[Aus dem hygienischen Institut der Universität Breslau.]

Vergleichende Untersuchungen über Inhalations- und Fütterungstuberkulose.

Von

Dr. H. Findel,

Stabsarzt im Eisenbahnregiment Nr. 3, früher kommandiert zum Institut.

In dem Streite der Meinungen über die Infektionswege der Tuberkulose hat sich seit den Reden R. Kochs in London und v. Behrings in Cassel ein bedeutender Umschwung vollzogen, der in einer überaus großen Anzahl von Arbeiten seinen Ausdruck findet. Im Gegensatz zu der früheren Literatur, in welcher neben den Arbeiten über die Inhalationstheorie auch solche über Fütterungstuberkulose zahlreich veröffentlicht worden sind, und in welcher die berechtigten Ergebnisse der letzteren auch von den verschiedenen Vertretern der Inhalationstheorie dadurch anerkannt wurden, daß auch sie das Verbot des Verkaufs von Fleisch tuberkulöser Tiere und eine Darreichung der Kuhmilch nur im abgekochten Zustande forderten, ist die Signatur der neueren experimentellen Arbeiten die fast ausschließliche Gefährdung des Menschen durch die vom Darmtraktus aus aufgenommenen Tuberkelbazillen, dagegen die Seltenheit oder gar Unmöglichkeit einer Entstehung von Lungentuberkulose durch Inhalation.

Während die Anhänger der Inhalation nach wie vor behaupten, daß inhalierte Tuberkelbazillen bis in die feinsten Luftwege vordringen und hier ganz besonders leicht und sicher Lungentuberkulose hervorrufen, gehen die neueren Ansichten dahin, daß die Phthise wohl niemals durch direkt in die Lunge gelangte Tuberkelbazillen verursacht werde, sondern

fast ausnahmslos durch Bazillen, die, auch wenn sie inhaliert sind, vom Rachen bzw. Mund, oder vom Darm aus in die Lymph- oder Blutbahn gelangt sind.

Es liegt nicht im Rahmen der mir gestellten Aufgabe, hier alle die zahllosen gegen die Inhalationstheorie und für die Fütterungstuberkulose eintretenden Arbeiten näher auf die Berechtigung der erhobenen Einwände bzw. die Beweiskraft ihrer Experimente zu prüfen, sondern ich möchte hier nur einige der bemerkenswertesten unter ihnen herausgreifen. Eine gewisse Generalisierung ist um so eher statthaft, als fast in allen diesen Arbeiten ein und derselbe Fehler wiederkehrt: alle Autoren haben mit so übertrieben großen Dosen gearbeitet, daß aus ihren Experimenten nur der eine Schluß gezogen werden kann, daß bei Verabreichung sehr großer Mengen von Tuberkelbazillen diese auf den verschiedensten Wegen in den Körper einzudringen vermögen.

Manche Autoren haben zwar bei der Aufzählung der durch Verfütterung von Tuberkelbazillen erzielten Erfolge auf die verwendeten „geringen Dosen“ besonders hingewiesen. Wie sehr aber diese abgewogenen sogenannten „geringen“ Kulturmengen (Calmette (1) 100^{mg} oder selbst auch Uffenheimer (2) mit 2^{mg}) gegenüber den Verhältnissen der Wirklichkeit ungeheuerere Dosen darstellen, darüber wird man sich erst klar, wenn man bestimmt, wie viel Bazillenindividuen den angegebenen „geringen Dosen“ entsprechen. Einen Anhaltspunkt hierfür bieten die kürzlich in dieser Zeitschrift Bd. 54 veröffentlichten Versuche von C. Fraenkel und Baumann „über Virulenzprüfungen verschiedener Tuberkelbazillensämme“. Bestehen die von den genannten Autoren erzielten Resultate zu recht, dann würde 1^{mg} Tuberkelbazillen 100 Millionen Einzelindividuen entsprechen; Calmette hätte hiernach 10000 Millionen Tuberkelbazillen verfüttert und Uffenheimer an die neugeborenen Meerschweinchen noch 200 Millionen!

Es muß wundernehmen, daß bisher ganz unangefochten die Anschauungsweise von der Kleinheit eines Milligramms auf die Reinkultur von Krankheitserregern übertragen worden ist, die nicht als dosierbares Gift, sondern als vermehrungsfähige Einzelindividuen wirken.

Einige Autoren, in letzter Zeit namentlich Schlossmann (3), gehen so weit, daß sie ein Vordringen von Bakterien bis zu den Alveolen unter natürlichen Inhalationsbedingungen überhaupt völlig bestreiten. Sie stützen sich dabei vorzugsweise auf einige negative Ergebnisse von Inhalationsversuchen, die Weleminsky (4) erhalten hat. Diesen stehen aber Hunderte von positiven Erfolgen bei ganz gleichartigen Experimenten entgegen (H. Buchner (5), Baumgarten (6), Nenninger (7), Paul (8), Beitzke (9), Ficker (10), Selter (11), M. Wolff (12), so daß jenen einzelnen abweichenden Resultaten keine beweisende Kraft zuerkannt werden kann; es muß bei diesen unbedingt

ein Versuchsfehler sich eingeschlichen haben, dessen Vermeidung auch Weleminsky bei einer Wiederholung seiner Experimente sicher zu ganz anderen Ergebnissen führen wird. Es gibt kaum ein Experiment, das sich so einfach, so zuverlässig frei von Fehlerquellen und unnatürlichen Übertreibungen und so unfehlbar mit Bezug auf den Erfolg anstellen läßt, wie die Infektion von Versuchstieren durch kurzdauernde Inhalation einer mit versprayten Tuberkelbazillen imprägnierten Luft. Kürzlich hat noch J. Bartel in einer größeren Arbeit über experimentelle Inhalationstuberkulose beim Meerschweinchen¹ einwandfrei nachgewiesen, „daß die inhalierten Tuberkelbazillen sofort nach dem Sistieren der Infektionsgelegenheit auch in den tieferen Wegen des Respirationstraktus, in den Lungen, durch den Impfversuch nachweisbar sind. Die nur kurz andauernde Infektionsgelegenheit (5 Minuten), ferner die außerordentliche Feinheit des kaum sichtbaren Nebels lassen es wohl als ausgeschlossen erscheinen, daß größere Flüssigkeitsansammlungen im Mund- und Nasenrachenraum Gelegenheit zur Aspiration boten, und müssen wir wohl annehmen, daß die leicht flugfähigen Tröpfchen mit den anhaftenden Tuberkelbazillen tatsächlich durch den Inhalationsstrom noch bis in die Lungen getragen wurden.“ Ich kann hier nur noch anfügen, daß auch in unserem Institute in einer großen Reihe von Versuchen durch Verimpfung von Lungenstückchen unmittelbar bis 3 Tage post inhalationem stets Tuberkulose bei den Impftieren hervorgerufen wurde.

Diesen positiven Ergebnissen gegenüber sind auch alle theoretischen Bedenken (Saenger (13), Buttersack (14)), auf die sich viele Anhänger der intestinalen Infektion berufen (Aufrecht (15), H. Römer (16) u. a.), hinfällig. Ich gebe gern zu, daß es schwer ist, sich vorzustellen, daß ein Teil der flugfähigen Tröpfchen die vielen Knickungen und Biegungen der engen Wege des Respirationstraktus regelmäßig überwindet; aber man kann sich leicht durch einfache Experimente davon überzeugen, daß die feinsten Tröpfchen auch durch enge, innen klebrig gemachte, vielfach geknickte und gewundene Glasrohre zum Teil hindurchgehen. Ich verweise auf die darauf bezüglichen Versuche von Williams (17); ferner auf meine eigenen unten beschriebenen Absaugungsversuche, in denen ich ganz vergeblich mich bemüht habe, bakterienhaltige Tröpfchen durch mehrfache Rohre mit zahlreichsten Biegungen und Knickungen vollständig abzufangen.

Die meisten Vertreter des intestinalen Infektionsweges geben zwar zu, daß durch Staub und besonders durch die beim Husten und Sprechen usw. abgelösten feinsten Tröpfchen Tuberkelbazillen zum kleinen Teil auch in die Lunge gelangen, erklären aber das so außerordentliche

¹ *Wiener klin. Wochenschrift.* 1906. Nr. 7/8.

Überwiegen der tuberkulösen Erkrankungen der Lungen und Bronchialdrüsen in dem Gesamtbilde der Tuberkulose, welches in allen neueren statistischen und pathologisch anatomischen Arbeiten über diesen Gegenstand (Harbitz (18), Geipel (19), Hamburger und Sluca (20), Winkler (21) usw.) hervorgehoben wird, nicht durch die Wirkung der in die Lunge aufgenommenen Tröpfchen, sondern dadurch, daß die viel zahlreicheren in den Mund gelangten Keime entweder schon in dem oberen Teile des Digestionstraktus durch die Lymphbahnen des Nasenrachenraumes über die Kette der Halsdrüsen zu den Bronchialdrüsen gelangen und dann von diesen aus sekundär die Lungen infizieren oder dadurch, daß die Tuberkelbazillen mit Speise oder Sputum verschluckt und nun in dem eigentlichen Darmtraktus resorbiert werden (v. Behring (22), Römer, Aufrecht, Weleminsky, Grober (23), J. Bartel). Hier sollen die Tuberkelbazillen sowohl die Darmschleimhaut usw., wie auch die Mesenterialdrüsen durchwandern können, ohne in ihnen eine Spur ihres Weges zu hinterlassen, sie sollen mit dem Chylus in das rechte Herz und von da aus mit dem Blutstrom in die Lunge gelangen, die sie dann infolge ihres engen Kapillarnetzes abfängt. Auf demselben Wege soll sogar bei offener Lungentuberkulose die Infektion der bisher verschont gebliebenen Lungenteile vor sich gehen; also nicht etwa durch Aspiration des tuberkelbazillenhaltigen Bronchialsekretes oder durch direkte Fortpflanzung auf lymphogenem Wege, sondern durch die mit dem verschluckten Sputum in den Darm gelangenden und von diesem aus resorbierten Tuberkelbazillen (Calmette, Schlossmann, Vallée (24)).

Auf die Arbeiten der drei letztgenannten, auf dem extremsten Standpunkt stehenden Autoren glaube ich etwas genauer eingehen zu sollen.

Schlossmann ist insbesondere dadurch hervorgetreten, daß er ein anscheinend „einwandfreies“ Experiment angestellt hat, in welchem die Aufnahme durch Inhalation oder durch Resorption vom Nasenrachenraum ganz ausgeschlossen und nur die Aufnahme vom Darm aus möglich war, und zwar mit dem Erfolg, daß kurz nachher die Tuberkelbazillen in der Lunge nachgewiesen werden konnten. Der Versuch verlief folgendermaßen:

Einem 4 Tage alten Meerschweinchen, welches 6 Stunden vorher auf reine Wasserdiät gesetzt war, wird in Narkose in den durch Laparotomie freigelegten und herausgezogenen Magen mittels einer Pravazspritze „ein Körnchen“ einer Tuberkelbazillenkultur injiziert. Nach Herausziehen der Spritze wird die Injektionsstelle mit dem Paquelin verschorft und dann die Serosa darüber vernäht. Der Magen wird außerdem noch mit einer Sublimatlösung abgewaschen, um etwa doch bei dem Herausziehen auf das Peritoneum gelangte Tuberkelbazillen zu vernichten. Die Bauchwand

wird durch Naht und Kollodiumverband geschlossen. Nach 6 Stunden werden Lungenstückchen auf Meerschweinchen verimpft und durch deren Erkrankung an Tuberkulose der Übertritt der Tuberkelbazillen in die Lunge erwiesen.

Bei dieser Anordnung des Versuches glaubt Schlossmann einerseits vollkommen die normalen Verhältnisse der Darmresorption beibehalten, andererseits die Möglichkeit der Aufnahme der Tuberkelbazillen auf den Blut- oder Lymphwege ausgeschlossen zu haben.

Normale Verhältnisse der Darmresorption liegen aber, wie namentlich aus den sorgfältigen Untersuchungen Fickers hervorgeht, nicht vor, wenn ein 4 Tage altes Meerschweinchen auf sechsstündige Wasserdiet gesetzt und dann mit Äther narkotisiert wird; auch die operativen Eingriffe: das Herausholen des Magens, Festhalten mit Klemmen, Verschorfen mit dem Paquelin, Serosanaht, Abwischen mit der Sublimatlösung, stellen jedenfalls Eingriffe dar, welche für die Funktionen des Organs nicht belanglos sind. Andererseits muß entschieden bestritten werden, daß bei dem Hineinstecken bzw. Hervorziehen der Pravazspritze jegliche Möglichkeit der Aufnahme von Tuberkelbazillen durch die Blutbahn ausgeschlossen war. Ferner ist die Annahme, daß das Abwischen mit Sublimat etwa auf das Peritoneum gelangte Keime abgetötet und damit die Möglichkeit der Aufnahme auf lymphogenem Wege beseitigt hätte, entschieden irrtümlich, da Tuberkelbazillen von einer Sublimatlösung 1:1000 erst nach einer Einwirkungszeit von mindestens $\frac{1}{2}$ Stunde vernichtet werden.

Das Schlossmannsche Experiment ist daher keineswegs einwandfrei und überzeugend.

Schlossmann konnte ein viel einwandfreieres Experiment machen: er konnte die Tuberkelbazillen verfüttern und dann nach wenigen Stunden den Nachweis der Bazillen in der Lunge versuchen. Allerdings hätte, wenn dieser Versuch positiv ausfiel, eingewendet werden können, es habe Aspiration stattgefunden; und wohl um diesen Einwand auszuschließen, hat Schlossmann die Injektion in den Darm vorgezogen. Aber jenes „Wenn“ war doch nicht so sehr zu fürchten, daß Schlossmann nicht wenigstens zunächst einmal das Fütterexperiment, mit möglichstem Vermeiden hastigen Fressens und des Verschluckens der Tiere, versuchen mußte. Tat er dies, so hätte er gesehen, daß bei einiger Vorsicht in der Verfütterung niemals ein Übergang in die Lunge nachweisbar ist. Die Injektion in den Darm mit ihren zahlreichen Fehlerquellen kam dann überhaupt nicht in Frage, und der positive Ausfall des einen unsicheren Experiments brauchte gar nicht ins Feld geführt zu werden gegen die zahlreichen negativen Ergebnisse bei einer natürlichen Einverleibung der Tuberkelbazillen in den Darm.

Noch weniger stichhaltig ist der Beweis, den Schlossmann in seiner Meraner Rede gegen die Inhalation von Tuberkelbazillen anführte, daß es nämlich ihm bzw. seinen Assistenten bisher nicht gelungen sei, trotz mehrerer Tausende von Schnitten in den Lungen gesunder Kinder einen Tuberkelbacillus zu entdecken, was doch der Fall sein müsse, wenn Tuberkelbazillen in die Lungen hineingelangen könnten. Die Anführung dieses Beweises zeugt von völlig falschen Vorstellungen über die Ausdehnung der Lungenoberfläche, über die Zahl der im ungünstigsten Falle inhalierten Bazillen und über die Möglichkeit, größere Lungenabschnitte in mikroskopischen Schnitten auf vereinzelte feinste Elemente zu durchmustern.¹

Vallée wendete bei Kälbern verschiedene Infektionsarten an, um nach dem Vergleich der dadurch erzielten Erfolge zu dem Schlusse zu gelangen, daß von den verschiedensten Arten die Fütterung am sichersten und schnellsten eine Tuberkulose der lymphatischen Organe der Lunge bewirke. Zuerst macht er bei 2 Tieren eine intratracheale Injektion von 10 mg Tb, erhält aber nach 6 Monaten nur einen tuberkulösen Herd an der Einstichstelle und etwa 20 Tuberkel auf der Pleura visceralis, während die Lungen und Bronchial- und Mediastinaldrüsen normal geblieben sind. Er führt hierbei noch Versuche von Nocard und Rossignol an, welche ebenfalls nach intratrachealer Injektion ein negatives Resultat erhalten hätten. Diese geben aber an anderer Stelle (25) den Grund für den negativen Ausfall ihrer Versuche an: „Die injizierten Flüssigkeiten erreichten niemals die Lungenalveolen, sie kamen über die kleinen Bronchialäste nicht hinaus. Die Bronchialschleimhaut besitzt große phagozytäre Kräfte: die zahllosen injizierten Bazillen waren von Phagozyten umgeben und wurden mit diesen samt dem exspektorierten Schleim nach außen befördert.“ Wenn dies der Fall war bei den „énormes quantités de matière infectante“, dann ist auch bei Vallées' (26) mit sicher geringeren Dosen ausgeführtem Experiment der negative Ausfall vielleicht in der gleichen Weise erklärlich. Bekanntlich hat auch Buchner in ähnlicher Weise wie Nocard den auffälligen Unterschied zwischen den oft negativen Erfolgen bei der Einatmung von trockenen Milzbrandsporen und den stets sicher positiven Ergebnissen nach feuchtem Versprayen gedeutet. Übrigens haben andere Autoren auch bei intratrachealer trockener Verstäubung bessere Erfolge gehabt (Baumgarten).

¹ Das Gesichtsfeld der gebräuchlichen Ölimmersionen beträgt etwa 0·04 ^{mm}, auf 1 ^{cm} gehen also 2500 Gesichtsfelder. Bei 10 μ Schnittdicke gehören mithin zur Durchmusterung von 1 ^{cm} Lungengewebe $1000 \times 2500 = 2\cdot5$ Millionen Gesichtsfelder, von der ganzen Lunge eines sechs Monate alten Kindes (diese nur zu 200 ^{cm} Volum gerechnet) 500 Millionen Gesichtsfelder. Hat ein Kind 1000 Tuberkelbazillen eingeatmet, so findet man also erst auf je 500 000 Gesichtsfeldern eventuell einen Bazillus.

In einer anderen Versuchsreihe blies Vallée den Tieren mehrere Milligramme von pulverisierten Tuberkelbazillen in den Nasopharynx und erhielt damit nur eine Tuberkulose der Retropharyngeal, Cervical- und Trachealdrüsen, während alle anderen Organe gesund blieben. Genauere Angaben über die Art der Trocknung, der Pulverisierung und Verstäubung der Tuberkelbazillen fehlen. Es läßt sich daher nachträglich nicht ermitteln, welche Fehlerquellen hier im Spiele gewesen sind. Daß solche mitgewirkt haben, geht zweifellos hervor aus den positiven Experimenten mit Staubinhalation (Cornet, Beninde, Sticher). Bei Vallées' Versuchsanordnung mußte doch auch auf jeden Fall ein großer Teil der eingeblasenen Tuberkelbazillen verschluckt worden sein. Warum ist dieser Teil, falls die Bazillen infektiösfähig waren, vom Darm aus ohne allen Einfluß geblieben? Bei jedem Vergleich zwischen Infektion mit trockenem Tuberkelbazillenhaltigem Staub und andererseits mit Tuberkelbazillenhaltigen Tröpfchen hat sich gezeigt, daß die letztere Methode ungleich sicherer ist, und daß bei der Herstellung und Verteilung des trockenen Staubes viel leichter Mißerfolg eintritt. Vallée hätte daher besser getan, seine vergleichenden Inhalationsversuche mit versprayten Tröpfchen anzustellen; er wäre dann weniger Fehlerquellen ausgesetzt gewesen, hätte sich mehr den natürlichen Verhältnissen genähert und würde auf diese Weise jedenfalls positive Ergebnisse erhalten haben.

In Vallées Fütterungsversuchen nahmen die 4 Kälber, wenn sie 2 Mal an einer Kuh mit Eutertuberkulose saugten, eine enorme Menge von Tuberkelbazillen auf. Nach allen darüber vorliegenden Beobachtungen muß die Milchmenge, die jedes Kalb hiervon getrunken haben soll, jedesmal 150 g, Milliarden von Tuberkelbazillen enthalten haben. Abgesehen hiervon läßt Vallée die Möglichkeit bzw. Wahrscheinlichkeit einer beim Saugen erfolgten Aspiration vollkommen unerörtert, obwohl die neueren Arbeiten von Nenninger, Paul, Fischer, Uffenheimer, Selter und Beitzke die Leichtigkeit einer Aspiration von Keimen bei Fütterungsversuchen speziell beim Saugenlassen der Tiere in übereinstimmender Weise nachgewiesen haben.

Auf die Versuche Calmettes und Guérins möchte ich hier nicht eingehen, da sie in einer der folgenden Arbeiten aus dem hiesigen Institut (Prof. Reichenbach) genauer kritisiert werden und mit durchaus entgegengesetztem Erfolge wiederholt sind.

Kurz besprechen möchte ich schließlich noch die Arbeiten J. Bartels (27), die eine gewisse Ausnahmestellung einnehmen, insofern er der einzige ist, welcher neben Fütterungsexperimenten auch genauere Versuche mit Inhalation von Tuberkelbazillen gemacht hat. Leider hat Bartel nicht versucht, durch sorgsame Abwägung und genaue Gegenüberstellung aller

der bei beiden Infektionsarten in Betracht kommenden Faktoren und der erzielten Erfolge zu einem Urteil über die größere Gefährlichkeit des einen oder anderen Infektionsweges zu gelangen.

Er wurde bei seinen Versuchen von dem Gedanken geleitet, „die Tuberkuloseinfektion von ihren ersten Anfängen an zu verfolgen, also dort zu beginnen, wo der pathologische Anatom weder am Obduktionstisch noch im Mikroskop Anhaltspunkte für das Bestehen einer Tuberkuloseinfektion gewinnen könne“. Entsprechend diesem leitenden Gedanken, der wohl den früheren Befunden latenter Tuberkelbazillen in Drüsen (Pizzini (28), Manfredi (29), Harbitz (30) u. a.) seine Entstehung verdankt, hat Bartel bei seinen Arbeiten ganz vorzugsweise den Nachweis der Tuberkelbazillen in den Lymphdrüsen im Auge gehabt. In seiner ersten Experimentalarbeit „über die Infektionswege bei der Fütterungstuberkulose“ hat er dementsprechend nur die lymphatischen Organe seiner Versuchstiere untersucht. Die auch bei Bartels Experimenten deutlich hervortretenden großen Unterschiede zwischen der Ausdehnung der tuberkulösen Veränderungen in den Lungen und Bronchialdrüsen einerseits und in den übrigen Drüsen und Organen andererseits veranlassen ihn nur, die Verschiedenheit des histologischen Baues der Bronchialdrüsen und der lymphatischen Einrichtungen der Lungen zur Erklärung heranzuziehen, ohne daß er die Frage aufwirft, ob jenes stärkere Ergriffenwerden der Lunge nicht auch auf einer kleineren Zahl der für eine erfolgreiche Infektion auf dem Inhalationswege notwendigen Tuberkelbazillen beruhen könne.

Bartel hat eben auch durchweg mit viel zu großen Dosen gearbeitet, und außerdem hat er die Möglichkeit einer Aspiration bei seinen Fütterungsversuchen viel zu wenig in Betracht gezogen. Bartel beachtet gar nicht, welcher Kontrast besteht zwischen der „massenhaften Einfuhr von Tuberkelbazillen, der Verfütterung des Materials von 1 bis 5 Glycerinagarkulturen“ und dem geringen Erfolg dieser Dosen; auch nicht bei einem der jungen Kaninchen war makroskopisch, nur bei wenigen mikroskopisch eine Tuberkulose zu erkennen, sondern meist, nicht einmal bei allen, konnte nur der Impfversuch nachweisen, daß eine Bazilleninvasion erfolgt war, der aber nie eine progrediente Tuberkulose folgte, trotzdem die Tiere bis zu 174 Tagen beobachtet wurden. Nur bei der Fütterung der 3 Meerschweinchen mittels Einträufelns einer Bazillenemulsion erzielt er eine fortschreitende Tuberkulose mit besonderer Bevorzugung der Lungen und Bronchialdrüsen. Vielleicht ist dieser Erfolg auf die Verwendung der viel empfänglicheren Meerschweinchen zurückzuführen; vielleicht ist, obwohl Bartel schreibt: „Die Tiere schluckten die einzelnen Tropfen, ohne daß ein Zwischenfall eine Aspiration der Flüssigkeit in die Lunge herbeiführte,“ trotzdem Aspiration erfolgt. Wenn diese auch bei

der Einträufelung, während den Tieren gewaltsam der Kopf zurückgebogen und das Maul aufgehalten wurde, in grob wahrnehmbarer Weise nicht stattfand, so ist doch in Anbetracht der Menge der eingeträufelten Flüssigkeit ($=1\text{ ccm}$) und des besonderen anatomischen Baues des Rachens bei den Meerschweinchen — Bildung einer nischenreichen tiefen Bucht, aus dem nur eine verhältnismäßig kleine Öffnung in den Oesophagus bzw. die Trachea führt — eine Ablösung feinsten bazillenhaltiger Bläschen gewiß nicht absolut auszuschließen, zumal die Tiere bei dem Festhalten sich gewehrt und geschrien haben werden.

Der Skeptizismus der neueren Autoren gegenüber der Infektion durch Inhalation und die stärkere Betonung der Infektion vom Darm aus müssen um so mehr auffallen, als es in früherer Zeit — 1890 und 1891 — nicht an Arbeiten gefehlt hat, in welchen durch Ermittlung der kleinsten wirksamen Mengen von Tuberkelbazillen die besonders große Gefahr der Inhalation dargelegt ist und in denen auch auf die vergleichsweise viel größeren Virusmengen hingewiesen ist, die zur Infektion durch Fütterung nötig sind. Zunächst hat Gebhardt (31) vergleichende Experimente über die verschiedenen Infektionswege bei Verwendung möglichst kleiner Dosen Tuberkelbazillen angestellt. Er fand durch Applikation von Sputumverdünnungen, in denen er die Zahl der Bazillen durch Zählung unter dem Mikroskop annähernd zu bestimmen versuchte, daß sich mit etwa 800 Bazillen ausnahmslos tödliche Tuberkulose bei Meerschweinchen hervorrufen ließ, wenn die Bazillen durch Inhalation, oder subkutan, oder intraperitoneal einverleibt wurden. Dagegen versagte die Fütterung noch bei Verwendung von 10 und 20 Millionen Bazillen.

Preyss (32) arbeitete gleichfalls mit Sputumverdünnungen, die er versprayed, und suchte die Zahl der von den Meerschweinchen wirklich inhalierten Bazillen dadurch zu ermitteln, daß er den vom Buchner-Spray innerhalb einer gewissen Zeit übergehenden Spraynebel in Chlorcalciumröhrchen auffing und wog; er ermittelte diese Menge zu 0.1 ccm in 5 Minuten. Preyss fand, daß „zur Erzeugung einer Inhalations-tuberkulose bei Meerschweinchen die verschwindend kleine Menge von $\frac{1}{1000}\text{ mg}$ Sputum mit etwa 40 Bazillen mehr als genügend ist. Die Inhalation der 3 bis 4fachen Menge läßt fast unfehlbar Tuberkulose bei den Versuchstieren entstehen.“ Preyss (33) hat in einer späteren Publikation über an Kälbern ausgeführte Versuche berichtet, aus denen die ungleich schwierigere Infizierbarkeit dieser Tiere durch Fütterung hervorgeht.

Trotzdem in diesen Arbeiten so deutlich der Weg gekennzeichnet ist, auf dem man zu einer richtigen Einschätzung der Gefahr der Inhalations-tuberkulose und der intestinalen Tuberkulose gelangen kann, hat doch niemand der späteren Autoren die Versuchsanordnung von Gebhardt

und Preyss zugrunde zu legen und möglichst zu verbessern versucht, sondern alle haben mit übertrieben großen Dosen und meist mit ganz einseitiger Berücksichtigung der intestinalen Infektion gearbeitet.

Unter diesen Umständen hielt es Hr. Prof. Flügge für geboten, neue, tunlichst exakte Versuche anstellen zu lassen, in denen Inhalations- und Fütterungstuberkulose miteinander verglichen werden sollten. Ich habe die Ausführung dieser Versuche übernommen und berichte im folgenden über ihre Ergebnisse.

I. Inhalationen an tracheotomierten Tieren.

Um mich zunächst davon zu überzeugen, ob die in den letzten Jahren immer wieder ausgesprochene Behauptung richtig sei, daß das Gelingen eines Inhalationsversuchs lediglich auf die Wirkung der bei der Inhalation in großen Mengen in den Nasenrachenraum und in den Darm gelangten und von da aus eingedrungenen Bazillen zurückzuführen sei, wollte ich vor allem versuchen, jene Nebenwege der Infektion vollständig auszuschalten. Dies konnte dadurch geschehen, daß ich die Tiere durch eine völlig ausgeheilte Tracheotomiewunde Bazillen inhalieren ließ. Kam dann eine Lungentuberkulose mit derselben Schnelligkeit und in der gleichen Ausdehnung zustande, wie man es sonst bei nicht tracheotomierten Tieren erlebt, so war erwiesen, daß jene Nebenwege ohne Belang für die Infektion sind und daß der Infektionserfolg wirklich nur auf die in die Lunge inhalierten Bazillen zurückgeführt werden muß. Außerdem sollten die zum Zustandekommen dieser zweifellosen Inhalationstuberkulose verwendeten Dosen mit den Dosen Tuberkelbazillen verglichen werden, welche bei der gleichen Tierspezies zu einer Infektion durch Fütterung ausreichen.

Da zahlreiche Vorversuche ergaben, daß bei Meerschweinchen überhaupt nicht, bei Kaninchen nur ausnahmsweise eine Überhäutung der Tracheotomiewunde bei vollständigem Unversehrtbleiben der Trachea und Offenbleiben der Wunde erzielt werden konnte, wurden zu diesen Versuchen größere Tiere: 1 Kalb und 3 Hunde gewählt.

Die Wahl der Hunde neben dem Kalb traf ich deshalb, um außer einem für Tuberkulose sehr empfänglichen Tier — ich arbeitete in diesen Versuchen mit Perlsuchtbazillen — auch Tiere zu haben, die gegen dieselbe möglichst resistent sind.

Die Tuberkelbazillen wurden mit Hilfe des von H. Buchner angegebenen Sprayapparates zerstäubt. Bei dieser Art der Versprayung gehen in 10 Minuten unter den weiter unten genau beschriebenen Bedingungen 0.11 ^{ccm} als feinsten flugfähiger Nebel aus dem Apparat heraus, während

die den Spray treibende Luftpumpe während dieser Zeit 105 L Luft gefördert hat.

Ferner stellte ich fest, daß 1 ^{mg} feucht abgewogene Kultur von Tuberkelbacillen etwa 35 Millionen Bazillen entsprechen. Auch auf diese für die Berechnung der inhalierten Bazillendosis nötige Zahl komme ich unten genauer zurück.

I. Inhalationsversuch am Kalb.

88 ^{kg} schwer, 2½ Monate alt. 10. II. 05 mit 0.1 ^g Tuberculin Kochii geimpft (Obertierarzt Dr. Marschner). Reaktion negativ.

Am 17. II. 05 Tracheotomie dicht unterhalb des Kehlkopfes mit Resektion eines Stückes der vorderen Trachealwand. Es wird eine selbsthaltende Doppelkanüle aus Neusilber (Firma H. Hauptner, Berlin) eingeführt, die sehr gut sitzt. Die Wunde ist nach 10 Tagen außen geheilt. Aus der Trachea fließt beständig, aber nur in geringen Mengen ein schleimig-seröses Sekret, welches schnell eintrocknet. Die innere Kanüle wird täglich gewechselt. Das Kalb frißt sehr gut und hat ein rundes gut genährtes Aussehen.

Am 24. III. 05 wird bei ziemlich lebhaftem Winde auf dem Hofe der Roßschlächtereier des städtischen Schlachthofes der Inhalationsversuch vorgenommen. Der Wind weht so, daß er vom Rücken des liegenden Tieres nach der Bauchseite hinweht, mit geringer seitlicher Richtung.

Das Kalb liegt mit leicht erhöhtem Kopfe auf einem der im Schlachthofe gebrauchten Schlachtschragen für Kälber festgeschnallt. In die frisch gereinigte innere Kanüle wird ein dickes unten abgeschnittenes Gummidarmrohr so tief wie möglich hineingeschoben. Auf dieses Rohr wird ein großer Trichter aus Blech mit einem Öffnungsdurchmesser von 30 ^{cm} gesetzt, der sich sowohl selbst durch Klammern an der Kanüle festhält, andererseits aber noch durch besondere Befestigung in seiner Lage gehalten wird. Das Rohr des Trichters ist leicht nach oben gerichtet, so daß der an den Wänden des Trichters sich kondensierende Expirationswasserdampf nach außen und nicht in die Trachea fließt.

Vor dem Trichter ist der Buchnersche Sprayapparat in ungefähr gleicher Höhe aufgestellt. Von seinem Ausmündungsrohr führt ein mit ihm durch ein kurzes Gummirohr verbundenes Glasrohr so in den Trichter hinein, daß das freie Ende, aus dem der feine Nebel dringt, nahe vor der Mündung des Trichters und mit ihr genau zentriert zu liegen kommt. Durch einen über die Öffnung des Trichters gespannten Draht wird das Glasrohr in seiner Lage gehalten, ohne aber absolut fest fixiert zu sein, so daß späterhin das Kalb sich mehrmals während des Versprayens stark bewegen konnte, ohne daß das Tier die Lage des Glasrohrs verändert hätte. Der zu dem Versprayer hinführende 2½ ^m lange Gummischlauch geht durch ein kleines Loch in einer Fensterscheibe in das Innere der Roßschlächtereier, in der sich die Radfahrpumpe mit dem Windkessel befand. Alle beteiligten Personen waren nach Fesselung des Kalbes, das ganz mit Decken umhüllt war, um jede Erkältung zu verhüten, in dem Inneren der Roßschlächtereier und dadurch voll-

ständig gegen Infektion geschützt. Durch das Fenster konnte das Kalb mit dem Inhalationsapparat gut überwacht werden.

Zum Verspraysen gelangten 0.445 ^g einer 24 Tage alten Glycerin-Bouillonkultur von Rindertuberkelbazillen, aufgeschwemmt nach sorgfältigster Verreibung in 20 ^{cm} steriler Kochsalzlösung. Das Kalb inhaliert 30 Minuten.

Annähernde Berechnung der inhalierten Tuberkelbazillenmenge: 1 ^{cm} der Aufschwemmung = 0.02225 ^g Tuberkelbazillen.

In 10 Minuten werden versprays als Nebel 0.11 ^{cm}¹, in 30 Minuten also 0.33 ^{cm} = 7.343 ^{mg} Tuberkelbazillen. Diese sind befördert mit $3 \times 105 = 315$ Liter Luft. Das Kalb atmete im Mittel 16 mal pro Minute. Sein Atemvolumen kann man demjenigen eines erwachsenen Menschen etwa gleich setzen = 700 ^{cm} pro Atemzug. Das Kalb hatte demnach im ganzen etwa 336 Liter Luft in den 30 Minuten eingeatmet; also etwas mehr als in derselben Zeit den Sprayapparat verließen (315 Liter). Während aber der Luftstrom aus dem Apparat ununterbrochen weht, ist der Inspirationsstrom des Tieres von den Expirationen unterbrochen, die etwas länger sind als die Inspirationen. Die während der Expiration verspraysen Tuberkelbazillen gehen natürlich ohne weiteres verloren: das Kalb kann also im günstigsten Falle 3 ^{mg} Tuberkelbazillen eingeatmet haben, wenn man annimmt, daß von den während der Inspiration zum Verspraysen gekommenen Tuberkelbazillenmengen absolut nichts durch Absetzen, Fortwehen usw. verloren gegangen ist. Diese 3 ^{mg} entsprechen etwa 120 Millionen Tuberkelbazillen. Tatsächlich ist aber zweifellos ein sehr erheblicher Teil dieser Bazillen verweht und nicht in die Trachea des Tieres gelangt, so daß sicher nur ein Bruchteil eines Milligramms als infektiöse Inhalationsdosis gerechnet werden kann.

Die ersten Tage nach der Inhalation volles Wohlbefinden. Die Kanüle bleibt liegen. Wunde ist reaktionslos und nirgends am Halse sind Drüenschwellung bemerkbar. Es entleert sich nur sehr wenig Schleim aus der Kanüle, die täglich gewechselt wird. Gute Freßlust. Blanke Augen.

Die Temperatur bleibt mit einer Ausnahme am 4. Tage (40.4°) bis zum 16. Tage normal. An diesem Tage setzt unter Husten und Zittern des ganzen Körpers hohes Fieber ein, welches bis zum Tode ziemlich konstant zwischen 40.5 und 41.4° C. bleibt. Der Husten nimmt allmählich zu, die Freßlust dagegen stark ab.

Am 18. IV. 05, d. i. 25 Tage nach dem Versuch wird das Tier in ganz elendem Zustande geschlachtet. Gewicht 75 ^{kg} gegen 88 ^{kg} vor der Inhalation.

¹ Siehe S. 113.

Sektion (Obertierarzt Dr. Marschner und Tierarzt Dr. Letschbar):

Starke Abmagerung. Retropharyngealdrüsen und Tonsillen unverändert. Tracheotomiewunde ist vollständig mit Schleimhaut ausgekleidet. In der Trachea, dicht unterhalb der Wunde, sowie 5^{cm} weiter abwärts, dem Ende der Kanüle entsprechend mehrere Dekubitalgeschwüre. Schleimhaut des Kehlkopfes und der Trachea etwas geschwollen. Eine der Trachea anliegende Halslymphdrüse etwas markig geschwollen, aber sonst unverändert. Bugdrüsen unverändert, klein. Beide Lungen zeigen eine weit vorgeschrittene frische Miliartuberkulose. Dieselbe ist rechts stärker als links. Beiderseits sind die Oberlappen am stärksten ergriffen. Die grauen Tuberkel von Hanfkorn- bis Kleinerbsengröße, welche nur in dem Oberlappenzentrum leicht gelblich verfärbt sind, nehmen an Zahl ganz allmählich nach dem Unterlappen hin ab, so daß an dem unteren Rande dieses das Gewebe gut lufthaltig und nur mit ganz vereinzelt grauen Knoten durchsetzt ist. Die Oberlappen sind fast vollkommen luftleer, fest und dunkelrot. Die beiden Pleuren sind glatt und glänzend. Die Pleura pulmon. lassen an den Oberlappen die Tuberkel deutlich durchscheinen. Pleurahöhlen frei von Erguß. Mediastinal- und Bronchialdrüsen sämtlich stark geschwollen, zeigen auf Durchschnitten aber nur markige Schwellung. Im Abdomen sind alle Organe und Drüsen vollkommen normal.

Mikroskopisch zeigt ein Schnitt durch Stücke des Oberlappens ein typisches Bild einer käsigen Pneumonie mit starker Beteiligung der Bronchien, während die Blutgefäße bis auf eine kleinzellige Infiltration der Gefäßwandung intakt sind. Zahllose Tuberkelbazillen in allen Teilen des Schnittes.

Die von mir angewandte Tuberkelbazillenmenge hat, wie sich aus der enormen Wirkung ergibt, wahrscheinlich sehr weit über der Minimaldosis gelegen. Da mir aber nur ein Tier zur Verfügung stand, mußte ich, um auf jeden Fall eine Infektion zu erzielen, eine kräftige Dosis anwenden.

Daß bereits mit noch kleineren Mengen Bazillen bei Kälbern Inhalationstuberkulose erzeugt werden kann, das geht aus dem von Kossel, Weber und Heuss¹ ausgeführten Inhalationsversuche hervor, in welchem es ihnen gelang, mit der Verstäubung von 1^{mg} Rindertuberkelbazillen schon nach 4 Wochen das Kalb tuberkulös zu machen. Das ganze Verhalten des Tieres nach der Inhalation und der Verlauf der Erkrankung stimmt genau mit dem in meinem Versuche überein. Die verstäubten 1^{mg} kann aber das Tier keineswegs ganz eingeatmet haben, da bei der gewählten Versuchsanordnung (Inhalationsmaske) sich ein großer Teil absetzen mußte. Bringt man zudem noch den in der Nase, den Rachenadnexen und im Kehlkopf abgefangenen Teil in Abrechnung, so ergibt sich, daß in diesen Versuchen wohl ein noch erheblich kleinerer Bruchteil eines Milli-

¹ Tuberkulosearbeiten. II. *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt.*

gramms inhalierter Bazillen genügt hat, um binnen 4 Wochen eine über die ganze Lunge verbreitete Tuberkulose hervorzurufen.

Um mit diesen Ergebnissen die Bazillenmengen zu vergleichen, welche bei Fütterungsexperimenten sich als wirksam erwiesen haben, kann ich mich leider nicht auf eigene Versuche stützen, da ich infolge der beschränkten Mittel des Instituts weitere Kälber nicht verwenden konnte. Wohl vergleichbar sind aber die von anderen Autoren mit der Fütterung von Kälbern erzielten Resultate. Kossel, Weber und Heuss erhielten positive Ergebnisse nur bei Verfütterung von mehr als 1000 ^{mg} Kultur von Perlsuchtbazillen. Bei der geringsten Dosis von 1 ^{grm}, die sie an ein unserem Inhalationstiere gleichaltriges Kalb verfütterten, war die Temperatur bis zur Tötung des Tieres nur wenig beeinflusst, das Tier nahm 127 ^{kg} zu und bei der Sektion am 192. Tage fanden sich nur wenige kleine Herde in der linken Submaxillar-, beiden Retropharyngeal-, den Mesenterial- und Mediastinaldrüsen, sowie eine beginnende Tuberkulose des Peritoneum viscerales und parietales. Nach diesem Sektionsbilde kann man wohl annehmen, daß die Dosis von 1 ^{grm} die Minimaldosis für die Fütterung darstellt, und daß diese also jedenfalls mehrere tausend Mal höher liegt als diejenige für die Inhalation. Bei drei anderen Tieren hatten sie 86 Tage hindurch täglich 1 Glycerinbouillonkultur (!) gegeben: sämtliche Tiere hatten bei ihrer Tötung an Gewicht zugenommen, bei zweien war die Temperatur stets normal geblieben und waren auch sonst keinerlei Krankheitserscheinungen aufgetreten; bei dem dritten begannen diese und das Fieber erst nach 2 Monaten.

Preis (33) verfütterte 12 verschiedene Kulturen von Rindertuberkelbazillen an 2 Kälber von 15 bis 24 Monaten, nachdem diese bereits vorher 2 mal mit perlsüchtigen Organen gefüttert waren, und machte ihnen dann noch eine intravenöse Injektion einer Emulsion von 6 verschiedenen Rindertuberkelbazillenstämmen. Bei der Sektion zeigte das eine Tier nur miliare tuberkulöse Knoten in einer peribronchialen Lymphdrüse, während das zweite Tuberkel in einer Tonsille, retrotonsillaren Lymphdrüse und Mesenterialdrüsen aufwies.

Diese Beispiele mögen genügen, um für Kälber die erheblich geringere Gefährlichkeit des intestinalen Infektionsweges gegenüber der Inhalation darzutun.

II. Versuche an Hunden. Rindertuberkelbazillen.

A. Inhalationsversuche.

Zwei Hunde waren am 17. II. 05 tracheotomiert. Die Kanülen (große Menschenkanülen aus Neusilber) lagen gut. Die Wunden sind glatt mit Schleimhaut überkleidet. Die Sekretion aus den Kanülen ist bei dem

größeren Hunde ganz minimal, bei dem kleineren etwas mehr, aber auch nur gering.

Es wird derselbe Apparat und dieselbe Aufschwemmung benutzt, welche am Morgen (24. III. 05) bei dem Kalbe in Anwendung kam.

Die Hunde, mit Decken gut zugedeckt und durch eine vorherige Morphiumeinspritzung beruhigt, waren auf einem Operationsbrette festgeschnallt und lagen die ganze Zeit über ruhig. Der Versuch fand im Hofe des hygienischen Institutes statt. Die Radfahrpumpe mit dem Windkessel befand sich in einem Holzgebäude, durch dessen Fenster der lange Gummischlauch nach außen zu dem Sprayapparate führte.

Hund Nr. 1. Gelb. 9.6 kg inhaliert 15 Minuten.

Hund Nr. 2. Schwarz. 5.8 kg inhaliert 10 Minuten.

Durch Messung der Expirationsluft eines anderen 5.8 kg schweren, tracheotomierten und mit derselben Morphindosis betäubten Hundes mittels einer empfindlichen Gasuhr fand ich das Atemvolumen für 10 Minuten = 12 Liter. Auf Grund dieser Feststellung berechnet sich die eingeatmete Tuberkelbazillenmenge, falls wiederum nichts von den versprayten Bazillen abgesetzt oder verweht ist,

für Hund Nr. 1 auf $0.465 \text{ mg} = 16270000$ Tuberkelbazillen

„ „ Nr. 2 „ $0.28 \text{ mg} = 9800000$ „

Am 7. II. 06 wird noch an einem dritten tracheotomierten Hunde von 5.3 kg ein Inhalationsversuch gemacht. Tracheotomie am 17. I. 06. Am 8. II. ist die Wunde ganz epidermisiert. Sekretion war stets gering; häufig schokoladenfarbig. Versuchsanordnung ganz wie in den vorhergehenden Fällen. Für die Ausgangsflüssigkeit im Sprayapparat werden 0.224 g Rindertuberkelbazillen ($4\frac{1}{2}$ Wochen alte Glycerinbouillonkultur) in 20 cm^3 sterilem Wasser aufgeschwemmt. Dauer der Inhalation 10 Minuten.

Dieser Hund Nr. 3 hat also inhaliert weniger als $0.141 = 4935000$ Tuberkelbazillen

Nach den Inhalationen wurden sofort die Kanülen entfernt. In 2 Tagen waren ohne jeden weiteren Eingriff die Wunden zugezogen, nach weiteren 2 Tagen fest verschlossen. Die Hunde befanden sich bis auf den Nr. 2 nach der Inhalation bis zum Tode ganz wohl, fraßen gut und wurden immer dicker. Sie zeigten nur ab und zu Temperaturen bis 39.2° C , sonst immer zwischen 38.8° und 38.6° C . Hund Nr. 2 hustete seit der Inhalation mit wechselnder Stärke, zeigte auch neben einer leichten Sekretion aus der Trachealwunde anfänglich schleimige Sekretion aus der Nase. Nach Schluß der Trachealwunde hörte auch die Nasensekretion bald auf, während der Husten bis zum Tode anhielt. Vom 5. bis zum 20. Tage Fieber zwischen 39.2° und 40.2° C , später öfters daneben Temperaturen von 38.8° C .

Nr. 1 und 2 werden am 33. Tage durch Chloroform, Nr. 3 am 30. Tage durch Nackenstich getötet.

Sektion von Nr. 1. Alle Organe stark venös hyperämisch Retropharyngeal- und Mentaldrüsen normal. Die beiden der Trachea anliegenden Hals-

drüsen neben der reaktionslosen Narbe etwas geschwollen und stark hyperämisch, dunkelblaurot. Trachealschleimhaut normal. Lungen sind stark aufgeblasen, bläulichrot und zeigen vereinzelte, aber über die ganze Lunge verstreute, dicht unter der glatten Pleura sitzende, hirsekorn-große graue Knötchen. Die Oberlappen sind am meisten mit ihnen durchsetzt.

Die Bronchialdrüsen sind stark anthrakotisch, hart und nicht vergrößert. Abdominalorgane nebst sämtlichen Drüsen unverändert bis auf die venöse Hyperämie der Nieren und Leber.

Sektion von Nr. 2. Narbe reaktionslos, an dieser Stelle die Trachea bis auf die Hälfte des alten Lumens stenosierte. Trachealschleimhaut etwas verdickt und gerötet. Sublingual-, Submental-, Retropharyngeal- und Halsdrüsen nicht geschwollen. Die ganze Lunge ziemlich gleichmäßig mit grauen, oft konfluierenden bis hanfkorngroßen Knoten durchsetzt, welche durch die glatte Pleura deutlich sichtbar sind. Bronchialdrüsen leicht geschwollen, stark anthrakotisch. Im Abdomen starke Fettablagerung. Mesenterialdrüsen unverändert. In der Leber mehrere linsengroße, flache, unregelmäßige, weißliche Stellen unter dem Peritonealüberzuge. Milz nicht vergrößert mit deutlicher Follikelzeichnung.

Sektion von Nr. 3. Hals- und Kinndrüsen von verschiedenster Größe: erbsen- bis kirschgroß, weich, saftreich und auf Durchschnitt von normaler Struktur. Die Drüsen zu beiden Seiten des Kehlkopfes sind saubohnengroß und zeigen beide am unteren Pole eine schmutzig braunrote Farbe, die sich gegen das übrige normale Drüsengewebe nicht scharf absetzt. Tracheotomiewunde glatt verheilt. Trachealschleimhaut normal. Die Lungen sind vollkommen mit grauen, oft konfluierenden, hanfkorngroßen Knoten durchsetzt. Pleuren sind glatt und glänzend. Auf der Lungenoberfläche sieht man zahlreiches Kohlenpigment durchschimmern. Bronchialdrüsen anthrakotisch, geschwollen und mit einzelnen kleinen gelben Herdchen. Milz, Leber, Nieren und Mesenterialdrüsen vollkommen normal. Darm zeigt die Follikel und Plaques ganz gleichmäßig vom Pylorus bis zum Mastdarm deutlich aus der übrigen, normalen Schleimhaut hervorragen.

Mikroskopisch werden in den Lungen und Bronchialdrüsen zahlreiche Tuberkelbazillen nachgewiesen. Die anderen untersuchten Drüsen zeigen häufig die Lymphozyten mehr oder weniger stark vermehrt, sonst aber normale Struktur. In den Plaques alles normal.

Wir sehen also, daß auch bei den sonst gegen Tuberkulose so resistenten Hunden [Grober (34), Héricourt und Richet (35), Frese (36)] — nach neueren Zusammenstellungen¹ beträgt die spontane Tuberkulose bei ihnen etwa 1·18 Prozent — die Inhalation verhältnismäßig geringer Mengen von Tuberkelbazillen regelmäßig schon nach kurzer Zeit eine schwere Lungentuberkulose hervorgerufen hat. Auf Grund der Sektionsbefunde kann man wohl mit ziemlicher Sicherheit annehmen, daß die von mir

¹ Siehe Eberth in Lubarsch und Ostertag. 1906.

benutzte geringste Dosis von 0.141 mg — von der, wie wiederholt hervorgehoben sei, noch ein erheblicher Teil gar nicht zur Einatmung gelangt ist — bei weitem noch nicht die Minimaldosis darstellt.

In der Literatur fehlt es leider an Beobachtungen, aus welchen sich die Minimaldosis für intestinale Infektion von Hunden mit einiger Sicherheit ableiten und mit der Inhalationsdosis vergleichen ließe. Meist sind¹ außerordentlich viel größere Bazillenmengen zur Infektion durch Fütterung verwendet. Ich habe daher selbst einige vergleichende Versuche mit denselben Kulturen angestellt, die ich für die Inhalationsversuche verwendet hatte. Bei den letzten 2 Hunden war außerdem die Aufschwemmung dieselbe, welche bei dem Hund Nr. 3 am 7. II. 06 zum Versprayen gekommen war.

Da bei den drei ersten Fütterungshunden die Darreichung der Tuberkelbazillenmengen auf eine größere Zahl von Tagen verteilt werden sollte, wurde die Tuberkelbazillenaufschwemmung (in steriler Na-Cl-Lösung) in 2 Portionen angefertigt, um nicht durch das zu lange Aufbewahren, wenngleich es im Eisschranke geschah, eine Virulenzabnahme herbeizuführen. Von dem Rest jeder einzelnen Portion wurde je ein Meerschweinchen zur Kontrolle mit je 1.0 ccm intraperitoneal geimpft: nach 30 Tagen gingen dieselben an allgemeiner Tuberkulose ein. Die Tuberkelbazillenaufschwemmungen waren so hergestellt, daß in 1 ccm 1 mg Tuberkelbazillen enthalten waren. Die erste Portion wird am 18. XI. 05, die zweite am 8. XII. 05 hergestellt. Ende dieser Verfütterung am 28. XII. 05.

Die Tuberkelbazillen wurden den Hunden zuerst vermischt mit gehacktem Fleisch, später aber in fein verriebenem Brote, das mit Milch übergossen war, gereicht, und zwar so, daß Hund Nr. 4 mehr Milch als Brot, also mehr flüssige Nahrung, Nr. 6 das Brot eben nur mit Milch angefeuchtet, also feste Nahrung erhielt, während Nr. 5 in bezug auf die Konsistenz des Futters eine Mittelstellung einnahm.

Hund Nr. 4 erhielt $13 \text{ mg} = 455$ Millionen Tuberkelbazillen

„ Nr. 5 „ 69 „ = 2415 „ „

„ Nr. 6 „ 172 „ = 6020 „ „

Hund Nr. 7 und 8 erhielten nur einmal 0.4 bzw. 1.2 ccm der am 7. II. 06 zur Inhalation benutzten Aufschwemmung in fein verriebenem Brot, welches mit Milch stark angefeuchtet ist.

Hund Nr. 7 erhielt danach $4.48 \text{ mg} = 156$ Millionen Tuberkelbazillen

„ Nr. 8 „ „ 13.44 „ = 470 „ „

Die Hunde werden 101 bis 158 Tage nach der ersten Fütterung getötet.

¹ Siehe die tabellarische Zusammenstellung in der Arbeit von Nebelthau. *Klin. Jahrbuch.* Bd. XI. S. 578.

Resultate.

Hund Nr. 4. 4·6 kg. Beginn der (täglichen) Verfütterung am 18. XI. 05, Ende derselben am 28. XI. 05. Getötet am 10. III. 06 = 112 Tage nach der ersten Fütterung.

Sektion n: Kinn-, Submaxillar- und Halsdrüsen nicht vergrößert, zeigen auf dem Durchschnitt vollkommen normale Struktur. Die Drüsen zu beiden Seiten der Trachea, etwas unterhalb des Kehlkopfes zeigen eine schmutzig graurote Färbung, die gegen das andere Drüsengewebe nicht scharf abgesetzt ist (wie bei Hund Nr. 2). Lungen vollkommen normal. Bronchialdrüsen hart, klein, anthrakotisch. Leber, Milz und Nieren unverändert. Mesenterialdrüsen saftreich, weich, etwa kirschkernegroß, zeigen auf Durchschnitten normales Gewebe.

Im Darm, welcher der ganzen Länge nach aufgeschnitten und auf das sorgfältigste durchgemustert wird, konnten pathologische Veränderungen nicht entdeckt werden. Vom Pylorus bis zum Mastdarm heben sich die Follikel und Peyer'sches Plaques ganz gleichmäßig deutlich von der übrigen normalen Schleimhaut ab. Im Processus vermiformis dieselben Verhältnisse. Irgend welche Trübungen, Epithelverluste usw. konnten in keinem der Follikel oder Plaques entdeckt werden. Die mikroskopische Untersuchung zahlreicher solcher Plaques und Follikel ergab sowohl bezüglich Bildung von Tuberkeln wie des Nachweises von Tuberkelbazillen vollkommen negative Resultate. Der Epithelüberzug war stets intakt. Das lymphatische Gewebe zeigte hier und bei den übrigen Fütterungshunden ab und zu lymphoide Hyperplasie von verschiedener Stärke, bei der aber stets die Follikelzeichnung usw. vollkommen deutlich blieb.

Hund Nr. 5. 5·8 kg. Beginn der Verfütterung am 18. XI. 05. Ende am 8. XII. 05. Getötet am 10. IV. 06 = 143 Tage nach Beginn der Fütterung.

Hund Nr. 6. 5·6 kg. Beginn der Verfütterung am 18. XI. 05. Ende am 28. XII. 05. Getötet am 25. IV. 06 = 101 Tage nach der Fütterung.

Hund Nr. 7. 11·3 kg. Einmalige Fütterung am 8. II. 06. Getötet am 20. IV. 06 = 101 Tage nach der Fütterung.

Die Sektion ergab bei allen 3 Hunden einen mit dem vorherigen völlig gleichen negativen Befund.

Hund Nr. 8. 10·7 kg. Einmalige Fütterung am 8. II. 06. Getötet am 20. IV. 06 = 101 Tage nach der Fütterung.

Die Sektion ergab auch bei diesem Hunde einen im ganzen negativen Befund. Nur in der rechten Lunge, 1 cm unterhalb der Spitze des Oberlappens fand sich eine kirschgroße, stark zerklüftete Kaverne, ohne Inhalt, die durch eine dicke mit Kalkkonkrementen durchsetzte Kapsel von dem gesunden Lungengewebe abgegrenzt wird. Auf Schnitten konnten keine Tuberkelbazillen nachgewiesen werden. Außerdem finden sich im rechten und linken Mittellappen je 1 stecknadelkopfgroßer, weißer, steinharter Knoten, der nicht mit dem Messer so schneiden ist. Die Bronchialdrüsen sind klein, hart und vollkommen anthrakotisch; auf dem Durchschnitt ist von dem Drüsengewebe so gut wie gar nichts mehr zu erkennen.

Tabelle I.

	Nummer	Dauer der Inhalation	Menge der inhalierten Tb. in		Getötet nach Tagen	Gewicht in kg		
			mg	Zahl			Hals- und Kinndrüsen	Mediastinal- u. Bronchialdrüsen
Kalb. 24. III. 05.	1	30 Min.	3·0	120 Millionen	25	88·0	— unverändert, 1 Drüse neben der Trachea- wunde ge- schwollen.	+ 'stark ge- schwollen, aber nur markige Schwellung.
Hunde. Inhalation: 24. III. 05.	1	15 Min.	0·465	1 627 000	33	9·0	— unverändert	+ mikroskopisch Tb. gefunden, makroskop. nicht ver- größert, anthrakotisch.
	2	10 Min.	0·28	9 800 000	33	5·8	— unverändert	+ geschwollen
am 7. II. 06.	3	10 Min.	0·141	4 935 000	30	5·3	— normal	+ geschwollen mit beginn. Verkäsung
Fütterung.	4		13	455 Millionen	112	4·6	— alles	— normale
	5		69	2415 „	143	5·8	—	—
	6		172	6020 „	158	5·6	—	—
	7		4·48	156 „	101	11·3	—	—
	8		13·44	470 „	101	10·7	—	—

Kalb und Hunde.

Sektionsbefund:								Bemerkungen
Mesen- terial- drüsen	Portal- drüsen	Bugdrüsen	Tonsille	Lunge	Darm	Leber	Milz	
— unverändert	— unverändert	— unverändert	— normal	Weit vorgeschrittene Miliartuberkulose bd. Lungen, r. < l. Im Oberlappen Tuberkel mit beginnender Ver- käsung. Oberlappen fast ganz luftleer. Pleuren glatt. In der Trachea Decubital- geschwüre. Katarrh.	— vollständig	— normal	— normal	Starke Abmage- rung. Gew. 75 ^{kg} .
— unverändert	— unverändert	— unverändert	— —	Starke Hyperämie, über die ganze Lunge verstreut hirsekorn- große, graue Knötchen, besonders im Ober- lappen.	—	desgl.	—	Infolge der Tötung durch Chloroform sind alle Organe stark venös hyperämisch.
— unverändert	— unverändert	— unverändert	— —	Ganze Lunge ziemlich gleichmäßig mit steck- nadel- bis über hanf- korngroßen grauen, zum Teil konfluerten Knoten durchsetzt. Pleuren glatt.	—	—	—	
— unverändert	— unverändert	— unverändert	— —	Beide Lungen durch- setzt mit hanfkorn- großen grauen Knoten. Pleuren glatt.	— Follikel überall gleich deutlich	—	—	
— Verhältnisse	— Verhältnisse	— Verhältnisse	— —	Normal.	— Plaques überall gleich deutlich	—	—	10 Tage lang
—	—	—	—	—	desgl.	—	—	20 „ „
—	—	—	—	—	—	—	—	40 „ „
—	—	—	—	—	—	—	—	1 × gefüttert.
—	—	—	—	In dem rechten Ober- lappen alte Kaverne glattwandig, außerdem in der Lunge noch 2 Kalkknötchen.	—	—	—	1 × „

gefüttert.

Während also bei **Inhalation** erheblich weniger als $0.141 \text{ mg} = 4900000$ Bazillen genügt hatten, um schon nach dem Verlauf von 4 Wochen eine über die ganze Lunge ausgebreitete Tuberkulose zu erzeugen, war die **Verfütterung** von $172 \text{ mg} = 6020$ Millionen Bazillen vollkommen wirkungslos geblieben.

Die unwirksame verfütterte Dosis war also schon 1220 mal so groß wie die wirksame inhalierte: wie das Verhältnis der wirksamen Minimaldosen bei beiden Applikationsarten sich stellt, läßt sich nicht angeben, da die inhalierte Dosis erheblich größer und die verfütterte kleiner war als die minimale wirksame Dosis.

Die Resultate der Versuche am Kalb und den Hunden habe ich zur besseren Übersicht in der Tabelle I zusammengestellt.

II. Vergleichende Inhalations- und Fütterungsversuche an Meerschweinchen.

Die in den vorausgehenden Versuchen hervorgetretene prompte und die Fütterungsinfektion weit übertreffende Wirkung der Inhalation bei tracheotomierten Tieren gewährte offenbar die Möglichkeit, auch ohne Tracheotomie und ohne scharfe Trennung beider Infektionswege im Tierexperiment Inhalations- und Fütterungstuberkulose miteinander zu vergleichen. Infiziert man durch Inhalation, so hat man offenbar stets nur mit den direkt in die Lunge eindringenden Bazillen zu rechnen, nicht aber mit den vom Darm oder Rachen aus eingeschlagenen Nebenwegen; denn diese letzteren führen ja so außerordentlich viel langsamer und nur nach sehr viel größeren Dosen zur Infektion. Dagegen wird bei der Beurteilung von Fütterungsexperimenten allerdings stets berücksichtigt werden müssen, ob nicht etwa Aspiration eingetreten und damit derjenige Weg in Benutzung genommen ist, auf welchem schon kleinste Bazillennengen mit größter Schnelligkeit zur Infektion führen.

Es schien erwünscht, die Vergleichung beider Infektionswege in bezug auf die zur Infektion mindestens erforderliche Dosis noch genauer, als es in den Versuchen an tracheotomierten Tieren möglich war, durchzuführen. Ich benutzte zu diesem Zweck ausschließlich die für jede Art der Infektion mit Tuberkelbazillen so überaus empfänglichen Meerschweinchen.

Um bei den Inhalationsversuchen an Meerschweinchen eine genaue Vergleichung der wirklich inhalierten und verfütterten Bazillenmenge anzustellen und zugleich die Minimaldosen tunlichst exakt zu bestimmen, bediente ich mich des folgenden, von Prof. Reichenbach und mir konstruierten

Apparates. — Das Prinzip der Versuchsanordnung besteht darin, daß die Versuchstiere ihre Atemluft einem langsam mit konstanter Geschwindigkeit aufsteigenden Luftstrom entnehmen, dessen Bakteriengehalt während der Dauer des Versuches stets auf derselben Höhe erhalten wird.

Fig. 1.

Im einzelnen ist der Apparat folgendermaßen konstruiert (s. Fig. 1). 1 ist ein Turm aus verbleitem Eisenblech, 15 cm im Quadrat und 30 cm hoch. Der Oberteil verjüngt sich pyramidenförmig und trägt am oberen Ende einen runden Ansatz (a) von 7 cm Weite und 5 cm Höhe, in dem sich ein dreifach durchbohrter Gummistopfen befindet. Von hier aus führt ein Rohr (g) zu einer starken Wasserstrahl-Luftpumpe, ein zweites (h) zu einem Manometer (c) und das dritte (f) zu einem großen Aspirator (6), mit dem beliebige, gemessene Luftmengen aus dem Turm abgesogen werden können.

Der bakterienhaltige Nebel wird in einem Buchnerschen Spray (2) erzeugt; zum Betriebe dient eine Fahrradpumpe (4) unter Zwischenschaltung

einer als Windkessel dienenden etwa 3 Liter haltenden Flasche (3). Der Spray mündet dicht über dem Boden in den Turm (b), die bakterienhaltige Luft steigt langsam im Turm in die Höhe und wird oben durch die Luftpumpe abgeführt. Die Luftpumpe wird so eingestellt, daß im Turm ständig ein Unterdruck von etwa 20^{cm} Wassersäule herrscht. Wird dieser Druck konstant gehalten, und bleibt andererseits die in der Zeiteinheit durch den Spray zugeführte Luftmenge die gleiche, so bleibt auch die Geschwindigkeit des Luftstromes und damit der Bakteriengehalt in der Volumeinheit desselben konstant.

Um die Meerschweinchen eine beliebige, genau bemessene Zeit aus diesem Luftstrom atmen zu lassen, werden sie in einen Zylinder aus Eisenblech (γ , γ^1) gesteckt. Auf das hintere Ende des Zylinders paßt luftdicht durch Gummidichtung ein mit Bajonettverschluß versehener Deckel, das vordere offene Ende trägt eine maukorbartige Vorrichtung aus Draht (α , β), um das Durchkriechen der Tiere zu verhindern. Der Turm besitzt in seinem oberen Drittel zwei Öffnungen (d , d_1), auf welche sich je ein solcher Zylinder ebenfalls mit Hilfe von Bajonettverschluß und Gummidichtung luftdicht aufsetzen läßt, so daß das Meerschweinchen mit dem Kopf einige Zentimeter in den Turm hineinragt. Die beiden Öffnungen liegen sich gegenüber: an den beiden anderen Wänden befinden sich in derselben Höhe Schaugläser (e), durch die das Verhalten der Tiere beobachtet werden kann. Befindet sich kein Tier im Apparat, so werden die Öffnungen mit luftdichten Deckeln, die auch mit Bajonettverschluß versehen sind, verschlossen. Das Abnehmen der Deckel und das Ansetzen der mit den Meerschweinchen versehenen Zylinder erfordert wenige Sekunden. Es empfiehlt sich aber nicht, die Versuchstierzylinder allzu rasch abzunehmen, weil es dabei vorkommen kann, daß beim raschen Herausziehen des Meerschweinchenkopfes aus dem Apparat trotz des in den Apparat hineingerichteten Luftstromes kleine Luftmengen gewissermaßen hinter dem Tiere hergesogen werden. Im übrigen ist aber selbst bei größeren Undichtigkeiten des Apparates jede Gefährdung des Experimentators ausgeschlossen, solange nur dafür Sorge getragen wird, daß der Unterdruck im Apparat konstant bleibt.

Da die vom Spray verbrauchte Flüssigkeitsmenge nur sehr gering ist, kann der Apparat ohne Schwierigkeit stundenlang in Gang gehalten werden, und läßt Variationen der eingeatmeten Bakterienanzahl in den weitesten Grenzen zu. Die Tiere sitzen vollständig ruhig im Apparat und atmen durchaus unter natürlichen Verhältnissen, insbesondere kann selbstverständlich von einem „Einpressen“ des bazillenhaltigen Nebels in die Lungen keine Rede sein.¹

Um zur Fütterung eine der eingeatmeten durchaus entsprechende Bakterienmenge zu verwenden, sollte an derselben Stelle des Appa-

¹ Klebs hat in einer an wunderbaren, nicht diskutablen Behauptungen reichen neuen Publikation (*Deutsche med. Wochenschrift*, 1907, Nr. 15) behauptet, Infektion durch Inhalation sei in den Flüggeschen Experimenten nur deshalb gelungen, weil die Bazillen direkt in die Trachea injiziert seien. Nicht ein einziges Experiment

rates, an der die Meerschweinchen atmeten, ein gemessenes Luftvolumen entnommen, und aus diesem die schwebenden Bakterien gewonnen werden.

Dazu diente das vorher erwähnte, zum Aspirator führende Rohr *f*, das durch die dritte Durchbohrung des Gummistöpsels in den Turm hineinragt, und in der Höhe endigt, in der sich bei der Inhalation die Köpfe der Meerschweinchen befinden. Der Aspirator faßt 20 Liter und ist mit einer Graduierung versehen, so daß durch sein Auslaufen beliebige Luftmengen aus dem Turm entnommen werden können. Zum Auffangen der Tuberkelbazillen diente die von William angegebene, vielfach U-förmig gebogene und mit 10 prozentiger Lävuloselösung ausgekleidete Röhre. Von diesen wurden zwei Stück (7, 7a) hintereinander zwischen Aspirator und Inhalationsapparat angebracht. Um jeden Verlust von Lävuloselösung durch Übersteigen in das Abstromrohr zu verhüten, wurde zwischen der letzten Röhre und dem Turm noch ein Erlenmeierkolben eingeschaltet. Es zeigte sich nun sehr bald, daß es mit dieser Anordnung nicht gelingt, die hindurchgeleitete Luft vollständig von Keimen zu befreien. Das war auch für meinen Zweck nicht nötig, wenn nur der Bruchteil der hindurchgegangenen Keime genügend konstant war.

Es mußte also bestimmt werden, wie sich unter Einhaltung bestimmter Bedingungen das Verhältnis der in die Lunge der Meerschweinchen gelangten und der in den Williamrohren zurückgehaltenen Keime gestaltet.

Die Frage läßt sich am besten so formulieren: Wenn in unserem Apparat eine Flüssigkeit von bestimmtem Bakteriengehalt eine bestimmte Zeit lang unter Einhaltung gewisser Bedingungen (Volum der Luftpumpe, Anzahl der Kolbenstöße pro Minute, Druck im Turm) verspritzt wird, wie viel Keime finden sich dann

1. in zwei hintereinander geschalteten Williamrohren, durch die ein Liter Luft mit bestimmter Geschwindigkeit aus dem Turm abgesogen worden ist, und
2. in einer Meerschweinchenlunge, wenn das Tier ein Liter Luft geatmet hat?

Diese auf den ersten Blick etwas umständlich erscheinende Formulierung der Frage ist deshalb notwendig, weil der absolute Keimgehalt der im Turm befindlichen Luft an der Verbrauchsstelle nicht maßgebend sein kann; denn sowohl in die Williamrohre wie auch in die Meerschweinchenlunge gelangt nur ein gewisser, vorläufig noch unbekannter Bruchteil der Bakterienmenge hinein.

Diese Fragestellung setzt aber die Kenntnis der von einem Meerschweinchen in der Zeiteinheit geatmeten Luftmenge voraus. Um zunächst diese Vorfrage zu erledigen, war ich, da zuverlässige Angaben in

derart ist von Flügge und seinen Schülern angestellt! Hr. Klebs hat also weder auf der Tuberkulose-Konferenz im Haag gehört, noch vor- oder nachher je gelesen, wie jene Versuche angestellt sind; aber trotzdem kritisiert er sie!

der Literatur fehlen, gezwungen, eigene Versuche anzustellen. Ich ließ zu diesem Zweck tracheotomierte Meerschweinchen verschiedener Größe teils mit, teils ohne Narkose in ein leichtes Spirometer atmen, wie es zu dem Rubnerschen Armkalorimeter benutzt wird. Die dazu nötigen sehr empfindlichen Ventile (Klappenventile aus Hartgummi) wurden mir in liebenswürdiger Weise vom physiologischen Institut zur Verfügung gestellt.

In einer großen Reihe von Versuchen erhielt ich folgende Mittelwerte:

Gewicht des Meerschweinchens.	Atemvolum p. min.
210 grm	290 ccm
325 "	333 "
625 "	357 "

Nach diesen Zahlen habe ich für jedes Meerschweinchengewicht das Atemvolum durch Interpolation berechnet.

Um die gesuchten Verhältniszahlen zwischen Keimgehalt der Aufschwemmung und den in die Meerschweinchenlunge bzw. die Williamröhre gelangten Bakterien zu finden, wurde folgendermaßen vorgegangen:

Der Keimgehalt der Ausgangsflüssigkeit im Buchner-Spray wurde durch Plattenverfahren festgestellt, dann der bazillenhaltige Nebel in den Turm eingeleitet und nun, während der aufsteigende Luftstrom konstant unterhalten wurde, einerseits eine bestimmte Luftmenge durch zwei in der geschilderten Anordnung angebrachte Williamröhren hindurchgesogen, andererseits ein oder zwei Meerschweinchen eine bestimmte Zeit lang an den Turm gesetzt. Die Williamröhren wurden gründlich mit sterilem Wasser ausgespült und von der Waschflüssigkeit, deren Gesamtvolumen gemessen wurde, mit 1 und 0.5 ccm Platten gegossen. Die Meerschweinchen wurden sofort nach Beendigung des Versuches getötet, die Lungen wurden steril entnommen, gewogen und dann ganz fein zerhackt, so daß die ganze Lunge einen homogenen Brei bildete. Ein bestimmter Bruchteil dieses Lungenbreies wurde in der Reibschale mit Glassand weiter auf das feinste zerrieben und schließlich in Bouillon aufgeschwemmt. Der Keimgehalt der Aufschwemmung wurde in bekannter Weise durch Plattenverfahren bestimmt. 30 Minuten nach Beendigung der Inhalation waren immer alle Platten fertig gegossen. Zu diesen Versuchen wurde meistens *Prodigiosus*, zuletzt auch die Sporen eines bestimmten von einer Kartoffel gewonnenen *Bacillus* benutzt.

Auf diese Weise sind im ganzen acht Versuche angestellt, deren Resultate in Tabelle 2 vereinigt sind. Es geht daraus hervor, daß trotz großer Verschiedenheiten im Keimgehalt der Ausgangsflüssigkeit, in der Größe der Meerschweinchen, und des abgesogenen Luftquantums, die Resultate genügend unter sich übereinstimmen, so daß man berechtigt ist, aus ihnen einen Mittelwert zu bilden. Es ergibt sich also, daß, wenn in unserem Apparat eine Bakterienaufschwemmung unter den geschilderten Versuchsbedingungen zerstäubt wird,

1. in den zwei Williamröhren aus jedem Liter Luft ein Zwölftausendstel der in einem Kubikzentimeter der Aufschwemmung vorhandenen Keimmenge abgefangen wird, und daß

2. in die Lunge eines Meerschweinchens mit einem Liter Atemluft ein Vierzehntausendstel dieser Keimmenge gelangt.

Tabelle II.

	a	b	c	d	e	
Nr. d. Vers.	Keimzahl in 1 ccm der Auf- schwemmung	Zwei William-Röhren absol. Keimzahl pro 1 Liter Luft	Verhältnis zu der Zahl in a	Meerschweinchenlauge absol. Keim- zahl pro 1 Liter Luft	Verhältnis zu der Zahl in a	Art der verwen- deten Bakterien
1	190 Million.	—	—	12 100 9 600	1:15 700 1:20 000	Pro- digiosus
2	1225 „	78 160 (10 Liter) 73 750 (20 „)	1:15 700 1:16 600	114 000	1:10 746	„
3	3600 „	28 400 (10 Liter) 31 700 (10 „)	1:12 700 1:11 385	23 000	1:15 650	„
4	700 „	52 500 (10 Liter) 64 000 (20 „)	1:13 333 1:10 460	48 000 46 000	1:14 590 1:15 220	„
5	3995 „	42 000 (10 Liter) 38 500 (20 „)	1:9 520 1:10 380	37 000 31 500	1:10 790 1:12 680	„
6	370 „	32 500 (10 Liter) 33 500 (10 „)	1:11 380 1:11 070	—	—	Sporen
7	667 „	59 500 (30 Liter)	1:11 210	61 000	1:10 930	„
8	1000 „	98 900 (20 Liter)	1:10 110	—	—	„
Durchschnitt			1:11 981		1:14 034	

Mit diesen Feststellungen waren für die geplanten Versuche die nötigen Unterlagen gegeben. Es schien mir aber von Interesse, weitere Versuche über den Verbleib der Bakterien anzustellen, welche auf dem Wege vom Spray bis zur Meerschweinchenlunge verloren gehen. Dazu war die Beantwortung folgender beiden Fragen notwendig:

1. Wieviel Keime werden in der Zeiteinheit versprays, wenn der Buchner-Spray mit der vorschriftsmäßigen Anzahl von Kolbenstößen betrieben wird und

2. wieviel Keime finden sich in der Volumeinheit (einem Liter Luft) am oberen Ende des Turms.

Ad. 1. Zur Beantwortung dieser Frage mußte zunächst das versprays Flüssigkeitsquantum bestimmt werden. Ich versuchte zunächst diese Größe durch Wägung zu bestimmen, indem ich den Spraynebel in einem vorher gewogenen, mit Watte gefüllten Rohre auffing; ich mußte mich aber bald davon überzeugen, daß hier durch die hygroskopische Eigenschaft der Watte Fehler entstehen, indem sie nicht nur Tröpfchen, sondern auch Wasserdampf zurückhält. Einen noch größeren Fehler begeht man, wenn man den Buchner-Spray vor und nach der Verstäubung wiegt, und die Differenz als übergegangene Tröpfchen rechnet, da ein großer Teil des Gewichtsverlustes durch Verdunstung verursacht wird. In 10 Minuten passieren 105 Liter Luft den Spray; diese werden, wenn sie mit 60% relativer

Feuchtigkeit bei 19° Wärme ein- und mit Feuchtigkeit gesättigt austreten, 680^{ms} Wasser in Form von Wasserdampf fortführen. Die Fehlerquelle ist also sehr beträchtlich. Nach verschiedenen anderen Versuchen bin ich dazu gekommen, die Menge des übergelenden Nebels auf chemischem Wege zu bestimmen. Ich versprays eine starke Lösung von Eisenammoniakalaun, und fing den Nebel in einem großen Kolben auf, in dem sich 200 bis 300^{ccm} Wasser befanden. In den Hals des Kolbens wurde um das zuführende Rohr Watte gestopft, und diese nach Beendigung des Versuches mit Wasser gründlich ausgewaschen und das Waschwasser zu dem Kolbeninhalt zugesetzt. Während des Versprays wurde der Kolben fortwährend umgeschwenkt. Im Mittel aus 4 Versuchen erhielt ich für die Menge der in 10 Min. als Nebel übergelenden Flüssigkeit bei 60 Kolbenstößen in der Min. 0.11^{ccm}.

Es mußte nun noch entschieden werden, ob wirklich in der Volumeinheit des Nebels dieselbe Bakterienmenge überging, die in der Volumeinheit der Ausgangsflüssigkeit vorhanden war. Diesen Beweis zu liefern ist mir nicht gelungen. Ich versuchte zunächst den Spraynebel in einem großen, mit Gelatine ausgekleideten Kolben aufzufangen, und auf diese Weise seinen Keimgehalt zu bestimmen. Die Zählung der Keime war aber bei dieser Methode so schwierig, daß genaue Resultate nicht zu erhalten waren. Ich leitete deshalb den Spray in ein Fickersches Filter, erhielt aber auf diese Weise eine so außerordentlich geringe Anzahl von Keimen, daß das Vorhandensein einer groben Fehlerquelle angenommen werden mußte. Dieser Fehler bestand, wie sich bald herausstellte, darin, daß der Glasstaub des Fickerschen Filters schädigend auf in feinsten Tröpfchen suspendierte, wenig widerstandsfähige Bakterien einwirkt. Bei der Verwendung von *Prodigiosus* war dies besonders auffällig, nicht viel besser wurden die Resultate mit dem *Bacillus* der blauen Milch, und erst als ich eine Aufschwemmung von Sporen verwendete, erhielt ich Zahlen, welche einigermaßen mit den aus der Menge des übergelungenen Nebels berechneten übereinstimmten. Ich habe diese Versuche aber nicht bis zu Ende fortsetzen können.¹

Für das Arbeiten mit Tuberkelbazillen mußte allerdings, wenn die Zahl der zur Wirkung gekommenen Bazillen angegeben werden sollte, noch eine besondere Vorfrage erledigt werden, weil wir hier ja nicht das Plattenverfahren zur Festsetzung des Keimgehalts der Ausgangsflüssigkeit anwenden können. Da die Dosierung der Tuberkelbazillen durch Abwägen stattfand, mußte bestimmt werden, wieviel Bazillen in der Gewichtseinheit vorhanden sind. Ich habe deshalb eine größere Reihe von Zählungen angestellt, wobei ich mich mit einigen Modifikationen der von Nuttall angegebenen Methode bediente. Als Resultat ergab sich, daß in einem Milligramm einer auf Bouillon gezüchteten Tuberkelkultur, die durch Pressen mit dem Platinspatel von überschüssiger Flüssigkeit befreit war, 35 Millionen Bazillen vorhanden sind. Durch diese Versuche sind wir also in den Stand gesetzt, die Zahl der mit dem Spraynebel übergelenden Bakterien mit großer Wahrscheinlichkeit zu bestimmen, und da wir das Luftquantum, welches zur Verspraysung gedient hat, aus Pumpenvolum und Anzahl der Kolbenstöße be-

¹ Die Versuche sind mittlerweile im hygienischen Institut zu Ende geführt, und es hat sich herausgestellt, daß tatsächlich die wirklich übergelende Bakterienmenge gleich der berechneten ist.

rechnen können, ist auch ohne weiteres der Keimgehalt eines Liters der Luft, wie sie in den Turm eintritt, bekannt.

Um den Verlust, der beim Aufsteigen des Luftstromes im Turme auftritt, festzustellen, müssen wir die in der Volumeinheit der Luft am oberen Ende des Turmes befindliche Bakterienmenge bestimmen. Da die Williamröhren nicht imstande sind, sämtliche Keime abzufangen, mußten sie durch weitere Vorrichtungen ergänzt werden, durch die ein solches quantitatives Abfangen der Keime möglich ist. Ich schaltete also hinter die zwei ersten Williamröhren noch vier gleiche Röhren, zwischen welche jedesmal wieder ein Erlenmeyerkolben angebracht wurde, und schließlich noch zwei Wattefilter, von denen das letztere als Kontrollfilter dienen sollte. Mit dieser Einrichtung gelang es tatsächlich, wie aus dem Freibleiben des letzten Wattefilters hervorging, sämtliche Keime abzufangen. Im vorletzten Wattefilter waren trotz der sechs vorgeschalteten Williamröhren noch beträchtliche Keimmengen vorhanden.

Eine Anzahl mit dieser Anordnung angestellter Versuche führten zu dem Resultat, daß am oberen Ende des Turmes nur noch 25 Prozent der unten eingeleiteten Keime vorhanden waren, daß also 75 Prozent durch Absetzen im Turm während des Aufsteigens verloren gehen.

In dem gleichen Versuche ließ sich nun auch der weitere Bruchteil bestimmen, der von diesen nach oben gelangten Bakterien durch die ersten beiden Williamröhren mit dem Erlenmeyerkolben abgefangen wird. Ich brauchte dazu nur den Keimgehalt des Inhaltes dieser Röhren gesondert zu zählen. Es stellte sich heraus, daß 38 Prozent der hindurchgesogenen, also $38 \cdot 0.25 = 9.5$ Prozent der unten eingeleiteten Keime durch die beiden ersten Williamröhren abgefangen werden. Und da nach den früheren Feststellungen die Menge der aus einem Liter Luft in die Williamröhren gelangten Keime sich zu der aus dem gleichen Luftvolum in die Meerschweinchenlunge übergehenden verhält wie 7 zu 6, so folgt weiter, daß von den eingeatmeten Bakterien $38 \cdot \frac{6}{7} = 32.5$ Prozent in die Meerschweinchenlunge gelangen, also 67.5 Prozent in den oberen Luftwegen zurückgehalten werden.

Die auf diese Weise festgestellten Zahlen ermöglichen eine Kontrolle des in den früheren Versuchen direkt ermittelten Verhältnisses zwischen der aus einem Liter Luft in den Williamröhren zurückgehaltenen und der in 1^{cem} der Ausgangsflüssigkeit vorhandenen Keimmenge. Die Zahl läßt sich in folgender Weise berechnen:

Bezeichnen wir mit a die in 1^{cem} der Ausgangsflüssigkeit enthaltene Bakterienzahl, so gehen in 10 Minuten im ganzen $0.11 a$ über. In dieser Zeit haben den Spray $600.175^{\text{cem}} = 105$ Liter Luft passiert, es sind also in einem Liter der in den Turm eintretenden Luft enthalten $\frac{a \cdot 0.11}{105}$ Keime. Von diesen gelangen 25 Prozent nach oben, also $\frac{a \cdot 0.11 \cdot 0.25}{105}$ und hiervon bleiben in den Williamröhren 38 Prozent, also $\frac{a \cdot 0.11 \cdot 0.25 \cdot 0.38}{105}$ = $\frac{1}{11955} \cdot a$. Diese Zahl stimmt mit der auf direktem Wege gefundenen $\frac{1}{12000}$ (genauer $\frac{1}{11981}$) ausgezeichnet überein.

Mit dieser Versuchsanordnung wurden nun eine große Reihe von vergleichenden Experimenten zwischen Inhalation und Fütterung an Meerschweinchen angestellt. Die ersten vier Versuche fanden am 24. und 25. Januar 1906 statt. Die benutzte Tuberkelkultur (auf Glycerinbouillon) war genau 4 Wochen alt. Von dieser wurden 100^{mg} abgewogen, und zunächst ohne Wasser, dann mit tropfenweisem Zusatz von Wasser im Achatmörser auf das sorgfältigste verrieben und schließlich auf 20^{ccm} gebracht. 1^{ccm} der Flüssigkeit enthielt also 5^{mg} = 175 Millionen Tuberkelbazillen. Mit einem Liter Atemluft gelangten also in die Lunge $\frac{175\,000\,000}{14\,000} = 12\,500$ Bazillen. Diese Aufschwemmung wurde in den folgenden Versuchen sukzessive nach Bedarf verdünnt, in Versuch 4, in dem die kleinsten Dosen zur Anwendung kamen, so weit, daß 1^{ccm} noch 0.125^{mg} = 4375000 Bazillen enthielt, mit einem Liter Atemluft also 313 Bazillen in die Lunge eingeatmet wurden. Feinere Abstufungen in der Zahl der inhalierten Bakterien wurden durch verschiedene Bemessung der Expositionszeit erzielt. Im ganzen schwankte die zur Verwendung gelangte Dosis zwischen 97 und 17000 Bazillen.

Ein weiterer Inhalationsversuch wurde am 26. Februar vorgenommen, da sich bis dahin herausgestellt hatte, daß sämtliche Tiere der vier ersten Versuche tuberkulös geworden waren, die Minimaldosis also mit den 97 Bazillen noch nicht erreicht war. Zu diesem Versuch wurde eine Aufschwemmung verwandt, die im Kubikzentimeter 0.025^{mg} = 875000 Bazillen enthielt. Ein Liter Atemvolum entsprach also 63 Bazillen. Die inhalierten Dosen schwankten bei diesem Versuch zwischen 20 und 218 Bazillen.

Die zur Fütterung bestimmten Tuberkelbazillen wurden in der geschilderten Weise mit Hilfe der Williamröhren aus dem Turme entnommen. Die ausgewaschene Lävuloselösung wurde mit einem Brei von feingeschabten Rüben den Meerschweinchen vorgesetzt, nachdem die Tiere 20 Stunden gehungert hatten. Sie fraßen das Futter meistens sofort begierig auf. Die Dosen waren hier bei weitem größer als bei der Inhalation: sie betrugen zwischen 19100 und 382000 Bazillen. 5 von 14 gefütterten Tieren erhielten die ganze, für sie bestimmte, Menge auf einmal: bei 9 wurde sie auf 5 hintereinander folgende Tage verteilt.

Die Resultate aller dieser Versuche sind in den Tabellen 3 bis 8 übersichtlich zusammengestellt, aus denen mit genügender Deutlichkeit die verwendeten Dosen sowie die bei den einzelnen Tieren gefundenen pathologischen Veränderungen hervorgehen. Eine noch ausführlichere Mitteilung sämtlicher Sektionsprotokolle erscheint überflüssig, da irgendwelche besondere Ergebnisse in den pathologischen Befunden nicht aufgetreten sind.

Außer den in den Tabellen aufgeführten Tieren habe ich noch 12 Meerschweinchen dieselben Dosen wie in Versuch 3 inhalieren lassen. Der Versuch 3 wurde doppelt angestellt, weil ich gegen Schluß des Versuches eine Verstopfung des Sprayrohres bemerkte, aber nicht mehr feststellen konnte, wie lange bereits der Spray ungenügend funktioniert hatte. Aus den Sektionsresultaten geht aber hervor, daß die Verstopfung erst kurz vorher eingetreten sein konnte, ehe ich sie bemerkte, denn die Tiere dieser Reihe zeigten genau dieselben tuberkulösen Veränderungen, wie diejenigen der Wiederholung, die in der Tabelle aufgeführt sind.

Außerdem haben in Vorversuchen noch 5 Meerschweinchen 0.0018 bis 0.0087^{mg} Menschentuberkulose von demselben Stamm, der bei dem definitiven Versuche verwendet wurde, und ferner 5 andere Meerschweinchen dieselben Dosen eines Rindertuberkulosestammes inhaliert. Auch diese 10 Tiere zeigten 29 Tage nach der Inhalation bei der Sektion die schwersten tuberkulösen Veränderungen in den Lungen und Bronchialdrüsen, neben mäßigen in Milz und Leber, während die Drüsen des Halses und Abdomens nebst den Tonsillen vollständig normal waren. Es trat hierbei nur insofern ein Unterschied zwischen den mit Rinder- und Menschentuberkelbazillen infizierten Tieren hervor, als bei den ersteren die Knoten in der Lunge an Zahl geringer, dafür aber an Größe bedeutender waren, als bei den letzteren.

Schließlich habe ich noch einige Versuche an jungen Meerschweinchen gemacht, da ja nach neueren Untersuchungen sich die Lungen der jungen Tiere Bakterien gegenüber anders verhalten sollen, als die der erwachsenen. Ich habe daher mit einer gleich starken Aufschwemmung, wie sie in Versuch 5 benutzt wurde, noch eine Anzahl junger, 3 bis 4 Wochen alter, Meerschweinchen inhalieren lassen. Es inhalierten 9 Tiere und zwar je 2: Mengen von 182, 91, 42 Bazillen, je eins: 27, 12 und 5 Bazillen.

Sämtliche Tiere wiesen nach 20 Tagen bei der Sektion eine weit vorgeschrittene Allgemeintuberkulose auf. Die Zahl der Tuberkel in der Lunge nahm mit der Dosis der zur Verwendung gekommenen Tuberkelbazillen ab. Während bei den Tieren, die 182 Bazillen erhalten hatten, etwas 80 bis 100 hanfkorn- bis linsengroße Tuberkel vorhanden waren, zeigte das Tier mit 12 Bazillen 9 fast ganz verkäste Tuberkel, das mit 5 Bazillen 4 Tuberkel, von denen einer fast die ganze Spitze des linken Oberlappens einnahm. Außer diesen alten Tuberkeln fanden sich bei den meisten Tieren eine größere Anzahl von sehr kleinen submiliaren Tuberkeln, die offenbar viel jünger waren und wahrscheinlich einem sekundären Einbruch von Tuberkelbazillen in die Blutbahn ihre Entstehung verdanken.

Tabelle III. Versuch I. 24. I. 06 vormittags.

1 ccm = 5 mg. 1 Liter

Lfde. Nr. des Tieres	Dauer der Inhalation Minuten	Menge der inhalierten Tb nach		Getötet oder gestorben (†) nach	Gewicht des Tieres in grm		
		mg	Zahl			Kinn- u. Halsdrüsen	Bronchialdrüsen
1	4	0.000 478	16 800	† 20 Tagen	370	—	+ haselnußgroß. Paket, z. T. zentral verkäst
2	4	0.000 485	17 000	get. 26 „	430	leicht ge- schwollen	+ klein wallnußgroßes Paket, z. T. zentral verkäst
3	3	0.000 365	12 790	get. 19 „	400	—	+ klein haselnußgroßes Paket, z. T. zentral verkäst
4	3	0.000 367	12 900	get. 26 „	430	leicht ge- schwollen	+ wie bei Nr. 2
5	2	0.000 25	8 750	† 26 „	450	wie Nr. 4	+ kirschkerngroßes Paket, z. T. zentral verkäst
6	2	0.000 243	8 500	† 29 „	390	wie Nr. 4	+ wie bei Nr. 5
7	1	0.000 114	4 000	get. 26 „	310	—	+ wie bei Nr. 1
8	1	0.000 118	4 125	get. 26 „	360	—	+ wie bei Nr. 1

Kontrolltiere geimpft mit 0.1 ccm der

9	Intraperitoneal	† 20 Tagen	459	Nekrose der Injektionsstelle.
10	„	† 25 „	480	Nekrose der Injektionsstelle. aber nur in den Inguinal-

Ausgangslösung; $0.1 \text{ } \mu\text{m}$ Tb in $20 \text{ } \text{cm}^3$ H_2O aufgeschwemmt.

Atemvolumen = 12 500 Bazillen.

Sektionsbefund		Bemerkungen
Lungen	Darm, Leber, Milz	
+ durchsetzt mit stecknadelkopf- großen Tuberkeln, deren Zentrum gelb ist	—	Nach 20 Tagen starke Tuberkulose der Lungen und Bronchialdrüsen. Mesenterial- etc. Drüsen frei
+ ganz starr von grauen, bis linsen- großen Tuberkeln mit gelbem Zentrum	Follikel der Milz stark geschwollen, gelb	Nach 26 Tagen starke Tuberkulose der Lungen und Bronchialdrüsen. Beginnende Tuberkulose der Milz
+ durchsetzt mit miliaren bis steck- nadelkopfgroßen grauen Tuberkeln	—	Nach 19 Tagen starke Tuberkulose der Lungen und Bronchialdrüsen
+ wie bei Nr. 2	Milz $\frac{1}{2} \times$ vergrößert, Follikel groß, gelb	Nach 26 Tagen starke Tuberkulose der Lungen, Bronchialdrüsen und Milz
+ wie bei Nr. 2	Milz $\frac{1}{2} \times$ vergrößert, 2 Tuberkel	
+ wie bei Nr. 2	Milz wie bei Nr. 4	
+ wie bei Nr. 2	Milz $3 \times$ vergrößert, mehr. Tuberkel	
+ wie bei Nr. 2	—	Hier Milz noch frei (makrosk.)

Ausgangslösung I = $0.5 = 17500000$ Tuberkelbazillen.

Netz aufgerollt mit zahlreichen verkästen Tuberkeln. Tuberkulose der Milz, der Leber und Inguinaldrüsen

Schwere Tuberkulose des Netzes, Peritoneums, Leber, Milz. Alle Drüsen etwas geschwollen, drüsen kleine gelbe Herde. Lungen und Bronchialdrüsen normal.

Tabelle IV. Versuch II. 24.I.06 nachmittags.

1 ccm = 2.5 mg. 1 Liter

Lfde. Nr. des Tieres	Dauer der Inhalation Minuten	Menge der inhalierten Tb nach		Getötet oder gestorben † nach	Gewicht des Tieres g		
		mg	Zahl			Kinn- u. Halsdrüsen	Bronchialdrüsen
11	4	0.000 244	8620	get. 26 Tagen	410	leichte Schwell.	+ kirschgroßes Paket, z. T. zentral verkäst
12	2	0.000 115	4050	get. 26 „	310	—	+ haselnußgroß. Paket, z. T. zentral verkäst
13	1½	0.000 086	3010	get. 26 „	310	—	+ wie bei Nr. 12
14	1½	0.000 092	3240	get. 26 „	410	—	+ wie bei Nr. 12
15	1½	0.000 094	3300	† 19 „	430	—	+ kirschkerngroßes Paket, z. T. zentral verkäst
16	1	0.000 062	2160	get. 26 „	410	leichte Schwell.	+ klein walnußgroßes Packet, fast ganz zentral verkäst
17	1	0.000 062	2160	get. 26 „	410	—	+ wie bei Nr. 16

Kontrolltiere geimpft mit 0.1 ccm der

18	Intraperitoneal	† 7 Tagen	300	Pneumonie
19	„	† 20 „	350	Netz aufgerollt mit zahlreichen

Die Lösung I wird 1:2 verdünnt, also jetzt 0.05 mg Tb in 20^{ccm} H₂O.

Atemvolumen = 0.000 1785^{mg} = 6248 Tuberkelbazillen.

Sektionsbefund		Bemerkungen
Lungen	Darm, Leber, Milz	
+ Lungen ganz durchsetzt mit grauen stecknadelkopfgroßen Tuberkeln mit gelbem Zentrum	Milz $\frac{1}{2} \times$ vergrößert, Tuberkel	Dieselbe Dosis und derselbe Effekt wie bei Tier 5 und 6. Mesenterial- etc. Drüsen frei
+ wie bei Nr. 11	Milz $2 \times$ vergrößert, Tuberkel	Dieselbe Dosis und derselbe Effekt wie bei Tier 7 und 8
+ durchsetzt mit grauen, linsengroßen, oft konfluierenden Tuberkeln, deren Zentrum gelb ist	Milz $2 \times$ vergrößert, zahlr. Tuberkel	Nach 26 Tagen Tuberkulose der Lunge und Bronchialdrüsen Milz
+ wie bei Nr. 13	Milz $\frac{1}{2} \times$ vergrößert, Follikel stark geschwollen	
+ zahlreiche graue bis stecknadelkopfgroße Tuberkel mit gelbem Zentrum. Pneumonie.	—	Nach 19 Tagen Tuberkulose der Lungen und Bronchialdrüsen
+ Etwa 100—150 graue über stecknadelkopfgroße Tuberkel mit gelbem Zentrum. Einzelne hanfkorngroß.	Milz $\frac{1}{2} \times$ vergrößert, 2 Tuberkel	Nach 26 Tagen Tuberkulose der Lungen, Bronchialdrüsen und Milz
+ wie bei Nr. 16	Milz nicht vergrößert. Einzelne Follikel stark geschwollen, gelb	

Ausgangslösung II = 0.025^{mg} = 87 500 Tuberkelbazillen.

verkästen Tuberkeln, Milz- und Lebertuberkulose. Nekrose der Injektionsstelle.

Tabelle V. Versuch III. 25. I. 06 vormittags.
also jetzt 0.01^g Tb. in 20^{ccm} H₂O aufgeschwemmt. 1^{ccm} = 0.5^{mg} Tb.

Lfd. Nr. des Tieres	Dauer der Inhalation in Minuten	Menge der inhalierten Tb. nach		Getötet oder gestorben † nach	Gewicht des Tieres in gm		
		mg	Zahl			Kinn- und Halsdrüsen	Bronchialdrüsen
20	5	0.000 0633	2180	get. 26 Tagen	480	—	+ kleines walnußgroßes Paket, z. T. zentral verkäst
21	4	0.000 05	1744	desgl.	450	—	+ wie bei Nr. 20
22	4	0.000 05	1744	desgl.	440	linsengroß	+ wie bei Nr. 20
23	4	0.000 05	1744	desgl.	450	—	+ wie bei Nr. 20
24	3	0.000 0347	1210	† 23 Tagen	330	—	+ haselnußgroßes Paket, z. T. zentral verkäst
25	3	0.000 0347	1210	get. 23 Tagen	340	—	+ wie bei Nr. 20
26	3	0.000 0334	1160	desgl.	270	—	+ wie bei Nr. 20
27	2	0.000 0232	812	desgl.	330	—	+ wie bei Nr. 20
28	2	0.000 0232	812	desgl.	340	—	+ wie bei Nr. 20
29	2	0.000 0232	812	desgl.	330	—	+ wie bei Nr. 20
30	1	0.000 0116	406	desgl.	340	—	+ haselnußgroßes Paket, z. T. verkäst
31	1	0.000 0122	425	desgl.	420	—	+ wie bei Nr. 30

Kontrolltiere geimpft mit 0.1^{ccm} der Ausgangs

32	intraperitoneal	† 5 Tagen	340	Keine Tuberkulose nachweisbar.
33	„	† 28 „	370	Nekrose der Injektionsstelle.

Die Aufschwemmung aus Versuch I verdünnt 1:10,
 1 Liter Atemvolumen = 0.000 0357 mg = 1250 Tuberkelbazillen.

Sektionsbefund		Bemerkungen
Lungen	Milz	
Über 100 bis linsengroße, graue Tuberkel mit gelbem Zentrum	+? Etwas vergrößert, Follikel geschwollen	Dieselbe Dosis und derselbe Effekt wie bei den Tieren Nr. 16 u. 17. Mesenterial- usw. Drüsen frei.
wie bei Nr. 20	+? wie bei Nr. 20	Nach 26 Tagen Tuberkulose der Lungen und Bronchialdrüsen. Beginnende Tub. in der Milz?
wie bei Nr. 20	+ $\frac{1}{2} \times$ vergrößert, Follikel geschwollen	
wie bei Nr. 20	+? wie bei Nr. 20	
wie bei Nr. 20	—	Nach 26 Tagen Tuberkulose der Lungen und Bronchialdrüsen.
wie bei Nr. 20	+? wie bei Nr. 20	
wie bei Nr. 20	—	
Etwa 100 linsengroße graue Tuberkel mit gelb. Zentrum	+ $\frac{1}{2} \times$ vergrößert, ein Tuberkel	Nach 26 Tagen Tuberkulose der Lungen, Bronchialdrüsen und Milz.
wie bei Nr. 27	+? wie bei Nr. 20	
wie bei Nr. 27	+ nicht vergrößert, zwei Tuberkel	
Etwa 80 linsengroße graue Tuberkel mit gelb. Zentrum	+ leicht geschwollen, drei Tuberkel	Nach 26 Tagen Tuberkulose der Lungen und Bronchialdrüsen.
wie bei Nr. 30	—	

lösung III = 0.05 mg = 1 750 000 Tuberkelbazillen.

In der Milz ein erbsengroßer Abszeß mit Pneumokokken ähnlichen Bakterien.

Tuberkulose aller Drüsen, der Milz, Leber und des Peritoneums. Lungen frei. Bronchialdrüsen kaum geschwollen.

Tabelle VI. Versuch IV.

Die Aufschwemmung des Versuches III wird 1:4 verdünnt,
 $1 \text{ ccm} = 0.125 \text{ mg Tb.} : 1 \text{ Liter Atemvolumen}$

Lfd. Nummer des Tieres	Dauer d. Inhalation in Minuten	Menge der inhalierten Tb. in		Getötet oder gestorben † nach	Gew. d. Tieres g ^m				
		mg	Zahl			Kinn- und Halsdrüsen	Bronchial- drüsen	Mesen- terial- drüsen	Portaldrüsen
34	5	0.0000145	518	get. 20 Tagen	330	— etwas groß	+ kirsch kern- großes Paket, z. T. zentral verkäst	—	—
35	5	0.0000148	538	get. 26 „	350	— leichte Schwellung	+ bohnen großes Paket, z. T. zentr. verkäst	—	—
36	5	0.0000145	518	† 50 „	340	+ erbsengroß mit kleinen gelben Herden	+ über walnuß- großes fast ganz verkästes Paket	? leicht ge- schwollen	+ kirsch kern- groß z. T. verkäst
37	4	0.0000122	427	get. 27 „	420	—	+ haselnuß- großes Paket, z. T. zentral verkäst	—	—
38	3	0.0000083	290	get. 26 „	250	— lymph. Hyper- plasie, leicht	+ wie bei Nr. 37	—	—
39	3	0.0000083	290	† 50 „	270	+ wie bei Nr. 36	+ wie bei Nr. 36	—	+ wie bei Nr. 36
40	3	0.0000086	300	† 53 „	300	+	+	— Derselbe Sektions-	+ Sektions-

25. I. 1906. Nachmittags.

also sind 0.0025 mg Tb. in 20^{ccm} H₂O aufgeschwemmt.

= 0.00000893 mg = 313 Tuberkelbazillen.

Sektionsbefund:

Inguinal- drüsen	Tonsillen	L u n g e	Darm	Leber	Milz	Bemerkungen
—	—	+ 60—80 graue miliare bis stecknadelkopfgroße Knoten mit gelblichem Zentrum. Daneben frische Pneumonie.	—	—	—	Nach 20 Tagen Tuberkulose der Lungen und Bronchialdrüsen.
—	—	+ wie bei Nr. 34.	—	— kleine Leber- abszesse	—? nicht ver- größert, nur einzelne Fol- likel stärker geschwollen	Dasselbe nach 26 Tagen, da- neben beginn. Tuberkulose der Milz?
+ über erbsen- groß, größere Käseherde als in den Hals- drüsen	—	+ 60—80 erbsengroße, oft kon- fluierende Herde, ganz ver- käst. Daneben zahlreiche frische, graue hirsekorngroße ganz graue Tuberkel.	—	+ Cirrhose, zahlreiche Tuberkel	+ um das Doppelte ver- größert, zahlr. Tuberkel	Nach 50 Tagen schwere All- gemeintuber- kulose. Das Tier ist am 32. Tage mit Milzbrand geimpft.
—	—	+ wie bei Nr. 34.	—	—	+ leicht ver- größert 2 Tuberkel	Dieselbe Dosis und derselbe Effekt wie im Versuch III bei Nr. 30 u. 31.
—	—	+ Etwa 50 z. T. konfluierende, graue bis linsengroße Knoten mit gelbem Zentrum.	—	—	—	Nach 26 Tagen Tuberkulose der Lungen und Bronchialdrüsen.
+ wie bei Nr. 36	—	+ wie bei Nr. 36.	—	+ wie bei Nr. 36	+ wie bei Nr. 36	Allgemeintuber- kulose schwerst. Grades nach 50 u. 53 Tagen. Die Tiere sind am 32. Tage zu einem Milzbrand- versuche benutzt.
+ befund wie bei den Tieren Nr. 36 und Nr. 40.	—	+ wie bei Nr. 36.	—	+ wie bei Nr. 36	+ wie bei Nr. 36	

Tabelle VI.

Lfde. Nummer des Tieres	Dauer d. Inhalation in Minuten	Menge der inhalierten Tb. in		Getötet oder gestorben † nach	Gew. d. Tieres ^g _{mm}				
		mg	Zahl			Kinn- und Halsdrüsen	Bronchial- drüsen	Mesen- terial- drüsen	Portaldrüsen
41	2	0.0000053	186	get. 26 Tagen	270	—	+ wie bei Nr. 37	—	—
42	2	0.0000053	186	† 40 „	280	+ Halsdrüsen klein erbsen- groß mit gelben Herdchen	+ haselnuß- großes zentral verkästes Paket	—	+ wie bei Nr. 36
43	2	0.00000538	188	† 40 „	290	+	+ wie bei Tier	— Nr. 42	+
44	1	0.00000277	97	† 15 „	250	—	? etwas ver- größert, weich.	—	—
45	1	0.00000277	97	† 15 „	260	—	? lymph. Hyper- plasie, leicht	—	—
46	1	0.00000277	97	get. 26 „	240	—	+ klein hasel- nußgroßes Paket, zentral z. T. verkäst	—	—

Kontrolltiere geimpft mit 0.1 und 0.3^{cem} der Aus-

47	Intraperit. mit 0.1 ^{cem} = 0.0125 ^{mg} = 437 000 Tb.	† 46 Tagen	310	} Allgemeintuberkulose schwersten Grades.
48	Intraperit. mit 0.3 ^{cem} = 0.0375 ^{mg} = 1 321 000 Tb.	† 48 „	370	

Tabelle VII.

Es sind in der Ausgangslösung

1 cem = 0.025 mg Tb. 1 Liter Atemvolumen

Lfd. Nummer des Tieres	Dauer d. Inhalation in Minuten	Menge der inhalierten Tb. in		Getötet oder gestorben † nach	Gew. d. Tieres gm				
		mg	Zahl			Kinn- und Halsdrüsen	Bronchial- drüsen	Mesen- terial- drüsen	Portaldrüsen
49	10	0.00000627	218	get. 26 Tagen	460	— leichte Schwellung	+ ? erbsengroßes Paket, mar- kige Schwell.	—	—
50	10	0.00000627	218	get. 50 „	460	+ erbsengroß kl. gelbe Herde	+ über walnuß- großes ver- kästetes Paket	—	+ kirschkernegr. mit gelben Herden
51	8	0.0000005	175	get. 26 „	450	— nur Kinn- und kl. erbsengroß	+ ? erbsengroßes hartes Paket	—	—
52	8	0.0000005	175	get. 50 „	460	— linsengroß	+ über walnuß- großes ver- kästetes Paket	—	— erbsengroß gelbe Herde
53	6	0.00000355	122	† 25 „	360	—	—	—	—
54	6	0.00000355	122	get. 50 „	370	— linsengroß	+ kirschkernegr. z. T. verkäst	—	+ erbsengroß gelbe Herde
55	5	0.00000305	107	† 26 „	410	— linsengroß	+ ? über erbsen- groß hart	—	— linsengroß
56	5	0.00000305	107	get. 50 „	410	— Kinn- und linsengroß	+ walnußgroß z. T. verkäst	—	—
57	5	0.00000314	110	† 11 „	460	—	—	—	—
58	4	0.00000024	84	† 18 „	420	—	—	—	—
59	4	0.00000024	84	† 25 „	400	— Halsdrüsen linsengroß	—	—	—

Versuch v. 26. II. 06.

 0.0005^{grm} Tb. in 20^{cem} H₂O aufgeschwemmt.

 = 0.000 001 785^{ms} = 63 Tuberkelbazillen.

Sektionsbefund:						Bemerkungen
Inguinal- drüsen	Tonsillen	L u n g e n	Darm	Leber	Milz	
—	—	+ ? Vereinzelte graue, unregel- mäßige luftleere Stellen	—	—	—	Etwa dieselbe Dosis wie in Versuch IV bei dem Tiere 38, der Effekt aber viel geringer
+ über erbsengr. gelbe Herde	—	+ 1 über erbsengroßer ganz verkäster Tuberkel, daneben zahlreiche frische graue bis stecknadelkopfgroße. Aus- gedehnte Atelektasen daneb.	—	— fettig degene- riert	+ 2× vergrößert zahlreiche Tu- berkel	Nach 50 Tagen hier derselbe Effekt wie bei 39 und 40
—	—	+ ? 1 grauer stecknadelkopf- großer Knoten	—	—	—	Makroskopisch un- sicher, mikroskopisch aber sichere beg. Tu- berk. Ungefähr die- selbe Dosis wie 41 u. 42 aber geringerer Effekt
— linsengroß	—	+ 2 alte erbsengroße verkäste Tuberkel, daneben zahlr. frische graue, hirsekorn- große Atelektasen	—	—	+ 2× vergrößert zahlreiche Tu- berkel	Nach 50 Tagen bei etwa gleicher Dosis auch derselbe Effekt wie bei 43
—	—	— Pneumonie	—	—	—	
— linsengroß	—	+ 1 über erbsengroßer ver- käster Tuberkel, daneben zahlreiche frische kleine graue	—	—	+ wie bei Nr. 52	
— linsengroß	—	? Pneumonie. Einzelne graue luftleere Stellen	—	—	— ? vergrößert, Follikel ge- schwollen	Auch mikroskopisch nicht ganz sicher zu entscheiden, ob auch Tuberkulose, aber sehr wahrscheinlich
—	—	+ 2 alte erbsengroße, verkäste Tuberkel, daneben zahlreiche frische kleine graue	—	—	+ 2× vergrößert Tuberkel	Bei 55, 56, 57 etwa dieselbe Dosis wie bei Nr. 44, 45, 46, Effekt aber geringer
—	—	—	—	—	—	
—	—	— Pneumonie	—	—	—	Mikroskopisch sämt- liche Lymphzellenan- häufungen stark gegen Norm vergrößert, be- sonders die an den Teilungsstellen der Bronchien u. die in den Bronchialscheiden
—	—	— Pneumonie	—	—	—	

Tabelle VII.

Lfd. Nummer des Tieres	Dauer d. Inhalation in Minuten	Menge der inhalierten Tb. in		Getötet oder gestorben † nach	Gew. d. Tieres ^g _{mm}				
		mg	Zahl			Kinn- und Halsdrüsen	Bronchial- drüsen	Mesen- terial- drüsen	Portaldrüsen
60	4	0.00000024	84	get. 50 Tagen	390	— linsengroß	+ walnußgroß z. T. verkäst	—	+ kirschkernegr. gelbe Herde
61	3	0.00000177	62	get. 50 „	390	—	+ walnußgroß z. T. verkäst	—	+ wie bei Nr. 60
62	3	0.00000177	62	get. 85 „	390	— Halsdrüse kl. erbsengroß	+ kirschgroß, fast ganz ver- käst	—	+ erbsengroß gelbe Herde
63	3	0.00000177	62	get. 85 „	390	+ kl. erbsengr. einzelne gelbe Herde	+ wie bei Nr. 62	—	+ wie bei Nr. 62
64	2	0.00000114	40	get. 50 „	320	— linsengroß	+? klein erbsen- groß hart	—	—
65	2	0.00000114	40	get. 85 „	320	—	—	—	—
66	2	0.00000114	40	get. 85 „	320	—	—	—	—
67	1	0.00000057	20	get. 50 „	330	— linsengroß	+? erbsengroß hart	—	—
68	1	0.00000057	20	get. 85 „	320	— klein erbsen- groß weich	+ klein erbsen- groß	—	—
69	1	0.00000057	20	get. 174 „	320	— linsengroß	— klein erbsen- groß	—	—

Kontrolltiere geimpft mit 1.0^{cem} der

70	Intraperitoneal	† 56 Tagen	400	Tuberkulose des Netzes, Peritoneums und der
71	„	† 67 „	520	Tuberkulose des Netzes, der Leber und der

(Fortsetzung.)

Sektionsbefund:						Bemerkungen
Inguinaldrüsen	Tonsillen	Lungen	Darm	Leber	Milz	
— linsengroß	—	+ 3 alte erbsengroße verkäste Tuberkel mit Kavernen, daneben zahlr. kl. frische graue	—	—	+ wie bei Nr 52	Mikroskopisch: deutliche Tuberkelbildung an allen Stellen der Lunge. Bronchitis und Peribronchitis Mikroskopisch: in der ganzen Lunge deutliche beg. Tuberkel- bildung, bes. neben und an den Bronchien Mikroskopisch: Sichere Tuberkel mit beg. zentraler Nekrose. Tb. färberisch nicht nachzuweisen Desgleichen
—	—	+ 1 alter erbsengroßer verkäster Tuberkel, daneben zahlreiche frische kl. graue	—	—	+ wie bei Nr. 52	
+ linsengroß einzelne gelbe Herde	—	+ 3 alte erbsengroße gelbe Herde mit Kavernen, daneben zahlr. frische graue Tuberkel (stecknadelkopfg.)	—	— fettig degeneriert	+ 3 × vergrößert	
+ wie bei Nr. 62	—	+ 1 großer gelber Herd mit Kaverne, daneben zahlr. frische graue Tuberkel	—	— fettig degen. 6 Tub.	+ wie bei Nr. 62	
—	—	+? vereinzelte miliare graurote Knötchen subpleural	—	—	—	
—	—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	—	
—	—	+? einzelne kleine luftleere Stellen	—	—	—	
—	—	+ 2 kleine hirsekorngroße graue Knötchen	—	—	—	
—	—	+ 1 kleines hirsekorngroßes graues Knötchen im rechten Oberlappen	—	—	—	

 Aufschwemmung $V = 0.025 \text{ mg} = 875.000$ Tuberkelbazillen.

Inguinaldrüsen

Milz, alle Drüsen geschwollen, z. T. mit gelben Herden, nur die Bronchialdrüsen sind vollkommen normal.

Tabelle VIII.

	Lfd. Nr. des Tieres	Menge der verfütterten Tb. nach		Das Wieviel- fache der sicheren Inhalations- Minimaldosis ¹	Getötet oder gestorben (+) nach	Gewicht des Tieres	Kinn- u. Halsdrüsen
		mg	Zahl				
Die Tuberkelbazillen an 5 aufeinanderfolgenden Tagen verfüttert.	72	0·000546	19 100	300 fache (955) "	† 32 Tagen	390	—
	73	0·000546	19 100	300 fache (955) "	get. 108 "	440	— leicht geschwollen, Durchschnitt normal
	74	0·001092	38 200	600 fache (1910) "	† 25 "	310	—
	75	0·001092	38 200	600 fache (1910) "	get. 84 "	290	— leichte markige Schwellung
	76	0·00218	76 400	1200 fache (3820) "	" 57 "	320	— wie bei Nr. 75
	77	0·00218	76 400	1200 fache (3820) "	" 84 "	360	— wie bei Nr. 75
	78	0·00436	152 800	2400 fache (7640) "	" 57 "	470	— wie bei Nr. 75
	79	0·00436	152 800	2400 fache (7640) "	" 108 "	340	— wie bei Nr. 75
Die Tuberkelbazillen auf 1 mal verfüttert.	80	0·01092	382 000	6000 fache (19100) "	" 57 "	560	— leichte Verbreiterung der Rinde
	81	0·000546	19 100	300 fache (955) "	† 35 Tagen	360	—
	82	0·001092	38 200	600 fache (1910) "	get. 174 "	330	— 1 Halsdrüse etwa erbsengroß, makro- skopisch normal
	83	0·00218	76 400	1200 fache (3820) "	" 108 "	330	—
	84	0·00436	152 800	2400 fache (7640) "	" 84 "	530	— leichte mark. Schwellg.
	85	0·01092	382 000	6000 fache (19100) "	" 108 "	475	— wie bei Nr. 84
Kontrolltiere geimpft mit 0·3 ccm der Flüssigkeit aus den							
	86	0·000546	19 100	intraperiton.	† 38 Tagen	290	Allgemeine Drüsen
	87	0·000546	19 100	"	† 102 "	290	Schwerste Allgemein

¹ Die in Klammer beigefügten Zahlen geben das Multiplum der kleinsten angewendeten eine fortschreitende.

Fütterung. 24. I. 06.

Sektionsbefund					Bemerkungen
Bronchial-Mesenterial-Portal-Linguinaldrüsen, Tonsillen	Lungen	Darm	Leber	Milz	
—	Hypostase	Die Follikel u. Peyer-schen Plaques i. ganzen Darm gleichmäßig aus d. Schleimhaut hervortretend. Sonst nichts	—	—	Tod an eitriger Metritis und Endometritis post partum.
—	—	wie bei Nr. 72	—	—	
—	Pneumonie	wie bei Nr. 72	—	—	
—	—	wie bei Nr. 72	—	—	
—	—	wie bei Nr. 72	—	—	
—	—	wie bei Nr. 72	—	—	
—	—	wie bei Nr. 72	—	—	
—	—	wie bei Nr. 72	—	leicht geschwoll.	
—	Pneumonie	wie bei Nr. 72	—	—	
—	—	wie bei Nr. 72	—	—	
—	—	wie bei Nr. 72	—	—	
—	—	wie bei Nr. 72	—	—	
—	—	wie bei Nr. 72	—	—	

William-Röhren = 1fache Fütterungsdosis (wie Tier Nr. 72).

tuberkulose mäßigen Grades. Tuberkel in Milz, Netz und auf dem Peritoneum.

tuberkulose. Tuberkulose aller Drüsen, der Hoden, Lungen, Leber, Milz und Netz.

Dosis an, welche bei der Inhalation noch Tuberkulose hervorrief, aber nicht bei allen Tieren

Nach diesen Versuchen scheinen die jungen Meerschweinchen noch empfänglicher für die Infektion von den Lungen aus zu sein, als die erwachsenen. Da die Zahl der Tuberkel mit der Zahl der in die Lunge gelangten Bazillen ganz regelmäßig abnimmt, und da besonders bei den kleinen Dosen die absolute Zahl der älteren Tuberkel der Anzahl der eingeatmeten Bazillen sehr nahe kommt, scheint die Annahme gerechtfertigt, daß hier jeder, wirklich in die Lunge gelangte Bacillus einen Tuberkel verursacht, daß also zur Infektion ein einziger Bacillus genügt.

Zusammenfassung.

Die Inhalationsexperimente sind im ganzen an 83 erwachsenen Meerschweinchen angestellt worden, welche Dosen von 20 bis 290000 Bazillen eingeatmet haben.

Das Resultat war, daß bis herunter zu der Dosis von 62 Bazillen alle Tiere, welche nicht vor dem 28. Tage an einer interkurrenten Krankheit zugrunde gingen, eine schwere, makroskopisch sichtbare, Tuberkulose aufwiesen: und zwar war nach 28 Tagen die Tuberkulose fast nur in den Lungen und Bronchialdrüsen lokalisiert, während höchstens noch die Milz mehr oder weniger vereinzelte Tuberkel zeigte; nach 50 Tagen dagegen war die Tuberkulose bereits über sämtliche Organe ausgebreitet.

Von den 6 Tieren, welche noch kleinere Dosen erhalten hatten, 3 Tieren mit 40 und 3 Tieren mit 20 Bazillen, hatte nur bei zweien die Infektion zu einer makroskopisch sichtbaren Veränderung geführt. Es waren dies 2 Tiere, welche 20 Tuberkelbazillen erhalten hatten: bei ihnen zeigten sich 84 und 174 Tage nach der Inhalation zwei, bzw. ein hirsekorngroßes Knötchen in der Lunge, welche durch die mikroskopische Untersuchung als echte Tuberkel mit Riesenzellen identifiziert wurden. Bei dem einen von diesen Tieren waren auch die Bronchialdrüsen geschwollen und in ihnen im Schnitt Tuberkelbazillen nachweisbar. Bei dem dritten Tier mit 20 Bazillen war nach 50 Tagen mikroskopisch beginnende Tuberkelbildung nachzuweisen. Von den 3 Tieren mit 40 Bazillen ergaben 2 nach 85 Tagen einen vollständig negativen Befund, während bei dem dritten sich mikroskopisch Tuberkelbildung nachweisen ließ.

Es geht hieraus hervor, daß in meinen Versuchen die sicher tödliche Dosis für erwachsene Meerschweinchen 62 Bazillen betrug. Kleinere Dosen bis herunter zu 20 Bazillen gaben keinen völlig sicheren Erfolg mehr.¹

¹ Der Versuch 5, in dem diese letzten Zahlen gewonnen sind, ist mit einer etwas älteren Kultur angestellt als die übrigen, deren Virulenz vielleicht etwas

Für junge Meerschweinchen genügt wahrscheinlich ein einziger Bacillus zur Infektion.

Diese Zahlen stimmen trotz der ganz verschiedenen Methodik auffallend mit den Ergebnissen von Preyss überein.

Bei der Verfütterung kamen Dosen von 19100 bis 382000 Bazillen zur Anwendung. Bei keinem der 14 Tiere wurde irgend ein Befund erzielt, der auf Tuberkulose hätte gedeutet werden können, obwohl die Tiere bis zu 174 Tagen beobachtet wurden. Die vielfach in den Protokollen bemerkte geringe Schwellung der Kinn- und Halsdrüsen ist, wie ich mich durch zahlreiche Kontrolluntersuchungen bei nicht tuberkulösen Meerschweinchen überzeugt habe, nicht als pathologischer Befund aufzufassen. Auch bei normalen Meerschweinchen schwankt die Größe dieser Drüsen ebenso wie die Größe der Milz in ziemlich bedeutenden Grenzen, so daß die betreffenden Angaben im Protokoll nur als Ausdruck der Abweichung von der Durchschnittsgröße aufzufassen sind. Tuberkelbazillen habe ich in diesen Drüsen trotz sorgfältigster Durchmusterung nicht ein einziges Mal auffinden können. Wohl aber fand ich in den größeren dieser Drüsen häufig die gewöhnliche Drüsenstruktur durch Vermehrung der Lymphozyten in den Lymphsträngen und Follikeln verwischt, ein Bild, welches Bartel als lymphoide Hyperplasie bezeichnet, und selbst bei negativem Impfresultat als ein Zeichen stattgefundener Tuberkelbazilleninvasion ansieht, wenn den betreffenden Tieren vorher Tuberkelbazillen einverleibt waren. Selbst wenn ich zugeben wollte, daß diese Ansicht von Bartel zu Recht besteht, daß also diese Veränderung in den Drüsen wirklich durch das Eindringen von Tuberkelbazillen hervorgerufen wird, würde das an den Resultaten meiner Versuche nichts ändern. Denn eine Infektion des Tieres kann ich nur dann als vorhanden ansehen, wenn die Bazillen fortschreitende pathologische Veränderungen im Körper hervorrufen, nicht aber, wenn sie in den Lymphdrüsen abgefangen wurden und dort bei ihrem Zugrundegehen belanglose Veränderungen verursacht haben.

Die tödliche Inhalationsdosis betrug demnach $\frac{1}{6000}$, und wenn wir zum Vergleich diejenige Dosis benutzen, die überhaupt zur Infektion geführt hat (20 Bazillen), $\frac{1}{19000}$ der noch unwirksamen Fütterungsdosis. Mit diesen Zahlen ist selbstverständlich kein richtiger Ausdruck für die Überlegenheit der Inhalation gegeben:

gelitten hatte. Darauf scheint der verschiedene Effekt hinzudeuten, der sich bei den Tieren 38 bis 46 in Versuch 4, und 49 bis 57 in Versuch 5 zeigte, obwohl diese Tiere annähernd dieselben Dosen bekommen hatten. Möglich ist es also, daß die Minimaldosis auch bei erwachsenen Meerschweinchen noch niedriger liegt als 62 bzw. 20 Bazillen.

wir müßten dazu die wirksame Fütterungsdosis kennen, die ich überhaupt nicht erreicht habe. In der Literatur finden sich über die kleinste für Meerschweinchen noch sicher wirksame Dosis keine brauchbaren Angaben. Durch fortgesetzte Versuche im hiesigen Institut ist aber inzwischen (wie in einer anderen Publikation mitgeteilt werden wird) diese Dosis etwa auf 10^{10} Kultur festgestellt worden. Danach würde die zur Infektion auf dem Wege der Fütterung erforderliche Bazillmenge rund 6 Millionen Mal so groß sein als die tödliche Inhalationsdosis.

Wenn ich somit für die Meerschweinchen die ungeheure Überlegenheit der Inhalation nachgewiesen habe, so bin ich mir wohl bewußt, daß die Schlüsse aus diesen Ergebnissen auf das Verhalten des Menschen nur mit Vorsicht zu ziehen sind.

Sind doch nicht einmal meine Tierversuche zu einem vollständigen Abschluß geführt; denn zweifellos ist es wünschenswert, Tiere, welche wiederholt mit untertödlichen Dosen Tuberkelbazillen gefüttert sind, länger als ich es in meinen Versuchen getan habe, am Leben zu lassen; vielleicht kommt es doch noch in späterer Zeit zu manifesten tuberkulösen Wucherungen. Versuche in dieser Richtung sind bereits im hiesigen Institut im Gange. — Fallen auch sie negativ aus, dann wird man immer noch einwenden können, daß trotzdem beim Menschen eine vom Darm ausgehende, langsam sich entwickelnde Tuberkulose vielleicht häufiger vorkommt. Eine solche Behauptung wird sich nicht ohne weiteres zurückweisen lassen. Aber dieser Möglichkeit gegenüber ist es doch entschieden von weit größerer Bedeutung, daß meine Tierversuche eine so enorme Gefährlichkeit der Inhalation ganz zweifellos festgestellt haben; und daß dieser Infektionsweg auch beim Menschen eine ähnliche Gefährlichkeit besitzt wie bei den Versuchstieren, das dürfen wir mindestens mit der gleichen Bestimmtheit folgern, mit welcher von verschiedensten Autoren aus erfolgreichen Fütterungsversuchen an Tieren auf ein ähnliches Verhalten des Menschen zurückgeschlossen wird.

Literatur-Verzeichnis.

1. Calmette und Guérin, *Annales de l'Institut Pasteur*. Mai 1906.
2. Uffenheimer, *Archiv für Hygiene*. Bd. LV.
3. Schlossmann und Engel, *Deutsche med. Wochenschrift*. 1906. Nr. 27.
4. Weleminsky, *Berliner klin. Wochenschrift*. 1905. Nr. 24.
5. H. Buchner, *Archiv für Hygiene*. Bd. VIII.
6. Baumgarten, *Berliner klin. Wochenschrift*. 1905. Nr. 42.
7. Nenninger, *Diese Zeitschrift*. Bd. XXXVIII.
8. Paul, *Ebenda*. Bd. XL.
9. Beitzke, *Virchows Archiv*. Bd. CLXXXIV.
10. Ficker, *Archiv für Hygiene*. Bd. LIII.
11. Selter, *Diese Zeitschrift*. Bd. LIV.
12. M. Wolff, *Berliner klin. Wochenschrift*. 1904. S. 256.
13. Saenger, *Münchener med. Wochenschrift*. 1901. Nr. 21.
14. Buttersack, *Zeitschrift für klin. Medizin*. Bd. XXXIX.
15. Aufrecht, *Deutsches Archiv für klin. Medizin*. 1903.
16. H. Römer, *Inaug.-Dissertation*. Tübingen 1904.
17. William, *Diese Zeitschrift*. Bd. XV.
18. Harbitz, Untersuchungen über Häufigkeit, Lokalisation und Ausbreitungswege der Tuberkulose. *Monographie*. Christiania 1905.
19. Geipel, *Diese Zeitschrift*. Bd. LIII.
20. Hamburger und Sluka, *Jahrbuch für Kinderheilkunde*. 1905. Bd. LXII.
21. Winkler, *Verhandlungen der deutschen patholog. Gesellschaft*. 1904.
22. v. Behring, *Beiträge zur Klinik der Tuberkulose*. Bd. III.
23. Grober, *Klinisches Jahrbuch*. Bd. XIV.
24. Vallée, *Annales de l'Institut Pasteur*. Oct. 1905.
25. Nocard und Rossignol, *Österr. Monatsschrift für Tierheilkunde*. 1901.
26. Vallée, *Presse vétérinaire*. 1901.
27. Bartel, *Wiener klin. Wochenschrift*. 1905. Nr. 34.
28. Pizzini, *Zeitschrift für klin. Medizin*. 1892. Bd. XXI.
29. Manfredi, *Virchows Archiv*. Bd. CLV.
30. Harbitz, Untersuchungen über Häufigkeit, Lokalisation und Ausbreitungswege der Tuberkulose. *Monographie*. Christiania 1905.
31. Gebhardt, *Virchows Archiv*. Bd. CXIX.
32. Preyss, *Münchener med. Wochenschrift*. 1891. Nr. 24 u. 25.
33. Derselbe, *Zeitschrift für Tuberkulose*. Bd. VI.
34. Grober, s. oben 23.
35. Héricourt u. Richet, *Société de biologie*. 2. Juni 1900.
36. Frese, *Münchener med. Wochenschrift*. 1904. Nr. 13.