Über Tuberkuloseimmunität.

Von

Privatdoz. Dr. Franz Hamburger,

Vorstand der Kinderabteilung der allg. Poliklinik in Wien.

Was ist eigentlich Immunität? Unter Immunität verstanden die alten Ärzte die Eigenschaft eines Menschen, gegen diejenigen Infektionskrankheiten geschützt zu sein, an denen er schon einmal erkrankt war. Man sagte, ein Mensch, der einmal Masern, Scharlach oder Syphilis durchgemacht hat, akquiriert gewöhnlich nicht noch einmal Masern, Scharlach oder Syphilis; er ist gegen eine neue Infektion immun. Während nun Masern und Scharlach nach relativ kurzer Zeit überwunden sind, ist das mit der Syphilis ganz anders. Die Syphilis heilt oft erst nach Jahren, ja oft überhaupt nie, aber das betreffende Individuum ist erfahrungsgemäss gegen eine neue Syphilisinfektion immun.

Es gibt ja wohl Fälle, wo Menschen ein zweites Mal an Masern, Scharlach oder Syphilis erkranken, aber das sind ja wohl Ausnahmen. Es gibt auch Autoren, die annehmen, dass eine zweite Syphilisinfektion nur dann zu Primäraffekt und Sekundärerscheinungen führen kann, wenn die erste Infektion völlig abgeheilt war. Wahrscheinlich ist diese Annahme auch richtig. Ob es aber wahr ist, dass eine wirkliche Immunität gegen eine zweite Syphilisinfektion nur solange vorhanden ist, als die erste Infektion noch nicht abgeheilt ist, erscheint doch sehr fraglich.

Wie dem auch sei, eine gewisse Immunität gegen eine neuerliche Infektion nach einmal akquirierter Syphilis ist zweifellos die Regel.

Wie verhält sich denn nun der Mensch bezüglich der Tuberkulose. Es wäre ein Wunder, wenn sich diese Frage noch niemand vorgelegt hätte. In der Tat sind ja auch darüber schon oft Unter-

suchungen angestellt worden. Über diese will ich zuerst einmal kurz berichten.

I. Versuche anderer.

Soweit ich aus der Literatur ersehen kann, stammen die ersten diesbezüglichen Untersuchungen von Falk (1). Schon von vornherein hält er die Möglichkeit einer prophylaktischen Tuberkulosevakzination entsprechend der Jennerschen Schutzimpfung gegen Variola für unwahrscheinlich und beruft sich dabei auch auf die Anschauungen Robert Kochs (2). Trotzdem versucht er die Frage auch experimentell anzugehen. Er behandelt Meerschweinchen mit tuberkulösem Lungengewebe, in dem die Tuberkelbazillen durch vorhergehende Fäulnis abgeschwächt sind, vor. Auf diese Weise infiziert, akquirieren die Versuchstiere nur eine rein an den Infektionsort gebundene, ausheilende (zur Verkreidung führende) Tuberkulose und bleiben frisch und gesund. Die neuerliche Infektion dieser Tiere mit frischem tuberkulösem Lungengewebe ruft nun, wie Falk mitteilt, eine rasch sich verbreitende allgemeine letale Tuberkulose hervor; die Kontrolltiere bekommen zwar auch eine Tuberkulose, die sich aber langsamer entwickelt und sie zeigen (wegen intraperitonealer Infektion) erst eine nur auf die Bauchorgane beschränkte Tuberkulose, während die vorbehandelten Tiere zur selben Zeit ausserdem auch schon eine ausgebreitete kavernöse Lungentuberkulose aufweisen.

Aus diesen Versuchen schliesst Falk, dass die Tuberkulose zu jenen Krankheiten gehört, welche nie zu einer Immunität, sondern immer nur zu einer grösseren Disposition für neuerliche Infektion führt. Die Infektion hat Falk immer intraperitoneal ausgeführt und wir werden weiter unten sehen, dass gerade dieser Infektionsmodus, der unter normalen Verhältnissen beim Menschen nie vorkommt, zum Teil die Ursache für Falks nicht ganz zutreffende Beurteilung der Tuberkulosepathologie ist.

Zu ganz ähnlichen Schlüssen kommt Charrin (3) auf Grund seiner Versuche. Er geht von der Frage aus, besteht beim tuberkulösen Tier eine ähnliche Immunität gegen eine neue Tuberkuloseinfektion wie beim Luetiker gegen eine neue Luesinfektion? Er infizierte, soviel ich aus seinen Mitteilungen ersehe, subkutan; auch die zweite Infektion erfolgte subkutan. Charrin konnte einen auffallenden Unterschied zwischen erster und zweiter Infektion nicht finden. Charrin kommt daher auch zu dem Schluss, der Tuberkulose verhält sich zu neuerlicher Infektion ganz anders als der Syphilitische.

Robert Koch (4) hat dann diese Frage bei Gelegenheit seiner ersten Publikationen über das Tuberkulin als Heilmittel wieder be-

sprochen und über seine diesbezüglichen Experimente des kurzen berichtet. Koch hat dabei auf die zwei wichtigsten Momente aufmerksam gemacht, durch die sich die zweite Infektion von der ersten unterscheidet, nämlich auf:

1. den zeitlichen Verlauf der Infektion,
2. das Verhalten der regionären Lymphdrüsen.

Koch gibt an, dass ein schon tuberkulöses Meerschweinchen auf eine subkutane Infektion zwar schon nach wenigen Tagen Infiltration und Geschwürsbildung zeigt, dass aber dieses Geschwür gewöhnlich völlig heilt, während das Geschwür nach erster Infektion nie heilt. Die der zweiten Infektionsstelle zugehörigen regionären Lymphdrüsen schwellen nach den Mitteilungen Kochs nicht an, während die regionären Lymphdrüsen bei subkutaner Erstinfektion ausnahmslos sehr stark vergrößert sind.

Diese Versuche Kochs sind nun verschiedentlich nachgeprüft, aber nur zum Teil bestätigt worden. Arloing (5) kam zu Resultaten, die mit denen Charrins übereinstimmten und denen Kochs widersprachen. Auch Gramatschikoff (6) und Czaplewski und Roloff (7) konnten Kochs Versuche nicht bestätigen. In letzter Zeit hat Detre-Deutsch (8) über ähnliche Versuche berichtet, in denen er die Befunde Kochs bestätigen konnte, wenngleich er eine ganz andere Erklärung für sie gibt als Koch. Ähnliche Anschauungen wie Detre-Deutsch entwickelte Weleminsky (9) auf Grund seiner Experimente.

Detre-Deutsch erhielt bei neuerlicher subkutaner Infektion (1 mg — 3 cg Kultur) schon tuberkulöser Meerschweinchen sofortige Reaktion in Form lokaler Schwellung und Fieber. Das Infiltrat an der Injektionsstelle führte nie zu Geschwürsbildung; es entwickelte sich nur ein Schorf, der sich rasch abstieß; damit war der lokale Prozess abgeschlossen. Regionäre Lymphdrüsenschwellung trat nicht auf. Im Gegensatz dazu entwickelte sich bei vorher gesunden Tieren ein Infiltrat, das 14 Tage nach der Infektion aufbrach und sich in ein nie völlig verheilendes Geschwür verwandelte. Die regionären Lymphdrüsen schwollen beträchtlich an.

Detre-Deutsch fasst dieses Verhalten eines schon tuberkulösen Tieres gegen eine neuerliche Infektion als einen Ausdruck der Leukozytenlähmung auf. Die neuerlich eingebrachten Tuberkelbazillen wirken nach Detre-Deutsch als zu grosser Reiz auf die sensibel gewordenen Leukozyten des tuberkulösen Tieres. Es kommt daher nicht zur lokalen Leukozytose und Eiterung, welche die Bazillen abzuhalten imstande wäre, sondern die Bazillen können sich ungehindert von der Infektionsstelle aus über den ganzen Organismus

verbreiten und so den Tod des schon vorher tuberkulösen Tieres beschleunigen. Das ungefähr die Erklärung von Detre-Deutsch. Einen sehr auffallenden Unterschied zwischen tuberkulösen und nicht-tuberkulösen Meerschweinchen fand Bail (10). Wenn er 100 mg frischer Tuberkelbazillenkultur tuberkulösen Meerschweinchen intraperitoneal injizierte, so starben sie ausnahmslos nach wenigen Stunden, während ebenso behandelte vorher gesunde Tiere in den ersten Tagen ganz frisch und gesund blieben und erst einige Wochen nach der Infektion starben.

Fassen wir die hier mitgeteilten Experimente zusammen, so sehen wir, dass die Resultate ganz widersprechende sind. Koch fand eine gewisse Immunität tuberkulöser Tiere gegen neue Infektion mit Tuberkelbazillen, Bail dagegen eine hochgradige direkt letale Empfindlichkeit gegen die zweite Infektion.

Die Versuche von Falk, Charrin, Arloing, Gramatschikoff, Czaplewski und Roloff sprachen gegen den Kochschen Versuch. Detre-Deutsch konnte zwar die Befunde von Koch bestätigen, aber er sieht in dem Fehlen der regionären Lymphdrüenschwellung, sowie in dem Mangel der Exulzeration nach der zweiten Infektion keine Immunitätserscheinung, sondern eine Unfähigkeit des tuberkulösen Organismus sich gegen ein zweite Infektion zu wehren.

Diese Widersprüche lassen sich nun sofort aufklären, wenn man die verschiedenen Versuchsergebnisse im Licht der v. Pirquet-Schickschen (11) Theorie betrachtet. Diese lautet auf die Tuberkulose angewendet ungefähr: Ein Organismus, dessen Zellen und Gewebe einmal mit dem Tuberkelbazillus in reaktive Beziehungen getreten ist, reagiert gegen neu eingebrachte Tuberkelbazillen anders als ein völlig unberührter Organismus, gerade so wie ein Mensch, dem einmal Pferdeserum eingespritzt worden ist, sich gegen eine neuerliche Pferdeseruminjektion anders verhält als ein noch nicht so vorbehandelter Mensch. Diese veränderte Reaktionsfähigkeit, diese Umstimmung, von v. Pirquet (12) Allergie genannt, beruht auf der Anwesenheit von Antikörpern, die in Verbindung mit dem an sich ungiftigen Serum oder dem an sich ungiftigen Bazillus erst die Giftwirkung bedingen.

Ich möchte in Übereinstimmung mit anderen auf Grund von fremder und eigener Erfahrung die Substanzen, deren Injektion bei Mensch und Tier Antikörperreaktion auslösen, einteilen in primär giftige und primär ungiftige Substanzen. Erstere sind Substanzen, die in grossen Mengen sofort Allgemeinerscheinungen, ja den Tod hervorrufen können, in kleineren Dosen Entzündungserscheinungen an der Injektionsstelle machen. Primär ungiftige Substanzen sind solche, die

selbst in grossen Dosen weder das Allgemeinbefinden beeinträchtigen noch auch an der Injektionsstelle Entzündungserscheinungen provozieren, wenn sie zum erstenmal injiziert werden.

Der Tuberkelbazillus und seine Gifte gehören nun ebenso wie z. B. das Pferdeserum zu den primär ungiftigen Antigenen, während z. B. der Diphtheriebazillus und sein Toxin, sowie das Rinderserum zu den primär giftigen Antigenen gehört. Beweis dafür: mit Tuberkelbazillen oder Tuberkulin, mit Pferdeserum erzeugt man bei ganz unberührten¹⁾ Menschen keine Entzündung am Injektionsort, bei Tieren kann man selbst nach Anwendung grosser Mengen nie den Tod hervorrufen; dagegen kann man mit Diphtheriebazillen oder ihrem Toxin, sowie mit Rinderserum, schon bei erstmaliger Anwendung bei Mensch und Tier nicht nur Infiltrate an der Injektionsstelle, sondern auch durch grosse Mengen beim Tier den Tod hervorrufen.

Bezüglich des Diphtherietoxins ist das allgemein bekannt. Die giftige, ich meine die primär giftige Wirkung des Rinderserums kennt man aus den Tierversuchen von Uhlenhuth und von H. Pfeiffer. Dass das Rinderserum auch auf den Menschen primär-giftig wirkt, wissen wir von Schlossmann und von Salge, und ich selbst verfüge diesbezüglich über eine ziemlich grosse Erfahrung (über 50 nicht veröffentlichte Versuche). Andererseits konnte ich (13) nachweisen, dass tuberkulosefreie Menschen selbst grosse Dosen (100 – 1000 mg) Tuberkulin vertragen, ohne die geringsten Störungen zu zeigen.

Während nun Bail durch grosse Tuberkelbazillenmengen bei normalen Tieren nie eine sofortige Giftwirkung erzwingen konnte, trat diese bei tuberkulösen Tieren schon nach wenigen Stunden ein und führte zum Tod. Nach der v. Pirquet-Schickschen Theorie haben wir uns diesen Vorgang so zu erklären: die spezifischen Antikörper des tuberkulösen Tieres reagieren bei der zweiten Infektion mit den eingespritzten, an sich ungiftigen Antigenen. Das nun in grosser Menge entstandene Reaktionsprodukt ist giftig und tötet das Tier. Man darf wohl mit Wolff-Eisner (14) annehmen, dass dabei auch eine grosse Menge von Tuberkelbazillen zugrunde geht. Wenn aber, so erklären v. Pirquet und Schick, die eingespritzte Bazillenmenge, sowie im Kochschen Versuch nur klein ist, so kommt es zwar auch zu sofortiger Giftwirkung, aber das giftige Reaktionsprodukt ist nur in geringer Menge vorhanden. Das betreffende tuberkulöse Tier erholt sich daher von der Giftwirkung rasch. Die bei der Reaktion getöteten oder geschädigten Bazillen vermögen die Lymphdrüsen nicht zu Schwellung und Verkäsung zu bringen.

¹⁾ D. h. bei tuberkulosefreien bzw. bei Menschen, die mit Pferdeserum noch nicht eingespritzt worden waren.

Diese Erklärung widerspricht den Anschauungen von Detre-Deutsch und von Bail. Akzeptieren wir sie vorderhand trotzdem und wenden wir uns den Versuchen und ihrer Erklärung zu; sehen wir weiter, ob uns die v. Pirquet-Schicksche Theorie die hier mitgeteilten Experimente befriedigend erklären kann und ob unsere klinischen Erfahrungen über die Frage der Tuberkuloseimmunität sich mit dieser Theorie in Einklang bringen lassen.

II. Eigene Versuche.

Wenn es wirklich eine Immunität tuberkulöser Tiere oder Menschen gegen eine neue Tuberkuloseinfektion gibt, dann muss sich das auch durch entsprechend angelegte Experimente nachweisen lassen. Vielleicht spielt diese Immunität auch praktisch im Leben eine Rolle. Wenn wir das wahrscheinlich machen wollen, so müssen wir dabei auch versuchen, in der Anordnung unserer Experimente den tatsächlichen Verhältnissen möglichst nahe zu kommen. Nun, die tatsächlichen Infektionsverhältnisse unterscheiden sich von den Laboratoriumsversuchen vor allem dadurch, dass im Leben gewöhnlich nur kleine Bazillenmengen bei der Infektion in Betracht kommen, während im Laboratorium gewöhnlich grosse Mengen verwendet werden. Selbstverständlich haben auch Experimente mit grossen Infektionsmengen theoretisches Interesse, sie kommen aber bei der hier gestellten Frage nicht in Betracht. Mit der Anwendung kleiner Mengen ist aber noch nicht getan. Wir müssen auch versuchen die Infektionsweise des täglichen Lebens nachzuahmen. Da wäre es nun eigentlich das Richtige gewesen, die betreffenden Tiere einer Inhalations- oder Fütterungsinfektion auszusetzen. Das ging nun nicht gut an, weil ein solcher Infektionsmodus die tägliche Beobachtung der Infektionsstelle und der regionären Drüsen unmöglich gemacht hätte.

Ich entschloss mich daher die Tiere kutan zu infizieren: ich kratzte mit einer spitzen Nadel am Rücken in die rasierte Haut eine kleine nicht blutende Wunde (ganz ähnlich wie bei der Schutzpockenimpfung) und schmierte in diese Wunde eine relativ dünne Tuberkelbazillenaufschwemmung. Anfangs verwendete ich Aufschwemmungen unbekannter Konzentration, später Verdünnungen von 1:100 bis 1:10000.

Damit kam ich den natürlichen Verhältnissen relativ nahe, indem ich nur kleine Bazillenmengen zur Infektion brachte und nur einen kleinen Epithelverlust setzte. Freilich kam dabei ein anderer Infektionsort zur Verwendung als es den tatsächlichen Verhältnissen

beim Menschen entspricht, dafür konnte ich aber den Verlauf der Infektion täglich ganz genau verfolgen.

In der ersten hier angeführten Versuchsreihe ist der Verlauf der kutanen Infektion mit Entwicklung des Primäraffektes und der regionären Drüsenschwellung genau beobachtet und auch der Verlauf der zweiten Infektion möglichst genau verfolgt.

Auf diese Weise ist hier zum erstenmal die Reaktion des tierischen Organismus auf die Tuberkuloseinfektion ganz genau, d. h. von Tag zu Tag verfolgt. Es wird sich zeigen lassen, dass die Verhältnisse eine grosse Ähnlichkeit mit dem Verlauf der Vakzineentwicklung beim Menschen haben, wie sie in der letzten Zeit von v. Pirquet (15) studiert worden ist.

I. Versuchsreihe.

25. I. 1908. Drei Meerschweinchen werden kutan infiziert mit Tuberkelbazillen (Typus humanus; Stamm von Dr. Bartel mit Bezeichnung Gh. 19. XI. 3). Die Tiere werden am Rücken rasiert, die enthaarte Stelle mit einer Nadel leicht gekratzt, dass frisch rötliches Korium erscheint und diese kleine Kratzwunde wird mit der Bazillenaufschwemmung beschmiert.

Tier 1. 360 g infiziert an der linken Schulter.

„ 2. 350 g „ „ „ „ „

„ 3. 300 g „ „ „ rechten „

26. I. Die Tiere zeigen feuchte Krusten an den Kratzwunden ohne Reaktion.

30. I. Bei den Tieren zeigt sich beginnende Krustenlösung ohne Rötung der Infektionsstelle.

1. II. Die Tiere zeigen völlig reaktionslose, krustenlose, lineare Narben nach der Kratzwunde. Keine Drüsenschwellungen.

2. II. Nr. 1, 2, 3 ohne jegliche Reaktion an der Kratzwunde und in den Axillen, wo die regionären Drüsenschwellungen zu gewärtigen sind. (8 Tage post infect.),

3. II. Befund wie gestern (9 Tage post infectionem).

5. II. Fragliche beginnende Reaktion. (11 Tage post infect.):

1. fragliche Rötung der Narbe. Ganz kleine Drüsen in linker Axilla (kein sicherer Befund).

2. leichte fragliche Infiltration der Narbe. Unsichere Drüsen in linker Axilla,

3. leichte Rötung von ca. 4 mm Länge fragliche Infiltration der Narbe. Hanfkorn-grosse Drüse in rechter Axilla.

6. II. Die Erscheinungen werden deutlicher (12 Tage post infectionem).

Tier 1. 410 g eben merkliche Rötung und Infiltration (unterstecknadelkopfgross), 2—3 kleinste Drüsen in der linken Axilla.

Tier 2. 390 g wie Tier 1.

Tier 3. 360 g wie gestern.

7. II. (13 Tage post infectionem.)

Tier 1. Kleines, gerötetes Infiltrat von ca. 5 mm Länge. Eine sichere unterhanfkorngrösse Drüse in der linken Axilla.

Tier 2. 8 mm Durchmesser haltendes gerötetes Infiltrat mit mehreren sehr kleinen Drüsen in der linken Axilla.

Tier 3. 3×8 mm grosses gerötetes Infiltrat. Hanfkorngrösse Drüse in der rechten Axilla.

Wir bezeichnen im folgenden die Veränderung an der Infektionsstelle als Primäraffekt.

7. II. Die Tiere werden kutan tuberkulinisiert.

8. II. Pirquetsche Reaktion bei den Tieren 1—3 unsicher.

Primäraffekt und Drüsenschwellungen der infizierten Seite wie gestern. Axillen der nicht infizierten Seite lassen kleinste Drüsen palpieren, wie man sie oft auch bei anormalen Tieren findet.

9. II. Befund der Tiere ziemlich unverändert. Primäraffekte und Drüsenschwellungen deutlicher. Die Primäraffekte zeigen seit gestern beginnende Krustenbildung.

10. II. (16 Tage post infectionem.)

Tier 1. 412 g. Kleinstes Infiltrat (Primäraffekt). In der linken Axilla ein Hanfkorn.

Tier 2. 395 g. Primäraffekt: hanfkorngrosses in die Tiefe gehendes Infiltrat. In der linken Axilla zwei unterhanfkorngrösse Drüsen.

Tier 3. 355 g. Primäraffekt: kleinstes, nicht sehr tiefgehendes Infiltrat. In der rechten Axilla eine gut hanfkorngrösse Drüse.

Bei allen Tieren ist am Primäraffekt die Rötung geringer, die Krustenbildung deutlicher.

11. II. Tier 1. Primäraffekt: kleinstes, fast nicht mehr gerötetes Infiltrat. Drüsen: linke Axilla ein Hanfkorn, rechte Axilla 0, am Hals 0.

Tier 2. Primäraffekt zeigt tiefere und grössere Infiltration als gestern. Drüsen: linke Axilla zwei Hanfkörner, rechte Axilla und Hals 0.

Tier 3. Primäraffekt: ca. 4 mm messendes flaches, fast nicht gerötetes Infiltrat. Drüsen: rechte Axilla ein Hanfkorn, linke Axilla zwei bis drei kleinste Drüsen (dem Befund vieler normaler Tiere entsprechend), am Hals 0.

12. II. Keine Veränderung.

13. II. Zunahme der Infiltration am Primäraffekt und scheinbar auch stärkere Drüsenschwellung.

14. II. 1. 432 g Primäraffekt: Kruste abgefallen, Spur Erosion. Infiltrat fast $\emptyset$, Rötung gering. Drüsen: links eine Erbse, rechts Axilla und Hals $\emptyset$.

2. 405 g Primäraffekt: Kruste festhaltend, starkes, fast erbsengrosses Infiltrat, Rötung gering. Drüsen: linke Axilla 2—3 unterhanfkorngross, linker Hals ein fast erbsengrosser (bisher übersehen?), sonst $\emptyset$.

3. 370 g Primäraffekt: Kruste im Abstossen, Infiltration und Rötung gering. Drüsen: rechte Axilla eine Erbse, linke Axilla, Hals, Leisten $\emptyset$.

15. II. Unverändert.

17. II. 1. Primäraffekt: kleinste Kruste, Drüsen unverändert.

2. Primäraffekt und Drüsen unverändert.

2. Primäraffekt: oberflächliches, etwas feuchtes Geschwür. Drüsen unverändert.

18. II. 1. Unverändert.

2. Primäraffekt: Infiltrat kleiner, Kruste fest. Drüsen: linke Axilla zwei hanfkorngrosse, linker Hals eine übererbsengrosse.

3. Primäraffekt zeigt frische Kruste. Drüsen: rechte Axilla zeigt eine übererbsengrosse, linke Axilla eine überhirsekorngrosse.

19. II. Unverändert.

20. II. Unverändert.

21. II. Tier 1 410 g, Tier 2 390 g, Tier 3 360 g.

23. II. Tier 1 und 3 werden neuerlich kutan infiziert in derselben Weise wie am 25. I. und zwar Tier 1 an der rechten, Tier 3 an der linken Schulter. Die Axillen sind an den neuinfizierten Seiten ohne pathologische Drüsenschwellungen.

Als Kontrolltiere werden zwei weisse Meerschweinchen (1b 310 g, 2b 290 g) ebenso kutan infiziert (rechte Schulter).

24. II. An der Infektionsstelle vom 23. II.: Tier 1 leichte Rötung und Infiltration von 2 mm Breite.

Tier 3 leichte Rötung und Infiltration von 1½ mm Breite.

2b keine Rötung oder Infiltration. 2b leichte Rötung, keine Infiltration. Alle (1, 3, 1b, 2b) zeigen feinste Kruste an der Infektionsstelle.

25. II. An der Infektionsstelle vom 23. II. (2 Tage nach der Infektion):

1. Kruste, leichte Rötung und Infiltration (eher weniger als gestern), Haarwachstum auf dem Reaktionshof etwas stärker als in der Umgebung (schon gestern bemerkt).

3. Kruste, leichte Rötung und Infiltration (weniger als gestern). Auf dem Reaktionshof längere Haare (schon gestern bemerkt).

1 b, 2 b Kruste ohne jegliche Reaktion.

26. II. Tiere 1—3 sind bezüglich der alten Infektion unverändert.

1 und 3 zeigen an der neuen Infektionsstelle keine Reaktion mehr, höchstens eine Spur Rötung. Feinste Krusten; keine Drüsen.

1 b, 2 b zeigen stärkere Krusten, keine Rötung oder Schwellung, Drüsen 0.

27. II. Tier 1. Alte Infektion wie bisher.

Neue Infektionsstelle völlig reaktionslos, Krusten in beginnender Abstossung. Drüsen 0.

Tier 3 wie Tier 1.

1 b, 2 b wie gestern.

28. II. Tier 1 und 3: Kruste abgefallen, keine Reaktion an der neuen Infektionsstelle, keine regionären Drüsen.

Tier 1 b Kruste weg, sonst 0.

Tier 2 b Kruste noch fest, sonst 0.

29. II. Tiere 1 und 3 unverändert.

Tier 1 b unverändert.

Tier 2 b Kruste weg, kleine Drüsen (?), sonst unverändert.

1. III. Tier 1 bezüglich der alten Infektion unverändert; an der neuen Infektionsstelle kleinste Kruste, sonst 0.

Tier 3 wie Tier 1.

Tier 1 b: an der Infektionsstelle kleinstes festes Krüstchen, in der rechten Axilla zwei bis drei kleinste, doch scheinbar schon vergrösserte Drüsen palpabel, in der linken Axilla 0. Primäraffekt un- deutlich gerötet.

Tier 2 b. Primäraffekt leicht infiltriert und vielleicht auch etwas gerötet, mit kleinster Kruste. In der rechten Axilla eine überhirsekorn-grosse Drüse, linke Axilla 0.

2. III. Tiere 1—3 bezüglich der alten Infektion:

1. Primäraffekt ohne Kruste, doch trocken, stellt eine gerötete, unregelmässige, im Zentrum deprimierte und wenig infiltrierte Stelle dar (ca. 8 mm Durchmesser). Drüsen: linke Axilla eine Erbse, ein Hanfkorn; linke Hals, linke Leiste 0.

2. Primäraffekt: ziemlich stark infiltrierte, leicht verkrustetes Geschwür, wenig gerötet. Drüsen: linke Axilla zwei untererbsen-grosse, linker Hals eine übererbsengrosse, linke Leiste 0; rechte Axilla, rechter Hals, rechte Leiste 0.

3. Primäraffekt: kaum infiltriert, leicht gerötet, ca. 6×8 mm gross, von einer derben, festen Kruste bedeckt. Drüsen: rechte Axilla eine übererbsengrosse, rechter Hals und rechte Leiste $\emptyset$.

Tiere 1 und 3 bezüglich der zweiten Infektion:

1. Infektionsstelle völlig reaktionslos: man sieht die infizierte Stelle als kleine frische Narbe, die aussieht wie nach einem Trauma. Drüsen: rechte Axilla ganz kleine Drüsen palpabel, die eine oder andere vielleicht etwas deutlicher als der Norm entspricht, rechter Hals und rechte Leiste $\emptyset$.

3. ganz entsprechend dem Befund von 1.

2. III. Tier 1b, 2b (8 Tage post infectionem).

Tier 1b. Primäraffekt: leichte Rötung ca. 4 mm gross, unsichere Infiltration. Drüsen: rechte Axilla eine fast hanfkorngrosse, mehrere scheinbar normal kleine Drüsen; linke Axilla normal kleine. Hals und Leisten $\emptyset$.

Tier 2b. Primäraffekt: leichte Rötung ca. 4×2 mm. Drüsen: rechte Axilla eine halbhanfkorngrosse, mehrere ganz kleine; linke Axilla mehrere ganz kleine. Hals und Leisten $\emptyset$.

3. III. Tier 1 und 3 wie gestern. Körpergewichte 1. 460 g, 2. 440 g, 3. 410 g.

Tier 1b und 2b (9. Tag post infectionem):

1b. Primäraffekt wie gestern, Infiltration etwas deutlicher; beginnende Kruste. Drüsen wie gestern.

2b. Primäraffekt etwas mehr gerötet, etwas infiltriert (ca. 4 mm gross), beginnende Krustenbildung? Drüsen wie gestern.

4. III. Tiere ziemlich unverändert.

Bei den Tieren 1b und 2b scheint der Primäraffekt mehr infiltriert, die regionären Drüsen etwas grösser. (10. Tag post infect.)

5. III. Tiere 1—3 bezüglich der alten Infektion scheinbar unverändert.

Tier 1 zeigt an der neuen Infektionsstelle einen undeutlich pigmentierten Hof; sonst unverändert.

Tier 3 unverändert.

Tier 1b, 2b (11. Tag post infectionem).

1b. Primäraffekt: leichte Rötung, stärkere Infiltration, in deren Zentrum eine feste Kruste sitzt. Die Drüse in der rechten Axilla fast erbsengross.

2b. Primäraffekt deutlich gerötet und mehr infiltriert. Kruste stärker. Drüse in der rechten Axilla etwas grösser.

6. III. Tiere 1—3 unverändert.

Tiere 1b, 2b (12 Tage post infectionem).

Bei beiden Tieren sind die Primäraffekte mehr verkrustet, mehr infiltriert. Die Drüsen in den rechten Axillen stärker; sonst nirgends Drüsen.

7. III. Alle Tiere unverändert.

9. III. Tiere 1 und 3 bezüglich der alten Infektion.

1. 470 g Primäraffekt: flaches, unregelmässiges, schwach rötliches Infiltrat, in dessen Mitte eine leicht ablösbare Kruste. In der linken Axilla eine grosse Erbse, sonst keine Drüsen.

3. 430 g Primäraffekt: ein „düster“ gerötetes, flaches Infiltrat (8×8 mm) mit zentraler fester Kruste. In der rechten Axille eine übererbsengrosse Drüse, sonst keine Drüsen.

Bezüglich der neuen Infektion zeigen Tier 1 und 3 weder an der Infektionsstelle noch in den betreffenden Axillen oder Halsseiten etwas pathologisches.

Tier 1b und 2b (15. Tag post infectionem).

1b. Primäraffekt: schwach rötliches, ganz flaches Infiltrat mit frischer, fester Kruste. An der Axilla rechts eine übererbsengrosse Drüse; sonst keine Drüsen.

2b. Primäraffekt wie bei 1b. Am Hals und in der Axilla rechts je eine erbsengrosse Drüse; sonst keine Drüsen.

13. III. Tier 1 (490 g) und 3 (450 g) bezüglich der alten Infektion unverändert. Bezüglich der neuen sind sie an der Infektionsstelle völlig normal, doch zeigen sie in der Axilla der zweitinfizierten Seite ganz kleine, etwas härtere Drüsen, die auch bei Tier 2 (das nicht kutan nachinfiziert war) vorhanden, wenn auch etwas undeutlicher sind.

Tier 1b und 2b:

1b. 335 g Primäraffekt: reaktionsloses Geschwürchen; in der rechten Axilla eine doppelterbsengrosse Drüse.

2b. 330 g Primäraffekt: fast reaktionslos. Am Hals rechts und in der rechten Axilla je eine übererbsengrosse Drüse.

16. III. Tiere 1 und 3, 1b und 2b unverändert.

27. III. Über Tiere 1b und 2b, die am 25. III. zu einem weiteren Versuch verwendet werden, nichts notiert.

Tiere 1 (510 g) und 3 (500 g) bezüglich der ersten, alten Infektion:

1. Primäraffekt zeigt sich als frischrote, krustenlose „Narbe“; in der linken Axilla eine erbsen- und eine linsengrosse Drüse; linker Hals, linke Leiste 0.

3. Primäraffekt: rotes, dünnbekrustetes Geschwür; rechte Axilla eine fast bohngengrosse Drüse; rechter Hals, rechte Leiste 0.

Bezüglich der 2. Infektion:

1. Infektionsstelle ohne Veränderung (d. h. man sieht nichts); rechte Axilla keine sicheren Drüsen palpabel; rechter Hals, rechte Leiste 0.

3. Infektionsstelle wie bei 1; in der linken Axilla 3—4 unterhanfkorn-grosse Drüsen, linker Hals, linke Leiste 0.

Anfang April 1908 (Datum nicht notiert):

Tier 1 (alte Infektion) Primäraffekt: 6 mm messende, haarlose, rote, wenig infiltrierte Narbe, keine Kruste; in der linken Axilla eine übererbsengrosse Drüse; linker Hals, linke Leiste 0.

Neue Infektionsstelle 0; in der rechten Axilla 0, am rechten Hals zwei hanfkorn-grosse Drüsen, rechte Leiste 0.

3. (alte Infektion) Primäraffekt: 6 mm gross, unregelmässig begrenzt, etwas infiltriert; nach Ablösung der Kruste zeigt sich ein ziemlich tiefes, feuchtes, doch reines Geschwür: in der rechten Axilla eine bohngrosse Drüse; rechter Hals, rechte Leiste 0.

Neue Infektionsstelle 0; in der linken Axilla zwei unterhanfkorn-grosse harte Drüsen; linker Hals, linke Leiste 0. Beide Tiere (1 und 3) sind gesund und frisch. Tier 3 gravid. Körpergewichte am 10. IV.: 1. 560 g, 3. 600 g.

24. IV. Tier 1 unverändert.

Tier 3 nicht untersucht. Es hat ein gesundes Junges wenige Tage vorher geboren, das sich gut entwickelt. Tier 3 und sein Junges sterben an einer Stallseuche am 9. VI. Bei der Sektion zeigt das Junge keine Tuberkulose.

Tier 3: an der rechten Schulter (Primäraffekt) in die Haut durchsetzendes Loch, an der linken Schulter (zweite Infektionsstelle) ein kleinstes Krüstchen. In der rechten Axilla zwei total verkäste bohngrosse Drüsen, rechter Hals 0; in der linken Axilla eine erbsengrosse, zwei kleine verkäste Drüsen; chronische fast hanfkorn-grosse Tuberkel, am reichlichsten in der Milz, weniger in den Lungen, am wenigsten in der Leber. „Induration“ der bronchialen und retroperitonealen Drüsen.

Von Tier 1 ist kein Befund mehr notiert. Es stirbt während meiner Abwesenheit. Kein Sektionsbefund.

Aus dieser ersten Versuchsreihe lernen wir verschiedenes. Erstens einmal ist aus ihr der zeitliche Verlauf der kutanen Tuberkuloseinfektion zu ersehen. Wir sehen wie bei den Tieren 1, 2, 3 sich nach 11—12 Tagen die ersten Reaktionserscheinungen an der Impfstelle entwickeln. Wir lernen auch daraus, dass sich schon zur Zeit, wo sich der Primäraffekt zu zeigen beginnt, auch die regionären Drüsen vergrössern. Bei den Tieren 1b, 2b zeigt sich die erste

Reaktion an der Impfstelle schon acht Tage nach der Infektion. Auch bei diesen Tieren ist gleichzeitig schon die regionäre Drüenschwellung nachweislich gewesen.

Die Ähnlichkeit der hier am Meerschweinchen beobachteten und von Tag zu Tag verfolgten Veränderungen an der tuberkulösen Infektionsstelle mit den Veränderungen an der Impfstelle nach der Vakzination am Menschen ist auffallend: tagelang zeigt sich keine Spur von Reaktion an der Infektionsstelle, die „traumatische Kruste“ fällt ab, es bleibt eine kaum sichtbare lineare, völlig reaktionslose Narbe zurück; nichts deutet auf pathologische Vorgänge. Da zeigen sich ziemlich plötzlich nach 8—12 Tagen die ersten Zeichen der Reaktion: Rötung und Infiltration der Infektionsstelle, sowie gleichzeitig Schwellung der regionären Lymphdrüsen. Die Krankheit ist im Gang. Die Ursache dieser ziemlich plötzlich auftretenden Reaktion ist das Erscheinen der „Antikörper“ wie v. Pirquets Untersuchungen bei der Vakzination und bei der Serumkrankheit zeigen. Hier verhält es sich ähnlich. Auch hier, d. h. für die Tuberkuloseerkrankung müssen wir ähnliches annehmen, wenn auch vorderhand noch der exakte Beweis aussteht. Jedenfalls besteht ein auffallender, ätiologisch gewiss einheitlicher Zusammenhang zwischen der hier gefundenen Inkubationszeit bis zum Auftreten der ersten Erscheinungen an der Infektionsstelle und der von Preisich und Heim (16) gefundenen Zeit, die verstreicht von der Einbringung der Tuberkelbazillen bis zum ersten Nachweislichwerden der Tuberkulinreaktion, die wir nach v. Pirquet als Antikörperreaktion ansehen können. Ich finde die Inkubationszeit mit acht bis zwölf Tagen, Preisich und Heim für die Tuberkulinreaktion mit zwölf Tagen.

Gehen wir nun in der Besprechung der ersten Versuchsreihe weiter.

Wir sehen wie die neuerliche Kutaninfektion bei Tier 1 und 3 nur eine vorübergehende Reaktion an der Impfstelle hervorruft und wie die Haut an dieser Stelle weiterhin völlig normal bleibt, während sich beim Kontrolltier nach einer achttägigen Inkubationsdauer der typische tuberkulöse Primäraffekt in Form eines nie ganz heilenden Geschwüres entwickelt. Wir sehen, wie bei Tier 1b und 2b die regionären Lymphdrüsen zu beträchtlicher Grösse anschwellen, während sie bei Tier 1 und 3 durch Wochen unverändert bleiben und bei Tier 3 erst nach ca. vier Wochen, bei Tier 1 erst nach ca. sechs Wochen deutlich, doch nur mässig vergrössert sind.

Endlich sehen wir, dass die zweite Infektion die Tiere auch in ihrem Allgemeinbefinden nicht besonders gestört haben kann. Denn sie haben in der Zeit vom 23. II. bis 13. III. beträchtlich zugenommen.

Tier 1 um 80 g, Tier 3 um 90 g. In derselben Zeit nahm Tier 1b 25 g, Tier 2b 40 g zu.

Ich glaube, aus diesen Versuchen geht doch unzweifelhaft hervor, dass die zweite Infektion leichter verläuft als die erste. Man darf deshalb die hier mitgeteilten Tatsachen wohl mit grosser Wahrscheinlichkeit als eine echte Immunitätserscheinung auffassen.

Es sei im folgenden noch eine zweite ganz ähnliche Versuchsreihe¹⁾ mitgeteilt.

2. Versuchsreihe.

25. III. 1908. Fünf ganz weisse Meerschweinchen (Albinos) werden kutan infiziert. Tiere 1 und 2 sind völlig normal. Tier 3 war einmal (23. II. 1908) mit Tuberkulin (Koch 0,25 g) und Spenglers T.B.E. (0,00025 g) vorbehandelt worden. Tier 4, in früherer Versuchsreihe „2b“ bezeichnet und Tier 5, in früherer Versuchsreihe „1b“ bezeichnet, sind tuberkulös (durch Kutaninfektion vom 23. II. 1908). Zur Infektion wird der schon früher verwendete Stamm „Gh“ (5. II.) benützt und zwar als dichteste Aufschwemmung (0,01 g in 1 ccm Wasser = 1:100), die als $\frac{1}{1}$ bezeichnet wird, dann in zehnfacher (Zeichen $\frac{1}{10}$) und hundertfacher Verdünnung ($\frac{1}{100}$).

Es werden infiziert:

	Gewicht	mit	an der Schulter
1. Tier	235 g	$\frac{1}{100}$	rechts
2. „	245 g	$\frac{1}{10}$	„
3. „	435 g	$\frac{1}{1}$	„
4. „	360 g	$\frac{1}{10}$	„
5. „	380 g	$\frac{1}{1}$	„

26. III. Befund an der Infektionsstelle:

1. Ø. 2. Ø. 3. Spur Infiltration?

4. Spur Infiltration; Rötung?

5. Spur Rötung und Infiltration (sicher!)

27. III. 1. Ø. 2. Ø. 3. Deutliches kleinstes, etwas rotes Infiltrat.

4. Ø. 5. leicht gerötetes Infiltrat (viel deutlicher als bei 3).

28. III. 1. Ø. 2. Ø. 3. Rötung weniger als gestern. 4. Ø.

5. Rötung sehr gering, doch mehr als bei 3.

29. III. 1. Ø. 2. Ø. 3. Ø, nur leichte Krustenbildung. 4. Ø.

5. wie 3.

¹⁾ Ich verfüge ausserdem noch über eine ganze Anzahl ähnlicher Versuche, die ich aber aus Gründen der Raumersparnis nicht protokollarisch mitteile. Die Resultate waren ausnahmslos ganz gleichsinnig.

30. III. wie 29. III. Gewichte: 1. 260 g, 2. 250 g, 3. 495 g, 4. 400 g, 5. 400 g.

31. III. 1. Ø, 2. Ø, 3. Kruste weg; breite rote Narbe (Rötung sieht nicht nach Reaktion aus). 4. Ø. 5. Kleinste Kruste auf reaktionsloser Narbe.

2. IV. Alle Infektionsstellen völlig reaktionslos; nur bei Tier 5 kleinstes festes Krüstchen. Bei keinem Tier Drüsen palpabel.

4. IV. Die Infektionsgegend (vom 25. III.) frisch rasiert.

1. 290 g, blasse reaktionslose zarte Narbe. Drüsen Ø.

2. 280 g, zarte, deutlich, doch sehr wenig gerötete Narbe, leicht infiltriert. In der rechten Axilla eine halbhanfkorn-grosse, ziemlich harte Drüse.

3. 480 g, zarte rote Narbe ohne Reaktion (Rötung sieht nicht reaktiv aus), Drüsen Ø.

4. 400 g, zarte rötliche Narbe ohne jede Spur von Reaktion. Drüsen Ø.

5. 415 g, zarte flache, breite, krustenlose Narbe. Drüsen Ø.

5. IV. Befund unverändert. Nur Tier 2 zeigt alles deutlicher als gestern.

6. IV. 12 Tage post infectionem:

1. absolut Ø.

2. Primäraffekt etwas rot, mehr infiltriert (ca. 3 mm), in der rechten Axilla eine hanfkorn-grosse Drüse; sonst Ø.

3. Infektionsgegend zerkratzt. Drüsen Ø.

4. Ø, 5. Ø.

7. IV. 1. Ø, 2. unverändert.

3. Primäraffekt rötlich; am Hals rechts eine überhanfkorn-grosse Drüse (bisher übersehen?)

4. Ø, 5. Ø.

8. IV. 1. Ø, 2. unverändert.

3. Primäraffekt leichtrot, etwas infiltriert, Drüsen unverändert.

4. und 5. Ø.

9. IV. 1. Kleinste Infiltration? an der Infektionsstelle; je 2—3 kleinste Drüsen am rechten Hals und in der rechten Axilla; sonst Ø.

2. Ziemlich rundes, 4 mm messendes, lividrotes, flaches Infiltrat mit zentralen Krüstchen. In der rechten Axilla ein Hanfkorn, sonst Ø.

3. Kleines Infiltrat mit Krüstchen, lividrot verfärbt; am Hals rechts eine fast linsengrosse Drüse; sonst Ø.

4. Ø, 5. Ø.

10. IV. 1. 315 g, leichte Infiltration mit fraglicher Rötung ohne Kruste; zwei unterhanfkorn-grosse harte Drüsen in der rechten Axilla; sonst Ø.

2. 300 g, 4 mm grosses lividrotes Infiltrat mit Kruste, die sich leicht ablösen lässt und ein flaches eitriges Geschwür zurücklässt; in der rechten Axilla eine überhanfkorn-grosse Drüse, rechter Hals, rechte Leiste Ø.

3. 495 g, Primäraffekt unverändert (im Verhältnis zur Infektionsmenge sehr klein); am Hals rechts eine Linse; sonst Ø.

4. 410 g, Infektionsstelle Ø; in linker Axilla zwei kleinste weiche Drüsen (entspricht normalen Verhältnissen).

5. 430 g, wie 4.

11. IV. 1. Primäraffekt: kleinstes wenig gerötetes Infiltrat; in der rechten Axilla ein Hanfkorn, am Hals rechts sehr kleine Drüsen; sonst Ø.

2. Primäraffekt: 4—5 mm grosses feuchtes Geschwür; in der rechten Axilla eine fast linsengrosse Drüse.

3. Primäraffekt: sehr kleines Infiltrat ohne Krusten; am Hals rechts eine Erbse; sonst Ø.

4. wie gestern; keine sichere Drüsenschwellung.

5. wie gestern; keine Drüsen palpabel.

12. IV. 1. Primäraffekt etwas grösser als gestern; in der rechten Axilla eine fast linsengrosse Drüse, rechter Hals Ø?, sonst Ø.

2. Primäraffekt: 4—5 mm mit Kruste; in der rechten Axilla eine fast linsengrosse Drüse; sonst Ø.

3. Primäraffekt: 3—4 mm, ziemlich weit in die Tiefe reichend, als infiltrierter, kegelförmiger Strang. Drüsenbefund unverändert.

4. Infektionsstelle absolut Ø; in der linken Axilla ein bis zwei kleinste, weiche Drüsen (normal?).

5. Infektionsstelle Ø; in der linken Axilla kleine Drüsen?

13. IV. 1. Unverändert. 2. Unverändert.

3. Unverändert. 4. Unverändert.

5. Infektionsstelle Ø; keine Drüsen palpabel.

14. IV. 1., 2., 3. Unverändert.

4. Infektionsstelle Ø; in der linken Axilla ein Hanfkorn (pathologischer Drüsenbefund).

5. Unverändert.

15. IV. Alle unverändert.

16. IV. Alle unverändert bis auf:

5. Infektionsstelle Ø; in der linken Axilla einige unterhanfkorn-grosse Drüsen (wahrscheinlich pathologisch).

18. IV. 1. Primäraffekt unverändert. Drüse erbsengross.

2. Primäraffekt unverändert. Drüse fast erbsengross.

3., 4., 5. Unverändert.

20. IV. 1. Primäraffekt: kleines, tiefes, leicht eitriges Geschwür. Drüse unverändert.

2. Primäraffekt: 5 mm grosses, rundes Infiltrat mit zentraler Kruste. Drüse unverändert.

3. Primäraffekt: Geschwür mit mässig fester Kruste. Drüse am rechten Hals fast bohngross, sonst Ø.

4. Infektionsstelle Ø; in der linken Axilla ein Hanfkorn.

5. Infektionsstelle Ø; in der linken Axilla eins bis zwei unterhanfkorn-grosse Drüsen (normal?).

22. IV. Alle unverändert.

24. IV. 1. Primäraffekt unverändert. Drüse fast bohngross.

2. Primäraffekt unverändert.

3., 4., 5. Unverändert.

27. IV. 1. 315 g. Tier gesund und kräftig. Primäraffekt: mässig gerötet und infiltriert mit grosser festhaftender Kruste; in der rechten Axilla eine fast bohngross Drüse, sonst Ø.

2. 250 g. Primäraffekt unverändert. Drüse in der rechten Axilla erbsengross, sonst Ø.

3. 480 g. Primäraffekt unverändert; am Hals rechts eine fast bohngross Drüse, sonst Ø.

4. 400 g. Primäraffekt (alte Infektion vom 23. II. 1908): 6 mm gross, stark infiltriert, lividot mit festhaftender Kruste; in der rechten Axilla und am Hals rechts je eine Haselnuss, rechte Leiste Ø.

2. Infektionsstelle Ø, in linker Axilla eine überhanfkorn-grosse Drüse (linker Hals, linke Leiste Ø).

5. 390 g, Primäraffekt und Drüsen wie bei 4. Zweite Infektionsstelle Ø; in der linken Axilla eine unterhanfkorn-grosse Drüse (noch normal?).

29. IV. 1., 2., 3., 4. Unverändert.

5. Infektionsstelle Ø; in der linken Axilla eine sicher als pathologisch anzusehende Drüse.

9. V. 1. 345 g, 2. 280 g, 3. 470 g, 4. 390 g, 5. 380 g.

18. V. 1. 380 g. Primäraffekt: unregelmässiges, trockenes, verkrustetes Geschwür von 8 mm. In der rechten Axilla eine fast bohngross, am Hals rechts eine erbsengross Drüse.

2. 290 g. Primäraffekt wie 1. In der rechten Axilla eine fast bohngross Drüse, am Hals rechts Ø.

3. 460 g. Primäraffekt wie 1 und 2, nur etwas kleiner; in der rechten Axilla Ø, am Hals rechts eine Bohne.

4. 360 g. Primäraffekt (vom 23. II. 1908) wie 1, 2, 3. In der rechten Axilla eine kirschengrosse, fluktuierende, zum Durchbruch reife Drüse, eine ebensolche am Hals rechts.

2. Infektionsstelle Ø, in der linken Axilla eine untererbsengrosse, am Hals links eine hanfkorn grosse Drüse.

5. 350 g. Primäraffekt wie 1, 2, 3., 4; in der rechten Axilla eine aufgebrochene Drüse (Durchbruch vor acht Tagen), am Hals rechts eine unterkirschengrosse Drüse.

2. Infektionsstelle Ø; in der linken Axilla ein Hanfkorn.

29. V. Tier 4 und 5 gestorben. Sektionsbefund siehe S. 27.

9. VI. Tier 2 und 3 gestorben (Stallseuche). Sektionsbefund von Tier 2.

Primäraffekt nicht verheilt, von einer festhaftenden Kruste bedeckt. Der Primäraffekt durchlöchert die Haut fast völlig. Drüsen: in der rechten Axilla eine Bohne, zwei Erbsen (total verkäst), sonst Ø. Die peritonealen und tracheobronchialen Lymphdrüsen induriert, nicht verkäst. Chronische, fast hanfkorn grosse Tuberkel in Milz und spärlicher in den Lungen. In der Leber ganz spärliche, verwaschene Tuberkel.

Sektionsbefund Tier 3 siehe S. 29.

8. VII. Tier 1 gestorben. Sektionsbefund siehe S. 30.

Die eben mitgeteilte Versuchsreihe zeigt im wesentlichen dieselben Resultate bezüglich der Inkubationszeit, sowie auch bezüglich der Immunität gegen die zweite Infektion. Man sieht nur noch ausserdem, dass die Inkubationszeit bei Infektion mit sehr kleinen Mengen (wirklich oder scheinbar?) etwas hinausgeschoben wird.

Ich wollte nun auch einmal das Gegenteil einer neuerlichen Infektion mit sehr kleinen Mengen versuchen und die Wirkung grosser Mengen studieren. Ich versuchte, dem Beispiel Bails folgend, in einem tuberkulösen Tier plötzlich eine grosse Menge Tuberkelbazillen zur Reaktion zu bringen. Wie sich aus folgendem Versuch ergibt, gelang es mir nicht, den Tod des tuberkulösen Tieres zu erzwingen. Immerhin ist der Versuch lehrreich. Von weiteren ähnlichen Versuchen nach Bailschem System musste ich wegen Tiermangel absehen. Überdies ist ja diese Seite der Frage von Bail ohnehin auf das genaueste studiert.

3. Versuchsreihe.

6. III. Drei Tiere 2, 2a, C erhalten je 1 ccm einer ziemlich dichten Tuberkelbazillenaufschwemmung (Typ. human., Stamm von Dr. Bartel, Zeichen „Gh. 22. II“) intraperitoneal. Tier 2 ist schon tuberkulös (kutan infiziert mit demselben Stamm am 25. I. 1908)¹⁾.

¹⁾ Siehe S. 7.

Tier 2a ist mit Tuberkulin und toten Tuberkelbazillen vorbehandelt. C normales Tier als Kontrolle. Körpergewichte: 2. 440 g, 2a 340 g, C 240 g. Nachmittags ist Tier 2 sehr schwer krank, der tuberkulöse Primäraffekt auffallend blass. Die zwei anderen Tiere (2a, C) gesund.

7. II. Tier 2 scheint wieder erholt, der Primäraffekt ist mehr gerötet und infiltriert als früher. 2a und C gesund.

9. III. Tier 2 ist noch auffallend schlapp und hat auch im Gegensatz zu den zwei anderen beträchtlich abgenommen. Körpergewichte 2. 412 (— 28 g) 2a. 362 (+ 22) C 245 (+ 5 g).

13. III. Alle Tiere scheinbar gesund; sie zeigen an der Einstichsstelle am Bauch je ein kleines Knötchen (bei 2a und C ganz klein, bei 2 hanfkorngross).

	Körpergewichte	2. 420 g, 2a 365 g, C 260 g,
18. III.	"	2. 420 g, 2a 340 g, C 250 g,
21. III.	"	2. 450 g, 2a 325 g, C 260 g.

Die Befunde unverändert.

Tier C stirbt am 9. IV., ohne besonders abgemagert zu sein (29. III. 240 g). Sektionsbefund: ein verkäster hanfkorngrosser Knoten in der Bauchdecke. Mehrere Tuberkel in mässiger Zahl in Milz, Leber, Lungen, Mesenterium. Keine Meningitis. Tuberkulose scheint nicht die Todesursache gewesen zu sein.

10. IV. Tier 2a wiegt 250 g. Tier 2 480 g.

24. IV. Tier 2a sehr mager, keine Drüsen; im Bauch linsengrosse Tumoren palpabel.

28. IV. 2a Exitus. Sektionsbefund: Miliare Tuberkulose des Peritoneums, der Milz, der Leber, der Lungen (keine Kavernen), Peritonitis haemorrhagica-serosa; keine grösseren Drüsen.

29. IV. Tier 2 relativ frisch, 475 g.

(Kein näherer Befund notiert.)

18. V. Tier 2: Exitus. Sektionsbefund: Primäraffekt als flaches 6 mm Durchmesser haltendes Geschwür mit fester Kruste. In der linken Axilla eine übererbsengrosse und partiell verkäste, sonst harte Drüse; schwere, allgemeine, chronische Tuberkulose in reichlicher Aussaat.

Man sieht aus dem Versuch, wie das schon tuberkulöse Tier sofort schwer auf die intraperitoneale Infektion reagiert, während die beiden anderen noch nicht tuberkulösen vorerst ganz frisch und gesund bleiben. Man sieht, dass sich das mit Tuberkulin und toten Tuberkelbazillen vorbehandelte, soweit beurteilbar, ebenso verhält wie ein normales Tier. Man sieht hier ferner deutlich, wie das schon tuberkulöse Tier die intraperitoneale Infektion mit relativ grossen Mengen auf die Dauer besser verträgt als das nicht tuberkulöse.

(Ich will von dem Tier C nicht reden. Das starb schon 34 Tage nach der Infektion; doch schien es an einer interkurrenten Krankheit gestorben zu sein.) Das Tier 2a nahm in 35 Tagen nach der Infektion um 90 g ab und starb nach 53 Tagen. Das Tier 2 (schon tuberkulös) nahm in derselben Zeit 40 g zu! Es starb erst 73 Tage nach dieser Infektion (114 Tage nach der ersten Infektion!) Man sieht, dass das nicht tuberkulöse Tier doch nicht schutzlos einer zweiten Infektion preisgegeben ist, wie Detre-Deutsch annimmt.

Damit soll keineswegs in Zweifel gezogen werden, dass unter Umständen die zweite Infektion den Tod des schon tuberkulösen Tieres beschleunigen kann. Sie muss ihn aber nicht beschleunigen, wie der angeführte Versuch zeigt.

Aus den bisher mitgeteilten Versuchen geht hervor, dass die kutane Re- oder Superinfektion¹⁾ keine bleibenden Veränderungen an der Haut setzt, während die erste Infektion immer einen bis zum Tod nachweislich bleibenden gewöhnlich ulzerösen Primäraffekt hervorruft. Die regionären Lymphdrüsen schwellen nach der ersten Infektion immer und zwar sehr beträchtlich an, die regionären Lymphdrüsen nach der zweiten Infektion schwellen anfangs gar nicht, später nur sehr wenig an. Das Allgemeinbefinden der zweitinfizierten Tiere scheint durch diese zweite Infektion nicht wesentlich gestört zu werden.

Demgegenüber macht eine Infektion mit grossen Mengen beim schon tuberkulösen Tier sofort eine schwere Krankheit, von der sich das Tier erholen kann, wenn die injizierte Menge zu gering war (wie z. B. in unserem Versuch). Wenn die Menge der injizierten Bazillen aber gross genug ist, dann geht das betreffende tuberkulöse Tier in wenigen Stunden ein, wie aus den zahlreichen Versuchen Bails hervorgeht. Bei normalen Tieren zeigt sich nach intraperitonealen Injektionen grosser Bazillienmengen in den ersten 24 Stunden keine Krankheitserscheinung, sie sterben erst nach einigen Wochen.

Bail erklärt den plötzlichen Tod tuberkulöser Tiere nach neuerlicher Injektion grosser Mengen mit seiner Aggressintheorie; ich halte mich an die Erklärung von v. Pirquet und Schick. Wie schon erwähnt, ist nach dieser Erklärung die Reaktion eines tuberkulösen Individuums auf den Tuberkelbazillus oder seine Gifte auf die Anwesenheit antikörperähnlicher Substanzen in eben diesem Individuum zurückzuführen. Diese Antikörper verbinden sich mit den Antigenen des Tuberkelbazillus und erst das neu entstandene Reaktionsprodukt ist giftig. Bei der Reaktion werden die Tuberkelbazillen zerstört

¹⁾ Unter Reinfektion verstehen die Syphilidologen eine Infektion nach völlig geheilter Syphilis, unter Superinfektion eine Infektion bei noch bestehender Syphilis. Also sind unsere Zweitinfektionen Superinfektionen.

oder sehr abgeschwächt. Ist die entstandene Giftmenge sehr gross, so stirbt das Tier sofort; ist sie sehr klein, so bleibt das Tier gesund und es tritt für uns eine gewisse Immunität in Erscheinung, da ja die zur neuerlichen Infektion verwendeten Tuberkelbazillen abgetötet oder so stark geschwächt wurden, dass sie das Tier nicht mehr stark schädigen können.

Auf Grund dieser Erklärung von v. Pirquet und Schick können wir aber auch sehr gut verstehen, warum die Autoren mit subkutaner Reinfektion so ungleichmässige Resultate bekamen. Diese lassen sich ohne weiteres darauf zurückführen, dass die betreffenden Autoren verschiedene Mengen von Tuberkelbazillen zur neuerlichen Infektion verwendeten oder dass auch die Resistenz¹⁾ der Tuberkelbazillen eine verschiedene war. Koch und auch Detre-Deutsch erhielten wahrscheinlich deswegen ein flaches, rasch abheilendes Geschwür, weil die zur Reinjektion verwendeten Tuberkelbazillen entweder so wenig zahlreich oder so wenig resistent waren, dass sie bei der Reaktion ganz oder fast ganz unschädlich gemacht wurden. Charrin dagegen hatte jedenfalls entweder so viele oder so virulente i. e. resistente Tuberkelbazillen zur Reinjektion verwendet, dass sie bei der Reaktion nicht überwältigt wurden. Dass tatsächlich bei subkutaner Reinfektion die Stärke der Reaktion bzw. der Grad der Geschwürsbildung von der Menge der injizierten Bazillen abhängig ist, geht aus folgender Versuchsreihe hervor²⁾.

4. Versuchsreihe.

In dieser Versuchsreihe kamen sechs Tiere zur Verwendung: zwei normale Tiere als Kontrolltiere (Bezeichnung I. 690 g, II. 690 g) und vier schon tuberkulöse Tiere (Bezeichnung W, 315 g, W₃ 480 g, W₄ 400 g, W₅ 390 g). Letztere vier Tiere sind schon in der zweiten Versuchsreihe angeführt.

Zur Infektion werden zwei Stämme verwendet, die ich Herrn Dozenten Bartel verdanke; ein Perlsuchtstamm (Zeichen P) und ein Humanusstamm (Zeichen H). Von den Agarkulturen wurden einige Bröckeln abgenommen, gewogen und mit der hundertfachen Menge physiologischer Kochsalzlösung versetzt. Diese 1%igen Bazillenaufschwemmungen wurden mit Glasperlen tüchtig geschüttelt, sodass

¹⁾ Wir setzen Resistenz des Tuberkelbazillus gegen die Schutzkräfte des tierischen Organismus gleich Virulenz. Siehe diesbezüglich Wien. klin. Wochenschrift. 1903. Nr. 4.

²⁾ Eigene Versuche über die Bedeutung verschiedener Virulenz der Bazillen auf den Verlauf der Zweitinfektion habe ich nicht angestellt, so wünschenswert das gewesen wäre. Tier- bzw. Geldmangel verhinderten dies.

eine gleichmässige Emulsion entstand, welche als $\frac{1}{1}$ bezeichnet wurde. Von diesen 1% Emulsionen wurden je drei Verdünnungen angelegt: 1:10, 1:100 und 1:1000. Von diesen Verdünnungen erhielten die Tiere je 0,5 ccm subkutan in das rechte oder linke Hinterbein injiziert.

28. IV. 1. Kontrolltier „I“ rechtes Hinterbein 0,5 $\frac{P}{100}$
linkes „ 0,5 $\frac{H}{10}$

2. Kontrolltier „II“ rechtes Hinterbein 0,5 $\frac{H}{100}$

3. Tuberkulosestier „W I“ rechtes Hinterbein 0,5 $\frac{H}{100}$
linkes „ 0,5 $\frac{H}{1000}$

4. Tuberkulosestier „W 3“ rechtes „ 0,5 $\frac{P}{1000}$
linkes „ 0,5 $\frac{P}{100}$

5. Tuberkulosestier „W 4“ rechtes „ 0,5 $\frac{H}{10}$

6. Tuberkulosestier „W 5“ „ „ 0,5 $\frac{P}{1000}$
linkes „ 0,5 $\frac{H}{1000}$

29. IV. I. rechts leichtes Infiltrat, links Ø.

II. rechts Ø.

W 1. Rechts hinten leichte Schwellung, Drüsen Ø.

Links hinten fragliche Schwellung, Drüsen Ø.

W 3. Beiderseits hinten unsichere Schwellung.

W 4. Rechts hinten unsicheres Infiltrat.

W 5. Nichts Sicheres.

30. IV. I. und II. zeigen Ø.

W 1. hinten beiderseits (rechts > links) deutliche R und I¹⁾.
Drüsen Ø.

W 3. Hinten beiderseits (links > rechts) deutliche R., starke I.
Drüsen Ø.

W 4. Rechts hinten deutliche R., starke I. Drüsen Ø.

W 5. Hinten beiderseits deutliche R. und I. Drüsen Ø.

1. V. I. und II. zeigen Ø.

W 1. Leichte schmerzhaftige R. (rechts > links) und fragliche I.

W 3. Hinten beiderseits R. und I. Drüsen Ø.

W 4. Rechts hinten deutliche R., starke I., deutliche Empfindlichkeit. Drüsen Ø.

W 5. Hinten beiderseits R. und I.

2. V. I. Rechts hinten Ø, links hinten Verhärtung? Drüsen Ø.

II. Rechts hinten Verhärtung? Drüsen Ø.

W 1. Rechts hinten deutliche R., I. Drüsen Ø.

Links hinten schwache R, J. Drüsen Ø.

W 3. Links hinten deutliche R., I.; beginnende Nekrose? Rechts hinten ebenso, doch weniger stark.

1) R bedeutet Rötung, I bedeutet Infiltration.

W 4. Rechts hinten sehr starke R., sehr starke, harte I. Drüsen Ø.

W 5. Hinten beiderseits deutliche R. und I., beginnende Nekrose? Drüsen Ø.

3. V. Fünf Tage nach der Infektion.

I. 680 g, rechts hinten Einstichstelle Ø, über dem Injektionsdepot geht die Haut in feinen Fetzen ab, darunter leichte R., keine sichere I.

Links hinten an der Einstichstelle Kruste, sonst Ø.

II. 650 g. Ø.

W 1. 290 g. R., J., beiderseits weniger als gestern; scheinbare Nekrose beiderseits in Form von Krustenbildung über dem Reaktionsbezirk.

W 3. 410 g, unverändert. R. und I. vielleicht weniger deutlich.

W. 4. 330 g, R. I. geringer.

W. 5. 330 g, R., I. geringer.

4. V. I. Wie gestern. II. Ø.

W 1. Hinten beiderseits ohne Krusten, deutliche R. und I. (rechts viel mehr als links).

W 3. Hinten beiderseits an den Infiltraten frische Krusten, starke R. Drüsen Ø.

W 4. Rechts hinten deutliche R., harte I mit Verkrustung. Drüsen Ø.

W 5. Hinten beiderseits mässig harte I., deutliche R. mit leichter Verkrustung. Drüsen Ø.

5. V. I. Rechts hinten ganz leichte I.

Links hinten Einstichstelle unverändert, sonst Ø.

II. Ø.

W 1, W 3, W 4, W 5 unverändert.

6. V. I. Hinten beiderseits harte I., keine R., Drüsen Ø.

II. Rechts hinten Spur I. Drüsen Ø.

W 1. Hinten beiderseits harte I., deutliche R. (rechts > links). Drüsen Ø.

W 3. Links hinten deutliche R., sehr harte zirkumskripte strangförmige I. mit feuchter Erosion. Rechts hinten ähnlich. Drüsen Ø.

W 4. Rechts hinten deutliche R. und I. mit fester Kruste; kleinste Drüsen in der rechten Leiste.

W 5. Hinten beiderseits etwas harte I. und leichte R. Drüsen Ø.

8. V. I. Rechts hinten. Entsprechend dem Injektionsdepot leichte R. und I. Haut darüber normal. Drüsen Ø.

Links hinten deutliche I., leichte R., Drüsen Ø.

II. Einstichstelle hart infiltriert. Drüsen Ø.

- W 1. Unverändert. Drüsen Ø.
 W 3. Unverändert. Drüsen Ø.
 W 4. Rechts hinten haarlose, fluktuierende I., geringe R. Drüsen Ø.
 W 5. Unverändert.
 9. V. I und II. unverändert.
 W 1. Rechts hinten leichte R., I. Fragliche Drüsen.
 Links hinten leichte R., Drüsen Ø.
 W 3. Rechts hinten leichte R., I.
 Links hinten leichte R., I. Deutliche Fluktuation, kleine Kruste;
 bei Druck löst sich die Kruste ab, es kommt Käse heraus. Drüsen Ø.
 W 4. Rechts hinten. Das Infiltrat fluktuiert, die Haut darüber
 verdünnt. Drüsen Ø.
 W 5. Verhärtung beiderseits. Drüsen Ø.
 11. V. I. Rechts hinten deutliche R. und I. Drüsen Ø?
 Links hinten harte, strangförmige I., deutliche R. (viel mehr als
 rechts), in der linken Weiche eine überhanfkorn-grosse Drüse.
 II. Rechts hinten deutliche R. und I. (hart); eine fast erbsen-
 grosse Drüse in der rechten Weiche.
 W 1. Rechts hinten deutliche I, links hinten fragliche I.
 W 3. Rechts hinten Verhärtung. Drüsen Ø.
 Links hinten Verhärtung (fluktuiert noch?). Drüsen Ø. Wunde
 geschlossen.
 W 4. Rechts hinten fluktuierende (?) Verhärtung. Spontan-
 durchbruch?
 W 5. Beiderseits Verhärtung, sonst Ø.
 12. V. I. Rechts hinten gerötetes, nicht sehr hartes I. Drüsen Ø.
 Links hinten ebensolches grösseres I. Drüsen Ø. (?)
 II. Rechts hinten etwas hartes Infiltrat. Drüsen in der rechten
 Weiche etwas geschwollen; doch auch links scheinbar geschwollen.
 W 1. Rechts hinten fluktuierendes I. mit Krüstchen. Drüsen Ø.
 Links hinten sehr geringes I. Drüsen Ø.
 W 3. Rechts hinten kleines Infiltrat, über dem die Haare aus-
 gefallen sind; kleine Drüsen. (?)
 Links hinten fluktuierendes I. Drüsen Ø.
 W 4. Rechts hinten fluktuierendes I.; kleinste Drüsen.
 W 5. Beiderseits hinten nicht fluktuierende Infiltrate. Kleine
 Drüsen in der rechten Weiche, keine in der linken Weiche.
 13. V. I. Rechts hinten gerötetes I.; eine weiche linsengrosse
 Drüse in der rechten Weiche.
 Links hinten derbes, gerötetes I.; in der linken Weiche eine
 Erbse.

II. Rechts hinten ziemlich grosses fluktuierendes I., dem Durchbruch nahe; in der rechten Weiche ein Paket von zwei bis drei linsengrossen Drüsen; linke Weiche Ø (?).

W 1. Rechts hinten leicht gerötetes I.; Drüsen Ø.

Links hinten J. fast nicht nachweisbar; Drüse Ø.

W 3. Rechts hinten strangförmige Verhärtung; in der rechten Weiche kleine Drüsen.

Links hinten (Durchbruch stattgefunden?) frische Wunde; kleinste Drüsen in der linken Weiche.

W 4. Rechts hinten frische Narbe; kleinste Drüsen?

W 5. Rechts hinten fast kein Infiltrat. Drüsen Ø.

Links hinten fluktuierendes (?) Infiltrat. Drüsen Ø?

14. V. I. Rechts hinten wenig gerötetes hartes I.; eine Erbse.

Links hinten gerötetes I. (mehr als rechts hinten); eine übererbsengrosse Drüse.

II. Rechts hinten ziemlich tiefgehendes Infiltrat mit Kruste und gelblichem Zentrum; zwei erbsengrosse Drüsen; in der linken Weiche Ø.

W 1. Rechts hinten I. unverändert; mehrere Hanfkörner.

Links hinten I. fast Ø; Drüsen Ø.

W 3. Rechts hinten weiches (fluktuierendes?) I., einige ganz kleine Drüsen.

Links hinten Wunde geschlossen; einige ganz kleine Drüsen.

W 4. Rechts hinten Wunde geheilt; kleine Drüsen.

W 5. Rechts hinten I. fast Ø; einige unterhanfkorngrosse Drüsen.

Links hinten kleines J; Drüsen Ø?

15. V. I. Rechts hinten kleines Infiltrat; Drüse kaum erbsengross.

Links hinten grosses Infiltrat; Drüse fast bohngross.

II. Unverändert.

W 1, W 3, W 4, W 5 unverändert.

16. V. I. Unverändert.

II. Infiltrat vereitert; es besteht ein kreisrundes Loch. Drüsen unverändert.

W 1. Rechts hinten starkes fluktuierendes I.; einige linsengrosse Drüsen.

Links hinten mässige Verhärtung; einige linsengrosse Drüsen.

W 3, W 4, W 5 unverändert.

18. V. I. Rechts hinten fast bohngrosses I.; zwei bis drei linsengrosse Drüsen.

Links hinten bohngrosses fluktuierendes I., es lässt sich etwas Eiter ausdrücken, in dem keine Tuberkelbazillen gefunden werden; eine fast bohngrosse Drüse.

II. Gerötetes Infiltrat mit Kruste; in der rechten Weiche eine fast bohnergrosse Drüse.

W 1. Rechts hinten fluktuierendes erbsengrosses I.; Haut darüber normal; in der rechten Weiche ganz kleine harte Drüsen.

Links hinten kleine Verhärtung; Drüsen Ø.

W 3. Rechts hinten mässige Verhärtung; angedeutete Fluktuation; in der rechten Weiche eine ganz kleine Drüse.

Links hinten geringe Verhärtung unter Narbe; Drüsen Ø?

W 4. Rechts hinten kaum merkliche Verhärtung; Wunde gut vernarbt. Drüsen Ø.

W 5. Rechts hinten leichteste Verhärtung; Drüsen Ø.

Links hinten geringe Verhärtung; Drüsen Ø.

21. V. I. Rechts hinten unverändert.

Links hinten grosse fluktuierende Infiltration. Drüsen wie bisher; am hinteren Oberschenkelrand wird eine bisher übersehene erbsengrosse Drüse gefunden.

II. Unverändert; auch hier wird am rechten hinteren Schenkelrand eine erbsengrosse Drüse gefunden.

W 1, W 3, W 4 unverändert.

W 5 scheinbar Ø!

25. V. I. 625 g, rechts hinten unverändert.

Links hinten Fluktuation; Durchbruch bereitet sich vor. Drüsen unverändert.

II. 705 g, rechts hinten ein Geschwür nach Abszessdurchbruch. Drüsen unverändert.

W 1, W 3, W 4, W 5 unverändert.

26. V. I. Rechts hinten unverändert.

Links hinten Infiltrat aufgebrochen, käsigen Eiter entleerend. Drüsen unverändert. Die übrigen Tiere unverändert.

29. V. Tiere W 4, W 5 gestorben (s. S. 19).

Sektionsbefunde.

W 4. Primäraffekt durchlöchert die Haut nicht völlig; am Hals rechts und in der rechten Axilla zwei entleerte Drüsen mit noch etwas Käse; eine verkäste Erbse in der rechten Axilla, eine teilweise verkäste am Hals rechts, eine gleichmässig indurierte submental rechts. Links nur in der Axilla eine sehr harte Linse mit einer Kalk-einlagerung. Haut am rechten Oberschenkel zeigt völlig verheilte Narbe (Infektion 28. IV. 1908).

In der rechten Leiste zwei nicht verkäste Hanfkörner, in der linken Leiste Ø. Schwere allgemeine Tuberkulose der Lungen, Leber, Milz; Induration der intrathorakalen und intraabdominellen Lymphdrüsen.

W 5. Primäraffekt wie bei 4; in der rechten Axilla eine entleerte Drüse, eine verkäste Erbse; am Hals rechts eine Kirsche mit „Rahm“, eine verkäste Linse; eine indurierte submental rechts. Am Hals links Ø, in der linken Axilla ein induriertes, nicht verkästes Hanfkorn. Leiste rechts Ø, Leiste links zwei indurierte Hirsekörner. Zweite Infektionsstelle (an der linken Schulter) Ø. Dritte und vierte Infektionsstelle (Infektion vom 28. IV. 1908) narbenähnliche Stränge sichtbar, sonst ist der innere Befund wie bei Tier 4.

31. V. I. 590 g, rechts hinten überkirschkerngrosses fluktuieren- des Infiltrat, sehr kleine Drüsen in der rechten Weiche.

Links hinten Abszesshöhle, dicken käsigen Eiter entleerend; in der linken Weiche und am hinteren Schenkelrand je eine erbsen- grosse Drüse.

II. 560 g (hat am 29. V. ein gesundes Junges geworfen). Rechts hinten Abszess fast zugeheilt, auf Druck lässt sich noch etwas dünner Eiter entleeren. Drei übererbsengrosse Drüsen in der rechten Weiche.

W 1. Rechts hinten kirschkerngrosses rotes fluktuierendes In- filtrat; zwei bis drei kleine harte Drüsen.

Links hinten ebenso (nur alles kleiner).

W 3. Rechts hinten erbsengrosses hartes Infiltrat, kleinste Drüsen.

Links hinten festes Krüstchen, sonst Ø: Drüsen Ø?

5. VI. I. 580 g, rechts hinten aufgebrochenes Infiltrat mit käsigem Eiter. Drüsen fast nicht vergrössert.

Links hinten nekrotisches Geschwür. Drüsen bohngross.

II. 600 g, rechts hinten fast geheilte, nur noch wenig sezer- nierende Fistel. Drüsen bohngross.

W 1. Rechts hinten offenes Infiltrat, aus dem sich dicker Eiter entleeren lässt. Drei bis vier linsengrosse harte Drüsen.

W 3. Links hinten Narbe; sonst Ø.

Rechts hinten linsengrosses geschlossenes Infiltrat. Drüsen Ø?

9. VI. An einer Stallseuche sterben Tier I und W 3.

Sektionsbefund von I.

Rechts hinten: Primäraffekt stellt einen unterlinsengrossen, mit der Aussenwelt nicht kommunizierenden Sack dar, der mit rahmigem Eiter gefüllt ist; in der rechten Weiche zwei nur zum Teil verkäste unterhanfkorn-grosse Drüsen.

Links hinten: Primäraffekt, = eine nach aussen breit offene Höhle ohne Eiter; in der linken Weiche eine bohngrosse verkäste Drüse, am linken hinteren Schenkelrand und in der linken Leiste je eine übererbsengrosse verkäste. Retroperitonealdrüsen stark ver- grössert, zum Teil verkäst; die Lymphdrüsen des Brustraumes nicht

verändert. In der Milz zahllose grössere, in der Leber ziemlich zahlreiche kleinste, in den Lungen spärliche kleine Tuberkel.

Befund von Tier W 3 (siehe S. 19).

Die Infektionsstellen zeigen folgendes:

Primäraffekt stellt eine fast verheilte, etwas verkrustete Narbe dar. Rechts hinten ein unterlinsengrosser, rahmiger, abgesackter Abszess, über dem die Haut vernarbt ist. Links hinten Ø, Haut atrophisch.

Drüsen; rechte Axilla Ø, rechter Hals eine fast bohngrosse, total verkäste, mentalwärts eine ebensogrosse indurierte, nicht verkäste. In der rechten Weiche zwei kleinste makroskopisch nicht veränderte Drüsen, am rechten Oberschenkel, in der rechten Leiste Ø, in der linken Weiche ebensolche wie in der rechten, am linken Oberschenkel, in der linken Leiste Ø. Die portalen und die bronchialen zu je einem erbsengrossen indurierten Paket vereinigt (nicht verkäst) Organe weisen spärliche Tuberkel auf (die meisten Tuberkel in der Milz, die wenigsten in den Lungen).

16. VI. II. (49 Tage nach der Infektion), 590 g rechts hinten ein unterlinsengrosses Infiltrat ziemlich breit offen, enthält Käse; in der rechten Weiche eine überbohngrosse, am rechten hinteren Schenkelrand eine erbsengrosse Drüse.

W 1. (83 Tage nach der ersten, 49 Tage nach der zweiten Infektion) 300 g, mager.

Rechts vorn (erste Infektion) Primäraffekt leicht infiltrierte Geschwür mit fester Kruste; in der rechten Axilla eine fluktuierende Kirsche, Hals rechts Ø.

Rechts hinten ein offenes tiefes (10×5 mm) Geschwür mit rahmigem Belag; in der rechten Weiche zwei Linsen, am rechten hinteren Schenkelrand Ø.

Links hinten ein erbsengrosses geschlossenes Infiltrat mit zwei bis drei unterlinsengrossen Drüsen in der linken Weiche; am linken hinteren Schenkelrand Ø.

26. VI. II. (59 Tage nach der Infektion) 510 g.

Rechts hinten ein linsengrosses Infiltrat mit feiner, dünnen Eiter sezernierenden Fistelöffnung. In der rechten Weiche zwei Bohnen, am hinteren Schenkelrand rechts eine übererbsengrosse Drüse; am Hals rechts eine Linse, in der rechten Axilla und in der linken Weiche Ø.

W 1. (93 Tage nach der ersten, 59 Tage nach der zweiten Infektion) 290 g.

Rechts vorn (erste Infektion) wie am 16. VI.

Rechts hinten wie am 16. VI.

Links hinten ein erbsengrosses Infiltrat mit Eiter sezernierenden Fistelöffnung. Zwei Linsen in der linken Weiche.

8. VII. Tier W 1 gestorben (105 Tage nach der ersten Infektion, 71 Tage nach der zweiten) (siehe S. 19).

Sektionsbefund: Primäraffekt an der rechten Schulter stellt ein verkrustetes Geschwür dar. Darunter ein mächtiger käsiger Abszess. Zwei verkäste Bohnen in der rechten Axilla, zwei verkäste Erbsen am Hals rechts.

Rechts hinten ein bohnergrosses tiefes Geschwür; in der rechten Weiche zwei indurierte, nur zum Teil verkäste Erbsen.

Links hinten ein erbsengrosses tiefes Geschwür; in der linken Weiche zwei indurierte, nur zum Teil verkäste Erbsen. Allgemeine Tuberkulose; in den Lungen hanfkorn-grosse Kavernen, in der Milz geschrumpfte, ziemlich grosse, derbe Herde. Miliare Knötchen in der Leber. Die Drüsen an der Leberpforte und die bronchialen Drüsen induriert, nicht verkäst.

15. VII. Tier II (78 Tage nach der Infektion) 570 g schwer, frisch und munter.

Rechts hinten ein Infiltrat mit eitriger Sekretion, zwei Bohnen in der rechten Weiche, eine Bohne am rechten Hinterschenkel; sonst Ø.

Das Tier stirbt im August (Datum unbekannt) während meiner Abwesenheit. Sektion nicht gemacht.

Aus dieser Versuchsreihe ersieht man erstens die sofortige lokale Reaktion an der Infektionsstelle bei den schon tuberkulösen Tieren im Gegensatz zu den noch nicht tuberkulösen Kontrolltieren. Ferner ersieht man daraus, dass die mit Typus humanus infizierten Tiere nicht nur auf eine Reinfektion mit Typus humanus, sondern auch auf eine mit Typus bovinus sofort reagieren, was ja bei der Verwandtschaft dieser beiden Typen nicht wundernimmt. Ferner sieht man tatsächlich, dass eine subkutane Reinfektion bald zu Abszess- und Geschwürbildung, bald nur zur Bildung eines Infiltrates führen kann, das nicht abszediert. Jetzt wird es sofort klar, warum die oben erwähnten Versuche von Charrin, Koch, Arloing, Gramat-schikoff, Czaplewski und Roloff und Detre-Deutsch so verschiedene Resultate ergeben.

Wenn man meine Protokolle (4. Versuchsreihe) aufmerksam durchliest, so sieht man, wie bei einem und demselben Tier die Intensität des lokalen Infiltrates abhängt von der Konzentration, das heisst der Menge der eingespritzten Tuberkelbazillen; man sieht wie bei einem und demselben Tier an der Stelle, wo relativ viel Bazillen injiziert worden waren, sich eine Abszedierung entwickelt, während die Absze-

dierung ausbleibt, wo nur das Zehntel dieser Menge injiziert worden war. (Vergleiche die Intensitätsunterschiede zwischen linkem und rechtem Hinterbein sowohl bei Tier W_1 als auch bei Tier W_3 ; vergleiche ferner den Unterschied zwischen W_1 , W_3 , W_4 einerseits und W_5 andererseits.

Jedenfalls geht aus der letzten Versuchsreihe hervor, dass die Intensität der lokalen Veränderungen an der Stelle der subkutanen Reinfektion zum Teil wenigstens von der injizierten Bazillenmenge abhängen muss. Ich sage ausdrücklich zum Teil, denn ausserdem spielt, wie erwähnt, gewiss noch die Virulenz der Bazillen, sowie auch der Grad der Reaktionsfähigkeit des betreffenden Tieres eine Rolle. Dass diese Reaktionsfähigkeit sehr verschieden ist und seinen Grund in individuellen Eigentümlichkeiten des Organismus hat, ist ja zweifellos.

Zusammenfassung.

Wenn wir die hier mitgeteilten eigenen Versuche, sowie die besprochenen Versuche anderer zusammenfassen, so können wir sagen, das tuberkulöse Tier (Meerschweinchen) hat eine veränderte Reaktionsfähigkeit dem Tuberkelbazillus gegenüber, die sich bei neuerlicher Infektion fürs erste durch sofortige Reaktion zeigt. Die Intensität der Reaktion hängt zum Teil von der Bazillenmenge ab. Grosse Bazillennengen können (bei intraperitonealer Infektion) den sofortigen Tod bewirken (Bails Versuch); mittlere Mengen rufen (bei subkutaner Infektion) an der Injektionsstelle eine sofortige, das heisst in 24 bis 48 Stunden sichtbare Schwellung hervor; ganz kleine Dosen lösen (bei kutaner Infektion) eine nicht sofort nachweisliche Reaktion aus. Trotzdem findet jedenfalls auch im letzten Fall eine Reaktion statt, da an dieser Stelle die Entwicklung eines einem Primäraffekt auch nur ähnlich sehenden Herdes gewöhnlich ausbleibt, während ein solcher Primäraffekt beim normalen Tier immer entsteht.

Wir fassen vorläufig dieses nicht „Angehen“ der zweiten Infektion nach Kutanapplikation als Immunitäterscheinung auf. Wie weit diese Auffassung praktisch gerechtfertigt ist, lässt sich heute noch nicht sicher beurteilen.

Gehen wir mit unseren Überlegungen und Schlussfolgerungen weiter: Wie schon andere Autoren darauf hingewiesen haben, bestehen weitgehende Analogien zwischen der Reaktion eines tuberkulösen Tieres auf Tuberkelbazillen einer-, auf Tuberkulin andererseits. Sowie man tuberkulöse Tiere mit grossen Tuberkelbazillennengen in wenigen Stunden töten kann, so kann man das auch mit grossen Tuberkulinmengen (500 mg). Darauf beruht ja die Wertbestimmungsmethode

für das Tuberkulin. Sowie man mit kleineren Mengen subkutan injizierter Tuberkelbazillen lokale Entzündungserscheinungen und Fieber hervorrufen kann, so kann man das auch mit kleineren, subkutan injizierten Tuberkulinmengen. Sowie man mit kleinsten Mengen (kutan applizierter) Tuberkelbazillen keine nachweisliche Reaktion bekommt, so bekommt man auch mit stark verdünntem (kutan applizierten) Tuberkulin keine Reaktion. Sowie man mit konzentrierten, kutan applizierten Tuberkulin eine Papel provozieren kann, ohne dass Fieber auftritt, so sieht man auch gelegentlich bei kutaner Infektion eines schon tuberkulösen Tieres in den nächsten 24 bis 48 Stunden eine Reaktion an der Infektionsstelle.

Solche Kutanreaktionen bei Reinfektion beobachtete ich zweimal in ganz zweifelloser Form. Es entwickelte sich 24 Stunden nach der kutanen Reinfektion eine deutliche Rötung und Infiltration an der Impfstelle, die nach 48 Stunden die höchste Intensität zeigten und dann völlig und für immer verschwanden (siehe I. Versuchsreihe S. 9 u. 10, 25. II. u. 26. II.).

Aus dem Gesagten ziehen wir den Wahrscheinlichkeitsschluss: ein Individuum, das auf Tuberkulin reagiert, besitzt eine gewisse Immunität gegen neuerliche Infektion mit kleinen Mengen von Tuberkelbazillen. Die Tuberkulinreaktion wird uns zum Indikator einer relativen Immunität gegen neuerliche Tuberkuloseinfektionen²⁾.

Wie weit man nun die mitgeteilten Experimente und Überlegungen auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen darf, ist freilich noch fraglich. Die von mir (16) gefundene Tatsache, dass über 90% aller Kinder im Pubertätsalter, also fast alle Kinder dieses Alters auf Tuberkulin reagieren, zeigt erstens, dass sicher jeder Mensch oft Gelegenheit zur Tuberkuloseinfektion hat, das heisst, dass er lebende Tuberkelbazillen in sich aufnimmt. Diese Tatsache zeigt zweitens, dass fast jeder Mensch einmal auch (im anatomischen, nicht klinischen Sinn) an Tuberkulose erkrankt. Da ferner nun viele Menschen nur einen Lungenherd (mit den entsprechenden Lymphdrüsen) aufweisen, so müssen wir annehmen, dass sie trotz häufiger Aufnahme von Tuberkelbazillen nur einmal erkrankt sind. Ob diese oben mitgeteilte Überlegung richtig ist, lässt sich heute noch nicht entscheiden, jedenfalls ist sie nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen. Weitere Untersuchungen und klinisch in

1) Alttuberkulin Koch. Doch trifft das auch für die meisten anderen ähnlichen Präparate zu.

2) Siehe meine Ausführungen über „die pathologische Bedeutung der Tuberkulinreaktion“. Wien. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 29.

dieser Richtung zu sammelnde Erfahrungen werden ja noch manches klarstellen können.

Betonen möchte ich besonders, dass die Immunität gegen neuerliche Tuberkuloseinfektion gewiss keine absolute ist. Denn aus den Protokollen geht ja hervor, dass selbst nach kutaner Reinfektion mit sehr kleinen Dosen doch oft noch, wenn auch erst nach mehreren Wochen eine geringgradige Schwellung der regionären Drüsen auftreten kann, ja unter Umständen sieht man sogar, dass die längst völlig verheilte Wunde an der Reinfektionsstelle nach vielen Wochen auf einmal sich leicht infiltriert und zu einer wenn auch ganz winzigen Erosion führen kann, zu der freilich immer der Primäraffekt in einem mächtigen Gegensatz steht. Einen solchen Fall habe ich beobachtet. In eben diesem Fall war auch eine regionäre Lymphdrüse ziemlich stark vergrößert und total verkäst¹⁾.

Ebenso kann auch gewiss beim Menschen von einer absoluten Immunität gar nicht die Rede sein. Eine solche Annahme widerspräche ja von vorneherein jeder ärztlichen Erfahrung.

Ich glaube daher, dass es besser wäre, wenn man sich gar nicht des Wortes Tuberkuloseimmunität bediente, sondern dafür den Begriff der veränderten Reaktionsfähigkeit, der Umstimmung einsetzt, für den v. Pirquet das treffende Wort „Allergie“ vorgeschlagen hat. Wir sagen dann: jedes einmal mit Tuberkelbazillen infizierte Individuum besitzt eine spezifische Tuberkuloseallergie. Ein verlässlicher Indikator für diese Allergie ist die Tuberkulinreaktion.“ Die Tuberkuloseallergie involviert wahrscheinlich für viele Menschen eine herabgesetzte Empfänglichkeit für neuerliche Tuberkuloseinfektionen.

Anhang.

Prophylaktische Immunisierung.

Es liegt nun nahe anzunehmen, dass man durch künstliche Erzwungung einer Tuberkuloseallergie imstande sein könnte, Tiere bezw. Menschen gegen eine Tuberkuloseinfektion immun, das heisst relativ immun zu machen. Sind die eben mitgeteilten Anschauungen richtig, dann müsste man imstande sein, eine relative Immunität zu schaffen dadurch, dass man ein Tier tuberkulinempfindlich macht, ohne es tuberkulös zu machen. Es ist mir nun weder mit Tuberkulin noch mit abgetöteten oder spontan abgestorbenen Tuberkelbazillen gelungen, normale Tiere gegen Tuberkulin allergisch, noch auch sie

¹⁾ Das betreffende Tier ist in diesen Protokollen nicht verzeichnet.

gegen eine Infektion mit kleinen Mengen immun zu machen. Ich führe daher meine diesbezüglichen, wiederholt angestellten Versuche hier gar nicht an. Dagegen gelingt die Provokation einer Allergie nach den Untersuchungen von Preisich und Heim (17), wenn man Meerschweinchen Tuberkelbazillen in Kollodiumsäckchen eingeschlossen unter die Haut bringt. Solche Tiere werden gegen Tuberkulin allergisch, ohne deshalb tuberkulös zu werden, vorausgesetzt, dass die Säckchen nicht gerissen sind.

Heymans (18), der ähnliche Versuche gemacht hat, fand auch Tuberkulinreaktion bei solchen Tieren und konnte zeigen, dass bei ihnen eine gewisse Immunität gegen Tuberkuloseinfektion besteht.

Klimmer (19) endlich hat Tuberkelbazillen, die in ihrer Virulenz durch höhere Temperaturen oder durch Kaltblüterpassage stark abgeschwächt waren, Rindern injiziert und konnte nachweisen, dass solche Tiere oft auf Tuberkulin reagierten, ohne wirklich tuberkulös zu werden, und gewöhnlich eine deutliche Immunität gegen eine Infektion mit virulenten Tuberkelbazillen zeigten.

Vorausgesetzt, dass die Beobachtungen von Klimmer und von Heymans zu Recht bestehen und auch für den Menschen gelten, so wäre ja damit die Frage einer prophylaktischen aktiven Immunisierung gegen die Tuberkulose im Prinzip gelöst. Bis zur praktischen Anwendung jedoch ist freilich noch ein weiter Weg zurückzulegen.

Anmerkung während der Korrektur. Während Drucklegung dieser Arbeit erschien in diesen Beiträgen eine Arbeit von Paul Römer, deren Ergebnisse sich mit den hier mitgeteilten zum Teil decken.

L i t e r a t u r.

1. Falk, Berl. klin. Wochenschr. 1883. p. 772.
2. R. Koch, Die Milzbrandimpfung. 1882. p. 15. (Zitiert nach Falk.)
3. Charrin, Revue de médecine. 1885. p. 463.
4. R. Koch, Deutsche med. Wochenschr. 1891. Nr. 3.
5. Arloing, Leç. sur la tuberc. 1892. p. 236. Zitiert Kolle-Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen.
6. Gramatschikoff, Baumgartens Berichte. Bd. 1. p. 345.
7. Czaplewski u. Roloffs, Ebenda. Bd. 2.
8. Detre-Deutsch, Wien. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 27.
9. Weleminsky, Berl. klin. Wochenschr. 1905.

10. Bail, Wien. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 30.
11. v. Pirquet u. Schick, Wien. klin. Wochenschr. 1903. Nr. 26 u. 45 und 1905. Nr. 17.
12. v. Pirquet, Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 30.
13. F. Hamburger, Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 23.
14. Wolff-Eissner, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 37.
15. v. Pirquet, Vakzination und vakzinale Allergie. Wien 1907. Verlag F. Deuticke.
16. F. Hamburger, Wien. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 12.
17. Preisich u. Heim, Zentralbl. f. Bakt. 1902. Bd. 31.
18. Heymans, Wien. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 25.
19. Klimmer, Zeitschr. f. Tuberkulose. 1908. Bd. XII.