(Aus dem staatl. Institut für exper. Therapie in Frankfurt a. M. [Dir.: Geh.-Rat. Prof. Dr. *Kolle*] und der Universitäts-Augenklinik in Göttingen [Dir.: Geh.-Rat Prof. Dr. *E. v. Hippel*].)

Über Reinfektionsversuche am Auge mit Bakterien der säurefesten Gruppe¹⁾.

Von

Prof. Dr. **Josef Igersheimer** und Dr. **Hans Schloßberger**.

Mit 4 farbigen Textabbildungen.

Eines der wesentlichsten Resultate der Tuberkuloseforschung ist die Entdeckung *Robert Kochs*, daß tuberkulöse Tiere einer Infektion mit tuberkelbacillenhaltigem Material gegenüber sich anders verhalten als normale Tiere. Während bei normalen Meerschweinchen, denen geringe Tuberkelbazillenmengen in Reinkultur unter die Haut gespritzt wurden, sich erst nach etwa 10—14 Tagen ein hartes Knötchen an der Impfstelle ausbildete, welches dann ulcerierte und bis zum Tode der Tiere bestehen blieb, war nach der Reinfektion tuberkulöser Tiere, die zum ersten Male etwa 6 Wochen vorher mit Tuberkelbacillen geimpft worden waren, schon am nächsten oder zweitnächsten Tage an der Reinjektionsstelle eine deutliche Infiltration festzustellen, die kurze Zeit darauf ulcerierte, aber dann schnell und vollständig abheilte, ohne daß die regionären Lymphdrüsen ergriffen wurden. Diese Beobachtung *Robert Kochs*, die in der Folgezeit durch die experimentellen Untersuchungen zahlreicher Autoren vollinhaltlich bestätigt und weiter ausgebaut wurde, bildet bekanntlich die Grundlage, auf welcher unsere heutigen Anschauungen über die Immunität bei Tuberkulose basieren. Vor allem waren es *Detre-Deutsch, della Cella, Feistmantel, Kraus* und *Groß, P. H. Römer*, zum Teil in Gemeinschaft mit *Joseph, F. Hamburger, Calmette* und *Guérin, Weleminsky, Courmont* und *Lesieur, Kraus* und *Volk, Orth, Lewandowsky* und viele andere, die durch ihre Arbeiten zur Klärung der Verhältnisse beitrugen. Als wesentliches Ergebnis ergibt sich aus diesen Forschungen die für Tuberkuloseimmunität, Phthisiogenese und Tuberkulosebehandlung grundlegende Tatsache, daß eine chronisch verlaufende, schwache tuberkulöse Infektion dem Organismus einen nicht unbeträchtlichen Schutz gegen weitere tuberku-

¹⁾ Tuberkulose und Auge. IV.

löse Infektionen verleiht. Diese erhöhte Widerstandsfähigkeit des tuberkulösen Organismus gegen eine nachfolgende Tuberkuloseinfektion kommt aber, wie besonders die Meerschweinchenversuche *Römers* zeigen, sogar auch bei Nachinfektion mit massiven Tuberkelbacillendosen zum Ausdruck, indem derart nachgeimpfte Tiere, im Gegensatz zu den normalen Kontrollen, nicht an akuter generalisierter, sondern an mehr chronisch verlaufender, vorwiegend in den Lungen lokalisierter und mit Kavernenbildung einhergehender Tuberkulose erkranken. Wie dann insbesondere *Kraus* und *Volk* an Affen zeigen konnten, besteht diese veränderte Reaktionsfähigkeit aber nur solange, als ein aktiver tuberkulöser Prozeß im Organismus vorhanden ist; heilte die tuberkulöse Erkrankung bei Verwendung wenig virulenter Tuberkelbacillensämme spontan ab, so reagierten die Tiere auf eine neuerliche Infektion in derselben Weise wie normale Individuen. Damit stimmen auch die Untersuchungsergebnisse von *Courmont* und *Lesieur* überein, die bei tuberkulösen Meerschweinchen einen Schutz gegen Reinfektionen erst etwa vom 10. bis 15. Tage nach der Erstinfektion an, d. h. also nach Manifestwerden der tuberkulösen Erkrankung feststellen konnten. Mit avirulenten oder abgetöteten Tuberkelbacillen konnten dagegen *Kraus* und *Volk* und nach ihnen zahlreiche andere Autoren, die sich mit Immunisierungsversuchen bei Tuberkulose beschäftigten, keinen wirksamen Schutz erzielen.

Im Gegensatz zu der nach Überstehen vieler anderer Infektionskrankheiten zurückbleibenden Immunität ist also beim tuberkulösen Individuum ein dieser analog zu setzender Zustand des Schutzes gegen Neuinfektion nur solange, als der tuberkulöse Prozeß aktiv ist, vorhanden, d. h. bei der Tuberkulose gibt es nur eine sog. Infektionsimmunität, wie man sie in ähnlicher Weise z. B. auch bei der Syphilis antrifft. Worauf diese veränderte Reaktionsfähigkeit, diese Allergie des tuberkulösen Organismus, die besonders auch für die Erkennung der Tuberkulose mittels des Tuberkulins eine große Bedeutung erlangt hat, zurückzuführen ist, ist vorderhand noch nicht geklärt. Antikörper von der Art, wie sie z. B. im Blut von Typhusrekonvaleszenten angetroffen werden, sind es offenbar nicht, welche einerseits diesen Schutz gegen Reinfektion, andererseits die Überempfindlichkeit für Tuberkelbacillenleibessubstanz (beschleunigte Reaktion) bedingen, denn es ist bis jetzt noch nicht einwandfrei gelungen, durch Verimpfen von Blut oder Serum tuberkuloseimmuner Individuen den gesunden Organismus gegen eine Tuberkuloseinfektion zu schützen oder den Krankheitsprozeß bei tuberkulösen Menschen oder Tieren therapeutisch zu beeinflussen.

Auch am Auge konnten Beobachtungen angestellt werden, die zeigen, daß die Infektion des Auges mit Tuberkelbacillen anders ver-

läuft, wenn es sich um ein bereits vorher tuberkulös infiziertes Tier handelt, als wenn das Tier normal ist. Die meisten derartigen Versuche am Auge wurden so ausgeführt, daß die Erstinfektion an einem Auge und die Superinfektion am anderen Auge erfolgte. *Löwenstein* berichtet allerdings, daß auch subcutan infizierte Kaninchen bei Superinfektion in die vordere Augenkammer negativ reagierten. Ferner teilt *Lewandowsky* mit, daß intracardial infizierte, gesunde Meerschweinchen sämtlich nach 4—5 Wochen Keratitis und Iridocyclitis zeigten, während bei der intracardialen Infektion tuberkulöser Tiere meist keine Veränderungen am Auge auftraten, nur einmal im Ciliarkörper tuberkuloide Struktur mit einem Tuberkelbacillus gefunden wurde; allerdings gingen von diesen tuberkulösen Tieren viele infolge anaphylaktischen Todes bei der intracardialen Infektion zugrunde.

Über die Beeinflussung der tuberkulösen Infektion eines Auges durch tuberkulöse Erkrankung des anderen Auges berichtet schon *Sattler*, der am zweiten Auge eine auffallende milde Iristuberkulose beobachtete, während bei dem Kontrolltiere schwere Iris- und tödliche Allgemeintuberkulose auftrat. *Sattler* bezog diese Wirkung auf die vorangegangene Tuberkulinkur. Ferner machte *Krückmann* in Diskussionsbemerkungen zu dem Vortrag von *Schieck* 1911 darauf aufmerksam, daß die Infektion des zweiten Auges anders verläuft als die des ersten, und daß man mit der Möglichkeit rechnen müsse, daß ein bereits tuberkulöser Körper durch spezifische Reaktionsprodukte die neu eingeführten Bacillen bekämpfe. Auch *A. Leber* konnte als Phänomen lokaler Allergie feststellen, daß bei einer Reihe seiner mit Perlsuchtbazillen in die Vorderkammer geimpften Kaninchen nach Enucleation des kranken Auges die Superinfektion am anderen Auge auffallend gutartig verlief, ohne daß von dem ersten Auge aus bereits eine Allgemeintuberkulose entstanden war. Direkt auf diesen Punkt gerichtete, experimentelle Untersuchungen führten dann noch *Krusius* sowohl wie *Schieck* aus. *Krusius* stellte fest, daß die Superinfektion am zweiten Auge (Vorderkammer) bei Erstinfektion in Glaskörper oder in die Vorderkammer erst nach 60 Tagen tuberkulöse Herde im Kammerwinkel zuweg brachte, die sogar nur bei der histologischen Untersuchung nachweisbar waren, während die Kontrolltiere schon nach 27 Tagen eine schwerste Tuberkulose des vorderen Bulbusabschnittes aufwiesen. Auch *Schieck* konnte feststellen, daß die Superinfektion am Kaninchenauge selbst bei Verwendung des Typus bovinus sehr milde verlief, wenn das andere Auge vorher infiziert war, daß allerdings dieser Schutz sich sehr verschieden stark erwies. Von Interesse sind von ihm zwei weitere Beobachtungen, einmal daß bei intravenöser oder intraokularer (Vorderkammer) Vorbehandlung mit Typ. humanus ein Schutz bei der Superinfektion mit Typ. bovinus am

zweiten Auge (Vorderkammer) nicht zustande kam, ferner daß die Überschwemmung des Blutkreislaufs mit *abgestorbenen* Bacillen keinen Impfschutz hervorzurufen vermochte.

Diese letztgenannte Beobachtung *Schiecks* bestätigt die schon eingangs erwähnte Feststellung, daß ein Impfschutz gegen die Superinfektion, sei es ein vollkommener oder ein relativer, im wesentlichen nur ausgeübt wird von einem spezifischen, durch lebende, virulente Bacillen bedingten aktiven Prozeß und auch unsere Versuche, auf die jetzt eingegangen werden soll, sprechen durchaus in diesem Sinne.

Bei unseren eigenen experimentellen Forschungen handelte es sich um die Frage, ob sich zwischen den in einer früheren Arbeit näher geschilderten Passagestämmen säurefester Bacillen und den sog. echten Tuberkelbacillen immunbiologische Beziehungen finden lassen, derart, daß die Infektion mit der einen Art dem Organismus Schutzkräfte gegen die intraokulare Infektion mit der anderen Art verleiht; auch die Frage, ob solche Beziehungen zwischen den Ausgangsstämmen und den Passagestämmen resp. den echten Tuberkelbacillen bestehen, mußte interessieren. In der vorangegangenen Arbeit (*Arch. f. Ophthalmol.* 108, S. 126, 1922) war gezeigt worden, daß solche Ausgangsstämme, sowohl für Meerschweinchen apathogene Kaltblütertuberkelbacillen und Bacillen der Hühnertuberkulose, als auch säurefeste Butter- und Grasbacillen am Auge des Versuchstieres höchstens eine unspezifische Reizung hervorzurufen imstande sind, daß aber weder am Auge noch sonst am Körper eine Tuberkulose entsteht. Auffallend war nur, daß bei den mit Schildkrötentuberkelbacillen ins Auge geimpften Meerschweinchen trotz negativen Ausfalls der Augenimpfung 4mal ein tuberkulöser Prozeß sonst im Körper nachweisbar war. Es hatte sich weiter gezeigt, daß die von *Kolle*, *Schloßberger* und *Pfannenstiel* aus diesen Ausgangsstämmen gezüchteten Passagestämme am Auge des Versuchstieres typische, tuberkulöse Veränderungen hervorrufen und sowohl zu einer Verkäsung der regionären Drüse als auch zu generalisierter Tuberkulose Veranlassung geben. Dieser Effekt konnte nur beobachtet werden, wenn die Passagestämme auch in der Kultur ein krümliges, trocknes Wachstum wie echte Tuberkelbacillen zeigten, während Zwischenstadien der Passagen, also meist erste oder zweite Passage, dieses Vollbild der Tuberkulose noch nicht erzeugten und auch kulturell von dem Wachstum echter Tuberkelbacillen noch abwichen.

Unsere Versuchsanordnung¹⁾ bestand also darin, die Tiere subcutan

1. mit Ausgangsstämmen,

¹⁾ Die wesentlichsten Resultate der vorliegenden Arbeit wurden bereits in der *Dtsch. med. Wochenschr.* 1922, Nr. 30, S. 1001 mitgeteilt.

2. mit Passagestämmen,
3. mit echten Tuberkelbacillen

vorzubehandeln und mit den gleichen Stammarten am Auge (Vorderkammer) die Superinfektion auszuführen. Es resultierten bei der Variation der verschiedenen Möglichkeiten 9 verschiedene Kombinationen. Gelegentlich erfolgte die Superinfektion auch intracardial, intracorneal oder conjunctival; über die Versuche mit den beiden letztgenannten Impfmethode soll in besonderen Mitteilungen berichtet werden.

Es seien nun zunächst die Versuchsreihen, so wie sie vorgenommen wurden, in knapper Form wiedergegeben.

I. Vorbehandlung mit Tb 7 (Typus humanus) (1 mg) subcutan am 31. VIII. 1920.

1. *Superinfektion mit S 3* (Butterbacillus) (Verdünnung 1 mg in 1 ccm) in die Vorderkammer am 30. X. 1920 bei:

Abb. 1. Tier 249: Vorbehandelt mit Typ. human. Intraocul. Reinfekt. mit *S_{3a}* (Passagestamm des Butterbacillus).

Abb. 2. Tier 450 (Kontrolle): Intraoculare Infektion mit *S_{3a}* (Passagestamm des Butterbacillus).

Me 234: Mäßige primäre Entzündungserscheinungen (Hornhauttrübung, kein Hypopyon), die sich in einigen Tagen wieder zurückbilden. U. D.¹⁾ negativ. 22. III. 1921 Exitus (Drüsen, Leber, Milz²⁾).

Me 238: Mäßige primäre Entzündungserscheinungen (Hornhauttrübungen, kein Hypopyon, kleine gelbliche Auflagerung auf die Hinterfläche der Hornhaut und auf die Iris), bald rückgängig. U. D. negativ. 5. X. 1921 getötet (Leisten-drüse).

Me 259: Heftige primäre Entzündungserscheinungen (Hornhauttrübung, grau-gelbe Auflagerung auf die Hinterfläche), Entzündung bald rückgängig, aber Phthisis bulbi. U. D. negativ. 16. I. 1922. Ulcus corneae am rechten Auge. Spontan entstanden (mikroskopisch Tuberkelbacillen im Bulbus nicht gefunden). 16. I. 1922 getötet (Drüsen, Milz).

Epikrise: Verlauf der Infektion am Auge prinzipiell der gleiche wie der bei den unvorbehandelten Kontrollen, nur quantitativ etwas geringer; vor allem fehlt das bei den Kontrollen vorhandene große Hypopyon; aber die gelbliche geringe Exsudation auf der Hinterfläche der Hornhaut ist im gleichen Sinne aufzufassen.

¹⁾ U. D. = Unterkieferwinkeldrüsen.

²⁾ Die hinter dem Exitus in Klammer gesetzten Organe bedeuten die spezifisch erkrankten Körperteile.

Bei den vorbehandelten sowie bei den unvorbehandelten Tieren war der Augenprozeß rückgängig und nicht spezifisch, auch nicht die bei Tier 259 eintretende Phthisis bulbi. Die regionäre Drüenschwellung fehlte regelmäßig.

2. *Superinfektion mit S 3 a* (Passage von S 3) (Verdünnung $1/_{10}$ mg in 1 cem) am 30. X. 1920 in die linke Vorderkammer bei:

Me 249: Starke primäre Entzündungserscheinungen (Pannus, gelbliche Auflagerung auf die Hinterfläche). Zunächst wieder rückgängig, von Dezember ab wieder zunehmende Trübung und gelblich-fleischige Umwandlung der Hornhaut. 20. I. 1921 Perforation der Hornhaut. U. D. zunächst fehlend oder minimal, ist vom 3. II. 1921 an deutlich zu fühlen. Exitus am 2. V. 1921 (verkäste Drüsen an der linken Halsseite, ferner Drüsen an anderen Stellen, Milz, Leber, Lunge).

Me 258: Starke primäre Entzündungserscheinungen (Pannus, gelbliche Massen in der Vorderkammer), daran anschließend gelblich-fleischige Umwandlung der Hornhaut. 9. XII. Perforation der Hornhaut. U. D. negativ. Exitus am 10. XII. 1920 aus äußeren Gründen (Drüsen, Milz).

Me 261: Starke primäre Entzündungserscheinungen (Pannus, Exsudat auf der Iris), daran anschließend gelblich-fleischige Umwandlung der Hornhaut, doch

Abb. 3. Tier 246: Vorbehandelt mit Typ. human. Intraocul. Reinfekt. mit Typ. hum.

Abb. 4. Tier 462 (Kontrolle): Intraocul. Infekt. mit Typ. human.

erst am 24. XII. Perforation derselben. Enucleation des infizierten Auges. Vom 9. XII. ab U. D. positiv. Exitus am 16. IV. 1921 (Leber, Milz, Lunge, verkäste Drüsen).

Epikrise: Bei Vergleich mit den Kontrolltieren besteht ein Unterschied insofern, als bei den vorbehandelten Tieren sofort nach der Superinfektion eine starke Reaktion am Auge eintrat, die bei den Kontrolltieren völlig fehlte. Die tuberkulöse Umwandlung der Hornhaut und Perforation war allerdings bei beiden Gruppen die gleiche, doch war bei 249 die Verkäsung und bei 261 wenigstens die Perforation etwas hinausgezögert. Auch das Auftreten der regionären Drüenschwellung erfolgte später als bei den Kontrolltieren. Der Tod trat bei den vorbehandelten Tieren erst nach 6—7 Monaten auf (wobei es zweifelhaft bleiben muß, ob sie an der Tb 7 oder an der S 3 a-Infektion zugrunde gingen), während bei den Kontrolltieren, die nur am Auge geimpft waren, der Tod schon nach 2—3 Monaten eintrat.

3. *Superinfektion mit Tb 7* (Typ. hum.) ($1/_{10}$ mg auf 1 cem) in die linke Vorderkammer am 30. X. 1920 bei:

Me 246: Mäßige primäre Entzündungserscheinungen (Pannus, Pupillarexsudat), die sich wieder zurückbilden, ganz allmählich aber käsige Umwandlung der Hornhaut (13. I. 1921). U. D. negativ, erst am 17. II. Perforation der Hornhaut, von da an U. D. positiv. 27. IX. 1921 Exitus (regionäre und andere Drüsen, Milz, Leber, Lunge).

Me 256: Mäßige primäre Entzündungserscheinungen (Pannus, Pupillarexsudat), käsige Umwandlung der Hornhaut, allmählicher Übergang in Phthisis bulbi, ohne Perforation. U. D. dauernd negativ. Am 10. XI. 1921 getötet, spezifische Veränderungen nicht gefunden.

Me 244: Mäßige primäre Entzündungserscheinungen (Pannus, Pupillarexsudat), rückgängig, U. D. negativ. 9. XII. 1920 Exitus (aus äußeren Gründen) (Drüsen, Milz). Die mikroskopische Untersuchung des Bulbus ergab nichts Spezifisches, aber vereinzelte Tuberkelbacillen im Ciliarkörper.

Epikrise: Während bei den unvorbehandelten Kontrollen keine oder nur geringe primäre Entzündungserscheinungen zustande kamen, dann aber rapid etwa 2—3 Wochen nach der Infektion ein fleischartiger Pannus mit Ektasie und sehr schnell folgender Perforation eintrat, bestanden bei den vorbehandelten Tieren ausgesprochene primäre Entzündungserscheinungen in Form von Pannus und Pupillarexsudat. Diese zeigten rückgängige Tendenz; aber allmählich kam es dann doch zu einer käsigen Umwandlung der Hornhaut ohne oder mit sehr verspäteter Perforation. Die regionären Lymphdrüsen, die bei den Kontrollen stets kurz nach Beginn des spezifischen Augenprozesses angeschwollen waren, erkrankten bei Me 256 gar nicht und bei Me 246 erst Monate nach der eingetretenen Perforation der Hornhaut.

4. *Superinfektion mit Tb 7* (Verdünnung $1/_{100}$ mg in 1 cem) *intrakardial* am 30. X. 1920 bei:

Me 248, 254, 255, 257, 263; dazu dienten als Kontrollen 451, 455, 461.

Nur bei Tier 254 wurden ophthalmoskopisch chorioiditische Herdchen gefunden, die dann auch mikroskopisch zur Anschauung gebracht werden konnten. Bei den Kontrollen wurden die Miliartuberkel zwar ophthalmoskopisch bei 461 festgestellt, histologisch zeigte sich hier aber in dem Formol gehärteten Bulbus merkwürdigerweise keine Veränderung der Aderhaut. Es muß dahin gestellt bleiben, ob an dem negativen Resultat die im Formol hochgradig geschrumpfte Aderhaut Schuld hatte. Wir erwähnen die Versuche nur deshalb, weil bei dem vorbehandelten Tier 254 in dem großen Aderhautherd nur vereinzelte Tuberkelbacillen nachweisbar waren, während in einem metastatischen Herd der Conjunctiva bei dem Kontrolltier 451 reichlich Tuberkelbacillen gefunden wurden.

II. Vorbehandlung mit S 3 (Butterbacillus) (je 20 mg Volumen 1 cem) subcutan am 22. XI. 1920.

1. *Superinfektion mit S 3* (Verdünnung 1 mg in 1 cem) in die rechte Vorderkammer am 20. XII. 1920.

Bei den drei geimpften Tieren 480, 485 und 487 blieb das geimpfte Auge reizlos, nur bei 485 bestand eine kurz vorübergehende Injektion. Die regionäre Drüse war dauernd frei von Schwellung. Die Tiere 485 und 487 zeigten bei dem Exitus im April 1921 eine unspezifische Pneumonie, während das Tier 480 merkwürdigerweise verkäste Drüsen und spezifische Veränderungen an Milz, Leber und Lunge aufwies. Von den drei am gleichen Tag geimpften Kontrollen hatten zwei erhebliche primäre Reizerscheinungen, die bei 565 zu einer Seclusio pupillae führten. Der regionäre Drüsenbefund war dauernd negativ.

2. *Superinfektion mit S 3 a* (Passagestamm von S 3) ($1/_{10}$ mg in 1 cem) am 20. XII. 1920, in die rechte Vorderkammer.

Bei den drei geimpften Tieren 490, 496, 499 kam es bei 490 nach 4 Wochen zur typischen fleischigen Umwandlung der Hornhaut mit Perforation, zu regionärer Drüsenanschwellung und Generalisation der Tuberkulose. Die übrigen beiden Tiere zeigten keinerlei Erscheinungen. Von den drei am gleichen Tag geimpften Kontrolltieren starben zwei vorzeitig, das dritte hatte ebenfalls keinerlei Erscheinungen am Auge.

3. *Superinfektion mit Tb 7* (Typus humanus) ($1/10$ mg im Kubikzentimeter) am 20. XII. 1920 in die rechte Vorderkammer.

Bei den Tieren 478 und 491 kam es genau wie bei den Kontrollen, ohne daß zunächst Primärscheinungen nach der Injektion aufgetreten wären, etwa 3 Wochen nach der Superinfektion zu rapid fortschreitendem Pannus der Hornhaut mit Verkäsung und Perforation, sowie zu Schwellung der regionären Drüse. Etwa 5 Monate später bildete sich die Drüse am Unterkieferwinkel zurück und als einige Monate später das Tier getötet wurde, waren keine Drüsen nachweisbar, nur der linke untere Lungenlappen zeigte einen verkästen, tuberkelbacillenhaltigen Knoten. Entschieden gutartiger verlief zunächst die Superinfektion bei Tier 483. Zur Zeit, als bei den übrigen Tieren und den Kontrollen bereits die käsig-e Umwandlung der Hornhaut begann, bestand bei diesem Tier ein Hornhautinfiltrat, zu dem Gefäße zogen, sowie Schwellung der regionären Drüse. Dazu gesellten sich kleine Auflagerungen auf der Iris. Im Laufe von weiteren Monaten bildete sich zunächst eine sulzige Infiltration der Sklera im oberen Anteil heraus, das Hornhautinfiltrat ulcerierte, die Iris wurde sehr hyperämisch und zeigte am Pupillarrand ein kleines, gelbes Knötchen. Während diese relativ geringe Reaktion am Auge noch $1/2$ Jahr nach der Superinfektion bestand, war die Reaktion an der regionären Drüsen sehr erheblich, viel stärker als bei den anderen Tieren; erst im Oktober 1921 war es dann allmählich zu einer völligen Trübung der Hornhaut und auch zu einer mäßigen Phthisis bulbi gekommen. Bei dem Exitus am 10. XI. 1921 wurden große, verkäste Unterkiefer- und Halsdrüsen gefunden, ferner an anderen Stellen kleine, geschwollene Drüsen, sowie Käseherde in der vergrößerten Milz.

III. Vorbehandlung mit S 3a (Passagestamm von S 3) (1 mg subcutan) am 22. XI. 1920.

1. *Superinfektion mit S 3* (Verdünnung 1 mg in 1 ccm) in die Vorderkammer am 20. XII. 1920.

Bei den drei geimpften Tieren 519, 521, 524 verlief die Impfung völlig reizlos, was besonders bemerkenswert ist, weil die geimpften Kontrolltiere mit Ausnahme eines Me die für den Butterbacillus charakteristischen, starken Reizerscheinungen aufwiesen. 524 ging bereits am 27. XII. 1920 ein, die anderen beiden Tiere etwa 2 Monate nach der Superinfektion, alle drei Tiere hatten tuberkulöse Allgemeinsymptome infolge der Vorbehandlung.

2. *Superinfektion mit S 3a* (Verdünnung $1/10$ mg in 1 cm) in die rechte Vorderkammer am 20. XII. 1920.

Die drei geimpften Tiere 502, 504, 514 konnten infolge der schweren Infektion durch die Vorbehandlung nur kurze Zeit im Versuch gehalten werden, sie gingen 2 bis 4 bis 6 Wochen nach der Superinfektion ein und zeigten tuberkulöse Veränderungen der inneren Organe und Drüsen. Der Verlauf am Auge war bei allen Tieren ein reizloser. Trotz der Kürze der Versuche ist dieses Resultat bemerkenswert, da bei den nicht vorbehandelten Kontrolltieren früherer Serien eine schwere tuberkulöse Umwandlung des Impfauges bei der S 3a-Impfung stets nach wenigen Wochen erfolgte. Allerdings waren die drei am gleichen Impftag geimpften Kontrollen zum Vergleich wenig geeignet, da zwei von ihnen bereits 8 Tage nach der Impfung eingingen und die Impfung bei dem dritten Tier ergebnislos verlief. Ein Teil der negativen Impfung ist auf die geringe Menge der Injektionsflüssigkeit zurückzuführen, die infolge Verwendung einer neuen Mikroglasspritze in die Vorderkammer gelangte. Es ist sogar wahrscheinlich, daß bei manchen Tieren nichts von der Emulsion in die Vorderkammer gebracht wurde.

3. *Superinfektion mit Tb 7* (Typus humanus) (Verdünnung $1/10$ mg in 1 ccm) in die rechte Vorderkammer am 22. XII. 1920.

Die beiden Tiere 503 und 516 starben bereits 4 Wochen nach der Superinfektion

unter den Erscheinungen generalisierter Tuberkulose (von der Vorbehandlung herührend); am Impfauge hatten sie keinerlei Reaktionen aufgewiesen. Das dritte Tier 523 zeigte vom 19. I. 1921 ab eine leichte Injektion des Impfauges, einen beginnenden zarten Pannus und ein Hornhautinfiltrat im oberen Teil der Cornea, zu dem einige Gefäße zogen. Die regionäre Drüse war nicht geschwollen. Am 22. I. 1921 erfolgte der Exitus. An den verschiedensten Stellen des Körpers fanden sich verkäste Drüsen, ferner tuberkulöse Veränderungen an Leber, Milz und Lunge. Bei der anatomischen Untersuchung des Bulbus bestand im oberen Teil der Hornhaut eine ziemlich dichte leukocytaire Infiltration und Gefäßneubildung, am unteren Limbus nur eine geringe Zellvermehrung. Die sonstigen Teile des Bulbus waren normal, Tuberkelbacillen konnten nicht nachgewiesen werden.

Trotz des vorzeitigen Exitus bei den zwei Tieren dieser Gruppe und obgleich an die Möglichkeit der Beeinflussung des Impfresultates durch die oben erwähnte Mikroglasspritze gedacht werden muß, ist doch anzunehmen, daß die Vorbehandlung mit S 3a für die Superinfektion mit Tb 7 in ihrem Verlauf von Bedeutung war, denn die am gleichen Tage geimpften, nicht vorbehandelten Kontrollen wiesen 4 Wochen nach der Impfung bereits eine recht schwere tuberkulöse Erkrankung des vorderen Bulbusabschnitts, meist auch mit Schwellung der regionären Drüse auf.

IV. Vorbehandlung mit Tb 18 (Froschtuberkelbacillenstamm) (10 mg) subcutan am 23. März 1921.

1. *Superinfektion mit Tb 18* (Verdünnung $\frac{1}{10}$ mg in 1 ccm) in die rechte Vorderkammer am 22. IV. 1921 bei:

Me 792, 797, 799. Die beiden Tiere 792 und 797 gingen nach wenigen Tagen aus äußeren Gründen ein. 799 hatte geringe, unspezifische Entzündungserscheinungen und eine vorübergehende Anschwellung der regionären Drüse, die später monatelang beobachtet und negativ gefunden wurde. Die Sektion am 27. X. 1921 ergab negativen Befund.

2. *Superinfektion mit Tb 18 a* (Passage des Froschtuberkelbacillus) (Verdünnung $\frac{1}{100}$ mg in 1 ccm) in die rechte Vorderkammer am 22. IV. 1921 bei:

Me 791, 798, 800, 801, 802. Von diesen Tieren ging 798 nach wenigen Tagen aus äußeren Gründen ein. Die übrigen vier Tiere vertrugen die intraokulare Injektion zunächst reizlos. Etwa 1 Monat nach der Superinfektion begannen die spezifischen Erscheinungen am Impfauge. Diese bestanden bei 801 und 802 in Aufschießen von Knötchen in der Iris und daran anschließend in einer käsigen Umwandlung der Hornhaut. Nach 6 Wochen erfolgte Perforation. Bei 800 kam es zu einer dichten Hornhauttrübung und zu einem sehr dichten Knoten an der Hornhauthinterfläche. Allmählich wurde dann das Auge phthisisch, ohne daß eine sichtbare Perforation nachweisbar war.

Bei 791 schließlich war die Reaktion insofern etwas anders, als es zu einem tiefliegenden Hornhautinfiltrat kam, zu dem Gefäße zogen. In der Nähe der Infiltration bildete sich sodann eine sulzige Infiltration der Sclera aus und schließlich im Verlauf von Monaten eine parenchymatöse Trübung der Hornhaut in ihrem oberen Teil. Bei der Enucleation des Auges am 5. X. 1921 wurde eine Verlötung der Conjunctiva bulbi in ihrem oberen Teil mit dem Oberlid festgestellt und bei der mikroskopischen Untersuchung wurde in mehreren Präparaten nur ein Tuberkelbacillus gefunden, der in dem verlöteten Lid lag. Histologisch war im übrigen die Episcclera im oberen Limbus sowie die daran anschließende Conjunctiva bulbi und Übergangsfalte stark leukocyitär infiltriert und auch zum Teil mit Riesenzellen durchsetzt. Die zellige Infiltration der Cornea nahm im wesentlichen das vordere Drittel ein, die Uvea war völlig normal.

Bei den vier positiven Tieren schwoll sehr bald nach Beginn der spezifischen

Reaktion am Auge die regionäre Drüse an und blieb während der ganzen Dauer der Beobachtung geschwollen. Bei allen Tieren fand sich außerdem später bei der Sektion Generalisation der Tuberkulose.

Wesentlich ist, daß auch die gleichzeitig mit Tb 18a ins Auge geimpften Kontrolltiere eine relativ langsame fleischige Umwandlung des Impfauges zeigten, wobei die Perforation erst nach 3—4 Monaten erfolgte.

3. *Superinfektion mit Tb 7* (Typus humanus) (Verdünnung $\frac{1}{100}$ mg in 1 ccm) in die rechte Vorderkammer am 22. IV. 1921 bei 787, 788, 793.

Die beiden ersten Tiere starben aus äußeren Gründen einige Tage nach der Superinfektion, bei 793 erfolgte nach 4 Wochen fleischige Umwandlung der Hornhaut mit regionärer Drüsenschwellung. Das Auge wurde im Laufe der nächsten Monate phthisisch ohne sichtbare Perforation. Bei dem Exitus am 30. XI. 1921 wurden verkäste regionäre Drüsen, sonstige Drüsenschwellungen sowie spezifische Veränderungen der Leber und Milz gefunden.

Epikrise: Die Vorbehandlung mit dem Ausgangsstamm Tb 18 hatte keine Einwirkung auf den Superinfektionsprozeß mit Passagestamm und Typus humanus (bei letzterem allerdings nur ein Versuch brauchbar). Merkwürdig war der Verlauf bei dem Tier 791, wo es nach der Vorderkammerinfektion zu einem rein cornealen atypischen Prozeß kam, der auf Sclera und Conjunctiva, schließlich sogar auf das Oberlid überging. Daß die Vorbehandlung hierbei eine Rolle spielte, dürfte sehr zweifelhaft sein.

Die Superinfektion mit dem Ausgangsstamm (nur ein Versuch brauchbar) brachte keine andere Reaktion als bei den Kontrollen, nur eine vorübergehende, sonst nicht beobachtete (einfach entzündliche?) regionäre Drüsenschwellung.

V. *Vorbehandlung mit Tb 18a* (Passage des Froschtuberkelbacillus) (1 mg) subcutan am 23. III. 1921.

1. *Superinfektion mit Tb 18* (Froschtuberkelbacillus) Verdünnung $\frac{1}{10}$ mg in 1 ccm) in die rechte Vorderkammer am 22. IV. 1921 bei Me 810, 819, 820.

Während 820 auf dem Transport bereits einging, verlief die Superinfektion bei 810 und 819 dauernd resultatlos, auch die regionäre Drüse schwoll nicht an. Bei dem 2 Monate resp. 5 Monate nach der Superinfektion erfolgten Exitus fanden sich bei 810 tuberkulöse Veränderungen an Milz, Leber, Lunge und mehrere Drüsen, bei 819 nur Drüsenschwellungen.

2. *Superinfektion mit Tb 7* (Typus humanus) (Verdünnung $\frac{1}{100}$ mg in 1 ccm) in die rechte Vorderkammer am 22. IV. 1921 bei 816, 823, 824.

Das Tier 823 starb etwa 1 Monat nach der Superinfektion, ohne am Auge oder an den regionären Drüsen Veränderungen zu zeigen. Auch bei 816 war die Reaktion an der okularen Impfstelle negativ und regionäre Drüsenschwellung fand sich weder während des Lebens noch auch bei der am 27. XI. 1921 erfolgten Sektion, die im übrigen spezifische Veränderungen an den sonstigen Drüsen, Milz und Leber ergab. Bei 824, das am 5. VIII. 1921 einging, war das Impfauge ebenfalls stets reizlos, die regionäre Drüse zunächst nicht geschwollen, von Mitte Juni 1921 ab fand sich eine linsengroße Schwellung auf der rechten Halsseite. Bei der Sektion wurden aber zu beiden Seiten des Halses und am Mundboden mehrere erbsengroße Lymphknoten gefunden. Im übrigen fanden sich außer weiteren Drüsenschwellungen Veränderungen spezifischer Natur an der Milz, Leber und Lunge.

Epikrise: Die intraokulare Infektion mit Tb 18 verlief bei den mit Tb 18a vorbehandelten Tieren ebenso reizlos wie bei den Kontrollen. Bemerkenswert ist die völlig negative Reaktion an dem mit Typus humanus superinfizierten Auge bei den mit dem Passagestamm vorbehandelten Tieren.

VI. *Vorbehandlung mit Tb 7* (Typus humanus) (1 mg) subcutan am 23. III. 1921.

1. *Superinfektion mit Tb 18a* (Passage des Froschtuberkelbacillus) (Verdünnung $\frac{1}{100}$ in 1 ccm) in die rechte Vorderkammer am 22. IV. 1921 bei 833 und 838.

Das Tier 833 ging 2 Monate nach der Superinfektion an Tuberkulose ein, ohne am Impfauge oder an der regionären Drüse Veränderungen darzubieten. Bei 838 fand sich 4 Wochen nach der Superinfektion ein kleines Irisknötchen. Die Irisknötchen vermehrten sich im Laufe der nächsten 2 Monate, aber es handelte sich um einen auffallend milden Prozeß. Erst von August 1921 ab trübte sich die Hornhaut, die Pupille war von gelbem Exsudatknopf ausgefüllt; von einer käsigen Umwandlung der Hornhaut war bis zu der am 5. X. 1921 erfolgenden Eucleation nichts zu sehen, aber die Hornhaut war so intensiv grau getrübt und vascularisiert, daß man die Iris nicht mehr übersehen konnte. Histologisch waren Iris, Ciliarkörper und Netzhaut in eine große, tumorartige Granulation umgewandelt, die Cornea in toto infiltriert und vascularisiert. In der Hornhaut fanden sich keine Tuberkelbacillen, dagegen einige in dem verkästen Pfropf im Pupillargebiet.

2. *Superinfektion mit Tb 7* (Typus humanus) (Verdünnung $\frac{1}{100}$ mg in 1 cem) in die rechte Vorderkammer am 22. IV. 1921 bei Me 830, 842, 844.

Bei Tier 844 verlief die Impfung völlig reizlos. Bei 830 trat 5 Wochen nach der Superinfektion eine geringe Hornhauttrübung und ein kleines Irisknötchen auf. Die regionäre Drüse war nicht geschwollen. Exitus erfolgte bereits am 31. V. 1921. Bei 842 bestanden geringe, primäre Reizerscheinungen nach der intraokularen Injektion, die dann zurückgingen und erst 4 Wochen nach der Superinfektion zeigten sich zwei kleinste Irisknötchen, die sich ganz langsam vermehrten und mit einem feinen Pupillarexsudat das Bild einer mehr schleichenden Iridocyclitis darboten. Am 23. VIII. war die rechte Cornea diffus grau, aber mäßig getrübt, die Iris mit zahlreichen, gelblichen Knötchen besetzt. Am 4. X. war die Iris besonders unten größtenteils zu einem gelblichen Knoten umgewandelt. In diesem Fall war die regionäre Drüse vom Beginn der spezifischen Erscheinungen am Auge an in geringem Maße (hirsekorn groß) geschwollen. Histologisch fanden sich die stärksten Veränderungen in der Iris und im Ciliarkörper, von der normalen Struktur war wenig mehr zu sehen. Große, leukocytaire Infiltrate fanden sich auch vor der Linsenkapsel im Pupillargebiet, ebenso im vorderen Teil des Glaskörpers. Die Cornea zeigte in den verschiedenen Schichten mäßige Infiltration, der hintere Bulbusabschnitt war normal. Tuberkelbacillen fanden sich nur in der Iris und auch hier nicht in größerer Menge.

Epikrise: Die Vorbehandlung mit Typus humanus bewirkte bei den mit Passagestamm des Froschtuberkelbacillus superinfizierten Tieren ganz ähnliche Resultate wie bei den mit Typus humanus nachgeimpften. Die Superinfektion verlief entweder ohne Resultat oder aber es bildete sich zunächst ein sehr milder Prozeß aus, der erst im Verlauf von vielen Monaten in einen schwereren tuberkulösen Prozeß vor allem der vorderen Uvea sich umwandelte. Käsige Umwandlung der Hornhaut kam ebensowenig vor wie Perforation. Die regionäre Drüse blieb frei von Schwellung, zeigte nur in einem Fall eine ganz geringe Anschwellung.

VII. *Vorbehandlung mit Tb 18* (Froschtuberkelbacillus) (10 mg) subcutan am 30. V. 1921.

1. *Superinfektion mit Tb 18 a* (Passage des Froschtuberkelbacillus) ($\frac{1}{100}$ mg in 1 cem) am 17. VII. 1921 in die linke Vorderkammer bei Me 876, 882, 883, 885, 886.

Bei sämtlichen Tieren kam es 4 Wochen nach der Superinfektion zu einer käsigen Umwandlung mit nachfolgender Perforation. Nur bei 885 konnte eine sichere Perforation nie festgestellt werden. Bei diesem Tier war auch die regionäre Unterkieferwinkeldrüse bei der Sektion nur gering vergrößert, während sie bei allen übrigen Tieren stark verkäst war. Im übrigen fanden sich stets auch mehrere sonstige Drüsen affiziert, dreimal die Milz, einmal die Leber spezifisch erkrankt.

2. *Superinfektion mit Tb 7* (Typus humanus) (Verdünnung $\frac{1}{100}$ mg in 1 ccm) in die linke Vorderkammer am 17. VII. 1921 bei Me 878, 879, 880, 883, 975.

Bei allen Tieren hatte sich bereits 5 Wochen nach der Superinfektion die fleischig ausschende Umwandlung der Hornhaut vollzogen und die Perforation folgte meist bald nach, nur bei 975 erst nach 4 Monaten. Die Unterkieferwinkeldrüsen waren dreimal verkäst, zweimal nur geschwollen auf der geimpften Seite.

Epikrise: Die Vorbehandlung mit dem Ausgangsstamm Tb 18 brachte für die intraokulare Infektion mit dem Passagestamm oder Typus humanus keinerlei Schutz.

VIII. Vorbehandlung mit Tb 18a (Passage des Froschtuberkelbacillus) (1 mg) subcutan am 30. V. 1921.

1. *Superinfektion mit Tb 18a* (Verdünnung $\frac{1}{100}$ mg in 1 ccm) in die linke Vorderkammer am 17. VII. 1921 bei Me 890, 893, 899.

Me 890: Auge zunächst reizlos, erst am 7. X. 1921 ab etwas injiziert, feine Hornhauttrübung in den Randteilen, in der leicht hyperämischen Iris einige feine Knötchen. U. D. negativ. Tod am 27. X. 1921 durch Rattenbiß. Linke Halsseite zerstört. An mehreren Drüsen des Körpers Schwellung. Im rechten Lungenlappen kleine, weißliche Herde, ohne nachweisbare Tuberkelbacillen. Sonstige Organe o. B.

Me 893: Starke primäre Entzündungserscheinungen nach der Superinfektion mit anschließender Phthisis bulbi. Keine spezifischen Veränderungen am Bulbus bis zum Tod am 9. XII. 1921. Auch regionäre Drüse dauernd ohne Schwellung.

Me 899: Anschließend an die Superinfektion geringe Injektion und Hornhauttrübung. Vom 8. IX. 1921 stärkere Exsudation in der Pupille mit Knötchen in der Iris. Zu beiden Seiten des Halses kleine, geschwollene Drüse. 19. XI. Exitus. Cornea jetzt in toto fleischig umgewandelt, nur in der Randpartie noch diffus grau. Sektion: Massenhaft verkäste Drüsen unter der Bauchhaut, in Achsel und Leiste. Kleine, nicht verkäste Drüse auch links am Unterkieferwinkel, Knötchen in Milz, Leber und Lunge.

2. *Superinfektion mit Tb 7* (Typus humanus) (Verdünnung $\frac{1}{100}$ mg in 1 ccm) in die linke Vorderkammer am 17. VII. 1921 bei Me 889, 892, 895.

Me 889: Zunächst geringe Entzündungserscheinungen, dann Abblassen des Auges. Am 3. XI. 1921 linkes Auge blaß, Pupille ein wenig verengt, die schon seit einigen Wochen bemerkte Irishyperämie ist etwas stärker, in der Iris ein Knötchen. U. D. zu beiden Seiten gering verdickt. 17. XI. Sektion: Drüenschwellung in der Leiste und zu beiden Seiten am Mundboden. Einige gelbe Knötchen in der Milz, sonst o. B. Die histologische Untersuchung des Bulbus ergibt im Limbus und in den peripheren Teilen der Hornhaut geringe Infiltration, mäßige Infiltration auch in Iris und Corpus ciliare, sowie in der vorderen und hinteren Kammer. Etwas dichtere, knötchenförmige Infiltration der Iris nur nahe dem unteren Kammerwinkel. Vereinzelte Tuberkelbacillen in der Iris, aber nicht in den Irisknötchen.

Me 892: Vom 7. X. feine Hornhauttrübung und kleine Irisknötchen. U. D. negativ. 3. XI. Cornea diffus, aber nicht intensiv getrübt. Iris hyperämisch, Exsudat in der Pupille und auf der Hinterfläche der Cornea. Exitus am 28. XII. 1921. Auge noch unverändert, U. D. dauernd negativ. Bei der Sektion findet sich nur eine verkäste Drüse in der linken Achsel und linken Leiste.

Me 895: Bis zum Tod am 27. XII. 1921 ist das Impfauge dauernd blaß und der Befund an den U. D. negativ. Bei der Sektion bestehen große, verkäste Drüsen in der linken Achsel und Leiste, sowie geringe Vergrößerungen der Milz.

Epikrise: Die Vorbehandlung mit dem Passagestamm hat sowohl für die Superinfektion mit demselben Passagestamm wie mit Typus humanus einen

wesentlichen Schutz entfaltet, so daß die Nachimpfung entweder überhaupt nicht anging, oder sehr viel verspäteter und milder auftrat. Gelegentlich wie bei Tier 899 kam es auch zu einer fleischigen Umwandlung der Cornea, aber ohne Perforation in der Zeit der Beobachtung. Die regionäre Drüse zeigte im allgemeinen keine Schwellung; wenn eine geringe Schwellung vorhanden war, so war sie auch auf der anderen Seite nachweisbar und war wohl auf die Vorbehandlung zurückzuführen. Die Kontrolltiere hatten sämtlich bereits nach 5—6 Wochen schwerste Veränderungen der Hornhaut mit Perforation.

IX. Vorbehandlung mit Tb 10_K (Friedmanns Schildkröten-tuberkelbacillen) (20 mg) subcutan am 14. VI. 1921.

1. *Superinfektion mit Tb 18 a* (Passage des Froschtuberkelbacillus) (Verdünnung $\frac{1}{100}$ mg in 1 ccm) in die linke Vorderkammer am 17. VII. 1921 bei Me 943, 944, 950, 951.

Bei allen Tieren kam es zu progredientem Prozeß am Impfauge, der 5 Wochen nach der Superinfektion einsetzte. Es bildete sich eine gelbliche Auflagerung auf der Hinterfläche der Cornea und meist auch eine fleischige Umwandlung. Die Perforation trat stets ein, war allerdings erst am 3. XI. zum erstenmal zu bemerken, also etwas hinausgezögert. Die regionäre Drüse war stets geschwollen und wurde auch bei der Sektion verkäst gefunden, außer bei 943, wo der Tod bereits 2 Monate nach der Superinfektion eintrat.

2. *Superinfektion mit Tb 7* (Typus humanus) (Verdünnung $\frac{1}{100}$ mg in 1 ccm) am 17. VII. 1921 in die linke Vorderkammer bei 935, 939, 940, 952, 954.

Nach 5 Wochen setzte bei allen Tieren ein progredienter, spezifischer Prozeß am Auge ein, dem in 2 Fällen die Perforation schnell folgte, während sie dreimal etwas hinausgezögert war und erst am 3. XI. zur Beobachtung kam. Die regionäre Drüse war stets geschwollen, dreimal verkäst (davon einmal doppelseitig): dreimal trat der Tod nach 5—6 Monaten ein, zweimal wurde das Tier nach 6 Monaten getötet. Es fand sich stets Schwellung einiger Drüsen, in den 3 Fällen spezifische Affektion der Milz.

3. *Superinfektion mit Tb 10 e* (Passagestamm des Friedmann-Schildkröten-tuberkelbacillus) ($\frac{1}{100}$ mg in 1 ccm) in die linke Vorderkammer am 17. VII. 1921 bei 938, 945, 948, 949, 953.

Bei sämtlichen Tieren blieb das Impfauge dauernd reizlos und es trat keine regionäre Drüsenschwellung ein. Die Sektion, die nach 4—6 Monaten erfolgte, ergab entweder keinen pathologischen Befund oder unspezifische Veränderungen. Nur bei 949 wurde im Unterlappen der linken Lunge ein käsiger Herd gefunden (Tuberkelbacillen?).

Epikrise: Die Nachimpfung, die mit dem Tb 18 a-Stamm und dem Typus humanus erfolgte, zeigte die gleiche Reaktion wie bei den nicht vorbehandelten Tieren. Die Vorbehandlung mit dem Friedmann-Stamm hatte also keinen Schutz erzeugt. Nur die Perforation der spezifisch umgewandelten Hornhaut erfolgte öfters einige Wochen später als bei den Kontrollen.

Die Impfung mit dem Tb 10 e-Passagestamm des Friedmann-Tuberkelbacillus hatte merkwürdigerweise sowohl bei den nicht vorbehandelten Kontrolltieren, als auch bei den mit Friedmannschen Bacillen vorbehandelten Tieren keinerlei Reaktion am Auge ausgelöst.

X. Vorbehandlung mit Tb 10e (Passage des Friedmann-Schildkrötenbacillus) (1 mg) subcutan am 14. VI. 1921.

1. *Superinfektion mit Tb 18 a* (Passage des Froschtuberkelbacillus) (Verdünnung $\frac{1}{100}$ mg in 1 ccm) in die linke Vorderkammer am 17. VII. 1921 bei Me 957, 958, 698.

Bei 957 traten nach 5 Wochen, bei den beiden anderen Tieren nach $2\frac{1}{2}$ Monaten Knötchen in der Iris auf. Es bildete sich dann eine mehr oder minder starke vascularisierte Trübung der Hornhaut aus, zum Teil auch mit gelblicher Verfärbung, aber doch relativ mild im Vergleich zu den Kontrollen, die bereits nach 5 Wochen schwerste, fleischige Umwandlung der Hornhaut mit Perforation aufwiesen. Die regionäre Drüse war bei allen Tieren nicht geschwollen, bei 968 fanden sich bei der Sektion beiderseits am Mundboden und links an dem Unterkieferwinkel verkäste Drüsen, die man jedoch auch als Ausdruck der Erstinfektion auffassen konnte, da noch zahlreiche andere Drüsen des Körpers verkäst waren. Außerdem fand sich eine auffallend starke Tuberkulose innerer Organe und stets war die Lunge mit ergriffen. Der Tod erfolgte bei allen Tieren 5 Monate nach der Erstinfektion. Bei der histologischen Untersuchung des Impfauges von 968 fanden sich massenhaft Infiltrationen in der der Hornhauthinterfläche dicht anliegenden Iris und in der Cornea bestand die Infiltration zum Teil dicht über der Descemet, zum Teil in mittleren und vorderen Partien. Leukocyten auch zwischen Iris und Linsenkapsel sowie in der hinteren Kammer. Kapselstar. Tuberkelbacillen konnten in dem Auge nicht nachgewiesen werden.

2. *Superinfektion mit Tb 7* (Typus humanus) (Verdünnung $\frac{1}{100}$ mg in 1 ccm) in die linke Vorderkammer am 17. VII. 1921 bei Me 955, 960, 962, 971.

Bei den Tieren 955 und 960 erfolgte fleischige Umwandlung der Cornea und Perforation wie bei den Kontrollen, es bestand aber insofern ein erheblicher Unterschied, als die Perforation bei 955 erst nach 4 Monaten, bei 960 sogar erst nach 5 Monaten eintrat und bei beiden Tieren die regionäre Drüse nicht angeschwollen war. Bei den anderen Tieren 962 und 961 verlief der Impfprozeß erheblich milder; bei 962 war, als der Tod 4 Monate nach der Superinfektion eintrat, die linke Cornea diffus grau getrübt und vascularisiert und es bestand eine starke Irishyperämie sowie ein Exsudat in der Pupille. Histologisch waren in der Hornhaut nur mäßige Mengen von Rundzellen zu finden, nur in einer zentralen Stelle über der Descemet fand sich ein dichtes, zelliges Infiltrat, die Iris war sehr stark geschwollen, mit erweiterten Gefäßen durchsetzt und infiltriert. Meist lag sie der Cornea dicht an. In den zentralen Partien war die Vorderkammer vorhanden. Der Linsenkapsel lag hier eine, mit Gieson gelb gefärbte, fädige, leukocytenreiche Masse auf. Reichliche Rundzellen waren auch im Corpus ciliare, in der Hinterkammer und auf der Innenfläche der Netzhaut; Tuberkelbacillen konnten in dem Auge nicht nachgewiesen werden.

Besonders mild verlief der Prozeß bei 971, wo 5 Monate nach der Superinfektion nur eine feine Trübung im Parenchym der Hornhaut und in der Iris ein Gefäßkonvolut bestand.

Auch bei 962 und 971 war die regionäre Drüse stets nicht geschwollen.

Bei der Sektion fanden sich immer einige verkäste Drüsen sonst am Körper, zweimal war die Lunge zum Teil käsig degeneriert, einmal die Milz tuberkulös verändert.

3. *Superinfektion mit Tb 10 e* (Verdünnung $\frac{1}{100}$ mg in 1 ccm) in die linke Vorderkammer am 17. VII. 1921 bei Me 956, 964, 966, 967.

Die Tiere lebten 4—6 Monate nach der Infektion, zeigten aber ebenso wie die Kontrollen keinerlei Veränderungen des Impfauges und keine Schwellung der regionären Drüsen.

4. *Superinfektion mit Tb 10* (Friedmann-Bacillenstamm) (Verdünnung $\frac{1}{10}$ mg in 1 ccm) am 17. VII. 1921 bei Me 959, 969, 970, 972.

Bei allen Tieren verlief die Impfung am Auge ohne Reaktion und die regionäre Drüse zeigte keine Schwellung. Bei 959 allerdings war an der linken Seite des Mundbodens bei der Sektion eine verkäste, erbsengroße Drüse mit positivem Tu-

berkelbacillenbefund vorhanden. Von Organen zeigte nur die Lunge in diesem Fall massenhaft Tuberkelknötchen.

Bei dem Exitus, der nach 2, 3, 4 und 5 Monaten eintrat, waren stets Verkäsungen von Drüsen festzustellen, auffallend häufig war wieder die Lunge ergriffen (dreimal sicher, einmal zweifelhaft) und die Milz war merkwürdigerweise nur einmal an dem spezifischen Prozeß beteiligt.

Epikrise: Die Vorbehandlung mit dem Passagestamm Tb 10 e wirkte zweifellos ein auf die Superinfektion mit virulenten Stämmen, sowohl mit dem Passagestamm Tb 18 a wie mit dem Typus humanus. Wenn es zu einer tuberkulösen Umwandlung des Impfauges kam, so war erstens der Beginn meistens später als bei den Kontrollen und milder, zweitens blieb der Prozeß entweder dauernd auffallend milde oder zum mindesten war die Perforation um Monate hinausgeschoben, schließlich war besonders auffallend, daß die regionäre Drüse bei den vorbehandelten Tieren im Unterschied zu den nicht vorbehandelten im allgemeinen nicht anschwell.

Die Impfung mit dem Ausgangsstamm Tb 10 hatte ebenfalls dasselbe negative Ergebnis bei den mit Tb 10 e vorbehandelten Tieren wie bei den am gleichen Impftag geimpften Kontrolltieren.

Die Impfung des Auges mit dem Tb 10 e Passagestamm hatte auch mit dem Tb 10 e vorbehandelten Tieren ebensowenig positives Resultat wie bei den nicht vorbehandelten Tieren.

Dieses auffallende Resultat, daß ein Passagestamm keinerlei Reaktion am Auge auslöste, dabei aber antigene Eigenschaften entwickelt hatte, machte eine Nachprüfung notwendig. Hierzu wurde die XI. Versuchsreihe angestellt.

XI. Vorbehandlung mit Tb 10e (Passage des Friedmann-Tuberkelbacillus) ($\frac{1}{2}$ mg) subcutan am 16. IX. 1921.

1. *Superinfektion mit Tb 7* (Typus humanus) (Verdünnung $\frac{1}{100}$ mg in 1 ccm) bei Me 981, 984, 986, 988, und $\frac{1}{1000}$ mg in 1 ccm bei Me 979, 989, 991 in die linke Vorderkammer am 17. X. 1921.

Tier 984 starb bereits wenige Tage nach der Superinfektion, 979 und 991 gingen 4—5 Wochen nach der Superinfektion zugrunde und sind infolgedessen auch nicht recht verwertbar. Bis zum Tode hatten sie keinen spezifischen Prozeß am Auge und keine regionäre Drüsenschwellung. Bei 981, 986 und 988 kam es zu einem progredienten Prozeß mit fleischiger Umwandlung der Hornhaut. Der Unterschied zu den Kontrollen, die bereits nach 4 Wochen diese spezifische Umwandlung der Hornhaut und auch bald darauf auftretende Perforation aufwiesen, bestand darin, daß der Hornhautprozeß etwas verzögert eintrat und daß eine Perforation im Verlauf vieler Monate nicht beobachtet werden konnte. Bei 986 trat allerdings Phthisis bulbi ein, jedoch ohne sichtbare Perforation. Der weitere Unterschied bestand darin, daß die regionäre Drüse stets nicht geschwollen war, oder wenn sie Schwellung zeigte wie bei 988, auch eine Drüse auf der anderen Seite des Halses verdickt war.

Bei der Sektion konnten fast stets verkäste Drüsen an den verschiedenen Stellen des Körpers nachgewiesen werden, viermal war die Milz, dreimal die Lunge mitergriffen. Bei 989 war ein erheblich milderer Prozeß zu konstatieren, als bei den übrigen Tieren und bei den Kontrollen. 4 Wochen nach der Superinfektion war die Hornhaut zart getrübt und vascularisiert, in der Iris fanden sich kleinste Vorragungen, sowie Exsudation in der Pupille. Als das Tier am 16. I. 1922 einging, war der Augenbefund noch kaum verändert. Die regionäre Drüse blieb dauernd ohne Schwellung.

2. *Superinfektion mit Tb 18 a* (Passage des Froschtuberkelbacillus) (Verdünnung $\frac{1}{100}$ mg in 1 ccm) bei Me 977, 978, 994, 997 und ($\frac{1}{1000}$ mg in 1 ccm) bei Me 982, 987 und 1000 in die linke Vorderkammer am 17. X. 1921.

977, 978, 997, 987 gingen bereits innerhalb der ersten 4—5 Wochen nach der Superinfektion zugrunde und können deshalb hier nicht mit verwertet werden. Bei den übrigen drei Tieren war die Reaktion auf die Superinfektion eine erheblich mildere als bei den Kontrollen, die bereits nach 4 Wochen eine fleischige Umwandlung der Hornhaut mit Perforation aufwiesen. Bei 982 z. B. bestanden am 31. I. 1922, also $3\frac{1}{2}$ Monate nach der Superinfektion, nur eine ganz zarte Hornhauttrübung und feinste Irisknötchen. Interessanterweise fanden sich bei der Sektion dieses Tieres am gleichen Tag nur eine Verkäsung einer Drüse in der linken Achsel, sonst keine organischen Veränderungen. Bei 994 war auch die Hornhaut zart getrübt, zentral saß auf ihrer Hinterfläche eine rosa gelbliche intensive Trübung, als das Tier am 10. I. 1922 starb. Bei Me 1000 war die Hornhaut beim Exitus am 14. II. 1922 ziemlich klar, unten sah man eine größere, gelbliche Partie, die wahrscheinlich der Iris angehörte oder zwischen ihr und der Cornea saß. Die Pupille war von einem gelben Knopf ausgefüllt. Die vordere Kammer schien aufgehoben. Keine Spur von Perforationsneigung.

Auch bei den Tieren dieser Gruppe war die regionäre Drüse entweder nicht geschwollen, oder wenn sie geringe Schwellung zeigte, so war auch eine Drüse auf der anderen Seite entsprechend vergrößert.

Epikrise: Die Vorbehandlung mit dem Passagestamm Tb 10 e hatte in dieser Versuchsreihe wechselnden Erfolg. Bei der Nachimpfung mit dem Typus humanus war nur bei einem Tier ein auffallend milder Prozeß, während bei der Nachimpfung mit dem Passagestamm Tb 19 a die länger lebenden Tiere sämtlich einen zweifellos sehr viel milderen Prozeß aufwiesen als die Kontrollen. Bei allen Tieren — auch bei denen mit starken spezifischen Veränderungen am Auge — zeigte sich die Vorbehandlung ferner darin, daß die regionäre Drüse nicht angeschwollen oder in selteneren Fällen sowohl auf der Impfseite als auch auf der anderen Seite des Halses oder des Mundbodens eine geringe Schwellung der Unterkieferdrüsen nachweisbar war.

Die Ergebnisse der geschilderten, über $1\frac{1}{2}$ Jahre sich erstreckenden Versuche sind zusammengefaßt folgende:

Vorbehandlung mit Ausgangsstamm, Superinfektion mit Ausgangsstamm. Einige wenige Versuche wurden ausgeführt, indem mit dem S 3 bezeichneten Butterbacillenstamm vor- und nachgeimpft sowie mit dem Tb 18 bezeichneten Froschtuberkelbacillenstamm vor- und nachgeimpft wurde. Es fiel dabei auf, daß bei den vorbehandelten S-3-Tieren die Superinfektion außerordentlich geringe Entzündungserscheinungen am Auge aufwies, während dieser Butterbacillus bei normalen Tieren sehr starke, wenn auch unspezifische Reizerscheinungen im allgemeinen verursachte. Wir möchten uns aber doch hüten, hier von einer Immunitätserscheinung zu sprechen, da die Tiere des betreffenden Impftages zu einem großen Teil sehr geringe Reaktion zeigten, wahrscheinlich hervorgerufen durch die Verwendung einer neuen Mikroglasspritze. Bei den mit Froschtuberkelbacillen vorgeimpften Tieren verlief die Reaktion ebenso reizlos wie bei den Kontrollen.

Vorbehandlung mit Ausgangsstamm, Superinfektion mit Passagestamm. Die Infektionen wurden mit folgenden Stämmen ausgeführt: S 3 gegen S 3 a (Butterbacillus gegen Passagestamm des Butterbacillus),

Tb 18 gegen Tb 18a (Froschtuberkelbacillus gegen den Passagestamm des Froschtuberkelbacillus), Tb 10 gegen Tb 18a (*Friedmanns* Schildkrötentuberkelbacillen gegen Passagestamm des Froschtuberkelbacillus).

Das Resultat dieser Versuche belehrte darüber, daß von einer Immunität oder stärkeren Resistenzerhöhung hier im allgemeinen nicht gesprochen werden kann, gelegentlich kam es wohl einmal nicht zu der üblichen Perforation der tuberkulös umgewandelten Cornea, aber ein solcher Ausnahmefall ist auch gelegentlich bei nicht vorbehandelten Tieren zu beobachten. Einzig auffallend war das Verhalten der mit den Schildkrötentuberkelbacillen vorbehandelten Meerschweinchen, bei denen nach der Superinfektion mit dem Tb-18a-Stamm eine gewisse Hinauszögerung des Verlaufs nicht geleugnet werden konnte. Zwar war bei den Tieren auch bereits nach 5 Wochen ein progredienter Hornhaut- und Irisprozeß zu bemerken, doch erfolgte die Perforation erst nach 3—3½ Monaten, während bei den Kontrolltieren schon nach 5 Wochen die fleischig-käsige Umwandlung der Hornhaut mit Perforation ausgebildet war. Ein prinzipieller Unterschied gegenüber den Kontrolltieren konnte aber nicht festgestellt werden und, was uns besonders wichtig erscheint, die regionären Drüsen waren stets verkäst.

Vorbehandlung mit Ausgangsstamm, Superinfektion mit Typus humanus (Tb 7). Die Vorbehandlung erfolgte, wie in der vorigen Gruppe, mit S 3, Tb 18 und Tb 10. Auch hier brachte die Vorbehandlung mit den Ausgangsstämmen kein prinzipiell verändertes Resultat bei der Superinfektion. Auch wieder gelegentlich eine gewisse Hinauszögerung der Perforation, sonst aber eine genau wie bei den Kontrollen einsetzende schwere tuberkulöse Umwandlung des Impfauges. Bei den mit Schildkrötentuberkelbacillen vorbehandelten 5 Tieren war 2mal der Ablauf der Superinfektion etwas verzögert, in den anderen 3 Fällen erfolgte er genau wie bei den Kontrollen.

Die Erfahrungen gerade mit den *Friedmannschen* Tuberkelbacillen stimmen vollkommen überein mit den Resultaten anderer Autoren, die den *Friedmannschen* Schildkrötenbacillen und den diesen gleich zu setzenden *Piorkowskischen* Cheloninbacillen antigene Eigenschaften absprachen (*Lust, Selter, Kolle* und *Schlossberger, Uhlenhuth* und *L. Lange, Rabinowitsch, Schröder, Anderson* und *Stimson, Töppich, S. Meyer, Brauer, Böhme, B. Lange, Haberland* u. a.).

Meisner und *Uchida* haben speziell bei Versuchen am Auge ebenso wie wir die schützende Wirkung vorangegangener Infektion mit *Friedmann-Bacillen* vermißt.

Vorbehandlung mit Passagestamm, Superinfektion mit Ausgangsstamm. In dieser Gruppe wurden wieder nur einige Versuche angestellt, einmal durch Vorbehandlung mit dem Passagestamm des Butterbacillus S 3a gegen seinen Ausgangsstamm und andererseits mit dem

Passagestamm des Froschtuberkelbacillus Tb 18a, ebenfalls gegen seinen Ausgangsstamm. Die mit Tb 18a vorbehandelten Tiere zeigten bei der intraokularen Injektion mit Tb 18 ebensowenig Erscheinungen wie die Kontrollen. Die mit S 3a vorbehandelten Meerschweinchen hatten bei der intraokularen Injektion mit S 3 auffallend wenig Entzündungserscheinungen, im Vergleich mit den Kontrollen, doch muß durchaus Vorsicht in der Verwendung dieses Resultates geübt werden, da es sich um den bereits oben charakterisierten besonderen Impftag handelte.

Vorbehandlung mit Passagestamm, Superinfektion mit Passagestamm. Die Vorbehandlungen wurden hier ausgeführt mit dem schon öfters erwähnten S 3a-Stamm, sowie mit der Tb 18-Passage und ferner in zwei Versuchsreihen mit einer Passage des *Friedmann-Tuberkelbacillus* Tb 10e. Die Superinfektion der mit S 3a vorbehandelten Tiere erfolgte am Auge wieder mit S 3a. Die Tiere gingen aber bereits wenige Wochen nach der Superinfektion zugrunde, und wenn sie auch einen erheblichen Schutz in dieser Zeit im Vergleich mit den sonst mit S 3a intraokular geimpften Tieren aufwiesen, so kann doch aus dieser Versuchsreihe nicht viel geschlossen werden. Dagegen sind die mit Tb 18a und die mit Tb 10e vorbehandelten Meerschweinchen, die sämtlich mit Tb 18a am Auge nachgeimpft wurden, in ihren Ergebnissen durchaus zu gebrauchen. Wenn auch bei diesen Gruppen manche Tiere vorzeitig eingingen, so geht doch aus den weiteren, über mehrere Monate hin verfolgten Versuchen hervor, daß die Vorbehandlung mit dem Passagestamm der Superinfektion mit virulentem Passagestamm gegenüber einen wesentlichen Schutz gewährt. Zu einer Zeit, wo die Kontrolltiere bereits die schwersten Veränderungen an der Hornhaut zeigten, bestand bei den vorbehandelten Tieren dann oft nur ein ganz milder, iridocyclitischer Prozeß, auch wohl eine zarte Hornhauttrübung, oder auch das Auge war noch völlig normal. Ganz allmählich trat dann allerdings auch bei diesen Tieren öfters eine käsige Umwandlung oder eine erhebliche Zunahme wenigstens der Hornhauttrübung sowie der Knötchenbildung der Iris ein, doch dauerte das oft viele Monate. Zu einer Perforation ist es in unseren Fällen nie gekommen. Besonders auffallend war dann auch, daß sich die regionären Drüsen am Unterkieferwinkel nie vergrößerten oder höchstens an beiden Seiten des Halses offenbar als Erfolg der Vorbehandlung eine geringe Schwellung zeigten.

Vorbehandlung mit Passagestamm, Superinfektion mit Typus humanus. Diese besonders wichtige Gruppe besteht aus vier Versuchsreihen, wobei einmal zur Vorbehandlung S 3a, zweimal Tb 18a und einmal Tb 10e benutzt wurden. Leider gingen auch bei diesen Versuchsreihen manche Tiere an der ersten Infektion vorzeitig zugrunde. Aus

den restierenden Versuchen kann man aber mit Bestimmtheit behaupten, daß die Vorbehandlung mit *Passagestamm* einen allergischen Zustand bedingen muß und daß die Superinfektion am Auge mit *Typus humanus* in wesentlich anderer, meist viel milderer Form abließ als bei den nicht vorbehandelten Tieren. Es waren Fälle darunter, bei denen nur eine geringe Hornhauttrübung und eine gewisse Irishyperämie selbst nach Monaten resultierte. Nur einmal sahen wir das infizierte Auge phthisisch werden, wobei die Cornea die fleischige Umwandlung durchmachte. Die regionären Lymphdrüsen waren bei den vorbehandelten Tieren nicht geschwollen; wenn sie eine geringe Vergrößerung aufwiesen, so konnte man diese auch auf der anderen Seite des Halses finden, so daß man zu der Annahme berechtigt war, daß diese geringe Schwellung auf der ersten subcutanen Infektion beruhte.

Vorbehandlung mit Typus humanus, Superinfektion mit Ausgangsstamm. Bei den wenigen Tieren (3), die mit *Butterbacillus* am Auge nachgeimpft wurden, waren prinzipiell die unspezifischen Entzündungserscheinungen am Auge die gleichen wie bei den Kontrollen, nur waren sie quantitativ etwas geringer, wobei es durchaus dahingestellt bleiben muß, ob die Vorbehandlung diese verringerte Reaktion bedingt hat, oder ob es sich um einen Zufall handelte. Die regionären Drüsen waren wie bei den Kontrollen nicht geschwollen.

Vorbehandlung mit Typus humanus, Superinfektion mit Passagestamm. Bei den mit S 3a nachbehandelten Tieren war ein erheblicher Unterschied zu den Kontrollen insofern vorhanden, als die sofort nach der Superinfektion einsetzende Reaktion viel stärker war als bei den Kontrollen, wogegen die tuberkulöse Umwandlung entschieden hinausgezögert wurde. Auch der Exitus erfolgte viele Monate später als bei den Kontrollen. Viel ausgesprochener war noch der Schutz bei zwei Tieren, die mit Tb 18a am Auge nachbehandelt wurden. Bei dem einen bestanden nach 5—8 Wochen einige wenige Irisknötchen in einer Zeit, in der bei der Kontrolle bereits das Auge käsig und perforiert war. Aber auch in den späteren Monaten kam es nur zu einer diffusen grauen Trübung der Hornhaut und gelblichen Exsudation, die auf das Pupillarbereich beschränkt waren. Der Prozeß war also auffallend mild, die regionäre Drüse war dauernd nicht geschwollen. Ein anderes Tier blieb sogar dauernd völlig reizlos, starb allerdings 2 Monate nach der Superinfektion.

Vorbehandlung mit Typus humanus, Superinfektion mit Typus humanus. Diese Gruppe wird nur des Vergleiches wegen angeführt. Es bestand meistens eine erhebliche Resistenzerhöhung gegenüber der Superinfektion, verlangsamter Ablauf, wobei es aber doch bei einzelnen Tieren ganz allmählich zu einer fleischigen Umwandlung der Hornhaut mit Phthisis bulbi kam. Die regionären Drüsen waren nicht geschwollen.

Das wesentliche Ergebnis der kurz beschriebenen Versuche besteht also darin, daß sich *Tiere, die mit Passagestämmen vorbehandelt waren, ebenso verhielten gegenüber einer Superinfektion mit Typus humanus wie Tiere, die mit Typus humanus vorbehandelt waren, und daß dieselbe Form von Immunitätserscheinungen auch zu bemerken war bei Vorbehandlung mit Typus humanus und intraokularer Superinfektion mit Passagestamm*. Die relative Immunisierung durch die Vorbehandlung mit den virulenten Stämme äußerte sich entweder in einem sehr verspäteten, oft auch sehr milden Einsetzen der Reaktion, oder zum mindesten in einem sehr verzögerten Ablauf der spezifischen Umwandlung. Zu einer schweren tuberkulösen Umwandlung der Hornhaut kam es allerdings trotzdem gelegentlich, aber kaum je zu einer Perforation der verkästen Hornhaut. Ein unbedingter Unterschied lag ferner in dem *Verhalten der regionären Drüsen*. Während diese bei intraokularer Injektion der virulenten Stämme stets anschwellen und bei der Sektion auch meistens verkäst gefunden wurden, war eine Schwellung bei den vorbehandelten Tieren entweder überhaupt nicht nachzuweisen, oder dann, wenn sie vorhanden war, meist in geringem Maße beiderseitig vorhanden und als Folge der Vorbehandlung anzusehen; nur vereinzelt kamen Ausnahmen von dieser Regel vor. Auch durch die Untersuchungen *Kochs, Hamburgers, Behrings* u. a. ist bekannt, daß bei der Zweitimpfung eine Schwellung der regionären Drüse meist nicht zustande kommt. Auf das Fehlen der regionären Drüsen in dem Spätstadium der Lungenphthise legt *Ranke* einen besonderen Wert; er hält dieses Fehlen für eine Immunitätserscheinung und erklärt es so, daß den Bacillen in diesem Stadium die Fähigkeit fehlt sich zu vermehren und Gifte zu produzieren, und daß sie bereits schwer geschädigt an den Lymphdrüsen ankommen.

Die Vorbehandlung mit saprophytischen Ausgangsstämmen hatte im allgemeinen keinen Einfluß auf den Ablauf der Superinfektion mit virulenten Stämmen. Nur gelegentlich trat bei dem *Friedmannschen* Schildkrötentuberkelbacillus eine geringe Verzögerung im Ablauf der Superinfektion ein.

Vereinzelte Beobachtungen sind dahin deutbar, daß auch eine Vorbehandlung mit Ausgangsstämmen bei Nachbehandlung mit Ausgangsstämmen und auch Vorbehandlung mit Passagestämmen bei Nachbehandlung mit Passagestämmen nicht ganz ohne Wirkung auf den Ablauf der Superinfektion ist. Doch sind die Resultate in dieser Hinsicht an Zahl zu gering, und auch nicht genügend übereinstimmend, so daß über diesen Punkt nichts Bestimmtes geäußert werden kann.

Auf eine merkwürdige Beobachtung sei noch hingewiesen. Bei einer Versuchsreihe vom 17. VII. 1921 benutzten wir zum erstenmal den als Tb 10e bezeichneten Passagestamm des *Friedmannschen* Schildkrötentuberkelbacillenstammes. Dabei stellte sich in striktem Gegen-

satz zu allen unseren sonstigen Beobachtungen mit Passagestämmen heraus, daß die Infektion mit Tb 10e in die Vorderkammer an 11 Tieren vollkommen reaktionslos verlief, daß aber dessenungeachtet Tiere, die mit demselben Tb-10e-Stamm 4 Wochen vorher vorbehandelt waren, bei der Superinfektion mit Passagestamm und mit Typus humanus mehr oder minder starke Immunitätserscheinungen aufwiesen. Auch die regionäre Drüsenschwellung blieb stets bei diesen Tieren aus. Es war also das merkwürdige Ergebnis zu verzeichnen, daß der Stamm antigene Wirkungen ausübte, während er bei intraokularer Infektion 4 Wochen später sich vollkommen apathogen verhielt. Es wurden deshalb im Oktober 1921 nochmals Versuche mit dem gleichen Stamm ausgeführt, diesmal aber verhielt er sich wie auch sonst die Passagestämme, er brachte ausgesprochene tuberkulöse Veränderungen am Auge zustande, mit regionärer Drüsenschwellung und Generalisation des Prozesses und andererseits übte er auch wieder gegenüber virulenten Stämmen immunisierende Wirkungen aus, wenn die Tiere mit ihm vorbehandelt waren.

Das *Kochs*che Phänomen wurde bei unseren Versuchen nur in der ersten Versuchsserie beobachtet, bei den Tieren, die mit Tb 7, also dem Typus humanus vorbehandelt und dem Passagestamm S 3a intraokular superinfiziert waren, ebenso bei den Tieren derselben Versuchsreihe, die in gleicher Weise vorbehandelt und mit Tb 7 superinfiziert waren. Bei diesen Tieren kam es meistens zu einer starken, schnell nach der Impfung einsetzenden Reaktion in Form von entzündlicher Rötung des Auges, pannöser Trübung der Hornhaut und Pupillarexsudat. An diese intensive primäre Entzündung schloß sich dann öfters die eigentlich tuberkulöse Umwandlung der Cornea. Bei den normalen Kontrolltieren dagegen kam es erst nach mehreren Wochen zu der typischen Reaktion am Impfort, ganz ähnlich wie bei *Kochs* Experimenten an der Bauchhaut. Ein Unterschied bestand nur insofern gegenüber den Feststellungen *Robert Kochs* und auch unseren eigenen sonstigen Befunden, als bei den vorbehandelten Tieren dieser ersten Versuchsreihe nach der Superinfektion auch eine Schwellung der regionären Drüse, wenn auch öfters sehr verspätet, auftrat. Das für unseren Zweck hier besonders Wichtige liegt darin, daß die Art der Reaktion dieselbe war, wenn man bei den vorbehandelten Tieren die Superinfektion mit Typus humanus oder mit einem Passagestamm ausführte.

Bei den übrigen in Betracht kommenden Versuchsreihen konnte diese Überempfindlichkeit der bereits vorbehandelten Tiere gegenüber der Superinfektion nicht festgestellt werden.

Mit einigen Worten sei auch noch auf die intrakardialen Versuche eingegangen. Sie sind wenig zahlreich und wir legen kein großes Gewicht

auf sie, aber sie stehen in ihren Ergebnissen in einem gewissen Gegensatz zu den Resultaten der ausgezeichneten Untersuchungen *Lewandowskis*. *Lewandowski* hat die Beteiligung des Auges bei den primär intrakardial injizierten Meerschweinchen nie vermißt und fand stets entweder Keratitis oder Iridocyclitis oder wohl auch beide Erkrankungsformen, sowie massenhaft Tuberkelbacillen in Iris und Ciliarkörper. Bei den superinfizierten Tieren dagegen beobachtete er Augenerkrankungen während des klinischen Verlaufs nie, nur mikroskopisch stellte er ganz gelegentlich kleine Tuberkel im Ciliarkörper mit sehr spärlichen Tuberkelbacillen fest. Bei den 8 von uns intrakardial geimpften Tieren wurden mit dem Augenspiegel nur bei zweien, einmal bei einem normalen und andererseits bei einem vorbehandelten Meerschweinchen, eine Erkrankung der Aderhaut in Form von miliaren Tuberkeln gefunden, die sogar dann histologisch in dem einen Fall sich nicht einmal bestätigen ließ. Von einer Keratitis oder Iridocyclitis sahen wir nie etwas. Es wäre also entweder damit zu rechnen, daß bei unseren Versuchen die Bacillen zum Teil nicht in das Herz hineingelangt sind, oder daß die Quantität der Bacillen resp. ihre Virulenz eine andere war als bei den Versuchen *Lewandowskis*. Daß das Material nicht in der richtigen Weise in das Herzblut kam, ist durchaus unwahrscheinlich, da die Injektion der Bacillenemulsion erst erfolgte, nachdem durch Aspiration von Herzblut die richtige Lage der Kanüle festgestellt war, und da außerdem die Tiere an miliarer Tuberkulose zugrunde gingen. Es muß also wohl an anderen Momenten gelegen haben. Auf jeden Fall konnten wir die von *Lewandowski* besonders hervorgehobene Tatsache auf diese Weise nicht bestätigen, daß die metastatisch entstandenen Herde bei nicht vorbehandelten Tieren massenhaft Tuberkelbacillen enthalten, während dieselben Herde bei vorbehandelten Meerschweinchen ganz spärlichen Bacillenbefund aufweisen.

Auch in anderer Beziehung sind unsere Versuchsergebnisse nicht immer ganz in Übereinstimmung mit denen *Lewandowskis*. Er bezieht den histologischen Charakter bei der Infektion mit tuberkulösem Material auf den jeweilig bestehenden Immunitätszustand und geht sogar so weit, den Tuberkelbau nicht nur mit den Tuberkelbacillen in Zusammenhang zu bringen, sondern ganz allgemein folgendes biologisches Gesetz auszusprechen: „Wo Bakterien sich im Körper schrankenlos vermehren, da antwortet der Organismus mit den unspezifischen Reaktionen der Entzündung; wo Bakterien unter der Einwirkung von Antikörpern langsam zerfallen, wo Bakterieneiweiß durch ihre Tätigkeit abgebaut wird, da entstehen Tuberkel und tuberkuloide Struktur.“ Bei unseren Versuchen kann man von einer derartig durchgehenden Gesetzmäßigkeit nicht sprechen. Eine ganze Anzahl von Augen wurden histologisch untersucht und auch der Bacillenbefund

festgestellt. Wenn auch gewiß der Befund öfters im Sinne *Lewandowskis* ausfiel, so konnte es doch auch bei nicht vorbehandelten Tieren nach Vorderkammerinjektion zu ganz typischen Knötchenruptionen kommen, die in einem Fall massenhaft Tuberkelbacillen, im anderen nur ganz wenig Bacillen aufwiesen. Bei vorbehandelten Tieren konnten umgekehrt nach der Superinfektion am Auge ganz diffuse Entzündungen, besonders der vorderen Uvea, auftreten, und auch hier war der Bacillenbefund manchmal sehr reichlich, in anderen Fällen recht spärlich. Auf die histologischen Einzelheiten hier genauer einzugehen, halten wir für überflüssig, da die tuberkulösen Veränderungen nach Vorderkammerinjektion oft genug beschrieben sind und da die Gewebsveränderungen bei den vorbehandelten Tieren keine prinzipiell anderen sind als bei den nicht vorbehandelten. Wundern muß man sich nur oft auch bei diesen experimentell erzeugten Prozessen über den geringen Gehalt an nachweisbaren Tuberkelbacillen in Anbetracht so ausgesprochener tuberkulöser Veränderungen.

Literaturverzeichnis.

- Anderson, I. F.*, und *Stimson*, The Friedmann treatment for tuberculosis. Bull Nr. 99. Hygienic Laboratory, Washington 1914. — *Böhme*, Friedmann-Impfstoff und Rindertuberkulose. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1921, Nr. 12 und 13. — *Brauer*, Klinische Mitteilungen zur Behandlung der Tuberkulose mit dem *Friedmannschen* Mittel. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **31**, 141. 1914. — *Calmette* und *Guérin*, Contributions à l'étude de la vaccination des bovidés contre la tuberculose par les voies digestives. Ann. de l'inst. Past. T. **21**, 525. 1907. — Nouvelle contribution à l'étude de la vaccination des bovidés contre la tuberculose. Ann. de l'inst. Past. T. **22**, 689. 1908. — *della Cella*, Über das Verhalten tuberkulöser Tiere gegen die subcutane Infektion mit Tuberkelbacillen. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. I. Orig. **36**, 12. 1904. — *Detre-Deutsch*, Superinfektion und Primäraffekt. Wiener klin. Wochenschr. 1904, Nr. 27, S. 764. — *Feistmantel*, Die Tuberkulinreaktion. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. I. Orig. **36**, 282 und 406. 1904. — *Haberland*, Experimentelle und klinische Untersuchungen mit Chelonin bei chirurgischer Tuberkulose. Bruns Beitr. z. klin. Chir. **125**, 117. 1921. — *Hamburger*, Über Tuberkuloseimmunität. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **12**, 259. 1909. — *Hamburger* und *Toyofuku*, Über Immunität tuberkulöser Tiere gegen die tuberkulöse Inhalationsinfektion. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **18**, 163. 1911. — *Koch, Rob.*, Fortsetzung der Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Dtsch. med. Wochenschr. 1891, Nr. 3, S. 101. — *Kolle* und *Schlossberger*, Die Tierpathogenität des *Friedmannschen* sogenannten „Schildkrötentuberkelbacillus“. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 50, S. 1381. — *Kolle* und *Schlossberger*, Über die Beeinflussung der experimentellen Meerschweinchentuberkulose durch die *Friedmannschen* „Schildkrötentuberkelbacillen“. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 51, S. 1405. — *Kraus* und *Gross*, Über experimentelle Hauttuberkulose bei Affen. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. I. Orig. **47**, 298. 1908. — *Kraus* und *Volk*, Zur Frage der Tuberkuloseimmunität. Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 19, S. 699. — *Lange, B.*, Über einige den Tuberkelbacillen verwandte säurefeste Saprophyten. Veröff. d. Robert-Koch-Stiftung **2**, 134. 1921. — *Lange, B.*, Weitere Untersuchungen über einige den Tuberkelbacillen verwandte säurefeste Saprophyten. Zeitschr. f. Hyg.

93, 43. 1921. — *Lange, L.*, Über das *Friedmannsche* Tuberkuloseschutz- und Heilmittel. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. Orig. **32**, 229. 1921. — *Löwenstein*, Über den Verlauf der experimentellen Iristuberkulose des Kaninchens unter dem Einfluß der streng spezifischen Behandlung. Zeitschr. f. Tuberkulose **10**, 36. 1906. — *Meisner* und *Uchida*, *Friedmannsche* Schutzimpfung und Hornhautvorderkammerinfektion beim Kaninchen. Arch. f. Augenheilk. **89**, 178. 1921. — *Meyer, S.*, Experimentelle und klinische Studien über den *Friedmannschen* Kaltblütertuberkelbacillus. Tuberkulosebibliothek **3**, 29. 1921. Leipzig, Barth. — *Orth*, Über tuberkulöse Reinfektion und ihre Bedeutung für die Entstehung der Lungenschwindsucht. Sitz.-Ber. d. Kgl. preuß. Akad. d. Wissensch. 1913, S. 51. — *Rabinowitsch*, Beitrag zur bakteriologischen Kenntnis des *Friedmannschen* Mittels. Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 14, S. 686. — *Rabinowitsch*, Zur Kenntnis des *Friedmannschen* Mittels. Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 18. — *Rabinowitsch*, Zur experimentellen Grundlage der *Friedmannschen* Behandlungsmethode der Tuberkulose. Therap. d. Gegenw. **62**, Nr. 1, S. 1. 1921. — *Römer, P. H.*, Spezifische Überempfindlichkeit und Tuberkuloseimmunität. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **11**, 79. 1908. — *Römer, P. H.*, Weitere Versuche über Immunität gegen Tuberkulose durch Tuberkulose, zugleich ein Beitrag zur Phthisiogenese. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **13**, 1. 1909. — *Römer, P. H.*, Nachweis, praktische Bedeutung und Ursache der Tuberkuloseimmunität. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 23. — *Römer, P. H.*, Experimentelles und Epidemiologisches zur Lungenschwindsuchtsfrage. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 22. — *Römer, P. H.*, Über Immunität gegen „natürliche“ Infektion mit Tuberkelbacillen. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **22**, 265. 1912. — *Römer, P. H.*, Experimentell-kritische Untersuchung zur Frage der Tuberkuloseimmunität. Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere **6**, 393. 1909. — *Römer* und *Joseph*, Die tuberkulöse Reinfektion. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **17**, 287. 1910. — *Römer* und *Joseph*, Das Wesen der Tuberkuloseimmunität. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **17**, 365. 1910. — *Schröder*, Experimenteller Beitrag zur Kenntnis des *Friedmannschen* Tuberkulosestammes. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 41, S. 1124. — *Schröder*, Über den *Friedmann-Tuberkulosestamm*. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 12. — *Schröder*, Entgegnung auf die Erwiderung von *F. F. Friedmann*. Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 3, S. 66. — *Töppich*, Experimentelle Untersuchungen über die Wirksamkeit der Schutzimpfung nach *Friedmann* an intracutan infizierten Meerschweinchen. Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 35, S. 1034. — *Uhlenhuth* und *Lange*, Über Immunisierungsversuche mit den *Friedmannschen* Schildkrötentuberkelbacillen an Meerschweinchen und Kaninchen. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 51, S. 1407. — *Weleminsky*, Der Gang von Infektionen in den Lymphbahnen. Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 10, S. 269.