No. 12.

Donnerstag, den 21. März 1907.

33. Jahrgang.

Zum 25jährigen Gedenktage der Entdeckung des Tuberkelbacillus.¹⁾

Von F. Loeffler.

Am 24. März d. J. sind 25 Jahre verflossen, seitdem Robert Koch seine großartigste Entdeckung, die Entdeckung der Aetiologie der Tuberculose bekannt gegeben hat. Hatten schon seine früheren Arbeiten über die Aetiologie der Wundinfektionskrankheiten, über die Aetiologie des Milzbrandes und seine neuen Verfahren des Nachweises und der künstlichen Kultivierung der Mikroorganismen seinen Namen in der ganzen wissenschaftlichen Welt berühmt gemacht — die neue Entdeckung machte ihn mit einem Schlage zum größten, erfolgreichsten und verdienstvollsten aller Forscher für alle Zeiten. Die gewaltigste, das Menschengeschlecht dezimierende Krankheit, die auf der ganzen Welt, bei Arm und Reich, bei Hoch und Niedrig ihre Opfer dahinraffte, sie war von ihm als eine bacilläre Krankheit erwiesen und damit aus ihrer unangreifbaren Stellung als sogenannte konstitutionelle Krankheit, vor der es kein Entrinnen gab, verdrängt und als vermeidbare Krankheit erkannt, gegen die mit Erfolg anzukämpfen nunmehr die Aussicht eröffnet war.

Bei den großen weltbewegenden Ereignissen, zu denen die Entdeckung des Tuberkelbacillus ohne Zweifel gerechnet werden muß, beanspruchen die Verhältnisse, unter denen sie geschehen, auch die begleitenden Nebenumstände ein ganz besonderes Interesse.

Die Veröffentlichung Robert Kochs geschah in der denkwürdigen Sitzung der Physiologischen Gesellschaft am 24. März 1882. Wohl mancher wird gefragt haben, wie kam es, daß Koch seine große Entdeckung in der Physiologischen Gesellschaft und nicht in einer der großen medizinischen Gesellschaften Berlins mitgeteilt hat? Der Grund dafür ist ein rein zufälliger. Als Koch im Herbst 1880 als Regierungsrat in das Kaiserliche Gesundheitsamt berufen worden war, stand er den medizinischen Kreisen Berlins vollständig fern. Bei Rudolf Virchow, dem Altmeister der pathologischen Anatomie, der zu jener Zeit in der Medizin wie ein König herrschte, war er einer kühlen Zurückhaltung begegnet. Das Erscheinen des ersten Bandes der Mitteilungen aus dem Kaiserlichen Ge-

sundheitsamte hatte in der medizinischen Gesellschaft zu einem heftigen Widerspruch seitens der Virchowschen Schule geführt. Koch blieb deshalb diesem Verein fern. Auch dem Verein für innere Medizin hatte er mangels jeglicher Beziehungen keinen Anlaß beizutreten. Als nun seine große Entdeckung nach allen Richtungen hin fest und sicher begründet war, mußte natürlich ihre Publikation erfolgen. Aber in welcher Weise sollte dies geschehen? Als Hueppe und ich im Herbst 1879 als Hilfsarbeiter zum Kaiserlichen Gesundheitsamte kommandiert worden waren, empfanden wir das lebhafteste Bedürfnis, uns mit den experimentellen Untersuchungsmethoden, insbesondere am Tier, näher vertraut zu machen. Der damalige Direktor des Kaiserlichen Gesundheitsamtes Dr. Struck gab uns auf unsere Bitte bereitwilligst die Genehmigung, diese Methoden in der experimentellen physiologischen Abteilung des Physiologischen Instituts, die damals unter der Leitung Hugo Kroneckers stand, zu studieren. Durch Kronecker, der in liebenswürdigster Weise uns in der Handhabung der von ihm meisterhaft beherrschten Methode unterwies, wurden wir der Physiologischen Gesellschaft zugeführt, in der unter Führung von E. du Bois-Reymond und H. Munk ein überaus reges wissenschaftliches Leben pulsierte. Alles Neue wurde hier einer überaus strengen, aber objektiven Kritik unterzogen, so daß vor ihr nur das wirklich Gute bestehen konnte, während alles Minderwertige durch sie einfach abgetan wurde. Das hohe Ansehen, dessen sich die Physiologische Gesellschaft zu erfreuen hatte, gab daher jeder Arbeit, die dort anerkannt wurde, von vornherein ein besonderes Gewicht. Als Koch nun mit uns die Frage besprach, wo er die Publikation seiner Entdeckung bewirken sollte, da war es für uns nicht zweifelhaft, daß die Physiologische Gesellschaft das richtige Gremium war. Koch trat in die Gesellschaft ein und kündigte seinen Vortrag an unter dem bescheidenen Titel „Ueber Tuberculose“. Trotz dieses Nichts präjudizierenden Titels war der Sitzungsraum bis auf den letzten Platz gefüllt. Obwohl Nichts von seinen großen Forschungsergebnissen bis dahin in die Öffentlichkeit gedrungen war, war doch Alles gespannt auf das, was Koch, der große Bakterienforscher, zu der viel umstrittenen Frage der Tuberculose beibringen würde. Koch gab sich keineswegs hochgespannten Erwartungen hin hinsichtlich des Erfolges seines Vortrages. Auf dem Wege zur Sitzung noch sprach er sich mir gegenüber dahin aus, daß es wohl einen jahrelangen Kampf kosten würde, bis seine Entdeckung, die bacilläre Aetiologie der Tuberculose sich die Anerkennung der Aerzte errungen haben würde, während ich, erfüllt und begeistert von der überwäl-

¹⁾ Merkwürdigerweise ist in den Verhandlungen der Physiologischen Gesellschaft zu Berlin, Jahrgang 1881—82, No. 13, als Tag der XIII. Sitzung, in der Koch seinen Vortrag gehalten hat, der 29. März 1882 angegeben, während der Ueberschrift seiner ersten Veröffentlichung über die Aetiologie der Tuberculose in der Berliner klinischen Wochenschrift 1882, No. 15, von Koch selbst beigefügt ist: „Nach einem in der Physiologischen Gesellschaft zu Berlin am 24. März cr. gehaltenen Vortrage“.

tigenden Beweiskraft seiner Forschungen ihm einen noch nicht dagewesenen, schnellen und durchschlagenden Erfolg prophezeite. Koch war damals noch nicht der siegesbewußte Redner, der sein Auditorium in glänzender Rede zu faszinieren und mit sich fortzureißen verstand. Langsam und stockend kamen die Worte aus seinem Munde, aber was er sprach war klar, einfach, streng logisch aufgebaut, reines, unverfälschtes Gold. Mit steigender Spannung folgte das Auditorium seinen auf jeder Etappe durch untrügliche Beweismittel, ausgezeichnete Präparate, gestützten Darlegungen, dem gelungenen konstanten Nachweise der Stäbchen in allen tuberculösen Materialien mit Hilfe einer neuen Färbungsmethode, der gelungenen Züchtung dieser Stäbchen mit Hilfe einer neuen Kulturmethode, der experimentellen Wiedererzeugung der Krankheit mit Hilfe der Reinkulturen an einem grandiosen Tiermaterial. Und als er das Ergebnis seiner ätiologischen Forschungen zusammenfaßte in den im Sitzungsbericht verzeichneten Worten:

„Das Resultat dieser Untersuchungen war also, daß konstant in tuberculös veränderten Geweben Bacillen vorkommen, daß diese Bacillen sich vom Körper trennen und in Reinkulturen lange Zeit erhalten lassen, daß die mit den isolierten Bacillen in der verschiedensten Weise infizierten Tiere tuberculös werden. Daraus läßt sich schließen, daß die Tuberkelbacillen die eigentliche Ursache der Tuberculose sind, und letztere also als eine parasitische Krankheit anzusehen ist“.

— da brach nicht etwa ein Beifallssturm los, wie man wohl hätte erwarten können, nein, Alles blieb still. Aber es war nicht ein Einziger in dem Saal, der nicht, wenn auch wider seinen Willen, von der Richtigkeit dessen, was er gehört und gesehen, überzeugt gewesen wäre und gefühlt hätte, daß er einer Epoche machenden, die ganze Medizin erschütternden Verkündigung von ungeheuren Konsequenzen beigewohnt hatte. Und diese Konsequenzen wurden von Koch sofort mit scharfer Logik gezogen.

„Da die Bacillen nur bei einer Temperatur zwischen 30° und 41° C zu wachsen vermögen, so können sie auch nur im tierischen Organismus ihre Existenzbedingungen finden und müssen von diesem ihren Ausgang nehmen. Im Sputum der Phthisiker konnten sie in großen Mengen nachgewiesen werden, und es wurde ferner festgestellt, daß das getrocknete, bacillenhaltige Sputum mindestens acht Wochen seine Virulenz bewahren kann. Danach läßt sich annehmen, daß die Bacillen mit dem phthisischen Sputum ins Freie gelangen, überall hin verschleppt und schließlich an Staubpartikelchen haftend inhalet werden. Es spricht dafür noch besonders die Tatsache, daß die Tuberculose beim Menschen fast immer eine von den Respirationswegen ausgehende und oft lange Zeit oder auch ganz auf die Respirationsorgane beschränkte Affektion bleibt.“

Eine andere Quelle der Infektion ist wahrscheinlich in der sehr verbreiteten Tuberculose der Haustiere, vorzugsweise in der Perlsucht der Rinder, zu suchen.

Aus dem Erkennen der Tuberculoseätiologie werden sich die Maßregeln, welche zur Einschränkung dieser Krankheit zu treffen sind, ergeben. Vor allen Dingen muß das Sputum der Phthisiker durch Desinfektion oder in irgend einer andern Weise unschädlich gemacht werden.“

Als Koch seinen Vortrag beendet, bot die Physiologische Gesellschaft ein eigenartiges Bild. Während sonst die großen Kritiker sofort das Wort zu ergreifen pflegten, um die schwachen Punkte in der Beweisführung darzutun und unter die Lupe zu nehmen, blieb jetzt Alles still. Warum? Weil Tatsachen gegenüber eine Kritik eben einfach unmöglich war. Wenn auch manch einer den Kopf schüttelte zu dem, was er gehört, etwas dagegen zu sagen wußte er nicht. Alles war so klar, so einfach, so beweisend, daß ein Kampf mit Worten gegen die vorgebrachten Tatsachen von vornherein als ein aussichtsloses Unternehmen erscheinen mußte. Und so geschah es denn, ein in den Annalen der Physiologischen Gesellschaft wohl noch niemals verzeichnetes Vorkommnis, daß sich eine Diskussion an den Vortrag Kochs nicht angeschlossen, daß sich vielmehr Alle in die Besichtigung des überreichen Beweismaterials vertieften. Wie ein Lauffeuer verbreitete sich die Kunde von dem Vortrage Kochs in den medizinischen Kreisen Berlins. Scharen von Aerzten strömten zu der von Koch auf den nächsten Tag festgesetzten Demonstration seiner mikroskopischen Präparate herbei; auch der Altmeister Rudolf Virchow fehlte unter ihnen nicht. In allen den Prozessen, die er in jahrelanger, mühevoller Arbeit

morphologisch zu differenzieren und voneinander zu unterscheiden sich bemüht hatte, bei den durch das Tuberculum, das Knötchen, ausgezeichneten Veränderungen, in den käsigen Prozessen, in den scrofulösen Drüsen, in den verkalkenden Knötchen bei der Perlsucht der Rinder, in allen wurden ihm die gleichen Bacillen demonstriert, sie alle sollten mithin ätiologisch identisch sein. Sein ganzes auf morphologischer Grundlage errichtetes Lehrgebäude von den Tuberkeln, von den käsigen Entzündungen und von den scrofulösen Prozessen, auf das er ganz besonders stolz war, sah er durch die Tuberkelbacillen in seinen Grundvesten erschüttert, einen erheblichen Teil seines Lebenswerkes durch sie in Frage gestellt. Wohl sah er in den einwandfreien Präparaten überall die ja nicht zu verkennenden Bacillen, und doch konnte er sich nicht entschließen, sie unumwunden als die Erreger aller jener morphologisch so verschiedenen sich darstellenden Prozesse anzuerkennen. Noch jahrelang hat er, wenn er in seinen Vorlesungen die Kapitel von den käsigen Entzündungen und den scrofulösen Prozessen behandelte, von den „sogenannten“ Tuberkelbacillen gesprochen, die nach der Ansicht Kochs nicht nur das graue submiliare Tuberculum, sondern auch diese, von den Tuberkeln so ganz verschiedenen Prozesse erzeugen sollten. Aber dieser leise Protest Rudolf Virchows vermochte der allgemeinen Anerkennung der ätiologischen Eigenschaft des Tuberkelbacillus für alle jene Prozesse ebenso wenig Eintrag zu tun, wie die Versuche Formads, Spinass und anderer die Spezifität des Tuberkelbacillus auf Grund unrichtig angestellter Untersuchungen zu erschüttern imstande waren. Schneller wie Koch es gehofft, wurde der Tuberkelbacillus als ätiologisches Moment und die Tuberculose als übertragbare parasitäre Krankheit anerkannt. Damit war das sichere Fundament gewonnen, auf dem alle weiteren Maßnahmen zur Bekämpfung der furchtbaren Krankheit sich aufbauen mußten. Wie von einem schweren Alp befreit, atmete alles auf, lag doch nunmehr die Möglichkeit vor, die von außen in den Menschen eindringende Krankheit mit Erfolg zu bekämpfen.

Bevor wir auf den Kampf gegen die Tuberculose auf Grund der Biologie ihres Erregers in den verflossenen 25 Jahren näher eingehen, dürfte es nicht ohne Interesse sein, die Wege etwas näher kennen zu lernen, auf denen Koch zu seiner großen Entdeckung gelangt ist. In seiner ersten ausführlichen Publikation, in der No. 15 der Berliner klinischen Wochenschrift im Jahre 1882 sagt Koch bezüglich der Auffindung eines besonderen Färbungsverfahrens der Tuberkelbacillen:

„Es würde zu weit führen, den Weg, auf welchem ich zu diesem neuen Verfahren gelangte, zu schildern, und ich will deswegen sofort zur Beschreibung desselben übergehen.“

Aber gerade dieser Weg ist so überaus interessant, daß es mir unser großer Meister Koch hoffentlich nicht verargen wird, wenn ich etwas von dem, was mir darüber bekannt geworden ist, zu Nutz und Frommen der kommenden Geschlechter zur 25jährigen Jubiläumsfeier mitteile.

Gehoben von den glänzenden Erfolgen, die Koch auf dem internationalen Kongreß in London im Herbst 1881 durch die Demonstration seiner neuen Färbungs- und Kulturmethode in Listers Laboratorium im Kings college und durch die Projektion seiner wunderbaren Glasdiapositive von Photogrammen zahlreicher Mikroorganismen erzielt hatte, kehrte er zu seiner Arbeitsstätte, dem Kaiserlichen Gesundheitsamt, zurück, um ungesäumt an die Lösung des schwierigsten Problems, an die Erforschung der Tuberculose, heranzugehen.

Zahlreiche Impfungen von Meerschweinchen mit verschiedenartigen tuberculösen Materialien lieferten ihm stets das gleiche, klinisch und pathologisch-anatomisch ganz typisch verlaufende Krankheitsbild und befestigten ihn in der Ueberzeugung, daß ein bestimmtes lebendes Agens dasselbe hervorrufen mußte. Von dieser Ueberzeugung durchdrungen, machte sich Koch daran, dieses Agens zu suchen in dem Material, mit dem er die Impfkrankheit zu erzeugen vermochte, sowohl wie ganz besonders in den charakteristischen Krankheitsprodukten, die in den von der Außenwelt mit ihren Lebewesen vollkommen abgeschlossenen und diesen unzugänglichen inneren Organen sich entwickelt hatten. Sein ganz besonderes Augenmerk richtete er hierbei auf die ganz

frisch entstandenen grauen Tuberkelknötchen, die bei der Impfkrankheit stets zuerst sich zeigten. Er zerquetschte diese Materialien, strich sie auf Deckgläschen aus und färbte sie mit den verschiedensten, bei dem Nachweise anderer Organismen sich bewährten Farbstoffen kürzere und auch längere Zeit. Für langdauernde Färbung erschien ihm ganz besonders geeignet das von Ehrlich in die Färbetechnik eingeführte Methylenblau, weil es sehr rein färbte, d. h. nur die spezifisch färbbaren Bestandteile der Gewebe färbte, ohne auch alles übrige zu färben, ohne zu überfärben, wie es das Fuchsin und auch das Gentianaviolett taten. In solchen lange Zeit mit Methylenblau gefärbten Präparaten entdeckte Koch nun feine schlanke Stäbchen von der doppelten Länge und von der gleichen Dicke etwa wie die von ihm aufgefundenen Mäusesepticämiebacillen. Er fand sie nur in Ausstrichen tuberculöser Produkte, in anderen zur Kontrolle ebenso gefärbten Materialien vermiste er sie. Waren nun diese Stäbchen die gesuchten Erreger? Diese Frage war vor der Hand noch nicht zu beantworten. Zunächst war Koch darauf bedacht, die von ihm aufgefundenen Bacillen auf der photographischen Platte zu fixieren, um den Befund in ganz objektiver Weise festzustellen, wie er es bei allen seinen früheren Funden gemacht hatte. Zu jener Zeit war die photographische Technik noch nicht so weit entwickelt, daß man in beliebigen Farben gefärbte Präparate gleich gut zu photographieren vermochte. Das Verfahren, mit welchem Koch die besten Negative erzielte, bestand darin, daß er braun gefärbte Präparate mit monochromatischem, blauen, durch das Einschalten einer mit Kupferoxydammoniak gefüllten Kuvette gewonnenen Lichte belichtete und dann photographierte. Die braun gefärbten Teile im Präparat lassen das blaue Licht nicht durch, sehen daher schwarz aus und erscheinen auf den Negativen hell und durchsichtig. Um nun die blauen Stäbchen in den Ausstrichen der tuberculösen Materialien photographieren zu können, färbte Koch die blauen Präparate mit Bismarckbraun um, da nach seinen Erfahrungen das Bismarckbraun das Blau in allen Bestandteilen vollkommen verdrängte. Als nun Koch die umgefärbten Präparate durchmusterte, sah er zu seiner größten Ueberraschung, daß in den in toto braun gefärbten Materialien die kleinen Stäbchen ihre blaue Farbe behalten hatten. Auf dem braunen Untergrunde waren sie jetzt in viel größerer Zahl und mit der größten Leichtigkeit erkennbar. Ausgedehnte weitere Untersuchungen überzeugten Koch, daß er eine neue, überaus wertvolle Methode gefunden hatte, um die Stäbchen in tuberculösen Materialien von allen anderen Gebilden zu unterscheiden, daß es möglich war, mit Hilfe derselben selbst vereinzelte solcher Stäbchen unter Tausenden von anderen ähnlich gestalteten Stäbchen herauszufinden. Unvergessen ist mir der Eindruck geblieben, als Koch uns zum ersten Male ein solches braun gefärbtes Präparat mit den feinen blauen Stäbchen darin demonstrierte. Aber noch eines Momentes möchte ich erwähnen, das das großartige Forschertalent Robert Kochs besonders hell beleuchtet. Nachdem er sich von dem Vorhandensein der Stäbchen in allen möglichen tuberculösen Stoffen und Geweben mit Hilfe seiner neuen Färbungsmethode überzeugt hatte, hielt er es für notwendig, die Versuche mit frisch hergestellten Farblösungen nochmals zu wiederholen. Als er nun Präparate, die 24 Stunden in der frischen Methylenblaulösung gefärbt und alsdann mit Bismarckbraun nachgefärbt waren, unter dem Mikroskop betrachtete, suchte er vergebens nach den blauen Stäbchen. Und doch waren diese vorher in demselben Material bei der gleichen Färbung mit der früher von ihm benutzten Methylenblaulösung ganz sicher nachgewiesen worden. Daß es sich um Bakterien, die sich etwa in der alten Farblösung entwickelt haben und auf diese Weise in die Präparate hineingelangt sein konnten, nicht handelte, darüber war kein Zweifel, denn die sorgsame Prüfung der Farblösungen ergab ihr vollkommenes Freisein von Mikroorganismen; auch fehlten ja die Stäbchen in Ausstrichen nichttuberculöser Materialien, die mit denselben Lösungen gefärbt waren, vollkommen. Also mußte die alte Methylenblaulösung die besondere Fähigkeit besitzen, die Stäbchen zu färben, und diese Fähigkeit mußte sie erworben haben, da sie der frischen Lösung nicht zukam. Es konnte sich nur um eine Veränderung handeln, die durch die Absorption gewisser Stoffe aus der Luft hervorgerufen sein mußte. In der

Luft eines Laboratoriums ist meist Ammoniak enthalten. Koch vermutete daher, daß die Veränderung der Methylenblaulösung bedingt sei durch Aufnahme geringer Ammoniakmengen aus der Luft beim längeren Stehen im Laboratorium. Durch Zusatz kleiner Ammoniakmengen mußte dann eine frische Methylenblaulösung zur Färbung tauglich werden. Ein Versuch bestätigte sofort die Richtigkeit dieser Annahme. Durch Zusatz kleiner Mengen von Ammoniak zu der frischen Methylenblaulösung konnte dieser die erstrebte Färbewirkung verliehen werden. Da das Ammoniak ein starkes Alkali ist, so konnte die Veränderung der Methylenblaulösung eine einfache Alkaliwirkung sein, und in der Tat, auch durch Zusätze geringer Mengen von Natriumhydrat und Kaliumhydrat ließ sich die gleiche Wirkung erzielen. Durch eingehende, mühevoll vergleichende Versuche stellte Koch dann das Optimum des Zusatzes und der Wirkung fest und gelangte so schließlich zu der von ihm empfohlenen Farblösung, deren Zusammensetzung er in der denkwürdigen Sitzung der Physiologischen Gesellschaft bekannt gab. Ueber die Theorie der Wirkung dieser alkalischen Methylenblaulösung sprach er sich in seinem Vortrage am 24. März nicht näher aus. Auch in seiner ersten ausführlichen Publikation in der Berliner klinischen Wochenschrift hat er sich noch nicht näher darüber geäußert. Erst Ehrlich hat in der Sitzung des Vereins für innere Medizin zu Berlin vom 1. Mai 1882, nachdem er mitgeteilt, daß er mit ausgezeichnetem Erfolge das aromatische Ammoniak, das Anilin an Stelle des Kaliumhydrats für die isolierte Färbung der Bacillen und für die Entfärbung der mit Anilinwasser-Fuchsin oder Methylviolettlösung überfärbten Präparate eine 33 $\frac{1}{3}$ %ige Salpetersäure verwendet habe, seine bekannte „Hüllentheorie“ zur Erklärung des Verhaltens der Tuberkelbacillen bei der Färbung aufgestellt, eine Theorie, die dann von Koch in seiner ausführlichen, in dem 2. Bande der Mitteilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt publizierten Arbeit zwar noch nicht akzeptiert, aber doch als denkbar bezeichnet ist.

„Es ist deswegen wohl denkbar,“ schreibt Koch, „daß eine die Bacillen umkleidende, mit besonderen Eigenschaften ausgerüstete Hülle existiert und daß diese das Eindringen der Färbstoffe unter gleichzeitiger Einwirkung von Alkalien, Anilin und ähnlichen Stoffen gestattet, für Säuren dagegen mehr oder weniger undurchgänglich ist. Weiter als bis zu Vermutungen wird man an der Hand der bis jetzt vorliegenden Tatsachen jedoch nicht gehen können.“

Daß Koch in diesem Punkte Recht behalten hat, haben die späteren eingehenderen Untersuchungen ergeben. Nicht einer Hülle haben die Tuberkelbacillen ihr merkwürdiges färberisches Verhalten zu verdanken, sondern ein Gehalt an eigentümlichen wachsartigen Körpern ist es, der ihre schwere Färbbarkeit einerseits und ihre Widerstandsfähigkeit gegen entfärbende Reagenzien andererseits bedingt.¹⁾ (Schluß folgt.)

1) Durch anderweitige dringliche Arbeiten bin ich gezwungen, den Schluß des Aufsatzes erst in der nächsten Nummer zu veröffentlichen. Loeffler.