

(Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität in Wien
[Vorstand: Prof. Dr. R. Maresch].)

Zur Tuberkelbacillenzüchtung aus dem Leichenblut.

Von

Hans Popper, Felix Bodart und Wolfgang Schindler,

Assistent am Institut.

Demonstratoren am Institut.

(Eingegangen am 20. April 1932.)

Über das Vorkommen von Tuberkelbacillen in der Blutbahn und seine Folgen bestehen derzeit noch mehrere, einander widersprechende Lehrmeinungen.

So wird von den einen angenommen, daß *jeder reichlichere Einbruch von Keimen* in das Gefäßsystem von einer *miliaren Aussaat* gefolgt werde, deren Dichte eben von der Menge der kreisenden Bacillen abhängen soll. Hingegen sollen die auf dem Blutwege entstandenen Organ-tuberkulosen durch vereinzelte und nur ganz kurz in der Blutbahn vorhandene Erreger bedingt sein. Andererseits wird wieder behauptet, daß *in allen Stadien der Tuberkulose eine Bacillämie auftrete* und daß diese dauernde Anwesenheit von Keimen im Blut meist nicht von Metastasenbildung gefolgt sei. Ja es wird sogar die Meinung vertreten, daß eine dauernde Bacillämie *ganz ohne klinische Erscheinungen*, wie z. B. Fieberschübe, bestehen könne. Darnach soll die Entstehung der hämatogenen Organerkrankungen auf gewisse allergische Zustände zurückzuführen sein. Gemeinhin, so z. B. von *Hübschmann, Bandelier-Röpke* und *W. Neumann*, wird zwischen diesen beiden Gegensätzen ein mittlerer Standpunkt eingenommen, daß ein Kreisen von Tuberkelbacillen manchmal, besonders in den Endstadien, auftrete, aber nicht immer zu den anatomisch faßbaren Erscheinungen einer miliaren oder sonstigen hämatogenen Aussaat führen müsse. Auch einzelne Fieberschübe schwer Tuberkulöser werden als Zeichen eines Einbruches von Keimen in die Blutbahn angesehen.

Auf verschiedene Weise trachtete man, Beweise für das Vorhandensein einer Bacillämie zu gewinnen. *Lubarsch* versuchte, *aus dem anatomischen Bild einer sehr großen Zahl tuberkulöser Leichen abzulesen*, wie oft sich morphologisch Zeichen einer vorhandenen oder stattgehabten hämatogenen Ausschwemmung nachweisen lassen und findet den Hundertsatz der Fälle mit solchen Anzeichen verhältnismäßig hoch. Doch läßt sich selbstredend hieraus nur ein Anhaltspunkt für eine stattgehabte

Bacillämie, keinesfalls aber ein Urteil über ihre Massigkeit und Dauer gewinnen.

Auch der *bakteriologischen Forschung* war es bisher noch nicht vergönnt, durch den Nachweis der Erreger im Blut eine eindeutige Antwort auf diese Frage zu geben. Eine Schrifttumzusammenstellung finden wir aus dem Jahre 1913 in einer ausführlichen Arbeit *Kahns*, späterhin in einer solchen *Russews* aus *Löwensteins* Laboratorium und unter anderem auch bei *Jontofsohn* aus dem Institut *K. Meyers*.

Trotzdem sei hier zusammenfassend über die bisherigen Forschungsergebnisse berichtet. Zuerst hat *Weichselbaum* in Blautausstrichen von an *miliarer Tuberkulose* Verstorbenen alkoholsäurefeste Stäbchen nachweisen können. In weiterer Folge wurden solche von *Meisels*, *Lustig* und *Rüttimeyer* auch bei Lebenden, die an *miliarer Tuberkulose* erkrankt waren, im Blute gefunden. Bald darauf wurden sie auch bei anderen Formen der Tuberkulose gesehen, und zwar bediente man sich recht verschiedener Verfahren der Anreicherung zur *Bakterioskopie*. Hier wären in erster Linie *Stäubli*, *Schnitter*, *Kessler*, *Zahn* und *Rosenberger* zu nennen, ferner *Sabathé* und *Buguet*, *Jousset* und schließlich *Liebermeister* und *Kurashige*. Es ergab sich jedoch, daß mit der Vermehrung der Untersuchungen nicht nur bei einem immer größeren Hundertsatz der Fälle von Tuberkulose überhaupt, sondern auch bei anderen Erkrankungen (*so merkwürdigerweise auch vor etwa 20 Jahren schon bei solchen rheumatischer Natur wie Chorea minor*), schließlich sogar bei *klinisch vollkommen Gesunden* recht häufig derartige Gebilde gefunden werden konnten. Durch die große Zahl der positiven Befunde, vor allem in Fällen, wo solche nicht erwartet wurden, entstand der Verdacht, daß es sich hier gar nicht um Tuberkelbacillen, sondern vielmehr um aus Blutbestandteilen hervorgegangene alkoholsäurefeste Gebilde handle, die durch ihre Stäbchenform *Kochsche Bacillen* vortäuschen. Der Beweis hierfür wurde zuerst von *Kahn*, sowie von *Bacmeister* und *Rueben* erbracht. Damit waren aber wiederum sämtliche Ergebnisse der Bakterioskopie in Frage gestellt und man war einzige und allein *auf den Tierversuch* angewiesen, der nur in einem viel geringeren Hundertsatz der Fälle ein positives Ergebnis zeigte und dessen Verlässlichkeit desgleichen von mancher Seite bestritten wurde. Über Ergebnisse von Tierversuchen, die mit dem Blut Tuberkulöser angestellt worden waren, berichteten bereits *Villemin*, *Jousset*, *Hildebrandt*, *Bergeron*, *Gary*, *Lüdke*, ferner *Liebermeister*, *Rabinowitsch*, *Kahn*, *Lubarsch* u. a. Auch hier war der Hundertsatz der positiven Befunde durchaus schwankend und es ließ sich hierbei eine gewisse Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung feststellen.

Daher erschien es schon seit jeher als wünschenswert, *durch die Kultur* die Anwesenheit von Keimen im Blute nachzuweisen und da war es zuerst *Bingold*, dem in 4 Fällen von *miliarer Tuberkulose* die Tuberkelbacillenzüchtung aus dem strömenden Blut auf Eiernährböden nach *Lubencau* gelang, nachdem schon vorher etliche Versuche fehlgeschlagen hatten. Knapp vor ihm hatte *Ashimura* (1926) im *Löwensteinschen* Laboratorium aus dem Blut *tuberkulöser Leichen viermal in 6 Fällen* ein positives Kulturergebnis auf Glycerinkartoffeln erzielen können.

In den letzten Jahren wurde von *E. Löwenstein* ein *methodisch sehr verwendbares Blutkulturverfahren* angegeben, mit dem er zum Teil gemeinsam mit seinen Schülern, eine große Reihe Aufsehen erregender Befunde erzielte. So ist es ihm gelungen, in einem alle bisherigen Erwartungen übertreffenden Hundertsatz von Fällen Tuberkelbacillen im strömenden Blute nachzuweisen und nicht nur bei Lungentuberkulosen, sondern noch viel mehr bei isolierten und ohne schwerere klinische

Allgemeinerscheinungen einhergehenden Organtuberkulosen, ebenso auch bei einer Reihe von Erkrankungen, deren tuberkulöse Natur fraglich, ja vielfach vollkommen unbekannt war, ein Wachstum der Keime zu erzielen. So seien neben Augen- und Hautkrankheiten die rheumatischen Erkrankungen, weiters multiple Sklerose und Schizophrenie genannt.

Diese Befunde *Löwensteins* wurden von vielen Seiten nachgeprüft, konnten aber *bisher nicht vollinhaltlich bestätigt* werden. Über den Stand dieser Frage gibt am ehesten eine kürzlich veranstaltete Umfrage in der „Medizinischen Klinik“ Auskunft. Aus ihr ist zu entnehmen, daß nur ganz wenigen, und diesen nur in einem geringen Hundertsatz der Fälle, ein kultureller Nachweis in *eindeutiger Weise* gelang. Hier möchten wir vor allem die Angaben von *Rabinowitsch* mit Rücksicht auf ihre Befunde an *tuberkulösen Leichen* hervorheben. Diese Autorin konnte nämlich unter 20 Fällen von *fortschreitender Lungentuberkulose* achtmal *positive Kulturergebnisse* erzielen.

Da nun an unserem Institut die Nachprüfung der *Löwensteinschen* Befunde an einem größeren Material mit dessen Technik vorgenommen wurde, unterzogen wir, vornehmlich zur Überprüfung unseres Kulturverfahrens, weiters auch zur Klärung einzelner noch zu erörternder Fragen, in zahlreichen Fällen Leichenblut einer entsprechenden bakteriologischen Untersuchung. Wir haben seinerzeit in aller Kürze über einen Teil unserer diesbezüglichen Erfahrungen berichtet und *erwähnten damals bereits den hohen Hundertsatz positiver Kulturen aus dem Leichenblut Tuberkulöser*.

Während die Kulturversuche aus dem Blut lebender Patienten bisher noch kein Ergebnis, das ein abschließendes Urteil gestatten würde, zeitigten, lieferten die Untersuchungen von Leichenblut klare, eindeutige Ergebnisse. Daher erscheint es wünschenswert, diesen Teil unseres Materials hier getrennt für sich zu besprechen, zumal er geeignet ist, nähere Aufschlüsse zur *Frage der Bacillämie bei verschiedenen Formen der Tuberkulose* zu geben. Da jedoch ursprünglich nicht geplant war, die Untersuchungen in der hier eingeschlagenen Richtung zu führen, vielmehr sich die zu schildernden Tatsachen sozusagen als Nebenbefunde bei Nachprüfung der *Löwensteinschen* Technik ergaben, fehlen uns in einer großen Zahl der Fälle genaue histologische Befunde. Es wird daher weiteren Arbeiten vorbehalten bleiben, an anatomisch und mikroskopisch genauest durchgearbeitetem Material die Ergebnisse ergänzend zu überprüfen.

Technik.

Das Blut wurde in den meisten Fällen *dem Herzen*, in der Minderzahl der *Vena femoralis* möglichst *keimfrei* entnommen. Bei Abnahme aus dem Herzen wurde noch vor der Sektion, vom medianen Hautschnitt aus, das Brustbein gelüftet, der Herzbeutel gespalten und die rechte Kammer in einem abgeglühten Bezirk durch einen Stich mit

keimfreiem Messer eröffnet. Hierauf wurde das Blut mit Glasröhrchen entnommen, in 5%iger Natriumcitratlösung aufbewahrt und möglichst bald darauf verarbeitet. Bei Entnahme aus der Vena femoralis wurde nach Abglühen der Haut im Bereiche des Trigonum scarpae die Vene keimfrei eröffnet und versucht, das durch Druck auf die Wadenmuskulatur zugeführte Blut ebenfalls mit Glasröhrchen aufzuziehen.

Es ist selbstverständlich, daß in diesem von uns untersuchten Material *nicht Blut in ursprünglicher Zusammensetzung vorliegt*. Das Leichenblut ist ja in wechselndem Ausmaß geronnen und seine Zusammensetzung dadurch in verschiedener Weise verändert. Da, wie sehr wohl bekannt, die Bacillen gerade in den Gerinneln liegen, aus diesen aber nur schwer zu kultivieren sind, so ist bei Leichenblut eine unvermeidliche Fehlerquelle gegeben, die sich wohl mehr bei der Entnahme aus der Vena femoralis bemerkbar macht, zumal mitaufgesogene Blutgerinnel noch vor der kulturellen Verarbeitung des so gewonnenen Materials, wegen der Unmöglichkeit sie aufzulösen, entfernt werden müssen.

Die Verarbeitung des in Natrium citricum vor weiterer Gerinnung geschützten Materials erfolgte nach der letztbeschriebenen Methode *Löwensteins*. In einer demnächst erscheinenden Arbeit über unsere bisherigen Erfahrungen bezüglich des Verfahrens und der Befunde *Löwensteins* als solchen vom bakteriologischen Standpunkt bringen wir nähere methodische Einzelheiten. An dieser Stelle mag es genügen, nur in aller Kürze den eingeschlagenen Weg anzugeben.

Etwa 5—15 ccm Blut werden in große Zentrifugengläser überführt (unsere fassen etwa 100 ccm) und mit 3—5%iger Essigsäure zwecks Hämolyse versetzt. Nach einer Säureeinwirkung in der Dauer von 5 Min. wird zentrifugiert, die überstehende Flüssigkeit abgegossen und der Bodensatz mit destilliertem Wasser zwei- bis dreimal gewaschen bis das Zentrifugat nur mehr einen leicht braunroten Stich und das Sediment einen braungrauen Farbton aufweist. Handelt es sich nach der Hämolyse noch um ein sehr massiges Sediment, so wird ein zweites Mal mit Essigsäure gewaschen und hierdurch regelmäßig eine beträchtliche Verminderung des Bodensatzes erzielt. Die schließlich verbleibende Menge beträgt etwa 3—5 ccm. Da wir in allen diesen Fällen von Leichenblut nicht vollkommen sicher eine Verunreinigung mit anderen, saprophytischen Keimen ausschließen konnten, wurde regelmäßig — ebenfalls nach dem von *Löwenstein* angegebenen Verfahren — eine *Schwefelsäurewaschung* durchgeführt. Dementsprechend wurde der Niederschlag mit der doppelten Menge 15%iger Schwefelsäure versetzt, durchgeschüttelt und wiederum nach etwa 5 Min. abzentrifugiert, dann durch zweimaliges Waschen von der Säure befreit und schließlich auf mehrere, meist 4, Kulturröhrchen übertragen.

Als Nährboden verwendeten wir ebenfalls den zuletzt von *Löwenstein* angegebenen *Asparagin-Eiernährboden mit Farbstoffzusatz*. Wir achteten vor allem auf *genügende Feuchtigkeit* des Nährbodens, die nur durch *Pasteurisieren im strömenden Dampf und nicht im Trockensterilisator gewährleistet wird*. Wie wir schon in unserer ersten Mitteilung betonten, legen wir *besonderen Wert auf genügende Auswaschung des Blutfarbstoffes*, wodurch auch die Bodensatzmenge an und für sich verringert wird und

ebenso auf eine gleichmäßige Verteilung des Rückstandes auf der Nährbodenoberfläche.

Die Kulturröhrchen wurden sorgfältigst versiegelt und bis zu 8 Wochen im Brutschrank bei 37° belassen und während dieser Zeit mehrfach besichtigt. Wenn bis dahin mit freiem Auge kein Wachstum verdächtiger Kolonien erkennbar war, so wurden von der Nährbodenoberfläche Abstriche angefertigt und diese mikroskopisch genauest auf die Anwesenheit von Gruppen alkoholsäurefester Stäbchen geprüft. In dem hier besprochenen Material wurden dreimal nur mikroskopisch alkoholsäurefeste Stäbchen gefunden, die ihrem morphologischen Verhalten nach Tuberkelbacillen glichen. In den übrigen positiven Fällen sah man mit freiem Auge Wuchsherde, die meist nach einer Bebrütungsdauer von etwa 5 Wochen auftraten, von ihnen wurden regelmäßig Unterkulturen angelegt und dann durch Prüfung verschiedener kultureller Eigenschaften, über die ebenfalls an anderer Stelle ausführlich berichtet werden soll, festgestellt, daß es sich um typische Stämme humaner oder boviner Tuberkelbacillen handelt. Eine Trennung zwischen diesen beiden Gruppen wurde jedoch nur in einzelnen Fällen vorgenommen. Darum sei hier nicht näher darauf eingegangen.

Leider war es aus materiellen Gründen nicht angängig, alle Stämme auf ihre Tierpathogenität zu prüfen. Wo dies jedoch geschah, gingen die in Bauchhöhle oder Unterhaut geimpften Meerschweinchen an typischer Tuberkulose zugrunde.

Zweimal konnten aus dem Leichenblut Tuberkulöser atypische alkoholsäurefeste Stämme gezüchtet werden, die durch ihr rascheres Wachstum, die gelbe Farbe und Feuchtigkeit der Kolonien auffielen. Auch fehlte diesen Stämmen Meerschweinchenpathogenität bei Impfung unter die Haut oder in Bauchhöhle, selbst nach einer Beobachtungsdauer von mehr als 4 Monaten. Ähnliche Stämme waren von uns in verschiedenen anderen Fällen aus dem Blute lebender Patienten gezüchtet worden und es wird an anderer Stelle näher auf sie eingegangen werden. Da es sich aller Wahrscheinlichkeit nach nicht um Tuberkelbacillenstämme handelt, möglicherweise eine Vergesellschaftung von typischen Tuberkelbacillen mit anderen Keimen vorliegt, haben wir diese Fälle als ungesichert hier überhaupt nicht berücksichtigt. Erwähnt sei nur, daß in einem dieser beiden Fälle bei einem 1½jährigen Mädchen, das an einer *Meningitis tuberculosa* mit miliarer Knötchenaussaat zugrunde ging, aus dem einige Tage vor dem Tode abgenommenen Liquor ein typischer Tuberkelbacillenstamm gezüchtet werden konnte, was dafür zu sprechen scheint, daß eine saprophytische Beimengung vorliegt.

Auch sonst wurden mehrere Fälle aus unserem Material ausgeschieden, nämlich solche, wo mehr als zwei von den beimpften Röhrchen sich bei der Überprüfung als von verunreinigenden Keimen überwuchert erwiesen und so für den Nachweis von Tuberkelbacillen von vornherein ungeeignet

waren. Wir sehen nämlich meist nur auf einem, viel seltener noch auf zweien der vier beimpften Röhrchen ein Wachstum. Wenn daher von den vier Röhrchen nur eines oder zwei als zur Beurteilung geeignet verbleiben, so kann ein negatives Ergebnis nicht mehr als zuverlässig gelten.

Nach Ausscheidung der ungeeigneten Proben können wir im ganzen über ein abgeschlossenes, ganz wahllos gesammeltes Material von 154 Fällen berichten, unter denen 31 ein positives Kulturergebnis lieferten. Daneben konnten in der letzten Zeit noch 10 weitere Reinzüchtungen von Tuberkelbacillen aus Leichenblut (sämtlich makroskopisch erkennbare Kolonien) erzielt werden, die wir jedoch deswegen nicht berücksichtigen, weil sie zu einer Zeit angelegt wurden, aus der die negativen Untersuchungsergebnisse wegen zu kurzer Beobachtungsdauer noch nicht als abgeschlossen gelten können, sonst würden sie sich dem Rahmen der geschilderten Fälle durchaus einfügen.

Zur übersichtlichen Darstellung unserer Ergebnisse wollen wir unser gegebenes Material in geeigneter Weise anordnen. Für die in Betracht kommenden Fragen erwies sich folgende Einteilung als zweckmäßig: wir unterscheiden 1. Generalisationsformen mit miliarer Aussaat, 2. Fälle, in denen eine chronische Tuberkulose mit den Zeichen des Fortschreitens zum Tode führte, 3. andere, in denen sie als Nebenbefund bei andersartigen Todesursachen angetroffen wurden, 4. stationäre Tuberkulosen und schließlich 5. Fälle ohne deutlich sichtbare Zeichen einer tuberkulösen Erkrankung. Auf die Wiedergabe von Obduktionsbefunden bzw. von einzelnen Stellen aus ihnen wurde zwecks Raumersparnis verzichtet.

I. Generalisationsformen.

Zunächst seien diejenigen Fälle besprochen, bei denen der pathologisch-anatomische Befund deutlich das Bestehen einer miliaren Tuberkulose ergab. In der Mehrzahl der Fälle war die Diagnose auch klinisch gestellt worden. Es wechseln hier ganz akute Formen mit dichter Aussaat von hirsekorngroßen Knötchen in allen Organen mit mehr subakuten, etwas größeren Herden ab, zum Teil auch mit solchen, wo nur vereinzelt und nur in bestimmten Organen die Knötchen sichtbar waren. In den hierhergehörigen Fällen wäre nun wohl nach sämtlichen herrschenden Schulmeinungen eine Bacillämie zu erwarten. Daher eignen sie sich besonders zur Prüfung unseres technischen Könnens und wurden auch aus diesem Grunde regelmäßig untersucht. Wir verfügen hier insgesamt über ein Material von 16 Fällen. Unter diesen gelang es zwölftmal, aus dem Leichenblut alkoholsäurefeste Stäbchen zu züchten, die ihrem morphologischen und kulturellen Verhalten nach durchaus Tuberkelbacillen entsprachen.

Unterteilen wir das vorliegende Material in Fälle, die von Erwachsenen mit sog. Spätgeneralisation stammen (wenn wir die Namengebung Hübschmanns anwenden), bei denen sich meist neben der miliaren Aussaat

noch schwerere, chronische tuberkulöse Veränderungen in der Lunge und anderen Organen fanden, und in solche der Kinder, wo sich die miliare Aussaat bereits an den Primärkomplex angeschlossen hatte, so ergibt sich: bei den *Erwachsenen* unter *11 Fällen* ein negativer, bei den *5 Kindern* *3 Fälle mit negativem Kulturbefund*. Wir möchten es jedoch als durchaus fraglich hinstellen, daß hier eine Beziehung zur Erscheinungsform der Tuberkulose vorliegt. Vielmehr muß daran gedacht werden, daß diese unbefriedigenden Kulturergebnisse bei Kindesleichen mit technischen Schwierigkeiten zusammenhängen. Es ist eben nicht leicht, bei *kleinen Kindern genügende Mengen ungeronnenen Blutes* dem Herzen oder der Vena femoralis zu entnehmen.

So finden wir denn, wie ja wohl nicht anders zu erwarten war, bei miliaren Tuberkulosen im Leichenblut *nahezu regelmäßig Tuberkelbacillen*, was selbstredend mit allen bisherigen Anschauungen wohl in Einklang steht, für uns jedoch als *Beweis einer einwandfreien Technik von großem Werte* ist.

II. Lungenerkrankungen.

a) Chronische, fortschreitende tödliche Lungentuberkulose.

Diese zweite Gruppe umfaßt Fälle, bei denen sich *chronische Lungenveränderungen mit deutlichen Zeichen des Fortschreitens* fanden und die auch *dieser Lungenerkrankung erlegen sind*.

Es handelt sich hier um Fälle, bei denen sehr ausgedehnte tuberkulöse Veränderungen immer beiderseitig, manchmal nur eine Seite bevorzugend, angetroffen wurden und die im ganzen ein recht verschiedenes Bild bei der Obduktion ergaben. So wurden regelmäßig größere oder kleinere Herde mit gelatinöser und käsiger Pneumonie angetroffen, weiters Kavernen verschiedener Ausdehnung und wechselnd reichlich schiefrig verhärtete Schwielenbildung und schließlich auch in allen Fällen acino-nodöse Knötchenaussaat im Sinne *Aschoff-Nicol*. Bei einer Reihe der Fälle wurden auch Kehlkopf- und Darmgeschwüre angetroffen, welche beide wohl, nach der Meinung nahezu aller Forscher, auf canaliculärem und nicht auf dem Blutwege entstehen. Da ja immer bei der Leichenöffnung sämtliche der aufgezählten Formen angetroffen wurden und nur die Ausdehnung der einzelnen Prozesse wechselte, war eine genauere Unterteilung dieser Fälle schwierig und wurde auf eine solche verzichtet, um so mehr, als das Ergebnis weitgehend übereinstimmte.

Unser einschlägiges Material betrifft *insgesamt 20 Fälle* und stammt im ganzen von *Erwachsenen*. *18mal wurden hier im Leichenblut Tuberkelbacillen kulturell nachgewiesen* und nur zweimal versagte der Kulturversuch. Ein charakteristischer anatomischer Unterschied zwischen den positiven und negativen Fällen konnte nicht gefunden werden. Erwähnt sei

noch, daß zweimal in dieser Gruppe die sicheren Zeichen einer hämatogenen Metastasenbildung vorlagen. So war im Obduktionsbefund einer chronisch-kavernösen Phthise mit Darmveränderungen bei einem 20jährigen Mann ein Tuberkulom des Gehirns mit umschriebener spezifischer Hirnhautentzündung vermerkt, während im zweiten Fall, gleichfalls einer kavernösen Phthise, in der Leber mikroskopisch einzelne Tuberkel aufgedeckt wurden, doch erwies sich gerade bei diesem Fall die Kultur als negativ.

Zusammenfassend kann somit gesagt werden, daß in einem *sehr hohen Prozentsatz der Fälle* sowohl von *miliarer Tuberkulose*, wie auch von chronisch fortschreitender, zum Tode führender Lungentuberkulose *ein positiver Befund erhoben werden kann*.

*b) Chronisch fortschreitende Lungentuberkulose,
jedoch nicht als Todesursache.*

Den letztbesprochenen Fällen wollen wir hier solche gegenüberstellen, bei denen *der Tod zwar durch eine ganz andersartige Erkrankung erfolgte*, daneben aber gleichfalls eine *chronische Lungentuberkulose* gefunden wurde, die schon mit freiem Auge *die Zeichen des Fortschreitens* zeigte, die jedoch regelmäßig viel weniger ausgedehnt war als die in der Gruppe a. Wir können hier *8 Fälle* einreihen, bei denen sich verschiedene Stadien von mehr oder weniger ausgedehnten, meist nur einseitigen Lungenveränderungen fanden. Diese zeigten teilweise den Charakter kavernöser, bzw. narbiger Veränderungen, zum Teil wurden hier auch phthisische Formen angetroffen. Häufig fand man eine Verbindung beider, in einem Falle auch mit acino-nodöser Aussaat. In einem Fall sprach das Vorhandensein eines Kleinhirntuberkels, der durch Hirndruck zum Tode führte, für einen vorangegangenen Schub auf dem Blutweg.

Trotzdem also in allen Fällen dieser Gruppe deutliche Zeichen eines Fortschreitens der spezifischen Veränderungen vorhanden waren, konnte *niemals ein positives Kulturergebnis erzielt werden*. Als Beispiel der Todesursache seien angeführt: ein Plattenepithelcarcinom des Kehlkopfes, eine Lungenembolie, eine Pneumonie, eine Cystopyelonephritis und atherosklerotische Gefäßveränderungen. *Als wesentlicher Unterschied gegenüber der zweiten Gruppe sei nochmals betont, daß die Veränderungen anatomisch meist weniger ausgedehnt und auch nicht als Todesursache anzusprechen waren.*

c) Stationäre Lungenveränderungen.

Hier können wir über *33 Fälle berichten*, bei denen sich *Lungenherde in wechselnder Ausdehnung* fanden, *nirgends* jedoch mit freiem Auge Zeichen eines Fortschreitens der Veränderungen erkennbar waren.

Es handelt sich hier um stationäre Kavernen und von Schwielengewebe umgebene, verkäste oder verkreidete Herde, oft um kleine,

über die Lungen verstreute, abgekapselte Knoten, zum Teil auch um schiefrig verhärtete Bezirke und typische Spitzenschwielen. Diejenigen Fälle, bei denen im Obduktionsbefund bloß Brustfellverwachsungen, sei es auch nur über der Spitze, vermerkt sind, wurden nicht in diese, sondern in die vierte Gruppe eingereiht. Auch hier konnte man mehrmals Zeichen einer vor längerer Zeit erfolgten hämatogenen Streuung nachweisen. Selbstverständlich war die Tuberkulose hier durchwegs ein Nebenbefund bei verschiedenen anderen Erkrankungen. *Sämtliche Fälle hatten ein negatives Züchtungsergebnis.*

III. Organtuberkulosen anderen Sitzes.

Die hier zu besprechenden Beobachtungen, bei denen sich die hauptsächlichen *tuberkulösen Veränderungen nicht in den Lungen*, sondern in *anderen Organen* fanden, betreffen naturgemäß nur ein kleineres Material, das sich jedoch in ähnlicher Weise wie die besprochenen Lungenfälle einteilen lässt. Bei einer chronisch-fortschreitenden Harngeschlechts-tuberkulose mit einer Meningitis tuberculosa als Zeichen einer frischen Aussaat durch das Blut konnten aus dem Blute die spezifischen Erreger gezüchtet werden. Auch hier bildete somit eine im Organismus weit verbreitete *Tuberkulose die Todesursache*.

Den Fällen der Gruppe II b, bei denen eine Lungentuberkulose trotz Zeichen ihres Fortschreitens nicht zum Tode führte, sondern nur als Nebenbefund zu werten war, entsprechen in dieser Gruppe Beobachtungen mit tuberkulösen Darmgeschwüren ohne gleichzeitige Anwesenheit von Lungenveränderungen, sowie 2 Fälle mit frischen Käseherden in peribronchialen Lymphknoten ohne nachgewiesenen frischen Lungenherd. Daneben bestand hier überall eine andere schwere Erkrankung, die den Tod herbeiführte. Hierher gehört schließlich auch ein Fall von Addisonscher Krankheit mit käsigem Nebennierentuberkulose.

Alle diese Fälle lieferten ein *negatives Kulturergebnis*, gleich drei anderen, bei denen stationäre tuberkulöse Veränderungen (einmal eine in Ausheilung begriffene Nierentuberkulose, zweimal Lymphdrüsenvorgänge) im Obduktionsbefund vermerkt sind. Das kulturelle Verhalten der Beobachtungen dieser Gruppe entspricht durchaus dem der Fälle mit stationären Lungenveränderungen.

Hier wären des weiteren 3 Fälle von frischeren tuberkulösen Veränderungen der serösen Hämpe nach Art der *Polyserositis tuberculosa* — eine frische linksseitige Pleuritis mit Knötchenaussaat sowie eine Vergesellschaftung von beiderseitiger Pleuritis mit Perikarditis, bzw. mit Peritonitis tuberculosa — einzureihen. Auch in diesen 3 Fällen *mißlang* auffallenderweise *der Tuberkelbacillennachweis* im Blut. Ob dies auf technischem Versagen beruht oder ob tatsächlich keine Bacillämie vorliegt, kann bei dem kleinen Material nicht entschieden werden.

IV. Fälle ohne tuberkulöse Veränderungen.

Da wir, wie schon erwähnt, eine Zeitlang auch wahllos einen großen Teil des Leichenmaterials des Institutes überprüften, war naturgemäß eine beträchtliche Zahl von Fällen *frei von tuberkulösen Veränderungen*, zumindest fehlten in den Obduktionsbefunden diesbezügliche Hinweise. Es ist jedoch wohl denkbar, daß bei genauerer Untersuchung, besonders auf das Vorhandensein von Primärherden, auch hier in einer größeren Anzahl der Fälle kleine, alte solche Herde zu finden gewesen wären. Wie nach den vorangegangenen Befunden zu erwarten war, fand sich unter 65 derartigen Fällen *kein einziger mit einem positiven Tuberkelbacillenbefund im Blut*.

Besprechung der Befunde.

Fassen wir nun unsere Befunde zusammen, so zeigt sich ein im wesentlichen eindeutiges Bild, das durch folgende Tabelle veranschaulicht wird.

	Positiv	Negativ	Gesamt
1. Generalisation:			
Früh	2	3	5
Spät	10	1	11
2. Lungentuberkulose:			
a) Fortschreitende mit tödlichem Ausgang . . .	18	2	20
b) Fortschreitende, jedoch nicht als Todesursache	0	8	8
c) Stationäre	0	33	33
3. Organ tuberkulose:			
a) Mit tödlichem Ausgang	1	0	1
b) Ohne tödlichen Ausgang	0	8	8
c) Polyserositis	0	3	3
4. Fälle ohne Tuberkulose	0	65	65
	31	123	154

Wir konnten somit in einem verhältnismäßig hohen Hundertsatz sowohl der miliaren Tuberkulose, als auch bei chronisch fortschreitenden, zum Tode führenden Lungentuberkulosen (bzw. in einem Fall von Nierentuberkulose) spezifische Keime aus dem Blute züchten. Bei den Miliar-tuberkulosen lag hier ein Hundertsatz von 75 vor, wobei jedoch bei einem Teil des Materials als Fehlerquelle die Verarbeitung viel zu geringer Blutmengen in Betracht zu ziehen ist. Denn gerade bei Kindern, bei denen nur mit verhältnismäßig kleinen Blutmengen gearbeitet werden konnte, versagte, trotz dichter miliarer Aussaat, wie erwähnt, das Verfahren verhältnismäßig oft.

Bei den chronisch fortschreitenden, zum Tode führenden Tuberkulosen konnte in 19 von 21 Fällen eine Bacillämie nachgewiesen werden, was einem Hundertsatz von über 90 entspricht.

Berücksichtigt man, daß es sich hier um ein bakteriologisches Verfahren handelt, bei dem man mit verschiedenen Fehlerquellen rechnen muß, so ist man auf Grund der Züchtungsergebnisse sehr wohl berechtigt, *in allen den genannten Fällen ein Kreisen von Tuberkelbacillen im Blute anzunehmen*. Diesen positiven Fällen stehen jedoch jene etwa 50 Beobachtungen mit stationärer oder wohl fortschreitender, aber nicht zum Tode führender Tuberkulose gegenüber, bei denen *kein einziges Mal Tuberkelbacillen aus dem Blute gezüchtet werden konnten*. Die große Zahl und der hohe Hundertsatz der positiven Fälle in den erstgenannten Gruppen unterstützt sehr stark das Bedeutsame dieser negativen Befunde.

Dieses Verhalten berechtigt zu der Frage, worin *das unterschiedliche Verhalten dieser beiden Gruppen* von Fällen begründet sei. Zeichen einer hämatogenen Aussaat fehlen in einer Reihe positiver Fälle und wurden andererseits bei negativen angetroffen, wenn auch die Ausstreuung anscheinend älteren Datums war. Desgleichen kommt das Vorhandensein acino-nodöser oder größerer exsudativer Herde nicht in Betracht, da sich solche in beiden Gruppen finden. Wir können also nur an zwei Umstände denken: einerseits an die *Ausdehnung der Veränderungen*, die bei den positiven Fällen, abgesehen von den Miliartuberkulosen, bedeutend größer war als bei den negativen, andererseits an die *Todesursache* als solche, d. h., ob der Tod durch die Tuberkulose unmittelbar verursacht war.

Gegen die Ausdehnung als alleinige Ursache, ließe sich einwenden, daß es oft von verhältnismäßig kleinen Herden aus zu einer Miliartuberkulose kommt, also zu einer Ausschwemmung, die sogar anatomisch sichtbar wird. So bliebe denn als entscheidender Faktor nur noch die Todesursache und es wäre anzunehmen, daß nur *bei zum Tode führenden Formen der Tuberkulose Tuberkelbacillen nachgewiesen werden können*. Es steht dies wohl mit vielfach geäußerten Vorstellungen im Einklang, nach denen knapp vor dem Tode Tuberkulöser eine Bacillämie auftreten soll.

Vielelleicht kann *die Agonie, bzw. das Sterben* an sich eine Ausschwemmung von Keimen in die Blutbahn mit sich bringen, bzw. eine Bacillämie auslösen. Dieser Gedanke wird durch die von uns gefundene Wahrnehmung unterstützt, daß es *unverhältnismäßig seltener gelingt, aus dem strömenden Blute lebender Patienten Tuberkelbacillen zu züchten als aus der Leiche*. So waren wir beispielsweise einmal in der Lage, mehrere knapp vor dem Tode abgenommene Blutproben bei an schwererer Tuberkulose Erkrankten zu untersuchen. Diese zeigten entweder ein durchaus negatives Ergebnis, oder es konnten nur mikroskopisch im Abstrich von den Kulturröhren alkoholsäurefeste Stäbchen nachgewiesen werden, ohne daß es gelungen wäre, einen Stamm zu züchten. So wurden z. B. bei einem 36jährigen, an miliarer Tuberkulose erkrankten Manne 11, bzw. 8 und auch 1 Tag vor dem Tode Blutproben entnommen.

Nur in der ersten, 11 Tage vor dem Tode abgenommenen gelang in der Kultur der mikroskopische Nachweis der alkoholsäurefesten Keime, während die beiden anderen Proben auch mikroskopisch vollkommen keimfrei blieben. Aus dem Leichenblut dieses Falles gingen hingegen Tuberkelbacillenkolonien in reichlicher Menge an.

Auch sonst waren unsere sehr ausgedehnten, nahezu an 500 Fällen durchgeführten Kulturversuche aus dem strömenden Blute von wesentlich weniger günstigem Erfolge begleitet wie die aus dem Leichenblut, worüber an anderer Stelle ausführlich berichtet werden soll.

Mit der Möglichkeit, daß Tuberkelbacillen erst *nach dem Tode in die Blutbahn eindringen* (eine Vorstellung, die Kahn in Betracht zieht), sich hier vermehren und so einer Blutkultur zugänglich werden, glauben wir mit Rücksicht auf das langsame Wachstum der Tuberkelbacillen nicht rechnen zu müssen. Betke konnte durch Tierversuche recht häufig bei Leichen schwer Tuberkulöser in der *Lymphe des Ductus thoracicus* den spezifischen Erreger nachweisen, ohne daß in diesen Fällen eine Wanderkrankung des Brustganges vorgelegen wäre. Da ihm dies meist in den Fällen gelang, in denen *spezifische Darmgeschwüre* vorlagen und er es dann vermißte, wenn diese fehlten, so nimmt er an, daß es aus den Darmgeschwüren zum Eintritt der Keime in die Blutbahn komme. Da wir meist Blut aus der rechten Herzkammer zur Untersuchung heranzogen, so muß in Betracht gezogen werden, ob die von uns gezüchteten Bacillen nicht aus dem Ductus thoracicus in das Venensystem gelangt und so im Herzblut gefunden wurden. Doch fehlt in unserem Material ein Hinweis darauf, da hier *keinerlei Zusammenhang* eines positiven Tuberkelbacillenbefundes im Blute mit dem Bestehen einer Darmtuberkulose vorliegt. In sehr vielen positiven Fällen fehlten Geschwüre und andererseits bestanden sie in drei negativen, wovon zwei der dritten Gruppe der nicht tödlichen Tuberkulosen angehören. Inwieweit vorhandene Keime aus dem Leichenblute überhaupt leichter zum Angehen zu bringen sind als aus dem Blute Lebender, etwa wegen Steigerung der Wachstumskräfte in der Leiche oder Unterschieden in der Zusammensetzung des Blutes, müssen wir mangels irgendwelcher Anhaltspunkte offen lassen.

Wenn wir trotz der auffälligen Unterschiede in den Züchtungsergebnissen aus dem Leichenblut und aus dem strömenden Blut das Sterben an sich doch nicht für den positiven Ausfall verantwortlich machen, so glauben wir auch dafür Gründe anführen zu können. Ihre Erwähnung führt uns zu einem Ausgangspunkt unserer Untersuchungsreihe zurück.

Vor Anstellung der Reihenuntersuchungen an Leichen hatten wir uns seinerzeit *zwei Aufgaben* gestellt. „Wie oft wird durch eine unspezifische Todeskrankheit oder das Sterben an sich eine Tuberkelbacillämie hervorgerufen? Dies schien deswegen wesentlich, weil mit Rücksicht auf die Löwenstein-Reiterschen Befunde der Tuberkelbacillämie beim Rheumatismus daran gedacht werden könnte, daß bei sonst inaktiven Formen von Tuberkulose durch einen unspezifischen Infekt, infolge Aktivierung eines absoluten Herdes, eine Tuberkelbacillämie ausgelöst werden könnte¹.“ Ebenso wäre möglich, daß unter Umständen durch eine *fieberhafte, etwa septische Erkrankung* ein tuberkulöser Herd

¹ Zur Kenntnis der Tuberkelbacillenzüchtung aus dem Blut (nach Löwenstein). Wien, klin. Wschr. 48 (1931).

derart verändert würde, daß eine Keimausschwemmung in die Blutbahn erfolgen könnte.

L. Popper hat Fälle angegeben, wo er eine derartige Auslösung einer spezifischen Bacillämie durch unspezifische, hauptsächlich septische Erkrankungen annimmt. Diese Mutmaßung wäre auch mit den bisherigen klinischen Erfahrungen und Vorstellungen wohl in Einklang zu bringen.

Bei Beantwortung dieser Frage an Hand unseres Materials ergibt sich — wie auf Grund der 3 Gruppen bereits erwähnt — aus der Zahl der negativen Fälle bei fortschreitender Tuberkulose (wenn diese nicht die Todesursache bildet), daß das Sterben an sich und auch die Agone keine Keimausschwemmung hervorrufen muß. Ebenso fehlen Anhaltspunkte für die Annahme, daß septische Erkrankungen eine Bacillämie verursachen, denn sowohl bei den aktiven, nicht tödlichen Tuberkulosen, als auch bei den stationären Formen und in denjenigen Fällen, bei denen ein größerer tuberkulöser Herd bei der Sektion vermißt wurde, konnten von uns niemals spezifische Keime nachgewiesen werden. Unter allen diesen Fällen finden sich aber einige, bei denen sicherlich eine Widerstands-herabsetzung des Organismus angenommen werden kann. Dies sind sowohl Fälle mit *Sepsis*, als auch mit *Urämie* und *Diabetes mellitus*. Diese drei Erkrankungen wären sicherlich durchaus geeignet, einen ruhenden tuberkulösen Herd zu aktivieren, aber dennoch mißlang bei allen solchen Fällen der Tuberkelbacillennachweis. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen berechtigen uns daher nicht, anzunehmen, daß Schädigungen des Organismus bzw. Herabsetzungen der Widerstandsfähigkeit zur Keimausschwemmung führen.

Wir können somit weder die Art, noch die Ausdehnung der pathologischen Veränderungen, noch das Sterben an und für sich für den positiven Tuberkelbacillenbefund allein verantwortlich machen, vielmehr müssen wir annehmen, daß es hierbei wohl auf das Zusammenwirken aller dieser Faktoren ankommt, daß also ein fortschreitender ausgedehnter, zum Tode führender Krankheitsvorgang von einer Bacillämie begleitet wird. Somit wäre die Schwere des Krankheitsbildes vor allem entscheidend, was auch mit den Angaben des Schrifttums in Einklang stünde.

In der angeführten Umfrage der „Medizinischen Klinik“ erwähnten gerade diejenigen Forscher, die überhaupt positive Züchtungsergebnisse erzielen konnten, daß aus dem strömenden Blut der Tuberkelbacillennachweis am ehesten bei den schwersten Formen der Lungentuberkulose gelingt. So hat vor allem Sägler bei 51 isolierten Phthisen elfmal mit freiem Auge sichtbare Tuberkelbacillenkolonien erzielen können und betont, daß es sich dabei stets um schwere, doppelseitige, offene Formen handelte, bei denen sich auch Kehlkopf- und Darmtuberkulose fand. Bei 107 anderen Fällen, auch „hämatogener Tuberkulose“, fielen die Kulturen negativ aus. Uns selbst fehlt leider ein größeres Material von Proben aus dem strömenden Blut von Kranken mit schweren beiderseitigen Lungentuberkulosen.

Das Ergebnis der Überprüfung von Fällen rheumatischer Erkrankungen (wir untersuchten in erster Linie Endokarditiden) auf das Vorliegen einer Bacillämie, sowie auf das Vorhandensein oder Fehlen tuberkulöser Herde bei der Leichenöffnung — es war dies die zweite Aufgabe, derentwegen wir Reihenuntersuchungen durchführten — ist in dieser Mitteilung nicht aufgenommen, weil es in bakteriologischer Hinsicht noch nicht völlig geklärt ist. Es soll in einer eigenen Arbeit besprochen werden. Diese Fälle sind hier nicht mitgezählt, dasselbe gilt von einigen noch unklaren Befunden bei Lymphogranulomen.

Wir können also als abschließendes Ergebnis zusammenfassend berichten, daß bei *miliären Tuberkulosen*, sowie bei *chronischen, fort-schreitenden Lungentuberkulosen mit tödlichem Ausgang in einem sehr hohen Hundertsatz von mindestens 85% die Tuberkelbacillenkultur aus dem Leichenblut gelang, während bei allen übrigen Formen der Tuberkulose, sowie auch bei nicht tuberkulösen Veränderungen der Kulturversuch versagte.*

Doch sei bemerkt, daß wir selbstredend nicht vollkommen ausschließen können, ob nicht infolge vielleicht immer noch vorhandener Mängel der Technik in den bei uns negativen Fällen *vereinzelte* im Blut kreisende Keime dem Nachweis entgingen. Bei den besonderen Schwierigkeiten, welche das außerordentlich empfindliche Verfahren bietet, könnte dies im Bereich der Möglichkeit liegen. Mit Rücksicht auf den ausgeprägten eindeutigen Gegensatz im kulturellen Verhalten der beiden ins Auge gefaßten Gruppen muß aber sichergestellt bleiben, daß dann in den bei uns positiven Fällen ein dem Grade nach ganz anderer Grad der Bacillämie vorliegt.

Schrifttum.

- Ashimura:* Z. Tbk. **1925**, 202. — *Bacmeister u. Rueben:* Dtsch. med. Wschr. **1912**, 50. — *Bandelier-Roepeke:* Die Klinik der Tuberkulose, 4. Aufl. Leipzig: Curt Kabitzsch 1920. — *Betke:* Frankf. Z. Path. **5**, 423. — *Bingold:* Beitr. Klin. Tbk. **1928**, 68. — *Hübschmann:* Pathologische Anatomie der Tuberkulose. Berlin: Julius Springer 1928. — *Jontofsohn:* Z. Tbk. **61** (1931). — *Kahn:* Münch. med. Wschr. **1913**, 345; Beitr. Klin. Tbk. **1913**, 28. — *Kurashige:* Beitr. Klin. Tbk. **1912**, 23. — *Liebermeister:* Virchows Arch. **1909**, 197. — *Löwenstein:* Münch. med. Wschr. **1930**, 42; Zbl. Bakter. **120** (1931). — *Lüdke:* Wien. klin. Wschr. **1906**, 949. — *Lu-barsch:* Virchows Arch. **1913**, 213. — *Maresch:* Wien. klin. Wschr. **1931**. Nr 43 (Sitzung der Gesellschaft der Ärzte vom 10. Oktober 1931). — *Neumann:* Klinik der Tuberkulose Erwachsener, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1930. — *Popper, L.:* Dtsch. med. Wschr. **1932**, 3. — *Popper, H., Bodart u. Schindler:* Wien. klin. Wschr. **1931**, Nr 48. — *Rabinowitsch:* Med. Klin. **1932**, 9. — *Russew:* Wien. Arch. inn. Med. **20** (1930). — *Sägler:* Med. Klin. **1932**, 8. — *Umfrage der Med. Klin.* **1932**, 4, 8, 9. — *Weichselbaum:* Wien. med. Wschr. **1884**, 1213.

Die übrigen Verfasser finden sich in den Arbeiten von *Liebermeister* und *Kahn* angeführt.