaction. Uebrigens ist durch die übrigen Theorien die Auslösung der Reaction beim Lupus noch schwieriger zu erklären, als durch die von mir vorgebrachte.

Vorstehende Arbeit gründet sich auf das Studium von 1036 Präparaten, von denen ein jedes in Balsam eingeschlossen und nummerirt aufbewahrt ist.

Wie ich es stets gethan habe, bin ich mit dem grössten Vergnügen bereit, jedem, der die Anfrage an mich richten sollte, ein beliebiges von diesen Präparaten zur Verfügung zu stellen.

## Erklärung der Abbildungen.

### Tafel IV.

Fig. 1. Durchschnitt aus der Lunge eines consequent mit Tuberculin behandelten tuberculösen Meerschweinchens (No. 1). (Imprägnation mit Paraffin, Färbung mit Lithion-Carmin und Pikrinsäure. Zeiss 1/A.) Ganze Reihen von Alveolen sind infiltrirt und bilden unregelmässige Figuren.

- Fig. 2. Durchschnitt aus der Lunge eines nicht mit Tuberculin behandelten tuberculösen Meerschweinchens (No. 2). (Gleiche Färbung.) Im Vergleich mit dem vorigen Präparate bemerkt man, dass die Infiltration weniger ausgedehnt, die Inseln daher kleiner sind.
- Fig. 3. Durchschnitt aus der Lunge des tuberculinisirten Meerschweinchens (No. 1) bei stärkerer Vergrösserung. (Färbung nach Koch-Ehrlich. Zeiss homog. Imm.  $\frac{1}{2}$  Oc. 2.) Die Infiltration besteht aus Epithelioidzellen und vielen polynucleären Leukocyten. Die Zahl der Bacillen ist eine sehr grosse. Es sind keine Riesenzellen vorhanden.
- Fig. 4. Durchschnitt aus der Lunge des nicht tuberculinisirten Meerschweinchens (No. 2) bei stärkerer Vergrösserung. Färbung nach Ziehl-Nelson. Homog. Imm.  $\frac{1}{2}$  Oc. 2. Es sind grössere und kernreichere Epithelioidzellen vorhanden, dagegen viel weniger polynucleäre Leukocyten. Die Anzahl der Bacillen ist eine viel geringere, als im vorigen Präparate. Einzelne Epithelioidzellen sind pigmentirt.
- Fig. 5. Durchschnitt aus der Lunge eines anderen tuberculinisirten tuberculösen Meerschweinchens. Färbung nach Ziehl-Nelson. Homog. Imm.  $\frac{1}{2}$  Oc. 2. Die Infiltrate bauen sich aus Serien von mit Epithelioidzellen und polynucleären Leukocyten gefüllten Alveolen auf. Die polynucleären Leukocyten sind vorherrschend; dichte Anhäufungen von Bacillen.
- Fig. 6. Durchschnitt aus einer käsigen Stelle der Lunge eines tuberculinisirten tuberculösen Meerschweinchens. Färbung nach Ziehl-Nelson. Zeiss 2/a 3. Ausgedehnte käsige Entartung, wallartige Infiltration mit Leukocyten um die käsigen Massen, umfangreiche katarrhalische Infiltration der Alveolen im ganzen Umkreise des Herdes.

## Tafel V.

- Fig. 1. Durchschnitt aus der Leber eines tuberculinisirten tuberculösen Meerschweinchens. (Färbung mit Pikrocarmin Zeiss 2/C.) Bildung von ausgesprochenen, scharf umgrenzten Heerden. Die Heerde bestehen aus Epithelioidzellen, die rasch der Nekrose verfallen, und sind umgeben von einer straffen Schicht von Bindegewebe. Recht viele polynucleäre Leukocyten, keine Riesenzellen.
- Fig. 2. Durchschnitt aus der Leber eines nicht tuberculinisirten tuberculösen Meerschweinchens. (Färbung mit Pikrocarmin. Zeiss 2/C.) Im Gegensatz zu dem vorigen Präparate bemerkt man diffuse Veränderungen, theilweise interstitielle Wucherungen, theilweise eine eigenthümliche Nekrose der Leberzellen selbst, ausserdem Infiltration mit Rundzellen, Bildung von Riesenzellen.
- Fig. 3. Durchschnitt aus einem der scharf umschriebenen Heerde der Leber eines tuberculinisirten tuberculösen Meerschweinchens. (Färbung mit Pikrocarmin, Zeiss 2/C.) Die centrale käsige Masse ist ausgefallen; eigenthümliche Schichtung, im Innern noch die Reste



der käsigen Massen, aussen die concentrischen Bündel von Bindegewebe.

- Fig. 4. Präparat aus demselben Heerde, wie No. 3, bei starker Vergrösserung. (Färbung nach Ziehl-Nelson. Zeiss homög. Imm., 2,00/Ap. 1,30.) Detaillirung der in No. 3 bemerkten Schichtung. Sonderung in drei Schichten: eine innere ganz käsige aus Resten von Epithelioidzellen und polynucleären Leukocyten, eine mittlere aus Epithelioidzellen und Fasern, eine äussere fast ausschliesslich aus Bindegewebsfasern gebildete. Nur die innere und mittlere Schicht enthalten eine grosse Zahl von Bacillen. Riesenzellen kommen nicht vor.
- Fig. 5. Präparat aus derselben Leber, wie No. 2, bei starker Vergrösserung. (Färbung nach Ziehl-Nelson. Zeiss, homög. Imm. 2,00/Ap. 1,30.) Deutlicheres Hervortreten der Nekrose der Leberzellen, die rosig gefärbt sind, und der interstitiellen Wucherungsvorgänge.

## V.

### Was ist die Zaraath (Lepra) der hebräischen Bibel?

Von Dr. med. et phil. Arnold Sack in Heidelberg.

Für jeden gebildeten Arzt, der für die Geschichte seiner Wissenschaft Sinn und Herz hat, müssen Fragen besonders reizvoll sein, welche an die Urquellen der pathologischen Forschung, soweit dieselben uns in schriftlichen oder bildlichen Darstellungen erhalten geblieben sind, anknüpfen. In der allerneuesten Zeit sind von Archäologen Funde gemacht worden, die uns den Einblick in die uralten medicinischen Werke der greisen Völker des Orients gestatten. So ist uns durch Ebers die reichhaltigste, wenn auch noch lange nicht vollständig geklärte Quelle über das medicinische Wissen der alten Aegypter erschlossen worden. Der in der Leipziger Bibliothek aufbewahrte, in das 16. Jahrhundert vor unserer Aera hinaufsteigende „Papyrus Ebers“ hat seiner Zeit (1875) grosses Aufsehen gemacht. Ein anderes Schriftstück, der in Keilschrift auf Thontafeln niedergeschriebene, von Hormuzd Rassam bei den Ausgrabungen in Niniveh (1854) zu Tage geförderte Izdubar-Mythus, hat nach seiner Entzifferung