

# I.

## Zur Frage der Immunisierung gegen Tuberkulose.

Von

Johannes Orth und Lydia Rabinowitsch.

---

### I.

#### Geschichte der Immunisierungsversuche gegen Tuberkulose mit Kaltblütertuberkelbazillen und säure- festen tuberkelbazillenähnlichen Bakterien.

Von

Lydia Rabinowitsch.

---

Die aktive Immunisierung kleiner Laboratoriumstiere, vorzüglich der Meerschweinchen, gegen Tuberkulose ist seit einer Reihe von Jahren von einer großen Anzahl von Forschern mit wechselndem, meistenteils aber mit unzureichendem Erfolg in Angriff genommen worden. Zur Immunisierung kamen die verschiedensten Verfahren in Anwendung, es wurden sowohl die Bazillen der Säugetiertuberkulose wie Geflügel-tuberkulose-bazillen in lebendem, abgeschwächtem und abgetötetem Zustande zur Vorbehandlung der Tiere benutzt; auch Bakterien-extrakte der genannten Bazillenformen dienten zu diesen Immunisierungsversuchen. Keins der zahlreichen bisher angegebenen Verfahren konnte jedoch als sicher wirkend beim Meerschweinchen anerkannt werden, so daß auf die Einzelheiten der von den verschiedenen Autoren gewählten Methoden nicht näher eingegangen werden soll.

Die Unzulänglichkeit der mit Säugetier- und Geflügel-tuberkulose-bazillen angestellten Immunisierungsverfahren veranlaßte verschiedene Autoren, die Versuche mit einer Reihe

anderer säurefester Bazillen fortzusetzen, welche in den letzten Jahren aufgefunden und beschrieben worden sind und den Vorzug haben, für Meerschweinchen gar nicht oder geringgradig pathogen zu sein. Es waren dies einerseits die sogenannten tuberkelbazillenähnlichen Butter-, Gras- und Mistbazillen, andererseits die bei Kaltblütern gefundenen Tuberkelbazillenformen, welche bei Bruttemperatur nicht gedeihen, und schließlich auch die von einigen Autoren durch Kaltblüterpassage modifizierten Säugetiertuberkelbazillen.

So kam F. Klemperer<sup>1)</sup> auf Grund von acht Versuchen an Meerschweinchen zu dem Schluß, daß durch subkutane respektive intraperitoneale Injektion der säurefesten Gras-, Butter- und Milchbazillen ein abschwächender und hemmender Einfluß auf die tuberkulöse Infektion ausgeübt wird. Der Schutz war aber nur gering und vorübergehend, da alle vorbehandelten Meerschweinchen infolge der Einspritzung tuberkulösen Sputums später dennoch zugrunde gingen.

Moeller<sup>2)</sup> prüfte die immunisierenden Eigenschaften der einzelnen Vertreter der säurefesten Gruppe untereinander an Meerschweinchen und Kaninchen durch subkutane und intravenöse Injektionen, und zwar mit avirulenten Repräsentanten dieser Gruppe gegen virulentere Vertreter derselben. Sodann wurden sämtliche von Moeller beschriebenen säurefesten Bazillen bezüglich des Schutzes, den sie den hiermit vorbehandelten Tieren gegen eine nachfolgende Infektion mit menschlichen Tuberkelbazillen verliehen, untersucht. Hierbei zeigte sich, daß selbst durch wiederholte Injektionen nur ein hemmender Einfluß auf die Entwicklung der Tuberkulose, aber keine vollständige Immunität zustande kam. Und zwar hatten die Grasbazillen die relativ geringste Wirkung, während der Moellersche Mist- und Pseudoperlsuchtbazillus die stärkste Produktion von spezifischen Schutzstoffen gegen die anderen säurefesten, wie auch gegen die Tuberkelbazillen im Körper der geimpften Tiere auslösten. Über den Blindschleichen-tuberkel-Bazillus, den Moeller angeblich durch Impfung einer Blindschleiche mit tuberkulösem Sputum gewonnen hat, und

<sup>1)</sup> Ztschr. f. klin. Mediz. Bd. 48, 1903.

<sup>2)</sup> Ztschr. f. Tuberkulose Bd. 5, 1904.

der sich merkwürdigerweise vollkommen identisch mit dem später noch zu nennenden Karpfenbazillus von Bataillon, Dubard et Terre erwies, liegt nur ein Meerschweinchen-Immunisierungsversuch vor, welcher auch nicht eindeutig ausfiel.

Auch Koch und Schütz<sup>1)</sup> berichten im Verein mit Neufeld und Miessner anläßlich ihrer Immunisierungsversuche von Rindern gegen Tuberkulose über Immunisierung von Meerschweinchen mittels lebender Kulturen des Gras-, Mist-, Pseudoperlsucht- und Blindschleichtuberkulose-Bazillus. Eine größere Zahl von Meerschweinchen wurde meistenteils intravenös, in einigen Fällen auch intraperitoneal mit genannten Bazillen vorbehandelt und nach verschieden langer Zeit durch subkutane oder intraperitoneale Injektionen kleiner Mengen schwach virulenter Tuberkebazillen auf ihre Immunität geprüft. Bei den so vorbehandelten Meerschweinchen ließ sich zwar häufig eine Verzögerung im Auftreten der ersten Infektionserscheinungen und im Verlauf der Infektion nachweisen, insbesondere war die Erkrankung der Lymphdrüsen bei subkutaner Infektion bisweilen eine sehr geringe, so daß man bei nicht genügend langer Beobachtung der Tiere leicht zu falschen Schlußfolgerungen hätte verleitet werden können; indes sind sämtliche Meerschweinchen schließlich tuberkulös geworden.

Zu ähnlichen Resultaten gelangten Gastou et Galbrun,<sup>2)</sup> welche auf dem Pariser Tuberkulosekongreß 1905 über Immunisierungsversuche mittels des säurefesten Rabinowitsch-schen Butterbazillus berichteten. Und zwar wurden Meerschweinchen nicht nur mit lebenden Kulturen, sondern auch mit Stoffwechselprodukten des Butterbazillus behandelt und gleichzeitig oder später mit Tuberkulose infiziert. Die Bakterienprodukte des Butterbazillus übten keinen Einfluß auf den Verlauf der Tuberkuloseinfektion aus, während durch die Vorbehandlung mit Kulturen ein hemmender Einfluß auf die Entwicklung der Tuberkulose deutlich zutage trat. Die tuberkulösen Veränderungen waren bei den behandelten Tieren ge-

<sup>1)</sup> Ztschr. f. Hygiene Bd. 51, 1905.

<sup>2)</sup> Le Progrès médical 1905, pag. 688.

ringgradig im Verhältnis zu denjenigen der Kontrolltiere, die bedeutend früher der Infektion erlagen. Eine vollständige Immunisierung wurde auch von den französischen Autoren nicht erreicht. Ihre Resultate stimmen vollkommen mit früheren Immunisierungsversuchen von Rabinowitsch überein, welche mit dem von ihr beschriebenen säurefesten Butterbazillus Meerschweinchen auch nicht gegen eine äußerst geringgradige Tuberkuloseinfektion schützen konnte.

Es sei hier noch ein Immunisierungsversuch von Rodet et Rimbaud<sup>1)</sup> erwähnt, welche eine Ziege intravenös mit Grasbazillen vorbehandelt hatten. Das Blutserum dieser Ziege übte keinen merklichen Einfluß auf die experimentelle Tuberkulose der Meerschweinchen aus.

Der erste Autor, welcher Immunisierungsversuche mit echten Kaltblütertuberkelbazillen vornahm, war Terre,<sup>2)</sup> der in Gemeinschaft mit Dubard und Bataillon eine spontane Tuberkulose beim Karpfen beobachtet und mit der isolierten Kultur umfangreiche Untersuchungen angestellt hatte. Eine Immunität gegen Tuberkulose konnte Terre bei Meerschweinchen durch Vorbehandlung mit dem genannten Karpfenbazillus nicht erzielen, wenn auch einzelne Tiere relativ länger und mitunter doppelt so lange am Leben blieben wie die Kontrolltiere (z. B.  $3\frac{1}{2}$  Monate zu  $1\frac{1}{2}$  Monaten).

Küsters<sup>3)</sup> Versuche, Kaninchen mit dem von ihm beschriebenen Erreger spontaner Froschtuberkulose gegen Warmblütertuberkulose zu immunisieren, wurden so angestellt, daß die Tiere in 14 tägigen Intervallen Aufschwemmungen seiner Froschtuberkelbazillen zuerst dreimal intraperitoneal und dann zweimal intravenös eingespritzt erhielten. Nach weiteren vier Wochen erhielten die Kaninchen zweimal eine sehr verdünnte Aufschwemmung von schwachvirulenten, vom Menschen stammenden Tuberkelbazillen, zuerst subkutan, dann intravenös. Die so vorbehandelten Tiere wurden nunmehr auf ihre Resistenz

<sup>1)</sup> Essai de sérothérapie antituberculeuse au moyen d'un bacille acidorésistant. (Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique, T. XVIII, 1906, Nr. 5, Septembre, p. 675.)

<sup>2)</sup> Essai sur la tuberculose des vertébrés à sang froid. Dijon 1902.

<sup>3)</sup> Über Kaltblütertuberkulose (Habilitationsschrift Freiburg i. Br. 1905 und briefliche Mitteilung 1907).

geprüft und gleichzeitig mit Kontrolltieren einer intravenösen Impfung von Rindertuberkelbazillen unterworfen. Das Endergebnis war folgendes: „Alle Tiere gingen an Tuberkulose zugrunde, doch überlebten die vorbehandelten Kaninchen die Kontrolltiere um drei bis vier Wochen und zeigten bei der Sektion viel weniger ausgebreitete Veränderungen.“ Küster schließt aus seinen Versuchen, daß durch die erwähnte Vorbehandlung der Kaninchen ein gewisser Grad von Immunität, vielleicht Giftestigkeit, erzielt werde, die sich bei vorsichtiger Steigerung der Immunisierung noch erhöhen ließe.

Des weiteren sind hier Immunisierungsversuche von Morey<sup>1)</sup> und Dieudonné<sup>2)</sup> anzureihen, welche Säugetiertuberkelbazillen durch Passage im Kaltblüterorganismus zu modifizieren und für ihre Zwecke geeignet zu machen suchten. Morey erhielt gleich den obigen Autoren unzureichende Resultate mit einer durch wiederholte Karpfenpassage abgeschwächten Kultur von Säugetiertuberkulose, welche für Meerschweinchen nicht mehr virulent war. Die mit dieser Kultur vorbehandelten Meerschweinchen erwiesen sich gegenüber einer nachfolgenden, wenn auch geringgradigen Infektion mit virulenten Tuberkelbazillen nicht resistent.

Ferner hatte Dieudonné durch Passagekulturen von Säugetiertuberkelbazillen im Froschkörper einen Stamm gewonnen, der seinen kulturellen und pathogenen Eigenschaften nach Ähnlichkeit mit der von Dubard, Bataillon et Terre beschriebenen Fischtuberkulose aufwies. Mit dieser für Meerschweinchen nicht pathogenen Kultur wurden Immunisierungsversuche gegen eine Infektion mit virulenten Säugetiertuberkelbazillen angestellt. Die Versuche fielen nicht einheitlich aus; ein Teil der vorbehandelten Meerschweinchen widerstand der nachfolgenden intraperitonealen oder subkutanen Infektion und zeigte bei der nach drei bis fünf Monaten später vorgenommenen Sektion keine oder nur geringe Veränderungen, wie vereinzelte Knötchen in Leber und Milz. Andere immunisierte Tiere

<sup>1)</sup> *Tuberculose expérimentale de quelques poissons et de la grenouille.*  
Lyon 1900.

<sup>2)</sup> *Münchener Med. Wochenschrift* 1903 S. 2282 und 1905 S. 834.

starben jedoch fast gleichzeitig mit den Kontrolltieren oder nicht lange Zeit darauf.

Übrigens verdient zum Schluß dieser Zusammenstellung noch eine kurze Diskussionsbemerkung Beachtung, welche von Behring<sup>1)</sup> auf dem Pariser Tuberkulosekongreß 1905 zur Frage der Beziehungen der menschlichen zur tierischen Tuberkulose gemacht hat: Er teilte experimentelle Beobachtungen über die Reaktionen mit, welche die Bazillen der Säugetier- und Geflügeltuberkulose und die Kaltblütertuberkelbazillen gemeinsam haben, und bezeichnete als solche außer der spezifischen Tuberkulinreaktion und dem intraokulären Impfversuch bei Kaninchen besonders die Möglichkeit, mit den für Meerschweine wenig oder gar nicht virulenten säurefesten Tuberkelbazillen gegen die nächst höheren Virulenzstufen zu immunisieren.

Anmerkung: Während der Drucklegung erschien eine Arbeit von Calmette, Guérin et Breton: Contribution à l'étude de la tuberculose experimentale du cobaye. Infection et essais de vaccination par la voie digestive. (Annales de l'Institut Pasteur, juin 1907, t. XXI, p. 415), in der die Autoren kurz berichten, daß es ihnen mittels intrastomachaler Einverleibung der Kaltblütertuberkelbazillen von Dubard, Bataillon et Terre, des Blindschleichen- und Grasbazillus von Moeller nicht gelungen ist, beim Meerschweinchen einen bemerkenswerten Immunisierungseffekt zu erzielen.

Sämtliche geschilderten Immunisierungsversuche gegen Tuberkulose mit säurefesten tuberkelbazillenähnlichen Bakterien wie auch mit Kaltblütertuberkelbazillen hatten, wie wir soeben gesehen, beim Meerschweinchen keine sicheren positiven Resultate gezeitigt. Um so auffallender und erfreulicher erschienen daher die von Friedmann<sup>2)</sup> mitgeteilten Ergebnisse, die dieser mittels einer von spontaner Schildkrötentuberkulose isolierten Kultur gewonnen hatte. Dieser Schildkrötenbazillus soll sich nach den Angaben des Autors wesentlich von den übrigen Kaltblütertuberkelbazillen unterscheiden, und zwar in folgenden Punkten:

<sup>1)</sup> Congrès International de la Tuberculose, Paris 1905, t. I. p. 195.

<sup>2)</sup> Dtsch. Med. Wochenschrift 1903 Nr. 50 S. 953 und 1904 Nr. 5 S. 166 Nr. 12 S. 431 u. Nr. 46 S. 1673.

1. Wachstumsmöglichkeit innerhalb weiter Temperaturgrenzen (gutes Fortkommen schon bei Zimmertemperatur, üppigstes Wachstum bei 37°).

2. Völlige Gleichheit des Aussehens der bei 37° gewachsenen Kulturen mit Säugetiertuberkelkulturen (menschliche Tuberkulose und Perlsucht).

3. Erzeugung eines ganz leichten, lokalisiert bleibenden und in vollständige Heilung übergehenden spezifischen Herdes im Meerschweinchenkörper.

4. Eine absolute und sicher bewiesene Unschädlichkeit gegenüber allen untersuchten Säugetieren: Meerschweinchen, Kaninchen, Hund, Ziege, Esel, Rind, Schaf, Schwein, Pferd.

Friedmann gelang es durch einmalige geeignete (intravenöse) Vorbehandlung mit dem Schildkrötenbazillus, welchen er „als echten nur wundersam mitigierten Tuberkelbazillus“ bezeichnet, „Meerschweine so hoch zu immunisieren, daß sie eine Dosis menschlicher Kultur, die nicht vorbehandelte Tiere in drei Wochen an Tuberkulose tötet, ohne tuberkulös zu werden, überstehen“. Die Meerschweinchen-Immunisierungsversuche ergaben nicht nur gegen die verschiedensten menschlichen Stämme, sondern auch gegen Perlsuchtstämme recht günstige Resultate.

Es erscheint zweckmäßig Friedmanns eigene Schilderungen<sup>1)</sup> hier wiedergegeben.

„Solche in geeigneter Weise mit meinem Schildkröten-tuberkelbazillenstamm vorbehandelte Meerschweine verhalten sich nun gegenüber einer nach einiger Zeit vorgenommenen Infektion mit virulenten Menschentuberkelbazillen ganz anders als nicht vorbehandelte Kontrolltiere, die gleichzeitig nach demselben Infektionsmodus mit derselben Dosis desselben Menschen-tuberkelbazillenstammes infiziert werden.“

Bei den Kontrolltieren entsteht in bekannter Weise an der Infektionsstelle schon nach wenigen Tagen ein harter Tumor, aus dem sich bald ein bis zum Tode bestehen bleibendes, käsiges Geschwür entwickelt; dann schwellen zunächst die regionären, später alle fühlbaren Lymphdrüsen zu erbsen- bis kirschgroßen Tumoren an, und vor allem setzt am achten bis

<sup>1)</sup> Deutsche med. Wochenschrift 1903 Nr. 50.

zehnten Tage nach der Infektion ein hohes (bis 40.8° und darüber) mit erheblichen Schwankungen einhergehendes, aber bis wenige Tage vor dem Tode anhaltendes Fieber ein; das Gewicht nimmt, nach anfänglicher geringer Zunahme, bis zum Tode ständig, oft geradezu rapide, ab. Gegen Ende des Lebens wird die Atmung sehr beschleunigt, es stellen sich Schweiße ein, und die Tiere gehen — bei der gewählten Infektionsdosis gewöhnlich in der vierten bis sechsten Woche — unter extremem Kräfteverfall zugrunde. Die makroskopische und mikroskopische Untersuchung zeigt alle inneren Organe im Zustande hochgradiger tuberkulöser Erkrankung, die meisten Körperlymphdrüsen käsig entartet, in allen Herden mehr oder weniger zahlreiche Tuberkelbazillen.

Bei den vorbehandelten Tieren entsteht an der Stelle der Infektion mit menschlichen Tuberkelbazillen auch ein Infiltrat, das aber ganz weich bleibt: gewöhnlich entleert sich noch einige Zeit hindurch durch einen schmalen Spalt etwas käsigeitriges Sekret, sodann aber heilt die Infektionsstelle, und zwar so glatt und vollständig, daß sie später oft überhaupt nicht mehr auffindbar ist. Es entwickeln sich geringe Schwellungen der regionären Drüsen, die oft wieder zurückgehen. Die Temperatur hält sich, abgesehen von einem mehrtägigen geringen Fieber, meist während der ganzen, oft drei Monate und mehr tragenden Dauer der Versuche innerhalb der für Meerschweine normalen Grenzen (38.7 bis 39.3°). Das Körpergewicht nimmt dauernd zu, und die Tiere zeigen überhaupt das beste Wohlbefinden. Wenn sie nach drei Monaten getötet werden, so ist der ganze Körper stets im besten Ernährungszustande, die inneren Organe sind fast immer von gesundem Aussehen, insbesondere im allgemeinen von frischer, normaler Färbung. Bei genauem Hinsehen zeigen sich, nicht in allen, aber in vielen Fällen, bald ganz vereinzelte, bald zahlreiche kleinste graue Pünktchen, denen man aber auf den ersten Blick ansieht, daß es keine Tuberkel sind. In der Tat erweisen sich dieselben mikroskopisch lediglich als kleine Anhäufungen von Rundzellen; sehr selten findet man vielleicht noch hier und da eine Riesenzelle. Doch enthalten diese Zellenhäufchen trotz genauesten, oft wiederholten Suchens auf Serienschnitten niemals auch nur

einen Bazillus. Es sind also offenbar harmlose, nicht mehr infektiöse Gebilde und entsprechen den bazillenfreien Knötchen, die, wie aus dem offiziellen Berichte des Herrn Geh.-Rat Rob. Koch und des Herrn Geh.-Rat Schütz an den Herrn Unter-richtsminister und den Herrn Landwirtschaftsminister vom 1. Juli 1901 hervorgeht, auch gewisse, gegen Menschentuberkelbazillen immune Spezies (so das Schaf) nach intravenöser Infektion mit solchen aufweisen, und die dort ebenfalls — ohne jede Neigung sich auszubreiten — schließlich ganz verschwinden.“

In einer späteren Mitteilung berichtet Friedmann, daß es ihm gelungen sei, Rinder mit Hilfe von intravenösen Einspritzungen seiner Schildkrötenbazillen gegen spätere Infektionen mit virulenter Perlsucht zu schützen.

Des weiteren konnte sich Friedmann von der Existenz spezifischer Schutzstoffe im Blute mit Schildkrötentuberkelbazillen immunisierter Säugetiere überzeugen, und zwar sowohl im Meerschweinchenserum als auch im Schweine- und Rinderserum. Diesbezügliche Versuche beschreibt Friedmann in Nr. 46 der Deutschen Medizinischen Wochenschrift 1904.<sup>1)</sup> Die mit Immun-serum vorbehandelten Meerschweinchen wurden mit 1—2 mg bis zu einer Platinöse menschlicher oder Perlsuchtkultur, so weit ersichtlich, intraperitoneal infiziert und wiesen bei der nach längerer oder kürzerer Frist erfolgten Sektion z. T. ein Freisein der inneren Organe von Tuberkulose auf, während die Kontrollmeerschweinchen an hochgradiger Tuberkulose eingingen.

Gegen diese günstigen Immunisierungsversuche Friedmanns mit Schildkrötenbazillen wenden sich in scharfer Kritik Libbertz und Ruppel<sup>2)</sup> von den Höchster Farbwerken, in deren Laboratorium ein Teil der Versuche von Friedmann ausgeführt worden ist. Libbertz und Ruppel führen zuerst Versuche über die krankheimerregende Wirkung des Schildkrötentuberkel-bazillus auf Warmblüter an, die sie nicht gänzlich verneinen. Es mag hier bemerkt werden, daß über die kulturellen Eigen-

<sup>1)</sup> Deutsches Reichs-Patent, 30h. 183, 712. F. F. Friedmann, Verfahren zur Herstellung eines gegen Tuberkulose von Warmblütern wirksamen Serums.

<sup>2)</sup> Deutsche Med. Wochenschrift 1904 Nr. 49 S. 1816 und 1905 Nr. 4 und 5.

schaften des Schildkrötenbazillus außer den Friedmannschen Mitteilungen von keiner Seite irgendwelche Angaben vorliegen, da die Kultur nicht erhältlich war. Auch Libbertz und Ruppel berichten nichts über das kulturelle Verhalten, sondern gehen zu den Meerschweinchen-Immunisierungsversuchen über, welche sie zunächst mit von Friedmann selbst intravenös vorbehandelten und ihnen übergebenen Tieren angestellt haben. Zur Prüfung der Immunität wurden in einer ersten Versuchsreihe die Meerschweinchen auf Friedmanns Wunsch mit einem Gemisch von meistenteils 1 mg virulenter menschlicher Tuberkelbazillen + 3 cg Schildkrötenbazillen infiziert, in einer weiteren Reihe lediglich mit Tuberkelbazillen, und zwar meistenteils subkutan, in einigen Fällen auch intraperitoneal. Die Autoren schließen aus ihren Versuchen, daß die intravenöse Vorbehandlung mit Schildkrötentuberkelbazillen nicht imstande ist, dem Meerschweinchen einen zuverlässigen Immunitätsschutz gegenüber einer späteren Infektion mit virulenten Tuberkelbazillen zu verleihen, wenn auch die Vorbehandlung eine gewisse Verzögerung im Verlauf und der Entwicklung der Tuberkulose veranlassen kann. Diese Verzögerung war indessen nur bei den relativ kurze Zeit nach der Infektion getöteten Versuchstieren bemerkbar, während bei länger am Leben gebliebenen Tieren die Tuberkulose eine völlig reguläre, in einigen Fällen sogar eine rapide Entwicklung nahm.

Entgegen der von Friedmann angegebenen gelungenen Immunisierung von Rindern mittelst seines Schildkrötentuberkelbazillus berichten Libbertz und Ruppel, daß sie außer Rindern auch andere große Haustiere durch intravenöse Injektionen von Schildkrötentuberkelbazillen zu immunisieren versucht haben, daß sie aber zu völlig negativen Resultaten gelangten. Auch die von genannten Autoren geprüfte Frage, ob das Serum von mit Schildkrötenbazillen vorbehandelten Tieren eine krankheit-verhütende, krankheitshemmende oder krankheitshilende Wirkung besitzt, mußte auf Grund der an Meerschweinchen vorgenommenen Prüfung entschieden verneint werden. Libbertz und Ruppel fassen die Resultate ihrer mit dem Friedmannschen Schildkrötentuberkelbazillus vorgenommenen Immunisierungsversuche in folgende Sätze zusammen:

1. Die Friedmannsche Kultur ist für Warmblüter nicht absolut ungefährlich. Sie erzeugt zwar keine Tuberkulose, sie kann aber Intoxikationen und organische Veränderungen hervorrufen, welche Gesundheit und Leben der Versuchstiere zu gefährden imstande sind.

2. Intravenöse Injektionen der Friedmannschen Kultur vermögen Warmblüter nicht vor einer späteren Infektion mit Tuberkulose zu schützen.

3. Durch intravenöse Injektionen der Friedmannschen Kultur werden bei Warmblütern Tuberkulose-Immunstoffe nicht erzeugt.

Gegen diese von Libbertz und Ruppel gezogenen Schlußfolgerungen ver wahrt sich Friedmann<sup>1)</sup> in einer Erwiderung unter ausführlicher Berücksichtigung und Mitteilung weiterer Versuchsprotokolle und beruft sich auf das von Orth zu fällende Urteil, ob Meerschweinchen nach dem von ihm geübten Verfahren gegen Tuberkulose immunisiert werden können oder nicht.

Wie aus den folgenden Ausführungen Orths hervorgeht, haben unsere gemeinsamen Experimente ergeben, daß die Friedmannsche Behauptung einer erzielten vollen Immunität — d. h. daß es ihm durch eine einmalige Vorbehandlung gelungen sei, „Meerschweine so hoch zu immunisieren, daß sie eine Dosis menschlicher Kultur, die nicht vorbehandelte Tiere in 3 Wochen an Tuberkulose tötet, ohne tuberkulös zu werden, überstehen“ — sich als absolut unzutreffend erwiesen. Das Friedmannsche Immunisierungsverfahren war weder imstande, einen erheblichen Schutz gegen eine nachfolgende bei nicht vorbehandelten Kontrolltieren schneller oder langsamer verlaufende tödliche Infektion zu gewähren, noch ein Stationärwerden des tuberkulösen Prozesses zu bewirken. Es leistet demnach nicht mehr und nicht weniger als die zahlreichen bisherigen, in diesem Abschnitt geschilderten Immunisierungsverfahren, welche mit anderen Kaltblütertuberkelbazillen wie auch mit den verschiedenen säurefesten Butter-, Gras- und Mistbazillen angestellt worden sind.

Unsere Untersuchungen haben somit die Angaben von Libbertz und Ruppel im wesentlichen bestätigt, daß nämlich

<sup>1)</sup> Deutsche Med. Wochenschrift 1904 No. 49 S. 1816 und 1905 Nr. 5.

die Vorbehandlung mit Schildkrötentuberkelbazillen „nicht imstande ist, dem Meerschweinchen einen zuverlässigen Immunitätsschutz gegenüber einer späteren Infektion mit virulenten Tuberkelbazillen zu verleihen“. „Daß die Vorbehandlung eine gewisse Verzögerung im Verlauf und in der Entwicklung der Tuberkulose veranlassen kann“, haben ebenfalls gleich uns Libbertz und Ruppel konstatiert. Ein gegenteiliger Ausspruch genannter Autoren: „Die mit Schildkrötentuberkelbazillen vorbehandelten Meerschweine zeigen keinen Unterschied zu den Kontrolltieren“, welchen Friedmann in einer Anmerkung zum Sitzungsprotokoll der Berliner Medizinischen Gesellschaft vom 27. Juli 1907 (Berliner Klinische Wochenschrift Nr. 33 S. 1056) zitiert, konnte in der Arbeit von Libbertz und Ruppel nicht nachgewiesen werden. Die Friedmannsche Anmerkung scheint um so befremdlicher, als sich in seiner Entgegnung auf Libbertz und Ruppel (Deutsche Medizinische Wochenschrift 1905 Nr. 5 S. 184) folgender Passus befindet: „Auch davon, daß die Vorbehandlung nach meiner Methode nur eine ‚Verzögerung im Verlauf und in der Entwicklung der Tuberkulose veranlassen könnte‘, kann keine Rede sein“.

Friedmann hat demnach mit vollem Unrecht in seiner Anmerkung zum Protokoll behauptet, daß durch die Orthsche Nachprüfung die Angaben von Libbertz und Ruppel widerlegt seien. Dies bezieht sich auch auf die strittige Frage der geringeren oder größeren Pathogenität der Schildkrötentuberkelbazillen. Die Orthschen Ausführungen bezüglich der Pathogenität des Schildkrötentuberkelbazillus betreffen nur ein einziges von Friedmann vorbehandeltes und von uns nicht mit Tuberkulose infiziertes Meerschweinchen, während Libbertz und Ruppel zahlreiche Tierversuche mit Reinkulturen anzustellen in der Lage waren.

## II.

Können Meerschweinchen durch den Schildkrötenbazillus (Friedmann) gegen Tuberkulose geschützt werden?

Untersuchungen angestellt in Verbindung mit

Dr. Lydia Rabinowitsch

mitgeteilt von

Johannes Orth.<sup>1)</sup>

In der Nummer 49 der Deutschen Medizinischen Wochenschrift vom Jahre 1904 hat Herr F. F. Friedmann gelegentlich einer Polemik mit den Herren Libbertz und Ruppel auf Seite 1816 mit meiner Zustimmung angekündigt, daß ich demnächst mein Urteil darüber abgeben werde, ob Meerschweine nach seinem Verfahren gegen Tuberkulose immunisiert werden können oder nicht. Es besitzt diese Frage eine ebenso große wissenschaftliche wie praktische Bedeutung, so daß ich glaubte, dem Wunsche des Herrn Friedmann, daß ich von ihm mit seinem Schildkrötenbazillus vorbehandelte Meerschweinchen auf ihre Widerstandsfähigkeit gegenüber einer Infektion mit virulenten Tuberkelbazillen prüfen möchte, nachkommen zu sollen. Ich habe mit der Übernahme dieser Untersuchungen in keiner Weise weder für, noch gegen Herrn Friedmanns Angaben Partei ergreifen wollen, sondern bin ganz unvoreingenommen an die Versuche herangegangen, und ich gedenke mich auch jetzt darauf zu beschränken, die Tatsachen mitzuteilen und aus ihnen die für meine Experimente sich ergebenden Schlüsse zu ziehen, es jedem Leser überlassend, aus diesen besonderen Feststellungen allgemeinere Folgerungen zu ziehen.

Die Vorbehandlung der von mir geprüften Meerschweinchen hat Herr Friedmann ganz ohne meine Mitwirkung und auch ohne mein Beisein vorgenommen; mir wurden von ihm die Tiere

<sup>1)</sup> Auszugsweise vorgetragen in der Sitzung der Berliner medizinischen Gesellschaft am 24. Juli 1907. Obwohl die Abhandlung schon gesetzt war, konnte doch bei der Korrektur mehrfach die Diskussion noch berücksichtigt werden.

mit der Erklärung übergeben, sie seien von ihm mittels seiner Schildkrötenbazillenkultur immunisiert worden. Soweit er mir genauere Angaben gemacht hat, werde ich an passender Stelle davon Mitteilung machen. Es sind drei Reihen von Versuchen angestellt worden, um allen Wünschen des Herrn F r i e d m a n n in bezug auf die Ausführung der Versuche möglichst zu entsprechen. Dadurch sind aus dem „demnächst“ der F r i e d m a n n s chen Ankündigung beinahe drei Jahre geworden, doch habe ich bereits auf der Naturforscher-Versammlung in Stuttgart, September 1906, in der Pathologischen Gesellschaft eine vorläufige Mitteilung von meinen Resultaten, soweit ich sie bis dahin gewonnen hatte, gemacht. In der ersten Versuchsreihe wurden sechs vorbehandelte Tiere mit Reinkulturen von Tuberkelbazillen, in der zweiten fünf Tiere auf Wunsch des Herrn F r i e d m a n n mit tuberkulösen, bazillenhaltigen Krankheitsprodukten, in der dritten endlich vier Tiere von Herrn F r i e d m a n n selbst mit reingezüchteten Bazillen in anderer Weise und vor allem mit geringeren Mengen von Bazillen, als es in Reihe I geschehen war, infiziert. Mit jedem vorbehandelten Tiere wurden stets je ein oder mehrere Kontrolltiere in gleicher Weise und mit der gleichen Menge Infektionsstoff behandelt, um feststellen zu können, ob, bei doch eintretender Tuberkulose, der Verlauf der Erkrankung bei den vorbehandelten Tieren anders sich gestalte als bei den nicht vorbehandelten. Es wurden nur erwachsene Tiere verwandt und die Kontrolltiere so gewählt, daß ihr Gewicht mit dem der vorbehandelten so gut wie möglich übereinstimmte. Da die vorbehandelten Tiere überhaupt, besonders aber in der zweiten und dritten Versuchsreihe, ungewöhnlich hohes Gewicht hatten, so war es uns nicht immer möglich, gleich schwere Kontrolltiere zu erlangen. Da wir in denjenigen Fällen, in welchen wir eine genau bestimmte Menge von Tuberkelbazillen einführten, diese Menge nicht pro Kilo Körpergewicht, sondern pro Tier bestimmten, so konnte ein geringeres Gewicht der Kontrolltiere den vorbehandelten eine günstigere Stellung gewähren, andererseits konnte aber auch das Resultat dadurch noch beweiskräftiger werden, wenn es etwa gegen die Anwesenheit einer Immunität sprechen sollte. Es wird sich zeigen, daß Gewichtsverschiedenheiten in der erwähnten Art keine wesentliche Rolle gespielt haben. Bei all jenen Experimenten, bei welchen die Menge der jedem Tier eingeführten Tu-

berkelbazillen überhaupt nicht genau festzustellen war, konnte eine Verschiedenheit des Gewichts von vornherein nicht wesentlich in Betracht kommen. Die Kontrolltiere haben wir stets ihrem Schicksal überlassen, d. h. wir töteten keines vorzeitig, sondern warteten ihren natürlichen Tod ab, bei einem großen Teil der vorbehandelten haben wir das ebenso gemacht, denn wir wollten in erster Linie feststellen, ob den vorbehandelten Tieren überhaupt eine Immunität gegenüber virulenten Tuberkelbazillen verschafft worden war, wir mußten also in erster Linie die Frage zu beantworten suchen, ob vorbehandelte Tiere an progressiver und tödlicher Tuberkulose erkrankten oder nicht.<sup>1)</sup> Herr F r i e d m a n n ist anders vorgegangen, denn er hat nach seiner Angabe in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift 1904, S. 167, seine vorbehandelten wie seine Kontrolltiere nach drei Monaten getötet. Es kann dieses Verfahren nicht durch die von F r i e d m a n n in derselben Wochenschrift 1905, S. 184, mitgeteilten Anforderungen L i b - b e r t z' gerechtfertigt werden, welche lauten: „Es müssen Meer-

1) Die in der Diskussion betonte Gefahr, daß die Tiere bei ihrem langen Leben im Institute der Spontaninfektion mit Tuberkulose ausgesetzt seien, kann nicht in Betracht kommen: 1. weil die Versuchstiere getrennt von den übrigen Institutstieren in besonderen Käfigen und in einem besonderen, im Museum gelegenen Raum gehalten wurden, 2. weil die Gefahr der Spontaninfektion erfahrungsgemäß sehr gering ist, leben oder lebten doch im Institute Hunderte von Meerschweinchen, darunter viele, bei denen Tuberkulose uns erwünscht gewesen wäre, ohne daß sie, selbst nach Jahr und Tag, eine Spur von Tuberkulose erkennen ließen, 3. weil, wenn wirklich eine Spontaninfektion bei vorbehandelten Tieren eintreten sollte, damit erst recht bewiesen würde, daß sie ungenügend gegen tuberkulöse Infektion geschützt gewesen wären; wird doch immer darauf hingewiesen, daß die experimentellen Infektionen gegenüber den spontanen mit viel zu großen Bazillenmengen erzeugt würden. Es würde darum auch nichts an dem Resultat geändert werden, wenn man annehmen wollte, es sei zu der künstlichen die spontane Infektion hinzugekommen, da die Menge der in das Tier gelangten virulenten Bazillen dadurch nicht um ein Erhebliches vermehrt worden sein könnte. Übrigens beweisen sowohl die Gewichtsverhältnisse bei den spontan gestorbenen, als auch die Befunde bei den vorzeitig getöteten vorbehandelten Tieren, daß die tuberkulöse Erkrankung alsbald nach der Infektion eingesetzt hat, und sämtliche Sektionsbefunde lassen keinen Zweifel darüber, daß die Tuberkulose von den Impfstellen ausgegangen ist.

schweinchen vorbehandelt werden, so daß sie eine Infektion überstehen, die die Kontrolltiere nach vier Wochen tuberkulös macht, während die vorbehandelten Tiere nach dieser Zeit nicht tuberkulös sind“, denn daß diese Tiere nicht tuberkulös sind, das ist weder durch die makroskopische, noch durch partielle mikroskopische Untersuchung sicher festzustellen, das kann nur durch Kultur oder, besser, durch den biologischen Versuch oder endlich, am besten, dadurch festgestellt werden, daß man das Tier weiter leben läßt. Das letzte ist das sicherste, denn es wäre immerhin möglich, daß in einem vorbehandelten Tiere einige Wochen und selbst Monate nach der Infektion lebende Tuberkelbazillen vorhanden sind, deren das Tier später doch noch Herr wird, so daß es gesund bleibt, während es an Tuberkulose erkranken wird, wenn seine Immunität eine ungenügende ist. Ich kann also Forschungen über Immunisierung unmöglich für vollständig und zu einem endgültigen Urteil für geeignet erachten, bei denen die Tiere eine gewisse Zeit nach der Infektion mit virulenten Tuberkelbazillen getötet worden sind, denn auf solche Weise kann man wohl feststellen, ob vorbehandelte Tiere innerhalb einer bestimmten Zeit geringere Veränderungen darbieten als nicht behandelte, man kann also gegebenen Falles feststellen, ob infolge der Vorbehandlung eine tuberkulöse Erkrankung chronischer verläuft oder nicht, aber man kann nicht feststellen, ob die vorbehandelten Tiere gegen eine tödliche Infektion geschützt sind, und darauf kommt es doch bei der Immunisierung in erster Reihe an. Was nützt es praktisch, wenn das vorbehandelte Tier ein wenig länger am Leben bleibt, aber trotz seiner Vorbehandlung doch einer tuberkulösen Infektion erliegt? Daß auch L i b b e r t z die Tötung vorbehandelter Tiere nicht für unbedenklich hält, geht aus der folgenden Äußerung hervor, welche sich in einer von ihm und R u p p e l herrührenden kritischen Arbeit über Immunisierung mit Schildkrötenbazillen (D. Med. Woch. 1905, S. 183) findet: „Wir erklären uns die scheinbar günstigen Resultate“ (nämlich F r i e d m a n n s) „mit der individuellen Verschiedenheit der Meerschweine, mit ihrer nachweislich schwankenden Empfänglichkeit für die Tuberkulose und mit sonstigen Zufälligkeiten, welche alle um so schwerer ins Gewicht fallen, je früher nach erfolgter Infektion die Versuchstiere an sekun-

därer Infektion eingehen oder getötet werden“.<sup>1)</sup> Immerhin ist auch die Frage, wie der Vergleich zwischen den anatomischen Befunden eines vorbehandelten und eines Kontrolltieres gewisse Zeit nach der Infektion ausfällt, von Interesse, darum sind einige vorbehandelte Tiere getötet worden, als Kontrolltiere ihrer Impftuberkulose erlegen waren.

Die Protokolle über die Sektionen der vorbehandelten Tiere werde ich in einem Anhang ausführlich mitteilen, aus denjenigen über andere Tiere nur besonders wichtige Befunde; in der nun folgenden Erörterung der einzelnen Untersuchungsreihen werde ich also nur die allgemeinen Resultate erwähnen, während ich für die Einzelheiten ein für allemal auf den Anhang verweise. Die Krankheitserscheinungen, welche die Tiere darboten, insbesondere die Körpertemperatur, haben wir nicht dauernd verzeichnet, nur das Gewicht ist regelmäßig von Zeit zu Zeit festgestellt worden, worüber ebenfalls im Anhang Angaben gemacht sind.

#### Erste Versuchsreihe.

Zu dieser Versuchsreihe lieferte Herr Friedmann acht vorbehandelte Tiere; eins (Nr. 2) war offenbar gebissen, hatte einen großen subkutanen Abszeß und ging bald zugrunde, ein anderes (Nr. 7) war ebenfalls krank, blieb aber am Leben. Somit wurden in dieser Versuchsreihe sechs vorbehandelte Tiere benutzt, wozu sechs Kontrolltiere (zu jedem vorbehandelten ein Kontrolltier) hinzukamen. Alle Tiere wurden mit reingezüchteten Tuberkelbazillen infiziert. Wir haben uns bei der Abmessung der Bazillen sowie bei der Art ihrer Einführung in den Körper der Tiere an die Veröffentlichungen des Herrn Friedmann<sup>2)</sup> gehalten.

<sup>1)</sup> Der Sperrdruck röhrt von mir her. O.

<sup>2)</sup> Die Friedmannschen Behauptungen sollten nachgeprüft werden, folglich mußten wir uns an sie auch in Bezug auf die angewendete Menge virulenter Bazillen halten; damit erledigt sich die Diskussionsbemerkung des Herrn Aronson über die minimale tödliche Dosis. Wenn Jemand behauptet, er habe eine Methode, durch welche er Meerschweinchen gegen Tuberkulose so immun mache, daß sie selbst eine Einspritzung von 3 mg virulenter Bazillen vertragen, und es zeigt sich, daß so vorbehandelte Tiere ausnahmslos an Tuberkulose starben, möchten sie mit Bazillen verschiedenster Herkunft, in verschiedenster Weise und verschiedenster Menge infiziert worden sein,

Sowohl nach der Veröffentlichung in der Deutschen Med. Wochenschrift 1904 Nr. 5, als auch nach derjenigen der Nr. 46 des selben Jahrganges hat Friedmann sowohl intraperitonäale wie subkutane Infektionen vorgenommen und meistens 1, 2, aber auch 3 mg, ausnahmsweise 0,5 mg Reinkultur von Tuberkelbazillen benutzt<sup>1)</sup>. So haben auch wir die eine Hälfte (a) der Tiere dieser Versuchsreihe intraperitonäal, die andere (b) subkutan infiziert, indem wir reingezüchtete Tuberkelbazillen in sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung fein aufgeschwemmt mittels einer Pravaz-Spritze injizierten. Sowohl bei den a- als auch bei den b-Tieren gaben wir einem vorbehandelten Tier und seinem Kontrolltier je 1 mg Tuberkelbazillen, dem zweiten 3 mg, dem dritten aber 5 mg. Diese höhere Dosis haben wir gewählt, um festzustellen, ob die von Friedmann für 3 mg angegebene Widerstandsfähigkeit sich auch noch für eine erheblich größere Menge Tuberkelbazillen bewähren würde. Berechnet man die Dosis Bazillen auf das Kilogramm Tier, so ist allerdings diese höchste von uns verwandte Bazillenmenge noch nicht größer als die von Friedmann in den mitgeteilten Versuchen angewandte, da seine Tiere geringeres Gewicht hatten als die unseren. Die zur Infektion benutzten Bazillen entstammten dem Menschen. Der bei Reihe Ia (intraperitonäale Infektion) benutzte Stamm Nr. 155 stammte von einer Miliartuberkulose (Typ. human.), Stamm Nr. 1007 der Reihe Ib von einer primären Darmtuberkulose (Typ. bovin.). Nähere Angaben über diese Kulturstämmen finden sich in der Arbeit von Rabinowitz: Untersuchungen über die Beziehungen zwischen der Tuberkulose des Menschen und der Tiere (Arbeiten aus dem Patholog. Institut zu Berlin, Festschrift 1906). Alle Tiere dieser Reihe starben eines natürlichen Todes, nur das erste Kontrolltier wurde sterbend getötet.

Die Resultate der Reihe Ia und b lassen sich am besten aus der nachstehenden Tabelle erkennen:

so ist eben die Behauptung, sie seien immun gewesen, falsch, mag die minimale tödliche Dosis der angewandten virulenten Bazillen sein, welche sie wolle.

1) Friedmann hat z. T. Zahlenangaben gemacht, z. T. Ösen angegeben. Wir berechnen wie üblich 1 Öse = 2 mg, eine gehäufte Öse dürfte demnach  $2\frac{1}{2}$ —3 mg zu rechnen sein.

I<sup>a</sup> (intraperitonäale Infektion mit Typ. human.).

Nr.	Menge der Tub.-B.	Vorbehandelt?	Gewicht (g) vor d. Infektion	Gewicht n.d. Tode	Lebte Tage nach der Infektion	Resultat
1	1 mg	vorbeh.	610	410	59	schwere allg. Tuberk. m. Lungenschwindsucht
1 a	"	Kontrolle	670	530	52	" ohne "
3	3 mg	vorbeh.	840	760	39	" "
3 a	"	Kontrolle	830	570	24	" "
4	5 mg	vorbeh.	770	450	73	" "
4 a	"	Kontrolle	740	590	42	" "

I<sup>b</sup> (subkutane Infektion mit Typ. bovin.).

5	1 mg	vorbeh.	670	540	152	schwere allg. Tuberk. m. Lungenschwindsucht
5 a	"	Kontrolle	700	570	49	" ohne "
6	3 mg	vorbeh.	820	580	131	" mit "
6 a	"	Kontrolle	810	570	86	" ohne "
8	5 mg	vorbeh.	720	520	109	" mit "
8 a	"	Kontrolle	790	505	42	" ohne "

Die Tabellen zeigen, daß alle Tiere ohne Ausnahme, vorbehandelte wie nicht vorbehandelte, an schwererer Tuberkulose spontan zugrunde gegangen sind unter erheblicher Abnahme des Körpergewichtes, welche zwar in der ersten Zeit bei den vorbehandelten Tieren eine geringe war oder sogar fehlte oder durch eine Zunahme ersetzt war, schließlich aber doch eine sehr erhebliche wurde und einen durchgreifenden Unterschied zwischen den Kontrolltieren und den vorbehandelten nicht ergeben hat. Wie von vornherein zu erwarten war, sind trotz der Verschiedenheit der Bazillentypen die intraperitonäal geimpften Tiere im allgemeinen schneller tuberkulös geworden und in kürzerer Zeit gestorben als die subkutan geimpften; dagegen hat sich gezeigt, daß die Menge der eingeführten Bazillen durchaus nicht im geraden Verhältnis zu der Krankheitsdauer steht, weder bei den Kontrolltieren noch bei den vorbehandelten. Immerhin besteht in dem Verhalten der beiden Tiersorten eine gewisse Übereinstimmung. In Reihe Ia sind beide mit 3 mg infizierten Tiere zuerst gestorben, und zwar ungewöhnlich früh, dann folgt das Kontrolltier mit 5 mg, das mit 1 mg, das vorbehandelte mit 1 mg, und am längsten lebte das mit 5 mg infizierte vorbehandelte Tier. In Reihe Ib ist das 5 mg-Kontrolltier zuerst gestorben, dann aber nach wenigen Tagen das 1 mg-Kontrolltier und erst nach fast der doppelten Zeit das 3 mg-Kontrolltier, während die vorbehandelten Tiere in genau der eingeführten Bazillenmenge entsprechender Reihenfolge ver-

endet sind. Wie in dieser Beziehung, so sind auch in bezug auf die Infektionsart die Resultate bei den vorbehandelten viel regelrechter als bei den Kontrolltieren. Während z. B. die beiden mit 5 mg infizierten Kontrolltiere trotz verschiedener Art der Infektion am 42. Tage verendeten, das mit 1 mg subkutan infizierte Kontrolltier sogar früher starb (nach 49 Tagen) als das mit gleicher Menge intraperitonäal infizierte (nach 52 Tagen) und nur die 3 mg-Kontrolltiere das zu erwartende Verhältnis darboten (24 und 86 Tage), zeigen dagegen sämtliche vorbehandelten Tiere in der Reihe a ein viel kürzeres Leben (39 bis 73 Tage) als in der Reihe b (109 bis 152 Tage). Die für die Immunitätsfrage wichtigsten Resultate sind wohl die folgenden zwei :

1. Sämtliche vorbehandelten Tiere haben länger gelebt als die Kontrolltiere ;
2. sämtliche vorbehandelten Tiere sind an einer ausgebreiteten schweren Tuberkulose zugrunde gegangen.

Zu 1 ist noch zu bemerken, daß dieser Unterschied zugunsten der vorbehandelten Tiere am deutlichsten bei den subkutan infizierten hervortrat, denn während in Reihe I a die mittlere Lebensdauer nach der Infektion bei den Kontrolltieren 39, 3, bei den vorbehandelten 57 Tage betrug, erreichte sie in Reihe I b 59 und 130,7 Tage, daß er aber auch bei den mit 5 mg intraperitonäal infizierten sehr deutlich hervortrat, am wenigsten bei den mit 1 mg intraperitonäal infizierten, von denen das Kontrolltier nach 52, das vorbehandelte nach 59 Tagen starb. Im übrigen darf nicht vergessen werden, daß unsere Zahlenangaben für die Tuberkulose keinen absoluten Wert haben, da der Zeitpunkt des Todes der Tiere nicht nur von der tuberkulösen Erkrankung abhängig war, sondern z. T. durch andere Umstände (Geburt, interkurrente Erkrankungen, Lebensweise) mitbestimmt wurde. Immerhin handelt es sich hier um Beobachtungen, welche zugunsten einer Widerstandserhöhung sprechen, welche den Schluß erlauben, daß durch die Vorbehandlung in den Körpern der Tiere eine Veränderung erzeugt worden ist, welche diese gegenüber einer Infektion mit virulenten Tuberkelbazillen widerstandsfähiger gemacht hat, wenn auch in verschiedenem, offenbar von individuellen Verhältnissen abhängigem Grade.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Auch die hier erörterten Versuche bei den Kontrolltieren beweisen von neuem, was ja lange bekannt ist, daß auch bei nicht vorbe-

Demgegenüber geht aber aus Resultat 2 hervor, daß von einem ausreichenden Schutz gegen die experimentelle Infektion keine Rede sein kann, da schließlich alle Tiere ohne Ausnahme einer tuberkulösen Erkrankung erlegen sind. Am wenigsten hat, wie schon erwähnt, die Vorbehandlung genützt gegenüber der intraperitonälen Infektion, denn ein Tier ist schon im Laufe der 6. Woche, ein zweites im Laufe der 9. Woche, das dritte im Laufe der 11. Woche, also immer noch vor Ende des 3. Monats, zugrunde gegangen.

In bezug auf die Lokalisation der tuberkulösen Veränderungen ist dabei bemerkenswert, daß sämtliche vorbehandelten Tiere, gleichgültig, ob sie subkutan oder intraperitonäal infiziert worden waren, Bauchdeckenherde zeigten und daß ein Teil von ihnen, selbst ein intraperitonäal geimpftes Tier, offene Hautherde an der Injektionsstelle trugen. Daß an solchen Stellen allerlei Mikroorganismen, insbesondere Kokken, gefunden werden konnten, ist nicht auffallend, in den inneren Organen, speziell in den Lungen, welche bei den meisten vorbehandelten Tieren schwer erkrankt waren, spielten nur die Tuberkelbazillen eine Rolle.

Außer dieser äußeren Weichteltuberkulose, welche die Veränderung an der Eintrittspforte darstellt, fanden sich stets sowohl lymphogene Tuberkulosen in äußeren so gut wie in inneren Lymphdrüsen, als auch hämatogene Erkrankungen innerer Organe, insbesondere der Milz und Leber. Bei den lymphogenen standen zeitlich und dem Grade nach die für die Infektionsstelle regionalen Lymphdrüsen im Vordergrunde, die inguinalen, von denen der Prozeß nach den inneren, besonders nach einer am Beckeneingang zur Seite der Wirbelsäule liegenden, aber auch nach äußeren weiterschritt. Unter den auf haematogenem Wege erkrankten inneren Organen fiel besonders die schwere Verände-

handelten Tieren die mit der gleichen Bazillenart erzeugte Tuberkulose einen zeitlich ganz verschiedenen Verlauf nehmen kann, daß also der Dauer der Erkrankung bei Immunitätsprüfungen ein absoluter Wert nicht zugeschrieben werden kann. Soweit stimme ich mit der Diskussionsbemerkung M. Wolffs überein. Wenn aber, wie hier und in der folgenden Versuchsreihe zwischen vorbehandelten und Kontrolltieren eine so erhebliche und (in I<sup>b</sup>) konstante Zeitverschiedenheit zugunsten der vorbehandelten Tiere sich zeigt, so muß man m. E. dies als ein Resultat der Vorbehandlung gelten lassen.

rung der Lungen auf, welche völlig abwich von dem geläufigen Bilde der disseminierten miliaren Tuberkulose, wie es auch die Kontrolltiere darboten.

Über diese Lungenveränderungen habe ich schon in der Berliner Medizinischen Gesellschaft am 2. Mai 1906 (s. Berliner klin. Wochenschr., 1906, Nr. 20) eine kurze Mitteilung gemacht, in der ich ausführte, daß auffälligerweise nicht eines der Kontrolltiere mehr wie eine disseminierte miliare Erkrankung der Lungen darbot, während von den sechs vorbehandelten nicht weniger wie vier Erscheinungen einer richtigen Lungenschwindsucht mit Kavernenbildung zeigten. Sowohl nach meinen wie nach den Erfahrungen anderer Forscher, z. B. v. Baumgarts, kann die Infektion der Lunge erst relativ spät in die Erscheinung treten, um dann dafür um so reißendere Fortschritte zu machen, je länger also ein tuberkulöses Tier lebt, um so mehr muß man auf schwere Lungenveränderungen gefaßt sein. Nun haben die vorbehandelten Tiere länger gelebt wie ihre Kontrolltiere, folglich kann man die Erkrankungsdauer für die Stärke der Lungenveränderungen verantwortlich machen. Man kann zur Stütze dieser Annahme darauf hinweisen, daß alle vorbehandelten Tiere der Serie b, welche am längsten von allen gelebt haben, lungenschwindsüchtig waren, indessen liegen die Verhältnisse so einfach doch nicht, daß man sich mit diesem Schlusse zufriedengeben könnte, denn es hatte auch ein Tier der Serie a (Nr. 1) eine ausgedehnte Verkäsung mit beginnender Kavernenbildung, obgleich dieses Tier nur 59 Tage, also knapp 2 Monate, gelebt hatte, während mehrere Kontrolltiere fast ebenso lange (zwei 42, eins 49, eins 52 Tage) oder sogar länger (eins 86 Tage) gelebt hatten, ohne daß eine Lungenschwindsucht eingetreten war. Besonders auffällig waren die Befunde bei den beiden intraperitoneal mit 1 mg Bazillenkultur infizierten Tieren, von welchen das vorbehandelte nach 59, das Kontrolltier nach 52 Tagen, also nach fast derselben Zeit starb, von welchen aber das erste eine ausgedehnte Verkäsung mit Erweichung in den Lungen darbot, das letzte nur eine disseminierte Miliartuberkulose. Ebenso auffällig ist der Gegensatz zwischen dem vorbehandelten Tier Nr. 1 und einem Meerschweinchen (1<sup>b</sup>, s. Anhang), welches wir mit Käsemassen der Lunge des vorigen infizierten. Das Tier ist nach 58 Tagen an allgemeiner Tuberkulose zugrunde gegangen.

gen, hat aber keine Lungenschwindsucht, sondern nur eine disseminierte Tuberkulose der Lungen gehabt, obgleich es doch ebenso lange wie das Stammtier gelebt hatte und durch die gleichen Bazillen infiziert worden war.

Auch Libbertz und Ruppel haben bei mit Schildkrötenbazillen vorbehandelten Tieren ähnliche Resultate erhalten, denn sie berichten (Deutsche med. Wochenschr. 1905) von einem vorbehandelten und einem Kontrolltier, welche mit je 1 mg TB. infiziert und nach 55 Tagen getötet wurden, daß das erste eine hochgradige Tuberkulose der Lungen, das letzte (Kontrolltier) eine sehr geringe Tuberkulose der Lungen gehabt habe. Noch von 2 anderen vorbehandelten Tieren, welche beide am 56. Tage getötet wurden und von welchen das eine  $1\frac{1}{3}$ , das andere  $\frac{1}{2}$  mg virulente TB. erhalten hatte, heißt es in den Protokollen gleichlautend: hochgradige Tuberkulose der Lungen.

So bereit ich also bin, anzuerkennen, daß für die Entstehung der phthisischen Veränderungen in den Lungen die Krankheitsdauer eine wesentliche Rolle spielt, so wenig kann ich doch zugeben, daß durch die Chronizität des Prozesses dieser Befund allein sich erklären lasse, sondern ich halte auch heute noch die Annahme, für welche ich in der Medizinischen Gesellschaft eingetreten bin, für berechtigt, daß nämlich die Vorbehandlung bei diesem Resultat nicht unbeteiligt ist<sup>1)</sup>.

Bei der Wichtigkeit dieser Beobachtung hielten wir es für notwendig, durch Kultur festzustellen, ob etwa eine Mischinfektion vorläge, aber in keinem Falle konnte kulturell die Anwesenheit anderer Bakterien in den veränderten Lungenteilen nachgewiesen werden als Tuberkelbazillen. Aber auch den Tierversuch haben wir, wenigstens bei Meerschweinchen 1, dem ersten, bei welchem wir eine schwindsüchtige Lunge fanden, herangezogen, indem wir 2 ccm einer Aufschwemmung von Käsemassen der Lunge in Kochsalzlösung einem 345 g schweren Meerschweinchen (dem schon erwähnten Nr. 1 b) unter die Haut spritzten. Das Tier

1) Änderungen des anatomischen Bildes der tuberkulösen Erkrankung nach Vorbehandlung mit andersartigen Tuberkelbazillen, sowohl in bezug auf Lokalisation wie auf Schwere der Veränderungen, sind auch (bei verschiedenen Tieren) von Mc Fadyean, Pearson, Arloing, v. Behring, Bartel, Weber beobachtet worden.

ist nach 58 Tagen an allgemeiner Tuberkulose zugrunde gegangen, ohne irgendwelche Zeichen einer Mischinfektion dargeboten zu haben.

Noch eine zweite Weiterimpfung haben wir vorgenommen von dem zuerst (nach 39 Tagen) gestorbenen, vorbehandelten Tiere (Nr. 3), bei dem die Lunge noch ganz frei, aber schwere Lymphdrüsen-, Bauchfell-, auch Leber-, Milz- und Nierentuberkulose vorhanden war, einmal um überhaupt die Anwesenheit virulenter Tuberkelbazillen zu kontrollieren, dann auch, weil an dem offenen Hautherd Kokken festgestellt worden waren, so daß die Möglichkeit einer allgemeinen Kokkeninfektion vorlag. Meerschweinchen 3 b wurde durch subkutane Einführung zweier kleiner Knötchen aus der Milz infiziert. Es trat bei ihm keine akute Erkrankung auf, aber nach 133 Tagen starb es mit schwerer Lymphdrüsen- und Viszeraltuberkulose (überall waren Tuberkelbazillen nachweisbar), zugleich aber mit einer akuten Streptokokkenpneumonie und -Pleuritis. Trotz des chronischen Verlaufs der Tuberkulose und trotz der sekundären Infektion fehlten phthisische Lungenveränderungen. (Protokoll im Anhang.)

Es ergibt sich also aus diesen Versuchen, daß diese vorbehandelten Tiere wirklich an einer rein tuberkulösen Erkrankung verendet waren und daß die in ihren Organen vorhandenen Tuberkelbazillen eine Abnahme ihrer Virulenz nicht erkennen ließen.

Wie vorher bemerkt, ist eines der erkrankt angekommenen Tiere (Nr. 7) am Leben geblieben. 1 Jahr und 12 Tage nach der Infektion seiner Genossen, also noch etwas länger nach seiner Vorbehandlung, haben wir das von 750 g auf 850 g herangewachsene Tier getötet, um festzustellen, ob von der Vorbehandlung noch Spuren zu entdecken seien. Wenn es auch nicht in unserem Plane lag, die Frage, ob der Schildkrötenbazillus für Meerschweinchen pathogen sei, zu prüfen, so glaubten wir die gebotene Gelegenheit zu einer solchen Prüfung doch nicht vorübergehen lassen zu sollen, und ich halte unsere Resultate nicht nur an und für sich, sondern auch für die Beurteilung unserer übrigen Experimente für so wichtig, daß ich sie gleich hier anführen will.

Das im Anhang ausführlich mitgeteilte Sektionsprotokoll läßt erkennen, daß insbesondere am Hoden- und Samenstrang- bauchfell Neubildungen vorhanden waren, welche makroskopisch

wie mikroskopisch Tuberkeln glichen, an denen aber weder in frischen Ausstrichen noch an Schnitten Tuberkelbazillen bzw. säurefeste Stäbchen nachgewiesen werden konnten. Die von hier angelegten Kulturen sind sämtlich steril geblieben. Dagegen gaben zwei Tierversuche (Meerschweinchen 7 a und 7 b, Protokolle im Anhang) ein wenn auch geringfügiges positives Resultat.

Jedem dieser beiden Tiere wurden kleine Stückchen der Neubildungen am Hodenbauchfell unter die Haut des Bauches gebracht. Keines der Tiere erkrankte, vielmehr hatten beide, als sie nach 296 Tagen, also nach beinahe 10 Monaten, getötet wurden, sehr erheblich an Gewicht zugenommen. Die inneren Organe ergaben nichts sicher Tuberkulöses, dagegen waren bei beiden Tieren die regionären Drüsen der Operationsstelle vergrößert, teilweise verweitert bzw. verkäst, und in den erweichten Massen konnten vereinzelte säurefeste Stäbchen an Ausstrichen nachgewiesen werden. Mikroskopisch erwiesen sich die untersuchten Drüsen typisch tuberkulös, hie und da, insbesondere in einzelnen Riesenzellen, wurden vereinzelte säurefeste Stäbchen aufgefunden. Der Schildkrötenbazillus muß also zu den Tuberkelbazillen gerechnet werden, besitzt aber für Meerschweinchen nur sehr geringe Virulenz, wenn er sich auch über Jahr und Tag im Meerschweinchenkörper lebend erhält.<sup>1)</sup>

Die angestellten Kulturversuche sind allerdings auch in diesen beiden Fällen negativ ausgefallen bis auf je ein Röhrchen der Kulturen im Brutofen bzw. bei Zimmertemperatur, in dem sich spärliche kleine Häufchen von säurefesten Bazillen fanden, deren Menge nach dem Befund am Ausgangsmaterial nur auf Vermehrung der ausgesäten bezogen werden kann.

Es kann danach nicht zweifelhaft sein, daß ebensogut wie in M 7 noch lebende Schildkrötenbazillen vorhanden waren, auch in allen übrigen vorbehandelten Tieren solche noch vor-

<sup>1)</sup> Selbstverständlich kann aus diesen Experimenten nichts über die Wirkung größerer Mengen von Schildkrötenbazillen erschlossen werden, auf welche sich die Angaben von Libbertz u. Ruppel (l. c.) über toxische Wirkungen dieser Bazillen beziehen. Es muß deshalb Herrn Friedmann das Recht zu der Behauptung, welche er dem Sitzungsprotokoll der Med. Ges. nachträglich hinzugefügt hat, durch unsere Untersuchungen seien die Angaben von L. u. R. widerlegt, durchaus bestritten werden.

handen gewesen sein können, daß also damit gerechnet werden muß, daß die Neuinfektionen bei Tieren vorgenommen wurden, welche noch lebende Tuberkelbazillen beherbergten.

### Zweite Versuchsreihe.

Zu der zweiten Versuchsreihe lieferte Herr F r i e d m a n n sechs Meerschweinchen mit der Bemerkung, sie seien für eine subkutane Infektion mit einer geringen Menge virulenter menschlicher bzw. Rinderbazillen vorbereitet. Das eine Tier (unser Nr. 3) sei zweimal mit niedrigen Dosen, die übrigen nur einmal mit etwas höheren vorbehandelt. Da wieder ein Tier zu den Versuchen unbrauchbar war, so blieben fünf gesunde Tiere übrig. Auf Herrn F r i e d m a n n s Wunsch sind die Tiere nicht mit reinkultivierten Tuberkelbazillen, sondern mit frischem Menschen- bzw. Tiermaterial infiziert worden, und zwar drei Tiere (Reihe A) mit perlsüchtigen Lymphdrüsen, zwei Tiere (Reihe B) mit Produkten einer chronisch tuberkulösen Peritonitis bei einem lungenschwindsüchtigen Menschen. Die Infektion wurde so vorgenommen, daß die betreffende, so aseptisch wie möglich gewonnene tuberkulöse Masse im Mörser zerquetscht und mit steriler Kochsalzlösung verrieben wurde; dann wurde durch Papier filtriert und das Filtrat subkutan injiziert, in Reihe A (Perlsucht) an der Rückenhaut, in Reihe B (menschliche Tuberkulose) an der Bauchhaut. Das Filtrat wurde vorher auf Tuberkelbazillen untersucht. In dem Perlsuchtmaterial waren in jedem Gesichtsfelde des Ausstrichs einzelne Bazillen zu sehen, deshalb wurde nur 0,5 cem der Flüssigkeit injiziert; in dem Filtrat von menschlicher Tuberkulose waren nicht in jedem Gesichtsfeld, aber doch im Präparat an verschiedenen Gesichtsfeldern einzelne Bazillen zu sehen, deshalb wurde 1 cem Flüssigkeit injiziert.

Zu jedem vorbehandelten Tiere wurden, um einen etwaigen Unterschied schärfer hervortreten zu lassen, drei Kontrolltiere in völlig gleicher Weise und mit derselben Menge Infektionsstoff behandelt, auch wurde dieselbe Spritzenfüllung für das vorbehandelte und zwei Kontrolltiere benutzt, für das dritte mußte etwas neue Flüssigkeit hinzugenommen werden.

Es wurde diesmal in Aussicht genommen, einzelne der vorbehandelten Tiere zu töten, wenn sich wieder, wie in der ersten

Versuchsreihe, die vorbehandelten Tiere als weniger empfindlich in bezug auf den zeitlichen Verlauf einer Tuberkulose erweisen sollten.

Reihe II A (Perlsucht).

Es wurden drei vorbehandelte Tiere und neun Kontrolltiere benutzt; das erste vorbehandelte wurde getötet, nachdem das erste Kontrolltier gestorben war, das zweite vorbehandelte wurde getötet, nachdem das letzte Kontrolltier verendet war, das dritte vorbehandelte endlich wurde dem spontanen Tode überlassen.

Die allgemeinen Verhältnisse sind wieder aus der Tabelle zu ersehen:

Nr.	Vorbehandelt?	Gewicht vor der Infektion	Gewicht nach d. Tode	Lebte nach der Infektion, Tage	Resultat.
1	vorbehand. (1×)	850	680	54 get.	allgem. Tuberkulose, keine Phth. pulm.
2	Kontrolle	640	390	54	" "
3	"	630	430	52	" "
4	"	520	310	31	"
5	vorbehand. (1×)	455	425	18 get.	allgem. Tuberkulose mäßigen Grades
6	Kontrolle	520	380	20	allgem. Tuberkulose mäßigen Grades und Pneumonie
7	"	425	320	35	allgem. Tuberkulose, keine Phth. pulm.
8	"	380	250	16	"
9	vorbehand. (2×)	860	640	119	allg. Tuberkul. beginnende Phth. pulm.
10	Kontrolle	650	435	47	allgem. Tuberkulose, keine Phth. pulm.
11	"	670	405	20	allg. Tuberk. mäß. Grades (hat geboren)
12	"	530	385	19	" "

Für das unter 1 verzeichnete Resultat der ersten Versuchsreihe (längeres Leben) kommt nur Nr. 9 in Betracht, bei dem es mehr wie doppelt so langer Zeit als bei dem am längsten lebenden Kontrolltier und mehr wie dreimal so langer Zeit, als dem Durchschnitt der Kontrolltiere entspricht, bedurfte, bis es seiner Tuberkulose erlag. In bezug auf den zweiten Punkt (ungenügende Immunisierung) liegt völlige Übereinstimmung vor, d. h. trotz Vorbehandlung sind die Tiere ohne Ausnahme der Tuberkulose anheimgefallen, und zwar verhältnismäßig bald nach der Einführung der Bazillen, da das nach Verlauf von achtzehn Tagen, also nicht einmal drei Wochen, getötete vorbehandelte Tier (Nr. 5) bereits an einer allgemeinen Tuberkulose erkrankt war. Das einzige spontan eingegangene vorbehandelte Tier (Nr. 9) hatte wieder zerfallende käsige Herde in der Lunge, also wenigstens den Anfang einer Lungen schwindsucht, aber es hat auch 119 Tage (fast vier Monate) nach

der Infektion gelebt, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß es alle Kontrolltiere nicht unerheblich (480 — 90 g) an Gewicht übertraf. Dieses Tier hat auch den erheblichsten Gewichtsverlust erlitten, aber auch die beiden andern hatten entsprechend der Dauer ihrer Krankheit an Körpergewicht abgenommen.

Reihe II B (menschliche Tuberkulose).

Da für diese Reihe nur noch zwei vorbehandelte Tiere zur Verfügung standen, so wurde bestimmt, daß das eine getötet werden solle, nachdem das erste Kontrolltier an Tuberkulose eingegangen war, daß aber das zweite wieder seinem Schicksale überlassen werden sollte.

Nr.	vorbehandelt?	Gewicht vor der Infektion	Gewicht nach d. Tode	Lebte nach der Infektion, Tage	Resultat
13	vorbehand. (1×)	580	409	173	allgemeine Tuberkulose mit schwerer Lungenschwindsucht
14	Kontrolltier	500	460	75	allgemeine Tuberkulose mit größerem Käseherd in der Lunge
15	"	530	300	63	do.
16	"	535	380	93	allgem. Tuberkulose, Emphysemblasen mit Tuberkeln
17	vorbehand. (1×)	770	760	35 get.	allgem. Tuberkulose mäßigen Grades, Emphysemblasen
18	Kontrolltier	625	300	26	allg. Tuberk. mäß. Grades (hat geboren)
19	"	575	460	71	allg. Tuberkulose, Emphysemblasen
20	"	585	380	35	allgem. Tuberkulose, größere Herde, ob Tuberkulose?

Der Verlauf der tuberkulösen Erkrankung war bei allen diesen Tieren ein langamerer als in der vorhergehenden Reihe A, denn es ist — abgesehen von dem Meerschweinchen 18, bei dem durch eine Geburt die Krankheit kompliziert war und das deshalb von uns nicht voll berücksichtigt wurde — das erste Kontrolltier erst nach 35 Tagen (gegen 16 in Reihe A) eingegangen, und in weitem Abstand folgten dann erst die übrigen Kontrolltiere, welche sämtlich und zum Teil erheblich länger lebten als das zuletzt gestorbene Kontrolltier der Reihe A. Dasselbe trifft für das eine spontan eingegangene vorbehandelte Tier zu, denn dieses hat wieder fast doppelt so lange noch gelebt wie das längstlebige Kontrolltier und fast dreimal so lange als der Durchschnitt der Kontrolltiere; es hat 173 Tage (gegen 119) Zeit gehabt, eine schwere Lungenschwindsucht zur Ausbildung kommen zu lassen. Die dabei noch eingetretene Komplikation mit einer Pneumomykosis aspergillina hat für den Verlauf der Tuberkulose offenbar keine Bedeutung, denn

nach dem makroskopischen wie mikroskopischen Befunde war eine Mykose der Kavernen vorhanden, d. h. die Schimmelpilze haben sich erst angesiedelt, als bereits eine schwere Lungenschwindsucht vorhanden war. Die Schwere dieser Veränderung kann mit der langen Dauer der Krankheit in Beziehung gebracht werden, und es kann weiter zur Stütze der Erklärung, daß das Eintreten oder Nichteintreten einer Lungenschwindsucht von der Dauer der Erkrankung abhängig sei, darauf hingewiesen werden, daß auch bei den Kontrolltieren entsprechend ihrer längeren Krankheitsdauer größere käsiges Herde sowie Höhlenbildungen in den tuberkulösen Lungen gefunden wurden. Indessen hat mir gerade diese Versuchsreihe Material dafür geliefert, daß man sehr genau zwischen zwei Arten von Höhlen in den Lungen der tuberkulösen Tiere unterscheiden muß, nämlich zwischen glattwandigen, Luft — und zwar meist unter sehr hohem Druck — enthaltenden emphysematösen Höhlen und den durch Zerfall von Käsemassen entstandenen ulzerösen Höhlen, den eigentlichen Kavernen. Nur diese können als Beweis, aber auch als vollgültiger Beweis für das Bestehen einer Lungenschwindsucht angesehen werden, wenngleich auch die emphysematösen Höhlen unter Mitwirkung der Tuberkulose entstehen und selbstverständlich weiterhin in eine ulzeröse Höhle sich umzuwandeln vermögen. An den meisten Blasen sieht man die Wand in mehr oder weniger großem Umfange tuberkulös infiltriert, vor allem in den tieferen, gegenüber den Bronchien proximalen Abschnitten. Es handelt sich da offenbar um eine tuberkulöse Erkrankung kleinsten Bronchien, wie sie uns — mit gleichem Effekt — auch aus der menschlichen Lunge bekannt ist (vgl. meine Mitteilung in der Berliner Klin. Woch., 1905, Nr. 1). Es wird dadurch eine Erschwerung der Exspiration herbeigeführt, welche allmählich zu Ektasie und schließlich zur Atrophie des noch lufthaltigen distalen alveolären Parenchyms führt. Solche emphysematösen Höhlenbildungen bot sowohl die Lunge des vorzeitig getöteten vorbehandelten Tieres (Meerschweinchen 14) wie die Lungen der Kontrolltiere 16 und 19 dar. Ich sehe in dem Auftreten dieser sozusagen tuberkulösen Emphysemblasen eine weitere Bestätigung der von mir schon wiederholt festgestellten Tatsache, daß auch bei hämatogener Infektion der Lunge frühzeitig eine tuberkulöse Erkrankung des Bronchialbaumes vorkommt, ich möchte jedoch an dieser Stelle auf eine

weitere Erörterung der Bedeutung dieser Tatsache nicht eingehen, sondern mich mit dieser tatsächlichen Feststellung begnügen.

Was die größeren, anscheinend käsigen Herde betrifft, so ist ein Teil davon durch Tuberkulose bedingt, bei Meerschweinchen 14 zeigte aber der größte Herd einen Verschluß der zuführenden Arterie und an dem zwischen einigen Tuberkeln (mit Tuberkelbazillen) liegenden Lungengewebe eine sehr starke Hyperämie, doch noch keine Nekrose. Es ist das überhaupt eine bemerkenswerte Tatsache, auf die ich nebenbei noch hinweisen möchte, daß bei diesen tuberkulösen Meerschweinchen nicht nur in den Lungen, sondern mehr noch in Milz und Leber infarktartige Herde auftreten, welche auch mikroskopisch als Gewebsnecrosen sich erweisen, bei denen ich wiederholt, wie in dem oben erwähnten Lungenherde, eine Tuberkulose des zuführenden Blutgefäßes habe nachweisen können.

Es erübrigt mir nun noch, um die Resultate der Reihe B vollständig festzustellen, der Hinweis, daß auch das getötete vorbehandelte Tier bereits nach 35 Tagen, d. h. fünf Wochen, an allgemeiner Tuberkulose erkrankt war und daß auch bei ihm bereits wenigstens eine kleine Gewichtsabnahme festzustellen war, während das an Tuberkulose verendete vorbehandelte Tier wieder eine erhebliche Gewichtsabnahme erlitten hatte. Wegen der Lungenbefunde werde ich im Anhang nicht nur die Protokolle über die Befunde bei den vorbehandelten Tieren, sondern auch diejenigen über die Lungenbefunde bei jenen Kontrolltieren wiedergeben, welche eine schwerere Lungenerkrankung gezeigt haben.

### III. Versuchsreihe.

Für diese letzte Versuchsreihe lieferte Herr F r i e d m a n n vier vorbehandelte Meerschweinchen. Zu jedem vorbehandelten wurden zwei Kontrolltiere gefügt, so daß im ganzen zwölf Tiere zu diesen neuen Versuchen benutzt wurden. Sämtliche, durch ihre Größe ausgezeichneten Tiere entstammten der Zucht des Herrn Grafen v. O p p e r s d o r f f in Oberglogau. Es war, um unsere Personen so viel als möglich in den Hintergrund treten zu lassen, mit Herrn F r i e d m a n n, welcher von dem seitherigen Verlauf der Versuche in Kenntnis erhalten worden war, verab-

redet worden, daß er selbst die Infektion der sämtlichen Tiere auf die ihm erwünschte Art vornehmen solle und daß die Infektion mit recht geringen Mengen reinkultivierter Bazillen, welche wie in der I. Versuchsreihe von meiner Mitarbeiterin Frau Dr. Rabinowitsch geliefert wurden, vorgenommen werden solle. Herr Friedmann stellte von diesen Bazillen selbst eine sehr verdünnte Aufschwemmung in steriler Kochsalzlösung her und nahm nun die Infektion in der Weise vor, daß er mit einer Schere eine kleine Hauttasche bildete und dahinein eine Öse der Bazillenaufschwemmung brachte. Ich kann meinerseits diese Art des Vorgehens nicht für besonders geeignet halten, denn einmal ist bei so kleiner Menge Bazillenaufschwemmung die gleichmäßige Dosierung viel unsicherer als bei größerer Menge, ferner ist bei der Herstellung der Hauttaschen eine Gleichmäßigkeit durchaus nicht zu erzielen, weiter können beim Einbringen der Bazillen, auch abgesehen von einer verschiedenen Tiefe der Taschen, die größten Verschiedenheiten vorkommen, indem das eine Mal der Rand der Tasche berührt wird und die Aufschwemmung schon am Eingang der Tasche aus der Öse abfließt, während das andere Mal der ganze Öseninhalt in die Tiefe der Tasche gelangt, ferner ist die Blutung verschieden stark und damit die Möglichkeit, daß Bazillen aus der Wunde wieder herausgeschwemmt werden, verschieden groß, endlich ist auch der Verschluß einer solchen Hauttasche mit Kollodiumwatte ein sehr unsicherer, so daß man nie genau sagen kann, wieviel von dem Öseninhalt aus der Hauttasche vielleicht wieder herausgelaufen ist. Es lag mir aber daran, die Versuche so anzulegen, wie Herr Friedmann, dessen Angaben ja geprüft werden sollten, es für den Ausfall für am geeignetsten hielt, darum habe ich gegen das Verfahren keinen Einspruch erhoben. Es sei gleich hier bemerkt, daß diese Versuchsreihe insofern am ungünstigsten für den Wert der Vorbehandlung ausgefallen ist, als der Unterschied in der Krankheitsdauer bei vorbehandelten und nicht vorbehandelten Tieren ein geringerer war als in den beiden früheren Versuchsreihen. Es ist sehr wohl möglich, daß dabei die ungleiche Menge der eingebrachten Bazillen eine Rolle gespielt hat, obgleich die Resultate der I. Versuchsreihe in dieser Beziehung zur Vorsicht mahnen. Zunächst gebe ich auch hier wieder eine tabellarische Übersicht.

Nr.	vorbehandelt?	Gewicht vor der Infektion	Gewicht nach d. Tode	Lebte nach der Infektion, Tage	Resultat
1	vorbehandelt	1110	641	118	allgem. Tuberkulose, keine Lungen-schwind-sucht
2	Kontrolltier	1030	520	63	allgemeine Tuberkulose, Lungen: Mil-Tuberkulose, nur 1 größerer Herd
3	"	1024	696	111	allgem. Tuberkulose, Lungen: Käse-herde mit 1 kl. Höhle
4	vorbehandelt	1000	1034	58 get.	allgem. Tuberkulose, Lungen: negativ
5	Kontrolltier	750	553	94	allgem. Tuberkulose, Lungen: kleine Kavernen
6	"	745	654	158	allgem. Tuberkulose, Lungen: große Induration, glattrand. Höhle
7	vorbehandelt	1060	740	63	allgem. Tuberkulose, Lungen: einige Tuberkelknötelchen, hat 3 Junge geworfen
8	Kontrolltier	1000	568	58	allg. Tuberkul., Lungen: Mil.-Tuberkul.
9	"	835	633	95	allgem. Tuberkulose, Lungen: einzelne größere Herde, keine Kaverne
10	vorbehandelt	850	646	157	allgem. Tuberkulose, Lungen: größere Käseherde mit einzelnen Höhlen
11	Kontrolltier	730	495	64	allg. Tuberkul., Lungen: Mil.-Tuberkul.
12	"	720	567	138	allgemeine Tuberkulose, Lungen: harte, gelbweiße Herde ohne Höhlen

Es fällt sofort auf, daß die Infektion offenbar eine geringfügige war, da alle Tiere verhältnismäßig lange gelebt haben. Dabei ist der Unterschied in dem Krankheitsverlaufe zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Tieren viel geringer als in den anderen Versuchsreihen, und umgekehrt zwischen den einzelnen Kontrolltieren viel größer als früher (58 bis 158 Tage). Da alle Tiere ganz gleich behandelt wurden, so kann man die spontan verendeten vorbehandelten auf der einen mit sämtlichen Kontrolltieren auf der andern Seite vergleichen, und die Vergleichung ergibt, daß die mittlere Krankheitsdauer bei den Kontrolltieren 97,6 Tage betragen hat, während die drei vorbehandelten Tiere nach 63, 118, 157 Tagen gestorben sind, also eine mittlere Krankheitsdauer von 112,7 Tagen dargeboten haben. Eine Anzahl Kontrolltiere hat nicht weniger lange gelebt (63, 64, 94, 95, 111, 138 Tage), ja eines hat sogar einen Tag länger gelebt (158 Tage) als das widerstandsfähigste vorbehandelte Tier. Es hat also in dieser Versuchsreihe die Vorbehandlung am wenigsten Erfolg erzielt oder vielmehr gar keinen, da aus ihr eine verlangsamende Einwirkung der Vorbehandlung auf den Ablauf des tuberkulösen Prozesses überhaupt nicht abgeleitet werden kann. Es kommen dabei allerdings zwei besondere Umstände in Betracht: erstens, das vorbehandelte Meerschweinchen 7 hat im Verlaufe seiner Krankheit drei, noch immer lebende, Junge geworfen und ist bald danach (am 63. Tage) gestorben; zweitens, das vorbehandelte

Meerschweinchen 1 ist einer nicht tuberkulösen Pneumonie erlegen, so daß vielleicht ohne diese Nebenumstände die Tiere etwas länger gelebt haben würden. Gegenüber den 138 und 158 Tagen zweier Kontrolltiere kommt dieser Umstand aber wohl kaum so sehr in Betracht, daß dadurch das Resultat umgestoßen würde.

Auch in dieser Versuchsreihe ist ein vorbehandeltes Tier (Nr. 4) getötet worden, als der erste Todesfall unter den Kontrolltieren vorgekommen war, 58 Tage nach der Infektion. Auch dieses Tier zeigte bereits eine weitverbreitete Lymphdrüsen- sowie partielle Peritonäaltuberkulose, und es konnten sowohl an der Infektionsstelle unter der Haut als vom Hodenperitonäum Tuberkelbazillen an Quetschpräparaten nachgewiesen werden. Die mikroskopische Untersuchung ergab am Hoden und in zwei untersuchten Lymphdrüsen typische Tuberke mit Riesenzellen und mit Tuberkelbazillen, welche in den Lymphdrüsen etwas reichlicher vorkamen, dagegen konnte auch mikroskopisch in Milz und Leber nichts Tuberkulöses gefunden werden. Ebenso erwies sich die Lunge an den untersuchten Stellen frei von Tuberkulose. Überhaupt waren in dieser ganzen Versuchsreihe, bei der, wie aus den Gewichtsangaben zu ersehen ist, ungewöhnlich große (schwere) Tiere zur Verwendung gelangten, der Lungenbefund ein verhältnismäßig geringer, indem auch bei den vorbehandelten nur das ausdauerndste einzelne kleine käsige Höhlen in seiner Lunge hatte. Dafür hatten auch zwei Kontrolltiere (5 und 3) kleine ulzeröse Höhlen, Tiere, welche zwar nicht am längsten, aber doch relativ lange (94 und 111 Tage) gelebt hatten. Die glatte Höhle des Kontrolltieres 6 kann ich nicht als einfache phthisische Höhle ansehen. Wenn also demnach für die Frage der künstlichen Erzeugung einer Lungenschwindsucht diese Versuchsreihe keine so bedeutungsvollen Resultate ergeben hat wie die erste, so erscheint es mir immerhin bemerkenswert, daß keines der Kontrolltiere eine so schwere tuberkulöse Lungenveränderung darbot wie das eine vorbehandelte Tier. Auf die gerade in dieser Versuchsreihe besonders ausgeprägten indurativen Veränderungen in den Lungen von vorbehandelten und nicht vorbehandelten Tieren gehe ich hier ebenso wenig ein, wie auf die gleichen Veränderungen in Lymphdrüsen und Leber (Lebereirrhose), welche wiederholt zur Beobachtung gelangten.

Ziehen wir nun aus allen drei Versuchsreihen unsere Schlüsse, so ist zunächst festzustellen, daß die vorbehandelten Tiere vor allem dann, wenn eine Infektion mit einigermaßen gleichen Mengen von Bakterien vorgenommen wurde, im Durchschnitt länger am Leben blieben als die Kontrolltiere. Danach hat die Vorbehandlung mit Friedmannschen Schildkrötenbazillen eine gewisse Widerstandserhöhung gegenüber virulenten Tuberkelbazillen im Gefolge gehabt. Diese Widerstandserhöhung hat aber in keinem Falle genügt, die Tiere eine Infektion mit virulentem Material überstehen zu lassen. Sämtliche Tiere ohne Ausnahme sind einer tuberkulösen Erkrankung anheimgefallen, welche in allen Fällen ohne Ausnahme in typischer Weise von der Infektionsstelle ihren Ausgang genommen hat und wie bei den nicht vorbehandelten Tieren weitergeschritten ist. Dieses Resultat ist eingetreten, mochte die Infektion mit reingezüchteten Bazillen oder mit genuinem Material, mochte sie mit Menschen- oder mit Rinderbazillen, mochte sie mit größeren oder kleineren Dosen vorgenommen worden sein. Auch diejenigen Tiere, welche vorzeitig getötet wurden, erwiesen sich sämtlich als erkrankt, und zwar nicht nur örtlich, sondern sowohl im lymphatischen Apparat als auch in inneren Organen, wenn auch entsprechend der kürzeren Zeit, die seit der Infektion verflossen war, die Veränderungen der Organe noch geringfügiger waren als bei den spontan verendeten Tieren. Es ist wohl möglich, daß wenn vorbehandelte und Kontrolltiere früher nach der Infektion getötet worden wären, ein Zeitpunkt hätte aufgefunden werden können, zu dem zwar an den Organen der Kontrolltiere die Tuberkulose bereits deutlich erkennbar gewesen wäre, während die Vorbehandelten, von der Impfstelle abgesehen, noch gar keine makroskopische Veränderung gezeigt hätten, indessen würde damit doch nichts weiter bewiesen worden sein, als daß durch die Vorbehandlung den Tieren ein gewisser Widerstand gegen die tuberkulöse Infektion verliehen worden ist, wie es auch so schon sich hat feststellen lassen; ein Beweis, daß die Tiere immun gewesen wären, hätte sich daraus ganz und gar nicht ableiten lassen, da eben auch diese Tiere in Analogie mit allen übrigen sicherlich später noch tuberkulös geworden wären. Einen wesentlichen Nutzen haben die Tiere von der Vorbehandlung nicht gehabt, eher könnte man

von einem Nachteil sprechen, da so viele (7 von 11) mit einer schweren Lungenerkrankung, die den Kontrolltieren erspart geblieben ist, sich haben zu Ende quälen müssen.

Es ist dabei bemerkenswert, daß bei den vorzeitig getöteten vorbehandelten Tieren die Lungen, deren Veränderungen bei den meisten spontan gestorbenen so sehr in den Vordergrund traten, noch geringere Veränderung zeigten, während Milz und Leber bereits starke Tuberkulose darboten. Es wurden im ganzen 4 vorbehandelte Tiere getötet. Von diesen hat M 4 der III. Versuchsreihe 58 Tage nach der Infektion weder in Milz und Leber noch in der Lunge tuberkulöse Veränderungen gehabt (bei ihm glich die Veränderung an den Hoden vollständig der bei M 7 der I. Versuchsreihe), dagegen tritt bei den 3 Tieren der II. Versuchsreihe (Nr. 1, 5, 17) der Unterschied mehr oder weniger deutlich hervor. Am wenigsten bei Nr. 1, welches nach 54 Tagen neben schwerster Milz- und Lebertuberkulose immerhin eine disseminierte miliare Tuberkulose der Lunge mit zentraler Verkäsung der größeren Knoten darbot, klar und deutlich bei den beiden anderen, welche nach 35 (M 17) bzw. 18 Tagen (M 5), also verhältnismäßig bald, getötet wurden. Bei beiden war trotz bereits stark veränderter Milz und Leber die Lunge nur geringfügig verändert, insbesondere bei M 5, dessen Milz bei entsprechender Vergrößerung ganz durchsetzt war von grauen Knötchen, dessen Leber überall zerstreute graue Knötchen zeigte, während die Lungen, von einer kleinen Stelle abgesehen, nur ganz vereinzelt graue tuberkelartige Knötchen enthielten. Das frühe Ergriffensein von Milz und Leber kann nicht, wie Herr Friedmann in der Diskussion meinte, davon herrühren, daß das Tier intraperitoneal infiziert worden sei, denn die subkutane Infektion ist absichtlich (um ja von dem Bauchfell fernzubleiben) am Rücken gemacht worden, und das Protokoll gibt keinen Anlaß, eine unbeabsichtigte intraperitoneale Infektion anzunehmen.

Auf einen Umstand muß noch die Aufmerksamkeit gelenkt werden, nämlich darauf, daß möglicherweise hier oder da einzelne der tuberkulösen Veränderungen gar nicht der Infektion mit virulenten Tuberkelbazillen, sondern der Vorbehandlung zuzurechnen sind; ist doch bei mehreren Tieren bereits beim Beginn

der Versuche eine Vergrößerung der Inguinaldrüsen festgestellt worden (M 6 und 8 der I. Reihe) und hat doch das nicht virulent infizierte Tier (Nr. 7 der I. Versuchsreihe) nach Jahr und Tag noch tuberkulöse Veränderungen dargeboten, welche besonders am Hoden Erscheinungen zeigten, die in durchaus ähnlicher Weise bei einem Teil der Versuchstiere (z. B. dem vorher erwähnten nach 58 Tagen noch verhältnismäßig wenig tuberkulös erkrankten M 4 der III. Versuchsreihe) ebenfalls vorkamen, freilich nicht nur bei vorbehandelten, sondern auch bei Kontrolltieren. Jedenfalls ist aber mit der Möglichkeit zu rechnen, daß in dem Körper der vorbehandelten Tiere noch lebende Schildkrötentuberkelbazillen vorhanden waren, daß es sich also bei unseren Infektionen um eine Superinfektion gehandelt hat, die, wie Herr W a s s e r m a n n bei der Diskussion sehr richtig bemerkt hat, anders beurteilt werden muß, als die Infektion eines keine lebenden Bazillen beherbergenden immunisierten Tieres.

Danach kann es zweifelhaft sein, ob man hier überhaupt von Immunisierungsexperimenten und immunisierten Tieren sprechen darf; auf jeden Fall kann aber das praktische Endresultat unserer Prüfung der vorbehandelten Tiere — diesen nichts präjudizierenden Ausdruck habe ich mit Absicht gebraucht — kurz dahin zusammengefaßt werden, daß die hier geübte Vorbehandlung mit Schildkrötenbazillen ähnlich, wenn auch vielleicht in etwas höherem Grade, wie es bei anderen säurefesten Bazillen der Fall ist, den Ablauf einer virulenten Infektion zu verzögern, aber nicht zu verhindern vermochte. Es ist Sache des subjektiven Ermessens, ob man diesen Erfolg als einen hochgradigen und vielversprechenden ansehen will oder nicht, ich meinerseits hatte nach F r i e d m a n n s Angaben viel mehr erwartet. Es soll jedoch nicht versäumt werden, darauf hinzuweisen, daß es sich hier um Experimente an Meerschweinchen handelt und daß die bei diesem gegen Tuberkulose empfänglichsten Versuchstiere gewonnenen Resultate nicht ohne weiteres auf andere, minder empfängliche Tiere übertragen werden dürfen. Es ist möglich, daß die Resultate bei solchen bessere sein würden, doch kann darüber nur der Versuch entscheiden.

Damit ist die praktische Seite unserer Experimente erledigt, es ist aber noch eine wissenschaftliche Frage vorhanden, auf

die ich mit wenigen Worten eingehen will, nämlich die Frage, wodurch die auch in unseren Experimenten hervorgetretene Verlangsamung des Verlaufs der tuberkulösen Erkrankung hervorgerufen worden ist. Man könnte zunächst daran denken, daß die in den vorbehandelten Körper eingebrachten virulenten Tuberkelbazillen in ihrer Wachstumsenergie oder in ihrer Virulenz geschädigt wurden. Es wurde deshalb von Frau Dr. Rabinowitsch Sorge getragen, daß in allen drei Versuchsreihen nicht nur aus den vorbehandelten, sondern auch aus den nicht vorbehandelten Meerschweinchen Kulturen gezüchtet und miteinander verglichen wurden, sowohl in bezug auf ihre kulturelle Wachstumsenergie, als auch in bezug auf ihre Virulenz. Das Resultat war überall das gleiche, nämlich völlige Übereinstimmung der Kulturen, mochten sie aus Tieren der einen oder der anderen Art gewonnen worden sein. Aber auch der Vergleich mit dem Ausgangsmaterial hat in der ersten Versuchsreihe, bei der diese Prüfung vorgenommen wurde, gezeigt, daß die beiden zur Verwendung gelangten Stämme (ein Typus *humanus* und ein Typus *bovinus*) sich in den beiden angegebenen Richtungen nicht geändert hatten, eher sogar könnte man dem aus der Lunge des vorbehandelten Meerschweinchens 5 herausgezüchteten Stamm (Typ. bov.) eine gewisse Zunahme der Virulenz zuerkennen. Bei der zweiten Versuchsreihe wurden die aus den vorbehandelten Meerschweinchen 13 (Lungenkaverne) und 14 (Inguinaldrüse) herausgezüchteten Bazillen sowohl unter sich wie mit den aus den Kontrolltieren, Meerschweinchen 16 (Lymphdrüse) und 20 (Milz), gewonnenen Bazillen verglichen und zeigten weder im Wachstum noch in der Virulenz irgendwelche Unterschiede. Es waren in allen Röhrchen nach 3—4 Wochen üppige Kulturen gewachsen, und der Stamm (457) konnte als typischer Stamm menschlicher Tuberkelbazillen von mittlerer Virulenz bestimmt werden. Daß eine Schädigung der Bazillen auch nicht in der ersten Zeit nach der Infektion vorhanden gewesen ist, ergibt sich aus den Resultaten der bakteriologischen Untersuchung der vorzeitig getöteten Tiere. Sowohl bei dem M 17 der III. Versuchsreihe, welches 35 Tage nach der Infektion getötet wurde, wie bei M 5 der II. Versuchsreihe, welches nur 18 Tage nach der Infektion gelebt hatte, wuchsen auf den künstlichen Nährböden sofort kräftige Kulturen. Aber auch die experimentelle Prüfung

der aus vorbehandelten Tieren stammenden tuberkulösen Produkte (M 1 b und M 3 b der I. Reihe) hat gezeigt, daß die geimpften Tiere ebenso sicher und ebenso schwer infiziert wurden, wie andere mit nicht aus vorbehandelten Tieren stammendem Material infizierte Tiere (vgl. Reihe I M 1 a, Reihe II A M 2, M 3, Reihe II B M 14, M 16, Reihe III M 3, M 12, M 6). Endlich lassen auch die mikroskopischen Befunde (s. Protokoll von M 13, II. Reihe) keinen Zweifel darüber, daß die Wachstumsfähigkeit der Bazillen nichts zu wünschen übrig ließ.

Es kann demnach die Ursache der Verzögerung der tuberkulösen Vorgänge nicht wohl in den Tuberkelbazillen gelegen gewesen sein, sondern sie muß außerhalb derselben gesucht werden. Sollte es sich um Mangel eines bestimmten notwendigen Nahrungsmittels handeln, um eine Erscheinung von Atrepsie? Nichts spricht bei den Bakterien, denen so verschiedene Nährböden zum kräftigen Wachstum genügen, für eine derartige Möglichkeit, ganz abgesehen davon, daß ja von irgendeiner Schädigung, wie sie doch die Folge einer mangelhaften Ernährung sein müßte, bei unseren Tuberkelbazillen keine Spur zu finden war und daß der Erfolg bewiesen hat, daß die Bazillen recht wohl auch in den vorbehandelten Tierkörpern wachsen konnten.

Somit bleibt nur eine Erklärung übrig, daß die Kampfmittel des Organismus gegenüber den Tuberkelbazillen, daß die regulatorischen Einrichtungen des Körpers sich zu seinen Gunsten geändert hatten, daß die Hindernisse, welche zur Ausübung ihrer pathogenen Wirkung den Tuberkelbazillen entgegenstehen, verstärkt waren, so daß nur Schritt für Schritt und langsamer als unter gewöhnlichen Verhältnissen die Bazillenwirkung sich geltend machen konnte. Daß die pathogene Wirkung der Bakterien an sich nicht gemindert war, dafür haben die schweren Veränderungen der Milz und Leber und insbesondere auch die bei den Kontrolltieren kaum beobachteten phthisischen Veränderungen der Lungen das beweiskräftigste Zeugnis abgelegt. Bei der Labilität der Zusammensetzung des Blutes und der Lymphe einschließlich der Gewebssäfte kann die durch die Vorbehandlung bewirkte Änderung im letzten Grunde nur eine Änderung des Gewebes sein, und da die Gewebstätigkeit im wesentlichen Zellentätigkeit ist, so kann es sich nur um eine Einwirkung auf Körperzellen handeln, welche für längere oder kürzere

Zeit die Tätigkeit dieser beeinflußt, ändert. Nur auf dem Boden der Zellularpathologie ist über die Immunisierung oder, allgemeiner ausgedrückt, über die Schutzimpfung, zu der trotz ihrer praktischen Unzulänglichkeit auch die Vorbehandlung mit Schildkrötenbazillen gehört, eine befriedigende Vorstellung zu gewinnen

### Anhang.

#### Protokolle zur ersten Versuchsreihe.

M(eerschweinchen) 1. Vorbehandelt. 30. VI. 1905 intraperitoneal infiziert mit 1 mg TB., Gew. 610; 17. VII. 1905 Gew. 573; 27. VII. 1905 Gew. 470; 5. VIII. 1905 Gew. 450; 9. VIII. 1905 in der Haut selbst ist nichts fühlbar, aber durch die Bauchhaut hindurch fühlt man einen etwa haselnußgroßen, verschiebbaren Knoten; 25. VIII. 1905 Gew. 420; 28. VIII. 1905 †. Gew. p. m. 410. — Lebte 59 Tage.

Beim Abziehen der Haut findet sich unterhalb des Schwerfortsatzes ein etwa hirsekorngrößer käsiger Herd, ein klein wenig links von der Mittellinie im Unterhautgewebe, von dem ein gelber Strang durch die Muskelschicht zu einem größeren, flachen, subserösen Käseherd hinführt. Die rechten Inguinaldrüsen sind klein, ohne makroskopische Veränderungen, links ist eine hanfkorn- und eine kleinbohnengroße Drüse, beide mit käsigen Herden. Eine linke Axillardrüse, hanfkorngröß, enthält ebenfalls gelbe, käsige Stellen. Rechts ist nichts derartiges zu sehen. In der Bauchhöhle etwa ein Teelöffel voll schwachrötlicher Flüssigkeit; auf den Eingeweiden feine Fäden von fibrinösem Exsudat. An dem seitlichen Bauchfell sieht man keine Tuberkel, wohl aber treten solche an den beiden Hoden und Nebenhoden hervor. Das Netz ist strangförmig zusammengezogen, mit einigen Darmschlingen verwachsen und enthält einige tuberkulöse Knötcchen. Die Milz ist vergrößert, sowohl mit einer Darmschlinge wie mit der Niere verwachsen. Schon äußerlich sieht man an ihr größere käsige Herde, die auch auf dem Durchschnitt in größerer Anzahl hervortreten. Einzelne Stellen sind verkakt. Die Leber enthält zahlreiche, meist ein wenig gallig gefärbte käsige Herde, von den kleinsten bis zu hanfkorngrößen, sowohl auf der Oberfläche wie in der Tiefe sämtlicher Lappen. Daneben sind einzelne graue Tuberkel sichtbar. Eine starke Schwellung, harte Konsistenz und käsige Veränderung zeigen Lymphdrüsen an der Wurzel des Mesenteriums. Nebennieren und Nieren frei. Am Anfangsteil des Dickdarms fallen bei der äußeren Betrachtung mehrere hellrötliche Flecken auf, die sich bei der inneren Untersuchung als durch flache käsige Veränderungen der Schleimhaut bewirkt erweisen. Der Magen fast leer.

Bei der Entfernung des Brustbeins zeigt sich eine Verdickung des ganzen Mediastinalgewebes und Verwachsung der beiden unteren vorderen Lungenabschnitte mit der Brustwand, diese fühlen sich sehr derb an, sind auch mit dem Zwerchfell verwachsen und lassen schon äußerlich gelbe

Herde erkennen. Am Brusteingang liegen mehrere beträchtlich vergrößerte, derbe, mit käsigen Einsprengungen versehene Lymphdrüsen. An der äußeren Fläche des Herzens sind mehrere graue Tuberkele, im Innern sind keine zu sehen. Die erwähnten Lungenabschnitte, insbesondere diejenigen der rechten Lunge, erweisen sich auf dem Durchschnitt als total verkäst. Der Käse ist teilweise erweicht, so daß, besonders an der linken Lunge, nach Entfernung der Käsemassen eine Höhle zutage tritt. Die veränderten Stellen gehören den Spaltenlappen an. Auch die übrigen Lappen enthalten neben einzelnen kleineren Knötchen von mehr grauer Farbe zerstreute, wenigstens in ihren zentralen Teilen käsige größere Herde. Lufröhre und große Bronchien sind fest umhüllt von vergrößerten, zum großen Teil käsigen Lymphdrüsen. Die oberen Halslymphdrüsen sehen unverändert aus.

Aus Milz und Lymphdrüsen sind Reinkulturen von TB. gewachsen.

M. 1b. 28. VIII. 1905 subkutan mit Käseaufschwemmung aus der Lunge von M. 1 infiziert. Gew. 345; 7. X. 1905 Gew. 330; 25. X. 1905 †. Gew. p. m. 290. Lebte 58 Tage (ca. zwei Monate).

Tuberkulöse Verkäsung der Inguinaldrüsen beiderseits, desgleichen in etwas geringerem Grade der Axillardrüsen. Tuberkulose des Peritoneums, aber nicht gleichmäßig, sondern sehr stark am Netz und in den unteren und linksseitigen Abschnitten, besonders reichlich am Hoden und Samenstrang, fleckweise auch an der Darmserosa. Retroperitoneale und Mesenterialdrüsen tuberkulös. Das Netz mit dem Rande des linken Leberlappens verwachsen, hier ein haselnußgroßer, dickbreiiger, käsiger Herd in den Verwachsungen. Ausgedehnte tuberkulöse Veränderung der Leber mit größeren nekrotischen, gallig gefärbten, infarktartigen Herden. Die konvexe Oberfläche der Milz ist mit dem Bauchfell der seitlichen Bauchwand und mit dem Zwerchfell verwachsen; Milz vergrößert, sowohl an der Oberfläche wie auf dem Durchschnitt infarktartige Herde, in beiden Nieren je ein ganz kleines, tuberkelartiges Knötchen. Tuberkele an der pleuralen Seite des Zwerchfells, nicht an der Rippenpleura. Lungen von miliaren und submiliaren grauen Tuberkele ganz durchsetzt. Tracheobronchiale Lymphdrüsen tuberkulös.

M. 3. Vorbehandelt. 30. VI. 1905 intraperitoneal infiziert mit 3 mg TB. Gew. 840. 17. VII. Gew. 840; 23. VII. Gew. 780; 5. VIII. Gew. 820; † 8. VIII. 1905, 39 Tage nach der Infektion. Gew. 760.

An der Bauchhaut sieht man etwas nach rechts von der Mittellinie, der Stelle, wo die intraperitoneale Einspritzung gemacht worden war, wahrscheinlich entsprechend, eine runde, ca. 3—4 mm im Durchmesser betragende, geschwürige Öffnung, welche in einen kleinen, unter der Haut liegenden, schmierige gelbe Massen enthaltenden Hohlraum hineinführt. Die bakteriologische Untersuchung dieses Inhaltes ergab eine Anzahl kleiner Kokken.

Das Bauchfell an der vorderen und seitlichen Bauchwand, desgleichen das Zwerchfell, der Hodenüberzug, insbesondere aber das Netz

und der Überzug der Darmschlingen in der Oberbauchgegend zeigen zerstreute Tuberkel von grauer Farbe, die Mehrzahl submiliar, manche von rotem, manche von schiefrigem Hofe umgeben; hier und da hanfkorngroße oder etwas größere Tuberkelhaufen, an denen schon äußerlich gelbe Fleckung, auf dem Durchschnitt, so weit sie geprüft wurden, größere käsite Herde zu sehen waren, welche sich zum größten Teil in erweichtem Zustande befanden. Die Darmschlingen waren an den veränderten Stellen fest miteinander verbunden, das die Tuberkel enthaltende Gewebe war reich an gefüllten Gefäßen. An der Milz und der Leber eine geringe Anzahl meist submiliarer Tuberkel, welche zwar in das Gewebe hineinragten, aber doch im wesentlichen an der Oberfläche lagen. Die Lungen, welche fleckweise dunkle Rötung zeigten, enthielten keine sichtbaren Tuberkel, ebensowenig Herz, Nieren, Hoden. Dagegen fanden sich in einer Anzahl Lymphdrüsen, sowohl retroperitonealen, wie bronchopulmonalen, trachealen und zervikalen, graue, knötchenförmige Herde, zum Teil deutlich Knötchenkonglomerate, welche wie Tuberkel aussahen. Dasselbe war an einer retrosternalen, halbhanfkorngroßen Drüse der Fall. In der Gegend der beiden Nebenhoden war ebenfalls je ein abszeßartiger Herd, links ein ca. erbsengroßer, rechts ein kaum hanfkorn-großer; in dem Inhalt konnten säurefeste, aber auffällig dicke und kurze Stäbchen mikroskopisch nachgewiesen werden. Die Lymphdrüsen zeigten mikroskopisch keine deutlichen Tuberkel, viele Keimzentren, dagegen am Peritoneum der Bauchwand und zwischen den Darmschlingen konnte auch mikroskopisch Tuberkulose diagnostiziert werden. Quetschpräparate einer retroperitonealen Lymphdrüse gaben positiven Bazillenbefund. In der Leber zahlreiche periportale zellige Infiltrate, an einzelnen Stellen großzellige Tuberkel an der Oberfläche. Aus einer retroperitonealen Lymphdrüse wurden TB. gezüchtet.

M. 3b. Am 9. VIII. 1905 wurden zwei Knötchen von der Milz des vorigen Tieres subkutan beigebracht. Gew. 595; 28. VIII. Gew. 660; 20. IX. 620; 7. X. 650; † 20. XII. 1905. Gew. 560. Lebte 133 Tage.

In der Gegend der rechten Inguinaldrüsen befindet sich ein subkutaner käsite Abszeß von der Größe einer Bohne. An der Haut ist der Abszeß nach außen durchgebrochen, nach innen erstreckt er sich etwas in die Muskulatur hinein. Die benachbarte Inguinaldrüse ist vergrößert und sieht auf dem Durchschnitt käsig aus; es entleert sich eine rahmige Flüssigkeit (im Ausstrich TB.) In der rechten Achselhöhle befindet sich eine erbsengroße Lymphdrüse, die auf dem Durchschnitt keine Verkäsung zeigt; in der linken Achselgegend ist nichts derartiges zu sehen. Peritoneum frei. Sämtliche Mesenterialdrüsen sind stark vergrößert (erbsengroß), von harter Konsistenz, enthalten aber nur graue Einlagerungen. In der Nähe der Leberpforte befindet sich ein Paket von drei erbsgroßen Drüsen. Diese sind von derber Beschaffenheit und zeigen keine Verkäsung. Ausgedehnte tuberkulöse Veränderungen der Leber mit einigen größeren, gelben, infarktartigen Herden. Milz vergrößert, sowohl auf der

Oberfläche wie auf dem Durchschnitt zahlreiche Knötchen und gelbe, infarktartige Herde. Nieren und Nebennieren frei.

Beim Eröffnen der Brusthöhle entleert sich eine helle seröse Flüssigkeit (etwa ein Eßlöffel voll), die ganze Lunge ist umgeben von fibrinösen, zottigen Massen, die zum Teil frei auf der Lunge liegen, zum Teil das seitliche Brustfell überziehen. Die Lunge enthält eine Anzahl miliarer bis hirsekorngrößer Knötchen, außerdem sind aber eine ganze Anzahl größerer Knoten sichtbar, die auf dem Durchschnitt eine derbe Beschaffenheit aufweisen (im Ausstrich zahlreiche Streptokokken). Die trachealen Lymphdrüsen sind erbsengroß und zeigen auf dem Durchschnitt eine Anzahl feinster Knötchen. Herz frei. Im Ausstrichpräparat der fibrinösen Massen aus der Brusthöhle sind zahlreiche Streptokokken sichtbar; solche sind auch auf Agar in Reinkultur gewachsen, während in den Ausstrichen von den Drüsen und der Milz nur TB., keine anderen Bakterien sichtbar sind.

M. 4. Vorbehandelt. 30. VI. 05 infiziert intraperitoneal mit 5 mg TB. Gew. 770; 17. VII. Gew. 730; 27. VII. Gew. 660; 5. VIII. Gew. 650; 9. VIII. Am Bauche eine kleine Härte, hier eiterartige Absonderung. 25. VIII. Gew. 610; 2. IX. Gew. 570; † 11. IX. 1905, 73 Tage nach der Infektion, Gew. 450.

Eine linke Inguinaldrüse etwa kirschkerngroß, im Zentrum völlig erweicht, so daß beim Aufschneiden eine ziemlich dünne, eiterähnliche Flüssigkeit ausläuft. Eine rechte Inguinaldrüse in ihrem hinteren Abschnitt in der Ausdehnung eines Hirsekornes verkäst; eine zweite enthält einen submiliaren Käseknoten. Die linke Axillardrüse kirschkerngroß; auf dem Durchschnitt unregelmäßige Streifen verkäster, zum Teil erweichter Massen zeigend. Die rechte Achselgegend zeigt zwei dicht nebeneinander liegende Drüsen, die eine hanfkorngröß, die andere von doppelter Größe; die größere fast in ganzer Ausdehnung verkäst und erweicht, die kleinere etwa zur Hälfte durch einen derben, unregelmäßigen Knoten eingenommen. Die Halslymphdrüsen beiderseits etwas vergrößert, aber ohne sichtbare Veränderungen.

Anderthalb Finger breit unterhalb des Schwerfortsatzes findet sich in der Bauchwand in der Mittellinie eine ziemlich symmetrische, bis ca. 1 cm breite, 1 cm lange gelblichkäsige Stelle; nach oben in geringem Abstande drei kleinere käsige Herdchen, deren größtes etwa einem Hirsekorn entspricht. Beim Aufschneiden findet sich unterhalb des größeren Käseherdes auf dem Bauchfell eine bräunlichsalzige Wucherung, durchsetzt von punktförmigen, im Zentrum gelblichgrauweißen Knötchen. Weiterhin findet sich noch eine 1 cm lange, 4 cm breite Anhäufung submiliarer, gelblicher derber Knötchen. Das ganze Bauchfell ist bedeckt mit zahlreichen flachen, grauweißen Knötchen von ca. Stecknadelkopf-Durchmesser, an den rückwandigen Abschnitten mehr vereinzelt, an der vorderen Bauchwand mehr zu dichten Haufen gedrängt. In der Bauchhöhle ca. zwei Eßlöffel klarer, leicht rötlicher, wässriger Flüssigkeit.

Die sehr große Leber ist gleichmäßig durchsetzt von unregelmäßig ge- stalteten käsigen Herden, die vielfach eine ausgesprochen gallige Färbung zeigen. Auch an der Oberfläche der Leber einzelne miliare Knötchen. Das Netz ist zu einem derben Strang umgewandelt und von sehr zahlreichen kleinen käsigen Herden durchsetzt. Im Mesenterium des Dünndarms überall zerstreut flache linsenförmige, zentral verkäste, ca. 1 mm im Durchmesser haltende Herdchen. Die retroperitonealen Lymphdrüsen sehr stark vergrößert (bis  $1\frac{1}{2} : 1$  cm), grauweiß mit feinen gelbweißen Pünktchen durchsetzt; eine ähnliche Drüse an der Leberpforte. Milz vergrößert, sehr derb, von zahlreichen größeren und kleineren gelblich-weißen, käsigen Herden durchsetzt, die namentlich an der lateralen Seite zum Teil einen infarktähnlichen Eindruck machen. Die linke Nebenniere vergrößert ( $14 \times 8 \times 9$  mm), zeigt einige graurötliche Herdchen im Gewebe und auf der Kapsel einige flache Knoten, wie sie vom Bauchfell beschrieben sind, im zentralen Abschnitt eine Blutung. Ähnlich die rechte. Beide Hoden, besonders der rechte, mit käsigen, zum Teil erweichten tuberkulösen Wucherungen überdeckt, aber auch im Parenchym zerstreut unregelmäßig gestaltete käsige Knoten.

Sternaldrüsen stark vergrößert, auf dem Durchschnitt treten unregelmäßige weiße Stellen und teils glasige, teils gelblichweiße Pünktchen hervor. Herz o. B. Beide Lungen sind durchsetzt mit größeren glasig durchscheinenden Knötchen von durchschnittlich Hirsekorngröße. Die trachealen Drüsen stark vergrößert, zum Teil pigmentiert, von weißlichen Streifen durchzogen.

In Ausstrichen von Inguinaldrüsen TB. nachgewiesen, auch Kulturen positiv.

M. 5. Vorbehandelt. 30. VI. 1905 subkutan mit 1 mg RTB. infiziert. Gew. 670; 17. VII. Gew. 724; 27. VII. Gew. 660; 5. VIII. Gew. 700; 9. VIII. Ein kleiner kirschkerngroßer Knoten an der Impfstelle mit Fortsetzung nach der Leistengegend. 25. VIII. Gew. 710; 2. IX. Gew. 700; 20. IX. Gew. 670; 7. X. Gew. 670; 6. XI. Gew. 570; 26. XI. Gew. 550; † 29. X. 1905, 152 Tage nach der Infektion, Gew. 540.

Etwas rechts von der Mittellinie findet sich ein subkutaner käsiger Abszeß von fast Fünfpfennigstückgröße, der an der Haut nach außen durchgebrochen ist. Er erstreckt sich auch etwas in die Muskulatur hinein, aber nicht bis an das Bauchfell. Die inguinalen Lymphdrüsen sind vergrößert und sehen auf dem Durchschnitt teilweise käsig aus. Aus der größten entleert sich beim Einschneiden eine rahmige, blutig-eitrige Flüssigkeit, in deren Ausstrich TB. gefunden wurden. Links kommt an einem Schnitt eine ebensolche, an einem anderen eine rein eiterig ausschende Flüssigkeit hervor. In der rechten Achselhöhle eine von festerer Masse durchsetzte, nicht erheblich vergrößerte Lymphdrüse, in der linken nichts derartiges. Das Peritoneum ist frei von tuberkulösen Veränderungen, dagegen liegen wieder am Beckeneingang vergrößerte käsige Drüsen. Auch die Milz zeigt schwere Veränderungen wie bei den früheren Tieren.

Etwas weniger verändert ist die Leber, die aber doch in allen Lappen tuberkulöse Herde zeigt; an der Pforte liegen große, dicke, käsige Lymphdrüsen. Am Magen sieht man schon von außen kleine, rundliche, weißlich gefärbte Stellen, denen entsprechend an der Innenseite kleine Substanzverluste mit weißlicher Umrandung entsprechen. Im Magen befand sich Grünfutterbrei und viel Gas. Nieren frei.

Am Brusteingang liegen vergrößerte, derbe, teilweise deutlich verkäste Lymphdrüsen. Ebensolche an der Lungenwurzel; Herzbeutel und Herz frei. In den Lungen nicht nur zerstreute, ganz kleine bis stecknadelkopfgroße Tuberkel, sondern in nahezu allen Lappen Hohlräume mit käsigen Wandungen von verschiedener Dicke, an die sich weiterhin graue, harte Stellen anschließen. Die Höhlen enthalten in wechselnder Menge gelbe, teils weiche, teils bröcklige Massen, in denen mikroskopisch zahlreiche, zum Teil einzeln, zum Teil in kleinen Häufchen angeordnete TB. sichtbar sind. Aus den Lungen ist auf den Nährböden nach fünf Wochen eine Reinkultur von TB. gewachsen.

M. 6. Vorbehandelt. Am 30. VI. 1905 subkutane Impfung mit 3 mg RTB. Gew. 820. Auf beiden Seiten vergrößerte Leistendrüsen. 17. VII. Gew. 864; 27. VII. Gew. 760; 5. VIII. Gew. 800; 9. VIII. Leistendrüsen vergrößert, Haare struppig; das Tier macht einen kranken Eindruck. 25. VIII. Gew. 810; 2. IX. Gew. 800; 20. IX. Gew. 770; 7. X. Gew. 710; 6. XI. Gew. 600; 8. XI. †, Gew. 580. Obduktion 9. XI. 1905.

Bauch aufgetrieben, After weit offen stehend, es ragt weicher Kot heraus. Beim Einschneiden in die Bauchhaut gelangt man in eine mit rötlich-gelblichen Massen gefüllte Höhle. Das subkutane Gewebe auf der linken Seite des Bauches, am Hals auch auf der rechten Seite, gallertig ödematos. Rechtsseitige Leistendrüsen vergrößert und zum guten Teil käsig; linksseitige weniger, aber ähnlich verändert. Dasselbe gilt für die beidersseitigen Axillardrüsen, doch fällt es auf, daß diese sehr weich und feucht sind und mit gelben Massen gefüllte Hohlräume enthalten. Der erwähnte Bauchwandabszeß beginnt etwa am Nabel und reicht in der Muskulatur bis in die rechte Leistengegend hin, dringt aber nirgendwo in die Bauchhöhle ein.

Därme und besonders Magen durch Gas stark ausgedehnt. Leber stark vergrößert und in typischer Weise (mit Einschluß der infarktartigen Herde) tuberkulös verändert. Milz beträchtlich vergrößert und gleichfalls ganz von käsigen Herden durchsetzt. Das Peritonäum ist frei von Tuberkulose, dagegen sind sowohl am Becken wie an der Wirbelsäule vergrößerte und verkäste Lymphdrüsen, besonders zahlreich zwischen beiden Nieren.

Ein großes Paket käsiger Lymphdrüsen sitzt im Mittelfell, um die Luftröhre herum, an der Lungenwurzel. An diesen Drüsen fällt auf, daß sie sehr derb und auf dem Durchschnitt grau erscheinen. Sämtliche Lungenabschnitte sind von tuberkulösen Herden durchsetzt, welche zum Teil stecknadelkopfgroße und etwas größere Herde darstellen, mehrfach

sind ausgedehnte Hepatisationen vorhanden, in deren Bereich das Gewebe ähnlich aussieht wie in den Lymphdrüsen und ebenso derb ist. Herz, Luftröhre und größere Bronchien ohne Veränderung.

In Kulturen aus Milz, Lunge und Lungenwurzeldrüsen wuchsen keine TB.

M. 7. Vorbehandelt, aber wegen Erkrankung nicht zum Experiment benutzt. Gewicht: 30. VI. 1905 750; 17. VII. 802; 27. VII. 730; 5. VIII. 770; 25. VIII. 810; 2. IX. 800; 20. IX. 770; 7. X. 800; 6. XI. 790; 26. XI. 1905 800; 12. VII. 1906 850. Das Tier wurde getötet.

Ausgezeichneter Ernährungszustand, reichliches Fettpolster. Weder äußere noch innere Lymphdrüsen zeigen eine Veränderung. In den Lungen sieht man einzelne graue und graurötliche, knötchenartige Bildungen. Milz von gewöhnlicher Größe, an ihrer konvexen Seite besteht eine Verwachsung mit der Bauchwand in der Nähe des vorderen Randes in einer Ausdehnung von 1—1½ cm. In dem Milzgewebe dicht neben der Stelle sieht man einen grauen, mohnkorngroßen Fleck, anscheinend von einem Knötchen im Gewebe herrührend. Leber im ganzen von normalem Äußeren, aber hier und da ähnliche graue Flecken, wie der in der Milz. Am Peritonäum mit Einschluß des Netzes ist keine Veränderung zu bemerken, aber beim Herausheben der Hoden zeigt sich über beiden eine Gruppe von teils isolierten, teils zusammenhängenden, flachen Herden, welche in der Peripherie grau, im Zentrum gelb aussehen, ganz ähnlich wie tuberkulöse Herde. Auf dem Durchschnitt erweist sich das gelbe Zentrum vielfach erweitert, außerdem sieht man, daß die Herde von der Oberfläche in die Hodensubstanz hineinreichen. Die kleinsten Herde sitzen an dem serösen Überzug des dicken Fettgewebes, welches sich an den Hoden anschließt. Der linke Hoden wird uneröffnet gelassen, zwecks Anlegen von Kulturen; er sieht äußerlich gerade so aus wie der andere. An zwei Ausstrichpräparaten wurden keine säurefesten Stäbchen gefunden, ebenso blieben alle Kulturen steril.

Die mikroskopische Untersuchung der Neubildungen am Hoden ergab ein tuberkulöses Granulationsgewebe mit Langhansschen Riesenzellen, fleckweiser zentraler Verkäsung, hauptsächlich epithelioide, am Rande aber auch lymphoide Zellen; auffallend waren mit Endothel auskleidete Kanäle (Lymphgefäß), welche mit lymphoiden Zellen prall angefüllt waren. Am Rande der Knötchen und Knötchengruppen sah man vielfach braune Pigmentkörnchen im Leibe von Zellen. Bazillen wurden nicht gefunden.

Einige Stückchen der tuberkuloseverdächtigen Stellen des linken Hodens wurden zwei Meerschweinchen (7a und 7b) unter die Haut gebracht.

M. 7a. 12. VII. 1906, Gew. 360 g. Nach 296 Tagen (ca. zehn Monaten) Gewicht 700 g. 4. V. 1907 getötet.

In der rechten Inguinalgegend fühlt man schon von außen eine Anschwellung; beim Einschneiden finden sich an Stelle der Drüsen mehrere

mit dünner, eiterähnlicher Masse gefüllte Hohlräume. Eine Inguinaldrüse der linken Seite enthält eine harte, graue, hanfkorngroße Einsprengung, deren Ränder rundliche Vorsprünge wie von kleinen Knötchen zeigen. Ähnliches findet sich in den Drüsen am Beckeneingang. Sonst ist weder an Lymphdrüsen noch an anderen Organen etwas Tuberkulöses zu bemerken, mit Ausnahme der linken Niere, an deren Oberfläche man zwei nebeneinander liegende, tuberkelähnliche Herdchen sieht. Mikroskopisch zeigten vier untersuchte Lymphdrüsen typische Tuberkulose mit vereinzelten Bazillen, welche zum Teil in Riesenzellen lagen; auch die Nierenherdchen erwiesen sich als riesenzellenhaltige Tuberkele, hier konnten aber keine Bazillen gesehen werden.

In Ausstrichpräparaten der eiterähnlichen Masse der Infektionsstelle wurden einige TB. gefunden, dagegen blieben alle, im Brutschrank oder bei Zimmertemperatur gehaltenen Kulturröhrchen steril, bis auf je ein Röhrchen, an welchem man einzelne oder zu kleinen Häufchen vereinigte Bazillen feststellen konnte, offenbar mehr an Zahl als ausgesät worden waren.

M. 7b. 12. VII. 1906 in gleicher Weise wie 7a infiziert. Gewicht 500 g. Getötet am 4. V. 1907, nach 296 Tagen. Gew. 800 g.

In der rechten Inguinalgegend fühlt man vergrößerte Lymphdrüsen; auf dem Durchschnitt zeigen sich teils derbe, aus zentral verkästen Knötchen zusammengesetzte Massen, teils ein Hohlraum, welcher mit ähnlicher Masse gefüllt ist wie bei 7a. In der linken Inguinalgegend eine etwas vergrößerte und verhärtete Lymphdrüse. Am Beckeneingang rechts eine erheblich vergrößerte, harte, auf dem Durchschnitt wie die Drüsen von M. 7 a aussehende Lymphdrüse. Sonst findet sich nichts Tuberkuloseverdächtiges mit Ausnahme einiger feiner grauer Fleckchen an der Lunge und einem gelblichen, etwa 1 mm im Durchmesser haltenden Herdchen in der Leber. Dieses erwies sich bei der mikroskopischen Untersuchung als nicht tuberkulöser Natur, dagegen zeigten Lymphdrüsenschnitte große Mengen typischer, Riesenzellen enthaltender Tuberkele, in denen hier und da, aber an mehreren Stellen in einem Schnitt und teilweise in Riesenzellen eingeschlossen, säurefeste Bazillen sich fanden. Im Ausstrichpräparat aus den käsigen Massen der Inguinaldrüsen vereinzelte TB. Die Kulturen sind steril geblieben.

M. 8. Vorbehandelt. 30. VI. 1905 subkutan infiziert mit 5 mg RTB. Gew. 720. Links etwas vergrößerte Leistendrüsen. 17. VII. Gew. 762; 27. VII. Gew. 730; 5. VIII. Gew. 720; 9. VIII. Abszeß an der Impfstelle, vergrößerte Leistendrüsen. 25. VIII. Gew. 740; 2. IX. Gew. 700; 20. IX. Gew. 650; 7. X. Gew. 600; 17. X. 1905 † (nach 109 Tagen); Gew. 520.

Etwas rechts von der Mittellinie findet sich am Bauche eine runde Öffnung von etwa 3 mm Durchmesser an der Haut, welche zum Teil von einem Schorf überlagert ist, sonst weiche, käsige Massen zutage treten lässt. Etwa 1½ cm seitlich findet sich ein größerer und auch in größerer Ausdehnung von Schorf bedeckter Defekt der Haut, an dem eben-

falls, wenigstens am äußeren Winkel weiche, käsige Massen zutage treten. Beim Abpräparieren der Haut zeigte sich unter der ersten Stelle ein kleinbohnengroßer, in der Bauchwand gelegener käsiger Abszeß, in dessen Umgebung kleinere käsige-eitrige Herdchen bemerkbar sind. Der zweite Defekt liegt dicht neben den stark vergrößerten, der Bauchwand fest anhaftenden in großer Ausdehnung erweichten und verkästen rechtsseitigen Inguinaldrüsen, doch besteht ein direkter Zusammenhang der Veränderungen nicht. Die Inguinaldrüsen der anderen Seite sind nur wenig vergrößert, doch enthalten auch sie gelbe, käsige Einlagerungen. Eine Achseldrüse der rechten Seite ist fast erbsengroß, in großer Ausdehnung verkäst. Auch eine tiefe Halslymphdrüse der linken Seite ist kleinbohnengroß fast ganz verkäst. In den Bauchmuskeln sieht man besonders auf der rechten Seite eine Anzahl um Hirsekorngröße schwankende käsige Knoten.

Das Peritoneum ist im ganzen frei, nur in dem Netz sieht man ver einzelte miliare und submiliare Knötchen. Außerdem ist aber die Leber an der rechten Bauchwand, in der Ausdehnung etwa eines 5 Pfennigstückes durch derbes Bindegewebe verlötet, welches auch auf die Kapsel der rechten Niere übergeht. Die Leber ist vergrößert und durchsetzt in allen ihren Abschnitten mit grauen, vielfach zu kleinen Gruppen zusammen liegenden Knötchen. Außerdem enthält sie eine Anzahl gelber, nekrotischer, wiederum, wie schon in anderen Fällen, an Infarkte erinnernder Herde. An der Stelle, wo die Verwachsung war, ist ein kleiner, gallig gefärbter Herd, von weißgrauen Massen umgeben. An der linken Seite der Leber sitzt am Leberrande eine kleinkirschkerngroße Zyste mit hellem Inhalt. Die Milz läßt schon von außen Knotenbildungen erkennen, die der Oberfläche ein unregelmäßiges höckeriges Aussehen verleihen. Die größeren Knoten sind in der Mitte verkäst, die kleineren grau, am Rande lösen sich die größeren deutlich in kleinere Knötchen auf. In der Nähe der Leberpforte eine fast haselnußgroße, ausgedehnt verkäste Drüse; neben ihr noch einige kleinere, in denen man gleichfalls käsige Einsprengungen sieht. Denselben Zustand zeigen mehrere retroperitoneale Drüsen nahe dem Beckeneingang.

In beiden Pleurahöhlen findet sich reichlich seröse Flüssigkeit, Tuberkel sitzen als ganz feine Erhabenheiten an der Rippenpleura, etwas größere in der Wirbelsäulengegend. Am Brusteingang, unmittelbar hinter dem oberen Sternalende und die Luftröhre von allen Seiten umschließend, sieht man stark vergrößerte, harte, in größter Ausdehnung verkäste Lymphdrüsen. Herz und Herzbeutel o. B., desgleichen Nieren, Nebennieren und Hoden. Beide Lungen, welche nur unvollständig lufthaltig erscheinen, sind in allen ihren Abschnitten durchsetzt von kleineren und größeren, teils grauen, teils käsigen (sowohl von außen wie auf dem Durchschnitt im Zentrum käsigen, in der Peripherie grauen) Herden, welche zum großen Teil auf dem Durchschnitt unregelmäßige Hohlräume enthalten, kleinen Kavernen phthisischer menschlicher Lungen vergleichbar. Ein Teil dieser Hohlräume ist von käsigen Massen umgeben, einige aber haben glatte,

graue Wandungen, wie wenn es sich um gereinigte Kavernen handelte (Emphysemblasen?). Entsprechend der Gewichtsabnahme zeigt das Fett gewebe des Tieres äußerste Atrophie.

Auch die mikroskopische Untersuchung der Lungen ergibt, daß es sich um tuberkulöse Veränderungen handelt; TB. sind spärlich. Eine glattwandige Höhlung zeigt auch mikroskopisch eine kreisförmige Begrenzung mit glatter Wand, ist aber rings von tuberkulösem Gewebe eingeschlossen.

#### Zweite Versuchsreihe.

(M. 1—12 mit einer Aufschwemmung einer perlssüchtigen Lymphdrüse durch Injektion unter die Rückenhaut, M. 13—20 mit dergleichen menschlicher Leberperitonäalknoten durch Injektion unter die Bauchhaut infiziert. M. 1, 5, 9, 13, 17 vorbehandelt.)

M. 1. 26. IV. 1906 infiziert, Gew. 850 g; 18. V. Gew. 740; 9. VI. Gew. 750; 19. VI. getötet, weil das letzte Kontrolltier gestorben ist. Gew. 680. Lebte 54 Tage.

An der rechten Bauchseite, wenig nach außen von der Mamillarlinie, sieht man eine kleine schorfige Stelle. Beim Abtasten der Umgebung quillt an dieser Stelle käsiger Eiter hervor, und man fühlt eine Verhärtung. Nach dem Abziehen der Haut zeigt sich hier ein mehrere Zentimeter Ausdehnung besitzender subkutaner und intramuskulärer Käseherd. Die rechten Inguinal- und Axillardrüsen sind erheblich vergrößert, verkäst, teilweise erweicht. Die der linken Seite sind nur wenig vergrößert und nicht deutlich tuberkulös. Entsprechend dem Käseherd sieht man eine weißliche Verdickung des Bauchfells, neben der käsigen Knoten durchschimmern und in deren Nachbarschaft graue Tuberkel sichtbar sind. Ebensolche, meist von etwa Hirsekorngröße und grauer Farbe (hier und da mit gelbem Zentrum) sind am parietalen Peritonäum, besonders aber an der Darmserosa, meist zu Gruppen gelagert, vorhanden, desgleichen am Mesenterium, am Netz, das den Beginn strangartiger Umwandlung zeigt, am Hoden, am Nierenperitonäum, am Zwerchfell. Ähnliche Knoten auch an der Leberoberfläche, wo besonders auffällig ist, daß selbst hirsekorngroße Knoten gleichmäßig grau aussehen. Volumen der Milz 4 ccm; schon äußerlich und ebenso auf dem Durchschnitt sieht man zahlreiche miliare und submiliare Knoten und Knotenhaufen bis über Hanfkorngröße. Diese deutlich verkäst. Die Leber ist groß und zeigt auch auf den Durchschnitten ähnliche Knoten wie an der Oberfläche. Käsige Stellen sieht man nur vereinzelt, wo sie sind, haben sie eine gallig gelbe Färbung. Rechte Niere frei, an der linken ein kleiner Tuberkel an der Oberfläche. Retroperitoneale Lymphdrüsen sowohl am Beckeneingang wie in der Nierengegend vergrößert und verkäst, ebenso mesenteriale, auch Halslymphdrüsen, mediastinale, am Thoraxeingang sind stark vergrößert, hart, käsig. Pleurale Seite des Zwerchfells mit Tuberkeln besetzt. Tracheo-bronchiale Lymphdrüsen wie die andern, teilweise erweicht. In den Lungen durch alle Lappen zerstreut submiliare, miliare und z. T. noch

etwas größere tuberkulöse Herde, von denen besonders die letzten im Zentrum gelb, käsig erscheinen. Am Herzen keine sicheren Tuberkel, ein zweifelhaftes graues Fleckchen an der Oberfläche.

M. 5. 26. IV. 1906 geimpft, Gew. 455 g; 14. V. Gew. 425; getötet, weil das erste Kontrolltier verendet ist. Lebte 18 Tage.

Die beiderseitigen inguinalen Lymphdrüsen sind von außen sehr deutlich fühlbar, sie erweisen sich in einem Fettpolster eingelagert, z. T. über hanfkorngroß, rötlich grau, ohne deutliche tuberkulöse Veränderungen. Vereinzelte Tuberkel in einer linksseitigen axillaren Drüse. An der Injektionsstelle findet sich in den Muskeln ein etwa 1 cm langer, 7 mm breiter und einige Millimeter dicker tuberkulöser Herd mit gelben, käsigem Stellen, dem entsprechend am Bauchfell neben einem Gefäß ein paar graue Tuberkel sichtbar sind. Im allgemeinen ist das Peritoneum frei von Tuberkulose, doch finden sich vereinzelte graue Knötchen, vor allem aber ist das Netz, wo es noch eine zarte Membran bildet, von feinsten grauen Knötchen durchsetzt und in seinen vorderen Abschnitten zu einer dicken, grauroten, aus Knötchen zusammengesetzten, vielfach schon Verkäsung zeigenden Masse umgewandelt. Außerdem ist die peritoneale Seite des Zwerchfells mit Tuberkeln auf beiden Seiten besetzt, spärliche sitzen auch an der pleuralen Seite.

Gewicht der Milz 3670 mg; sie ist entsprechend vergrößert und völlig durchsetzt von grauen Knötchen. Die Leber zeigt überall zerstreute graue Knötchen, die teilweise der Kapsel angehören, aber auch im Innern sitzen; außerdem zahlreiche gelbe Herde, von denen dahingestellt bleiben muß, ob es tuberkulöse oder andere Veränderungen sind. In der Nähe der Milz retroperitoneale Lymphdrüsen mit deutlicher tuberkulöser Verkäsung. Lymphdrüsen am Beckeneingang makroskopisch nicht deutlich tuberkulös, wohl aber die Drüsen hinter dem Sternum vergrößert und mit einzelnen trüben gelblichen Herden versehen. Die Lungen zeigen in allen Lappen, mit Ausnahme des Wurzellappens der rechten Lunge, schwarze Flecke, außerdem ganz vereinzelt graue tuberkelartige Knötchen. Nahe der Bronchialeintrittstelle des albinotischen Lappens sieht man eine Anzahl größerer, grauer, wie Tuberkel ausschender Herde ohne Verkäsung. Herz und Nieren frei. Auch mikroskopisch wurde Tuberkulose der Leber und des Netzes festgestellt; in allen Lymphdrüsen der Bauchhöhle, sowie in den inguinalen sind Tuberkel ohne Verkäsung mit spärlichen, aber sicheren TB. nachweisbar.

An Ausstrichen der Organe nur ganz vereinzelte TB. sichtbar; am größten ist ihre Zahl in der Milz; in einem Ausstrich fand sich auch eine mäßige Anzahl Kokken.

In einem mit einem Netzknötchen beschickten Röhrchen wuchs eine Reinkultur von TB.

Der Befund an der Impfstelle beweist, daß, wie beabsichtigt, eine Injektion unter die Rückenhaut vorgenommen worden ist, keine intraperitoneale, welche außerdem ganz andere Erscheinungen am Bauchfell

hätte erzeugen müssen. Die Veränderung des Netzes kann für eine intraperitoneale Injektion keinen Beweis abgeben, da sie ebenso wie beim Menschen so auch bei Tieren auf haematogenem Wege entstehen kann.

M. 9. Zweimal mit niedrigen Dosen vorbehandelt.

26. IV. 1906 geimpft. Gewicht 860 g. 18. V. Gew. 740; 9. VI. Gew. 750; 27. VI. Gew. 646; 11. VII. Gewicht 745; + 23. VIII. 1906. Gew. 640. Lebte 119 Tage. (Obd. Dr. Davidsohn.)

Linke Axillardrüse bohnengroß, derb, auf dem Durchschnitt zwei gelbliche Käseherde, welche im Zentrum erweicht sind. Rechte Axillardrüsen o. V. Linke Inguinaldrüsen bohnengroß, derb, größtenteils verkäst, an einer hanfkorngroßen zentralen Stelle erweicht. Rechte Inguinaldrüsen hanfkorngroß, weich, ohne Verkäsung.

In der Bauchhöhle etwa 30 ccm klarer, leicht bräunlichgelb gefärbter Flüssigkeit. Das parietale Peritonäum zeigt auf der linken Seite in der Axillarlinie und nach hinten davon in markstückgroßer Ausdehnung eine weißliche Verdickung; am vorderen Rande dieser mehrere bohnen- bis linsengroße, derb anzufühlende Knoten. Leber groß, sehr derb, blaßrot, überall durchsetzt von kleinen bis stecknadelkopfgroßen grauen Herden, sowie von zahlreichen weißgelben und sattgelben, scharf umschriebenen, infarktartigen Herden. Die größeren dieser Herde zeigen auf dem Durchschnitt einen weißen Rand und ein galliggelbes, erweichtes Zentrum; die kleineren sind vollständig käsig erweicht. Netz mit einzelnen grauen, transparenten, stecknadelkopfgroßen Knötchen. Milz stark vergrößert (Volumen 4 ccm), ganz durchsetzt von grauweißen miliaren Knoten, einige zeigen gelbliche Färbung. Nieren und Nebennieren frei. Im Mesenterium des Dickdarms einige vergrößerte, bis hanfkorngroße, weißlich transparente, derbe Drüsen. An der Leberpforte eine haselnußkernengroße, sehr derbe, fast knorpelartige und einige kleinere Drüsen, welche auf dem Durchschnitt glasig, weißlichgelb aussehen und von weißen Streifen durchzogen sind. Hoden o. V. Retroperitoneale Lymphdrüsen leicht verdickt, hanfkorngroß, derb, von weißlicher Farbe. An der oben bezeichneten, mit der Haut verwachsenen Stelle zeigt sich beim Herausschneiden, daß an ihrem hinteren Ende ein kirschkerngroßer, mit trüber, gelber Flüssigkeit gefüllter Abszeß vorhanden ist. Beide Lungen sind, besonders stark am hinteren unteren Rande der Unterlappen, mit gelben, käsigem Herden besetzt. Auf dem Durchschnitt zeigt sich, daß in einigen Herden das Zentrum erweicht ist, so daß eine hanfkorngroße, im übrigen mohnkorngröße Höhle zu sehen sind. Neben den käsigem Herden sieht man schwarzrote Partien liegen. Die Ränder sind zum Teil leicht gebläht. Überall liegen in den Lungen gruppenweise stehende, sternförmige Figuren ildende, grauweiße Herde. Die Bronchialdrüsen bilden ein pflaumenkerngroßes Drüsenpaket, welches auf dem Durchschnitt grau aussieht und nur wenige submiliare käsig Herde enthält. Retrosternale erbsengroße Drüse, Halslymphdrüsen frei. Ein infarktartiger Leberherd erweist sich mikroskopisch aus necrotischem, sonst unverändertem Lebergewebe bestehend,

an dessen Grenze nach dem übrigen Lebergewebe zu ein auch in die Wand einer Pfortader eingelagerter, TB. enthaltender Tuberkel des peritonealen Gewebes zu sehen ist. In den Lungen finden sich auch mikroskopisch deutlich emphysematöse Stellen in der Nähe von kugelförmigen, auffällig glattwandigen Höhlen, welche von tuberkulösem Granulationsgewebe umgeben sind, in welchem sich zwar viele, aber doch deutlich weniger zahlreiche TB. finden als am Rande anderer ulzeröser Höhlen. Außerdem findet sich eine ausgedehnte Pneumonie mit großen ein- und rundkernigen Zellen in den Alveolen. Auch wo noch nicht Verkäsung eingetreten ist, finden sich TB. in solchen Exsudatzellen. Aus der Lunge und den Drüsen sind nach 4—5 Wochen Reinkulturen von TB. gewachsen.

M. 13. 26. IV. 1906 geimpft, Gew. 580 g; 18. V. Gew. 550; 9. VI. Gew. 480; 27. VI. Gew. 468; 11. VII. Gew. 500; 14. VIII. An der rechten Unterbauchgegend ist ein käsiger subkutaner Herd an der Haut durchgebrochen, in der Umgebung fühlt man derbe, knollige, offenbar hauptsächlich von den Inguinaldrüsen ausgehende Massen. † 16. X. 1906. Gew. 409 g, lebte 173 Tage.

An der vorher erwähnten Stelle findet sich ein fast zehnpfennigstückgroßer Defekt in der Haut, mit z. T. scharfen, unterminierten Rändern und einem mit käsigen Massen bedeckten Grunde auf den Bauchmuskein. Das Peritoneum zeigt an dieser Stelle keine tuberkulöse Veränderungen, dagegen sind die Inguinaldrüsen stark vergrößert, käsig, und außerdem zieht sich ein ganzer Strang von käsigen tuberkulösen Knoten subkutan weit über den Rücken und am Oberschenkel hin. Entsprechend dieser Veränderung zeigt sich auch am Bauchfell bis gegen die Wirbelsäule hin eine beetartig flache, aus käsigen tuberkulösen Knoten bestehende Verdickung. Die Inguinaldrüsen der linken Seite sind etwas vergrößert und großen Teils verkäst. Dagegen ist keine Verkäsung an den axillaren beiderseits zu sehen. Sehr ausgedehnte Drüsenverkäsung und ein erbsgroßer käsiger Abszeß zeigt sich rechts am Beckeneingang, eine linke Lymphdrüse ist etwas vergrößert, deutlich tuberkulös. Das Peritoneum ist im allgemeinen frei von Tuberkulose; ein kleiner Knoten am Zwerchfell und eine Anzahl Knötchen im Netz. Die Milz hat ein Volumen von 5 ccm; äußerlich erscheint sie etwas fleckig, nicht deutlich tuberkulös; auf dem Durchschnitt sieht man einzelne graue, durchaus wie Tuberkel aussehende submiliare Knötchen. Sehr stark verändert ist die Leber, welche einmal auffällt durch eine unregelmäßige Lappung, die an die Anfänge einer grobknotigen Zirrhose erinnert, dann durch zahlreiche, z. T. deutlich gallig gefärbte gelbe Herde, meist an den Rändern gelegen, von dem bekannten infarktartigen Aussehen. Außerdem sieht man graue Tuberkel zerstreut und einige größere Gewebsabschnitte, die anscheinend dicht gedrängte graue Tuberkel enthalten. Mehrere an Tuberkel erinnernde Knötchen sieht man auch an der Innenseite der Gallenblase. An der Leberpforte eine bohnengroße tuberkulöse Lymphdrüse. Mäßige tuberkulöse Veränderung der Lymphdrüsen in der Nähe des Nierenhilus, Nieren frei. An

der Oberfläche beider Hoden eine größere Anzahl Tuberkel. Am Darm äußerlich nichts von Tuberkulose zu sehen.

Die Lymphdrüsen am Brusteingang vergrößert, teilweise verkäst. Halslymphdrüsen zeigen keine deutliche Tuberkulose. Rechte und linke Lunge stellenweise mit der Brustwand verwachsen. Neben der Luftröhre eine kleine käsige Lymphdrüse, um die Bronchialstämme herum große, harte, tuberkulöse Lymphknoten. Herz o. B. Die Lungen sinken gar nicht zusammen; sie bieten ein äußerst buntes Bild, indem hellrote lufthaltige Teile mit dunkelroten, luftleeren oder braunen und käsigen Partien abwechseln. Die käsigen Partien sitzen hauptsächlich in den unteren Abschnitten und zeigen an der Lungenoberfläche Ausdehnungen bis zu  $1\frac{1}{2}$  cm in der Länge,  $\frac{1}{2}$  cm in der Breite. Mehrfach sind kleinerbensegroße Emphysemblasen bemerkbar. Beiderseits ist die Pleura wenigstens teilweise mit netzartigen Fibrinauflagerungen bedeckt. Auf einem Durchschnitt sieht man an beiden Lungen ein ähnlich buntes Bild, besonders aber fallen auf zahlreiche teils mehr rundliche, teils mehr unregelmäßige buchtige Hohlräume, welche wiederum teilweise eine ganz glatte, graue Oberfläche haben (Emphysemblasen), teilweise (die Mehrzahl) von mehr oder weniger dicken, käsigen Massen ausgefüllt bzw. umgeben sind. Die Größe der Höhlen schwankt bis zu solchen, welche etwa 1 cm lang und mehrere Millimeter breit sind. Im Unterlappen der rechten Lunge zeigt eine solche größere Höhle eine deutliche Auskleidung durch ein Schimmelhäutchen, welches auf den käsigen Massen aufliegt und deutlich grünlichgraue Fruktifikationsorgane erkennen lässt. An anderen Höhlen ist davon nichts zu sehen. Aus einer solchen Höhle ist eine Reinkultur von TB. gewachsen, während in den Kulturen aus der anderen Schimmelpilze wuchsen. Der Schimmel ist ein Aspergillus, welcher in der Kaverne fruktifiziert hat; er sitzt nur auf der Oberfläche der Käsemasse, welche, etwas mehr in der Tiefe, große Haufen von TB. enthält. An anderen Kavernen wird die Oberfläche von zerfallenden Massen gebildet, welche ungeheure Mengen von TB. enthalten, endlich gibt es eine dritte Sorte mit auffällig glatter Wand und blasenförmigem Aussehen, aber auch von tuberkulösem Gewebe umgeben, in dem aber nur vereinzelte TB. nachweisbar sind. Die infarktartige Stelle in der Leber zeigt nekrotisches Lebergewebe, in den grauen Stellen ist eine starke zirrhotische Veränderung (mit großen Gallenkanälchen), aber nichts sicher Tuberkulöses zu finden.

M. 17. 26. IV. 1906 geimpft, Gew. 770 g; 18 V. Gew. 720; 31. V. Gew. 760. Getötet, weil das erste Kontrolltier, bei dem keine Komplikation vorlag, eingegangen ist. Lebte 35 Tage, Gew. 760.

Die beiderseitigen Inguinaldrüsen sind vergrößert und zeigen schon von außen käsige Stellen. Die der rechten Seite sind behufs Verwendung zu Kulturen uneröffnet gelassen; beim Einschneiden in die der linken Seite entleert sich eine weiße Käsemasse aus einem fast erbsengroßen Hohlraum. In der Muskulatur sieht man ein wenig nach links von der Mittellinie einen etwa hanfkorngroßen Käseherd. Rechts mehr nach der

Seite zu zeigt sich eine Gruppe grauer Knötchen in den Muskeln, welche mit diesen hin und her bewegt werden können. An der Serosa, dieser Stelle entsprechend, mehrere graue, vorspringende, offenbar tuberkulöse Knötchen. Das Netz ist ganz durchsetzt von hiersekorn- bis hanfkorn-großen Knoten, die zu großen Hanfen vereinigt liegen, und zwar im allgemeinen rötlichgrau aussehen, aber auf dem Durchschnitt schon überall gelbliche käsite Herdchen erkennen lassen. Die freien Ränder des Netzes sind zusammengezogen, brettartig. Im Mesenterium vergrößerte, mit käsite Einsprengungen versehene Lymphdrüsen. Am Beckeneingang links eine kleinbohnengroße, Käse enthaltende Lymphdrüse; rechts eine mindestens viermal so große, in großer Ausdehnung käsite Drüse. Vereinzelt sieht man graue Knoten am parietalen Bauchfell; in größerer Menge am Zwerchfell, wo sie Konglomerate bilden bis zur Größe eines Hanfkornes. Milz vergrößert, von submiliaren und miliaren Knoten durchsetzt, an ihrem Hilus eine gut erbsengroße Lymphdrüse mit Käseherden. Ebensolche an der Leberpforte. Über die Leberkapsel zerstreut submiliare und bis miliare graue Knötchen, dagegen ist auf einem Durchschnitt nur hier und da eine Anzahl grauer Knötchen oder gelblicher Herdchen sichtbar. Auch in der Nähe der Nieren finden sich noch Lymphdrüsen, die vergrößert sind und käsite Einsprengungen enthalten. An beiden Nieren sieht man äußerlich ganz kleine, feine Knötchen, die den Eindruck von Tuberkeln machen. An dem Zwerchfell zeigt die pleurale Seite zwar etwas weniger Tuberkeln als die peritonäale, aber doch eine große Anzahl. Am Thoraxeingang und in Zwischenrippenräumen vergrößerte, z. T. verkäste Lymphdrüsen. Ähnliche neben den Bronchien bis an die Lungenwurzel. In beiden Lungen sieht man zerstreut kleine graue tuberkelähnliche Herdchen unter der Pleura aber auch auf dem Durchschnitt im Gewebe. Außerdem sieht man im Unterlappen der linken Lunge eine erbsengroße, prall gespannte Blase, welche Luft enthält. Im rechten Unterlappen zeigt sich ein hanfkorngrößes blasiges Gebilde, das aber noch einen weißgrauen Inhalt beherbergt. Auf dem Durchschnitt sieht man eine Art Zyste mit ca. 1 mm starker grauer Wand und einem kopfartig hineinhängenden Gebilde. Die sämtlichen Lymphdrüsen fallen durch ihre derbe Konsistenz auf. Auch an beiden Hoden und Nebenhoden eine Anzahl Tuberkeln sichtbar. Bemerkenswert ist noch, daß das Tier gut genährt ist. Mikroskopisch wurden in Milz und Lymphdrüsen Tuberkel wie TB. nachgewiesen, welche in den Lymphdrüsen sowohl innerhalb wie außerhalb von Riesenzellen gefunden wurden.

Aus einer Inguinaldrüse und aus der Lunge sind nach drei bis vier Wochen üppige Reinkulturen von TB. gewachsen,

Von einigen Kontrolltieren gebe ich noch den Lungenbefund:

M. 14. Infiziert 26. IV. 1906, Gew. 500 g; 18. V. Gew. 450; 9. VI. Gew. 486; 27. VI. Gew. 370; † 10. VII. 1906, lebte 75 Tage, Gewicht 460 g.

Lungen durchsetzt von submiliaren und miliaren, meist nur grau gefärbten Knoten, zum Teil mit grauer Peripherie und gelbem Zentrum.

Nur an wenigen Stellen, und zwar an den Rändern verschiedener Lappen sieht man etwas größere, gelb, nekrotisch aussehende Herde, der größte, am scharfen Rand eines Unterlappens sitzend, hat eine Länge von 1 cm, anscheinend ein verstopftes Gefäß an seiner Basis, das ihm erst recht das Aussehen eines Infarktes verleiht. Die Umgebung dieser Stelle, wie die einiger anderer, dunkelrot gefärbt. Mikroskopisch sieht man an der infarktartigen Stelle sehr starke Hyperämie des zwischen Tuberkeln gelegenen Gewebes und einen Ppropf in einer Pulmonalarterie, aber noch überall Kernfärbung.

M. 16. Infiziert 26. IV. 1906. Gew. 535 g; 18. V. Gew. 470; 27. VI. 415; 1. VII. 470; 28. VII. 1906 †, lebte 93 Tage, Gew. 380.

Die Lungen enthalten sowohl graue Knötchen als auch bis über hanfkörnige Größe, unregelmäßig gestaltete Käsesherde. Auf dem Durchschnitt zeigen eine Anzahl dieser Herde glattwandige Hohlräume (Emphysem). Der mikroskopische Befund wie bei den entsprechenden Höhlen von M. 19.

M. 19. Infiziert 26. IV. 1906. Gew. 575 g; 18. V. Gew. 670; 20. V. hat drei tote Jungen geworfen; 9. VI. Gew. 570; 27. VI. Gew. 415; † 6. VII. 1906, Gew. 460, lebte 71 Tage.

Beide Lungen durchsetzt nicht nur von kleinen Knötchen, sondern auch von über hanfkörnigen Herden, von denen einige einen Hohlräum einschließen, der aber nicht einer Kaverne mit zerfallender Wand gleicht, sondern ein glattwandler, lufthaltiger Hohlräum ist, in dessen Wand die käsig Massen sitzen (lokales Emphysem). Mikroskopisch tritt nichts hervor, was Emphysem beweise, aber es ist auffällig, daß nicht käsig Massen, sondern noch Kernfärbung zeigendes tuberkulöses Gewebe die Hohlräume umgibt. TB. finden sich überall, auch am Rande dieser Höhlen in mäßiger Zahl. Die innerste Schicht dieser Wand enthält Leukozyten, dann folgt großzelliges Gewebe mehrfach mit deutlicher Schichtung parallel der Oberfläche (Druckwirkung hochgespannter Luft). An Präparaten mit gefärbter Elastika sieht man vielfach elastische Fasern, auch Gefäße mit Elastika bis dicht an die Oberfläche reichen, doch zeigt sich nirgends eine besondere Anordnung der elastischen Fasern.

M. 20. Infiziert 24. IV. 1906. Gew. 585 g; 18. V. Gew. 470; † 30. V. Gew. 380. Lebte 35 Tage p. inf.

Die linke Lunge lässt nur ganz vereinzelt kleine graue Fleckchen erkennen, war mit der Brustwand nicht verwachsen. Die rechte dagegen ist fest verwachsen und enthält in dem unteren und mittleren Lappen derbe, weißgelb, wie käsig aussehende Massen, die aber keine Tuberkeln in ihrer Umgebung zeigen, sondern ganz scharf gegen lufthaltiges Gewebe abgegrenzt erscheinen; ein Teil der übrigen Lappen sieht wie die linke Lunge aus, der obere ist luftleer, rot und zeigt auf dem Durchschnitt graue Flecken, die von Tuberkeln herrühren, obwohl sie nicht knotig vorspringen. Aus der Milz ist nach drei bis vier Wochen eine üppige Reinkultur von TB. gewachsen.

## Dritte Versuchsreihe.

M. 1. Vorbehandelt. Gew. 1110 g. Geimpft am 22. XI. 1906 mit Öse in eine kleine Hauttasche, kaum Blutung.

21. XII. 1906. Gew. 970 g. An der Operationsstelle eine kleine Verdickung, etwa wie eine halbe Erbse, an ihrer Oberfläche gelbe Stelle, an der bei mäßigem Druck ein hirsekorngroßer Käsepropf heraustritt, in dem TB. spärlich, aber sicher nachweisbar sind. Rechtsseitige Inguinaldrüsen gut bohnengroß, die linksseitigen vergrößert, aber weniger.

5. I. 1907 Gew. 1000 g; 23. I. 1907 Gew. 970; 1. II. Gew. 940; 14. II. Gew. 935; 27. II. Gew. 870; 11. III. Gew. 800; † 20. III. 1907, Gew. 641, lebte 118 Tage. Obd. Prof. Kaiserling.

An der Impfstelle ein trockener Schorf, darunter ein kleinerbohngroßer, käsiger Herd. Die rechten Inguinaldrüsen sind vergrößert; sie werden zwecks Verimpfung uneröffnet herausgeschnitten. Von dem erwähnten Herd zieht in dem lockeren Fettgewebe ein feiner (Lymph-?) Strang nach der Gegend der Genitalien, aus dem beim Durchschneiden käsiger Eiter herausquillt. Herz mit dem Herzbeutel auf dem rechten Ventrikel durch sehr zarte Fibrinbeschläge verklebt. Auf dem Perikard mehrere feine, grauweiße Knötchen. Rechte Lunge ganz mit der Brustwand durch fibrinöse Membranen verklebt, in denen kleine Blutungen und vereinzelte Knötchen sichtbar sind. Von freiem Exsudat nur einige Tropfen. Die Lunge ist fast in ganzer Ausdehnung hepatisiert, teils grau, teils rot. Die linke Lunge enthält eine Anzahl bis hirsekorngroßer, gelb-weißer Knoten. An der Oberfläche der Leber mehrfach kleine, längliche oder strahlige, narbenartige Vertiefungen. Im Parenchym mehrfach miliare und kleinere grauweiße käsige Knötchen, besonders im linken Lappen. Die Milz ist vergrößert und mit zum Teil konfluierenden käsigen, gelb-weißen, derben Herden durchsetzt. Nieren o. V. Drüsen am Beckeneingang halberbsengroß, käsig erweicht. Beide Hoden dicht mit zum Teil noch durchscheinenden, meist verkästen und zusammenfließenden Knoten durchsetzt. Die Achsel- und Halslymphknoten sind unverändert, ebenso diejenigen der Banchhöhle, mit Ausnahme der an der Leberpforte gelegenen. Sie ist überbohnengroß, derb, grauweiß mit käsigen Einsprengungen.

Mikroskopisch finden sich am Hoden und in den Lungen typische Tuberkeln mit Bazillen, in der rechten Lunge ebenfalls zerstreute tuberkulöse Herde mit Bazillen, dagegen trägt die lobäre Hepatisation den Charakter einer nicht tuberkulösen Pneumonie, und Bazillen finden sich in dem hepatisierten Teil nur innerhalb der auch hier nicht fehlenden Tuberkel. Aus der linken Lunge ist eine Reinkultur von TB. herausgezüchtet worden.

M. 4 Vorbehandelt. Infiziert am 22. XI. 06; kleine Hautwunde und sehr kleine Tasche, die erst nachträglich mit der entleerten Öse tiefer gemacht wurde. Gew. 1000 g.

21. XII. 06. Gew. 1000 g. Kleine Verhärtung an der vernarbten Operationsstelle; rechte Inguinaldrüsen bohnengroßes Paket, linke ebenfalls, aber weniger vergrößert.

5. I. 07. Gewicht 1070 g; 19. I. 07 wird das Tier getötet, weil das erste Kontrolltier der Reihe gestorben ist. Lebte 58 Tage. Gew. 1034 g.

Außerst gut genährtes, fettreiches Tier. An der vernarbten Operationsstelle unter der Haut ein ca. hanfkorngroßes Hohlchen mit dünnem, weißlichem, trübem Inhalt, in dem TB. in gewisser Zahl gefunden wurden; sie waren auffällig körnig. Rechte Inguinaldrüse kleinerbsengroß, hart, mit käsigem Einsprengungen; ebenso, nur etwas kleiner die rechtsseitigen Inguinaldrüsen; die axillaren nur klein, nicht deutlich tuberkulös, dagegen die beiden am Beckeneingang liegenden vergrößert, hart, mit gelben Fleckchen. Auch eine Lymphdrüse hinter dem Manubrium etwas vergrößert und hart. Auf beiden Hoden und weit über den Fettlappen des Samenstranges hinaus sieht man auf beiden Seiten flache, gelbliche Her vorragungen von einem bis einige Millimeter Durchmesser, von schmalen, roten Höfen umgeben, vielfach verschmolzen, am Rande dieser Stellen aber auch isoliert. An mikroskopischen Quetschpräparaten wurden vereinzelte körnige TB. nachgewiesen.

An der Oberfläche der Milz, ebenso am Netz ein paar flache, graue, tuberkelähnliche Erhabenheiten, in der Milz nicht sicher Tuberkeln, an und in der Leber nichts Auffälliges. Lungenoberfläche vielfach besetzt mit schwärzlichen Kohlenfleckchen, Tuberkeln nicht erkennbar. Auf den unteren Rippen links ein zweihanfkorngroßer, käsiger Knoten. In einer Niere ein oberflächliches submiliares, etwas gebliches Knötchen. Auch mikroskopisch wurde in Milz-, Leber-, Lungenschnitten nichts Tuberkulöses gesehen, wohl aber zeigten das Hodenperitonaeum und die zwei untersuchten Lymphdrüsen typisches tuberkulöses Granulationsgewebe mit Riesenzellen und TB., welche in den Lymphdrüsen etwas reichlicher vorhanden waren.

M. 7. Vorbehandelt. Infiziert am 22. XI. 1906. Gew. 1060. 21. XII. Gew. 1100. An der Operationsstelle ein stecknadelkopfgroßer Schorf über einer kleinen Härte; nach Entfernung des Schorfs tritt ein Käsebröckchen heraus, in dem TB. nicht gefunden wurden. Rechte Inguinaldrüsen stark geschwollen, linke etwas weniger. Tier scheint schwanger.

5. I. 1907. Gew. 1100 g; 15. I. 1907: hat 3 muntere Junge geworfen. 23. I. 1907. Gew. 740 g. 24. I. 1907 †. Lebte 63 Tage.

An der Impfstelle äußerlich ein kleiner Schorf, darunter ein ca. hanfkorngroßer Käseherd, rechte Inguinaldrüsen bis haselnußgroß, verkäst, linksseitige und axillare zeigen nichts sicher Tuberkulöses. Das linke Uterushorn größer wie das rechte, dunkelrot, die Venen daneben dick, fest, an einer Stelle gelbliche Fleckchen in der Wand. Schleimhaut dieses Horns gerötet, gefaltet, an zwei Stellen kleine graue Fleckchen, welche Tuberkeln entsprechen könnten. Vor der Wirbelsäule eine Kette vergrößerter, harter Lymphdrüsen, besonders zwischen den Nieren kleinbohnengroße, teilweise verkäste. Im Unterlappen der linken Lunge einige graue Knötchen, ein hanfkorngroßes, im Zentrum gelbes; Milz klein, Leber gelb, beide ohne tuberkulöse Herde. Bronchiale Lymphdrüsen anthrakotisch, nicht sicher tuberkulös.

In dem Ausstrich einer Beckenlymphdrüse sind reichlich TB. zu finden. Die Fleckchen in der Uteruswand erweisen sich als hyaline Massen mit Riesenzellen, die aber nicht der Charakter von Tuberkelriesenzellen sondern von Fremdkörper- resp. Plazentariesenzellen tragen. TB. nicht nachzuweisen.

M. 10. Vorbehandelt. Gew. 850 g. Infiziert am 22. XI. 1906 in tiefe Hauttasche.

21. XII. Gew. 880 g. Kleine Verhärtung an der vernarbten Operationsstelle; die rechten Inguinaldrüsen bohnengroß, die linken kleiner, aber auch vergrößert.

5. I. 1907. Gew. 850 g; 23. I. Gew. 820; 1. II. Gew. 850; 14. II. Gew. 850; 27. II. Gew. 870; 11. III. Gew. 800; 23. III. Gew. 770; 3. IV. Gew. 760; 13. IV. Gew. 770; 27. IV. Gew. 660, † 28. IV. 07, Gew. 646; lebte 157 Tage.

An der Operationsstelle ein runder Schorf von ca. 7 mm. Durchmesser, darunter ein kleiner käsiger Herd, daran anschließend subkutan mehrere hiersekorngroße Käseherdchen, gegen die Inguinaldrüsen hin sich erstreckend, welche bis zu Bohnengröße angeschwollen und verkäst sind. Ebenso eine rechtsseitige Axillardrüse, nur wenig verändert die linken, inguinalen, gar nicht die linken axillaren. Dagegen die am Beckeneingang liegenden, besonders rechts, sowie die retroperitonealen in der Nierengegend, portale und mesenteriale, tracheale und bronchiale vergrößert und verkäst. In der Leber zahlreiche deutliche Tuberkel, Milz von etwa doppelter Größe, ganz durchsetzt von Tuberkeln, welche meist zu Knoten (bis fast Erbsengröße) konglomeriert sind und teils grau, teils gelb (käsig) aussehen, dieses besonders im Innern der Konglomeratknoten. Im mediastinalen Gewebe miliare Tuberkel, beide Lungen enthalten kleinere und größere (bis über erbsengröße) tuberkulöse Herde, von denen die großen z. T. Hohlräume enthalten. Mikroskopisch finden sich in der Milz typische Tuberkel mit TB., ebenso in Lymphdrüsen und Lungen, in der Leber ein hyperämischer Randherd, an dessen zuführender Ven. port. eine Wandtuberkulose mit unvollständiger Verlegung des Lumens vorhanden ist.

Von einigen Kontrolltieren, welche mehr wie disseminierte Knötchen in den Lungen hatten, gebe ich die Lungenprotokolle:

M. 3. Gew. 1024 g. Infiziert 22. XI. 1906. Etwas Blutung. Tasche nicht tief. † 13. III. 1907. Gew. 696 g. Lebte 111 Tage.

Lungen mit großen Käseherden, an einem ein kleines Erweichungshöhlchen im Zentrum, ausgedehnte graue, harte Infiltration, anscheinend durch konglomerierte Tuberkeln. Aus den Lungen und einer Inguinaldrüse wurden Reinkulturen von TB. gezüchtet.

M. 5. Gew. 750 g. Infiziert 22. XI. 1906. † 24. 2. 1907. Gew. 553 g. Lebte 94 Tage.

Lungen durchsetzt von vielfach sich berührenden, zentral gelbweißen, peripherisch grau durchscheinenden Herden, von denen viele im Zentrum eine Höhle enthalten, die meistens glattwandig aussieht.

M. 6. Gew. 745 g. Infiziert 22. XI. 1906 in eine oberflächliche Hauttasche, welche dann mit der entleerten Öse tiefer gemacht wurde, † 29. IV. 1907. Gew. 654 g. Lebte 157 Tage.

Tuberkulose der trachealen und bronchialen Lymphdrüsen. Ausgedehnte Tuberkulose der Lungen mit Hepatisation, die aber nicht gelb, sondern grau aussieht; trotzdem einige Hohlräume darin mit glatter Wand. Mikroskopisch finden sich in den hepatisierten Teilen ausgedehnte indurative Veränderungen mit Tuberkeln insbesondere mit zahlreichen Riesenzellen, in denen ganz vereinzelt TB. vorkommen; neben der indurierten Stelle frische Pneumonie mit Leukozyten in den Alveolen.

---

## II.

# Über die Infektion des Menschen mit Rindertuberkulose,<sup>1)</sup>

(Aus dem Pathologischen Institut zu Berlin.)

Von

Dr. H. Beitzke,  
Privatdozent und Prosektor am Institut.

---

Im Jahre 1901 sprach Robert Koch<sup>16</sup> auf dem Londoner Tuberkulosekongreß die Ansicht aus, daß 1. die menschliche Tuberkulose von der des Rindes verschieden sei; 2. daß sie auf das Rind nicht übertragen werden könne; 3. die Möglichkeit einer Infektion des Menschen mit Perlsucht sei fraglich, jedenfalls komme sie nur sehr selten vor, und er halte es deswegen nicht für geboten, irgendwelche Maßregeln dagegen zu ergreifen. Es ist bekannt, welch lebhafte Diskussion diese Thesen hervorgerufen haben und welche Fülle von Arbeiten durch sie angeregt worden sind. Ausführliche Verzeichnisse davon finden sich in den Veröffentlichungen von Lydia Rabinowitsch<sup>22</sup>, Marcus Rabinowitsch<sup>24</sup>, v. Szekeley<sup>29</sup> und Webber<sup>32</sup>, auf die hiermit verwiesen werden kann. Die drei oben genannten Thesen haben eine sehr verschiedene Kritik erfahren. Am heftigsten wurde die zweite These von fast allen Seiten bestritten. Durch zahlreiche Versuche, denen noch einige aus früherer Zeit hinzu-

<sup>1)</sup> Ausgeführt mit Hilfe der Gräfin-Bose-Stiftung und abgeschlossen Mai 1907. Mitteilung in d. Ges. d. Charite-Ärzte am 27. 6. 07.