

Anhang.

In den Tabellen benutzte Abkürzungen.

†	= gestorben	Panophth.	= Panophtalmie
(†)	= getötet	post.	= posterior
Absc.	= Abscess	prom.	= prominent
Änd.	= Änderung	pupill.	= pupillar
anf.	= anfänglich	purp.	= purpurn
ang.	= angeschwollen	R.	= rechts
ant.	= anterior	rgm.	= regelmäßig
Augenl.	= Augenlid	resorb.	= resorbiert
ausged.	= ausgedehnt	Rückb.	= Rückbildung
Baz.	= Bazillen	Schl.	= Schleimhaut
Chor.	= Chorioidea	submax.	= submaxillar
chorioid.	= chorioideal	sup.	= superior
Cj.	= Conjunctivitis	Synech.	= Synechien
cjtv.	= conjunctival	T.	= Teil
Drehkr.	= Drehkrämpfe	Tub.	= Tuberkel
entgg.	= entgegengesetzt	Tuberk.	= Tuberkulose
Exs.	= Exsudat	u.	= und
Gef.	= Gefäße	Ulc.	= Ulcus
Geg.	= Gegend	unrgm.	= unregelmäßig
Gr.	= Größe	verh.	= verhärtet
Häm.	= Hämorrhagie	verk.	= verkäst
Hyp.	= Hyperämie	Verkäs.	= Verkäsung
inf.	= inferior	Veränd.	= Veränderung
Infiltr.	= Infiltration	verschw.	= verschwunden
kl.	= klein	verw.	= verwischen sich
Korn.	= Kornea	visz.	= viszeral
L.	= links	w.	= weiß
Lung.	= Lungen	zahlr.	= zahlreich
makr.	= makroskopisch	zentr.	= zentral
milch.	= milchig	zil.	= ziliar
P.	= Punkt	Zerst.	= Zerstörung
Palpebr.	= Palpebralrand		

IV.

Immunisation bei Tuberkulose.

Von

Prof. Dr. Edwin Klebs.

(Hierzu Taf. V—XIII.)

Ohne hier eingehen zu wollen auf die jetzt eifrigst diskutiert Frage von dem Nutzen und Erfolg der Heilstättenbehandlung für Tuberkulose, muß doch wohl allgemein anerkannt werden daß neben dem unzweifelhaften Nutzen derselben ihre Erfolge in der Heilung der Tuberkulose in vielen Fällen zu wünschen übrig

lassen. Ich habe seit 40 Jahren und länger die Bedeutung und Notwendigkeit der kausalen Therapie in den Infektionskrankheiten verfochten. Während bei den akuten Infektionskrankheiten einiges, lange nicht alles, durch die Serumtherapie erreicht ist, sind in den chronischen Formen, namentlich bei der Tuberkulose, trotz mancher gewiß erzielten Erfolge (Maragliano, Marmorek), dieselben doch für eine allgemeine Anwendung kaum brauchbar. Immer und immer hören wir von den Internisten über hochgradige Störungen febriler Natur klagen, welche den Heilungsverlauf stören und oftmals vereiteln.

Ich habe, wie genügend bekannt sein wird, mich ausschließlich dem Studium der in den Tuberkelbazillenkulturen vorhandenen heilkräftigen Substanzen zugewendet und in dem Tuberkulozidin, der bakterientötenden Substanz, einen Körper dargestellt, der in den Anfangsstadien der Krankheit Hilfe bringen kann, aber auch in nicht wenigen der sog. offenen Tuberkulosefälle definitive Heilung bewirkt hat, wie 13—14 Jahre freigebliebene Fälle, zum Teil bei Ärzten, ganz unzweifelhaft dartun.

Aber diese Behandlung, die in der kombinierten Tuberkulozidin-Selenin-Behandlung, welche der steten Anwesenheit von Mischinfektion mehr als irgend eine andere Behandlungsweise der Tuberkulose Rechnung trägt, versagt, wie alle anderen Behandlungsweisen in manchen Fällen, in denen plötzlich wieder, namentlich bei längerer Unterbrechung der spezifischen Behandlung, Verschlimmerungen progredienter Art auftreten, die, falls die spezifische Behandlung nicht wieder aufgenommen wird, in wenigen Jahren zum Tode führen können.

Es ist dieses auch begreiflich, wenn wir die auf experimentellem Wege erkannten Eigenschaften des Tuberkelbazillus ins Auge fassen, namentlich die Art seiner Ablagerung im Gewebe des Tierkörpers, einerseits die ungeheure Entwicklungsfähigkeit auch seiner Degenerationsformen, andererseits die zunächst wenigstens latente, symptomlose Ablagerungsfähigkeit, seine Nidulation (Einnistung), wie ich diesen Vorgang wohl zutreffend bezeichnet habe (kausale Therapie der Tuberkulose, 1894). Der letzthin wiederum und in unbezweifelbarer Weise von Frau Dr. Rabinowitsch beigebrachte Nachweis von entwicklungsfähigen Tuberkelbazillen in verkalkten Lymphdrüsen sei hier ganz besonders hervorgehoben.

Danach ist es klar, daß in jedem einmal tuberkulös infizierten Tier- oder Menschenkörper den Krankheitserregern eine sehr verschiedene Zugänglichkeit für heilende Einwirkungen je nach der Art ihrer Ablagerung und Einnistung zukommen wird. Dieser Tatsache gegenüber kann von einer rein bakteriziden Substanz, wie das Tuberkulocidin es ist, nur bei sehr anhaltender Anwendung und bei günstiger Lagerung der Tuberkelbazillen ein voller und dauernder Erfolg erwartet werden.

Um diesem, von mir stets anerkannten Übelstande zu begegnen, bin ich vom Anfang meiner Tuberkuloseforschungen an, der jetzt gerade 50 Jahre zurückliegt, dem Gedanken der Immunisation bei Tuberkulose nähergetreten. Zuerst geschah dies theoretisch, in der Überzeugung, daß, wenn wir einen natürlichen Vorgang in seinem Wesen richtig erkennen wollen, wir ihn von allen Seiten betrachten müssen und uns dabei nicht von gerade herrschenden Anschauungen irreführen lassen dürfen.

Bei einer solchen kritischen Betrachtungsweise möchte wohl der den hartnäckigen, stets rezidivierenden Verlauf der Tuberkulose betrachtende Arzt zunächst geneigt sein, überhaupt an dem Bestehen einer Immunisationsfähigkeit bei Tuberkulose zu zweifeln, wie ja auch lange Zeit hindurch dieselbe als unheilbar bezeichnet wurde, bis die pathologische Anatomie das Gegenteil nachwies.

Dennoch ergeben eine Reihe von Tatsachen, welche man alltäglich bestätigt findet, wenigstens die Möglichkeit einer echten, zur Heilung führenden Immunisation, welche freilich eine beschränkere Bedeutung zu haben scheint, als das Idealbild eines solchen Vorgangs, welches wir gemeinhin von dem Verlauf der Vakzination abzuleiten pflegen. Man nahm an, daß gewisse abgeschwächte oder abgeänderte Organismen imstande wären, in minimalster Menge den Impfschutz für einige Zeit herzustellen: aktive Immunisation, während die passive Immunisation durch Bakterienprodukte sich zeitlich verschiedener verhalten muß, da diese flüssigen Bakterienprodukte sich nicht fortpflanzen können, dagegen nach der Meinung der jüngeren Forscher durch Bildung von Antikörpern wirksam werden. Man hat versucht, die letzteren in der Serumtherapie zu verwenden, mit wechselndem Erfolge, wie mir scheint.

Die Unterschiede dieser beiden Arten von Immunität sind aber hinfällig, indem auch im ersteren Falle die von den abgeschwächten, zur Vakzination verwendeten Organismen gebildeten Sekretionsprodukte doch unzweifelhaft die Ursache der Schutzwirkung darstellen, indem sie gleichfalls Antikörper bilden. Außerdem aber besitzt diese Art der Immunisierung den Nachteil, daß keine Garantie gegeben werden kann, daß die zur Impfung verwendeten abgeschwächten Tuberkelbazillen nicht wieder zur pathogenen Wirkung gelangen können, wie die Erfahrung bei den beiden großen Gruppen der diphtheroiden Bazillen und der Kokken zur Genüge dartut. Es wird deshalb noch immer die Aufgabe übrig bleiben, auch wenn eine aktive Immunisierung für einige Zeit gelingen sollte, die wirksamen Immunstoffe der pathogenen Bakterien so vollkommen rein darzustellen, daß sie, nötigenfalls mehrfach in kleinen Gaben zugeführt, dasselbe bewirken, was wir von den abgeschwächten Bakterien erwarten. Daß dieses möglich ist, werden meine weiteren Mitteilungen ergeben. Nehmen wir nach diesen Vorbemerkungen wieder die gestellte Frage auf, ob eine wirkliche Immunisierungsfähigkeit auch bei Tuberkulösen annehmbar sei, so ist meines Erachtens diese wichtige Frage bald zu schroff verneint, bald zu sehr, auf hinfällige Gründe gestützt, bejaht worden. Unzweifelhaft liegen einige Tatsachen vor, welche dafür sprechen, so die verschiedene Widerstandsfähigkeit der verschiedenen Tierarten und -rassen. Ich denke dabei an die große Widerstandsfähigkeit der Hunde, Ziegen und Muriden gegenüber der leichten Hinfälligkeit oft nahe verwandter Tiere, wie der Meerschweinchen, Schweine und Rinder. Doch ist diese Fähigkeit nur eine relative, welche vielleicht nur auf mangelnder Anpassung des Impfvirus an die Lebensbedingungen im fremden Tierkörper beruht, also eine Art passiver Immunität darstellt. Wichtiger erscheint die Tatsache, daß auch der Mensch eine auffallende Verschiedenheit besitzt in der Aufnahme- und Infektionsfähigkeit gegenüber in verschiedenen Tieren gezüchteten Tuberkelbazillen. Zum Teil hängt dieselbe ja wohl auch von der Zusammensetzung des neuen Impfmediums ab, ist daher eine passive, möglicherweise gar nicht spezifische Funktion des Körpers. So kann an die bakterizide Wirkung von Sekreten, z. B. der Atemwege, gedacht werden. Doch will ich hier gleich bemerken, daß diese Theorie nicht zutrifft.

Weitere Anzeichen einer erworbenen aktiven Immunität finden wir in dem späteren Verlauf der Tuberkulose beim Menschen. Wir brauchen nur die große Masse der alten Phthisiker ins Auge zu fassen, welche, mehr oder weniger schlecht ernährt, trotz permanenten Hustens und Auswerfens ein höheres Lebensalter erreichen und ihren Angehörigen oft gefährlich werden, während sie selbst so lange frei bleiben. Freilich ist auch dieser Schutz nur ein relativer; denn beim Nachlassen der Körperkräfte pflegt auch hier, meist unter Entwicklung einer Pleuritis, sich schließlich ein Disseminationsvorgang der Tuberkulose im eigenen Körper des Wohntieres zu vollziehen. Das ist der ganz unverkennbare klinische Verlauf, der freilich oft lange durch unvollständige Diagnose verschleiert wird. Es gibt auch dieser Verlauf eine Andeutung, welche für die richtige Erkenntnis des Wesens der Immunität bei Tuberkulose recht bedeutsam ist. A priori leuchtet ein, daß es sich in diesem Falle um den Fortfall von Kräften handelt, welche bis dahin wirksamen Schutz gegen die Autoinfektion lieferten und nun versagen. Daß dies lebendige, vitale Kräfte sind, die also an das Zelleben des Körpers gebunden sind, geht aus diesen Tatsachen hervor, welche man alle Tage beobachten kann. Meiner Ansicht nach sind sie aber in letzter Zeit zu wenig beachtet worden, indem sich die moderne Biologie der chemischen Deutung der Vorgänge mehr und mehr zuwandte. Wenn auch die neuere Chemie der Lösung dieser gewiß unabweisbaren Fragen nähergerückt ist, sollten darum die rein morphologischen Phänomene der Zelleistung nicht unbeachtet bleiben, wie sie zum Teil von den Morphologen, so namentlich von Metchnikoff, in für die Tuberkulose allerdings nicht ganz zutreffender Weise berücksichtigt worden sind.

Jedenfalls lehrt das letztere Beispiel, daß es eine Autoimmunisation bei Tuberkulose gibt, die höchst wahrscheinlich auch den Charakter der Aktivität besitzt.

Gibt man dieses zu, so erhebt sich aber die wichtige Frage, weshalb nicht bei jeder Infektion mit Tuberkelbazillen ein wenn auch unvollkommener Grad von Immunität eintritt. Daß dies nicht der Fall ist, vielmehr gerade das Gegenteil beobachtet wird, findet seine natürlichste und, wie mir scheint, einzig mögliche Erklärung durch die Anwesenheit hemmender, der Immunisierung entgegenwirkender Kräfte in jedem Fall von Infektion. Daß hier

die Toxine in Betracht kommen, ist klar und neuerdings durch Marmorek nachgewiesen, indem er zeigte, daß das Kochsche Tuberkulin u. a. auch die Wirkung besitzt, die im Blut abgeschwächten Tuberkelbazillen zu höherer Wirksamkeit anzuregen, im Grunde dasselbe, was wir schon in den ersten Versuchen mit diesem zweischneidigen Mittel im Jahre 1890 beobachtet haben (u. a. Renvers auf der Leydenschen Klinik).

Hiermit kommen wir auf dasselbe Prinzip, welches mich lehrte, aus dem Tuberkulin die Toxine abzuschneiden, um die bakterizide Substanz der Tuberkelkulturen, das Tuberkulozidin, rein zu gewinnen.

Da diese Substanz, wie ich mich durch langjährige Beobachtung überzeugt habe, gar keine immunisierende Kraft besitzt, indem wir selbst mit sehr großen Dosen, wie sie in den letzten drei Jahren bei Patienten versucht wurden, den unter Fiebererscheinungen einsetzenden drohenden Verfall nicht in allen Fällen aufzuhalten imstande waren (bis 10 ccm Tuberkulozidin 10 % in 4 Tagen), mußte man, falls überhaupt Immunkörper in den Kulturen zu erwarten waren, diese in den Leibern der Tuberkelbazillen aufsuchen. Da, wie mein Neffe, Dr. chem. Ernst Klebs, fand, sehr bedeutende Mengen von Körpersubstanz extrahiert werden konnten, wenn man die abgetöteten Kulturen 4 bis 6 Wochen bei 37° mazerierte, so wurde alles Tuberkulozidin seit Jahren in dieser Weise dargestellt. Es erscheint also auch diese Methode für die Gewinnung von Immunsubstanzen aus den Tuberkelbazillen unzureichend zu sein.

Ich übergehe die zahlreichen anderen Versuche, welche ich weiterhin anstellte, um aus den Körpern der Tuberkelbazillen die wirksame Immuns substanz zu gewinnen, die viele Jahre lang dauern mußten, da es sich nicht bloß um Tierversuche, sondern auch um die Prüfung an geeigneten menschlichen Fällen handelte. Erst im letzten Winter führte mich eine in Asheville (Nord-Carolina) 1896 gemachte und auch im Zentralblatt für Bakteriologie mitgeteilte Beobachtung, in der mit der ungeheuren Dosis von 0,1 g Tub.-Bazillen infizierte Meerschweinchen nach 150 Tagen zum Teil vollständig geheilt gefunden wurden, zum Teil aber auch infolge der großen, durch die heilende Tuberkulose entstehenden Lebernarben unter aszitischen Erscheinungen zugrunde gingen, zu der — wie es scheint fruchtbaren — Annahme, daß die wirk-

same Immuns substanz, welche in diesen Fällen nur 0,06 und 0,12 g auf 500 bis 600 g Körpergewicht betrug, den tierischen Fermenten, welche nach v. Wittich durch Glyzerin extrahiert werden können, angehört. (Taf. V u. Erklärung.)

Konzentriertes, chemisch reines Glyzerin wurde zu trocknen, 4 bis 6 Wochen autolysierten und entfetteten Tuberkelbazillen zugesetzt und die Mischung mehrere Monate lang wieder der Temperatur von 37 ° C. ausgesetzt. Mit absolutem Alkohol gefällt, ergab sich ein geringer flockiger Niederschlag von rein weißer Farbe, der zum Versuch in einer Salzlösung, die ich seit langem gebrauche und aus 0,8 g NaCl, Kalichlorat und Calcium hypophosphorosum àà 0,02 % besteht, zu 1 % aufgelöst und zunächst in Tierversuchen erprobt.

Dieselben sind im hiesigen Pathologischen Institut, dessen Direktor, Herrn Geheimen Rat Orth, ich dafür meinen besten Dank sage, ausgeführt, und erlaube ich mir, auch meinen getreuen Mitarbeitern und Gehilfen, namentlich Herrn Dr. Nishimura und Herrn Dubisch, meinen besten Dank auszusprechen für ihre ausdauernde Beihilfe, ohne welche ich die zahlreichen, jetzt 20 Versuchsreihen, von denen jede 2 bis 6 Meerschweinchen umfaßte, nicht hätte ausführen können. Ich teile nur wenige dieser Versuchsreihen mit, deren Verhältnisse gestatten, einen Einblick in diese wichtigen Vorgänge zu tun. Zur Konstatierung des Ganges der Erkrankung bediente ich mich der Gewichtskurven, die zum Teil auf zweimal wöchentlichen, zum Teil aber auch auf täglichen, von mir selbst ausgeführten Gewichtsbestimmungen beruhen. Es diente mir dazu eine Hebelbriefwage, auf deren Tisch die Tiere sich bald gewöhnen, ruhig zu verweilen, bis die Ablesung geschehen ist. Auch Temperaturmessungen lassen sich bei den einmal an die Behandlung gewöhnten Tieren im Rectum leicht ausführen. Was die Gewichtskurven betrifft, so sind einige Erläuterungen vielleicht angebracht. Da sich das Körpergewicht aus den zwei Faktoren, der langsamer erfolgenden Ab- und Zunahme der Leibessubstanz und den in kurzen Zeiträumen wechselnden Darmkontenta und den Sekretionen zusammensetzt, für uns aber nur die erstere Bedeutung hat, wird in der täglich aufgenommenen Kurve von den namentlich nach tuberkulöser Infektion auftretenden kleineren Schwankungen abgesehen werden

können, und wird der wahre Gang der Ab- und Zunahme von Körpersubstanz besser durch Verbindung der Tiefenpunkte in gewissen Zeitabschnitten gewonnen werden. Voraussetzung dabei ist, daß stets reichliches Futter vorhanden ist. So sehen wir in der Tafel VII, welche die Gewichtskurven aus der Versuchsreihe VI darstellt, die Gewichte von 4 Meerschweinchen von 200 bis 400 g Körpergewicht, welche am 15. Versuchstage 0,25 bis 0,75 mg lebender Tuberkelbazillen subkutan injiziert erhielten, dann am 43. Tage von 0,7 bis 1,4 mg und endlich am 63. Tage jedes 4 mg Tuberkelbazillen in Emulsion eingespritzt erhielten, jedesmal in der Unterbauchgegend. Da wir annehmen können, daß im Kubikmillimeter mindestens¹⁾ 250 Millionen Tuberkelbazillen Platz finden, steigen die Einzelinjektionen von 62,5 bis auf 1000 Millionen Tuberkelbazillen¹⁾ an, welche Rechnung dem Einzelbefund in den Organen zugrunde gelegt werden kann.

Diese Tiere erhielten nun ein jedes bis zur ersten Infektion zwei Injektionen Tuberkelbazillen-Glyzerinextrakt, und zwar zuerst zweimal 0,055 g, dann nach 7 Tagen einmal 0,055 g, zusammen 0,165 g Tuberkelbazillen-Glyzerinextrakt. Vor der zweiten Infektion wird denselben Tieren eine Alkoholfällung desselben Tuberkelbazillen-Glyzerinextrakts eingespritzt, gelöst in physiologischer Salzlösung zu 1 %. Jedes Tier erhält in drei Injektionen 0,0336 g des rohen Tub.-Sozinum crudum. Endlich mit und nach der letzten Infektion fünf Injektionen der gleichen Substanz mit zusammen 0,056 des in der Lösung enthaltenen Rohsozins, 0,267 auf das Kilo Tier, berechnet aus dem Gewichtsmittel von I und IV 235 g.

Betrachten wir nun im einzelnen die Kurven, so fällt Nr. 3 nach zwei Infektionen durch Tod aus. Die starke Zunahme nach der ersten Infektion ist durch Gravidität veranlaßt. Die Geburt bewirkt einen starken Abfall bis zur zweiten Infektion, welcher der Tod nach 5 Tagen folgt. Die beiden Jungen waren am Todestage der Mutter gut entwickelt, wogen 30 und 32 g. Sie wurden am gleichen Tage durch subkutane Injektion einer dünnen Tuberkelbazillenemulsion infiziert, a) ohne, b) mit Zusatz einer sehr geringen Masse Kultur des *Diplococcus semilunaris*. Bei dem letzteren Tier

1) Dabei ist angenommen, daß ein Tuberkelbazillus von 4 μ Länge mit der verbindenden Glia den Raum von 4 μ^3 einnimmt, was sicher hinter der Wirklichkeit zurückbleibt.

waren schon nach 10 Tagen makroskopisch erkennbare Tuberkel am Peritonaeum entwickelt, bei a noch nicht, wodurch der die Entwicklung der Tuberkelbazillen fördernde Einfluß dieses Kokkus nachgewiesen ist.

Über das Meerschweinchen VI 3 besagt das Protokoll vom 26. Januar 1907 (Tierbuch S. 18):

Tier mager, am Bauch subkutan in der Mittellinie ein kleiner weißlicher Knoten zwischen den beiden großen, geröteten, milchhaltigen Brustdrüsen. Von den Lymphdrüsen sind etwas vergrößert: eine am Coecum, eine an der linken Niere, sowie lumbale. Großes Netz gerötet, Rand leicht verdickt, aber ohne Knoten. Milz, Leber klein, ganz normal, ebenso Zwerchfell. Lungen vollkommen frei. Substernale Lymphdrüsen etwas vergrößert, ebenso bronchiale und tracheale, gallertig weißlich.

Die mikroskopische Untersuchung von Abstrichpräparaten der Lymphdrüsen dieses Tieres ergab nun in ganz unzweideutiger Weise, daß dieselben ganz ausschließlich der zweiten, 5 Tage vor dem Tode erfolgten Infektion angehörten, während von der ersten Infektion keine Spuren zurückgeblieben waren, indem überall reaktive Erscheinungen an den Geweben, sogar die bei frischer Infektion nie fehlenden Kernatrophien der fixen Makrolymphozyten und der multinukleären Zellen vollständig fehlten. Eine sorgfältige Durchmusterung der aufbewahrten Präparate ergab, daß nur freie, nicht in Zellen eingeschlossene Tuberkelbazillen in den Lymphdrüsen vorhanden waren, welche schon durch ihre Größe sich von den Bazillen unterscheiden, welche sich im Gewebe weiter entwickelt, Zellwucherungen und typische endotheliale Tuberkel hervorgerufen haben.

Eine Schilderung der zahlenmäßigen Befunde, welche neuerdings an den Präparaten nochmals kontrolliert und ergänzt wurden, ergab, daß in dem kleinen Knötchen an der Injektionsstelle nur stellenweise noch größere Anhäufungen von Tuberkelbazillen vorhanden waren, welche wie die frisch der Kultur entnommenen gleichmäßig stark in Fuchsin sich färbten und keine Kerne erkennen ließen. In den Lymphdrüsen dagegen waren sie alle schwächer färbbar und enthielten in der großen Mehrheit Kerne, und zwar solche, welche die Breite des Bazillus ganz bedeutend übertrafen. Bemerkenswert war auch die Verteilung der Tuberkelbazillen, indem in dem Knoten an der Injektionsstelle nur wenige, diese

aber in stellenweise größeren Haufen sich vorfanden; unter den Lymphdrüsen enthielten die zahlreichsten Tuberkelbazillen die Inguinaldrüse der Injektionsseite, nämlich 2000 auf 1 qmm, in einer coecalen Mesenterialdrüse nur 4, in einer submentalen 10, in der substernalen 53, der bronchialen 17 bis 37, im Mittel 27 auf dem gleichen Raume. Ganz frei wurde nur eine paratracheale Drüse gefunden.

Es geht hieraus hervor, daß von der ersten Infektion keine Spuren übriggeblieben sind, während die vor 5 Tagen injizierten Tuberkelbazillen eine weite Verbreitung im Lymphdrüsensystem erlangt haben, am reichlichsten in der benachbarten Inguinaldrüse, viel spärlicher in den Lymphdrüsen des Unterleibs, etwas reichlicher in denjenigen der Brust und des Halses sich vorfanden.

Nachdem in diesem Falle die Überwindung der ersten Infektion geglückt war, nachzuweisen, fragte es sich, wie die stärkste, dritte Infektion sich zur gleichen Zeit verhalten würde, und wurde deshalb 19 Tage nach derselben das Tier Nr. 2 getötet, dessen Körpergewicht nach einem anfänglichen Abfall sich zur Zeit des Todes wieder in aufsteigender Richtung bewegte. Dasselbe hatte bei einem Anfangsgewichte von 244 g in 81 Tagen 116 g zugenommen = 47,5 %. Die am 27. Februar 1907 vorgenommene Obduktion ergab folgendes (Tierbuch S. 22):

Meerschw. VI 2. Obd. 27. Febr. 1907, durch Chloroform getötet: „Gut genährt, reichliches Fett in den Achselhöhlen, etwas weniger in den Inguinalgegenden. Große Inguinaldrüsen links, an der Injektionsseite, die rahmigen Eiter enthalten (Zellen fetthaltig, Kerne klein und mehrfach geteilt, in Methylenblau ohne Zusatz gut färbend. Keine Tuberkelbazillen). An der Injektionsstelle, die etwas höher liegt, ein erbsengroßer Knoten von gleicher Beschaffenheit. In demselben einzelne blasse Tuberkelbazillen, 52 in 1 Quadratmillimeter. Auf dem parietalen Peritoneum winzige Knötchen, durchscheinend, wasserhell wie Bläschen, ebenso am Zwerchfell. Im Abstrich keine Tuberkelbazillen auffindbar. Das gleiche wird auch an Schnitten nachgewiesen. Milz normal, einige wenige weißliche kleinste Knötchen an der Oberfläche. Mesenterium frei. Mesenterial- und Lumbaldrüsen wenig vergrößert, weißlich, weich. Großes Netz enthält am Rande einzelne kleine Knötchen, sonst rötliches Fett. — Lungen frei, lufthaltig, nur einzelne bräunliche, eingesunkene, hämorrhagische Stellen, die etwas vertieft sind. Substernale Lymphdrüsen geschwellt, namentlich die paarige unter dem Manubrium gelegene, beide zu einem derben weißlichen Knoten verschmolzen. Submentale Lymphdrüsen etwas geschwellen, gallertig (einzelne Tuberkelbazillen). Bronchialdrüsen nicht vergrößert.“

Abgesehen von der Untersuchung von Organschnitten, für die aber wenig Material vorliegt, ergibt die Untersuchung von Ausstrichen, daß die große Masse von Tuberkelbazillen, mindestens eine Milliarde, die vor 19 Tagen eingespritzt wurde, größtenteils am Peritoneum und in den Lymphdrüsen zerstört wurde, ohne daß es zur Bildung von Gewebstuberkeln gekommen ist.

Bei den beiden überlebenden Tieren dieser Versuchsreihe Nr. 1 und 4 trat nach starker Gewichtszunahme, welche nur durch die einzelnen Injektionen von Tuberkelbazillen-Glyzerinextrakt mäßig verzögert wurde, ein plötzlicher Gewichtssturz ein, der nur auf die letzten Injektionen bezogen werden konnte, zu denen ein besonders wirksames, in dem Münchener Laboratorium aus frischen Tuberkelbazillen dargestelltes Tub.-Sozinum crudum, ohne Anwendung von Natrium-Wismuth-Jodid verwendet wurde. Während vorher bei Nr. 1 das Körpergewicht von 207 auf 390, also um 88,4 %, und bei Nr. 2 von 300 auf 415 um 38,3 % gestiegen war, was einem täglichen Durchschnitt von 1,95 für Nr. 1 und von 1,22 für Nr. 2 entspricht, trat mit der ersten Injektion dieses Tuberkel-Immuns München N. 1 ein Gewichtsverlust ein, der bei Nr. IV am 106. Tage zum Tode führte, worauf dann auch Nr. I getötet wurde. Bei dem Tier Nr. I betrug dieser Verlust in 15 Tagen 132, bei Nr. IV sogar 145, im Tage 8,8 und 9,6 g. Die Höhe dieses Gewichtsverlustes läßt die oben ausgesprochene Annahme der ursächlichen Wirkung der neuen Injektionsflüssigkeit als unzweifelhaft erscheinen. Die Obduktionen bestätigten diesen Schluß und erläuterten gleichzeitig die Todesursache. Sie lauten folgendermaßen (Tierbuch S. 24):

Obd. M. VI 1: Grauweiß. Inguinaldrüsen stark geschwollen, Peritoneum frei, ein erbsengroßer, weißlicher Netzknoten ist mit Leber und Milz verwachsen. Diese Organe sind klein, mit wenigen äußerst kleinen weißlichen Knötchen, in der Leber von hämorrhagischen Flecken umgeben. Am Zwerchfell ein kleiner Knoten rechts. In den Pleuren viel klares Exsudat. Rechte Lunge stark retrahiert, linke Lunge bedeutend vergrößert, durch Luft ausgedehnt. In beiden ausgedehnte Hämorrhagien, daneben ganz vereinzelte kleine weißliche Knötchen. Supraklavikuläre Lymphdrüsen links etwas vergrößert, submentale wenig.

Trotz gründlichster Untersuchung aller veränderten Organe, auch an Schnitten, sind keine Tuberkelbazillen nachweisbar.

Obd. M. VI 4: Bunt. L. Inguinaldrüse groß. An der l. Seite des Peritoneum parietale unter der Leber ein erbsengroßer, käsiger Knoten. Ziemlich stark vergrößerte Mesenterial- und Lumbaldrüsen. Am Zwerchfell einzelne kleine Knötchen. Milz groß, ausgedehnte Infarzierung von käsigem Charakter, oberflächlich höckerig. Ein größerer Netzknoten im Hilus der Milz fixiert. Am Netzrande nur vereinzelte Knoten, in der Leber spärliche Knötchen. Linke Lunge, durch Luft stark ausgedehnt, zeigt spärliche graue Knoten, rechte Lunge hämorrhagisch geschrumpft. Einzelne Knötchen. Submanubriale Drüsen groß, käsig, bronchiale frei.

Es hat somit dieses Tier fast den gleichen Befund wie sein Partner und stimmt auch darin mit diesem überein, daß trotz sorgfältigster Untersuchung in frischen Abstrichen wie in Schnittpreparaten keine Tuberkelbazillen entdeckt werden konnten.

Man könnte diesen Befund dahin verwerten wollen, daß überhaupt die Heilung dieser Tuberkulosen als zweifelhaft bezeichnet wird, um so mehr, als ich selbst in den Jugendformen der Tuberkulose die Abwesenheit ausgebildeter, fetthaltiger Tuberkelbazillen bei manchen typischen Tuberkelbildungen (z. B. des Hodens) sicher gestellt habe. Allein man wolle bedenken, daß bei den beiden früher abgegangenen Tieren der gleichen Versuchsreihe noch sehr bedeutende, leicht erkennbare Tuberkelbazillenmassen vorhanden waren, und man wird zugeben, daß das Fehlen solcher in den beiden zuletzt gestorbenen oder getöteten Tieren doch wohl eine höhere Bedeutung besitzen muß. Allerdings war ich leider nicht in der Lage, in diesem Falle dies Resultat durch Impfung zu sichern, da wir nicht über so reiche Meerschweinchenmengen, wie sie z. B. das Pasteur-Institut in Paris besitzt, verfügen, sondern ich gezwungen war, alle Tiere auf eigene Kosten von Händlern oft recht teuer zu erstehen.¹⁾ Übrigens bin ich kaum geneigt, den Impfungen in diesen Fällen eine besondere Bedeutung beizulegen angesichts der stetigen Zunahme der Versuchstiere und der Anwendung einer verstärkten Fuchsinlösung, die 1 g Fuchsin auf 50 cem 5prozentiger Kresollösung enthält und 3 Minuten lang auf meinem Wärmetisch abdampfte unter erneuter Zufuhr derselben Lösung, ein Verfahren, welches mich nie im Stiche gelassen hat, auch bei der geringsten Tuberkelbazillenzahl in Sputen. Auch die Impfung hat ihre oft recht beträchtlichen Schattenseiten,

¹⁾ Diesem Mangel konnte in späteren Versuchen abgeholfen werden.

namentlich bei Masseninfektionen, bei denen naturgemäß keine so große Sorgfalt in der Tierbehandlung ausgeübt werden kann. Ich muß darauf bestehen, daß derartige Versuche an dem so leicht tuberkulös infizierbaren Meerschweinchen nicht vorsichtig genug geleitet werden können. Wie ich weiterhin zeigen werde, sind eigentlich nur diejenigen Versuche ganz fehlerfrei, bei denen der Beobachter geradezu seine Tiere nicht bloß täglich beobachtet, sondern sie zähmt und abrichtet, was bei denselben ganz leicht gelingt.

Wie aber auch diese Kontroverse beurteilt werden mag, soviel steht für mich fest, daß die bis zum letzten Abfall fortschreitende Zunahme der Tiere für einen Rückgang der Tuberkulose spricht. Der letzte Abfall aber ist sicherlich nicht durch die Krankheit, sondern durch die Einimpfung einer besonders gefährlichen Substanz herbeigeführt. Er lehrt uns, daß diese Substanz zwar immunisierende Eigenschaften besitzt, aber auch bedeutende Gefahren in sich schließt. Wir wollen nun sehen, ob der Obduktionsbefund uns Anzeichen liefert, welcher Natur diese Schädlichkeit sei.

Vor allem fällt hier sofort in die Augen der Befund von Hämorrhagien in den Lungen und der Leber. Diejenigen der Lungen stellen rote oder braune, eingesunkene Flecken dar, welche ganz und gar hämorrhagischen Infarkten ähneln bis auf die Gestalt, welche nicht die regelmäßige Form des gewöhnlichen hämorrhagischen Infarktes zeigt, wie wir sie auf Embolien der Lungenarterien eintreten sehen; es fehlt denselben die Keilform mit Zuspitzung des Keils gegen das embolisierte Gefäß. Diese dagegen stellen mehr oberflächliche blutige Infiltrate dar von verschiedenster Form, ganz rund namentlich in der Leber, in den Lungen öfters in längere oder kürzere Streifen übergehend. An der Lungenbasis, wo sie im Gegensatz zu den embolischen Infarkten besonders reichlich entwickelt sind, durchsetzen sie die ganze Dicke der Lunge und breiten sich von hier aus diffus im Parenchym aus, nach verschiedenen Richtungen schmalere Fortsetzungen aussendend.

Mikroskopisch finden wir an diesen Stellen diffuse kapillare Blutstauungen, die von dichtgedrängten, im einzelnen nicht immer erkennbaren, fest zusammengepreßten roten Blutkörperchen gebildet werden. Diese Kapillaren sind vielfach geborsten und haben einen Teil der roten Blutkörperchen in die Alveolen austreten

lassen. Diese roten Kapillarthromben gehen gegen die Venen in gewaltige, die letzteren erfüllende, ebenfalls dicht zusammengedrückte Massen roter Blutkörperchen über. Auch hier finden dann größere Durchbrüche statt. Die Arterien dagegen zeigen das ganz entgegengesetzte Verhältnis, sie sind gänzlich bis zum Verschwinden des Lumens kontrahiert und von enorm verdickter, muskulärer Wand. Es kann sich hier sowohl um eine Hypertrophie der Muscularis wie um eine Kontraktion handeln; das letztere ist eher annehmbar in diesen frischen Fällen, während das erstere allerdings auch bei älteren Tuberkulosen der Meerschweinchen vorkommt, wie ich dies in meinem Buche: „Kausale Therapie der Tuberkulose“ (1894) beschrieben und abgebildet habe.

Ehe wir uns entschließen, eine Erklärung dieses auffallenden Zustandes auszusprechen, sei noch eine weitere Eigentümlichkeit dieses tuberkulösen Blutinfarktes hervorgehoben. In sehr vielen der weiten venösen Gefäße, aber auch in Arterien, namentlich der Leber, sind die letzten Enden der Arterien oder die weiten Anfänge der Venen, in der Pfortader, die ebenfalls rot infarziert ist, wie in den Arterien, die vor ihrer Auflösung in Kapillaren befindlichen Teile nicht mehr mit roten Blutkörperchen, sondern mit einer homogenen, hyalinen Thrombusmasse ebenfalls vollständig ausgefüllt und dabei ad maximum dilatiert. An diesen Stellen finden sich bisweilen einzelne, der Wand anliegende Wanderzellen mit mehrfachen Kernen vor, stellenweise auch hellere runde Hohlräume, Vakuolen (gequollene Endothelien). Es handelt sich hier, wie die Durchmusterung der Präparate zeigt, um eine Senkungserscheinung der roten Blutkörperchen, welche sich schon im Leben vollzogen hat, denn sie erfolgte, während noch der intravitale Druck bestand, welcher die Gefäße erweiterte. Ferner ist hier noch zu bemerken, daß die gesenkten roten Blutkörperchen stets sternförmig sind, während die in den stagnierenden Gefäßabschnitten dicht zusammengedrückten stets ihre Scheibenformen beibehalten haben und mit ihren platten Flächen der Wand parallel geschichtet anliegen. Es fand hier also ein beginnender Zerfall der roten Blutkörperchen statt, wie ich vor langer Zeit zeigte, eine Art Kontraktionsphänomen. In den älteren Teilen der Blutergüsse sind dieselben gänzlich

zu feinkörniger Masse zerfallen, welche, mit Eosin gefärbt, die Interstitien zwischen den Leberzellen erfüllt.

Begreiflicherweise kann nur an zwei Möglichkeiten gedacht werden. Entweder handelt es sich um eine Folge von Herzschwäche, welche an besonders begünstigten Punkten Zirkulationsstörungen hervorbringt. Hierfür wäre anzuführen, daß man innerhalb dieser hämorrhagischen Zonen stets Reste von Gewebstuberkeln vorfindet, ohne Tuberkelbazillen in den beiden letzten Fällen. Auch diese sind schon in meinem Buche abgebildet. Doch vermag ich diesem immerhin möglichen Vorgange nur eine geringere Bedeutung beizulegen als der zweiten Möglichkeit, welche als totale Kontraktur von Arterien bezeichnet werden, also direkt der Entstehung des embolischen Infarktes an die Seite gestellt werden kann. Die Bedeutung der Arterienkontraktur bis zu einem völligen Verschuß des Lumens und die dadurch bedingte Blutstauung findet ihre volle Bestätigung durch die neueren Anschauungen über die aktive Leistung der arteriellen Muskulatur für die Blutzirkulation, wie sie zuerst von Engelmann für den Ureter gezeigt worden und neuerdings von Grützner für die Arterien selbst ausgesprochen ist. Unser Fall dürfte ein gutes Beispiel dafür sein, welches nur von der unmittelbaren Beobachtung einer Kontraktionswelle in den Arterien übertroffen werden würde. Es mögen hiermit auch die merkwürdigen Unregelmäßigkeiten in den sphygmographischen Kurven nach Tuberkulinvergiftung in Zusammenhang gebracht werden, welche ich in meinem Buche mitgeteilt habe und die damals von mir als Vaguswirkung angesprochen wurden, in der Tat kurzdauernde Stillstände beim Kaninchen und Gruppen von Extrasystolen beim Hunde darstellen.

Wie dem auch sei, so lehrt diese Übereinstimmung, daß es sich auch hier bei dem reinen Glycerinextrakt der Tuberkelbazillen wie bei dem Kochschen Tuberkulin um Giftstoffe handelt, welche neben dem Immunkörper in den Extrakt übergehen und von demselben ebenso getrennt werden müssen, wie ich dies vor 15 Jahren mit dem Tuberkulin ausführte, um das ungiftige, aber bakterizide Tuberkulozidin darzustellen.

Derselbe chemische Prozeß, Fällung dieser Substanz mittels Natrium-Wismut-Jodid, hat sich nun auch hier bewährt und kann ich als *Tuberculo-Sozinum purum* einen Immunkörper

bezeichnen, der, allerdings in sehr geringen Mengen, aus trocknen, entfetteten Tuberkelbazillen durch Extraktion mit konzentriertem Glycerin mit nachfolgender Ausfällung mittels NaO BiJ_3 , in Essigsäure gelöst, dargestellt werden kann. Es ist eine im Alkoholniederschlage weiße flockige Substanz, die in Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung leicht lösbar ist. Dieselbe wurde in den weiteren Versuchen an Menschen und Tieren von den gefährlichen, zu Zirkulationsstörungen führenden Nebenwirkungen des Rohstoffes frei befunden. Das Studium dieses Körpers ist nach vielen Seiten noch nicht genügend durchgeführt. Doch glaube ich denselben als chemisch reinen und gänzlich unschädlichen Fermentkörper den Herren Kollegen zu Versuchen empfehlen zu können. Die folgenden Blätter sollen an einzelnen, besonders ausgewählten Beispielen zeigen, wie dieser schon in sehr geringer Menge wirksame Körper bei tuberkulöser Infektion gewirkt hat. Ich entnehme meinen zahlreichen Versuchsreihen an Meerschweinchen zunächst die Versuchsreihe IX, welche zugleich zeigt, wie hochgradig die Infektionsfähigkeit dieser Tiere gegenüber Tuberkelbazilleninhalationen ist. Ich gestehe gern, daß ich dieselbe früher vielleicht etwas unterschätzt habe, indes beruhte dies nur darauf, daß in der Tat kleine Mengen inhalierten Tuberkelbazillen überaus schnell durch Wanderzellen aus den Alveolen nach den Bronchialdrüsen verschleppt werden, wie ich dies in einem früheren Vortrage im Berliner Verein für innere Medizin auseinandergesetzt habe (Deutsche med. Wochenschr., 1907, Nr. 15). Daher das oftmals viele Jahre lange Freibleiben der Lungen, während die Lymphdrüsen anschwellen bei Kindern tuberkulöser Mütter. Erst indem die Tuberkelbazillen aus den Lymphdrüsen wieder, und zwar auf dem Wege von Durchbrüchen, in die Lungen gelangen, entwickelt sich hier aus der sog. Skrofulose die Lungentuberkulose, die beginnende Schwindsucht.

Die Erfüllung der Aufgabe, den Gang der Inhalationstuberkulose bei Tieren so zu leiten, daß diese Versuche auch für die Verhältnisse beim Menschen maßgebend seien, schien mir noch nicht vorzuliegen, indem die meisten Versuchsanordnungen teils mit zu stark erhöhtem Luftdruck arbeiteten, also nur ausnahmsweise vorkommende Verhältnisse nachahmten, teils zu große Massen des Infektionsstoffes anwendeten. Ich ließ mir deshalb einen 30 cm

im Durchmesser haltenden Glasballon herstellen (P. A l t m a n n), der, auf einem festen Gestell ruhend, oben und unten und auf beiden Seiten Ansatzstücke von 3 cm Öffnung besaß. Das unterste diente zur Einfügung eines senkrecht wirkenden Zerstäubers, das obere zum Ansatz eines langen, 1 cm weiten Glasrohres zum schnellen Ausgleich des durch den Ballon des Zerstäubers gebildeten Überdruckes, während links ein Wassermanometer angebracht wurde. Die rechte Öffnung oder auch beide horizontal gelegenen endlich dienten zur Einfügung des Tierkopfes. Das Meerschweinchen wurde zu dem Zwecke erst in ein Tuch eingewickelt, dann mittels einer breiten Gummibinde der Vorderteil des Kopfes in der Öffnung luftdicht eingefügt. Der Körper ruht auf einer angefügten Holzplatte, durch Gummibinden fixiert. Die Tiere atmen hierbei ohne allen Zwang ganz frei und nehmen, wenn sie zurückgebracht werden, sofort ihr Futter wieder an.

Zur Inhalation verwendete ich vorzugsweise Sputum behandelter Kranker, die nur noch sehr geringe Mengen, $\frac{1}{2}$ bis 1 g des Morgens, produzierten und meist nur geringe Tuberkelbazillennengen enthielten. Diese Sputa, welche nur sehr wenige oder gar keine Nukleidfaseru enthielten, sind durch Schütteln in isotonischer Salzlösung leicht zu verteilen, so daß sie sofort verstäubt werden können. Der Hauptvorteil dieser Methode ist die völlige Isolierung der einzelnen Tuberkelbazillen, welche an Kulturen, in denen sie fest zusammenhängende Haufen bilden, kaum zu erreichen ist. Bedenklicher erschien die Anwendung behandelter Fälle. Allein zu meinem Bedauern muß ich gestehen, daß alle diese Tuberkelbazillen sich stets als wirksam erwiesen, wie ich es auch früher schon angedeutet habe bei Besprechung der körnertragenden, oft als zerfallend bezeichneten Tuberkelbazillen. Diese Besorgnis wird eben durch den Erfolg widerlegt, und haben für mich diese Versuche nur noch mehr die sog. abgeschwächten Tuberkelbazillen, mit denen v. B e h r i n g und andere operieren, in recht zweifelhaftem Lichte erscheinen lassen.

Wenn wir nun eine solche Versuchsreihe betrachten, wie ich sie auf der Tafel VIII habe abbilden lassen, so muß erklärend vorangeschickt werden, daß die täglichen, von mir selbst des Morgens vorgenommenen Wägungen als Kurve aufgezeichnet sind. Da sich das Körpergewicht aus zwei Faktoren zusammensetzt, der

wechselnden Füllung des Darmkanals und der assimilierten Körpersubstanz, so muß man danach trachten, für die zweite einen möglichst reinen Ausdruck zu finden. Bei der starken Anfüllung des Meerschweinchendarms und der oft sehr rapiden und mächtigen Nahrungsaufnahme kommt man diesem Ziel am nächsten, wenn man die kleinsten Gewichte in Betracht zieht und zunächst absieht von den meist über mehrere Tage sich erstreckenden welligen Schwankungen, welche hier besonders stark ausgeprägt sind. Bei stets übermäßiger Verabreichung des Futters, so daß immer, auch des Morgens, noch ein Überschuß sich vorfindet, der nicht verzehrt ist, stellen Verbindungslinien der Minimalgewichte die größte Annäherung an den wirklichen auf- oder absteigenden Gewichtswert des Tierkörpers dar.

Besonders auffallend erscheint es auf dieser Tafel VIII, daß die von der Nahrungsaufnahme abhängigen mehrtägigen Wellen an Größe und Höhe zunehmen nach den durch stärkere senkrechte Striche bezeichneten Inhalationen tuberkulöser Sputummischungen. Es findet also eine beträchtliche Steigerung der Nahrungsaufnahme nach der Infektion statt, wie sie übrigens auch bei erkrankten Kindern vorkommt und als ein, nicht immer ausreichendes Naturheilbestreben oft freiwillig von den Müttern mitgeteilt wird. Besonders auffallend ist dies bei der obersten Kurve des Tiers IX 3, welches keine präventiven Injektionen von Tub. Sozin erhalten hatte. Hier kommen tägliche Zunahmen bis über 20 g vor bei 300 g Allgemeingewicht, also eine Tageszunahme von $\frac{1}{15}$.

Wenn schon diese Erfahrung einen Blick in die Wirkung der Tuberkelbazilleninhalation gestattet, so ist dies noch viel mehr der Fall, wenn man die Geraden betrachtet, welche jeweilig die tiefsten Punkte der auf- und abschwankenden Kurve verbinden. Dieselben sind, um das Bild nicht zu stören, 1 cm tiefer gelegt. Da sieht man sofort, daß das sehr kräftige Tier Nr. 3, welches unbehandelt blieb, sofort nach der ersten Inhalation einen stetigen Abfall in den ersten 9 Tagen von 15 g zeigt, täglich 1,6 g. Die folgende sehr bedeutende Erhebung macht einem zweiten Absinken Platz, auf welches die zweite Inhalation entscheidend gewirkt haben dürfte. Diese Periode umfaßt 14 Tage, in denen 50 g Körpergewicht verloren gehen, täglich 3,57, also eine sehr bedeutende Steigerung des Gewichtsverlustes, die keinen Zweifel

an der schweren Infektion ließ, die ja auch durch die Obduktion bestätigt wurde. Zur Inhalation wurden verwendet das erstemal eine Sputummischung, die 1500000 Tuberkelbazillen im Kubikzentimeter enthielt, das zweitemal eine solche von einem Gehalt von 4 Millionen Tuberkelbazillen im Kubikzentimeter. Die Dauer der Inhalation betrug im ersten Fall 10, im zweiten nur 3 Minuten.

Danach fällt auch jeder Zweifel fort, ob bei den beiden anderen Tieren, welche kürzere Inhalationen erhielten, wirklich Infektionen erzielt wurden. Beide Tiere Nr. IX 1 und 2 erhielten präventive Injektionen von Tub. Sozinum crudum, Nr. 1 4 mg, Nr. 2 1 cg einprozentiger Lösung. Bei dem ersten Tier brachte eine einmalige Inhalation von nur einer Minute Dauer für 5 Tage einen geringen Wachstumsverlust hervor, von 1 g. Rechnet man die vorhergehende Zunahme von 2,1 im Tage hinzu, so beträgt die Einbuße an Körpergewicht, welche durch die Infektion verursacht wurde, $10,5 + 1 = 11,5$ g. Weiterhin blieb das Gewicht für 15 Tage fast unverändert, wenn wir von einer Zunahme von 1 g in dieser Zeit absehen wollen, begann dagegen vom 35. Versuchstage an wieder zu steigen, so daß in den folgenden 20 Tagen eine Zunahme von 20 g oder 1 g im Tage erfolgte. Dann wurde am 55. Tage das Tier getötet (Obduktion weiter unten).

Das Tier IX 2 habe ich bis zum Tode beobachtet. Es zeigte nach seinen ersten drei Inhalationen von zusammen 9 Minuten Dauer einen Stillstand des Wachstums mit geringem Gewichtsverlust von 5 g in 28 Tagen, obwohl am 27. Tage eine nochmalige Inhalation von 3 Minuten Dauer; daneben aber auch 2 Injektionen von Tub. Sozinum purum am 34. 37. Tage vorhergegangen waren. Am Schluß dieser Periode wurden dann nochmals zwei Injektionen von Tub. Sozinum purum 1 proz. 0,2 gemacht, so daß jetzt in vier Injektionen 1,2 ccm oder 12 mg fester Substanz zugeführt war. Darauf folgte dann für 7 Tage eine Zunahme von 20 g oder 2,85 g im Tage, die in den nächsten 7 Tagen auf 8 g oder 1,1 g im Tage zurückging und weiterhin einem Wachstumsstillstande Platz machte, der nicht weniger als 25 Tage, vom 62. bis 87. Versuchstage, andauerte. In dieser Zeit ist nur zu verzeichnen zuerst ein kleiner Verlust von täglich 0,06 g während 9, dann eine kleine Zunahme von 0,014 g in den folgenden 7 Tagen. Während

dieser Zeit wurden vier Injektionen von gereinigtem Tub. Sozinum purum, zusammen von 1,0 g der einprozentigen Lösung, gegeben. Danach geringe Hebung des Körpergewichts bei sonst horizontalem Verlauf der Gewichtskurve während 8 Tagen. Das Gewicht liegt hier etwa einen halben Gramm höher als vorher während des Gewichtsstillstandes. Allerdings zeigen die in dieser Zeit auftretenden großen Zunahmen, Plus-Wellen, daß die Nahrungsaufnahme gesteigert, vielleicht zum Teil die Ausgabe verringert war. Erst jetzt scheint ein anhaltendes Steigen der Zunahme von Körpersubstanz stattzufinden, worauf vielleicht die dreimalige Zufuhr von Tuberkulozidin 0,2 g von Einfluß war (87., 88. und 90. Versuchstag).

Wenn wir den Verlauf dieser drei Fälle ins Auge fassen, so sehen wir in ganz unzweifelhafter Weise als erste und wesentlichste Tatsache den fortschreitenden Heilungsprozeß bei den Tieren 1 und 2, während Tier 3, wenn es auch vor seinem natürlichen Ende getötet wurde, einen stetigen Rückgang der wichtigsten Körperfunktion, der Erhaltung der lebenden Körpersubstanz, aufweist. Trotz der gewaltigen Nahrungsaufnahme, welche bei diesem Tier zeitweise, namentlich nach der Inhalation tuberkulösen Sputums, auftritt, sinkt das Gewicht beständig. Rechnen wir noch die 30 g hinzu, welche am ersten Tage des Versuchs verloren wurden, an welchem auch die erste Inhalation stattfand, so beträgt dieser Verlust in 25 Tagen nicht weniger als 95 g, gerade 30 v. H. des Anfangsgewichtes von 200 g, von 3,8 g im Tagesdurchschnitt.

Es kann nun, wie mir scheint, gar keinem Zweifel unterliegen, daß dieses Resultat ausschließlich von der verschiedenen Behandlung der Tiere abhängt. Tier 3 hat nur zwei Inhalationen von zusammen 13 Minuten durchgemacht und keine Antikörper erhalten. Tier 1 und 2 dagegen haben neben tuberkulösen Inhalationen verschiedene Injektionen von gereinigtem, seiner hämophilen Toxine beraubtem Tub. Sozinum purum erhalten. Auch sie zeigen eine Verzögerung des Wachstums bis zu vollständigem Stillstande, teilweise sogar geringen Gewichtsverlust. Aber immer wieder erhebt sich das Körpergewicht von neuem, wenn diese Immunkörper von neuem in kleinsten Dosen zugeführt werden. Tier 1 wird unter steigendem Gewicht am 35. Tage des Versuches

getötet, Tier 2, welches viel größere Massen von Tuberkelbazillen durch Inhalation zugeführt erhalten hat, lebt noch am 92. Tage und zeigt dabei starke Gewichtszunahme.

Von besonderem Interesse ist nun, zu erfahren, wie es sich bei diesen Tieren mit der Verbreitung des tuberkulösen Prozesses und der Tuberkelbazillen in den erkrankten Stellen verhält. Das gleich nach dem Tode aufgenommene Protokoll besagt folgendes:

Meerschweinchen IX 3, getötet durch Chloroform am 14. Mai 1907, nachdem 1 Minute lang Zuckerkohle trocken inhaliert wurde: Fett am Halse teilweise erhalten, sonst geschwunden. Lungen lufthaltig, wenig blutreich (das Tier war zuerst vom Herzen aus entblutet). Im Unterlappen links 2, rechts 1 Knoten von weißlicher Farbe, von etwa 1 mm Durchmesser. Daneben aber zahlreiche, sehr kleine Herdchen von bräunlicher Farbe, nadelspitzengroß. Von den größeren Knoten hat nur der in der linken Lunge ein weißliches Zentrum in grauer peripherischer Schicht. Die Bronchialdrüsen sind stark vergrößert, bilden große weißliche Massen, welche beiderseits den Hauptbronchus gänzlich verdecken. Submaxillare und substernale Drüsen nicht vergrößert. Jugulardrüsen vergrößert, länglich, in der oberen Hälfte weißlich, sonst grau. Submentale Drüsen wenig vergrößert, grau. Milz stark vergrößert, 25 und 30 mm Durchmesser, blaurot, am oberen Pol einige typische Tuberkel, während unten nur stark entwickelte Follikel. Leber frei, mesenteriale und lumbale Lymphdrüsen nicht geschwellt, Nieren und Darm frei, der letztere sehr reichlich gefüllt.

Das aus dem Herzen entleerte Blut gerinnt schnell, Serum klar. Mit Tuberkelkulturflüssigkeit, durch etwas Formalin konserviert, zu gleichen Teilen vermischt, ergibt sich eine starke Trübung, die sich nur sehr langsam absetzt. Bei 0,03 Serum zu 1 ccm Tuberkelkulturflüssigkeit ist die Trübung eben bemerkbar, wenn man die kleinen, zur Reaktion benutzten Zylinder auf einer weißen, gut beleuchteten und mit schwarzen Querstrichen versehenen Fläche beobachtet und mit gleichen Röhrchen vergleicht, die bloß Serum oder Tuberkelkulturflüssigkeit enthalten.

Die mikroskopische Untersuchung der frischen Ausstrich- und Tupfpräparate ergab nur in den Bronchialdrüsen und in der Milz Tuberkelbazillen, dort vielfach in Haufen, hier nur vereinzelt. In beiden Organen daneben Kernzerfall, sowohl von Wanderzellen, wie von den fixen, endothelartigen Elementen. Die letzteren, große Splenomegalozyten, enthalten daneben im rötlichen Protoplasma Tuberkelbazillen bis zu 3 in einer Zelle, welche dann meist noch einen intakten Kern enthält. In anderen Megalosplenozoyten dagegen,

welche Kernzerfall, bisweilen in strahliger Verbreitung der Nukleinkörper in der Zelle, habe ich keine Tuberkelbazillen gefunden, vielleicht weil sie daselbst unter Kernzerfall zerstört waren.

Die Untersuchung von Schnittpräparaten hat sich bis jetzt auf den Respirationsapparat beschränkt, und gibt eine große Tafelzeichnung einen solchen durch Lungen, Bronchus (Querschnitt zweiter Ordnung), Bronchialdrüse (parallel zum Bronchus erster Ordnung geschnitten) sowie große Blutgefäße und Ösophagus. Das Präparat ist sehr schwach mit Eisenhämatoxylin¹⁾, dann mit Säurefuchsin (van Gieson) nachgefärbt. Zuerst Färbung auf Tuberkelbazillen.

Nach solchen mit aller Sorgfalt hergestellten Präparaten, wie ein solches der erwähnten Zeichnung zugrunde liegt, kann ich behaupten, daß im Respirationsapparat, abgesehen von den drei größeren Knötchen, die noch nicht in den Schnitten getroffen wurden, keines der kleinen Lungenherdchen Tuberkelbazillen enthält. Sie bestehen aus typischen Zellanhäufungen innerhalb und außerhalb der Alveolen. Wie sind nun diese Bildungen, welche schon makroskopisch deutlich von den wenigen vorhandenen weiter entwickelten Tuberkeln offenbar verschieden sind, obwohl sie in ihrem histologischen Bau mit denselben vollkommen übereinstimmen, zu deuten? Daß sie ihre Entstehung den von außen in die Lunge eingedrungenen Tuberkelbazillen ihren Ursprung verdanken, ist unzweifelhaft. Es ergibt sich also, daß auch nach der Bildung histologischer (junger, noch nicht endothelialer) Tuberkel die verursachenden Tuberkelbazillen verschwinden können, sei es durch zelluläre Einwirkung an Ort und Stelle, sei es, was mir wahrscheinlicher erscheint, durch zellulären Transport der Tuberkelbazillen zu den benachbarten Drüsen. Es findet demnach bei durch Inhalation entstandenen tuberkulösen Herden der Lungen noch die Möglichkeit einer

¹⁾ Damit verhütet wird, daß die Eisenhämatoxylinfärbung die Tuberkelbazillen verdeckt, habe ich sie dahin modifiziert, daß ich zuerst den Schnitt mit der Eisenchlorid-ClH-Lösung tränkte, dann in Aq. dest. auswusch und jetzt erst in die Hämatoxylinlösung, etwa 1 ccm der alkoh. Hämatoxylinlösung auf 100 ccm Wasser, brachte, so daß ein sehr geringer Niederschlag entstand. Die Färbung genügt, wenn das Präparat nur leicht grau gefärbt ist.

Ausheilung durch die eigenen Körperkräfte statt.

Ich habe auch, namentlich bei der Obduktion, an die Möglichkeit gedacht, daß diese auffallend zahlreichen kleinen Herdchen der zweiten Inhalation angehören, jüngere Formen darstellend. Ja, es könnte sogar möglich sein, daß die hierbei verwendeten Bazillen, die einem fast geheilten Fall angehören, ganz besonders stark abgeschwächt waren. Dies würde damit stimmen, daß die kleinen Herde, wie bemerkt, so ungemein zahlreich waren. Es entspräche dieses der bedeutenden Anzahl von Tuberkelbazillen in der bei der zweiten Inhalation, 10 Tage vor dem Tode, angewendeten Flüssigkeit, nämlich 4 000 000 Tuberkelbazillen im Kubikzentimeter.

Auch in den Schnittpräparaten findet sich die größte Masse Tuberkelbazillen in der Bronchialdrüse, und zwar in dem nekrobiotischen Zentrum, welches in der Abbildung als scharf umgrenzte Fläche hervortritt. Der dunklere Rand wird durch große Massen von Nukleinkörnern gebildet, während die inneren Teile des Feldes fast keine färbbaren Substanzen mehr enthalten. Die Tuberkelbazillen finden sich nur in oder dicht an dieser nukleinreichen Grenzzone, meist vereinzelt. Größere Haufen, wie in einem frischen Abstrich, habe ich hier nicht nachweisen können. Ich möchte also annehmen, daß in diesem unbehandelten Fall von Inhalationstuberkulose von der ersten, vor 26 Tagen stattgefundenen Inhalation die spärlichen größeren Knoten in der Lunge, von der zweiten vor 15 Tagen die kleinsten Lungenknötchen herrühren. Die Hauptmasse der zugeführten Tuberkelbazillen sind aber unzweifelhaft in die Bronchialdrüse übergegangen. Die Schwere der Erkrankung, bedingt durch das Haften der inhalierten Tuberkelbazillen in der Lunge und den Bronchialdrüsen, lehrt ganz deutlich die Richtigkeit meiner oft ausgesprochenen Vorstellung über den Gang der tuberkulösen Lungenerkrankung. Erst später würde auch bei gänzlichem Freibleiben der Lunge von den Bronchialdrüsen aus eine Neuinfektion der Lungen stattgefunden haben. Hier blieben von der ersten Inhalation nur die drei kleinen Knötchen zurück, wie in einem mir nahestehenden Falle bei dem Kinde einer jetzt erst nach langen Jahren erlegenen Phthisica in den Lungen einer ihrer Kinder, das an Scharlach verstarb, ein einziges solches Knöt-

chen vorhanden war. Die Bronchialdrüsen habe ich leider damals, vor länger als 20 Jahren, nicht berücksichtigt.

Vergleichen wir nunmehr den Befund bei dem Tiere Nr. 1, das am 55. Tage getötet wurde, nachdem es die gleiche Anzahl Inhalationen wie Nr. 3 überstanden und infolge der Tub. Sozinum crudum-Injektionen nach dieser langen Zeit in sehr guter Körperbeschaffenheit getötet wurde.

Meerschweinchen IX 1, getötet durch Chloroform am 17. Mai 1907. Obduktion: Das Tier ist sehr fettreich. Am Halse die Lymphdrüsen kaum vergrößert. Am meisten ist dies annehmbar für die unteren Jugulardrüsen. Die Bronchialdrüsen sind stark vergrößert, aber gallertig, weich. In den Lungen enthält der rechte obere wie untere Lappen je einen Knoten oder eigentlich mehr eine eingesunkene, etwas bräulich gefärbte Stelle. Sonst ist ihr Parenchym durchaus lufthaltig, ohne Hämorrhagien. Leber und Milz vollkommen frei, letztere ohne sichtbare Follikel. Die Lymphdrüsen des Unterleibs vollkommen normal, nicht geschwellt.

Unter den mikroskopischen Präparaten sind von größtem Interesse die Bronchialdrüsen, welche geschwellt, aber nicht weiß waren. Indem der große Kerzerfall bei frischerer Tuberkulose mir schon damals bekannt war, wurde auf die Färbbarkeit der Lymphdrüsenzellen besonders geachtet. Besonders günstig für diese Färbungen erwies sich mir eine alkoholische Methylenblaulösung (1:5 Alkoh. abs.) in 100 ccm Kresollösung von 1,7 %, welche sehr distinkte Färbungen gibt, aber nicht leicht überfärbt. Mit dieser Farblösung konnte in Tupfpräparaten (nach Sticker) sehr vortrefflich eine überaus reiche Einlagerung von kleinen, einkernigen Leucocyten nachgewiesen werden, welche vielfach viereckig, gegeneinander abgeplattet waren und in dicht gedrängtem Kranze die großen fixen Lymphocyten oder Lymphendothelien umgaben. Diese letzteren, welche bei frischer tub. Importation vielfach destruiert gefunden werden, Zerfall des Nukleins in den Kernen, Anhäufung desselben an einzelnen Stellen oder auch nur Vakuolen enthalten, erschienen hier gleichmäßig gefärbt. Tuberkelbazillen fehlten durchaus, wie sie sonst bei frischeren Fällen in diesen Zellen regelmäßig gefunden werden.

Auch alle übrigen Lymphdrüsen waren völlig normal und frei von Tuberkelbazillen. Die Schwellung der Bronchialdrüsen kann demnach nur als echte Hyperplasie bezeichnet werden, welche besonders die kleinen Lymphocyten betrifft. Diese liefern nach meiner Meinung das Hauptmaterial für die polynukleären Wanderzellen, die bei frischer Tuberkelbazilleninvasion als Transporteure der Tuberkelbazillen dienen. Dieser Prozeß war hier vollkommen abgelaufen. Dagegen fanden sich in der Milz noch spärliche Polynukleäre, und enthielten die großen Splenocyten stellenweise braune Pigmentkörner. Alles deutet darauf hin, daß hier der letzte Kampf der Tuberkelbazillen mit den Körperzellen stattgefunden hat,

der aber auch hier zugunsten der letzteren entschieden war. Auch die übrigen Organe, namentlich die Lungen, waren frei von Tuberkelbazillen.

Es sei noch bemerkt, daß in den submanubrialen und bronchialen Lymphdrüsen sich auch einzelne der so typischen kugligen schwarzen Körner der Zuckerkohle vorhanden, welche, zu besonderen Versuchen in den Inhalationsapparat gebracht, nur sehr schwer sich entfernen lassen. Da sie bis zu 1 Mikre Dm. heruntergehen, so dringen sie nicht weniger leicht in die Lymphdrüsen ein, als die Tuberkelbazillen. Sehr oft sind sie zu mehreren verbunden, so daß sie, abgesehen von der Farbe, Reihen kleinster Blastomyzeten ähnlich sehen.

Mit der Lunge dieses Tieres wurde, nachdem von einem größeren Stück Abdrücke hergestellt waren, das Meerschweinchen XVI 1 geimpft, indem das ganze Stück, wohl die Hälfte des Unterlappens, mittels ausgeglühter Pinzette in eine kleine Hautwunde eingeführt und weit nach unten verschoben wurde. Die kleine Wunde wurde dann durch Collodium elast. geschlossen. Das Tier nahm im Pathologischen Institut nur sehr wenig zu, in 29 Tagen nur 15 g, gleich 0,51 g im Tage. Es wurde deshalb am 22. Tage nach meiner Wohnung genommen, um genauer beobachtet zu werden. Die stärkere Ernährung machte sich hier sofort geltend, das Tier nahm stetig zu, in 15 Tagen um 100 g gleich 6,6 g im Tage. Die Temperatur lag stets zwischen 37 und 38 °C (s. Tafel VIII).

Obduktion am 13. Juli 1907 des mit Chloroform getöteten Meerschweinchens XVI 1.: Gut genährtes Tier. An der Implantationsstelle nur wenig Eiter an einer kleinen Stelle der Bauchwand, die aufgebrochen. Im Eiter keine Tuberkelbazillen. Am Peritoneum unter der Implantationsstelle ein erbsengroßer, käsiger Knoten. Die untersten Lumbaldrüsen sind etwas geschwellt, weich, käsig. Milz etwas vergrößert, mit grauen Follikeln, Leber, Lungen und übrige Organe vollkommen frei. Das etwas bluthaltige, aber klare Serum, welches vor dem Absterben aus dem Herzen durch Anschneiden der Herzwand gewonnen wurde, trübte sich stark, mit Kulturflüssigkeit von Tuberkelbazillen versetzt, im Verhältnisse von 1 Serum zu 2 Kfl., eine Reaktion, die vielleicht auf die Anwesenheit von Antikörpern im Blut deutet. Nur in einem Präparat, das ganz am Anfange der Untersuchung von der Impfstelle gemacht wurde, fanden sich Tuberkelbazillen mit auffällig stark entwickelten Kernen. Sonst aber im ganzen Körper, der durch 12 Präparate mit zahlreichen Abdrücken untersucht wurde, keine Spur von Tuberkelbazillen, so daß schon an eine Verwechslung des nachträglich als Nr. 0 bezeichneten Präparates gedacht wurde. Es erscheint aber wegen der Serumreaktion nicht ausgeschlossen, daß hier durch die Implantation Immunität herbeigeführt ist, indem in einzelnen

Organen, so in der Inguinaldrüse und der Milz, starker Kernzerfall auch der fixen Zellen vorhanden war, in der Milz sogar reichliche freie Nukleinkörper neben sonst vorzüglich gefärbten kleinen Lymphocyten.

In diesem Falle wäre also die Zerstörung der Tuberkelbazillen in Fall IX 1 noch nicht ganz vollständig gewesen, doch haben dieselben sich von der implantierten Lunge aus nicht weiter entwickelt, wohl aber Antikörper in großer Menge entwickelt. Normales Meerschweinschenserum gab nie die gleiche Reaktion. Wir hätten es also hier vielleicht mit einer Tatsache zu tun, welche nicht unwichtige Ausblicke für die Frage der Immunisation gegen Tuberkulose darbietet, daß es nämlich Entwicklungszustände der Tuberkelbazillen gibt, welche zwar Immunität verleihen nach ihrer Übertragung, aber nicht selbst sich weiter entwickeln. Es wäre diese Modifikation der Tuberkelbazillen entsprechend derjenigen, welche manche Beobachter den in Kaltblütern kultivierten Tuberkelbazillen zuschreiben (Möller, F. F. Friedmann). —

Das Tier Versuchsreihe IX Nr. 2 blieb in Beobachtung bis zu seinem am 94. Tage erfolgenden Tode. Es hat die doppelte Zahl von Inhalationen gehabt wie Nr. 1 und zeigt zwei lange Wachstumsstillstände von 28 und 26 Tagen. Dazwischen und am Schluß findet eine aufsteigende Bewegung des Körpergewichts statt. Die Verteilung der Inhalationen und der Tub. Sozinum crudum- und zuletzt Tuberkulozidininjektionen ist aus der Tafel zu ersehen. Der Tod erfolgte ziemlich unerwartet in der Nacht vom 26. zum 27. Juni, nachdem allerdings höhere Temperatur — über 38 °C. — eingetreten war. Es liefert also auch dieser Versuch den Beweis, daß mit der Immuns substanz allein dem tödlichen Ausgang nicht begegnet werden kann. Aus diesem Grunde wurden zum Schluß die Tuberkulozidininjektionen gegeben. In weiteren Versuchen wird dieses Ziel weiter verfolgt, wie es scheint, mit Erfolg.

Meerschweinchen IX 2, gestorben am 27. Juni (Tierbuch S. 42). Obdaktion: Viel Fett am Halse, nur die unteren Jugulardrüsen etwas vergrößert, grau. Große Thyreoidea weich, weißlich, die Drüsenzellen körnig. Submandibulardrüsen stark vergrößert, derb, weiß. In den Pleuren reichliche, etwas rötlich gefärbte Flüssigkeit. Die Lungen klein, enthalten ziemlich reichliche graue Herde. Leber sehr groß, enthält zahlreiche nekrotische graue Herde, meist gallig gefärbt. Milz groß, das obere Drittel in eine derbe fibröse Masse verwandelt, in der einzelne graue

Knoten wahrnehmbar sind. Im großen Netz zahlreiche, aber kleine graue Knoten. Lymphdrüse an der Wurzel des Mesenteriums stark vergrößert, über 1 cm breit und lang, mit glatter Oberfläche, grau, stellenweise weißlich.

Ich nahm zunächst an, daß hier der Infektionsvorgang sich von den Lungen auf die Unterleibsorgane fortgesetzt habe, also in umgekehrter Richtung wie bei den Injektionen von Tuberkelbazillen in die untere Körperhälfte. Flache Vertiefungen an der Leberoberfläche, die frei von Knoten und Narben waren, sprachen für das Auftreten von Rückbildungsvorgängen bei dieser absteigenden Tuberkulose. Im ganzen hatte ich keinen Zweifel an der tuberkulösen Natur dieser Bildungen, war indes um so mehr überrascht, daß in allen untersuchten Teilen, den Hals- und bronchialen Lymphdrüsen, der Lunge und Leber sowie des großen Knotens an der Mesenterialwurzel, in Tupfpräparaten kein Tuberkelbazillus sich färben ließ. Dabei enthielten die Lymphdrüsen gut gefärbte kleine und große Lymphocyten, ebenso die Milz. Nur die fixen Zellen beider Organe, namentlich der Milz, erschienen auffallend groß, ihr Protoplasma hell und behielt gern, bei nicht zu langer Einwirkung der Schwefelsäure, eine rötliche Färbung. Leider konnte ich keine Impfungen veranstalten. Doch war es klar, daß die Tuberkulose jedenfalls sich nicht in der gewöhnlichen Weise weiterentwickelt hatte, typische histologische Tuberkel eigentlich gänzlich fehlten. Für diese Anschauung sprach auch der Umstand, daß 2 cem klarer Flüssigkeit aus dem Peritoneum keinen Niederschlag mit Tuberkelbazillenkulturflüssigkeit ergab. Die Pleuraflüssigkeit war zu stark getrübt, um zu diesem Versuch verwendet zu werden. Sie wurde nach Zusatz von Tuberkelkulturflüssigkeit eher aufgehellt. Wir haben es daher mit einer Folgekrankheit nach tuberkulösen Inhalationen zu tun, die erst durch weitere Versuche aufgeklärt werden kann. Dagegen möchte ich vermutungsweise annehmen, daß es sich um eine Folge der enormen, durch das Tub. Sozinum crudum hervorgerufenen Leukocytenproduktion handelt, deren zum Teil zerfallende Elemente die grauen Schwellungen oder besser Infiltrationen mancher Lymphdrüsen, der Leber und Milz hervorriefen. Vielleicht hat dieser Zustand Analoga beim Menschen, indem bei heilender Tuberkulose gar nicht so selten Zustände von Milzschwellung mit oder ohne Leberzirrhose (Pseudo-

leukämie und Bantische Krankheit) vorkommen, die unter Tuberkulozidinbehandlung einen günstigen Verlauf nehmen, wie ich in einem sehr typischen Falle aus Hannover vor fünf Jahren festgestellt habe. Die weiteren Versuche sollen daher so geleitet werden, daß bei der Behandlung der durch Inhalation gewonnenen Tuberkulose zuerst Tub. Sozinum purum, dann Tuberkulozidin und Tub. Sozinum purum und zuletzt allein Tuberkulozidin gegeben wird. Zwei im Gang befindliche Versuchsreihen, welche in dieser Art angeordnet sind, sind bis zum 60. und 87. Tage vorgeschritten und in der Tat entfiebert worden, nachdem Injektionen aus Tuberkulozidin und Tub. Sozinum crudum kombiniert gegeben wurden.

Hieran schließe ich nun die Versuchsreihe XIV (Tafel IX) an, welche zwar einen ungünstigen Verlauf nimmt, aber eine neue Phase des Tuberkuloseverlaufs zeigt, Hyperleukocytose und leukämische Störungen neben Schwund der Tuberkelbazillen. Es wurden vom 22. Mai d. J. an zwei sehr ähnliche, wohl aus dem gleichen Wurf stammende Tiere der Beobachtung unterzogen, beide weiblichen Geschlechts, fast identischer Färbung, grau, gelb und weiß; bei XIV 1, dem stärkeren Tier von 380 g Anfangsgewicht, war das Grau etwas weniger vorherrschend als bei XIV 2, welches nur 340 g wog. Beide Tiere inhalierten am 2., 8. und 11. Beobachtungstage gleichzeitig die gleichen Mengen von Sputummischung. Bei der ersten Inhalation wurde eine Sputummischung des Patienten Tr. (Nr. 975) benutzt, die 280 000 Tuberkelbazillen im Kubikzentimeter enthielt und durch 5 Minuten inhaliert wurde, immer mit 50 bis 60 Stößen in der Minute. Die Menge der in den Atemapparat des Tieres hineingelangenden Flüssigkeit ist jedenfalls außerordentlich gering (es sollen darüber in dem Anhang einige Berechnungen und Versuche angeführt werden, welche vielleicht eine Grenzbestimmung gestatten). Die zweite Inhalation hatte nur 3 Minuten Dauer und wurde mit einer sehr schwachen Sputummischung ausgeführt, die nur 1650 Tuberkelbazillen im Kubikzentimeter enthielt und zudem von einem Patienten herstammte (Nr. 619), der als beinahe geheilt betrachtet werden konnte und nur ab und zu noch sehr geringe Tuberkelbazillennengen entleerte, derselbe, dessen Krankheitsgeschichte bei Gelegenheit meines Vortrages über die Bronchialdrüsendurch-

brüche erwähnt wurde. Die dritte Inhalation erfolgte wieder mit dem Auswurf von Nr. 975, dessen Mischung mit isotonischer Salzlösung (Klebs, siehe O.) diesmal 1000000 Tuberkelbazillen im Kubikzentimeter enthielt. Die Inhalation dauerte 10 Minuten.

Zunächst zeigt sich eine unbedeutende Verschiedenheit der beiden Tiere. Dieselben nehmen zu an Gewicht, Nr. 1 in den ersten 20 Tagen 40 g oder 2 g im Tage, Nr. 2 35 g in 20 Tagen oder 1,75 g im Tage. Das schwächere Tier Nr. 2 hat also etwas weniger zugenommen als das stärkere. Dagegen bemerkt man, daß die kürzeren Wellenberge bei Nr. 2 weit beträchtlicher sich erheben als bei Nr. 1. Es hat also seitens des Tieres Nr. 2 eine stärkere Nahrungsaufnahme stattgefunden. Dann aber folgt bei beiden ein 7 Tage dauernder starker Abfall, der bei Nr. 1 11,4 g, bei Nr. 2 8,6 g im Tage beträgt. Am 26. Tage hat das Tier Nr. 1 gegen das Anfangsgewicht 25 g, Nr. 2 dagegen nur 5 g verloren.

Ganz gleichzeitig beginnt sodann bei beiden Tieren eine Periode wieder ansteigenden Gewichtes, die fast 30 Tage anhält. Die ersten 18 Tage herrschen große Gewichtswellen, bei Nr. 1 von 2,6 g, bei Nr. 2 von 2,1 g im Tage. Dann plötzlich erfolgt bis zum Schluß dieser Periode ein stärkeres Ansteigen von 4,2 und 3 g im Tage. Der Gesamtgewinn ist 64 g bei Nr. 1 und 62 g bei Nr. 2. Doch ist bei dem letzteren ein ungewöhnlich großer Abfall von 30 g am ersten Tage mit eingerechnet.

Gegenüber den Tieren der Versuchsreihe IX tritt ein ganz entschiedenes Übergewicht im Krankheitsverlauf von Versuchsreihe XIV deutlich hervor, indem hier bei beiden Tieren nach dem ersten Anfall Steigen statt Stillstand bei jenen eintritt. Namentlich IX 2 ist sehr gut vergleichbar, da dasselbe ebenfalls am Anfang drei Inhalationen erhielt. Der Unterschied dürfte in der Behandlung seinen Grund finden. Bei IX gingen den Inhalationen je zwei Injektionen von Tub. Sozinum crudum voran, bei XIV folgten sie erst geraume Zeit (vom 19. Tage an) denselben. Sie trafen so bei den letzteren in eine Zeit, in welcher der tuberkulöse Prozeß sich schon erheblich weiterentwickelt hatte, während man bei IX annehmen kann, daß ihr präventives Einsetzen den Prozeß nur in geringem Grade abschwächte.

Dann folgten bei Versuchsreihe XIV in der zweiten aufsteigenden Periode und bewirkten Körpergewichtszunahme die regel-

mäßigen Injektionen von Tuberkulozidin, sechs Injektionen von 0,2 und 0,3 g, zusammen 1,4 cem Tuberkulozidin 1 %. Nach ihrem Aufhören trat die schon erwähnte stärkere Steigerung der Gewichtszunahme ein, so daß auch hier wohl eine direkte Wirkung des Mittels angenommen werden darf. Vielleicht hat hierbei auch mitgewirkt eine Injektion von Tub. Sozinum crudum am 42. Tage gerade auf der Grenze der beiden Abschnitte dieser Periode.

Nach meiner Theorie, welche durch diesen Verlauf nicht unwesentlich gestützt werden dürfte, findet die erste Periode des Ansteigens noch statt, bevor es zur Ansiedlung und Weiterentwicklung der Tuberkelbazillen an ihren Niststätten kommt. Ist diese vollzogen, wohl meistens in den Bronchialdrüsen, so beginnt die Vermehrung der Bazillen und damit ihre tiefere schädigende Einwirkung auf den Körper, das Gewicht fällt plötzlich und bedeutend unter Fiebererscheinungen. Temperaturmessungen haben sich als leicht durchführbar bei den bald zutraulich werdenden Tieren erwiesen, nachdem ich anfänglich glaubte, ohne dieselben auskommen zu können. Die rektale Temperatur der Meerschweinchen liegt etwas höher als diejenige des Menschen. In Versuchsreihe XVI² befindet sich ein noch lebendes Tier, Nr. 3 (Tafel X); bei diesem liegt die rektale Temperatur etwas über 37,5°, meist 37,8° C. Überschreitet sie 38°, so muß sie als febril angesehen werden.

Man sieht hier nun, daß bei dem ersten Körperabfall die morgens bestimmte Temperatur meist über 38° liegt, bisweilen 39° erreicht und bei Nr. 2 nicht selten übersteigt. Die Tub. Sozinum crudum-Injektionen geben jetzt mäßige Steigerungen, so bei der zweiten bei Tier Nr. 1 von 38° auf 38,8°. Die erste Injektion von 0,05 g ergibt gar nur eine Zunahme von 0,2° und bei Tier Nr. 2

1) Die menschliche Temperatur wird meist etwas zu hoch angegeben, indem als normales Maximum 37,0° C. bis 37,4° C. (Sahli) angenommen wird. Ich möchte jede Steigerung über 37,0° C. als febril bezeichnen, wenn in der Ruhe und bei nicht zu niedriger äußerer Temperatur gemessen wird. Das normale Temperaturmittel, aus vier Messungen in der Mundhöhle bestimmt, liegt etwa bei 36,5° C. Die Meerschweinchentemperatur liegt also, im Rectum bestimmt, einen ganzen Grad höher, als die menschliche, wenn wir beim Menschen dieselbe auf 37° C. schätzen. Natürlich ist die Beeinflussung durch die äußere Temperatur bei den kleinen Tieren bedeutender als beim Menschen.

eine Steigerung von $37,5^{\circ}$ auf $37,9^{\circ}$. Tuberkulozidin kann sogar die gesteigerte Temperatur heruntersetzen, so am 26. Tage von $38,4^{\circ}$ auf $37,8^{\circ}$ bei Tier Nr. 2, oder um wenige Zehntel steigern, von 38° auf $38,2^{\circ}$. Erst später nehmen diese Reaktionen zu, so am 40. Tage bei Tier Nr. 2 nach einer Tuberkulozidininjektion von $38,4^{\circ}$ auf $39,5^{\circ}$, also um $1,1^{\circ}$. Noch später können sie bis auf $1,55^{\circ}$ und $1,7^{\circ}$ steigen (76. Tag), allerdings nach Tub. Sozinum-crudum—Tuberkulozidininjektionen von zusammen 0,5 cem. Im ganzen ist aber aus diesen Messungen in der zweiten ansteigenden Periode eine deutliche Heruntersetzung der zuerst febril gesteigerten Temperatur vorhanden. Eine Unterbrechung der Messungen für einige Tage scheidet diese beiden Abschnitte. Niedere Temperatur fällt also mit stärkerem Ansteigen des Gewichtes zusammen.

Nun beginnt vom 54. Tage an die zweite, metastatische Periode, in der wir die Infektion der Organe, namentlich der Lungen, von den Drüsen aus annehmen dürfen. Die Tiere sitzen während dieser Zeit außerordentlich ruhig, fressen aber gut. Allmählich entwickelt sich eine Zunahme der Respirationsbewegungen, welche an der Flankenbewegung deutlich zu erkennen und leicht zahlenmäßig festzustellen sind. Das Tier Nr. 2 zeigt diese Erscheinung viel stärker als Nr. 1. Das erstere erreicht sogar eine Zahl von 129 in einer Minute, und gibt dieses sowie das Sinken seiner Temperatur auf 34° den Anlaß zu seiner Tötung, die am 92. Tage durch Chloroform bewirkt wird.

In dieser dritten Periode tritt ein ganz auffallender Gegensatz zwischen den beiden Versuchstieren hervor. Während XIV 1 zuerst stark an Gewicht zunimmt, in den ersten 21 Tagen um 40 g oder 1,9 g im Tagesdurchschnitt, erleidet Nr. 2 in derselben Zeit einen kleinen Gewichtsverlust von 0,5 g, was auf den Tag 0,024 g ausmachen würde. Dabei zeigt die Kurve von Tier Nr. 2 ganz dieselben kleineren Schwankungen wie Nr. 1, nur in geringerem Maße. Ja, es ist sogar bemerkenswert, wie weit der Gang der beiden Kurven bis auf den Tag übereinstimmt. Es geht daraus hervor, daß es sich um regelrechte, durch den Fortschritt des Krankheitsprozesses bestimmte Veränderungen handelt, in deren genauerer Erkenntnis wir uns indes zunächst bescheiden müssen. Nur sei hier wiederholt, daß in der Pflege und Fütterung der Tiere kein Grund für dieselben liegen kann, da alle Mitglieder meines Haushaltes an derselben

sich beteiligten. Auch fernerhin vom 77. bis 92. Tage ändert sich bei Tier Nr. 2 trotz energisch einsetzender Behandlung mit Injektionen von Tuberkulozidin und Tub. Sozinum purum, welche zusammen eingespritzt werden, kein besonderer Fortschritt, das Gewicht bleibt bis zu dem rapiden Abfall am 92. Tage stationär. Bei Tier XIV 1 dagegen findet ein Stillstand nur für die Dauer von 7 Tagen statt, dann tritt wieder eine aufsteigende Bewegung vom 82. bis 92. Tage ein, welche nicht unbedeutend ist, indem sie für 9 Tage 35 g beträgt, für den Tag also 3,9 g. Die gewichtsvermindernden Faktoren, welche einen Ansatz von Substanz hindern, haben also nachgelassen. Die Temperaturen sind in beiden Fällen normal, überschreiten nur selten die Linie von 38°. Bei Tier Nr. 1 liegt sie etwas höher, die über 38 hinausgehenden Zacken entsprechen zum Teil den Wellenbergen der Gewichtskurve. Außerdem treten aber einzelne reaktive Steigerungen ein entsprechend einzelnen Injektionen. Das Tuberkulozidin ist hierbei stärker beteiligt als das Tub. Sozinum purum, wie sich aus den beiden ersten Injektionen ergibt. Die erste gemischte ergibt bei Tier Nr. 1 ein Maximum von 38,5°, die zweite von Tub. Sozinum purum allein ein solches von 38,15°. Bei Tier Nr. 2 ist die Differenz noch größer, die erste ergibt 39,4°, die zweite nur 38°, es fehlt jede Steigerung gegenüber der Morgentemperatur. Gemessen wurde stets 3 bis 4 Stunden nach der Einspritzung. Endlich erfolgt bei Tier Nr. 2 am 92. Tage der jähe Absturz nach vorhergegangener, allmählich zunehmender Dyspnoe. Bei Tier Nr. 1 zur gleichen Zeit nur eine kurze Senkung, die dann wieder in Steigung übergeht, während Tier Nr. 2 unter starker Atembeschleunigung — (bis 129 in der Minute) — und enormer Senkung der Temperatur bis auf 34° und des Gewichtes um 48 g in 2 Tagen so offenbar dem Tode entgegengieht, daß es zweckdienlicher erschien, das Ende im gewollten Moment herbeizuführen.

Obduktion bei noch schlagendem Herzen, aber nach Erlöschen aller Reflexe am Morgen des 23. August ergibt folgendes (Tierbuch S. 50):

Gut genährtes Tier, Fettgewebe überall reichlich entwickelt. Am Halse submentale Lymphdrüsen stark vergrößert, derb, lichtgrau, saftreich. Ebenso juguläre Drüsen. Brusthöhle: Die substernalen Lymphdrüsen sind stark vergrößert, weißlich, mit den gleichfalls stark geschwellenen Bron-

chialdrüsen ist eine zusammenhängende Masse verschmolzen. Aus der selben entleert sich durch Anstich eine ziemlich dünne, trübe, eiterähnliche Flüssigkeit in reichlicher Menge, mindestens 1 ccm (Kultur auf Aszitesagar ergibt nur zufällige Beimischungen, *Baz. brevis*.) Lungen sind enorm vergrößert, durch den Drüsentumor nach abwärts gedrängt. Sie füllen der Pleuraraum gänzlich aus und drängen namentlich rechts das Zwerchfell nach abwärts. Ihre Substanz ist ganz gleichmäßig grau infiltriert, von derber Konsistenz. Nur an kleineren Partien ist lufthaltiges, ganz weißes emphysematöses Gewebe vorhanden, so daß man kaum begreift, wie Atmung möglich war. Nur in der linken, etwas kleineren Lunge sind einzelne spärliche weiße Knoten vorhanden, die etwas über die Oberfläche vorspringen. Zwerchfell frei von Knoten und Verdichtungen, zart. — Herz entleert aus Anschnitten beider Ventrikel reichliche Mengen dunkeln Blutes, das schnell gerinnt zu einem derben Kuchen, der klares Serum austreten läßt. Mit einer starken, d. h. mit reichlichen Tuberkelbazillen in Berührung stehenden, Tuberkelbazillenkulturf Flüssigkeit Trübungen, wenn man zu 1 ccm der letzteren 2 ccm des Serums setzt. Dieselben senken sich sehr langsam zu einer dünnen rötlichen Schicht. Dünnere Tuberkelbazillenkulturf Flüssigkeit gibt keinen Niederschlag mit dem Serum, dagegen ist dies der Fall mit einer reinen Lösung des *Tub. Sozinum crudum* in Salzwasser. Es dürfte sich also hier um eine Reaktion dieses letzteren Körpers handeln. Die letztere Reaktion gibt auch die, wie sich weiterhin herausstellte, zellfreie Flüssigkeit aus der substernalen Lymphdrüse. — Bauchhöhle Peritoneum in allen seinen Teilen frei von jeder Veränderung. Leber sehr bedeutend vergrößert, gleichmäßig höckrig an der Oberfläche, vorlichtgelber Farbe, nicht ikterisch. Ränder scharf, tiefere Narbenzüge sind nicht vorhanden. — Milz außerordentlich vergrößert, mißt 54 mm in der Länge und 23 mm in der Breite. Die Ränder sind abgerundet. Die Oberfläche ist vollkommen glatt, ohne Knoten, und zeigt eine tiefdunkle rotbläuliche Färbung. Die Pulpa ist schlaff, doch ziemlich konsistent, zeigt eine bläuliche Färbung nach Entfernung des Blutes. — Netz zart, fettreich, ganz ohne Knoten. Ileocoecaldrüse wenig vergrößert, lichtgrau durchscheinend, Lumbaldrüsen etwas stärker vergrößert, grau.

Das Blut wurde leider nicht vor der Gerinnung untersucht, es konnte also nicht die Menge der Leukocyten bestimmt werden. Im flüssigen Teil waren nur wenige vorhanden. Dieselben sind klein ($7\ \mu$), haben mehrfache große, sehr dunkle Kerne, das Protoplasma mit zahlreichen eosinophilen Körnern. Rote Blutkörperchen ohne Veränderung. Im Gerinnsel dagegen sehr reichliche Leukocyten, auch größere Formen von einkernigen Lymphocyten.

Besonderes Interesse beansprucht dann die eiterartige Flüssigkeit aus den substernalen Lymphdrüsen. Bei der ersten Färbung auf Tuberkelbazillen zeigte sich, daß solche in mäßiger Menge

vorhanden waren, nämlich 50 auf 1 qmm, wie es also einem tuberkelbazillenarmen Sputum entspricht. Ich bezeichne das als 5 Tuberkelbazillen (i. e. in $\frac{1}{100}$ mg). Ganz genau ist diese Bestimmung im vorliegenden Falle allerdings nicht, da dazu die Gewichtsbestimmung des Tropfens und seine Verteilung über eine gewisse Fläche, wie 1000 qmm, gehört hätte. Indes kann die Bestimmung als annähernd betrachtet werden.

In dem mit Methylenblau nachgefärbten Präparat fand sich nun auffallenderweise kein einziger Kern gefärbt, die ganze Masse schien aus einer glasigen, homogenen Substanz zu bestehen. Indes ein weiteres Präparat, welches nach May und Grünwald gefärbt wurde, zeigte, daß ganz blasse, schwachblau gefärbte Kerne mit vollkommen homogenem Inhalt dennoch vorhanden waren; denselben angelagert fanden sich ferner große Mengen feiner, in Eosin gefärbter Körner, ebenso auch zerstreut in der homogenen, ungefärbten Grundsubstanz. Es geht hieraus hervor, daß zerfallene Zellen mit eosinophilen Körnern sowie nukleinfreie Kerne vorhanden waren. Die Tuberkelbazillen waren äußerst dünn und schwach gefärbt, doch enthielten sie nicht selten Kerne, zum Beweise, daß ihre Entwicklungsfähigkeit nicht aufgehoben war.

Dies war nun der einzige Ort, an dem Tuberkelbazillen nachweisbar waren. Nur die spärlichen Knoten der linken Lunge bleiben noch in Schnittpräparaten zu untersuchen.

Man sieht also, daß die Tuberkulose dieses Tieres bis auf wenige Reste getilgt ist und namentlich keine Neigung zur Weiterverbreitung zeigt. Wodurch ist nun die jedenfalls in kurzem zum Tode führende Erkrankung der dritten Periode, die nach der Beseitigung der Tuberkulose eintrat, herbeigeführt worden? In erster Linie kommt hierfür die Lungenveränderung in Betracht. Wenn man dieselbe bezeichnen soll, so erhebt sich gegen die Bezeichnung als Pneumonie erhebliches Bedenken schon aus dem makroskopischen Bilde. Dagegen spricht die vollkommene Abwesenheit jeder entzündlichen Andeutung an den Organen. Auch das Fieber hat in der letzten Zeit nachgelassen. Das Aussehen der Lunge spricht für eine allmählich fortschreitende Infiltration, die von der sog. käsigen Pneumonie gänzlich verschieden ist. Die feste fleischige Infiltration, ohne jede Spur von Rückbildung oder Degeneration erinnert am meisten an Zustände, wie man sie bei der Leukämie

antrifft, und dafür spricht nicht allein der allerdings unvollständig erhobene Blutbefund, sondern auch die gleichzeitige graue Schwellung der Lymphdrüsen namentlich der oberen Körperhälfte und die Milzschwellung. Betrachten wir nun die mikroskopischen Befunde in diesen Organen, so erscheint allen gemeinsam neben dem Fehlen von Tuberkelbazillen und tuberkulösen Knoten die dichte und massenhafte Ablagerung von Leukocyten. In der Lunge finden sich neben außerordentlich vergrößerten Epithelzellen der Alveolen, die bis $28\ \mu$ im längsten Durchmesser erreichen können, und mit großen ovalen Kernen von $12,6\ \mu$ Länge und feinpunktiertem Inhalt, kleine und große Leukocyten, welche alle Hohlräume erfüllen, die kleinen mit schmalem Protoplasmahof und runden, dunkeln, nukleinreichen Kernen von 7 bis $12\ \mu$ Durchmesser, dann gruppenweise vielkernige Leukocyten mit hellem Protoplasma und sehr schmalen Kernen. Es fragt sich, ob Übergänge zwischen den beiden Formen nachzuweisen sind. Ich glaube, daß dieselben in der Tat bestehen und daß eine Umwandlung der kleinen in die multinukleären in der Lunge stattfindet. Man findet nämlich schon in den kleinsten Leukocyten von $7\ \mu$ bisweilen geteilte Kerne, welche aber noch dicht gedrängt den ganzen Zellraum erfüllen. Allmählich tritt eine Vermehrung des hellen Protoplasma ein, die Kerne treten auseinander und nehmen die schwächlichen Formen der großen multinukleären an, welche sicher nicht aus dem Blut stammen, da sie sich daselbst nicht vorfinden. Die kleinsten Formen dagegen stimmen in Größe und Gestalt mit denjenigen des Blutes überein. Auch enthalten dieselben nicht selten eosinophile Körner. Wir können also annehmen, daß sie aus der Blutbahn in die Lunge eingewandert sind und hier erst zu den großen multinukleären sich weiterentwickeln. Im Blute nehmen sie auch die eosinophile Substanz auf, wie man bei vielen Formen der Anämie direkt beobachten kann. Dieselben gehen aus zerstörten roten Blutkörperchen hervor. Daß die kleinen Lymphocyten des Blutes aus der Milz herkommen, darauf deutet ihr massenhaftes Vorkommen in diesem Organ hin. Die fixen Splenocyten dagegen zeigen keine Besonderheiten, nur sind die Kerne etwas blasser als gewöhnlich. Ob sie auch in den Lymphdrüsen entstehen und von hier aus in die Milz einwandern, will ich dahingestellt sein lassen. Wahrscheinlich findet der umgekehrte Weg

statt, wie wir dies auch bei der lienalen Leukämie sehen, bei welcher die Milzschwellung das erste ist, und die Drüsen erst in der Folge anschwellen. Die Schwellung der letzteren beginnt allerdings meist zuerst an einzelnen Stellen, ganz besonders häufig am Halse, wie ich in einem übrigens zur Heilung gelangten Falle bei heilender Tuberkulose beobachtet habe, in welchem die schließlich kolossale Milzschwellung durch Monate bestand, bevor eine Lymphdrüsen-schwellung eintrat, die sich bald zurückbildete.

Wir gelangen somit zu einer neuen Ätiologie dieser rätselhaften Krankheit, der Leukämie. Ich habe mich seit langen Jahren, aber ohne Erfolg bemüht, eine bakterielle Ursache derselben aufzufinden, indes nur in einem Falle (in Prag) reichliche Mengen kleiner Bazillen im Blute nachweisen können. Dieses ausnahmsweise Vorkommnis spricht eher für eine nichtbakterielle Entstehung, obwohl andererseits das gehäufte Auftreten von Leukämien an manchen Orten (Schwarzenberg bei Bern, Greifswald) für eine weiterverbreitete äußerliche Ursache angeführt werden könnte.

Bevor diese Frage erledigt, was nur durch sehr sorgfältige klinisch-bakterielle Untersuchungen geschehen kann, bleibt doch soviel gewiß, daß eine latente Tuberkulose zu diesem Zustande führen kann. Unter welchen Umständen dies geschieht, dafür liefern unsere Beobachtungen Anhaltspunkte. Wir haben gesehen, daß das Tub. Sozinum purum eine Leukocytose hervorruft, welche einen wesentlichen Faktor bei der Heilung dieser Krankheit darstellt. Daß die Anwendung dieser Substanz künstlich eine derartige Erkrankung herbeiführen kann, dafür spricht der vorliegende Fall, in welchem nach dem Schwund der meisten Tuberkelbazillen eine neue Krankheit, durch Stillstand des Wachstums und erneutes Fieber gekennzeichnet, sich in der dritten Periode einstellte, die wir freilich für eine Erneuerung der Tuberkulose hielten und durch große Dosen Tub. Sozinum crudum und Tuberkulozidin zu bekämpfen versuchten. Es ist kaum zu bezweifeln, daß gerade diese Medikation die Entwicklung der neuen Krankheit herbeiführte. Was hier künstlich bewirkt wurde, kann sehr wohl im Gefolge gewisser Entwicklungen der Tuberkelbazillen im Körper auf natürlichem Wege entstehen. Es wird Sache weiterer Versuche sein, dies durch besonderen Anordnung nachzuweisen.

Für die Geschichte der Tuberkulose hat diese Beobachtung nicht unwesentliche Bedeutung. Danach sind manche Phasen ihrer Entwicklung gerade an die Rückbildung der eigentlichen tuberkulösen Prozesse geknüpft. Wir haben früher bemerkt, daß die Lymphdrüsen in der Tuberkulose oftmals förmlich an Zellen verarmen, auch dieses würde für eine Wiederbevölkerung von seiten der Milz sprechen. Die so häufigen Leberzirrhosen, welche diesen Prozeß begleiten und bei der sog. Bantischen Krankheit eine wesentliche, aber sicherlich nicht primäre Bedeutung haben, werden in ihren Anfängen, wie ich an meinen Fällen mehrfach beobachten konnte, durch solche zuerst partielle Leukozytenablagerung bewirkt, die allmählich in Schrumpfung übergeht. Von den durch hämorrhagische Zustände erzeugten Leberzirrhosen unterscheiden sich diese durch das Fehlen tiefergreifender narbiger Prozesse.

Wenn auch keineswegs behauptet werden soll, daß alle Leukämien auf der Wirkung eines Tuberkulotoxins beruhen, so muß doch darauf aufmerksam gemacht werden, wie sehr zahlreiche Fälle latenter Tuberkulose bei scheinbar ganz gesunden, kräftigen Personen bestehen, und es muß daher gefordert werden, daß hier, ganz in dem Sinne von Naegeli (Zürich), eine sorgfältige Revision der Leukämiefälle stattzufinden hat auf die An- oder Abwesenheit alter, mehr oder weniger abgelaufener tuberkulöser Prozesse. Hier mag auch an einen meiner Fälle, einen Lehrer in Biebrich, erinnert werden, bei dem Weintraud (Wiesbaden) eine Lymphadenie der Bauchhöhle annahm, die unabhängig von Tuberkulose sein sollte. Es zeigte aber die Sektion, daß allerdings eine in Heilung begriffene Lungentuberkulose bestand. Es bestehen leider immer noch erhebliche Bedenken gegen Tuberkulose in solchen Fällen, welche nicht das Bild der Lungenschwindsucht darbieten. Zahlreiche Personen, welche mit Leichtigkeit geheilt werden könnten, erliegen diesem ganz ungesunden Skeptizismus.

Nach dem Befunde von Meerschweinchen XIV 1 hat die Blutzusammensetzung dieser Tiere eine hohe Bedeutung. Ich habe mich damit begnügt, kleine Tropfen, die aus einem Ohreinschnitt gewonnen werden konnten, der die großen Randgefäße nicht mehr trifft, mittels eines zweiten Objektträgers möglichst regelmäßig auf einem Objektträger zu verstreichen. Sorgt man für eine gleich-

mäßige Bewegung der Hand, so gelingt es nach dem ausgeübten Druck, Blutschichten zu erhalten, welche auf dem senkrechten Querschnitt des Präparates annähernd gleiche Dicke besitzen und gleiche Mengen von roten Blutkörperchen enthalten. Ich mache die Zählungen über einem Okularquadrat, jedesmal die weißen genau bestimmend, während die Zahl der roten schätzungsweise als gleich angenommen werden kann.

Bei Meerschweinchen XIV 2 zeigte sich nun eine sehr erhebliche Leukocytose, welche, auf 5 000 000 rote Blutkörperchen berechnet, welche bei Meerschweinchen meist vorkommt, 15 000 Leukozyten im Kubikmillimeter betragen würde. Auf 1944 rote Blutkörperchen kamen in 6 Quadraten 6 Leukocyten, von denen 3 den großen multinukleären Formen angehören und bald vollständig vollgepfropft sind mit eosinophiler Substanz, und deren Kerne schon die schmalen Formen zeigen wie in der Lunge von Meerschweinchen XIV 1, bald aber nur einzelne rote Körnchen enthalten, bald ganz davon frei sind. Doch ist dieses letztere die Ausnahme. Der Durchmesser dieser Multinukleären beträgt 15 bis 16 μ . Die kleinen Lymphozyten zeichnen sich auch hier, wie diejenigen der Milz, durch ihre geringe Größe aus, einzelne haben nur einen Durchmesser von 6,5 μ , werden also von manchem roten Blutkörperchen übertroffen. Die größten haben einen Durchmesser von 10,75 μ und sind dann auch oft eosinophil. Bei den kleineren wird durch den dunkeln Kern das Protoplasma verdeckt. Empfehlenswert sind ganz kurze Färbungen nach May-Grünwald. Die roten Blutkörperchen haben eine schwachrote Farbe angenommen, während die weißen sehr intensive Färbungen aufweisen.

Meerschweinchen XIV 1 starb unter zunehmender Dyspnoe am 4. September, 12 Tage nach Tier Nr. 2. Es zeigte genau dieselben Veränderungen, große Milzschwellung (52 auf 24 Mm.), Leberzirrhose, die Lungen ganz erfüllt von grauer, fester Infiltration, gar keine Tuberkel. Lymphdrüsen am Halse groß, fleischig, ohne erkennbare Tuberkel. Da das Tier tot aufgefunden wurde, konnte die Blutbestimmung nur relativ gemacht werden. Es wurden im Trockenpräparat nach Färbung mit May-Grünwald 8 bis 17 Leukocyten auf 1000 Erythrocyten gezählt (Norm 2:1000). Die Mehrzahl kleine Formen (Spenozyten), aber auch einzelne

multinukleäre wenig eosinophil, auch einige großkernige Splenozyten mit großem, hellem, ovalem Kern und basophiler Körpersubstanz von 17 μ Durchmesser, Kern 11,2 μ . Die übrige Untersuchung steht noch aus, außer der frischer Abstrichpräparate, welche keine Tuberkelbazillen ergaben.

Ich glaube nun keineswegs, daß alle Tuberkelbazillen geschwunden, wohl aber, daß die vorhandenen Veränderungen leukozytäre Infiltrationen darstellen, die geradezu als leukämische zu bezeichnen sind.

Von Tier XIV 1 war am Todestage des Tieres einem bis dahin freien Tier XVIII 2 ein erhebliches Lungenstück unter der Bauchhaut eingepflanzt worden. Von einem Anfangsgewicht von 187 g hatte das Gewicht in 38 Tagen auf 355 g zugenommen, um 168 g gleich 5,6 g im Tagesdurchschnitt. Nach der Implantation verringerte sich die Zunahme trotz Heilung der Wunde auf 35 g in 18 Tagen, gleich 1,94 g im Tage. Auch stellte sich etwas Eiterung ein. Die geringe Eitermasse enthielt am 9. September gut gefärbte und sich teilende, verdoppelte Tuberkelbazillen, die zu 6626 im Milligramm bestimmt wurden¹⁾. Es ist somit in Tier XIV 1 noch nicht völlige Heilung eingetreten, aber der Befund in der Lunge und den übrigen Organen (Milz, Leber) entspricht keineswegs dem gewohnten Bilde der Tuberkulose. Es geht dies schon, wie bemerkt, aus dem groben Befunde hervor. Noch mehr aber tritt die wichtige Tatsache, daß es sich hier um eine neue Erkrankung handelt, aus der feineren Analyse der Organe hervor, deren erste Ergebnisse schon hier mitgeteilt werden können. Manches dürfte erst später durch weitere Untersuchung dieser beiden Tiere sich ergeben.

Wie schon bemerkt, entspricht der Befund in Milz und Leber dem, was wir zu sehen gewohnt sind bei Leukämien. In der Tat möchte ich diese dritte Periode der Krankheit als diejenige der Leukaemia splenica bezeichnen, wie auf der Tafel IX angegeben. Den Blutbefund habe ich bereits angeführt, in dem besonders bezeichnend das Auftreten kleiner Leukocyten erscheint, welche

¹⁾ Das Tier lebt noch ohne Anzeichen von Erkrankung stetig zunehmend, bis auf 480 g am 160. Tage (10. Okt.) = 156 %/o. Von einem ganz normalen Vergleichstier nicht zu unterscheiden in der Gewichtskurve. (Anm. bei Korrektur.)

ich von der Milz ableiten möchte, außerdem die Eosinophilie der aus jenen hervorgegangenen großen multinukleären Zellen. An Schnitten aus der Milz tritt uns ein höchst überraschendes Bild entgegen. Alle Blutgefäße, namentlich diejenigen venöser Art, sind enorm erweitert, so daß das Parenchym auf schmale Straßen verdrängt wird, die im ganzen dem Bilde gleichen, welches wir von Abstrichpräparaten erhielten und bereits erwähnten. Man unterscheidet die großen, oft in den Kernen etwas blassen fixen Splenozyten und die ungeheure Zahl der sie umgebenden kleinen großkernigen Zellen, die man als Splenomikrozyten bezeichnen könnte. Die gleichen Elemente finden sich aber auch in den weiten Blutsinus in erstaunlicher Menge zwischen roten Blutkörperchen. Es wäre von Interesse, das Zahlenverhältnis zwischen diesen beiden Elementen in der Blutbahn und zu den Erythrocyten zu ermitteln. Augenblicklich möchte ich mich einer Angabe enthalten und meine Aussage auf ihre große Anzahl beschränken. Gewiß legt schon diese Tatsache den Gedanken nahe, daß es sich um eine Überschwemmung des Blutes von seiten der Milzzellen handelt, also um eine wirkliche Leukaemia splenica.

Von größtem Interesse sind dann die Lungen, deren Infiltration als ein nicht entzündlicher Vorgang aufgefaßt werden muß. An Schnitten derselben ist es mir nicht gelungen, Tuberkelbazillen nachzuweisen, obwohl die Substanz zu deren Entwicklung an der Impfstelle geführt hat. Überhaupt ist von tuberkulösem Gewebe nichts zu entdecken, als hier und da scheinbare Riesenzellen, deren Deutung als Bronchialquerschnitte (Taf. VI, 1, a) und Muskelbündel (1. c.) zweifellos erscheint. Alveolen und interstitielles Gewebe sind nur schwer zu unterscheiden. Wo dies gelingt, zeichnen sich die Epithelzellen der Alveolen durch ihre ungewöhnliche Größe aus (Taf. VI, 2, a). Daneben kommen Leukocyten von allen Arten vor, die sowohl das Grundgewebe wie die Alveolen dicht erfüllen. Die Arterien sind nur von sehr schmalen Streifen Bindegewebe, welches sich mit Säurefuchsin färbt, begleitet. Die Muskelschicht ist sehr dick, das Lumen eng, aber nicht ganz verschlossen. Wie bei den frischeren Formen der Lungentuberkulose enthält dasselbe oft einen schmalen aus Faserstoff bestehenden Thrombus, den ich als einen postmortalen ansehen möchte, da die Bildung jener hyalinen Substanzen fehlt, welche wir bei der frischen Gefäß-

obstruktion, die zur Hämorrhagie führt, geschildert haben. Ferner aber ist ganz besonders hervorzuheben, daß die Bronchen gänzlich ausgefüllt sind mit einer homogenen Masse, die sehr zahlreich dieselben Zellen enthält, welche sich im interstitiellen Gewebe und in den Blutgefäßen vorfinden. Es kann also angenommen werden, daß es sich um eine allmählich fortschreitende Erfüllung der Bronchen mit diesem Exsudat handelt. Einzelne Stellen der letzteren sind zu förmlichen Luftzysten aufgetrieben. Eine solche, welche im Schnitt gerade getroffen ist, besitzt einen Durchmesser von 0,44 und 0,6 mm in der Richtung auf den einmündenden Bronchus. Endlich sei bemerkt, daß das ganze infiltrierte Lungengewebe viel schwerer den Farbstoff annahm (B ö h m e r s Hämatoxylin) als z. B. die Pleura. Es befand sich dasselbe also im Zustande beginnender Nekrose.

Diese Luftblasen erinnern mich lebhaft an die Kavernen, welche Kollege Orth mir in seinen Präparaten zeigte¹⁾, mit Tuberkelbazillen als dichtem Wandbelag. Es könnte wohl sein, daß bei den sehr lange dauernden Versuchen Orths mit den von Friedmann immunisierten Tieren bei diesen ein weiteres Entwicklungsstadium unseres Befundes vorliegt, zumal ja auch wir an diesem Tiere durch den Impfversuch festgestellt haben, daß noch Keime, wenn auch sehr spärlich, vorhanden sind. Es wird hierdurch wohl verständlicher, weshalb ich in der Diskussion über Orths Vortrag die Notwendigkeit genauerer Beobachtung bei so lange dauernden Versuchen hervorhob, natürlich ohne deshalb die Bedeutung von Orths Versuchen auch nur im mindesten anzugreifen. Wir müssen eben die Methode entsprechend den Befunden jederzeit zu ändern bereit sein. Bei der Gelegenheit will ich auch Herrn Aronson, der meine Impfversuche mit 1 dg Tuberkelbazillen, die zur Heilung gelangten, anzuzweifeln sich nicht enthalten konnte, versichern, daß nur hochvirulente Tuberkelbazillen, die schon in Bruchteilen eines Milligramms den Tod von Meerschweinchen herbeiführen können, verwendet wurden. Im Gegenteil sah ich von Jahr zu Jahr die Virulenz meiner allerdings jahrelang gezüchteten

¹⁾ Man vergleiche hierzu meine Ausführungen auf S. 29 dieses Heftes. Orth.

Tuberkelbazillen mehr und mehr zunehmen, statt schwächer zu werden.

Somit dürfte es, so weit ich sehen kann, feststehen, daß in den beiden Fällen der Versuchsreihe XIV unter gewissen Bedingungen eine Hyperleukocytose ein Krankheitsbild hervorrufen kann, das nur mit der Leukämie der Menschen verglichen werden und Tiere töten kann, deren Tuberkulose sich in entschiedener Rückbildung befindet. Das gleiche kommt aber auch beim Menschen vor. Ob und welche von den Tuberkelbazillen gelieferten Substanzen diese neue Störung herbeiführen, mag ja diskutabel bleiben. Nach meiner Annahme handelt es sich um eine Überproduktion von Leukocyten, durch Tub. Sozinum crudum veranlaßt. Während die vorstehende Versuchsreihe XIV Beispiele liefert, in denen leukozytotische Prozesse im Anschluß an die Tuberkulose auftreten, ohne aber eigentlich tuberkulös zu sein, also Phthisis von Tuberkulose differenziert wird wie in der älteren Medizin, zeigt die folgende Versuchsreihe die Wirkung schwerer tuberkulöser Inhalationen, welche aber infolge viel geringerer Anwendung der von uns benutzten Tuberkelbazillenprodukte einen ganz überraschend günstigen Verlauf nehmen. Der Parallelismus zu Versuchsreihe XIV ist so auffällig, daß ich meine Leser bitte, die beiden Kurvenblätter (Tafel IX und X) nebeneinander zu betrachten.

Die Versuchsreihe XVI (Tafel X) umfaßte drei Meerschweinchen, von denen Nr. 1 zur Implantation von Lunge des Meerschweinchen XII diente, über das schon früher berichtet wurde. Meerschweinchen 2 und 3 dienten ursprünglich zur Lösung der Frage, ob präventive Injektionen von Tub. Sozinum crudum einen günstigeren Verlauf der Inhalationstuberkulose bewirkt, und sodann, wenn dies der Fall, wie lange dieser immunisierende Effekt wohl andauern würde. Meerschweinchen XVI 2 mit einem Anfangsgewicht von 185 g erhielt vom 1. bis 19. Juli sechs Injektionen von Tub. Sozinum purum, welche zusammen 1,4 Mg feste Substanz enthielten. Während dieser Zeit befanden sie sich im Pathologischen Institut und wurden schwächer gefüttert. Am letzten Tage nach meiner Wohnung gebracht und der ersten Inhalation unterzogen, begann, zum Teil wegen der stärkeren Fütterung, ein bedeutend stärkeres Ansteigen des Gewichts. Dasselbe zeigte das Vergleichstier XVI 3, welches keine Präventivinjektionen erhielt, dagegen

im übrigen ganz gleich wie Nr. 2 behandelt wurde. Übersehen wir zunächst das Gesamtresultat bis zum 26. August, dem 69. Tage nach der ersten Inhalation, so zeigt sich, daß das bedeutend schwächere weibliche Tier Nr. 2 bedeutend mehr an Körpergewicht zugenommen hat als das stärkere männliche Tier Nr. 3. Die Gewichte zur Zeit der ersten Inhalation betrugen bei Nr. 2 212 g, bei Nr. 3 330 g, am 26. August hatte Nr. 2 ein Gewicht von 450 g, Nr. 3 von 605 g, jenes hatte 112 %, dieses dagegen nur 89 % des Anfangsgewichtes zugenommen. Man muß dies wohl als eine günstige Wirkung der Präventivinjektionen bezeichnen. Noch deutlicher tritt dieses hervor, wenn man die Gewichtszunahme nach der ersten, bis zur zweiten Inhalation betrachtet: Tier Nr. 2, präventiv geimpft, nahm in 9 Tagen um 85 g oder 40 % zu, Nr. 3 dagegen 80 g, nur 24,2 %.

Die großen Wellen, welche die Gewichtskurven beider Tiere während dieser Zeit der Invasion zeigten, ließen keinen Zweifel übrig, daß eine infektiöse Wirkung vorlag und sich bei beiden Tieren, bei Nr. 2 in etwas geringerer Weise, kenntlich machte. Temperaturen wurden erst gegen das Ende der Periode genommen, und zwar zunächst bei Nr. 3 als Reaktionsprüfung nach Einspritzung von einem doppelt gereinigten Tub. Sozinum purum 1 % 0,4 ccm, also eine sehr hohe Dosis. Sie ergab eine Temperatursteigerung von 1,4 °, allerdings von einer Anfangstemperatur von nur 36,9 aus. Tier Nr. 2 erhielt das weit stärker auf die Temperatur wirkende Tub. Sozinum crudum in gleicher Dosis, 0,4 ccm der 1prozentigen Lösung. Das Resultat war gleich Null, indem die Morgentemperatur von 37,8 ° auch am Nachmittage gemessen wurde, während allerdings am Tage vorher die zu gleicher Zeit gemessene Temperatur tiefer lag als am Morgen. Die Reaktion von Nr. 2, dem Präventivtier, war also entschieden negativ, bei Nr. 3 dagegen positiv. Daß dies als eine recht wesentliche Differenz die Andauer der immunisierenden Wirkung der Vorimpfungen erhärtet, bedarf kaum weiterer Worte.

Um nun zu sehen, ob diese Gegenwirkung auch gegenüber stärkerer Infektion standhält, wurden beide Tiere am folgenden Tage mit der Sputummischung einer noch nicht behandelten Patientin inhaliert (Nr. 989), welche zwar nur 245 000 Tuberkelbazillen im Kubikzentimeter enthielt, während die erste mit einer

Sputummischung des schon mehrfach erwähnten Patienten Nr. 975, Herrn Tr., herrührte, der damals auf fortschreitender und bis jetzt anhaltender Besserung sich befand. Wie auf Tafel X zu sehen ist, hatte Tr. am 18. Tage nur 4,5 Tuberkelbazillen in $\frac{1}{100}$ mg, am 18. Juli. In dem Kubikzentimeter der Sputummischung dagegen befanden sich nicht weniger als 500 000 Tuberkelbazillen. In beiden Fällen dauerte die Inhalation 3 Minuten, während die erste Inhalation 5 Minuten dauerte.

Wie aus der Tafel X zu ersehen, war bei beiden Tieren eine starke Wirkung vorhanden, die sich in einem jähen Abfall des Körpergewichts für die Zeit vom 18. bis 22. Tage nach der ersten Inhalation erhielt, bei Nr. 2 in 5 Tagen 45 g betrug, also 9 g im Tage, bei Nr. 3 in denselben Tagen nur 40 g, gleich 8 g im Tagesdurchschnitt, betrug. Hier machte sich also die größere Widerstandsfähigkeit des stärkeren männlichen Tieres geltend. Auch die Temperatur von Nr. 2, die einmal $39,5^{\circ}$ erreichte, übertraf die ebenfalls gesteigerte Temperatur von Nr. 3, dessen Maximum bei $38,5$ lag.

Die ganze folgende Beobachtungszeit vom 22. bis zum 70. Tage, der Schlußprüfung mittels fiebererzeugender Injektion (Tub.-Sozinum purum—Tuberkulozidin $\alpha\alpha$ 0,25), sei hier im Texte nur kurz berührt, indem die Tafel den Gang deutlicher zeigt als es viele Worte tun könnten. Zunächst eine kleinere Gewichtszunahme, dann erneuerter Abfall kündigen die zweite Periode an, in der wohl eine Infektion der Organe von den Bronchialdrüsen angenommen werden kann, dann haben beide Kurven einen bogenförmigen Verlauf, der bei Nr. 2 insofern günstiger erscheint, als derselbe seine Konvexität nach oben besitzt, während bei Nr. 3 das Umgekehrte stattfindet. Ein geringer Gewichtsverlust von Nr. 2 von 0,8 g für einige Tage kündigt den Übergang zur dritten Periode an, in welcher die Krankheit stationär wird, sich zurückbildet oder auch durch Komplikationen wie bei Versuchsreihe XIV den Übergang zur Hyperleukozytose markiert. Bei Nr. 3 fehlt diese Absenkung, dagegen tritt schon einige Tage vorher mit einem plötzlichen Knick eine stärkere Aufwärtsbewegung ein, vom 52. Tage an. Während dieser Zeit wird die Temperatur normal, indem sie fast immer zwischen 37° und 38° liegt. Das Endresultat, die stärkere relative Gewichtszunahme des mit Präventivimpfungen behandelten Tieres, ist bereits erwähnt.

Zunächst konnte über die vorhandene Tuberkulose weiteres Licht verbreitet werden durch Einspritzung von fiebererregenden Substanzen. Es wurde am 27. August dieser Versuch gemacht, jedem Tiere 0,5 g einer Mischung aus Tub. Sozinum purum und Tuberkulozidin zu gleichen Teilen eingespritzt. Tier Nr. 2 reagierte stark, bis 38,7°, während Nr. 3 nur eine in der Breite des Normalen liegende Maximaltemperatur von 37,7° erreichte. Danach kann es keinem Zweifel unterliegen, daß trotz der stärkeren relativen Gewichtszunahme des ersten Tieres seine Tuberkulose noch nicht als erloschen betrachtet werden kann, während bei Nr. 3 dieses dahingestellt bleiben muß, bis weitere Erkrankung sich geltend macht oder die Obduktion die An- oder Abwesenheit von Tuberkelbazillen und Tuberkeln festzustellen gestattet.

Da diese beiden Fälle ein bedeutendes Interesse darboten wegen der stärkeren Konstitution des männlichen Tieres Nr. 3 im Gegensatz zu dem schwächeren, präventiv geimpften Nr. 2, wird die beabsichtigte Tötung aufgeschoben, und soll vielleicht in einem Anhang der weitere Verlauf mitgeteilt werden. Gegenwärtig erscheinen beide Tiere gleich munter (4. September).¹⁾

Ich lasse nun noch zwei Versuchsreihen folgen, welche die Tub. Sozinum crudum- bzw. Tub. Sozinum crudum—Tuberkulozidinwirkung gegenüber anderen spezifischen Behandlungsweisen erläutern, in der einen gegenüber einer Tuberkulin-, in der anderen gegenüber der Immunisierung mittels Schildkrötenbazillen (Friedmann).

In Versuchsreihe XII (Tafel XI) wurden zwei Tiere miteinander verglichen, welche die gleichen Mengen Tuberkelbazillen eingespritzt erhielten, am 5. Mai d. J. Beides sind starke Tiere, welche $\frac{1}{2}$ ccm einer starken Tuberkelbazillen-Emulsion erhielten. Tier Nr. 2 von 450 g Anfangsgewicht erhielt zweimal in der Woche

¹⁾ Bei Korrektur: Meerschweinchen XIV2 ist unter zunehmender Abkühlung (bis 35,5°) am 27. Sept. gestorben. Typische Leukaemia splenica. Nur in den Bronchialdrüsen vereinzelte Tuberkelbazillen, ebenso in der leukämisch infiltrierten Lunge. 11. Okt. 07. Tierbuch S. 56.

Meerschweinchen XVI3 ist kräftig, wurde am 8. Okt. von Dr. Friedmann mit seinen Schildkröten-Bazillen geimpft.

0,56 ccm von Clins Tuberkulin J. Nr. 2 eingespritzt. Es nahm während 18 Tagen zu um 60 g, so daß man Gutes erwarten konnte, besonders da Tier Nr. 1 stetig abnahm bei zweimal wöchentlichen Einspritzungen von Tub. Sozinum purum 1 % 0,28 ccm. Vom 19. Tage war der Abfall von Nr. 1 sogar sehr bedeutend, in 3 Tagen um 48 g, während Nr. 2 noch stieg. Dann aber trat auch bei letzterem ein Sinken des Gewichtes ein. Am 36. Tage wurde Tier Nr. 1 durch Chloroform getötet. Es hatte 17 % des Anfangsgewichtes eingebüßt, Nr. 2 am gleichen Tage 4,84 % zugenommen. Dieses Tier starb am 60. Tage mit einer Gesamteinbuße von 9,4 % des Anfangsgewichtes. Es hatte zuletzt die stärkere Dosis von Clins Tuberkulin J. erhalten, die mit Nr. 3 bezeichnet ist. Der vorübergehende Erfolg bei dem ersten Tier hängt vielleicht nur von seiner größeren Widerstandskraft ab, während für das weniger starke und resistente Tier Nr. 2 von vornherein die Dosis Tuberkelbazillen wohl als übermäßig zu bezeichnen ist. Wir können annehmen, daß sie mindestens 25 mg Tuberkelbazillen betrug, gleich einer Anzahl von 6 Milliarden Tuberkelbazillen.

Diese enorme Tuberkelbazillenmenge war nun bei Tier Nr. 2 bis auf ganz geringfügige Reste zerstört. Die Obduktion ergab folgendes:

Meerschweinchen XII 1: Gut genährtes Tier. Die Impfstelle ist nicht erkennbar. Am großen Netz nur wenige kleine Knötchen neben reichlichen Fettmassen. Am parietalen Peritoneum und der Unterfläche des Zwerchfells finden sich helle, wie Wassertropfen aussehende kleinste Knötchen in großer Menge. Sie sind vollkommen frei von Tuberkelbazillen, vielmehr enthält das Abgeschabte nur große Endothelzellen mit großen ovalen Kernen, deren Protoplasma rötliche Färbung zeigt nach der Behandlung mit Kresolfuchsin und starker Entfärbung in 10proz. Schwefelsäure. Außerdem nur kleine uninukleäre Leukocyten mit dunkeln, teilweise zerfallenen Kernen. Die Milz ist enorm vergrößert, 8 cm lang, 3 cm breit, blutreich, blau, ohne Knoten. Auf der mäßig großen, braunen Leber sieht man vereinzelte weißliche Knötchen. Die Lungen enthalten reichliche graue Knoten, nur einzelne mit weißem Zentrum, sonst sind sie stark durch Luft ausgedehnt. Sehr große weißliche Lymphdrüse unter dem Manubrium sterni. Die Lymphdrüsen am Halse sind geschwellt, grangelb, ohne Knoten.

Von der Lunge werden Tupfpräparate hergestellt; in denselben finden sich nur äußerst spärlich Tuberkelbazillen von hochgradig

atrophischer Beschaffenheit. Sie liegen ausnahmslos in großen Zellen von platter, etwas eckiger Form mit großem, ovalem Kern. Eine der größten ist auf Tafel XI (unten) abgebildet mit einem Hauptkern von $36,8 \mu$ Länge, dessen Nukleinsubstanz, zu einigen Haufen zusammengedrängt, der Kernmembran anliegt, während das ganze Innere von einem blassen Netzwerk durchzogen ist. Ein kleinerer Kern zeigt normale Verhältnisse, das Nuklein ist gleichmäßig punktförmig im Innern verteilt. Am oberen Pol der Zelle liegen zwei sehr blasse Tuberkelbazillen, von denen der längere (5μ) in der Mitte einen dunkel gefärbten Kern enthält. Unterhalb des kleineren Zellkerns zwei kürzere, etwas stärker gefärbte Tuberkelbazillen ($2,3 \mu$). Freie Tuberkelbazillen werden nicht gefunden.

Ganz auffallend ist nun der Gegensatz im Befunde, welchen Tier XII 1 zeigte, welches die gleiche Tuberkelbazillenmenge eingespritzt erhielt und trotz reichlicher Einspritzung eines Tuberkulins am 60. Tage einging. Der Befund ergab folgendes:

Kräftiges Tier. Am Halse die Lymphdrüsen mäßig vergrößert. Die substernalen Lymphdrüsen bilden einen erbsengroßen, derben Knoten, etwas kleiner sind die bronchialen. Beide Lungen sind von typischen grauen, im Zentrum weißen Knoten durchsetzt. Dieselben sind scharf begrenzt, von kugliger Form. Das Parenchym zwischen ihnen ist lufthaltig und stark gerötet. Herz blaß, trägt auf der vorderen Fläche, entsprechend der Grenze beider Ventrikel, zwei hirsekorngroße Knötchen, die zum Schneiden entfernt werden mit der unteren Hälfte des Herzens. Das Präparat wird in Dresden demonstriert.

Der Gegensatz dieser beiden Tiere ist ein so schlagender, daß es genügt, auf die Tafel zu verweisen. Das stärkere Tier ist der sehr mächtigen, sicher mehr als 6 Milliarden Tuberkelbazillen betragenden Infektion unter typischer Tuberkelbildung, sogar am Herz, erlegen, trotzdem es zunächst Widerstand zu leisten schien, sogar eine nicht unansehnliche Zunahme der Körpersubstanz erfuhr. Das schwächere dagegen, welches die gleiche Menge Tuberkelbazillen am gleichen Tage eingespritzt erhielt, hat zwar fortdauernd Körperversuche gehabt, aber es hat, wie die Obduktion zeigt, fast alle Tuberkelbazillen zerstört, was nur auf Rechnung der Injektionen von *Tub. Sozinum purum* zu setzen ist. Die Herdbildung ist dagegen nicht gänzlich ausgeblieben, ganz wie wir dies auch

in den von Tuberkelbazillen aus eigenen Kräften freiwerdenden tuberkulösen Lungenaffektionen sehen, wie namentlich bei Meer-schweinchen IX 3 (Tafel VIII).

Es geht aus diesem Versuche deutlich die Gefahr und Unzu-lässigkeit der Anwendung von Tuberkelbazillenprodukten hervor, welche die Toxine, namentlich das Angiotoxin, enthalten. Indem dieses Gefäßkontraktionen hervorruft, bereitet es den Tuberkel-bazillen eine geeignete Ansiedlungsstätte, und es ist eine durchaus trügerische Hoffnung, daß man hier durch Verringerung der Dosis zum Ziel gelangen kann. Scheinbar gute Resultate mögen sich unter Umständen damit erreichen lassen, doch dürften die erfolglosen oder geradezu schädigenden Versuche mit Tuberkulin diese einzelnen Erfolge aufwiegen. Ich habe wenigstens genügend verderbliche Folgen auch dieser Minimaldosen von Tuberkulin gesehen, wie Wiederauftreten der Blutungen und allgemeine Schwächung des Körpers, der dann oft nur mit großer Mühe ent-gegengewirkt werden kann, wie in dem Fall Tr. (Nr. 975), der auch in der Tafel XII vollständig dargestellt ist.

Der zweite nun folgende Versuch, welcher sich auf die An-wendung lebender Tuberkelbazillen zur Immunisierung bezieht, stellt nur einen vorläufigen, nicht abschließenden Beitrag dar zur Ergänzung dessen, was Kollege Orth in der Berliner Medizini-schen Gesellschaft vorgetragen hat. Gewiß wäre es sehr zu begrüßen, wenn wir einen abgeschwächten Tuberkelbazillus zur Immunisation verwenden könnten wie bei der Vakzination. Aber es scheint das noch nicht gelungen zu sein, wie die Versuche an der Dresdener Tierarzneischule für das Verfahren von v. Behring (Bovovaccin) gezeigt haben (Eder). Es blieb noch übrig, die Tuberkel-bazillen hierauf zu untersuchen, welche in Kaltblütern wachsen, bzw. auf Gramineen, deren Kenntnis wir der trefflichen Arbeit von Möller verdanken. Friedmann, welcher die Tuber-kulose der Schildkröte entdeckte, hegte diese Hoffnung gleichfalls, nachdem Möller selbst nicht weit gekommen zu sein scheint in seinen Immunisierungsversuchen mit Blindschleichtuberkulose. Ich habe diese Versuche, als sich Herr Friedmann auch an mich wandte, lebhaftest begrüßt und darin keine Beeinträchtigung meiner eigenen Versuche, immunisierende Substanzen aus den Leibern virulenter Tuberkelbazillen zu gewinnen, gesehen. Denn

es liegt auf der Hand, daß eine einmalige Immunisation, auch wenn sie die Stärke der Vakzination besäße, gegenüber der Heilung der Tuberkulose nur einen beschränkten Wert haben kann, da es gar nicht zu erwarten, daß Krankheitserreger von kräftiger, virulenter Beschaffenheit durch die schwächeren der Immunkörper überwunden werden können. Das ist ebenso widersinnig, wie die Anwendung der Vakzine bei schon ausgebrochener Pockenkrankheit. Dagegen wäre es wohl möglich, dem frischen Infektionsvorgange beim jungen Kinde Einhalt zu gebieten oder wenigstens neuer Infektion vorzubeugen. Orth hat in seinen Versuchen mit Injektion von 1 mg virulenter Tuberkelbazillen in Friedmanns Tieren nur eine Verzögerung der Impftuberkulose festgestellt. Es wäre das schon ein günstiges Resultat, und ich habe das auch gebührend hervorgehoben in der Diskussion zu seinem Vortrage. Wir dürfen überhaupt unsere Anforderungen an die Immunisation bei Tuberkulose nicht zu hoch spannen, da dieselbe sogar bei den Pocken versagen kann. Aus meinen oben angeführten Versuchen mit Immunsubstanzen der gewöhnlichen menschlichen Tuberkelbazillen scheint hervorzugehen, daß es sich bei der Immunisierung um rein zelluläre Vorgänge handelt, die Steigerung der Wanderzellenbildung und ihrer Fähigkeit, Tuberkelbazillen aufzunehmen, wie um die Steigerung der Tuberkulozidie in den Lymphdrüsen. Es würde sich daher empfehlen, der Immunisierung mit Schildkrötentuberkelbazillen Blutuntersuchungen folgen zu lassen, überhaupt diesen Vakzinationsprozeß genauer klinisch zu verfolgen. Mir stand bis jetzt nur ein Tier zur Verfügung, welches von Friedmann vakziniert war. Ich stellte dasselbe in Vergleich mit einem gleich gehaltenen normalen Meerschweinchen und einem solchen, welches die gleichen Inhalationen von Tuberkelbazillenmischung aus Sputum erhielt, wie das Friedmannsche Tier, das als FF 3 bezeichnet ist. Die Bezeichnungen meiner Tiere waren Versuchsreihe XVIII Nr. 1, braunweiß, welches die gleichen Inhalationen wie FF 3 erhielt, nur den Tagen nach etwas verschieden. FF 3 erhielt am 23. Juli eine 3 Minuten dauernde Inhalation einer sehr schwachen Sputummischung, welche nur 3600 Tuberkelbazillen im Kubikzentimeter enthielt, am 29. Juli, nachdem keine Veränderungen in dem Verhalten des Tieres eingetreten waren, dasselbe vielmehr regelmäßig um 9,75 g im Tage zunahm bei einem

Anfangsgewicht von 757 g, eine Inhalation von 3 Minuten Dauer einer Sputummischung von Pat. Nr. 619, welche 1 000 000 Tuberkelbazillen im Kubikzentimeter enthielt. Darauf Verlust von 5 g in 4 Tagen, im Tagesdurchschnitt von 1,25 g. Dann stieg das Gewicht durch 9 Tage um 70 g von 830 auf 900 g. Erst von diesem, dem 20. Tage, beginnt ein lange dauernder Gewichtsstillstand, zuerst 9 Tage absoluter Stillstand, gleich Null, dann 9 Tage tägliche Zunahme von 2,2 g, so daß vom 20. bis 38. Tage nur eine Zunahme von 20 g eintrat. Von hier aber, stets unter großen täglichen Gewichtsschwankungen des sehr kräftigen Tieres, das seinem durch die Krankheit gesteigerten Nahrungsbedürfnis vollauf genügen konnte, starker Gewichtsverlust, der vom 38. bis 49. Versuchstage unter Fiebertemperatur (über 38 °) nicht weniger als 118 g betrug, im Tagesmittel fast 9,9 g, vom 51. Tage dagegen Zunahme um 95 g (7,3 g im Tage). Das Vergleichstier zeigte nicht diesen Anfall. Später soll weiter berichtet werden.

Trotz anfänglich bedeutender Zunahme hatte das Tier FF 3 in 48 Tagen nur 52 g zugenommen, im Tagesmittel 1,04 g, wogegen das normale Vergleichstier in der gleichen Zeit 165 g, gleich 3,43 g im Tage, zunahm, das in gleicher Weise wie FF 3 mit Inhalationen behandelte Tier Nr. XVIII 1 gewann ohne jede Behandlung in derselben Zeit von einem Anfangsgewicht von 297 g 103 g Zuwachs, im Tage 2,15 g. Es steht also in der Mitte zwischen Nr. XVIII 2 und FF 3. Es mag wohl sein, daß auf den ungünstigeren Verlauf des mit Schildkrötenbazillen vorgeimpften Tieres die größere Lungenkapazität desselben von Einfluß gewesen ist, dasselbe in den 6 Minuten, die es Sputummischung eingeatmet hat, mehr Tuberkelbazillen aufgenommen hat als das kleinere Tier Nr. XVIII 2. Es läßt sich aber nicht leugnen, daß dieser Versuch mit einer leicht zu überwindenden Infektion nicht für eine irgend erhebliche Immunisierung des Tieres spricht, was freilich nur für das Tier gilt, das vielleicht zu schwach vorgeimpft ist. Ich würde also trotzdem empfehlen, die Versuche mit den Schildkrötentuberkelbazillen fortzusetzen. Aber, um dieselben fruchtbar zu gestalten, wird es nötig sein, alle diese Versuche, systematisch angeordnet nach Zeit und Intensität der Vorimpfung, mittels täglicher Gewichts- und Temperaturbestimmungen zu untersuchen. Ich werde gern bereit sein, dabei mitzuwirken, denn ich halte die wenn auch

schwache Hoffnung, welche einige Versuche, wie namentlich die von Orth, ergeben (auch Flügge soll sich günstig geäußert haben), für bedeutsam genug, um der weiteren Prüfung Raum zu geben.

Nachdem so die Hoffnung, eine lebendige Schutzimpfung gegen Tuberkulose zu erlangen, fürs erste vertagt werden muß, kehre ich zu meinen Immunisationsversuchen mit Tuberkelbazillen-Produkten zurück. Meine Tierversuche scheinen mir, obwohl sie noch mancher Ergänzung bedürfen, doch schon das Resultat zu ergeben, daß wir im Tub. Sozinum purum einen Körper besitzen, der durch Steigerung gewisser Lebensprozesse in durchaus spezifischer Weise der Weiterentwicklung der Tuberkulose entgegenzuwirken uns in den Stand setzt.

Die vorstehenden Untersuchungen an Tieren sollen nur den Anfang einer größeren und länger dauernden Versuchsreihe darstellen, bei der es mir vorzugsweise auf die Ausbildung der Methode ankommt. So viel über den Tuberkuloseverlauf gearbeitet ist, sind meines Erachtens doch noch nicht genügend die Prinzipien befolgt, welche bei einer klinischen Beobachtung erforderlich sind. Das Endresultat kann trügerisch sein, wenn der Versuch sehr lange dauert, indem man nicht unterscheiden kann, was etwa in der Zwischenzeit Unerwünschtes stattfand. Aber auch abgesehen von störenden Zwischenfällen kommt bei den Versuchen über Immunisierung in Betracht, daß es vielleicht gar keine absolute Immunität gibt, sondern daß aus den kleinsten Resten von Tuberkelbazillen sich in längerer Versuchsdauer wieder eine neue allgemeine Infektion ausbilden kann. Ich habe, um diese Möglichkeit zu vermeiden, mich der täglichen Beobachtung meiner Tiere unterzogen und jeden Tag Gewicht und Rektaltemperatur bestimmt. Das letztere gelingt leicht, wenn die Tiere sich an ihre Pfleger gewöhnt haben. Natürlich ist die höchste Sauberkeit erforderlich, was bei mir erreicht wird durch Unterlegen von Zeitungspapier, das zwei-, auch dreimal im Tage gewechselt werden muß. Ich benutze einen geräumigen, offenen Blechkasten, der ursprünglich für Spülungen von Geräten bestimmt war. Sollen einzelne Tiere isoliert werden, was notwendig ist, wenn Ulzerationen vorhanden, so bediene ich mich der Drahtkörbe aus dem Dampfsterilisator, daneben auch einige Drahtkäfige. Wenn wir nun meine bisherigen Beobachtungen überblicken, soweit sie in Tafeln vorliegen, so sehen wir zunächst, daß auch die

geringsten Inhalationen Spuren zurücklassen, wenigstens zunächst eine Zunahme der Nahrungsaufnahme bedingen, große Schwankungen des Gewichtes, dem erst später entweder der typische Gewichtsabfall folgt oder auch nur ein Gewichtsstillstand wie bei den Tieren IX 1 und 2. Die Erfolge sind natürlich sehr verschieden, je nach der Intensität der Inhalation und der Behandlung. Wenn nur präventive Injektionen von Tub.-Sozin gemacht sind, reicht ihre Einwirkung auch nur für einige Zeit. So sehen wir bei Meer-schweinchen IX 2 einen bedeutenden Erfolg nach nur zwei Präventivinjektionen, von denen eine mit Tuberkulozidin 0,1 g gemacht wurde, während die zweite mit dem damals als TS nbj bezeichneten Körper, dem Tub.-Sozinum purum entspricht¹⁾. Trotz einer zweiten Inhalation mit 4 000 000 Tuberkelbazillen im Kubikzentimeter steigt die Kurve wieder kontinuierlich bis zum 55. Tage, an dem der Tod herbeigeführt wird, mit sehr geringen Veränderungen. Hier hat also die Immunisation über 50 Tage gewirkt und recht schwere Inhalationstuberkulose überwunden.

In der Versuchsreihe XVI (Tafel X) macht sich sogar eine noch länger anhaltende Schutzwirkung geltend: in den ersten 17 Tagen nimmt das mit präventiven Injektionen behandelte Tier um 40 % des Anfangsgewichts zu, während das weit stärkere Tier Nr. 3, welches keine Präventivinjektionen erhalten hatte, nur um 24 % zunimmt. Aber auch viel später ist dieser Unterschied bemerkbar, indem Tier Nr. 2 mit Präventivinjektion am 68. Tage 110 %, Nr. 3 dagegen nur 53 % des Anfangsgewichtes zugenommen hat. Solche Tatsachen lassen sich nicht übersehen. Wir dürfen also mit Fug und Recht behaupten, daß, trotzdem hier noch beide Tiere krank, doch die Präventivinjektionen von Tuberkel-Sozin das schwächere Tier befähigt haben zu einer weit höheren Produktionsfähigkeit von Körpersubstanz. Ganz das Gegenteil zeigt die Versuchsreihe XIV (Tafel IX), in welcher die Tiere am 68. Tage nur bzw. 15 und 23,7 % zugenommen haben. Dieselben hatten nach den Inhalationen nur wenige Injektionen von Tub.-Sozin, dagegen ziemlich zahlreiche von Tuberkulozidin erhalten und lieferten in der dritten Periode jene bemerkenswerten Befunde von lienaler Leukämie.

¹⁾ Auf dieser Tafel NIII ist irrtümlich geschrieben T7 statt TS.

Wir können also sagen, daß 7 mg Tub.-Sozin auf das Kilo genügt, um mindestens für 68 Tage eine erhebliche Schutzwirkung auszuüben. Es dürfte wohl angebracht sein, bei latenten oder stationären Prozessen, die im Anfange stehen und leider oft genug verkannt werden, zuerst Präventivinjektionen zu geben in der Stärke von 5 bis 7 mg festes Tub.-Sozin crudum auf das Kilo Körpersubstanz. Bei 50 Kilo würde dies einer Flüssigkeitsmenge von 25 ccm der 1 prozentigen Lösung entsprechen, indes kommt man vielleicht mit geringeren Mengen aus. Ich habe mir vorgenommen, den Versuch beim Menschen mit 10 ccm Tub. Sozinum purum 1 % zu beginnen, welcher dann nach Umständen wiederholt werden kann.

Eine weitere, in praktischer Beziehung vielleicht bedeutendere Beachtung verdient die Wirkung des Tub.-Sozin auf die Temperatur. Die Versuchsreihen XIV und XVI geben auch hierfür reichliche Anhaltspunkte. Vor dem Ausbruche des der Infektion folgenden Fiebers sind die Temperaturen, welche der Injektion folgen, nur mäßig, betragen, wie bei XIV am 19. und 20. Tage, nur $0,1^{\circ}$ bis $0,5^{\circ}$ bei Tub.-Sozin, im späteren Verlauf aber können sie bedeutender werden, wie am 76. Tage, wo, allerdings kombiniert mit Tuberkulozidin, die Temperaturen von $39,2^{\circ}$ und $39,3^{\circ}$ erreicht werden. Ebenso werden bei derselben Kombination im Falle XVI Nr. 1 und 2 Temperaturen von $39,2^{\circ}$ und $39,4^{\circ}$ erreicht. Hier handelt es sich um eine Zeit, in welcher der tiefe, durch Fortschreiten der Tuberkulose herbeigeführte Gewichtsverlust sein Maximum erreicht hat. Allein darauf sehen wir einen Abfall der Temperatur eintreten und ein Steigen des Gewichtes folgen. In dem Fall XVI 1 auf Tafel X (Implantation von Lunge) ergibt sich am 26. Tage eine Steigerung von $37,6^{\circ}$ auf $39,0^{\circ}$, also um $1,4^{\circ}$. Dieselbe geht aber schnell vorüber. Die am gleichen und dem folgenden Tage bei Tier XVI 2 und 3 mit gereinigtem Tub.-Sozin ausgeführten Injektionen ergeben nur Maxima von $38,3^{\circ}$ bei Nr. 3 und gar keine Steigerung bei Nr. 2. So erscheint die pyrogene Wirkung des reinen Tuberkel-Sozins im ganzen gering, wenn keine akute Verbreitung des Prozesses vorliegt. Die Versuche beim Menschen ergeben sogar als wertvollste Beigabe eine auffallend starke und lange dauernde Herabsetzung febriler Temperatur,

worauf weiter unten zurückzukommen ist. Jedenfalls fällt hier die Sorge um die febrile Reaktion, die bei der Tuberkulinbehandlung eine so bedenkliche Rolle spielt, gänzlich fort. Nehmen wir dann noch dazu die enorme bakterizide Wirkung, wie sie namentlich aus Versuchsreihe VI auf Tafel VII hervorgeht und die Grundlage der Immunisation darstellt, indem hier 1—2 Milliarden Tuberkelbazillen in 44 Tagen vernichtet wurden, so muß man die Wirkungsfähigkeit und zugleich Unschädlichkeit der Immuns substanz, des Tub.-Sozinum purum, zugeben. Das Tub.-Sozinum crudum allerdings hat seine besonderen Gefahren. Für das Tub. Sozinum purum käme nur in Betracht, daß es unter Umständen zu sehr die Leukocytose fördert. Doch kann dem durch Blutuntersuchungen vorgebeugt werden, und es ist doch wohl eine allgemeine Erscheinung stark wirkender Substanzen, daß sie, im Übermaß gegeben, auch Schaden anrichten können.

Versuche mit Tub. - Sozinum purum am Menschen.

Ich lasse nun einige Versuche am Menschen folgen, welche auch bei diesem die günstigen Wirkungen erkennen lassen, wie wir sie beim Meerschweinchen zuerst kennen gelernt haben. Die Hauptindikation für seine Anwendung besteht im Auftreten febriler Prozesse, welche durch dasselbe ermäßigt werden. Es kann geradezu als das Spezifikum gegen tuberkulöses Fieber bezeichnet werden. Da dieses wohl meist mit einer Dissemination von Tuberkelbazillen zusammenhängt und von derselben, wenigstens bei den schwereren Formen, bedingt wird und wir die Unwirksamkeit anderer Arzneimittel gegen dasselbe zur Genüge kennen, dürfte ein Versuch mit Tub. Sozinum purum in Einspritzungen von 0,2 bis 1,0 g der 1 prozentigen Lösung geboten sein. Aber auch, wo ohne Fieber beginnende Dissemination stattfindet, die durch andere Erscheinungen kenntlich wird, führte es in Kürze zum Ziele. So sah ich bei einer Lehrerin, welche aus den Ferien mit eben beginnender Pleuritis sicca zwischen den beiden Lungenlappen (trockenes Knarren daselbst bis zur Axilla) zurückkam, diese Erscheinung auf eine einzige Tub. Sozinum purum-Injektion in 3 Tagen verschwinden.

Von erheblicherer Bedeutung aber ist die Anwendung des Tub. Sozinum purum in solchen Fällen, in denen bei längerer sub-

kutaner oder interner Anwendung des Tuberkel-Sozins das Fieber dauernd schwindet. Ich gebe dafür zwei Beispiele auf den Tafeln XII und XIII, welche die Temperaturen zweier meiner Patienten zeigen. Zur Erläuterung sei bemerkt, daß ich die mittleren Tagestemperaturen aus drei- bis viermaligen Messungen unter der Zunge berechne. Dieselben sind schon als gesteigert anzusehen, wenn die so gewonnenen Mitteltemperaturen über 37° liegen. Man erkennt diese Perioden sofort, indem die schraffierte Partie über der 37-Linie liegt statt unter derselben. Die Maximaltemperaturen werden durch kleine Kreuze bezeichnet. Wir sehen, daß auch sie noch bisweilen über der 37-Linie liegen, während die Mitteltemperatur unter derselben liegt. Unter den Temperaturangaben befinden sich dann die gegebenen Dosen von Tuberkulozidin und Tub.-Sozinum purum oder Tub.-Sozinum crudum nebst den im Sputum bestimmten Tuberkelbazillen, deren Anzahl stets für den hundertsten Teil eines Milligramms bestimmt ist. Ich bemerke, daß ich ein gewichtsmäßig bestimmtes Sputumquantum, z. B. 10 mg auf eine bestimmte Fläche, z. B. 1000 qmm, verteile, trockne, färbe und dann in einer bestimmten Fläche, meist 1 qmm, die Anzahl der vorhandenen Tuberkelbazillen bestimme. Bei einiger Übung ist es nicht schwer, die Tuberkelbazillen ganz gleichmäßig zu verteilen, wovon man sich durch Zählungen an verschiedenen Stellen überzeugen kann. Da die Sputummasse stets etwas streifig bleibt, zähle ich die Hälfte horizontal, die andere senkrecht, das Präparat auf dem beweglichen Objektische verschiebend.

Der erste Fall, Herr H. Tr. (Nr. 975), betrifft einen jungen Schutztruppler, der, vorher ganz gesund, auch nicht familiär belastet, sich die Krankheit in China oder Südwestafrika holte. Erste Blutung im Juni 1906. Im November des gleichen Jahres kam er zu mir mit recht ausgedehnter Infiltration der linken Lunge, wenig (3 bis 4) Tuberkelbazillen im Auswurf. Die Mitteltemperatur lag zwischen $36,5^{\circ}$ und $36,8^{\circ}$, die Maxima überschritten nur wenig die 37-Linie. Bevor er meine Behandlung begann, wurde er von seiner Militärbehörde nach Hohenstein geschickt und dort einer Tuberkulinbehandlung unterzogen. Dabei traten zweimal Blutungen auf und soll nach seinen Angaben die Temperatur $37,8^{\circ}$ erreicht haben. Als er nach 3 Monaten wieder zu mir kam (am 15. März 1907), befand er sich seiner Angabe nach nicht besser als vorher. Ich

ließ ihn nun in rasch steigenden Dosen Tuberkulozidin-Selenin innerlich gebrauchen. Wie man sieht, lag die Temperatur jetzt tiefer als vorher, bis $36,2^{\circ}$ im Mittel, Maximum bis $36,8^{\circ}$. Schon am 4. Tage wurde die Volldosis von zweimal 60 Tropfen = 6 ccm Tuberkulozidin-Seleninmischung (1:2), 1prozentig, erreicht und von da ab während der ganzen hier verzeichneten Behandlungsdauer, bis zum 20. August d. J., beibehalten. Daneben aber erhielt er verschiedene Sorten Tub.-Sozinum teils subkutan, teils aber auch intern, da sein ländlicher Aufenthalt ihn nötigte, mehrere Stunden zu fahren, um zum Arzt zu gelangen. Die ersten drei Injektionen wurden mit Tub. sozinum erudum gemacht, die folgenden fünf mit Tub. Sozinum purum in steigender Gabe. Jene bewirkten noch etwas Temperatursteigerung, wobei indes nur einmal die mittlere Temperatur die 37-Linie überschritt. Bei den sehr viel höheren Gaben von Tub. Sozinum purum wurde die 37-Linie nur selten und wenig überschritten, bis $37,1^{\circ}$ und $37,2^{\circ}$. Die nach der siebenten Injektion eintretende höhere Maximaltemperatur von $37,6^{\circ}$ leitete einen febrilen Anfall ein, der mit Zunahme der Tuberkelbazillen im Auswurf auftrat. Während dieselben vorher nur einmal 136 in $\frac{1}{100}$ mg erreichten, sonst 0, 2 und 19 betrugen, trat jetzt eine Tuberkelbazillenzahl von 610 ein, die erst bestimmt wurde, nachdem der erste febrile Anfall vorübergegangen war. Eine Tub. Sozinum purum-Injektion in dieser Zeit (am 1. Mai) brachte gar keine Steigerung der Temperatur hervor, obwohl diesmal 0,4 g eingespritzt wurde. Mittel $36,3^{\circ}$, aber Maximum $37,5^{\circ}$ ¹⁾. Ein neuer Fieberanfall trat erst 4 Tage später ein, nachdem die Mitteltemperatur vorher stets niedrig geblieben war. In diesem Anfall konnte die Tuberkelbazillenzahl wieder auf 614 bestimmt werden. Der Anfall dauerte 9 Tage, und stiegen die Maxima bis auf $38,5^{\circ}$, die Minima auf $36,8^{\circ}$. Diese Beobachtung veranlaßte mich, die interne Anwendung von Tub. Sozinum purum zu versuchen, von welchem am 14. Mai 4 Tropfen, dann steigend bis 20 Tr. (1 cc) im Tage neben Tuberkulozidin-Selenin 6 ccm gegeben wurde bis zum 25. Mai. In dieser Zeit war die Tuberkelbazillenzahl einmal zu 85 bestimmt, also auf den achten Teil zurückgegangen. Nach einer Pause von 6 Tagen, die durch Klage über reichlichen

1) Es fehlt hier das Kreuz in der Tafel bei $37,5$.

Auswurf veranlaßt war, wurde Tub. Sozinum crudum gegeben, zuerst 20, dann 10 Tropfen bis zum 2. Juli, dabei Tuberkelbazillen 4—5 am 18. Juni und 0 am 1. Juli. Eine Reise in dienstlicher Angelegenheit am 14. Juli brachte am folgenden Tage wieder 280 Tuberkelbazillen in $\frac{1}{100}$ mg zur Erscheinung. Dabei eintägiges Fieber, Mittel 37° , Maximum $37,9^{\circ}$. Abgesehen von dieser einzigen Steigerung lag die mittlere Temperatur stets unter 37° seit 28. Mai, nachdem unmittelbar vorher ein Schüttelfrost mit $38,6^{\circ}$, aber kurz vorübergehend, beobachtet wurde. Seit 5. Juni überschritten auch die Maxima nicht mehr die 37 -Linie, und das gleiche Verhalten ist geblieben bis heute (12. September). Weiterhin wurden vom 16. Juli ab abwechselnd Tub.-Protein 2 % und Tub. Sozinum purum gegeben, ohne daß ein merkbarer Unterschied hervortrat. Das Gewicht erhob sich dabei von Anfang Juli von 56 auf 60,5 kg im August (+4,5 kg). Tuberkelbazillen wurden noch zweimal in geringen Mengen, 54 und 25, festgestellt. Allerdings waren dieselben äußerst dünn und nahmen nur wenig Fuchsinfärbung an, so daß es sehr intensiver Färbung bedurfte, um sie überhaupt zur Anschauung zu bringen. Auch erwiesen sich dieselben in Inhalationen von Meerschweinchen sehr viel weniger infektiös als vorher. Nichtsdestoweniger halte ich einen Fortgebrauch von Tuberkulozidin-Selenin für geboten, während mit dem Tub. Sozinum crudum und Tub.-Protein aufgehört werden konnte. Eine versuchte Verminderung des Tuberkulozidin-Selenin in den letzten Tagen von 6 auf 4 ccm im Tage ließ die sehr tiefe mittlere Temperatur, die bis 36° an einzelnen Tagen Ende August herunterging, wieder auf $36,2^{\circ}$ bis $36,3^{\circ}$ und das Maximum einmal bis auf $36,7^{\circ}$ im September ansteigen.

Der zweite Fall, dessen Temperaturen ich in Tafel XIII mitteile, betrifft einen jungen Mann aus gesunder Familie, der seit 3 Jahren erkrankt, zuerst in Schömberg behandelt wurde, dann in Hannover und Arco unter meiner Behandlung stand. Seine sehr wechselnde Tuberkelbazillenzahl diente mir zum Nachweis der Bronchialdrüsentuberkulose und ihrer Erscheinungen. Die zuerst beträchtliche Infiltration der linken Lunge nahm unter der Behandlung zwar ab, blieb dann aber stationär, Dämpfung gering 1. und 2. Interkostalraum, hinten geringer Herd. Die Tafel zeigt den Verlauf von diesem Jahre. Es wurde neben der

fortdauernden Behandlung mit Tuberkulozidin-Selenin 6 ccm im Tage die verschiedenen Produkte der Glycerinextraktion von Tuberkelbazillen vorzugsweise subkutan gegeben, zuletzt auch in Wyk auf Föhr Tub.-Protein innerlich. Die mittleren Temperaturen stehen im ganzen höher als im vorigen Fall, durchschnittlich bei $36,7^{\circ}$, gehen aber auch bis $36,9^{\circ}$ herauf oder $36,6^{\circ}$ herunter. Die Maxima liegen meist höher als 37° . Am niedrigsten sind sie im Mai gegen das Ende der Injektionsperiode. Anfang Juni wurde seinem Verlangen stattgegeben, Atoxyl zu injizieren, da von einem früheren Arzt Syphilis angenommen wurde, wofür ich kein Zeichen finden konnte. Die Injektionen im Juni werden gut vertragen, brachten aber eher eine kleine Steigerung der Temperatur hervor, und verminderte sich gleichzeitig das Körpergewicht um 2 kg. Eine große Dosis AP. intern (1 ccm 10 %) brachte im Juli eine bedeutende Temperatursteigerung auf $39,3^{\circ}$ hervor. Die Tuberkelbazillen treten entschieden seltener und in geringeren Mengen im Auswurf auf als in den Vorjahren, am meisten noch im Anfang des Jahres: Januar 231, Februar 617, rasch zurückgehend nach 3 Tagen auf 400, dann nach 3 weiteren Tagen auf 59 im Hundertstel Milligramm. Im März sind nur einmal keine Tuberkelbazillen verzeichnet, im April 0,06, Anfang Mai kommt dann wieder eine stärkere Eruption mit 617 Tuberkelbazillen, eine Zeit, die für alle Tuberkulose bekanntlich verhängnisvoll ist und wohl mit einer gesteigerten Vegetation der Tuberkelbazillen zusammenhängt. Doch schon 4 Tage darauf werden keine Tuberkelbazillen festgestellt, am 27. Mai 18 und 13. Juni 13 Tuberkelbazillen. Endlich, am 29. Juli, nochmals eine höhere Zahl von 232 Tuberkelbazillen. Man erkennt hier also eine besonders hohe Widerstandsfähigkeit der in den Lymphdrüsen wuchernden Tuberkelbazillen, welche wohl den Verdacht einer infektiösen Komplikation nahelegen muß, da sonst der Kräftezustand befriedigend ist, auch die Arbeitsfähigkeit erhalten. Patient hat im ganzen etwa 15 ccm Tuberculo-Sozin injiziert erhalten und 7 ccm innerlich genommen. Die nach den Tierversuchen anzuwendende wirksame Quantität ist noch nicht ganz erreicht. Bei 70 kg Körpergewicht wären bei 5 mg fester Substanz oder 0,5 g Tuberculo-Sozinum in 1 prozentiger Lösung erforderlich, statt der verwendeten 23 ccm mindestens 35, vielleicht auch mehr zu verwenden. Rechnet man 7 mg als er-

forderlich, so würde die Gesamtmenge betragen 49 ccm Tuberkel-Sozin 1 %. Es sollten also noch 26 ccm gegeben werden. Ich gedenke dieselben in möglichst kurzem Zeitraum intern oder subcutan zu geben,

Als einen ganz besonders bemerkenswerten Erfolg möchte ich den folgenden Fall bei einem Diabetiker mit Tuberkulose bezeichnen, Buchhalter, im Alter von 48 Jahren, dessen 16 jähriger Sohn bereits von mir behandelt und vollständig hergestellt war (Kontrolle am 13. September ergibt keinen nennenswerten Befund).

Der Vater P. J., der schon in Belzig, wo er mit Pankreontabletten behandelt war, von 4,5 auf 0,75 % Zucker (Nachtharn) herabgegangen, seither aber wieder auf 2,6 % im Gesamtharn gestiegen war, zeigte Ende Mai, als er in Behandlung trat, eine recht umfangreiche Infiltration der linken Lunge vorn und der rechten hinten. Mitteltemperatur sehr oft über 37 °, selbst 37,8, Maximum bis 38 und 38,7°. Sehr elend, abgemagert. Da der Fall fast aussichtslos erschien, so wurde nicht die Tuberkelbazillenzahl bestimmt. In der Tat mußte, weil auch auf geringe Mengen Tuberkulozidin-Selenin bereits mit stärkerem Fieber reagiert wurde, auf sehr kleine Dosen zurückgegangen werden, von zwölf Tropfen Tuberkulozidin 1% wurde auf neun und sechs Tropfen zweimal zurückgegangen. Den ganzen Monat Mai hindurch lag die Mitteltemperatur fast stets über 37 °, vom 22. Mai ab wurde ein Versuch gewagt mit zwei Tropfen Tub. Sozinum purum zweimal täglich, und begann jetzt ganz allmählich die Kurve unter 37 ° herunterzugehen. Die Maxima aber lagen stets stark über 37 °, selbst bis 38 °. Dies hielt an den ganzen Juni, während die Dosis Tuberkulozidin-Sozin auf drei Tropfen gesteigert wurde und das Tuberkulozidin-Selenin auf 14 Tropfen. Im Juli stieg man auf fünf Tropfen Tub. Sozinum purum zweimal und erreichte jetzt endlich, vom 7. Juli an, normale Mitteltemperaturen, und gingen die Maxima jetzt auch öfters unter 37 ° herunter. Im August zuerst etwas wechselnde Temperaturen, vom 16. ab aber regelmäßig unter 37 °, Maxima sehr selten darüber. Ich war sehr überrascht, als der Herr sich mir im September vorstellte, von seinem veränderten, frischen Aussehen. Hatte in zwei Wochen 1 kg zugenommen und fühlte sich wohl und arbeitsfähig. Der Zuckergehalt des Gesamtharns war von 2,6 auf 0,75 % zurückgegangen, Eiweiß, das früher bedeutend

war, bis auf Spuren verschwunden. Es ist also die Prognose entschieden gebessert. Patient versieht seinen Buchhalterposten. Es ist dies der erste Fall, den ich gesehen, in dem ein tuberkulöser Diabetiker so bedeutende Fortschritte machte. Ich kann dies nur dem Tuberkel-Sozin zuschreiben.

Ich begnüge mich mit diesen wenigen Fällen, welche beweisen, daß die bei Tieren zuerst festgestellte immunisierende Wirkung des Tub.-Sozins auch beim Menschen zur Geltung gelangt und den Vorzug vor anderen spezifischen Behandlungsweisen, namentlich dem Tuberkulin, besitzt, indem es ohne jede Gefahr, auch innerlich, gegeben werden kann.

Wenn, wie ich glaube, nachgewiesen worden ist, daß die Tuberkelbazillen heftige Gifte bilden, welche die Entwicklung der Tuberkulose fördern, so ist es Pflicht der Ärzte, sich gittfreier Substanzen zu bedienen, und es ist sehr bedauerlich, daß die offizielle Welt in Preußen die Tuberkulinbehandlung nicht allein duldet, sondern ihre Beamten zwingt, sich dieselbe gefallen zu lassen, wenn sie im Staatsdienste erkrankt sind. Indessen mag sich das erklären durch die Tendenz autoritativer Kreise, jede Reform der spezifischen Tuberkulosebehandlung zu ignorieren.

Ich schließe hiermit die gegenwärtigen Mitteilungen, da dieselben doch wohl zeigen, daß meine 17 jährige Arbeit in der Sache nicht ganz erfolglos war. Mag man auch die Tuberkel-Sozin-Wirkung als eine immunisierende bestreiten, sicher ist es, daß diese Substanz indirekt, durch Anregung von gewissen Lebensvorgängen im Körper höherer Tiere antibakteriell wirkt, also dieselben Hilfskräfte in Wirksamkeit treten läßt, welche auch die spontane Heilung so vieler Tuberkulosen bewirken, die man ja auch als natürliche Immunisation bezeichnen kann.

Läßt mein hohes Alter es zu, so werde ich diese Aufgabe, in der noch viel zu leisten bleibt, auch weiterhin verfolgen, und erkläre ich mich gern bereit, Kollegen in der Ausführung meiner Methoden in jeder Weise zu fördern.

Berlin-Charlottenburg, 20. September 1907.

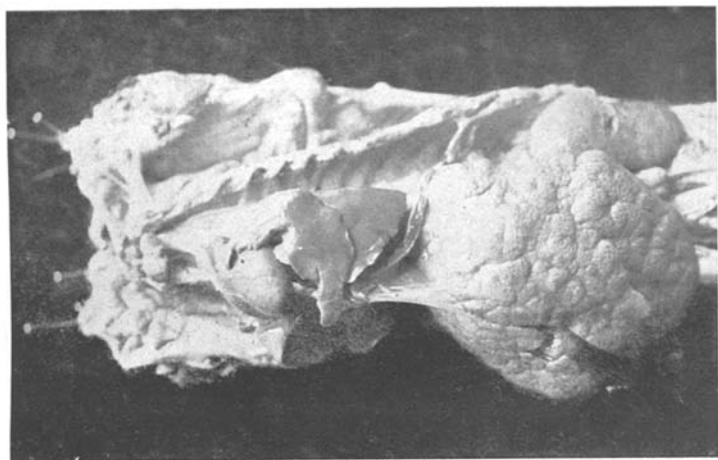
Erklärung der Abbildungen auf Taf. V—XIII.

Tafel V. Phototypien der Ashviller Fälle. Heilung schwerer tuberkulöser Infektion (1 Dezigramm virulenter Tuberkelbazillen). Die auf dem hier verkleinerten Original befindliche Note lautet: A. Meerschweinchen Nr. 109. Infiziert mit 0,1 g feuchter Tuberkelbazillen, 27. August 1895. Behandlung: Antiphthisin 5,75 g, Tuberkelbazillen-Glycerinextrakt 0,06 g. Getötet am 16. Januar 1896, 152 Tage nach der Infektion. Anämie und Aszites. Milz und Leber stark vergrößert, enthalten käsige Massen. In den Lungen wenige Tuberkel. Tuberkelbazillen wurden nur in geringer Menge in einer Lunge und Inguinaldrüse gefunden. — B. Meerschweinchen Nr. 110. Infiziert mit 0,1 g feuchter Tuberkelbazillen, 27. August 1895. Behandlung: Antiphthisin 5,5 g, Tuberkelbazillen-Glycerinextrakt 0,12 g. Getötet am 17. Januar 1896, am 153. Tage nach der Infektion. Absolut geheilte Tuberkulose. Tiefe Narbenzüge in der Leber, Hyperplasie des erhaltenen Lebergewebes. Keine Tuberkelbazillen auffindbar. Hier waren also mindestens 25 Milliarden Tuberkelbazillen zerstört.

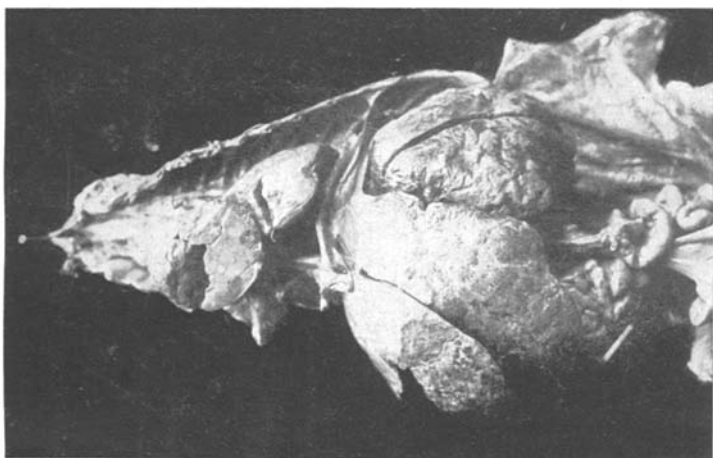
Tafel VI. Lymphomatöse Lunge. Meerschweinchen XIV: 1 a. Bronchialquerschnitt, b. Bronchus, c. Muskel-Pseudo-Riesenzellen; 2 a. Lungengewebe, b. Bronchialinhalt.

Tafel VII. Versuchsreihe VI. 4 Meerschweinchen, 3 Injektionen feuchter Tuberkelbazillen, 0,25 mg bei 1 und 2, 0,75 mg bei 3 und 4, am 15. Tage der Beobachtung (23. Dezember 1906). Zweite Injektion lebender Tuberkelbazillen, 0,75—1 mg, am 43. Tage (20. Januar 1907). Dritte Injektion von Tuberkelbazillen, 4 mg (1 Milliarde), am 63. Tage (8. Februar 1907). Immunisierende Injektion von Tuberkelbazillen-Glycerinextrakt, 0,055 g, am 1., 15. und 22. Tage. 9 Injektionen von Tub. Sozinum crudum in Salzwasser, 11 mg., am 36., 40., 43. und 50. Tage. Tod von Meerschweinchen 3 nach einer Geburt. Ferner Tub. Sozinum crudum am 63., 68., 72., 78. und 87. Tage, 0,0112 g fester Rückstand. Meerschweinchen 2 getötet am 82. Tage: wenige Tuberkelbazillen. Starke Zunahme von Meerschweinchen 1 und 4 vom 85. Tage an. Es folgen dann 4 Injektionen von dem stark angiotoxisch wirkenden Tuberkel-Sozin Münch. 1 (aus frischen Tuberkelbazillen dargestellt) am 94., 97., 101. und 106. Tage, mit starkem Gewichtsverlust. 4 stirbt am 106. Tage, 1 getötet am gleichen Tage. Keine Tuberkelbazillen nachweisbar. (Statt T7 lies TS.).

Tafel VIII. Inhalations-Tuberkulose. Versuchsreihe IX Nr. 1. 2 Präventiv-Injektionen Tuberkel-Protein und Tub. Sozinum (irrtümlich als T7 bezeichnet). 2 Inhalationen am 3. und 30. April. Getötet am 17. Mai, 55 Tage Dauer. Nur an Injektionsstelle Tuberkelbazillen. Meerschwein 2 95 Tage. Natürlicher Tod. 4 Inhalationen, 2 Präventiv-Injektionen Tub.-Immun nbj. (Tub. Sozinum purum) 1,0. Ferner vom 34. bis 78. Tage 8 Injektionen Tub. Sozinum purum mit 2,2 cem einprozentiger Lösung. Ferner vom 87. bis 90. Tage 3 Tuberkulozidin-Injektionen mit 0,6 g. Vom 81. Tage Temperaturmessungen meist zwischen 37 und 38, aber auch darüber. Abfall nach den 2 ersten Tuberkulozidin-Injektionen.



B



A



b
Fig. 1.

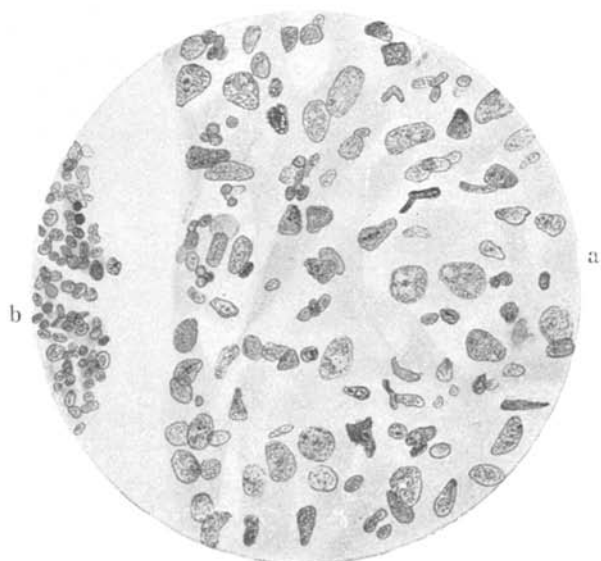
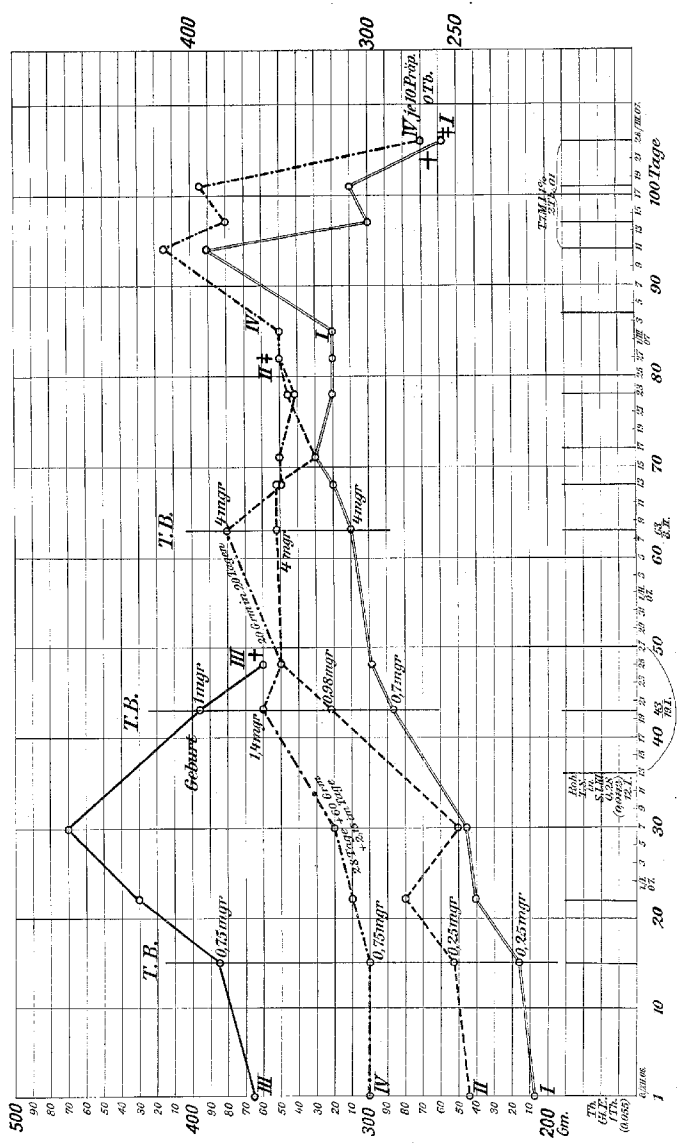


Fig. 2.

(Versuchsreihe VL)



In Lymphdrüsen und Netzknoten keine Tuberkelbazillen, ebenso in Lunge und Leber. Meerschwein Nr. 3. Kontrolltier. 2 Inhalationen, Gewichtsabfall. Tötung am 27. Tage. Große Tafelzeichnung. Lungen frei von Tuberkelbazillen in den kleinen Knoten. Starke Anhäufung von Tuberkelbazillen in dem Rande des Nekroseherdes in der Bronchialdrüse.

Tafel IX. Versuchsreihe XIV. Tuberkulöse Inhalation, dreimal im Anfang, von zusammen 18 Minuten Dauer. Tub.-Sozin-Injektion zweimal bei Beginn des Gewichtsabfalles 0,2 g, etwas später eine dritte Tub.-Sozin-Injektion 0,1 g. Darauf vom 26. bis zum 92. Tage 12 Tuberkulodizin-Injektionen von zusammen 4,5 ccm einprozentiger Lösung und 9 Tub.-Sozin-Injektionen mit 2,95 ccm einprozentiger Lösung. 1. Periode: 16 Tage. Infektion und Einwanderung der Tuberkelbazillen in den Lymphapparat. 2. Periode: Kampf mit den im Lymphapparat sich ansiedelnden und weiter entwickelnden Tuberkelbazillen, 16. bis 56. Tag. Stetige Gewichts-Zunahme. 3. Periode: Hyperleukocytose und lienale Leukämie. Zurückbleiben des Tiers Nr. 2, das am 94. Tage getötet wird. Leukämische Infiltration der Lungen neben großer Leukämiemilz, Leberzirrhose. Nur in den Lungen sehr spärliche Tuberkelbazillen in den vergrößerten Alveolar-Epithelien. Eosinophilie. Nr. 1 stirbt am 106. Tage, ähnlicher Befund, nur etwas weniger ausgeprägt.

Tafel X. Inhalations-Tuberkulose. Versuchsreihe XVI. Nr. 1 Impfung mit Lunge XII. I. Meerschweinchen 3 ohne, Nr. 2 mit Vorbehandlung. 6 Injektionen von Tub.-Sozin 0,28 ccm, 1,4 mg. Gleiche Inhalationen. Die erste Inhalation mit Auswurf nach Tuberkulodizin-Tub.-Sozinum-Behandlung. Nr. 975, die zweite von nicht vorbehandelter Patientin. Nr. 989: starker ansteigender Verlauf nach der 1. Inhalation, 40 Prozent bei dem vorbehandelten, 24,2 Prozent bei dem nicht vorbehandelten Tier in 16 Tagen. Dann doppelter Abfall und Wiederansteigen, das sich ganz spät, am 68. Tage zu Ungunsten des vorbehandelten Tieres wendet.

Tafel XI. Versuchsreihe XII. Vergleich zwischen einem Tuberkulin (Clin T. J.) und dem Tub.-Sozin. Beide Tiere erhalten gleiche Mengen. 0,25 ccm zweimal in der Woche eingespritzt, nachdem sie mit der gleichen Tuberkelbazillenmenge infiziert sind. Das zuerst günstigere Tier Nr. 2 (Clin) verliert rapide bei der verstärkten Dosis und stirbt am 60. Tage mit enormer Tuberkelentwicklung, während Tier Nr. 1 zwar stetig abnimmt, aber, am 36. Tage getötet, nur in den Lungen geringe Tuberkelbazillenmengen erkennen läßt, die meist in Makrophagen eingeschlossen sind. Ein Beispiel daneben abgebildet.

Tafel XII. Verlauf eines mit Tuberkulodizin und Tub. Sozinum behandelten Falles vom Menschen, Nr. 975.

Tafel XIII. Verlauf von Fall Nr. 619. In beiden gleiche Bezeichnungen. Die Temperatur-Kurven geben die Tagesmittel und darüber in Kreuzen die Maxima. Die Tuberkelbazillenzahlen bedeuten die Anzahl Tuberkelbazillen in einem Hundertstel Milligramm des Auswurfes.

Inhalations-Tuberculose. Präventive TS-Injektion und Kontrolle.

