Die tuberkulöse Reinfektion.

Von

Paul H. Römer und Karl Joseph.

Den Ausgangspunkt der so viel umstrittenen Tuberkulintherapie der menschlichen Tuberkulose bildet die Beobachtung Kochs, dass ein tuberkulöses Meerschwein auf eine erneute Infektion mit Tuberkelbazillen anders reagiert als ein normales Tier. Koch beobachtete an der Impfstelle bei solcher Reinfektion eine sofortige lebhaftere Reaktion, die schliesslich zu einer lokalen Nekrose mit nachfolgender vollständiger Ausheilung führte. Es geht aus dieser Mitteilung Kochs also hervor, dass die verimpften Tuberkelbazillen „ganz anders auf die Haut eines gesunden als auf diejenige eines tuberkulösen Meerschweinchens“ wirken. Wir würden heute sagen, das tuberkulöse Meerschwein besitzt eine erhöhte Widerstandsfähigkeit, eine gewisse Immunität, gegen die Reinfektion. Merkwürdigerweise aber ist dieses Ergebnis des Kochschen Versuches viel weniger beachtet worden als die Rückwirkung, welche nach Koch die reinfizierenden Tuberkelbazillen auf die bereits vorhandene Tuberkuloseinfektion des Meerschweinchens haben sollen. Diese Rückwirkung besteht nach Koch ebenfalls in einer Nekrotisierung, nachfolgenden Abstossung und daran sich anschliessenden Heilung des tuberkulösen Herdes. Auf diesem Wege ist ja Koch zur Tuberkulintherapie gekommen.

Seit einer Reihe von Jahren hat der eine von uns (Römer) diesen Kochschen Versuch einer systematischen Nachprüfung unterzogen; denn, wie schon erwähnt, war der erste Teil der Kochschen Beobachtung später fast in Vergessenheit geraten. Es erklärt sich das wohl daraus, dass die Nachprüfer der Kochschen Angaben (Arloing, Gramatschikoff, Czaplewski, Roloff, Deutsch, Bail u. a.) sie nicht bestätigen konnten, ja geradezu das Gegenteil fanden: Das tuberkulöse Tier ist gegen eine tuberkulöse Reinfektion

noch empfindlicher als das normale Tier. Dieser Widerspruch zwischen der Kochschen Angabe und der seiner Nachprüfer konnte inzwischen durch systematische Untersuchungen aufgeklärt werden. Gegen kleine Dosen des reinifizierenden Virus besteht völlige Immunität, die Infektiosität mittlerer Dosen wird noch abgeschwächt, gegen grosse Dosen versagt der Tuberkuloseschutz und gegen ganz massive Dosen endlich kann sich der schon tuberkulöse Organismus in der Tat empfindlicher erweisen als der normale, indem die betreffenden Versuchstiere unter den Erscheinungen einer akuten Überempfindlichkeit zugrunde gehen (Römer). Quantitatives Vorgehen beim Experimentieren konnte also die Widersprüche zu der Kochschen Angabe in sehr einfacher Weise aufklären und die Richtigkeit des Kochschen Versuches dartun. Wir verweisen in dieser Richtung besonders auf die bereits in diesen Beiträgen veröffentlichten grösseren Arbeiten (Band XI und XIII.)

In diesen Arbeiten wurden wiederholt aber die Schwierigkeiten betont, die einer überzeugenden und einwandfreien Demonstration dieser „Immunität gegen Tuberkulose durch Tuberkulose“ beim Meerschwein begegnen. Wir haben uns deshalb bemüht, Versuchsanordnungen zu finden, die es ermöglichen, sich leicht von den behaupteten Tatsachen zu überzeugen, obwohl bereits durch die Arbeiten einer ganzen Anzahl anderer Autoren Bestätigungen unserer Versuche erfolgt sind. Wir verweisen hier besonders auf die etwa gleichzeitig mit den ersten Untersuchungen Römers publizierten Experimente von Kraus und Gross am Affen (kürzlich ergänzt durch die Arbeit von Kraus und Volk), ferner auf die einige Zeit später nachfolgenden Versuche Hamburgers am Meerschwein, dann die von Courmont und Lesieur, sowie von Lewandowski am Meerschwein, die Lebers am Kaninchen und endlich diejenigen Calmettes am Rinde, denen sich noch die erst ganz kürzlich erfolgte Bestätigung durch Arloing und Dufourt, sowie Kleinhaus anschliesst.

Wir hoben bereits in einer früheren Arbeit die Versuchsanordnung Hamburgers als besonders glücklich hervor, in der er die Reinfektion tuberkulöser Meerschweine kutan ausführte. In der gleichen Weise hatten übrigens auch schon Kraus und Gross die tuberkulöse Reinfektion ihrer Affen vorgenommen. Wir selbst haben uns nun bemüht, durch genaues quantitatives Vorgehen die Versuchsbedingungen zu eruieren, mit Hilfe deren es mit Sicherheit gelingt, den eigenartigen Tuberkuloseschutz zu demonstrieren, den bereits tuberkulöse Meerschweine gegen eine tuberkulöse Reinfektion besitzen.

Im Interesse einer ganz exakten Dosierung haben wir uns aber nicht mit der immer etwas ungenau arbeitenden Kutanmethode be-

gnügt, sondern auch von der intrakutanen Injektionsmethode in unseren Versuchsreihen Gebrauch gemacht. Letztere ermöglicht es, eine ganz genau abgemessene Tuberkelbazillendosis zu applizieren und vereinigt damit doch den Hauptvorteil der kutanen Infektion, direkt mit dem Auge von Tag zu Tag den Gang der tuberkulösen Infektion verfolgen zu können. Wir werden weiter im folgenden zeigen, wie ausserordentlich wichtig es ist, die Virulenz der zur Reinfektion benutzten Tuberkulosekulturen zu kennen. Wir haben vergleichend mit einem schwachvirulenten, vom Menschen stammenden Tuberkelbazillens Stamm und mit einem hochvirulenten Rindertuberkelbazillens Stamm gearbeitet.

Endlich haben wir tuberkulöse Meerschweine nicht nur mit Reinkulturtuberkelbazillen, sondern auch mit tuberkulösen Meerschweinchenorganen reinfiziert, um neues Material zur Entscheidung der Frage zu liefern, ob eine Differenz in der Widerstandsfähigkeit tuberkulöser Meerschweine besteht gegen eine Reinfektion mit Reinkulturtuberkelbazillen einerseits und mit „tierischen“, d. h. schon an den tierischen Organismus und speziell an den Meerschweinorganismus gewöhnten Bazillen andererseits. Insbesondere haben wir tuberkulöse Meerschweine mit ihren eigenen Tuberkelbazillen (nach Herausnahme eines tuberkulösen Organs) reinfiziert.

Endlich haben wir die Versuche über tuberkulöse Reinfektion auch auf das Schaf ausgedehnt.

Nach diesen einleitenden Bemerkungen wird die Einteilung der nachfolgenden Experimente ohne weiteres verständlich sein. Die nachfolgenden Versuche erstrecken sich auf

A. Experimente am Meerschwein und zwar

I. mit Reinkulturtuberkelbazillen unter Benutzung

a) des kutanen und

b) des intrakutanen Infektionsmodus, teils mit Verwendung von Menschentuberkelbazillen, teils unter Benutzung von Rindertuberkelbazillen.

II. mit „tierischen“ Tuberkelbazillen.

B. Experimente am Schaf.

A. Experimente am Meerschwein.

I. Reinfektion mit Reinkulturtuberkelbazillen.

a) Kutane Reinfektion.

Wir sind in den nachfolgenden Versuchen, über die wir bereits kurz im Ärztlichen Verein zu Marburg (Sitzung vom 21. V. 1909 —

s. Münch. med. Wochenschr. 1909, 33) berichtet haben, folgendermassen vorgegangen: Wir haben einmal tuberkulöse Meerschweine und ein andermal noch nicht mit Tuberkulosevirus in Berührung gekommene Meerschweine mit Tuberkelbazillen in der Weise infiziert, dass in einen nur die obersten Schichten der Kutis verletzendem Kreuzschnitt eine genau dosierte Tuberkelbazillenemulsion in gleichmässiger Weise eingepinselt wurde. Die Umgebung der Reinfektionsstelle wurde tunlichst durch Depilieren (mit Kalziumhydrosulfid) unbehaart gehalten, um eine genaue Beobachtung von Tag zu Tag zu ermöglichen. Die Reinfektion der bereits tuberkulösen Tiere wurde an der entgegengesetzten Körperseite ausgeführt, wie die verschieden lange Zeit vorher meist subkutan erfolgte tuberkulöse Erstinfektion. Das Nähere ergibt sich aus den nachfolgenden Versuchsreihen. Vorwegnehmen wollen wir nur noch, dass zu allen Versuchen die gleiche hochvirulente Rindertuberkelbazillenkultur benutzt wurde.

Versuchsreihe 1.

Am 11. 3. 1909 wurden die nachfolgend aufgezählten Meerschweine einer kutanen Infektion an der rechten Körperseite mit einer Rindertuberkelbazillenemulsion 1:1000 unterzogen, d. h. es wurde von der Emulsion (1 g Tuberkelbazillen zu 1000 g physiologischer Kochsalzlösung) in der beschriebenen Weise in den Kreuzschnitt eingepinselt. Der Infektion wurden unterzogen 9 Kontrolltiere und 6 bereits tuberkulöse Tiere. Die bereits tuberkulösen Tiere waren alle einer subkutanen tuberkulösen Erstinfektion und zwar in folgender Weise unterzogen worden:

Meerschwein 7677	am 13. X. 1908	mit tuberkulösen Meerschweinorganen
„ 470	„ 6. I. 1908	„ $\frac{1}{5}$ mg Bovovakzin
„ 7731	„ 19. XII. 1808	„ tuberkulösen Meerschweinorganen
„ 7668	„ 11. IX. 1908	„ „ „
„ 7676	„ 13. X. 1908	„ „ „
„ 7745	„ 19. XI. 1908	„ „ „

Es waren also bei den tuberkulösen Meerschweinen von der Erstinfektion bis zur Zweitinfektion 3 bis 14 Monate verflossen. Sämtliche tuberkulösen Meerschweine hatten deutliche und charakteristische Schwellungen der subkutanen Drüsen und erwiesen sich tuberkulinüberempfindlich.

Der Erfolg der Infektion vom 11. III. 1909 bei den Kontrolltieren einerseits und den schon tuberkulösen Meerschweinen andererseits soll im folgenden in doppelter Weise dargestellt werden: einmal durch Registrierung der erhobenen klinischen Befunde an der

Infektionsstelle während des Lebens der Tiere und so-
dann durch eine Schilderung des endgültigen Ausgangs des Versuches
mit gleichzeitiger Wiedergabe der Sektionsbefunde.

Klinische Beobachtung.

Infektion bezw. Reinfektion am 11. III. 09	Lokaler Befund am:			
	23. III. 09	8. IV. 09	11. V. 09	1. 7. 09
Gesunde Kontroll- meerschw.				
7878	Knötchen	B ¹ -Knoten, B ² -Drüse	—	—
7761	L ¹ -Knötchen	"	Trockenes Ge- schwür, B ³ -Drüse	—
7694	Narbe mit Knöt- chen	"	"	—
7782	Knötchen	"	"	—
7783	Verdickte Narbe	"	"	—
7700	Narbe	H ¹ -Knoten, B ¹ -Drüse	"	Trockenes Ge- schwür, B ³ -Drüse
7708	Narbe mit Knöt- chen	L ² -Knoten, B ² -Drüse	"	Trockenes Ge- schwür, N ¹ -Drüse
7734	Verdickte Narbe	B ¹ -Knoten	"	"
7697	"	E ² -Knoten, B ² -Drüse	Trockenes Ge- schwür, N ¹ -Drüse	Feuchtes Ge- schwür, E ¹ -Drüse
Tuberkulöse Meerschw.				
7677	Glatt	—	—	—
470	"	Glatt	—	—
7731	"	"	—	—
7668	"	"	Glatt	Narbe?
7676	"	"	Lokaler Schorf	Trockenes Ge- schwür, B ² -Drüse
7745	"	"	Glatt	Glatt, B ¹ -Drüse

Die klinische Beobachtung zeigt bei den Kontrolltieren einen ausserordentlich gleichmässigen Befund, indem sich 12 Tage nach der Infektion bereits eine lokale Knötchenbildung oder Verdickung der Narbe nachweisen lässt. Nach 4 Wochen finden sich bei den Kontrolltieren meist schon bohngrosse Knoten mit entsprechend geschwellenen Drüsen, während bis zu diesem Zeitpunkt sämtliche reinfizierten Tiere an der Infektionsstelle noch

glatt sind. Nach 2 Monaten ist bei den Kontrolltieren bereits Geschwürsbildung eingetreten; von den noch lebenden doppelt infizierten Tieren sind 2 noch immer glatt, bei einem findet sich ein kleiner Schorf. Die nach 4 Monaten noch lebenden Kontrolltiere zeigen alle intensive Veränderungen an der Impfstelle, während die reinfizierten Tiere zwar nunmehr auch Veränderungen zeigen, aber in viel geringerer Ausdehnung als die Kontrolltiere.

Zur Erläuterung der nachfolgenden Tabelle sei bemerkt, dass in der Rubrik „Todeseintritt“ die in Kursivschrift wiedergegebenen Daten bedeuten, dass der Tod durch Tuberkulose erfolgte, während bei den übrigen Daten es sich entweder um zu diagnostischen Zwecken erfolgte Tötung des Tieres, oder um Todesursachen aus anderen Gründen handelt.

Ablauf des Versuches und Sektionsbefunde.

Kontroll- meerschw.	Todes- eintritt	Beobachtungs- dauer seit 11. III. 09	Sektionsbefund:	
			lokal	allgemein
7878	7. IV. 09	27 Tage	L ¹ -Knoten, B ² -Drüsen	Milztuberkulose
7761	11. V. 09	61 "	Trock. Geschwür, B ² -Drüsen	Beginnende Lungentuber- kulose
7694	15. V. 09	65 "	Trock. Geschwür, B ² -Drüsen	Beginnende Milz- und Lungen- tuberkulose
7782	16. VI. 09	97 "	Trock. Geschwür, B ³ -Drüsen	Ausgedehnte Tu- berkulose
7783	24. VII. 09	135 "	Trock. Geschwür, N ¹ -Drüsen	"
7700	2. VIII. 09	144 "	Trock. Geschwür, B ¹ -Drüse	"
7703	4. VIII. 09	146 "	Trock. Geschwür, N ¹ -Drüse	"
7734	20. VIII. 09	162 "	Trock. Geschwür, N ¹ -Drüse	"
7697	9. X. 09	212 "	Trock. Geschwür, L-Drüse	"
Tuberkulöse Meerschw. 7677	1. IV. 09	20 Tage	Glatt	Geringe Milztu- berkulose († an Diplokokken- infektion)

Tuberkulöse Meerschw.	Todes- eintritt	Beobachtungs- dauer seit 11. III. 09	Sektionsbefund:	
			lokal	allgemein
470	19. IV. 09	39 Tage	Glatt	Ausgedehnte Tu- berkulose
7731	29. IV. 09	49 „	Gerötete Narbe	Ausgedehnte Tu- berkulose
7668	26. VI. 09	107 „	Glatt	Mässige Tuber- kulose († an eitriger Pleuri- tis)
7676	14. IX. 09	189 „	Trock. Geschwür, E-Drüsen	Ausgedehnte Tu- berkulose
7745	15. X. 09	220 „	Glatt, alles abge- heilt	Geringe Milz- und Lungentuber- kulose

Aus dem Zeitpunkt des Todeseintrittes lassen sich natürlich nicht die geringsten Schlussfolgerungen bezüglich Immunität ziehen, weil bei den doppelt infizierten Meerschweinen die Erstinfektion noch interferiert. Um die Sektionsbefunde zu vergleichen, ist es zweckmässig, die doppelt infizierten Tiere zu vergleichen mit den etwa zum gleichen Zeitpunkt getöteten oder tot gefundenen Kontrolltieren, also beispielsweise Meerschwein 7677, 470 mit Meerschwein 7878; Meerschwein 7731, 7668 mit 7761, 7694, 7782, 7783, 7700, 7708; Meerschwein 7676, 7745 mit 7734, 7697.

Auch aus diesem Vergleich, zumal der lokalen Tuberkulosebefunde, ergibt sich die erheblich grössere Widerstandsfähigkeit der bereits tuberkulösen Tiere gegen die Reinfektion vom 11. III. 1909. Besonders bemerkenswert erscheint, dass die verzögert schliesslich doch noch erfolgte Lokalinfection bei Meerschwein 7745 (vgl. die erste Tabelle) sich bei der Sektion, 2 $\frac{1}{2}$ Monate später, als völlig abgeheilt erwies. Das einzige Tier, das in gewissem Sinne aus der Reihe fällt, weil bei ihm die Infektion doch noch gehaftet hat, ist Meerschwein 7676.

Alles in allem lehrt die Versuchsreihe 1, dass die vor 3—14 Monaten durch eine künstliche subkutane Infektion schwach tuberkulös infizierten Meerschweine eine erhebliche Widerstandsfähigkeit gegen eine nachfolgende kutane Infektion mit virulentem Rindertuberkulosevirus zeigten. Die Immunität war bei den meisten der geprüften Tiere eine absolute, bei einigen kam es

zu einer ganz schwachen und sehr verspäteten Lokalinfektion.

Versuchsreihe 2.

Am 5. IV. 1909 wurden die nachfolgend aufgezählten Meerschweine in der gleichen Weise wie die Tiere der Versuchsreihe 1 einer kutanen Infektion mit der gleichen Rindertuberkelbazillenkultur in gleich starker Konzentration (1:1000) an der rechten Körperseite unterzogen. Der Infektion wurden unterzogen 4 Kontrolltiere und 2 bereits tuberkulöse Tiere. Die bereits tuberkulösen Meerschweine waren in folgender Weise einer tuberkulösen Erstinfektion unterzogen worden:

Meerschw. 7816 am 16. XII. 08 m. $\frac{1}{100000000}$ ccm Bovovakzin intraperitoneal

„ 7864 „ 3. II. 09 „ „ „ „ „

Es waren also bei den beiden tuberkulösen Meerschweinen von der Erstinfektion bis zur Zweitinfektion 2 bzw. 4 Monate verflossen. Die beiden tuberkulösen Meerschweine hatten deutliche Drüenschwellungen und waren tuberkulinüberempfindlich.

Der Erfolg der Infektion vom 5. IV. 1909 bei den Kontrolltieren einerseits und bei den schon tuberkulösen Tieren andererseits ist wie bei der Versuchsreihe 1 in den beiden nachfolgenden Tabellen zusammengestellt, einmal auf Grund klinischer Beobachtung und weiter auf Grund des ganzen Verlaufes der Infektion und des Sektionsbefundes.

Klinische Beobachtung.

Infektion bzw. Reinfektion am 5. IV. 09	Lokaler Befund am:			
	20. IV. 09	5. V. 09	1. VII. 09	1. XI. 09
Gesunde Kontrollmeerschweine				
7940	Verdickte Narbe, E ¹ -Drüse	Trock.Geschwür, E ² -Drüse	Trock.Geschwür, B ² -Drüse	—
7691	Verdickte Narbe, E ¹ -Drüse	E ¹ -Knoten, B ³ -Drüsen	Trock.Geschwür, B ² -Drüsen	—
7939	L ² -Knötchen E ² -Drüsen	Trock.Geschwür, B ¹ -Drüse	Tiefes Geschwür, B ² -Drüsen	—
7749	E ² -Knoten, E ² -Drüsen	E ¹ -Knoten, B ¹ -Drüse	Trock.Geschwür, B ² -Drüse	—

Infektion bezw. Reinfektion am 5. IV. 09	Lokaler Befund am:			
	20. IV. 09	5. V. 09	1. VII. 09	1. XI. 09
Tuberkulöse Meerschw.				
7816	Verdickte Narbe, L ¹ -Drüse	Narbe, L ¹ -Drüse	—	—
7864	Glatt	Glatt	Glatt	Glatt

Aus dem klinischen Verlauf erhellt wiederum die erhebliche Widerstandsfähigkeit der tuberkulösen Tiere gegen die Reinfektion. Bei Meerschwein 7864 kam es bei einer sich über 7 Monate erstreckenden Beobachtung überhaupt zu keinem sichtbaren Lokaleffekt der Zweitinfektion. Bei Meerschwein 7816 zeigte sich nur eine leicht verdickte Narbe, während bei allen Kontrolltieren es zur charakteristischen Bildung zuerst des Impfknotchens, dann des Lokalgeschwürs mit beträchtlicher Anschwellung der benachbarten Drüsen kam.

Ablauf des Versuches und Sektionsbefund.

Die Kursivdaten bedeuten wiederum, dass der Tod der betreffenden Tiere an Tuberkulose erfolgte, während die übrigen Daten den Zeitpunkt einer gewaltsamen Tötung bezw. des aus anderen Gründen erfolgten Todes kennzeichnen.

Kontroll- meerschw.	Todes- eintritt	Beobachtungs- dauer seit 5. IV. 09	Sektionsbefund:	
			lokal	allgemein
7940	2. VII. 09	88 Tage	Nekrot. Geschwür, B ² -Drüse	Mässige Tuberkulose der Milz, Leber u. Lunge.
7691	2. VII. 09	88 "	Trock. Geschwür, B ¹ -Drüse	Mässige Lungen-, starke Milztuberkulose.
7939	14. VII. 09	100 "	Nekrot. Geschwür, N ¹ -Drüse	Starke Lungen- und Milztuberkulose.
7749	21. VIII. 09	138 "	Trock. Geschwür, B ¹ -Drüse	Ausgedehnte Tuberkulose.
Tuberkulöse Meerschw.				
7816	6. V. 09	24 "	Glatte Narbe, L ² -Drüse	Geringe Tuberkulose (+ an Pneumokokkenpneumonie).
7864	10. XI. 09	220 "	Glatte pigment. Narbe.	Starke Leber- u. Milz-, mässige Lungentuberkulose.

Der Sektionsbefund beweist das gleiche wie die klinische Beobachtung. Das bereits tuberkulöse Meerschwein 7864 erwies sich gegen die Reinfektion, wie der Sektionsbefund an der Infektionsstelle ergibt, völlig immun, das tuberkulöse Meerschwein 7816 nahezu immun.

Das Ergebnis der Versuchsreihe 2 entspricht also dem der entsprechend angestellten, aber numerisch grösseren Versuchsreihe 1. Die kutane Reinfektion mit $\frac{1}{1000}$ Rindertuberkelbazillenkultur führt bei bereits tuberkulösen Meerschweinen entweder zu überhaupt keinem Erfolg oder führt zu einer viel schwächeren Infektion als bei normalen, noch nicht tuberkulösen Kontrolltieren.

Versuchsreihe 3.

Am 14. IV. 09 wurden die nachfolgend aufgezählten Meerschweine in der gleichen Weise wie die Tiere der Versuchsreihen 1 und 2 und mit der gleichen Rindertuberkelbazillenkultur, diesmal aber nur mit einer Emulsion 1:10000 an der rechten Körperseite infiziert. Der Infektion wurden unterzogen 2 Kontrolltiere und 3 bereits tuberkulöse Tiere. Die 3 bereits tuberkulösen Meerschweine (7706, 7794 und 7877) waren am 11. III. 909 einer kutanen Infektion an der linken Körperseite mit $\frac{1}{100000}$ Emulsion der gleichen Rindertuberkelbazillenkultur unterzogen worden, die zur Zweitinfektion verwandt wurde. Zwischen Erst- und Zweitinfektion lagen demnach bei diesen Tieren 34 Tage. Die tuberkulösen Meerschweine zeigten den charakteristischen Lokaleffekt der Erstinfektion und die typischen Drüsenschwellungen. Mit Tuberkulin waren sie vorher nicht geprüft.

Der Erfolg der Infektion vom 14. IV. 09 ist wiederum in den nachfolgenden Tabellen in der üblichen Weise übersichtlich zusammengestellt.

Klinische Beobachtung.

Infektion bezw. Reinfektion vom 14. IV. 09	Lokaler Befund am:			
	29. IV. 09	15. V. 09	15. VII. 09	4. IX. 09
Gesunde Kontroll- meerschw.				
7861	Verdickte Narbe, E ¹ -Drüse	Knötchen, E ² -Drüse	Nekrose, B ¹ -Drüse	Geschwür, B ³ -Drüse
7870	Gerötete Narbe, E ² -Drüse	Nekrot. Narbe, E ² -Drüse	Trock. Geschwür, L ² -Drüse	Geschwür, B ² -Drüse

Infektion bezw. Reinfektion vom 14. IV. 09	Lokaler Befund am:			
	29. IV. 09	15. V. 09	15. VII. 09	4. IX. 09
Tuberkulöse Meerschw.				
7706	Glatt	Glatt	Glatt	—
7794	"	"	"	Glatt
7877	"	"	"	"

Nach der klinischen Beobachtung hat die Reinfektion bei den schon tuberkulösen Tieren 7706, 7794 und 7877 nicht gehaftet, während es bei den beiden Kontrolltieren 7861 und 7870 zur typischen Impftuberkulose kam.

Ablauf des Versuches und Sektionsbefunde.

Kontroll- meerschw.	Todes- eintritt	Beobachtungs- dauer seit 14. IV. 09	Sektionsbefund:	
			lokal	allgemein
7861	15. IX. 09	154 Tage	Trock. Geschwür, B ³ -Drüsen	Enorme Tuber- kulose
7870	16. IX. 09	155 "	"	"
Tuberkulöse Meerschw.				
7706	26. VII. 09	136 "	Glatt	Mässige Milz- u. Lungentuberk.
7794	5. IX. 09	144 "	"	Ausgedehnte Tuberkulose
7877	26. IX. 09	165 "	"	Starke Leber- u. Milz-, mässige Lungentuberk.

Der Sektionsbefund bestätigt das Ergebnis der klinischen Beobachtung: Die bereits tuberkulösen Tiere erweisen sich gegen die kutane Reinfektion mit $\frac{1}{10000}$ Rindertuberkelbazillen-Emulsion völlig immun, wie aus dem Fehlen jedes erkennbaren Lokaleffektes bei der Sektion hervorgeht. Die allgemeine Tuberkulose der inneren Organe, die sich bei den schon tuberkulösen Meerschweinen fand, ist zweifellos auf die Erstinfektion zu beziehen, wie ein Vergleich mit den Meerschweinen ergibt, welche nur der Erstinfektion vom 11. III. 09 unterzogen worden sind und in der nachfolgenden Versuchsreihe 4 in grösserer Zahl sich finden.

Versuchsreihe 4.

Am 11. III. 09 wurden die nachfolgend aufgeführten Meerschweine genau in der gleichen Weise wie die Tiere der bisherigen Versuchsreihen kutan auf der linken Körperseite infiziert, aber mit nur $\frac{1}{100000}$ Rindertuberkelbazillen-Emulsion.

Dieser Infektion wurden unterzogen 10 Kontrolltiere und 3 schon tuberkulöse Tiere. Die bereits tuberkulösen Tiere waren vorher in folgender Weise infiziert worden:

Meerschw. 7725 am 29. X. 08 mit tuberkelbazillenhaltiger Kuhmilch,
 „ 7669 „ 11. IX. 08 „ tuberkulösem Meerschweinorgan,
 subkutan,
 „ 521 „ 14. III. 08 „ $\frac{1}{2}$ mg schwachvirulenter Msch.-
 Tuberkelbazillenkultur, subkutan.

Es lagen also zwischen Erstinfektion und Reinfektion bei den tuberkulösen Tieren 12 bzw. 6 bzw. $4\frac{1}{2}$ Monate. Die tuberkulösen Meerschweine hatten sämtlich ziemlich starke Drüsenschwellungen und waren stark gegen Tuberkulin empfindlich.

Der Erfolg der Infektion bzw. Reinfektion vom 11. III. 09 ist in den nachfolgenden beiden Tabellen in der üblichen Weise wiederum übersichtlich zusammengestellt.

Klinische Beobachtung.

Infektion bzw. Reinfektion vom 11. III. 09	Lokaler Befund am:			
	30. III. 09	10. IV. 09	10. VI. 09	1. VIII. 09
Gesunde Kontroll- meerschw.				
7692	Verdickte Narbe, E ¹ -Drüse	—	—	—
7876	Knötchen	H ¹ -Knötchen, B ² -Drüse	—	—
7766	Spur Knötchen, E ¹ -Drüse	L ¹ -Drüse	Geschwür, N ¹ -Drüse	—
7722	Knötchen?	H ² -Knötchen, B ³ -Drüse	Nekrose, N ¹ -Drüse	—
7698	Knötchen	B ¹ -Knoten, E ² -Drüse	Geschwür, B ² -Drüse	—
7706	Knötchen	H ² -Knoten, B ² -Drüse	Trock. Geschw., N ¹ -Drüse	—

Infektion bezw. Reinfektion vom 11. III. 09	Lokaler Befund am:			
	30. III. 09	10. IV. 09	16. VI. 09	1. VIII. 09
Gesunde Kontroll- meerschw.				
7879	L ¹ -Drüse	L ¹ -Knoten, B ² -Drüse	Geschwür, E ² -Drüse	—
7733	Spur Knötchen, B ¹ -Drüse	H ² -Knötchen, B ² Drüse	Nekrose, N ¹ -Drüse	Geschwür, B ² -Drüse
7794	Verdickte Narbe	L ¹ -Knoten, B ² -Drüse	Verdickte Narbe, B ³ -Drüse	Nekrose, N ¹ -Drüse
7877	Spur Knötchen	H ¹ -Knötchen, L ¹ -Drüse	L ¹ -Knoten, E ² -Drüse	Geschwür, E ² -Drüse
Tuberkulöse Meerschw.				
7725	Glatt	—	—	—
7669	"	Glatt	—	—
521	"	"	Glatt	Glatt

Die Immunität der bereits tuberkulösen Tiere gegen die Reinfektion ist in diesem Falle um so einwandfreier bewiesen, als eine so grosse Zahl von Kontrolltieren vorhanden ist, von denen kein einziges den typischen Lokaleffekt mit der nachfolgenden Drüsenerkrankung vermissen liess.

Ablauf des Versuches und Sektionsbefunde.

Kontroll- meerschw.	Todes- eintritt	Beobachtungs- dauer seit 11. III. 09	Sektionsbefund:	
			lokal	allgemein
7692	30. III. 09	18 Tage	Infiltrierte Narbe, E ² -Drüse	Milztuberkulose (Pneumokokk.- Pneumonie)
7876	8. V. 09	58 "	H ² -Knoten, B ³ -Drüse	Milztuberkulose (Pneumokokk.- Infektion)
7766	26. VI. 09	107 "	Geschwür, N ² -Drüsen	Starke Tuber- kulose
7722	29. VI. 09	110 "	Geschwür, N ¹ -Drüsen	Ausgedehnte Tuberkulose
7698	13. VII. 09	124 "	Geschwür, B ³ -Drüsen	"

Kontroll- meerschw.	Todes- eintritt	Beobachtungs- dauer seit 11. III. 09	Sektionsbefund:	
			lokal	allgemein
7706	26. VII. 09	137 Tage	Geschwür, N ¹ -Drüsen	Mässige Milz- u. Lungentuberk.
7879	4. VIII. 09	146 "	Geschwür, N ² -Drüsen	Enorme Tuber- kulose
7733	10. VIII. 09	152 "	Trock. Geschwür, B ¹ -Drüse	Mässige Tuberk. († an Pleuritis)
7794	5. IX. 09	178 "	Geschwür, N ³ -Drüsen	Ausgedehnte Tuberkulose
7877	26. IX. 09	199 "	Kleines Geschwür, B ¹ -Drüse	Starke Leber- u. Milz-, mässige Lungentuberk.
Tuberkulöse Meerschw.				
7725	30. III. 09	18 "	Glatt	Ausgedehnte Tuberkulose
7669	6. IV. 09	25 "	"	"
521	25. X. 09	228 "	Narbe	Vereinzelte Lun- genherde (tot an Altersschwäch.)

Der Sektionsbefund bestätigt das Ergebnis der klinischen Untersuchung. Die zweite Infektion mit $\frac{1}{100\,000}$ Rindertuberkelbazillen-Emulsion hat keinen erkennbaren Erfolg bei den tuberkulösen Tieren zu erzeugen vermocht. Zur Interpretation möchten wir hinzufügen, dass die Meerschweine 7706, 7794 und 7877 bereits in der Versuchsreihe 3 aufgeführt sind, dort als reinfizierte Tiere (Reinfektion vom 14. IV.), hier als erstinfizierte Tiere (11. III. 09), also Kontrolltiere. Die Immunität, die sie in der Versuchsreihe 3 gegen die Reinfektion bewiesen haben, ist um so eindeutiger, als die Reinfektion vom 14. IV. 09 gar keinen erkennbaren Effekt bei den genannten 3 Meerschweinen hatte (vgl. die Tabelle zu der Versuchsreihe 3), während die Erstinfektion vom 11. III. 09, wie die eben angeführten Tabellen der Versuchsreihe 4 beweisen, zu charakteristischer Impftuberkulose führte; dabei war die erfolgreiche Erstinfektion vom 11. III. 09 mit nur $\frac{1}{100\,000}$ Tuberkelbazillen-Emulsion ausgeführt, die erfolglose Reinfektion dagegen mit $\frac{1}{10\,000}$ Emulsion der gleichen Rindertuberkelbazillen!

Wenn wir das Ergebnis dieser 4 Versuchsreihen zusammenfassen, so kommen wir zu der Schlussfolgerung, dass tuberkulöse

Meerschweine sich gegen eine $1/100\,000$ und eine $1/10\,000$ Tuberkelbazillen-Emulsion bei kutaner Reinfektion unter den von uns gewählten Bedingungen völlig immun erweisen. Bei Reinfektion mit $1/1000$ Emulsion kommt ein grosser Teil der Tiere ebenfalls ohne jede Folgeerscheinung davon und nur zum geringen Teil erkranken sie an einer viel langsamer verlaufenden Tuberkulose.

Wir haben zu diesen kutanen Reinfektionsversuchen stets dieselbe Rindertuberkulose-Kultur benutzt und da diese Kultur zu den allervirulentesten unseres Instituts gehört, sind wir zu der Schlussfolgerung wohl berechtigt, dass bei Anwendung des geschilderten kutanen Infektionsmodus Meerschweine sich stets bei Einpinselung von $1/100\,000$ und $1/10\,000$ Tuberkelbazillen-Emulsion geschützt erweisen werden, wenn sie einige Monate vorher schon eine schwache tuberkulöse Infektion erlitten haben.

b) Intrakutane Reinfektion.

Man könnte gegen die vorstehend geschilderten Versuche immerhin einwenden, dass die Dosierung ungenau ist, weil es sich ja um Einpinselung einer (allerdings genau konzentrierten) Tuberkelbazillen-Emulsion handelt. Dieser Einwand ist gegenüber unseren Versuchen jedenfalls hinfällig, weil ihm durch die entsprechend grosse Zahl von Kontrolltieren begegnet wird. Immerhin schien es uns wünschenswert, einen Infektions- bzw. Reinfektionsmodus zu wählen, der eine sichere Dosierung garantiert. In diesem Sinne haben wir bereits früher von der subkutanen Infektion Gebrauch gemacht. Dieselbe hat aber den Nachteil, dass man den lokalen Effekt nur durch das Tastgefühl und nicht durch das zuverlässigere Auge verfolgen kann. Um uns deshalb den letzten Vorzug und gleichzeitig exakte Dosierung zu sichern, wählten wir für die nachfolgenden Versuchsreihen den intrakutanen Infektionsmodus. Die Versuche wurden einerseits mit unserer schwachvirulenten, vom Menschen stammenden Tuberkulosekultur Nr. 1 ausgeführt und andererseits mit der auch zu den aufgeführten Versuchsreihen bereits benutzten hochvirulenten Rindertuberkelbazillen-Kultur. Wir lassen zunächst die Infektionsversuche mit der menschlichen Tuberkulosekultur folgen.

α) Intrakutane Reinfektion mit Menschen-Tuberkelbazillen.

Versuchsreihe 5.

Am 24. VI. 09 wurden die nachfolgend aufgeführten Meerschweine einer intrakutanen Infektion mit $1/1\,000\,000$ mg Tuberkel-

bazillen menschlicher Herkunft unterzogen. Es handelt sich um 2 normale, noch nicht mit Tuberkulosevirus behandelte Kontrolltiere (7990, 7999) und 3 bereits tuberkulöse Tiere. Letztere waren in folgender Weise erstinfiziert worden:

Meerschwein 672 am 15. II. 09 mit 1 mg Bovovakzin subkutan,
 „ 7954 „ 26. IV. 09 „ tuberkulösem Meerschweinorgan subkutan.
 „ 7700 „ 11. III. 09 „ $\frac{1}{1000}$ Rindertuberkelbazillen-Kultur kutan (vgl. Versuchsreihe 1).

Es lag also zwischen Erstinfektion und Reinfektion bei den tuberkulösen Tieren ein Zwischenraum von 2, 3 und 4 Monaten. Der Erfolg der Infektion bzw. Reinfektion bei den Tieren ist in der nachfolgenden Tabelle in der üblichen Weise zusammengestellt.

Klinische Beobachtung.

Infektion bzw. Reinfektion vom 24. VI. 09	Lokaler Befund am:	
	13. VII. 09	1. VIII. 09
Gesunde Kontroll- meerschw.		
7990	Knötchen, L ² -Drüse	Nekrotisches Knötchen, E ¹ -Drüse
7999	„ „	„ „ „
Tuberkulöse Meerschw.		
672	Glatt	—
7954	„	—
7700	„	Glatt

Die klinische Beobachtung ergibt wiederum in eindeutiger Weise die Immunität der tuberkulösen Tiere gegen die Reinfektion, zeigt aber ebenso wie die nachfolgende Tabelle die technischen Schwierigkeiten, die dem Nachweis der Immunität bei bereits tuberkulösen Tieren deshalb begegnen, weil sie an ihrer Erstinfektion zu früh zugrunde gehen, um ihre Immunität zu beweisen. Wären z. B. die beiden Meerschweine 672 und 7954 10 Tage früher verendet, so wäre auch bei den Kontrolltieren noch kein sichtbarer Effekt der Infektion vom 24. VI. 09 nachzuweisen gewesen und somit der Versuch für diese Tiere nicht beweisend erschienen.

Weiterer Ablauf des Versuches und Sektionsbefund.

Kontroll- meerschw.	Todes- eintritt	Beobachtungs- dauer seit 24. VI. 09	Sektionsbefund:	
			lokal	allgemein
7990	22. XI. 09	151 Tage	Kleine Nekrose, E ¹ -Drüse	Mässige Milz- u. Lungentuberk.
7999	23. XI. 09	152 "	Käsiges Knötchen, B ² -Drüse	Geringe Milz- u. Lungentuberk.
Tuberkulöse Meerschw.				
672	14. VII. 09	20 "	Glatt	Starke Milz- u. Lungentuberk.
7954	16. VII. 09	22 "	"	Starke Milz-, Leber-u.Lungen- tuberkulose
7700	2. VIII. 09	39 "	"	Starke Milz-, Leber u.Lungen- tuberkulose.

Die Befunde intensiver Allgemeintuberkulose bei den Meerschweinen 672, 7954 und 7700 sind natürlich auf die Erstinfektion zu beziehen. Das Meerschwein 7700 bildet übrigens gleichzeitig ein Kontrolltier zu der Versuchsreihe 1 (vgl. diese), woraus hervorgeht, dass der starke Tuberkulosebefund in den inneren Organen auf die Erstinfektion vom 11. III. 09 zu beziehen ist.

Auch der weitere Ablauf und die Sektionsbefunde der Versuchsreihe 5 beweisen die Immunität der schon tuberkulösen Tiere gegen die intrakutane Reinfektion mit $\frac{1}{1000000}$ mg Menschentuberkelbazillen.

Versuchsreihe 6.

Am 24. VI. 09, also am gleichen Tage wie die Tiere der Versuchsreihe 5, wurden die im nachfolgenden aufgeführten Meerschweine genau in der gleichen Weise, d. h. intrakutan und mit der gleichen Tuberkelbazillenkultur, aber diesmal mit 10 mal kleinerer Dosis, also mit $\frac{1}{1000000}$ mg infiziert. Es handelt sich in diesem Versuche um 2 Kontrolltiere und die beiden bereits tuberkulösen Meerschweine 667 und 652. Dieselben waren in folgender Weise mit Tuberkulosevirus infiziert:

Meerschwein 667 am 3. II. 09 mit Bovovakzin subkutan,

" 652 " 2. I. 09 " " "

Es lagen also zwischen Erstinfektion und Reinfektion bei diesen beiden Tieren $4\frac{1}{2}$ bzw. $5\frac{1}{2}$ Monate.

Klinische Beobachtung.

Infektion bezw. Reinfektion am 24. VI. 09	Lokaler Befund am:		
	13. VII. 09	24. VII. 09	24. X. 09
Gesunde Kontroll- meerschw.			
8034	Knötchen?	—	—
8038	Knötchen, L ¹ -Drüse	Knötchen, L ² -Drüse	Kein Knötchen mehr, E ¹ -Drüse
Tuberkulöse Meerschw.			
667	Glatt	Glatt	—
652	"	"	Glatt

Es hat sich in diesen Versuchsreihen um eine sehr schwache Infektion bezw. Reinfektion gehandelt, da bei den Kontrolltieren es nur zu einem ganz geringen und dazu noch ausheilendem Lokaleffekt, aber immerhin zu charakteristischer Drüsenerkrankung kam. Diese schwache Reinfektion haben die bereits tuberkulösen Tiere ohne jede Folgeerscheinung vertragen, wie auch die nachfolgenden Sektionsbefunde beweisen.

Weiterer Ablauf des Versuches und Sektionsbefunde.

Kontroll- meerschw.	Todes- eintritt	Beobachtungs- dauer seit 24. VI. 09	Sektionsbefund:	
			lokal	allgemein
8034	19. VII. 09	25 Tage	Nichts mehr nach- zuweisen	Keine Tuberku- lose (+ an Pneu- mokokk.-Infek.)
8038	28. X. 09	126 "	E ¹ -Drüse	Schwellung der Milz
Tuberkulöse Meerschw.				
667	25. VII. 09	31 "	Glatt	Mässig ausge- dehnte Tuber- kulose
652	3. XI. 09	132 "	"	Milz- und Leber- tuberkulose (tot an Pneumokok- ken-Infektion)

Auch die Sektionsbefunde beweisen, dass wir mit der Dosis von $1/10\ 000\ 000$ mg mit dieser Kultur ungefähr an die Grenze der Wirksamkeit gekommen sind, denn das eine Kontrolltier erkrankt nur an einer vorübergehenden, bei der Sektion nicht mehr erkennbaren Lokal-

infektion, beim andern lässt sich selbst nach 126 Tagen nichts wie eine tuberkulöse Drüsenerkrankung und eine verdächtige Milzschwellung nachweisen. Zur Sicherung der Tatsache, dass überhaupt die Infektion bei diesem Kontrolltier angegangen war, wurde ein erbsengrosses Stück der Milz dem normalen Meerschwein 8269 in eine Bauchtasche verimpft. Es erkrankte danach an typischer Impftuberkulose, bekam die charakteristische Überempfindlichkeit gegen intrakutan injiziertes Tuberkulin und zeigte bei der am 14. II. 10 ausgeführten Sektion eine unzweideutige Impftuberkulose.

Dass die schwache intrakutane Infektion mit $\frac{1}{10\,000\,000}$ mg Menschentuberkelbazillen von den bereits tuberkulösen Tieren 667 und 652 ohne die geringsten Folgeerscheinungen vertragen wurde, geht aus den vorstehenden klinischen Beobachtungen und Sektionsbefunden hervor.

Versuchsreihe 7.

Am 25. VI. 09 wurde endlich noch eine dritte Versuchsreihe angestellt, indem die nachfolgend aufgeführten 2 Kontrolltiere und 2 tuberkulöse Meerschweine genau in der gleichen Weise intrakutan infiziert wurden, aber mit abermals 10 mal kleinerer Dosis, als mit $\frac{1}{100\,000\,000}$ mg.

Da es sich hier um eine ganz schwache Infektion handelte, die, wie die nachfolgende Tabelle zeigt, nur eines der Kontrolltiere infizierte und das andere nicht, dürfen wir wohl auf die Darstellung der klinischen Beobachtung verzichten und geben lediglich den Sektionsbefund wieder. Wir wollen nur vorwegnehmen, dass bei dem Kontrolltier 8032, bei dem die Infektion haftete, vom 22. VII. ab, also ca. 1 Monat nach der Infektion, ein kleines Infektionsknötchen und Schwellung der benachbarten Axillardrüsen nachzuweisen war, die bis zum Tod bestand, während bei dem Kontrolltier 8129 und den reinfizierten Tieren 670 und 7698 niemals ein Lokalherd festzustellen war.

Ablauf des Versuches und Sektionsbefund.

Kontroll- meerschw.	Todes- eintritt	Beobach- tungsdauer seit 25. VI. 09	Sektionsbefund:	
			lokal	allgemein
8129	21. X. 09	120 Tage	Glatt	Frei von Tuberkulose
8032	22. X. 09	121 "	Verdickte Narbe, L ² -Drüse	3 Lungenherde
Tuberkulöse Meerschw.				
7698	13. VII. 09	19 "	Glatt	Ausgedehnte Tuberkul.
670	6. IX. 09	74 "	"	Mässige Milz-, Leber- u. Lungentuberkulose

Da die Reinfektion in diesem Falle zu schwach ausgefallen ist, ist der Versuch im Sinne der Demonstration einer Immunität der bereits tuberkulösen Tiere nicht völlig beweisend. Immerhin ist das völlige Freibleiben von jedem Lokaleffekt an der Stelle der Zweitinfektion bei den reinfizierten Tieren bemerkenswert im Vergleich zum Erfolg der Infektion bei dem Kontrolltier 8032.

Alles in allem müssen wir aus diesen intrakutanen Reinfektions-Versuchen mit unserer schwach virulenten, vom Menschen stammenden Tuberkulosekultur Nr. 1 folgern, dass gegen Dosen bis zu $\frac{1}{1000000}$ mg aufwärts sich bereits tuberkulöse Meerschweine unter den von uns gewählten Bedingungen völlig immun erweisen. Ob noch gegen höhere Dosen Immunität besteht, können wir nicht angeben, da wir über die Dosis von $\frac{1}{1000000}$ mg nicht hinausgegangen sind. Die nachfolgenden intrakutanen Reinfektionsversuche sind ausgeführt mit der hochvirulenten Rindertuberkulose-Kultur.

β) Intrakutane Reinfektion mit Rinder-Tuberkelbazillen.

Versuchsreihe 8.

Am 22. V. 09 werden die nachfolgenden 2 Kontroll-Meerschweine und 2 tuberkulösen Meerschweine einer intrakutanen Infektion mit $\frac{1}{1000000}$ mg Rindertuberkulose-Kultur unterzogen. Die beiden tuberkulösen Tiere verdanken ihre Tuberkulose einer Erstinfektion mit tuberkulösem Rindorgan vom 25. III. 09. Es waren also zwischen Erstinfektion und Reinfektion bei ihnen ca. 60 Tage verfloßen.

Klinische Beobachtung.

Infektion bezw. Reinfektion am 22. V. 09	Lokaler Befund am:		
	11. VI. 09	22. VI. 09	1. X. 09
Gesunde Kontrollmeerschw.			
8009	Nekr. Knot., L ² -Drüse	Nekrose, E ¹ -Drüse	—
8010	" " "	" E ² -Drüse	Geschwür, N ¹ -Drüse
Tuberkulöse Meerschweine			
7900	Knötchen, E ¹ -Drüse	Knötchen, E ¹ -Drüse	—
7930	Spur Knötchen	Spur Knötchen	Nekrotisches Geschwür, B ¹ -Drüse

Die bereits tuberkulösen Tiere erwiesen sich in diesem Versuch gegen die Reinfektion mit $\frac{1}{100\,000}$ mg der hochvirulenten Kultur nicht völlig immun. Immerhin erschien der Verlauf, aus der Intensität des Lokalbefundes zu urteilen, etwas milder und verzögert.

Weiterer Ablauf des Versuches und Sektionsbefund.

Kontroll- meerschw.	Todes- eintritt	Beobach- tungsdauer seit 22. V. 09	Sektionsbefund:	
			lokal	allgemein
8009	21. VIII. 09	90 Tage	Geschwür, B ³ -N ¹ - Drüsen	Milztuberkulose
8010	16. X. 09	146 „	„	Starke Milz- und Lungentuberkulose
Tuberkulöse Meerschw.				
7900	29. VI. 09	37 „	L ¹ -Knötchen, E ² -B ¹ - Drüsen (bestanden bereits vord. Zweit- infektion)	Mässige Milz- und Lungentuberkulose
7930	15. X. 09	145 „	Trockenes in Ver- heilung begriffenes Geschw., B ¹ -Drüse	Starke Milz- und Lungentuberkulose

Die Sektionsbefunde bestätigen das Ergebnis der klinischen Beobachtung: Die Dosis von $\frac{1}{100\,000}$ mg, intrakutan appliziert, war offenbar zu gross, um von den bereits tuberkulösen Tieren ohne jede Folgeerscheinung vertragen zu werden. Immerhin ist eine gewisse Erhöhung der Widerstandsfähigkeit gegen die Reinfektion bei den schon tuberkulösen Tieren unverkennbar.

Versuchsreihe 9.

In der gleichen Weise wie im vorigen Versuch wurden am 22. V. 09 2 Kontrollmeerschweine und 3 bereits tuberkulöse Meerschweine einer intrakutanen Infektion mit $\frac{1}{1\,000\,000}$ mg der Rindertuberkulosekultur (also 10 mal kleinere Dosis als im vorigen Versuch) infiziert. Die bereits tuberkulösen Tiere verdanken ihre Tuberkulose folgender Infektion:

Meerschw. 7722	am 11. III. 09	$\frac{1}{100\,000}$ Rindertuberkelbaz.-Emul. kut.,
„ 7749	„ 5. IV. 09	$\frac{1}{1000}$ „ „ „
„ 7697	„ 11. III. 09	$\frac{1}{1000}$ „ „ „

Klinische Beobachtung.

Infektion bezw. Reinfektion am 22. V. 09	Lokaler Befund am:			
	2. VI. 09	27. VI. 09	15. VIII. 09	5. X. 09
Gesunde Kontroll- meerschw.				
8008	Knötchen, L ¹ -Drüse	Nekrose, L ¹ -Drüse	Geschwür, E ² -Drüse	Geschwür, B ³ -Drüse
7988	"	Nekrose, E ² -Drüse	Geschwür, B ¹ -Drüse	Geschwür, B ¹ -Drüse
Tuberkulöse Meerschw.				
7722	Glatt	H ¹ -Knötchen	—	—
7749	"	Glatt	Glatt	Glatt
7697	"	"	"	—

Während die Dosis von $\frac{1}{100\,000}$ mg bei allen tuberkulösen Meerschweinchen der vorigen Versuchsreihe zu deutlicher, wenn auch verzögerter Infektion führte, wird $\frac{1}{1\,000\,000}$ mg in vorstehender Versuchsreihe von 2 reinfizierten Tieren ganz glatt vertragen, bei 1 Tier kommt es zu einer verzögerten Infektion. Das gleiche ergibt sich aus den Sektionsbefunden.

Weiterer Ablauf und Sektionsbefunde.

Kontroll- meerschw.	Todes- eintritt	Beobach- tungsdauer seit 22. V. 09	Sektionsbefund:	
			lokal	allgemein
8008	18. X. 09	148 Tage	Geschwür, B ³ -Drüse	Mässig. Tuberkulose
7988	21. X. 09	151 "	" B ² -Drüse	" "
Tuberkulöse Meerschw.				
7722	29. VI. 09	39 "	Kaum H ¹ -Knötchen	Starke Tuberkulose
7749	21. VIII. 09	58 "	Glatt	Ausged. "
7697	9. X. 09	139 "	"	" "

Der Todeseintritt infolge ausgedehnter Tuberkulose der inneren Organe ist bei den reinfizierten Tieren in diesem Falle natürlich wieder auf die Erstinfektion zu beziehen, wie sich ohne weiteres durch einen Vergleich mit der Versuchsreihe 4 (für Meerschwein 7722), Versuchsreihe 2 (für Meerschwein 7749) und mit Versuchsreihe 1 (für

Infektion bezw. Reinfektion vom 24. VI. 09	Lokaler Befund am:	
	13. VII. 09	2. VIII. 09
Gesunde Kontroll- meerschweine		
8074	Knötchen, L ² -Drüse	Nekrose, B ¹ -Drüse
8099	„ L ¹ -Drüse	„ E ² -Drüse
Tuberkulöse Meerschweine		
605	Glatt	—
7708	Spur Knötchen	Spur Knötchen
7871	„ „	„ „

Nach dem klinischen Befund haben gegen die Dosis von $\frac{1}{1000000}$ mg die tuberkulösen Meerschweine keine völlige Immunität bewiesen, indem, wenigstens bei 7708 und 7871, es zur Bildung lokaler Knötchen kam. Dieselben traten allerdings verspätet auf und blieben an Grösse hinter den Veränderungen bei den Kontrolltieren erheblich zurück. Die nachstehenden Sektionsbefunde liefern ungefähr das gleiche Ergebnis:

Weiterer Ablauf und Sektionsbefund.

Kontroll- meerschw.	Todes- eintritt	Beobach- tungsdauer seit 24. VI. 09	Sektionsbefund:	
			lokal	allgemein
8074	26. IX. 09	94 Tage	Geschwür, B ² -Drüse	Mässig. Tuberkulose
8099	28. X. 09	126 "	" N ¹ -Drüse	Starke Tuberkulose
Tuberkulöse Meerschw.				
605	28. VII. 09	34 "	Spur Knötchen	Mässige Lungen- tuberkulose.
7708	4. VIII. 09	40 "	H ² -Knötchen	Ausgedehnte Tuber- kulose
7871	10. VIII. 90	46 "	H ¹ -Knötchen	"

Auch die Sektionsbefunde zeigen, dass die tuberkulösen Meerschweine zwar eine gewisse Widerstandsfähigkeit gegen die Reinfektion beweisen, dass aber bei allen schliesslich doch noch die Infektion haftet. Zugleich lehrt dieser Versuch, wenn wir ihn mit dem Ergebnis der Versuchsreihe 5 vergleichen, dass die Rindertuberkelbazillen-Kultur bei gleicher Dosierung sich für Meerschweine erheblich virulenter erweist, als die benutzte Menschentuberkelbazillen-Kultur.

Versuchsreihe 11.

Die Tiere dieser Versuchsreihe wurden genau in der gleichen Weise wie die Tiere der Versuchsreihe 9 und 10 infiziert, d. h. mit $\frac{1}{1000000}$ mg Rindertuberkelbazillenkultur intrakutan. Es handelt sich um 3 Kontrolltiere und 3 bereits tuberkulöse Tiere. Die tuberkulösen Tiere waren in folgender Weise sämtlich am 29. VII. 09 subkutan infiziert worden:

Meerschwein 8184 mit $\frac{1}{1000000}$ mg menschlicher Tuberkelbazillen,

" 8187 mit $\frac{1}{100000000}$ mg " "

" 8192 mit $\frac{1}{100000000}$ mg " "

Zwischen Erstinfektion und Reinfektion lagen also 6 Monate.

Klinische Beobachtung.

Infektion bezw. Reinfektion am 13. I. 10	Lokaler Befund am:		
	25. I. 10	13. II. 10	15. IV. 10
Gesunde Kontrollmeer- schweine			
8143	Spur Knötchen	Nekrose, B ¹ -Drüse	Nekrose, B ³ -Drüse
8064	" "	" B ² -Drüse	Geschwür, B ³ -Drüse
8057	" "	" B ² -Drüse	" B ³ -Drüse
Tuberkulöse Meerschweine			
8192	Glatt	Glatt	Glatt
8184	"	"	"
8187	"	"	"

Zu vorstehendem Versuch ist weiter zu bemerken, dass wir am 28. I. 1910 dem Kontrollmeerschwein 8143 das Infektionsknötchen exstirpierten und ebenso dem Meerschwein 8184 die Hautstelle, an der die intrakutane Reinfektion ausgeführt war. Das herausgeschnittene Stückchen von Meerschwein 8143 wurde zu histologischer Untersuchung eingelegt und von dem herausgeschnittenen Hautstück des Meerschweins 8184 die Hälfte zu histologischen Untersuchungen eingelegt, die andere Hälfte auf ein frisches Meerschwein 8264 subkutan verimpft. Das Meerschwein 8264 erkrankte an einer typischen und rasch verlaufenden Impftuberkulose. Bei der zu diagnostischen Zwecken erfolgten Tötung am 1. VI. 1910 fand sich eine ausgedehnte Tuberkulose aller Organe. Die histologische Untersuchung des Knötchens vom Kontrolltier 8143 ergab eine im Innern käsige Tuberkulose mit spärlichen Ziehl-färbbaren Tuberkelbazillen. Im Gewebe des ausgeschnittenen Hautstückchens vom Meerschwein 8184 konnten pathologische Veränderungen nicht nachgewiesen werden, auch waren keine Tuberkelbazillen zu finden.

Weiterer Ablauf des Versuches und Sektionsbefunde.

Kontroll- meerschw.	Todes- eintritt	Beobach- tungsdauer seit 13. I. 10	Sektionsbefund:	
			lokal	allgemein
8143	9. V. 10	120 Tage	Nekrot. Geschwür, N ¹ -Drüse	Starke Tuberkulose
8064	17. V. 10	128 "	Nekrot. Geschwür, B ³ -Drüse	Ausged. Tuberkulos.
8057	7. VI. 10	149 "	Geschwür, N ² -Drüse	" "

Tuberkulöse Meerschw.	Todes- eintritt	Beobach- tungsdauer seit 13. I. 10	Sektionsbefund:	
			lokal	allgemein
8192	8. V. 10	119 Tage	H ¹ -Knötchen, ohne Nekrose	Frei von Tuberku- lose, nur von der ersten Infektion links vorn erbsen- grosse nekrotische Drüse
8184	7. VI. 10	149 "	Glatt	Spur Lungentuber- kulose
8187	19. VII. 10.	186 "	"	Mässige Lungen- u. Miltuberkulose (tot an eitriger Peri- tonitis)

Der Versuch lehrt in genauer Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Versuchsreihen 9 und 10, dass gegenüber $\frac{1}{1\,000\,000}$ mg die beiden tuberkulösen Tiere beträchtliche Immunität, aber, wie das Meerschwein 8192 lehrt, keine vollständige Immunität besitzen.

Im übrigen war der Ablauf dieses Infektionsversuches so ausserordentlich typisch, dass wir am 15. IV. 1910 nach vorsichtiger Depilierung der Umgebung der Infektionsstelle vom 13. I. 1910 eine photographische Aufnahme der Kontrollmeerschweine 8064 und 8143 und der reinfizierten Meerschweine 8187 und 8184 vornahmen. Die Photographien (s. Tafel VI und VII), für die wir Lupenbetrachtung empfehlen, interpretieren besser als alle Worte das Ergebnis des Versuches. Bei den Kontrollmeerschweinen sehen wir das charakteristische Geschwür zum Teil mit Knoten in der Umgebung, sehen bei Meerschwein 8064 auch noch einen vom Infektionsgeschwür nach der benachbarten Axillardrüse hinziehenden Lymphstrang. Wir heben besonders hervor, dass es beim Kontrollmeerschwein 8143 trotz der am 28. I. erfolgten Exstirpation des Infektionsknötchens wieder zur Geschwürsbildung gekommen ist. Das reinfizierte Meerschwein 8187 zeigt überhaupt keinen erkennbaren Effekt der Zweitinfektion, das Meerschwein 8184 lediglich die nach der Knotenexstirpation zurückgebliebene Narbe.

Die Verimpfung des exstirpierten und makroskopisch wie mikroskopisch unveränderten Hautstückchens des reinfizierten Meerschweins 8184 erzeugte, auf ein normales Meerschwein verimpft, prompt Impftuberkulose. Es ist das ein Ergebnis, das wir in ähnlichen Versuchen bereits früher (vergleiche diese Beiträge Bd. XIII) erzielten, indem wir stets an der Reinfektionsstelle auch beim Fehlen jeglicher Veränderungen lebendes virulentes Tuberkulosevirus nachweisen können.

Ja, es hat den Anschein, als ob das Virus an Wirksamkeit kaum vermindert wäre; denn die Infektion verlief bei dem mit dem Hautstückchen geimpften Meerschwein 8264 nicht weniger schwer als bei den Kontrolltieren, die direkt mit der Tuberkelbazillen-Reinkultur geimpft waren. Wir weisen schon jetzt darauf hin, dass das Wesen dieser eigenartigen Tuberkuloseimmunität, welche die tuberkulösen Meerschweine durch eine vorausgegangene Tuberkuloseinfektion erwerben, nicht darin bestehen kann, dass die neu injizierten Tuberkelbazillen vernichtet oder ihrer Virulenz beraubt werden.

Versuchsreihe 12.

Die Versuchsreihe 12 bildet ein Pendant zu Versuchsreihe 6. In letzterer handelt es sich um intrakutane Infektion bzw. Reinfektion mit $\frac{1}{10\,000\,000}$ mg Menschentuberkelbazillen, in diesem Falle handelt es sich um Reinfektion mit $\frac{1}{10\,000\,000}$ mg Rindertuberkelbazillen. Dem Versuch wurden unterzogen 2 Kontrolltiere und 2 bereits tuberkulöse Tiere. Die tuberkulösen Tiere waren in folgender Weise erstinfiziert:

Meerschwein 653 am 5. I. 1909 mit $\frac{1}{1000}$ mg Bovovakzin subkutan,
 „ 669 am 3. II. 1909 mit 1 mg Bovovakzin subkutan.

Die Meerschweine zeigten charakteristische Drüsenschwellungen und waren tuberkulin-überempfindlich. Das Zeitintervall zwischen Erstinfektion und Reinfektion betrug also $3\frac{1}{2}$ bzw. $4\frac{1}{2}$ Monate.

Klinische Beobachtung.

Infektion bzw. Reinfektion vom 24. VI. 09	L o k a l e r B e f u n d a m :		
	13. VII. 09	5. VIII. 09	20. IX. 09
Gesunde Kontrollmeer- schweine			
8126	Knötchen, L ¹ -Drüse	Knötchen, L ² -Drüse	Geschwür, B ¹ -Drüse
8124	„ „	Nekrot. Knötchen, L ¹ -Drüse	„ E ¹ -Drüse
Tuberkulöse Meerschweine			
653	Glatt	Glatt	Narbe ?
669	„	„	Glatt

Die Immunität der reinfizierten Tiere auf Grund der klinischen Beobachtung ist eindeutig. Der weitere Ablauf und die Sektionsbefunde bestätigen es.

Weiterer Ablauf des Versuches und Sektionsbefunde.

Kontroll- meerschw.	Todes- eintritt	Beobach- tungsdauer seit 24. VI. 09	Sektionsbefund:	
			lokal	allgemein
8126	8. X. 09	106 Tage	Geschwür, B ¹ -Drüse	Geringe Tuberkulos. (eitrige Peritonitis)
8124	23. XI. 09	152 „	Nekrose, B ¹ -Drüse	Geringe Tuberkulos.
Tuberkulöse Meerschw.				
653	22. IX. 09	90 „	Glatt	Mässige chronische Tuberkulose
669	22. X. 09	121 „	„	Ausgedehnte Leber- u. Milztuberkulose

Die Sektionsbefunde bestätigen die völlige Immunität der bereits tuberkulösen Tiere gegen die intrakutane Reinfektion. Gleichzeitig lehrt der Versuch wiederum im Vergleich zu Versuchsreihe 6 die höhere Infektiosität der Rindertuberkelbazillen verglichen mit den Menschentuberkelbazillen bei gleicher Dosierung.

Versuchsreihe 13.

Die Versuchsreihe bildet ein Pendant zu Versuchsreihe 7, indem wir in jener eine intrakutane Infektion bzw. Reinfektion mit $\frac{1}{100\,000\,000}$ mg Tuberkelbazillen menschlicher Herkunft, diesmal aber mit Rindertuberkelbazillen vorgenommen haben, und zwar an 2 Kontrollmeerschweinchen und 2 tuberkulösen Meerschweinchen. Die tuberkulösen Meerschweinchen verdanken ihre Tuberkulose folgender Infektion:

Meerschwein 7733 am 11. III. 1909 mit $\frac{1}{100\,000}$ Rindertuberkelbazillen-
Emulsion kutan (vgl. Versuchsreihe 4),
„ 668 am 3. II. 1909 mit 1 mg Bovovakzin subkutan.

Die Meerschweinchen hatten charakteristische Drüsenschwellungen und waren tuberkulin-überempfindlich. Das Zeitintervall zwischen Erstinfektion und Reinfektion betrug 3 bzw. $4\frac{1}{2}$ Monate.

Klinische Beobachtung.

Infektion bezw. Reinfektion vom 24. VI. 09	Lokaler Befund am:			
	13. VII. 09	6. VIII. 09	7. IX. 09	4. X. 09
Gesunde Kontroll- meerschw.				
8133	Knötchen L ¹ -Drüse	Knötchen, E ¹ -Drüse	Nekrot. Knötch., B ² -Drüse	—
8066	"	"	Geschwür, B ² -Drüse	Geschwür, N ¹ -Drüse
Tuberkulöse Meerschw.				
7733	Glatt	Glatt	—	—
668	"	"	Glatt	Glatt

Die zu erwartende völlige Immunität der tuberkulösen Tiere gegen die Reinfektion beweisen die vorstehenden klinischen Beobachtungen, die noch ergänzt werden durch die nachfolgenden Sektionsbefunde.

Weiterer Verlauf und Sektionsbefund.

Kontroll- meerschw.	Todes- eintritt	Beobach- tungsdauer seit 24. VI. 09	Sektionsbefund:	
			lokal	allgemein
8133	8. IX. 09	75 Tage	Geschwür, B ¹ -Drüse	Keine Tuberkulose (eitrige Peritonitis)
8066	21. X. 09	119 "	" "	Geringe Milz- und Lungentuberkulose
Tuberkulöse Meerschw.				
7733	10. VIII. 09	47 "	Glatt	Mässig. Tuberkulose (Pleuritis)
668	11. X. 09	109 "	"	Mässig. Milz-, Leber- und Lungentuber- kulose

Alles in allem lehren die Versuche mit intrakutaner Reinfektion mit Rindertuberkelbazillen, dass die bereits tuberkulösen Meerschweine gegen eine Rein-

fektion mit $\frac{1}{100\,000\,000}$ — $\frac{1}{10\,000\,000}$ mg sämtlich, gegen $\frac{1}{1000\,000}$ mg zum grossen Teil sich völlig immun erweisen, während die Infektiosität von intrakutan injizierten $\frac{1}{100\,000}$ mg nur noch abgeschwächt wird.

II. Reinfektion von Meerschweinchen mit „tierischen“ Tuberkelbazillen.

Bei dem Versuch, die experimentell festgestellte Tatsache des durch eine tuberkulöse Infektion erzeugten Tuberkuloseschutzes auf die Deutung des Verlaufes der natürlich entstandenen Tuberkulose bei Mensch und Rind zu übertragen, stiessen wir auf die zu den experimentellen Tatsachen in Widerspruch stehende alltägliche Erfahrung, dass die spontane Tuberkulose des Menschen und des Rindes scheinbar ungehindert im Organismus fortschreitet. Im gleichen Sinne hat später auch Joest Zweifel gehegt, ob die experimentell nachweisbare Tatsache des Tuberkuloseschutzes auch für die natürliche Infektion gelte. Er hat auch aus der Tatsache, dass er bei mit chronischer Allgemeintuberkulose behafteten Rindern und Schweinen Herde „unzweifelhaft verschiedenen Alters“ in erkrankten Organen feststellen konnte, den Schluss gezogen, dass eine Immunität tuberkulöser Individuen gegen eine tuberkulöse Reinfektion nicht bestehen könne.

A priori liegt der Gedanke sehr nahe, dass diese anscheinende Differenz im Verhalten des Organismus gegen eine experimentelle Reinfektion einerseits und gegen eine natürliche Reinfektion anderseits durch Verschiedenheiten der Erreger bedingt sein könne. Bereits in einer früheren Arbeit in diesen Beiträgen haben wir deshalb die Frage zu beantworten gesucht, ob die Reinfektion mit „tierischen“, d. h. an den Organismus gewöhnten Tuberkelbazillen, anders verläuft als eine entsprechende Reinfektion mit Reinkultur-Tuberkelbazillen. Wir kamen dabei aber — und zwar wie wir ausdrücklich hervorheben möchten, entgegen unserer a priori gehegten Erwartung — zu dem Resultat, dass die tuberkulösen Tiere (Meerschweine) auch gegenüber an den Meerschweinorganismus schon gewöhnten Tuberkelbazillen, ja selbst gegenüber den eigenen Tuberkelbazillen unter geeigneten Versuchsbedingungen Immunität bewiesen. Die damalige Versuchsanordnung war zufällig eine nicht besonders glückliche gewesen, insofern als in einem Teil der Versuche die Reinfektion mit offenbar zu massiver Dosis, in anderen mit einer zu schwachen Dosis erfolgte. Wir haben deshalb, zumal im Hinblick auf Joests Kritik unserer Beweisführung, die gleiche Frage noch einmal in Angriff genommen. Leider ist man ja nicht in der Lage, bei Reinfektionen

mit tierischen Bazillen mit so exakt abgemessener Reinfektionsdosis zu arbeiten, wie beim Arbeiten mit Reinkulturtuberkelbazillen, und die eben aufgeführten Versuchsreihen zeigen schon, wie beim Meerschwein die Dosis der Reinfektion von allergrösster Bedeutung für die Frage des Gelingens der Experimente im Sinne der Demonstration von Tuberkulose-Immunität ist.

In den nachfolgend mitgeteilten Versuchsreihen haben wir daher auch nur zufällig die Dosis der Reinfektion so getroffen, dass, wie wir glauben, die folgenden Versuche wohl überzeugend beweisen werden, dass zwischen Reinkultur-Tuberkelbazillen und tierischen Tuberkelbazillen in ihrer infektiösen Wirkung bei Reinfektion bereits tuberkulöser Meerschweine keine wesentlichen Differenzen bestehen.

Versuchsreihe 14.

Das Material zur Infektion für die nachfolgende kleine Versuchsreihe lieferte das Meerschwein 8175, das am 29. VII. 09 mit $\frac{1}{1000}$ mg der menschlichen Tuberkulose-Kultur Nr. 1 subkutan infiziert war. Am 21. I. 10 wurde ihm eine nussgrosse Axillardrüse exstirpiert, aus der Axillardrüse in physiologischer Kochsalzlösung eine homogene Emulsion hergestellt und je 2 ccm dieser Emulsion einmal dem gleichen Meerschwein 8175 und ferner einem noch nicht tuberkulösen Kontrolltier subkutan injiziert.

Anordnung und Verlauf des Versuchs zeigt die nachfolgende Tabelle.

Meerschw.	Erstinfektion vom 29. VII. 09	Zweitinfektion vom 28. I. 10	Verlauf	Sektionsbefund
8175	$\frac{1}{1000}$ mg Tb. 1 sk. l. v.	2 ccm Drüsen- Emulsion von Meerschw. 8175 sk. r. v.	†20.III.10	L. v. erbsengrosser verkäster Infektionsknoten Linke Kniefaltendrüse linsengross, verkäst. R. v. vollkommenglatt. Rechte Axillar- und Kniefaltendrüsen unverändert. Milz vergrössert, granuliert. (Gewicht: 1,2 g.) Lungen reichlich graue Herde, zum Teil in beginnender Verkäsung.
8263	—	„	†31.III.10	R. v. walnussgrosser käsiger Knoten. Rechte Axillar- und Kniefaltendrüsen erbsengross ver- käst. Milz stark ge- schwollen, granuliert (Gewicht: 2,6 g). Mässig reichliche Leber, sehr starke Lungentuberkul.

Meerschwein.	Erstinfektion vom 29. VII. 09	Zweitinfektion vom 28. I. 10	Verlauf	Sektionsbefund.
8168	$\frac{1}{1000}$ mg Tb. 1 sk. l. v.	—	+31. III. 10	L. v. bohnergrosser, verkäster Infektionsknoten. Erbsengrosse Axillardrüsen, linsengrosse Kniefaltendrüsen. Vergrösserung und Granulierung der Milz. Mässig reichliche Lungentuberkulose

Das mit seinen eigenen Tuberkelbazillen reinfizierte Meerschwein 8175 hat gegen die Reinfektion sich völlig immun erwiesen. Es kommt zu keinem nur irgendwie erkennbaren Lokaleffekt der Zweitinfektion. Die Tuberkulose der inneren Organe ist, wie der Vergleich mit Meerschwein 8168 ergibt, auf die Erstinfektion zu beziehen.

Wir fügen die auf den Lokalbefund sich erstreckende klinische Beobachtung dieser Meerschweine in der nachfolgenden Tabelle hinzu.

Klinische Beobachtung.

Meerschwein Nr.	Befund am:		
	11. II. 10	3. III. 10	25. III. 10
8175	Glatt	Glatt	Glatt
8263	N ³ -Knoten	N ³ -Knoten	N ² -Knoten, L ² -Drüs.

Versuchsreihe 15.

Die Versuchsreihe 15 ist genau so angelegt wie die Versuchsreihe 14. Das Material liefernde Tier ist Meerschwein 8183. Im übrigen erhellt die Versuchsanordnung aus der nachfolgenden Tabelle.

Meerschwein. Nr.	Erstinfektion am 29. VII. 09	Zweitinfektion am 28. I. 10	Verlauf	Sektionsbefund
8183	$\frac{1}{100000}$ mg Tb. 1 sk. l. v.	2 ccm Emulsion des Infektions- knotens von Meerschw. 8183 sk. r. v.	Getötet 13. VI. 10	Links erbsengrosse Axillardrüse (Infektionsknoten exstirpiert). Rechts vollkommen glatt. In den Lungen reichlich graue Herde. Milz geschwollen und granuliert (Gewicht: 1,5 g).

Meersch. schw. Nr.	Erstinfektion am 29. VII. 09	Zweitinfektion am 28. I. 10	Verlauf	Sektionsbefund
8301	—	2 ccm Emulsion des Infektions- knotens von Meersch. 8183 sk. r. v.	Getötet 13. VI. 10	Rechts erbsengrosser nekrotischer Infek- tionsknoten, nuss- grosse verkäste rechte Axillardrüse. In den Lungen mässig zahlreiche, über mohn- korn-grosse Herde, Milz geschwollen und granu- liert (Gewicht: 1,4 g).
8182	$\frac{1}{100000}$ mg Tb. 1 sk. l. v.	—	† 18. V. 10	Bohnengrosser Infektions- knoten. L. v. erbsen- und bohnen-grosse Axil- lar- und Kniefaltendrü- sen, zum Teil verkäst. Mässige Milztuberkulose (Gewicht: 1,2 g). Mässig reichliche Lungentuber- kulose

Die klinische Beobachtung des Kontrolltieres und des reinfizierten Tieres ergab folgendes:

Meersch. Nr.	Befund am:			
	11. II. 10	3. III. 10.	15. IV. 10	13. VI. 10
8183	Glatt	Glatt	Glatt	Glatt
Kontrolltier 8301	N ¹ -Drüse	N ² -Drüse	E ¹ -Knoten, N ¹ -Drüse	E ² -Knoten, N ² -Drüse

Die völlige Immunität des mit seinen eigenen Tuberkelbazillen reinfizierten Meerschweins 8183 geht aus vorstehenden Daten ohne weitere Interpretation hervor.

Versuchsreihe 16.

Die Versuchsreihe 16 entspricht wiederum in ihrer Anordnung völlig der der beiden letztgenannten Reihen. Das zur Reinfektion benutzte Material stammte von Meerschwein 8189.

Meerschwein. Nr.	Erstinfektion am 29. VII. 09	Zweitinfektion am 28. I. 10	Verlauf	Sektionsbefund
8189	$\frac{1}{10\,000\,000}$ mg Tb. 1 sk. l. v.	2 ccm Drüsen- Emulsion von Meerschw. 8189 sk. r. v.	Getötet 13. VI. 10	L. v. zwei haselnussgrosse Axillardrüsen. Rechts vollkommen glatt. Erbsengrosse Bronchial- drüsen. An der linken Lun- genspitze ein reiskorn- grosser Herd. Milz Spur vergrössert (Gew.: 0,6 g).
8303	—	„	„	Rechts vorn mehrere verkästelinfections- knoten. Erbsen- bis bohnen-grosse ver- käste Axillar- und Kniefaltendrüsen. Starke Lungentuberkulose, Lebertuberkulose, Milz- tuberkulose. (Milz, Gew.: 1,45 g.)
8191	$\frac{1}{10\,000\,000}$ mg Tb. 1 sk. l. v.	—	„	L. v. nussgrosse Axillar- drüse, Erbsengrosse Knie- faltendrüse. In den Lungen 5 stecknadelkopfgrosse Herde. Lungenspitze links verwachsen mit der Pleura. An der link. Lungenspitze kleine Kaverne. Bronchial- drüsen linsengross. Milz etwas vergrössert. (Gew.: 0,605 g.)

Wir lassen die Resultate der klinischen Beobachtung des doppelt infizierten Tieres und des Kontrolltieres folgen.

Meerschwein Nr.	B e f u n d a m :			
	11. II. 10	3. III. 10	15. IV. 10	13. VI. 10
8189	Glatt	Glatt	Glatt	Glatt
8303	B ¹ -Knoten, E ¹ -Drüse	B ² -Knoten, B ² -Drüse	B ² -Knoten, E ² -Drüse	B ³ -Knoten, B ¹ -Drüsen

Auch das Meerschwein 8189 bewies nach vorstehendem Versuche völlige Immunität gegen die Reinfektion mit seinen eigenen Tuberkelbazillen.

Die Bedingungen der letztgenannten Versuchsreihe waren ganz besonders glückliche insofern, als die Erstinfektion so schwach war,

dass es neben der Ausbildung von Lokalherden nur noch zu vereinzelt Lungenspitzenherden bei den Meerschweinen 8189 und 8191 kam. Infolgedessen beweist der Versuch, dass die Immunität gegen die Reinfektion nicht nur eine Lokalimmunität ist, sondern dass auch die inneren Organe gegen die Reinfektion immun sind.

B. Experimente am Schaf.

Die Versuche über tuberkulöse Reinfektion haben wir auch auf das Schaf aus bestimmten Gründen ausgedehnt. Das Schaf ist im Gegensatz zum Meerschwein ein für die experimentelle Tuberkuloseinfektion wenig empfängliches Tier, unter unseren Laboratoriumstieren (Meerschwein, Kaninchen, Ziege, Pferd, Rind) vielleicht das am wenigsten tuberkuloseempfindliche. Weiterhin ist das Schaf in tuberkulösem Zustand durch eine ganz besonders hohe Tuberkulinempfindlichkeit ausgezeichnet, so dass wir es hinsichtlich dieses Punktes mit dem Verhalten des tuberkulösen Menschen in Parallele setzen können, während ja das Meerschwein im Gegensatze zum Schaf sich eine nur geringe Tuberkulinüberempfindlichkeit durch die Tuberkuloseinfektion erwirbt. Weiterhin hofften wir am Schaf Versuchsbedingungen zu finden, die den beim Meerschwein doch nur bei sehr sorgfältigem Vorgehen nachweisbaren Tuberkuloseschutz durch bestehende tuberkulöse Infektion in einfacher und überzeugender Weise erkennen liessen. Bereits in einer früheren Arbeit in diesen Beiträgen haben wir Versuchsprotokolle veröffentlicht, welche zeigen, dass man durch subkutane Nachinfektion bereits tuberkulöser Schafe ihre Immunität gegen die Reinfektion demonstrieren kann. Im folgenden wollen wir an der Hand dreier grösserer Versuchsreihen eine Versuchsanordnung beschreiben, die in ganz besonders eindeutiger, wir möchten fast sagen, eleganter Weise den Nachweis der Immunität tuberkulöser Schafe gegen die tuberkulöse Reinfektion erlaubt.

Das Schaf eignet sich auch deshalb vorzüglich für solche Versuche, weil bei ihm spontane Erkrankung an Tuberkulose so selten ist — nebenbei bemerkt bei unseren Laboratoriumstieren noch nie beobachtet worden ist. Die Sektionsbefunde sind deshalb beim Schaf ausserordentlich eindeutig; man muss sich nur vor dem Fehler hüten, die beim Schaf nicht ganz seltenen Lungenknötchen, die nach Ausheilung von Nematodeninfektionen zurückbleiben, für Tuberkulose zu halten. Geübte erkennen den Unterschied ohne weiteres und im Falle eines Zweifels gibt ein Quetschpräparat, eventl. Verimpfung auf Meerschweine zuverlässigen Aufschluss.

Die nachfolgenden Versuchsreihen sind nach einem einheitlichen Schema angelegt. Es handelt sich jedesmal um eine intravenöse Infektion mit Rindertuberkelbazillen, welcher einmal normale Kontrolltiere und anderseits bereits tuberkulöse Tiere unterzogen wurden. Die bereits tuberkulösen Tiere verdanken ihre Tuberkulose stets einer verschiedenen Zeit vorher erfolgten subkutanen Tuberkuloseinfektion mit der gleichen Rindertuberkelbazillen-Kultur. Endlich finden sich in jeder Versuchsreihe noch Kontrolltiere zur Erstinfektion, d. h. Tiere, die ausschliesslich eine einmalige Tuberkuloseinfektion und zwar die gleiche, wie die Erstinfektion der doppelt infizierten Tiere erlitten haben. Es wird also in den nachfolgenden Versuchen sowohl die Erstinfektion als die Zweitinfektion der doppelt infizierten Schafe durch Tiere kontrolliert, die ausschliesslich die eine der beiden Infektionen erlitten haben. Es hat diese Versuchsanordnung den Zweck, festzustellen, wie jede der Infektionen an und für sich, allein, auf das Schaf wirkt. Das Weitere ergibt sich aus der Einzelschilderung der Versuche.

Versuchsreihe 17.

Die Schafe 94, 95, 79 und 85 wurden am 31. III. 09 intravenös infiziert mit unserer Rindertuberkelbazillen-Kultur Nr. 18 und zwar erhielt jedes Schaf $\frac{2}{10}$ mg Tuberkelbazillen pro 10 kg Körpergewicht, also sämtlich eine dem Gewicht genau entsprechende Dosis. Wie aus den Protokollen hervorgeht, differierte übrigens das Körpergewicht der Versuchstiere nicht erheblich. Die Schafe 94 und 95 waren normale, noch nicht tuberkulöse Kontrolltiere, die Schafe 79 und 85 waren dagegen bereits am 6. VIII. 08 einer subkutanen Infektion mit derselben Rindertuberkulose-Kultur unterzogen worden, zusammen mit den ebenso infizierten Schafen 82, 81 und 86, welche der Zweitinfektion nicht unterzogen wurden. Die Erstinfektion hatte bei den Schafen 79, 85, 81, 82 und 86 zur Bildung eines verschieden grossen, im allgemeinen walnussgrossen Infektionsknotens und erkennbarer Schwellung der zunächst liegenden Bugdrüsen geführt. Das Allgemeinbefinden schien durch die Erstinfektion nicht gestört. Bei allen Schafen hatte sich eine deutliche Tuberkulinüberempfindlichkeit unter dem Einflusse dieser subkutanen Tuberkuloseinfektion vom 6. VIII. 08 entwickelt. Wie aus den beigegeführten Kurven der Schafe 79 und 85 hervorgeht, hatten die Temperaturkurven im Anschluss an die tuberkulöse Erstinfektion vom 6. VIII. 08 keine wesentliche Beeinflussung erfahren.

Die Anordnung dieses Versuches ist also, um es noch einmal zu wiederholen:

Schaf Nr.	Gewicht am 31. III. 09 kg	Erste Infektion am 6. VIII. 08	Zweite Infektion am 31. III. 09	Weiterer Verlauf	Sektionsbefund
94	30	—	0,0006 g Tb. 18 in- travenös	† 23. V. 09	Enorme Miliartuberkulose der Lungen.
95	28	—	0,00056 g Tb. 18 in- travenös	† 28. V. 09	Enorme Miliartuberkulose der Lungen.
85	27	0,00023 g Tb. 18 subkutan links vorn	0,00054 g Tb. 18 in- travenös	Getötet am 1. IX. 09	Verkalkter Infektionsknoten an der ersten Infektionsstelle, kleine Herdchen in der entsprechenden Präskapulardrüse. In beiden Lungen je ein miliare Knötchen.
79	20	0,00017 g Tb. 18 subkutan links vorn	0,0004 g Tb. 18 in- travenös	Getötet am 8. XII. 09	Unter der Haut überall glatt. Bauchorgane völlig normal. Im Unterlappen der rechten Lunge zwei miliare graue Knötchen. Am unteren Rande des Unterlappens der linken Lunge mehrere miliare, zum Teil konfluierende Knötchen. Bronchialdrüsen bohnergross, auffallend derb, sonst ohne Veränderungen. Mediastinaldrüsen unverändert.
82	23	0,00023 g Tb. 18 subkutan links vorn	—	Getötet am 2. IX. 09	Verkalkter Infektionsknoten an der Infektionsstelle, kleine Herdchen in der entspr. Präskapulardrüse. Vereinzelte linsengrosse tuberkulöse Knötchen in beiden Lungen.
81	23	do.	—	Getötet am 6. XI. 09	Apfelgrosser Infektionsknoten, kleine Herdchen in der entspr. Präskapulardrüse. In beiden Lungen mässig reichl. mohnkorn- bis linsengrosse graue und graugelbliche Herde. Bronchial- und Mediastinaldrüsen durchsetzt von linsengrossen Knötchen.
86	23	0,00024 g Tb. 18 subkutan links vorn	—	Getötet am 8. XII. 09	Links vorn birnengrosser Knoten, der im Innern käsig erweicht ist. Linke Präskapulardrüse bohnergross mit linsengrossen Knötchen durchsetzt. Bauchorgane völlig normal. In den Lungen mässig reichliche miliare graugelbliche Herde, besonders in den Unterlappen, die zum Teil zu grösseren Plaques konfluieren. Bronchialdrüsen bohnergross, derb, mit kalkigen Herden im Zentrum.

Schaf 94 und 95 Kontrolltiere zu der schweren intravenösen
Zweitinfektion,

„ 81, 82 und 86 Kontrolltiere zu der leichten subkutanen
Erstinfektion,

„ 79 und 85 doppelt infizierte Tiere.

Der Verlauf des Versuches ist in der vorstehenden Tabelle zusammengestellt.

Zur Beurteilung des Resultates dieses Versuches bitten wir zunächst die beigefügten äusserst intruktiven Temperaturkurven zu betrachten (Tafel VIII). Beiden Kontrollschafen 94 und 95 zeigt sich im Anschluss an die Infektion zunächst ein 4 Tage langes fieberfreies Inkubationsstadium, dann steigt bei beiden genau am gleichen (5.) Tage die Temperatur steil an und es setzt ein mehrwöchentliches, im wesentlichen bis zum Tode anhaltendes Fieber ein. Die Temperaturkurven beider Schafe sind so gleichmässig, dass die eine Kurve nahezu wie eine Kopie der anderen anmutet. Vom 13. bzw. 14. Mai ab erscheinen beide Schafe schweratmig und unter zunehmender Dyspnoe erfolgte der Tod bei Schaf 94 am 23. Mai 1909, beim Schaf 95 am 28. Mai 1909. Der Tod erfolgte also 53 bzw. 58 Tage nach der Infektion, d. h. ziemlich genau nach 8 Wochen. Bei der Sektion fand sich folgender Befund:

Schaf 94: Birnengrosse Infektionsgeschwulst in der Umgebung der linken Vena jugularis, die im Innern käsig-bröcklig zerfallen ist; mikroskopisch zahlreiche Tb. Die Bugdrüsen sind beiderseits haselnussgross markig geschwollen, die Kniefaltendrüsen walnussgross. In beiden Drüsen lassen sich mikroskopisch reichlich Tb. nachweisen. Die Lungen sind dicht und vollständig durchsetzt von miliaren grauen Herden, die im allgemeinen gleichmässig gross sind, ziemlich gleichmässig dicht stehen, in den Unterlappen an einigen Stellen zu grösseren Plaques konfluieren (nach Ziehl spärlich, nach Gram mässig reichliche Tb.). Bronchialdrüsen sind gut walnussgross und zeigen im Innern beginnende Verkäsung.

Schaf 95: Birnengrosser, im Innern verkäster Knoten an der linken Halsseite. Die linke Bugdrüse walnussgross, verkäst, die rechte ebenfalls walnussgross, nicht verkäst (reichlich Tb.). Die Kniefaltendrüsen sind gut haselnussgross, markig geschwollen. Die Lungen sind mit grauen, hirsekorn- bis linsengrossen Knoten vollkommen und sehr dicht besetzt. Die Bronchialdrüsen sind walnussgross und zeigen beginnende Verkäsung (reichlich Tb.).

Die doppelt infizierten Tiere 79 und 85 antworten, wie die Betrachtung der Kurven ergibt, im Gegensatz zu den Kontrolltieren auf die Reinfektion vom 31. III. 09 mit einer sofortigen heftigen, sich über nahezu eine Woche erstreckenden Fieberreaktion; sie erweisen sich also zunächst in hohem Grade überempfindlich gegen die Infektion, sie sind, wie wir es früher ausgedrückt haben, stark tuberkelbazillenüberempfindlich. Nach Abklingen der ersten lebhaften Reaktion

kehrt dann aber die Temperatur allmählich wieder zu völliger Norm zurück. Die Tiere erholen sich auch allgemein wieder und erscheinen von Anfang Mai ab völlig normal.

Das doppelt infizierte Tier 85 wird im besten Wohlbefinden am 1. IX. 09 zu diagnostischen Zwecken getötet und gleichzeitig mit ihm Schaf 82 als Kontrolltier zur Erstinfektion. Bei beiden Schafen wurde folgender Sektionsbefund erhoben:

Schaf 85: Links vorn (Infektionsstelle vom 6. August 1908) ein walnussgrosser Knoten, bestehend aus derbem Bindegewebe, das im Innern eine kaum bohnen-grosse, trockene, käsig-bröcklige, zum Teil kalkige Masse einschliesst. Linke Präskapulardrüse gut walnussgross mit zwei kalkigen Stippchen im Zentrum. Bauchorgane und Drüsen völlig normal, nur in der Leber zwei etwas über stechnadelkopf-grosse, gelbliche Nekrosen (bei der Verimpfung auf Meerschweine erzeugen sie keine Tuberkulose). In der rechten Lunge im Unterlappen ein linsengrosses, in der linken Lunge ebenda ein mohnkorngrosses graues Knötchen (verimpft auf Meerschweine erzeugen beide Knötchen Impftuberkulose). Im übrigen beide Lungen völlig frei von Herden. Bronchialdrüsen klein, ohne Veränderungen. Hintere Mediastinaldrüsen etwas vergrössert, ohne erkennbare Veränderungen (verimpft auf Meerschweine ohne Folgeerscheinungen).

Schaf 82: Links vorn haselnussgrosser bindegewebiger Knoten mit kalkiger Käsemasse im Innern. Linke Präskapulardrüse gut walnussgross mit einem linsengrossen, kalkigen Knoten im Zentrum. Bauchorgane normal. Die Lungen überall blass und lufthaltig, nur am unteren Rand der Unterlappen beiderseits eine walnuss-grosse Stelle mit linsengrossen, zum Teil konfluierenden grauen Knötchen (verimpft auf Meerschweine erzeugen sie Impftuberkulose). Bronchial- und Mediastinaldrüsen ohne alle Veränderungen.

Vergleichen wir beide Sektionsbefunde, so zeigt sich eine weitgehende Übereinstimmung. Neben den lokalen Veränderungen an der Stelle der Infektion vom 6. VIII. 08 finden wir noch spärliche Lungenherde und zwar waren diese bei Schaf 82, das nur die Erstinfektion erlitten hatte, entschieden intensiver als bei dem doppelt infizierten Tiere Nr. 85. Wir müssen also sagen, dass wir bei Schaf 85 bis zum Moment der Autopsie keine erkennbaren Folgen der Zweitinfektion nachweisen können, denn die 2 gefundenen kleinen Lungenknötchen müssen wir mit grosser Wahrscheinlichkeit auf die Erstinfektion zurückzuführen. Das Schaf 85 war also gegen die schwere Reinfektion vom 31. III. 09 völlig immun.

Das ebenfalls doppelt infizierte Schaf 79 liessen wir bis zum 8. XII. 09 also bis über 8 Monate nach der Zweitinfektion leben. Es befand sich in ausgezeichnetem Gesundheitszustande. Von den noch überlebenden Kontrolltieren zur Erstinfektion war Schaf 81 schon am 6. XI. 09 getötet worden, Schaf 86 wurde ebenfalls am 8. XII. 09 getötet. Wir können also die nachfolgenden Sektions-

befunde der Kontrolltiere zur Zweitinfektion 81 und 86 ohne weiteres vergleichen mit dem Sektionsbefund des Schafes 79. Die Befunde waren folgende:

Schaf 79: An der Infektionsstelle vom 6. VIII. sind keinerlei Veränderungen nachzuweisen. Die benachbarten Bugdrüsen sind etwas geschwollen und enthalten kleine käsige Herdchen. Bauchorgane völlig normal. Im Unterlappen der rechten Lunge 2 mohnkorngrosse graue Knötchen. Im Unterlappen der linken Lunge findet sich am unteren Rand eine kleine keilförmige Stelle, die mit ca. linsengrossen, zum Teil konfluierenden Knötchen besetzt ist. Bronchialdrüsen auffallend derb, sonst ohne Veränderungen. Mediastinaldrüsen unverändert.

Schaf 81: Links vorn (Infektionsstelle vom 6. VIII. 1908) apfelgrosse flache im Innern käsig-kalkige Geschwulst. Linke Bugdrüse vergrössert, im Innern linsengrosse, käsig-kalkige Knoten. In der Milz ein miliäres graues Knötchen. Übrige Bauchorgane völlig normal. In der linken Lunge mässig reichliche mohnkorngrosse graue Knötchen. In der rechten Lunge ebenso reichliche, aber gut linsengrosse, im Zentrum gelbliche Knoten. Bronchial- und Mediastinaldrüsen derb vergrössert, im Innern linsengrosse, käsig-kalkige Knötchen.

Schaf 86: Links vorn (Infektionsstelle vom 6. VIII. 1908) birnengrosser, harter, im Innern käsiger Knoten. Linke Bugdrüse bohnergross mit einzelnen linsengrossen Knötchen. Bauchorgane völlig normal. In beiden Lungen mässig reichliche, meist mohnkorngrosse graue und grau gelbliche Herde, in den Unterlappen reichlicher als in den Oberlappen; in den Unterlappen konfluieren sie an einzelnen Stellen zu grösseren Plaques. Bronchialdrüsen bohnergross, sehr derb, mit kalkigen Stippchen im Zentrum. Mediastinaldrüsen frei.

Vergleichen wir die Sektionsbefunde der Kontrolltiere zur Erstinfektion 81 und 86 mit dem des doppelt infizierten Tieres 79, so zeigt sich auch hier weitgehende Übereinstimmung im Sektionsbefund. Nur sind bei den nur einmal infizierten Tieren die tuberkulösen Herde, besonders in den Lungen entschieden wieder reichlicher als bei dem doppelt infizierten Schaf 79. Bemerkenswert ist auch, dass bei dem Schaf 79 der lokale Infektionsknoten von der Erstinfektion her völlig verschwunden war. Auf Grund der sich über 8 Monate erstreckenden Beobachtungsdauer des Schafes 79 sind wir hier noch viel mehr berechtigt zu folgern: Schaf 79 war gegen die schwere Reinfektion, welche die Kontrolltiere in 8 Wochen tötete, völlig immun.

Versuchsreihe 18.

Der nachfolgende Versuch ist genau entsprechend der Versuchsreihe 17 angelegt, nur handelt es sich diesmal um eine viel grössere Zahl von Tieren, nämlich um

- 2 Kontrolltiere zur Zweitinfektion (Nr. 99 und 101),
- 4 " " Erstinfektion (Nr. 80, 90, 49 und 35),
- 7 doppelt infizierte Tiere (83, 58, 59, 89, 47, 51 und 34).

Die Erstinfektion der doppelt infizierten Schafe war in folgender Weise ausgeführt worden:

Schaf 83 war infiziert am 6. VIII. 08 sk. mit Tb. 18 $\frac{1}{10}$ mg zu
10 kg Körpergewicht,
und „ 27. X. 08 sk. mit Tb. 18 $\frac{2}{10}$ mg zu
10 kg Körpergewicht.

Das entsprechende Kontrolltier zu diesen Erstinfektionen ist Schaf 80.

Schaf 58 und 59 sind am 6. VIII. 08 sk. mit Tb. 18 $\frac{1}{10}$ mg zu
10 kg Körpergewicht infiziert worden.

Kontrolltiere zur Erstinfektion dieser Schafe sind nicht vorhanden. (Wir können zum Vergleich aber die Tiere 82, 81 und 86 der Versuchsreihe 17 heranziehen.)

Schaf 89, 47, 51 und 34 sind am 27. X. 08 sk. mit Tb. 18 $\frac{2}{10}$ mg zu 10 kg Körpergewicht infiziert worden.

Die entsprechenden Kontrolltiere zur Erstinfektion sind die Schafe 90, 49 und 35, welche lediglich die Infektion vom 27. X. 08 erlitten haben.

Die normalen, noch nicht tuberkuloseinfizierten Schafe 99 und 101 und die bereits tuberkulösen Schafe 83, 58, 59, 89, 47, 51 und 34 wurden am 25. VI. 09 intravenös infiziert mit Tb. 18 $\frac{2}{10}$ mg pro 10 kg Körpergewicht und zwar alle mit der gleichen Emulsion und der gleichen Flüssigkeitsmenge auf das Körpergewicht berechnet.

Die Gesamtanordnung dieses Versuches ist also, um es noch einmal übersichtlich zu wiederholen:

Schaf 99 und 101 — Kontrolltiere zur Zweitinfektion (intravenös infiziert am 25. VI. 09),

Schaf 83, 58, 59, 89, 47, 51, 34 — doppelt infizierte Tiere (schwache subkutane Erstinfektion und schwere intravenöse Reinfektion, letztere am 25. VI. 09),

Schaf 80 — Kontrolltier zur Erstinfektion für Schaf 83,

Schaf 90, 49 und 35 — Kontrolltiere zur Erstinfektion der Schafe 89, 47, 51 und 34.

Es fehlen: Kontrolltiere zur Erstinfektion der Schafe 58 und 59 (zum Vergleich können herangezogen werden die Schafe 82, 81 und 86 der Versuchsreihe 17).

Der Verlauf des Versuches ist in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt.

Zur Beurteilung des Resultates dieses Versuches bitten wir wiederum, die beigegeführten Temperaturkurven (Tafel IX—XIII) betrachten zu wollen. Bei den Kontrollschafen 99 und 101 finden wir zwar diesmal nicht wie in der vorigen Versuchsreihe ein fieberfreies Inkubationsstadium, wohl aber zeigt die Kurve doch, wie im ganzen allmählich die Temperatur

Schaf Nr.	Erste Infektion	Zweite Infektion am 25. VI. 09	Ergebnis	Sektionsbefund
1. Kontrolltiere zur Zweitinfektion.				
99	—	Tb. 18 $\frac{2}{10}$ mg pro 10 kg Körper- gew. intravenös	† 25.VIII.09	Akute ausgedehnte Tuber- kulose der Lunge.
101	—	"	† 24.VIII.09	"
2. Doppelt infizierte Tiere.				
83	6. VIII. 08 Tb. 18 $\frac{1}{10}$ mg pro 10 kg Körper- gew., subk. 27. X. 08 Tb. 18 $\frac{2}{10}$ mg pro 10 kg Körper- gew., subk.	Tb. 18 $\frac{2}{10}$ mg pro 10 kg Körper- gew., intravenös	Lebt noch, klinisch gesund	—
58	6. VIII. 08 Tb. 18 $\frac{1}{10}$ mg pro 10 kg Körper- gew., subk.	"	"	—
59	"	"	"	—
89	27. X. 08 Tb. 18 $\frac{2}{10}$ mg pro 10 kg Körper- gew., subk.	"	Getötet 30. IV. 10	Subkutaner käsiger Infek- tionsknoten (vom 27. X. 08). Bugdrüsentuberku- lose, sonst normal.
47	"	"	Getötet 29. IV. 10	Walnussgrosser subkutan. Infektionsknoten (27. 10. 08), sonst frei von Tuber- kulose.
51	"	"	"	"
34	"	"	Getötet 4. V. 10	Bohnengrosser subkutaner Infektionsknoten, Bug- drüsentuberkulose, sonst tuberkulosefrei.
3. Kontrolltiere zur Erstinfektion.				
80	6. VIII. 08 Tb. 18 $\frac{1}{10}$ mg pro 10 kg Körper- gew., subk. 27. X. 08 Tb. 18 $\frac{2}{10}$ mg pro 10 kg Körper- gew., subk.	—	Getötet 18. II. 10	Haselnussgrosser subku- taner Infektionsknoten, sonst tuberkulosefrei.
90	27. X. 08 Tb. 18 $\frac{2}{10}$ mg pro 10 kg Körper- gew., subk.	—	Getötet 30. IV. 10	Bohnengrosser subkutaner Infektionsknoten, Bug- drüsentuberkulose.
49	"	—	Getötet 29. IV. 10	Walnussgross. subkutaner Infektionsknoten, sonst tuberkulosefrei.
35	"	—	Getötet 4. V. 10	Walnusgr. verkäster sub- kutaner Infektionsknoten, sonst tuberkulosefrei.

anklettert und der Tod beider Tiere erfolgt unter zunehmender Atemnot genau 2 Monate nach der Infektion an nahezu demselben Tage; Schaf 101 stirbt am 24. August, Schaf 99 am 25. August 1909. Bei beiden Kontrollschafen wurde nachfolgender Sektionsbefund erhoben:

Schaf 99: Die Lungen sind völlig und ziemlich gleichmässig durchsetzt von mohnkorngrossen, grauen, gleichmässig grossen und gleichmässig dicht stehenden Herden. Die Bronchialdrüsen sind stark geschwollen und zeigen im Innern kleine gelbliche bis linsengrosse Knötchen. Die Bauchorgane sind ohne Veränderungen

Schaf 101: Befund genau wie bei Schaf 99.

Bei den doppelt infizierten Schafen findet sich, wie die Temperaturkurven lehren, wiederum eine sofortige lebhafte, sich über mehrere Tage erstreckende Fieberreaktion, an die sich bei den meisten nach Ablauf einer Woche eine weitere, sich allmählich lösende Fieberbewegung anschliesst. Bei einem Teil der doppelt infizierten Tiere dagegen bleibt die Temperatur nach der ersten sofortigen Überempfindlichkeits-Reaktion dauernd normal. Das Befinden der Tiere war nach dem Abklingen der ersten Reaktion völlig normal. Die Schafe 58, 59, 89, 47, 51 und 34 haben im Februar bzw. im März 1910 gesunden Lämmern das Leben geschenkt (Schaf 83 ist ein männliches Tier), ihr klinisches Wohlbefinden war niemals gestört, die Gewichtsverhältnisse zeigten die normale Zunahme. Schaf 83, 58 und 59 leben noch heute (also 1 $\frac{1}{4}$ Jahr nach der Infektion) bei völligem Wohlbefinden. Die Schafe 89, 47, 51 und 34 sind zu den in der Tabelle bezeichneten Daten getötet worden.

Wir halten es für unnötig, die Sektionsbefunde der getöteten Schafe noch einmal zu wiederholen. Es fanden sich bei allen Infektionsknoten, herrührend von der ersten Infektion, bei einigen überdies Erkrankungen der der Infektionsstelle benachbart liegenden Bugdrüse, sonst nichts von Tuberkulose. Wir haben von den makroskopisch tuberkulosefreien Lungen der Schafe Verimpfungen auf normale Meerschweine vorgenommen mit folgendem Resultat:

Lungenstücke von Schaf 89 subk. verimpft auf Meerschw. 8547 und 8545, getötet nach 3 Monaten, erwiesen sich frei von Tuberkulose,
„ von Schaf 47 subk. verimpft auf Meerschw. 8504 und 8503, getötet nach 3 Monaten, erwiesen sich frei von Tuberkulose,
„ von Schaf 51 subk. verimpft auf Meerschw. 8500 und 8502, getötet nach 3 Monaten, erwiesen sich frei von Tuberkulose.

Die zusammen mit den doppelt infizierten Tieren getöteten Kontrolltiere zur Erstinfektion, nämlich die Schafe 90, 49 und 35, wiesen genau den gleichen Sektionsbefund wie jene auf.

Wir können also aus der Versuchsreihe die Schlussfolgerung ziehen, dass gegen die schwere, die Kontrolltiere in 8 Wochen an akuter Lungentuberkulose tötende Tuberkelbazilleninfektion die bereits tuberkulösen Schafe sich völlig immun erwiesen haben. Es konnten bei ihnen innerhalb der Lungen auch keine lebenden Tuberkelbazillen mehr durch den Tierversuch nachgewiesen werden. Besonders zu beachten ist, dass die doppelt infizierten, auf ihre Immunität geprüften Tiere im Moment der Tötung sich des besten Wohlbefindens erfreuten, dass sie inzwischen in ganz normaler Weise gesunden Lämmern das Leben geschenkt, diese überdies selbst gesäugt haben und dass endlich ihre Autopsie erst 10 Monate nach der schweren Infektion stattfand. Die Immunität der bereits tuberkulösen Schafe gegen die Reinfektion war also eine vollständige.

Versuchsreihe 19.

Wir haben endlich noch die Stärke der Immunität, welche bereits tuberkulöse Schafe gegen die tuberkulöse Reinfektion besitzen, zu erproben versucht, indem wir eine exzessiv hohe und intravenös verabfolgte Reinfektionsdosis in der nachfolgenden Versuchsreihe verwandten.

Die Schafe 111 (Kontrolltier), 71, 92 und 33 (tuberkulöse Schafe) wurden am 22. XI. 09 einer intravenösen Infektion mit der schon zu den früheren Schafversuchen benutzten Rindertuberkelbazillen-Kultur unterzogen und zwar erhielt jedes Tier 1 mg pro 10 kg Körpergewicht, also das 5fache der in beiden vorigen Versuchsreihen angewandten Reinfektionsdosis.

Die bereits tuberkulösen Schafe waren durch folgende früheren Infektionen tuberkulös gemacht:

Schaf 71 war infiziert am 6. VIII. 08 mit Tb. 18 $\frac{1}{10}$ mg pro 10 kg
Körpergewicht sk.
und am 4. I. 09 mit Tb. 18 $\frac{2}{10}$ mg pro 10 kg
Körpergewicht sk.

Ein Kontrolltier zu den Erstinfektionen des Schafes 71 fehlt.

Schaf 92 war infiziert worden am 4. I. 09 mit Tb. 18 $\frac{2}{10}$ mg pro
10 kg Körpergewicht subk.

Schaf 93 war ebenso infiziert wie Schaf 92, wurde aber nicht

reinfiziert, ist also als Kontrolltier zur Erstinfektion für Schaf 92 zu betrachten.

Schaf 33 war infiziert am 20. IX. 06 mit Tb. 18 $\frac{1}{10}$ mg pro 10 kg Körpergewicht subk.
und am 6. VIII. 08 mit Tb. 18 $\frac{1}{10}$ mg pro 10 kg Körpergewicht subk.

Die Anordnung des Versuches ergibt sich übersichtlich aus der nachfolgenden Tabelle.

Schaf Nr.	Erstinfektionen	Intravenöse Reinfektion vom 22. XI. 09	Ergebnis	Sektionsbefund
111	—	Tb. 18 1 mg pro 10 kg Körpergew.	† 20. XII. 09	Akute schwere Tuberkulose der Lungen.
71	6. VIII. 08 Tb. 18 $\frac{1}{10}$ mg pro 10 kg Körpergew., subk. 4. I. 09 Tb. 18 $\frac{2}{10}$ mg pro 10 kg Körpergew., subk.	„	† 24. XI. 09	Birngrosser Infektionsknoten (Infektion vom 6. VIII. 08). Infektionsstelle vom 4. I. 09 glatt Mediastinaldrüsentuberkulose. Starkes Lungenödem.
92	4. I. 09 Tb. 18 $\frac{2}{10}$ mg pro 10 kg Körpergew., subk.	„	Getötet 28. IV. 10	Haselnussgrosser subkutaner Infektionsknoten. Bugdrüsentuberkulose (Infektion vom 4. I. 09), Milzschwellung, Lebertuberkulose, ziemlich ausge dehnte Lungentuberkulose, Tuberkulose der Tracheal-, Bronchial- und Mediastinaldrüsen.
33	20. IX. 06 Tb. 18 $\frac{1}{100}$ mg pro 10 kg Körpergew., subk. 6. VIII. 08 Tb. 18 $\frac{1}{10}$ mg pro 10 kg Körpergew., subk.	„	Lebt noch, gesund	—
93	4. I. 09 Tb. 18 $\frac{2}{10}$ mg pro 10 kg Körpergew., subk.	—	Getötet 28. IV. 10	Subkutane Drüsentuberkulose, Lebertuberkulose, mässige Lungentuberkulose, Tuberkulose der Tracheal-, Bronchial- und Mediastinaldrüsen.

Ein Blick auf die beigegeführten Temperaturkurven dieser Versuchsreihe (s. Tafel XIII und XIV) zeigt wiederum den prinzipiellen Unterschied zwischen dem Kontrolltier 111 (Tafel XIV) einerseits und den re-

infizierten Schafen 71, 92 (Tafel XIV) und 33 (Tafel XIII) anderseits. Bei Kontrollschaf 111 zeigt sich zunächst ein fieberfreies Inkubationsstadium von wenigen Tagen und dann rasches treppenartiges Anklettern der Temperaturkurve, hierauf ein sich über 3 Wochen erstreckendes hohes Fieber, von Anfang Dezember ab Husten, zunehmende Atemnot, Mattigkeit, und der Tod erfolgt nach einem Gewichtsverlust von insgesamt 8 kg am 20. XII. 09. Es wurde folgender Sektionsbefund aufgenommen:

Schaf 111: Die linke Bugdrüse bohnenförmig markig geschwollen, aber ohne tuberkulöse Veränderungen. Die Oberlappen beider Lungen sind von mohnkorngrossen grauen Herden dicht besetzt. In den übrigen Teilen der Lungen sind die Herde ebenso dicht und reichlich, aber etwas unter mohnkorngross. Die Bronchialdrüsen sind haselnussgross, makroskopisch aber ohne Veränderungen. (In den Lungenherden und den Bronchialdrüsen mässig reichlich Tuberkelbazillen.) Übrige Organe makroskopisch normal.

Bei den reinfizierten Schafen findet sich, genau wie in den vorigen Versuchsreihen, eine sofortige Fieber-Reaktion auf die Reinfektion, die aber diesmal infolge der stärkeren Dosis erheblich intensiver war als in den früheren Versuchsreihen. Die Schafe 71, 92 und 33 zeigten während dieser Fieber-Reaktion ausserdem starke Atemnot und Schaf 71 verendete ca. 48 Stunden nach der Reinfektion unter schwerster Atemnot. Es wurde bei ihm folgender Sektionsbefund erhoben:

Schaf 71: Unter der Haut (an der Infektionsstelle vom 6. VIII. 1908) links vorn flache birnengrosse Geschwulst, die im Innern mit rahmigem Käse gefüllt ist. Linke Bugdrüse walnussgross verkäst. Linke Kniefaltendrüse stark walnussgross mit hirsekorngrossen gelblichen Herden durchsetzt. Die linke Euterhälfte geschwollen und mit käsigen Herden verschiedener Grösse durchsetzt. Unter der Haut rechts vorn (Infektion vom 4. I. 1909) keine Veränderungen nachweisbar (Beweis für die Immunität gegen die subkutan ausgeführte Reinfektion, obwohl zur subkutanen Infektion vom 4. I. 1909 die doppelte Dosis Tuberkelbazillen injiziert wurde, als bei der Erstinfektion). Bauchorgane völlig normal. Bronchialdrüsen und Trachealdrüsen etwas geschwollen, ohne Veränderungen, Mediastinaldrüsen stark vergrössert mit hirsekorngrossen Herden durchsetzt. In der Brusthöhle reichlich hellgelbe Flüssigkeit. Die Oberlappen der Lungen sind tief rot und beim Durchschneiden entleert sich eine stark schaumige rötliche Flüssigkeit (histologisch starkes Lungenödem). Im übrigen Lungen frei von tuberkulösen Veränderungen.

Der Tod des Schafes 71 erfolgte also an starkem Lungenödem, das seinerseits durch die starke Überempfindlichkeits-Reaktion auf die Reinfektion ausgelöst war. Der Tod des Schafes ist ein Beweis dafür, welche intensive Giftwirkung auf tuberkelbazillenüberempfindliche Tiere die verabfolgte Dosis von 4,5 mg Tb. auszuüben vermag.

Auch das Leben der Schafe 92 und 33 erschien während der starken Überempfindlichkeitsreaktion recht bedroht, allmählich aber

klang die Temperatur ab und auch die Atemnot ging zurück. Offenbar hat es sich auch bei diesen Tieren um ein akutes Lungenödem infolge der Überempfindlichkeits-Reaktion gehandelt. Danach haben sich die Tiere dann wieder völlig wohl befunden, haben sich auch in den Gewichtsverhältnissen wieder erholt. Schaf 33 schenkte am 11. II. 10 2 gesunden Lämmern das Leben und befindet sich zurzeit noch (Oktober 1910) in ausgezeichnetem Gesundheitszustand. Das Schaf soll solange als möglich konserviert werden, um zu sehen, ob es überhaupt eine Schädigung seiner Gesundheit durch die schwere Reinfektion vom 22. XI. 09 auch bei eventl. jahrelanger Beobachtung erlitten hat.

Schaf 92 wurde zu diagnostischen Zwecken zusammen mit dem Kontrolltier zu seiner Erstinfektion, Nr. 93, am 28. IV. 10 getötet. Es wurde folgender Sektionsbefund erhoben:

Schaf 92: Unter der Haut rechts vorn (Infektion vom 4. I. 1909) haselnussgrosser Knoten mit bröckligen zerfallenen Massen im Innern. Rechte Bugdrüse gut walnussgross, zum Teil verkäst. Rechte Axillardrüse haselnussgross, verkäst, ebenso die rechte Kniefaltendrüse. Die linke Bugdrüse und linke Kniefaltendrüse sind haselnuss- bis walnussgross, sehr derb, ohne erkennbare tuberkulöse Herde.

Milz etwas geschwollen. In der Leber mässig reichliche mohnkorngrosse gelbliche Herde. Die Leberdrüsen walnussgross, sehr derb, aber frei von tuberkulösen Veränderungen.

Die Lungen stark durchsetzt von mohnkorngrossen graugelblichen Herden. In den verkästen Bronchial-, Tracheal- und Mediastinaldrüsen zahlreiche mohnkorngrosse, im Innern verkäste Herde.

Schaf 93: Die Infektionsstelle unter der Haut rechts vorn abgeheilt. Rechte Bugdrüse und rechte Kniefaltendrüse haselnussgross mit miliaren Herden durchsetzt. Die linke Bugdrüse und linke Kniefaltendrüse sind stark geschwollen, sehr derb, sonst ohne Veränderungen.

Milz normal. In der Leber spärliche mohnkorngrosse gelbliche Herde. Die Leberdrüse haselnussgross, derb, sonst ohne Veränderungen.

In den Lungen mässig reichliche, in den unteren Partien etwas reichlichere mohnkorn- bis linsengrosse gelbliche Herde. In den stark geschwollenen Bronchial-, Tracheal- und Mediastinaldrüsen finden sich reichlich gelbliche Knötchen.

Der Vergleich der Sektionsbefunde dieser beiden Schafe 92 und 93 ergibt wiederum eine auffallende Übereinstimmung in der Art des Sektionsbefundes, genau die gleichen Organe sind bei beiden ergriffen und in den erkrankten Organen finden sich Herde von ungefähr der gleichen Art. Es besteht allerdings ein Unterschied in der Ausdehnung der Veränderungen und zwar zu ungunsten des reinfizierten Schafes 92.

Es ist also nicht unmöglich, dass in diesem Fall die schwere Reinfektion vom 22. XI. 09 bei Schaf 92 doch gehaftet und speziell zur Entstehung von Lungenherden Anlass gegeben hat, sicher ist das aber durchaus nicht. Der stärkere Tuberkulosebefund, besonders in

den Lungen, des Schafes 92 ist möglicherweise auch allein auf die Erstinfektion vom 4. I. 09 zu beziehen. Wir finden ja auch in der Versuchsreihe 1 individuelle Differenzen zwischen gleich infizierten Schafen, dort aber zu ungunsten der Tiere, die nur die Erstinfektion erlitten haben. Wir lassen es also dahin gestellt, ob in diesem Fall die Reinfektion vom 22. XI. 09 von Schaf 92 ohne Herde zurückzulassen vertragen wurde, oder ob der etwas reichlichere Tuberkulosebefund doch auf ein gewisses Haften zu beziehen ist. Welche Deutung aber auch die richtige sein möge, so beweist der ganze Verlauf der Reinfektion, zumal wenn wir noch das Schaf 33 heranziehen, dass die bereits tuberkulösen Schafe gegen die schwere Reinfektion, welche das Kontrolltier in 4 Wochen an akutester Lungentuberkulose tötete, einen hohen Grad von Immunität, vielleicht völlige Immunität, besaßen.

Gleichzeitig lehrt der Versuch, dass wir mit der Dosis des reinfizierten Virus für solche Versuche ungefähr an der Grenze des Erlaubten angekommen sind; denn ein tuberkulöses Tier erliegt bereits der enormen Überempfindlichkeitsreaktion, welche sich an die Reinfektion anschliesst. Wir haben hier jenes paradoxe Phänomen wieder vor uns, das wir früher bereits an Meerschweinchen des öfteren demonstriert haben, nämlich dass „immune“ Tiere unter besonderen Bedingungen an der Reinfektion rascher zugrunde gehen als die Kontrolltiere. Die engen Beziehungen zwischen Überempfindlichkeit und Immunität erhellen aus dieser letzten Versuchsreihe 19 besonders drastisch.

Alle im vorstehenden aufgeführten Experimente beweisen, zumal unter Hinzunahme der früher schon mitgeteilten Versuche über die Immunität, welche tuberkulöse Meerschweine, Schafe und Rinder gegen die Reinfektion mit Tuberkelbazillen besitzen, dass die Tatsache der Immunität gegen Tuberkulose durch Tuberkulose genau so ein Naturgesetz ist, wie die Infektion mit Vakzinevirus Immunität gegen nachfolgende Pockeninfektion erzeugt. Was aber sowohl die Meerschweinerversuche, die sich auf insgesamt ca. 200 Meerschweine erstrecken, Schafversuche und Rinderversuche nicht beweisen, ist, dass diese Immunität auch zutrifft gegenüber einer natürlichen Tuberkuloseinfektion. Bei Meerschweinchen und Schafen ist dieser Beweis auch nicht ganz leicht zu liefern. Das Schaf wenigstens erkrankt ausserordentlich

selten an spontaner Tuberkulose, selbst wenn die Möglichkeit einer natürlichen Infektion reichlich gegeben ist. Bei Meerschweinchen ist die spontane Tuberkulose auch etwas so Seltenes, dass die Zahl der Tiere, die wir bei unseren reichlichen tierexperimentellen Studien mit spontaner Tuberkulose behaftet finden, sich nicht über 0,5% erhebt, wenigstens nicht unter den Bedingungen unserer Institutsverhältnisse. Immerhin kennen wir eine Versuchsanordnung, mit deren Hilfe es gelingt, auch bei Meerschweinchen eine „natürliche“, sicherlich wenigstens spontane Tuberkuloseinfektion zu erzeugen.

Weiterhin können wir aber durch Zuhilfenahme eines Reinfektionsmodus, der sich der natürlichen Infektion nähert, uns ungefähre Anhaltspunkte für die Beantwortung der dringenden Frage verschaffen, ob der Tuberkuloseschutz, den eine tuberkulöse Erstinfektion erzeugt, auch gegenüber natürlicher Reinfektion gilt. Wir haben daher neue grosse Versuchsreihen in Angriff genommen, die uns erweisen sollen, ob tuberkulöse Tiere sich auch immun erweisen a) gegen eine Verfütterung von Tuberkelbazillen, b) gegen inhalierte Tuberkelbazillen und c) endlich gegen spontane Ansteckung mit Tuberkulose. Wir hoffen, bald hierüber berichten zu können.

In vorstehender Arbeit sowohl als in früheren Publikationen haben wir den Tuberkuloseschutz, den eine tuberkulöse Infektion bei den untersuchten Tierarten erzeugt, als Tuberkulose-Immunität bezeichnet. Einige Kritiker wollen nun die Berechtigung der Anwendung des Begriffes Immunität auf diesen Tuberkuloseschutz trotz der durch die Experimente gezeigten Tatsachen nicht anerkennen. So hob u. a. R. Pfeiffer in einer Diskussionsbemerkung gelegentlich der letzten Tagung der Freien Vereinigung für Mikrobiologie zu Berlin (Pfingsten 1910) hervor, dass nach seiner Meinung der experimentell nachgewiesene Tuberkuloseschutz deshalb nicht als echte Immunität aufzufassen sei, weil es lediglich die entzündliche Reaktion des überempfindlichen Organismus wäre, die die neu eindringenden Tuberkelbazillen am Wachstum verhindere. In unserer Antwort auf diesen Einwand erklärten wir die Frage, ob man den von uns experimentell nachgewiesenen Tuberkuloseschutz Tuberkuloseimmunität nennen dürfe, für diskussionsfähig. Für diskussionsfähig nicht nur deshalb, weil ein Immunitätsforscher von der Bedeutung R. Pfeiffers jenen Einwand machte, sondern weil in der Tat jener Tuberkuloseschutz in mancher Richtung eigenartig ist. Wir wollen indes gleich vorwegnehmen, dass diese Immunität für den mit experi-

mentellen Tuberkulosearbeiten nicht Vertrauten vielfach deshalb sehr eigenartig erscheint, weil man gewöhnt ist, die Tuberkulose als eine Krankheit zu betrachten, die keine Immunität hinterlässt, weil man tuberkulosekranke Individuen immer neuen Schüben der Krankheit ausgesetzt und ihnen schliesslich erliegen sieht. Wir fügten hinzu, dass nur eine ausführliche begriffliche Auseinandersetzung zur Verständigung darüber führen könne, ob in der Tat der Begriff Immunität unangebracht ist oder nicht. Wir benutzen deshalb diese Gelegenheit auf die Frage zurückzukommen. Denn bereits früher haben wir ja dasselbe Problem kurz berührt (vgl. Bd. XI und XIII dieser Beiträge).

Die Gründe, welche man anführt, um den Begriff Immunität für den nachgewiesenen Tuberkuloseschutz als ungeeignet zu erklären, sind vielfache. Ein Teil der Kritiker bezeichnet allerdings ohne jede Begründung das, was wir Tuberkuloseimmunität nennen, als „erhöhte Resistenz“ oder „nicht angegangene Superinfektion“. Nach dem bisherigen Sprachgebrauch aber, wie er sich insbesondere nach Pfeifers grundlegenden Untersuchungen über Cholera- und Typhusimmunität eingebürgert hat, dient der Ausdruck „erhöhte Resistenz“ lediglich zur Bezeichnung nicht spezifischer Erhöhungen der Widerstandsfähigkeit gegenüber bakteriellen Infektionen. Das trifft für jenen Tuberkuloseschutz nicht zu. Die tuberkulösen Meerschweine und die tuberkulösen Schafe sind in ganz spezifischer Weise nur gegen Tuberkelbazilleninfektionen widerstandsfähiger geworden. Gegenüber anderen bakteriellen Infektionen oder Intoxikationen verhalten sie sich genau wie normale Kontrolltiere. Die Bezeichnung „erhöhte Resistenz“ widerspricht also einem durchaus berechtigten Sprachgebrauch.

Andere Kritiker wollen den Ausdruck Tuberkuloseimmunität deshalb vermeiden, weil, wie man immer wieder betont, die Tuberkuloseimmunität nur eine relative sei. Gegenüber diesem Einwand scheint uns eine klare und, wie wir hoffen, endgültige begriffliche Auseinandersetzung nötig. Die Definition des Begriffes Immunität finden wir nirgends klarer als bei v. Behring in seiner „Allgemeinen Therapie der Infektionskrankheiten“. Wir lehnen uns im folgenden an v. Behrings Ausführungen eng an. Das Wort Immunität leitet sich her von dem lateinischen Wort „immunis“ und bedeutet „nicht tributpflichtig“. Es bezeichneten nämlich die alten Römer alle diejenigen Völker als „immunes“, die keinen Tribut zu zahlen brauchten. Bereits damals ist dieser Begriff auch angewandt worden auf Menschen und Tiere, die gewissen Krankheiten keinen Tribut zu zahlen brauchten. Es hat also schon seit dem Altertum der Be-

griff Immunität den Inhalt, der ihm auch bei uns bis vor einiger Zeit noch fast ausschliesslich zukam (und wie wir hinzufügen möchten, von Rechts wegen auch ausschliesslich weiter zukommen sollte), nämlich die Kennzeichnung des Krankheitsschutzes, den Menschen und Tiere unter Bedingungen geniessen, unter denen wir Individuen einer anderen oder gleichen Art von der betreffenden Seuche befallen sehen. Indes selbst bei dieser Einschränkung der Anwendung des Begriffes Immunität kann man auf Schwierigkeiten stossen. Wir wollen ein Beispiel wählen: Die meisten Tierarten sind gegen das Tetanustoxin sehr empfindlich. Eine Ausnahmestellung nehmen aber z. B. die Hühner ein, indem sie das Vieltausendfache von Tetanustoxindosen bei subkutaner Applikation vertragen, die ein Pferd prompt an Tetanus töten. Und doch ist ein Huhn kaum weniger tetanustoxinempfindlich, wie das Pferd und andere tetanustoxinempfindliche Tierarten, wenn wir ihm das Tetanustoxin intrazerebral injizieren. Sollen wir nun in diesem Falle sagen, das Huhn ist tetanusimmun oder es ist nicht tetanusimmun?

Ein anderes Beispiel: Der Frosch ist bei der gewöhnlichen Temperatur unempfindlich gegen das Tetanustoxin. Bringen wir ihn aber auf die Temperatur der Säuger, so erliegt er dem Tetanus wie andere tetanustoxinempfindliche Tiere. Ist der Frosch nun tetanusimmun oder nicht?

Ferner: Wir können Meerschweine durch Injektion von Tetanusheils Serum gegen die subkutane Applikation von Tetanustoxindosen schützen, die ein Vielfaches der tödlichen Minimaldosis für ein normales nicht behandeltes Meerschwein darstellen und doch sterben auch solche Meerschweine noch auf einen minimalen Bruchteil der bei subkutaner Injektion unschädlichen Dosis, wenn wir das Tetanustoxin intrazerebral einspritzen. Ist nun das, was wir durch die Tetanusheils Serum-Injektion geschaffen haben, eine Immunität oder nicht, ist die Heils Serum-Injektion eine Immunisierungsmethode oder nicht?

Manche sagen nun, wir dürfen von Immunität nur dann sprechen, wenn das als immun bezeichnete Individuum gegenüber jeder Infektions- oder Intoxikationsmethode sich als geschützt erweist. Dieser Standpunkt, der die Berechtigung der Anwendung des Begriffes Immunität nur dann anerkennen will, wenn absolute Immunität besteht, ist nicht der unsrige. Denn absolute Immunität können wir eigentlich niemals bei einem Individuum anerkennen, selbst dann nicht, wenn wir nicht in der Lage wären, es irgendwie künstlich erkranken oder sterben zu machen; denn es kann ja lediglich am Mangel unserer Kenntnisse, an Lücken unseres Wissens liegen, dass wir die Immunität eines solchen Individuums im gegebenen Fall noch

nicht brechen können. Auch hierfür ein Beispiel: Man kann durch vorsichtige Behandlung mit Tetanusgift Kaninchen gegen Tetanus immunisieren, und zwar ist die Erzeugung einer so starken Immunität möglich, dass es früher auf keine Weise, auch nicht mit den allerwirksamsten Tetanusgiften, gelang, solche Kaninchen tetanisch zu machen, bis Meyer und Ransom zeigten, dass bei endoneuraler Applikation solche Kaninchen kaum giftwiderstandsfähiger sind als normale, nicht behandelte Tiere. Wir hätten also in diesem Falle von einer absoluten Immunität der Kaninchen sprechen können, bis die durch die wissenschaftliche Forschung erfolgte Vertiefung unserer Kenntnisse uns unser Urteil widerrufen liess.

Wir müssen demnach den Begriff der absoluten Immunität ein für allemal ablehnen. Sie erscheint uns für den einzelnen Fall zu anspruchsvoll und greift dem vor, was die Vertiefung unseres Wissens später vielleicht korrigieren müsste. Der Begriff Immunität hat also stets einen relativen Inhalt. Wir werden also beispielsweise das eben genannte Kaninchen als immun bezeichnen, aber immer nur unter der Voraussetzung, dass wir ein anderes normales Kaninchen auf die gleiche Weise, nämlich durch subkutane Giftinjektion, auf Immunität prüfen.

Um eine ganz klare Definition zu geben, so verstehen wir unter Immunität den Zustand bei Mensch oder Tier, der darin besteht, dass natürliche oder künstliche Einverleibung von Krankheitserregern oder Krankheitsgiften nicht den Tod oder keine nachweisbare Krankheit bei einem Individuum zur Folge hat unter Bedingungen, unter denen wir bei anderen Individuen der gleichen oder einer anderen Art diesen Schutz nicht antreffen.

Wenn wir diese Definition anwenden auf den Tuberkuloseschutz, den wir in obigen Experimenten an Meerschweinchen und Schafen nachgewiesen haben, so müssen wir von Tuberkuloseimmunität sprechen. Wenn bei Meerschweinchen — und hierfür sind gerade unsere quantitativen Versuche instruktiv — in der Tat der Schutz ein recht relativer ist, indem nur gegen geringe Dosen des reinifizierenden Virus völlige Immunität besteht, so schliesst das die Anwendung des Begriffes Immunität durchaus nicht aus. Wir brauchen uns schliesslich auch nur das Ergebnis der Schafexperimente zu vergegenwärtigen, unter denen Dosen des Tuberkulosevirus von den immunen Tieren ohne jeden Schaden vertragen werden, welche die Kontrolltiere in 4—8 Wochen an ausgedehntester Tuberkulose töten. Die Neigung mancher Autoren, von der Höhe des erzeugten Schutzes es abhängig zu machen, ob

man von Immunität reden soll oder nicht, scheint uns überhaupt bedenklich und stellenweise unlogisch. Man braucht sich nur vor Augen zu halten, wie verschieden die Ansprüche verschiedener Autoren an die Höhe eines solchen Schutzes sind und wie schwankend daher das Maass, nach dem sich die Begriffsbestimmung richten soll. Das scheint uns gerade in Rücksicht auf so wichtige Fragen wie die der Tuberkuloseimmunität bedenklich. Dass wir in vorstehenden Versuchen gerade am tuberkuloseempfindlichsten unserer Versuchstiere in eindeutiger Weise den spezifischen Tuberkuloseschutz demonstrieren konnten, beweist, wie berechtigt es ist, von Tuberkuloseimmunität zu sprechen.

Um es also noch einmal zu wiederholen: die eventuell nicht beträchtliche Höhe des erzeugten Tuberkuloseschutzes, sowie überhaupt der relative Charakter desselben zwingt uns nicht, auf den Begriff Immunität zu verzichten. Würden wir das doch tun, so müssten wir auf so zahlreichen Gebieten der Immunitätswissenschaft den Begriff Immunität hinausfegen, dass von „Immunitätswissenschaft“ nicht mehr viel übrig bliebe. Wir halten deshalb an dem Begriff Immunität im oben definierten Sinne so lange fest, als nicht eine andere und bessere Formulierung vorliegt. Der so viel gebrauchte Ausdruck „relative Immunität“ ist daher auch etwas, was unseres Erachtens verschwinden müsste; denn jede Immunität ist eine relative und so ist die Anwendung des Begriffes relative Immunität ein zweck- und sinnloser Pleonasmus.

Auf einen Gesichtspunkt dagegen, der im Sinne der Ungeeignetheit des Begriffes Immunität zur Kennzeichnung jenes Tuberkuloseschutzes schon eher Beachtung verdient, haben wir früher (siehe diese Beiträge Bd. XI) selbst die Aufmerksamkeit gelenkt. Gerade in dieser Arbeit bietet die Versuchsreihe 19 ein instruktives Beispiel dafür, dass bei Anwendung einer grossen Dosis Virus bei der Zweitinfektion statt der erwarteten Immunität geradezu das Gegenteil, nämlich eine ausgesprochene Widerstandslosigkeit des reinfizierten Tieres bestehen kann. Diese auch in allen übrigen Versuchen wiederkehrende charakteristische Überempfindlichkeit besteht sogar bei gleichzeitig vorhandener Immunität und wir haben früher Überempfindlichkeit und Immunität in einen gewissen kausalen Zusammenhang gebracht. Es erscheint nun in gewissem Sinne paradox, dass ein und dasselbe Individuum überempfindlich und gleichzeitig immun sein soll und von Pirquet, der diesen Beziehungen zwischen Überempfindlichkeit und Immunität seine besondere Aufmerksamkeit zugewendet hat, hat in der Tat die Konsequenz gezogen, in solchen Fällen nicht von Immunität zu sprechen, sondern von „Allergie“. Er nennt z. B. den durch

die Vakzineimpfung erzeugten Schutz gegen Pocken konsequenterweise ebenfalls Allergie und nicht Immunität, weil der geimpfte Organismus durchaus nicht unempfindlich wird.

Wenn man sich im Sinne unserer obigen Definition den relativen Charakter des Immunitätsbegriffes stets vor Augen hält, so wird man auch die Bezeichnung Immunität für einen Zustand, der unter (quantitativ) anderen Bedingungen lediglich als Überempfindlichkeit imponiert, nicht unberechtigt finden. Gerade das Pockenbeispiel zeigt, wie wir früher ausgeführt haben, wohin es führt, wenn man den Begriff Immunität nur im Sinne Pirquets als den einer völligen Unempfindlichkeit verwenden will. Denn gerade die Pockenimpfung hat, wie wir früher ausführten, „bei konsequenter Durchführung Völker und Länder von einem Tribut befreit (immunis = nicht tributpflichtig), den sie ohne diese Schutzimpfung den Pocken zahlen müssten“.

Eigenartig verhält sich der nachgewiesene Tuberkuloseschutz — wenigstens in unseren Meerschweinversuchen — deshalb, weil, wie wir in einer früheren und auch in dieser Arbeit wieder zeigen konnten, die dem tuberkulösen Meerschwein reinjizierten Tuberkelbazillen am Orte der Reinfektion, vielleicht auch in anderen Organen, sich lebend und virulent erhalten, ohne tuberkulöse Herde zu erzeugen. Der immune Organismus entledigt sich also nicht der reinfizierenden Bazillen, er widersteht lediglich ihrem krankmachenden Effekt. Wer den Begriff Immunität so eng fasst, dass er nur dann von Immunität spricht, wenn das immune Individuum das betreffende Virus wirklich zu vernichten, zu zerstören vermag, der darf natürlich auch nicht von Tuberkuloseimmunität beim Meerschwein unter Bezugnahme auf unsere geschilderten Versuche reden; wir sagen ausdrücklich: von Tuberkuloseimmunität beim Meerschwein, weil bei anderen Tierarten die Verhältnisse möglicherweise anders liegen. Bei den reinfizierten Schafen z. B. konnten wir in den Lungen, in die doch die intravenös injizierten Tuberkelbazillen zuerst gelangt sein müssen, durch den Tierversuch kein lebendes Virus mehr nachweisen. Aber selbst wenn wir von der Annahme ausgehen, dass auch beim immunen Schaf das reinfizierte Virus nicht zugrunde geht, halten wir an der Berechtigung des Begriffes Immunität fest. Man müsste sonst logischerweise auch Individuen, die eine Diphtherie überstanden, antitoxisches Blut besitzen und dank diesem Antitoxingehalt eine Zeitlang gegen Diphtherieerkrankungen geschützt sind, nicht als immun deshalb bezeichnen, weil sie noch wochen-, ja selbst monatelang lebende Diphtheriebazillen beherbergen können. Und sollen wir Tiere, die durch Milzbrandserum geschützt sind, deshalb nicht als milzbrandimmun be-

zeichnen, weil ihr Blut bei völligem Wohlbefinden lebende Milzbrandbazillen beherbergen, ja, wie Sobernheim mitteilt, von lebenden Milzbrandbazillen gelegentlich wimmeln kann? Unseres Erachtens beweisen gerade diese Beispiele die Berechtigung und geradezu Notwendigkeit der Anwendung des Begriffes Immunität in solchen Fällen. Die Anwesenheit lebenden und vollvirulenten Virus, das, übertragen auf einen normalen Organismus, bei diesem sofort zu Krankheit und Tod führt, beweist besonders drastisch die Tatsache der „Immunität“ des Individuums, bei dem sie, ohne irgendwelche Folgeerscheinungen zu verursachen, sich finden. Gerade die Tatsache, dass beim Meerschwein Tuberkelbazillen ohne die geringsten klinisch, ja selbst anatomisch nachweisbaren Folgeerscheinungen zu hinterlassen, vorhanden sein können, beweist seine Immunität, zumal wenn wir dann noch sehen, wie dieselben Tuberkelbazillen, auf ein normales Meerschwein übertragen, bei diesem die typische akut verlaufende Tuberkulose erzeugen.

Wir vermuten, dass der Hauptgrund für die Nichtanerkennung der Tuberkuloseimmunität in der Beobachtung liegt, dass im tuberkulösen Organismus die tuberkulöse Infektion anscheinend ungehemmt fortschreitet. Ausgesprochen hat dies insbesondere Joest, auf dessen Arbeit wir schon oben hinwiesen. Gerade unsere Studien über Tuberkuloseimmunität berechtigen uns ein grosses Fragezeichen hinter die Anschauung zu machen, welche ein solches ungehemmtes Fortschreiten der tuberkulösen Infektion in einem seit längerer Zeit tuberkulösen Organismus annimmt. Wir sind der Überzeugung, dass die Art des Fortschreitens der Tuberkulose im tuberkulösen Organismus, die wir als eine Art Reinfektion von innen her, oder, wie wir es früher nannten, als metastasierende Autoinfektion bezeichnen können, ganz anders zu beurteilen ist, wie eine entsprechend starke und auf dem gleichen Wege erfolgende Infektion des normalen, noch nicht mit Tuberkulosevirus in Berührung gekommenen Organismus. Gerade darum kommen wir auf die grundsätzliche Differenz, wie der normale „jungfräuliche“ Organismus einerseits und der schon tuberkulöse Organismus andererseits auf die Tuberkuloseinfektion reagiert, immer wieder zurück, damit man lerne, die Verbreitung der Tuberkulose im tuberkulösen Individuum vom Standpunkt der Immunitätsforschung aus zu betrachten. Dass der Organismus durch eine tuberkulöse Infektion eine ganz gewaltige Umstimmung erfährt (siehe Tuberkulin-Überempfindlichkeit!), wird wohl von niemand bestritten; dass aber diese Umstimmung sich in bestimmter Weise auch gegenüber einer neuen Infektion mit Tuberkel-

bazillen geltend machen muss, davon lässt man sich nur allzugern den Blick ablenken durch den trivialen Scheinerfahrungssatz: Die Tuberkulose schreitet ungehemmt in dem einmal tuberkulösen Organismus fort.

Nach seiner eingangs erwähnten Diskussionsbemerkung möchte R. Pfeiffer den Ausdruck Tuberkuloseimmunität deshalb lieber vermissen, weil es lediglich eine entzündliche Reaktion des überempfindlich gewordenen Organismus sei, die den Tuberkelbazillus im geschützten Organismus hindere, ebenso wie im normalen Tuberkuloseherde und Tuberkulosekrankheit zu erzeugen. Wir haben dem zweiten Teile dieser Pfeifferschen Anschauungen um so weniger hinzuzufügen, als wir ja früher selbst (vgl. diese Beiträge, Bd. XI und XIII) in der Überempfindlichkeitsreaktion, die sich am reinfizierten Orte besonders lebhaft äussert, die Ursache oder wenigstens eine der Ursachen des Tuberkuloseschutzes zu erblicken glaubten. Wir vermögen aber nach nochmaliger gründlicher Überlegung uns nicht deshalb die weitere Anschauung Pfeiffers zu eigen zu machen, dass der Ausdruck Immunität unangebracht sei. Wir müssen sogar bekennen, dass es uns recht gewagt erscheint, wenn wir die Anwendung des Begriffes Immunität abhängig machen wollten von den Ursachen des jeweiligen Schutzes, um so mehr als bisher noch gar keine einheitlichen Grundsätze darüber vorliegen, welche Ursachen eines spezifischen Krankheitsschutzes zur Anwendung des Begriffes Immunität berechtigen. Bisher wandten wir jedenfalls die Bezeichnung Immunität an ohne Rücksicht darauf, welches der Mechanismus derselben ist. Wir sprechen von Diphtherie- und Tetanusimmunität und wissen, dass die Antitoxine des Blutserums die Ursache sind. Wir sprechen von Typhus- und Cholera-Immunität und glauben zu wissen, dass spezifische Lysine, also ein gänzlich anderer Mechanismus, die Ursache des Krankheitsschutzes sind. Wir sprechen von Milzbrandimmunität und vermuten auch hier, dass im Serum gelöste Antikörper die Träger derselben sind, ohne aber auch nur ein Wort über den eigentlichen Mechanismus dieser Immunität mit Sicherheit aussagen zu können. Wir sprechen von Pockenimmunität und sind über die wahre Ursache derselben überhaupt völlig im Dunkeln. Gewiss ist es für die theoretische Immunitätsforschung nicht gleichgültig, was die Ursache der Immunität ist, wie der Mechanismus derselben beschaffen ist etc. Immunitätsfragen sind aber unseres Erachtens vor allem eminent praktisch wichtige Fragen und wenn wir, wie in den oben zitierten Schafexperimenten finden, dass eine schwache tuberkulöse Infektion völligen Schutz verleiht gegen Dosen des Tuberkulosevirus, die normale Schafe in 4—8 Wochen an akutester Tuberkulose töten, dann

ist das praktisch ein so gewaltiger Schutz, dass wir, selbst wenn stichhaltigere theoretische Gegengründe vorlägen, auf die Bezeichnung Immunität nicht verzichten könnten. Wohl aber würde es sehr zu begrüßen sein, wenn die Diskussionsbemerkung Pfeiffers zur Erörterung einer anderen Frage auffordern würde, nämlich der, ob wir das, was wir in der sogenannten Immunitätswissenschaft heute „Immunität“ und „Immunisierung“ nennen, nicht ganz falsch so bezeichnen. Die moderne Immunitätsforschung hat, insbesondere von dem Zeitpunkt ab, wo v. Behring für die Diphtherie- und Tetanus-Immunität nachgewiesen hatte, dass es die Antitoxine des Blutserums sind, die die Immunität veranlassen, auch bei anderen Infektionskrankheiten nach solchen spezifischen Immunität auslösenden Reaktionsprodukten, sogenannten Antikörpern, gesucht. Die Immunitätsforschung hat aber nicht nur die Reaktionsprodukte des Organismus studiert, die nach der Einverleibung lebender Infektionserreger oder Infektionsgifte entstehen, sondern auch nach Berührung mit allen möglichen anderen fremdartigen Substanzen, z. B. artfremdem Serum, Blutkörperchen, sonstigen Körperzellen etc. sich bilden. Dementsprechend ist es in der modernen Literatur üblich geworden, als Immunisierungsmethoden auch solche Behandlungen des Organismus zu bezeichnen, die mit Stoffen ausgeführt werden, die niemals Ursache einer infektiösen Erkrankung gewesen sind oder sein können, aber zur Bildung charakteristischer spezifischer Antikörper Anlass geben. Eine entsprechende Wandlung hat auch der Begriff Immunität erfahren. Diese Wandlung hat ein Entfernen von den praktischen Zielen der Immunitätswissenschaft, die sich mit Krankheitschutz und Krankheitsheilung befassen sollen, zur Folge gehabt. Deshalb mutet es auch fast sonderbar, wenn auch für den, der die Entwicklung der modernen Immunitätswissenschaft überschaut, nicht unverständlich an, wenn auf der gleichen Tagung der Freien Vereinigung für Mikrobiologie Dörr in seinem ausgezeichneten Referat über Serumüberempfindlichkeit zu dem widerspruchsflos angenommenen Schluss kommen konnte, die Serumüberempfindlichkeit des Meerschweinchens, welche sich bekanntlich in einem ganz akuten, in wenigen Minuten erfolgenden Tode äussern kann, sei eine Immunitätserscheinung, während andererseits Pfeiffer im Anschluss an die Demonstration des gewaltigen Tuberkuloseschutzes, den unsere Versuchsschafe in oben aufgeführten Versuchen gezeigt haben, sagen konnte, es handele sich hier wohl nicht um Immunität. Die Ausführungen Dörrs sind die durchaus folgerichtige Konsequenz dessen, was man heute Immunisierung und Immunität nennt. Gerade die Gegenüberstellung aber zu der Diskussionsbemerkung Pfeiffers,

deren Berechtigung auch wir durchaus nicht von vornherein ablehnten, beweist — wenigstens unseres Erachtens —, dass es richtiger wäre, bei dem Begriff Immunität nicht zu vergessen, wie er entstanden ist, was er dem Wortsinn nach bedeutet und was er im Interesse der praktischen Ziele der Immunitätswissenschaft lediglich enthalten sollte.

Wir selbst halten jedenfalls an unserer obigen Definition des Begriffes Immunität so lange fest, als uns dafür kein besserer Ersatz geboten wird, und somit behaupten wir, dass das, was von Behring durch die von ihm entdeckte Schutzimpfung bei seinen Rindern erzeugte, Tuberkuloseimmunität ist und dass das, was wir in den oben ausführlich wiedergegebenen Versuchsreihen bei unseren Meerschweinchen und Schafen beobachteten, wiederum nichts anderes ist, als die spezifische Tuberkuloseimmunität.

Erläuterung zu den Tafeln.

Tafel VI, VII Fig. 1—4: Die im Bild wiedergegebenen Meerschweine sind am 13. I. 1910 an der rechten Körperseite intrakutan mit Rindertuberkelbazillen infiziert worden. Die Bilder geben die Veränderungen am Orte der Infektion drei Monate nach der Infektion wieder. Meerschwein 8143 und 8064 waren vor der Infektion vom 13. I. 1910 gesunde, noch nicht tuberkuloseinfizierte Kontrolltiere. Meerschwein 8187 und 8184 hatten bereits am 29. VII. 1909 eine an der linken Körperseite subkutan ausgeführte, von Impftuberkulose gefolgte Tuberkuloseinfektion erlitten. Des näheren verweisen wir auf die Interpretation zu Versuchsreihe 11, Seite 34.

Tafel VIII:	Nähere Interpretation siehe Versuchsreihe 17, Seite 46—47.			
„ IX—XIII:	„	„	„	18, „ 49—51.
„ XIII u. XIV:	„	„	„	19, „ 53—55.

Nr. 8143.

Nr. 8187.

Römer und Joseph, Die tuberkulöse Reinfektion.

M. 8064.

M. 8184.

Römer und Joseph, Die tuberkulöse Reinfektion.

Tuberkulöses Schaf Nr. 85.

Kontroll-Schaf Nr. 95.

Tuberkulöses Schaf Nr. 79.

Kontroll-Schaf Nr. 94.

Kontroll-Schaf No. 101.

Kontrollschaf No. 99.

Römer und Joseph, Tuberkulöse Reinfektion.

Tuberkuloses Schaf No. 83.

Tuberkuloses Schaf No. 58.

Römer und Joseph, Tuberkulose Reinfektion.

Tuberkulöses Schaf No. 59.

1909 Juni Juli

August

Tuberkulöses Schaf No. 47.

1909 Juni Juli

August

Römer und Joseph, Tuberkulöse Reinfektion.

Römer und Joseph, Tuberkulöse Reinfektion.

Römer und Joseph, Tuberkulose Reinfektion.