Das Verhalten der Tuberkelbazillen in den verschiedenen Organen nach intravenöser Injektion.

Ein Beitrag zur Disposition der Lunge für Tuberkulose.

Von

Dr. Wilhelm Neumann, und Dr. Hermann Wittgenstein,
Assistenten der II. med. Klinik. Aspiranten der Klinik.

Die letzten Dezennien des vorigen Jahrhunderts machten uns mit einer grossen Reihe pflanzlicher und tierischer Parasiten als Ursache infektiöser Erkrankungen bekannt. Viele von diesen entfalten ihre pathogene Wirkung ausschliesslich oder doch wenigstens vornehmlich in einem bestimmten Organsystem, während andere Organe viel seltener von ihnen heimgesucht werden. Die Bakterien der Typhus und Dysenteriegruppe, die Cholerabazillen z. B. rufen hauptsächlich Veränderungen des Darmes hervor, Diplokokken, Tuberkelbazillen und andere bevorzugen wieder vor allem die Lunge. Am nächstliegenden war es nun, diese verschiedene Lokalisation auf Verschiedenheit der Eintrittspforten zurückzuführen. Man nahm also an, dass Bakterien, die ihre verheerende Wirkung im Lungengewebe äussern, durch die Atemluft in den Körper eingedrungen sein müssten, Bakterien, deren pathogenes Wirken sich vornehmlich im Darm pathologisch-anatomisch offenbart, durch die Nahrung oder durchs Trinkwasser ihren Einzug in den befallenen Organismus genommen hätten. Im Verlaufe der weiteren Erforschung dieser Krankheiten und ihrer Erreger wurden aber immer mehr und mehr Beobachtungen bekannt, die darauf hindeuteten, dass die scheinbar zwingende Logik in der Schlusskette: „Wo die ausgesprochensten anatomischen Veränderungen, dort die primäre Eingangspforte der Erreger“, in dieser scharfen Fassung wenigstens nicht zurecht bestehen könne.

Man lernte die Latenz der Bakterien kennen, die Erscheinung nämlich, dass Mikroben ohne spezifische Veränderung der Gewebe sich lange Zeit in verschiedenen Organen lebensfähig erhalten könnten, bis erst durch einen gegebenen Anstoss die eigentliche Krankheit (Lokalisation des Prozesses) sich daraus entwickelt. Ferner war man imstande, in vielfachen Versuchen vom Blute aus oder von anderen dem endgültig befallenen Organ ganz fernliegenden Eingangspforten aus, dieselbe spezifische Lokalisation zu erzeugen, die man früher auf ein Eindringen der Keime in die betreffenden Organe auf direktestem Wege zurückgeführt hatte.

So konnte Bongert (1) ausschliesslich Lungentuberkulose erzielen durch Verimpfung von Rindertuberkelbazillen an Ratten, welche von Haus aus gegen eine Tuberkuloseinfektion sehr widerstandsfähig sind und zwar sowohl nach subkutaner als nach intraperitonealer Impfung. Dasselbe Resultat erzielte Bartel (2) durch intraperitoneale Perlsucht-bazillenimpfung bei vorher gegen Tuberkulose vakzinieren Kaninchen. Oehlecker (3) erhielt das gleiche Resultat fast regelmässig bei intravenöser Impfung von 1 mg einer Typus humanus-Kultur an Kaninchen. Dasselbe hatte schon vorher Baumgarten (4) durch Einbringung sehr virulenter Tuberkelbazillen in geringer Zahl in die Harnblase derselben Tierspezies erhalten, wobei er besonders auf die dadurch erhaltene kavernöse Form der Lungentuberkulose und das Vorwalten des Prozesses in den Lungenspitzen aufmerksam macht. Auch Askanaazy (5) erhielt reine Lungentuberkulose, wenn er einem Kaninchen minimale Bazillenmengen des Typus bovinus in die Ohrvene brachte. Auf intraarteriellem Wege injizierte Tuberkelbazillen riefen nach Versuchen Donatis (6) ebenfalls häufig nur Lungenherde hervor.

Bei Kälbern konnte Mc Fadyen (7) ein Gleiches konstatieren, indem von 10 Tieren, denen Bazillen in die Jugularvene injiziert wurden, 6 ausschliesslich tuberkulöse Veränderungen der Lungen aufwiesen. Orth (8) erzielte bei Meerschweinchen ebenfalls fast oder auch ganz ausschliesslich Lungentuberkulose durch Verimpfung von Tuberkelbazillen des Typus humanus, sofern die Tiere vorher mit Kaltblütertuberkelbazillen vorbehandelt waren. Ein Gleiches konnten auch Bartel und Neumann (9) bei Meerschweinchen und Kaninchen wiederholt konstatieren, die nach ihrer Methode vorbehandelt waren. Ähnliche Ergebnisse erhielten Courmont und Lesieur (10) bei Einreibung von tuberkulösem Auswurf oder von Reinkulturen auf die intakte, enthaarte oder rasierte Haut von Kaninchen. Endlich verdient noch aus allerjüngster Zeit eine Beobachtung de Haans (11) Beachtung, der einem Karbau, einer javanischen Büffelart, Tuberkel-

bazillen des Typus bovinus unter allen Kautelen in den Pansen brachte und danach bei der Obduktion nur eine Tuberkulose der Lungen und der Pleuren ohne sonstige tuberkulöse Veränderungen selbst mikroskopischer Natur in den übrigen Organen fand. Durch alle diese Beobachtungen wird die aerogene Entstehung der Lungenschwindsucht einer ihrer Hauptstützen beraubt und die nach Cornets Lokalisationsgesetz von vornherein abzuweisende kongenitale, auf dem Blutweg erfolgende Entstehung der Lungentuberkulose von Baumgartens oder die Phthysiogenese durch Fütterung nach von Behring werden dadurch diskutabel und dem Verständnis näher gerückt.

Dieselbe Anschauung sehen wir auch bei anderen Lungeninfektionen immer mehr und mehr an Boden gewinnen. So kommt Bonome (12) in einer sorgfältigen Experimentalarbeit über den Rotz zum Schlusse, dass die Rotzbazillen vom Gekröse aus durch den Milchbrustgang ins Blut und in die Lungen gelangen und hier erst in einer Art „elektiven“ Wirkung den Lungenrotz erzeugen. Auch für die Diplokokkenpneumonie äussert sich Marchisio (13) in gleicher Weise.

Dass auch die den Darm in spezifischer Weise beeinflussenden und angreifenden Bakterien wenigstens nicht immer mit der Nahrung eingeführt sein müssen, sondern auch vom Blute aus den Darm infizieren können, beweisen ebenfalls, vielerlei Tatsachen aus neuerer Zeit. Beim Typhus schon durch die frühzeitige Bazillämie nahe gelegt, wurde dies durch Dörr (14), Lemierre und Abrami (15) und andere direkt experimentell erwiesen, denn diese Autoren konnten zeigen, dass intravenös eingeführte Typhus-, Paratyphus-, Koli- und auch Dysenteriebazillen durch die Galle ausgeschieden werden und so ihren Weg in den Darm finden. In einem Fall von intrauteriner Übertragung des Paratyphus B auf einen Fötus kommen Nauwerck und Flinzer (16) nach ausgedehnten, sorgfältigen bakteriologischen Untersuchungen ebenfalls zum Schlusse einer primären Blutinfektion mit anschliessender Erkrankung besonders des Magen-Darmkanals und sie warnen speziell davor „mit dem Schluss von der hervorstechendsten Lokalisation einer Krankheit auf die Eintrittspforte des Erregers vorsichtig zu sein.“ Für die Dysenteriebazillen geht die Möglichkeit einer analogen Genese ausserdem auch aus Impfversuchen Hilgermanns (17) hervor. Gelegentlich einer bakteriologischen Untersuchung mehrerer Dysenteriefälle, die durch den Paratyphusbazillus a, Typus Nieter und Liefmann verursacht waren, spritzte er zum Nachweis der Pathogenität der reingezüchteten Mikroben $\frac{1}{100}$ Öse davon einer weissen Maus ins Peritoneum. Die Maus erlag am nächsten Tage. Bei der Sektion des Tieres fand sich starke

Hyperämie der serösen Häute, die Milz vergrössert, weich und blutreich, der Dünndarm mit blutig verfärbten, schleimigen Massen prall gefüllt, im Dickdarm wenig fester Kot. Aus dem Dick- und Dünndarm wurde derselbe Dysenteriestamm in Reinkultur gezüchtet, ebenso aus Herz- und Milzblut. Wir sehen also auch hier eine Ansiedlung der intraperitoneal injizierten Bazillen im Darne. Dass ein Gleiches auch bei Choleravibrionen möglich ist, beweisen Beobachtungen von Isaëff und Kolle (18), die fanden, dass Choleravibrionen eine spezifische Prädilektion für das Darmepithel junger Kaninchen besitzen. Denn diese Tiere erkrankten selbst bei intravenöser Infektion an Darmcholera, während freilich bei älteren Kaninchen ein gleiches nicht zu beobachten war. Auch für die Protozoenerkrankungen des Darmes scheint eine solche Infektionsart vorzukommen. Wenigstens deuten Versuche von Gauducheu (19) darauf hin. Denn er konnte durch intravenöse Impfung des Eiters eines Leberabzesses bei Amöbendysenterie an Hunden wieder eine Amöbendysenterie erzeugen. Auf welche Irrwege bezüglich der Prophylaxe von Erkrankungen die Annahme des nächstliegenden Infektionsmodus führen kann, zeigt wohl am besten das Beispiel der Ankylostomiasis. Da hätte wohl niemand gezweifelt, dass hier die Besiedlung des befallenen Darmes durch die Aufnahme der Eier mit den beschmutzten Händen oder mit der Nahrung erfolge und danach wurden auch die prophylaktischen Massnahmen getroffen. Und doch wissen wir jetzt durch vielfache Beobachtungen, dass auch hier die Parasiten auf ganz anderen, auf dem ersten Blick ganz sonderbaren Wegen ins Duodenum gelangen. Wir wissen, dass sie durch die Haut der unbedeckten Füße ins Blut eindringen und von hier aus auf komplizierten Bahnen ihren Weg zum Darm nehmen (siehe Ashford [20]).

Auch für die akuten Exantheme liegen diesbezüglich schon experimentelle Anhaltspunkte in Versuchen von Calmette und Guérin (21) vor, die bei Kaninchen typische Impfpusteln erzeugen konnten, wenn sie Pockenlymphe intravenös injizierten und 24 Stunden darauf die Haut der Tiere rasierten.

Eine Fülle von Beobachtungen weist also schon darauf hin, dass dem Blutwege selbst bei ganz spezifischen Lokalisationen eine nicht zu unterschätzende Rolle zukomme oder wenigstens zukommen kann. Deshalb muss es von grossem Interesse erscheinen, das Schicksal in die Blutbahn gebrachter Mikroorganismen in den verschiedenen Organen zu verfolgen, um so vielleicht Beiträge zur Erklärung dieser elektiven Wirkung zu liefern.

Seit einer langen Reihe von Jahren nun sind im Wiener pathologischen Institute ausgedehnte Untersuchungen über die verschiedenen

Infektionswege der Tuberkelbazillen ausgeführt worden, wobei das Hauptaugenmerk auf das Verhalten der Bazillen in den einzelnen Lymphdrüsengruppen gerichtet wurde. So studierte Bartel (22) zunächst diese Verhältnisse bei der Fütterungsmethode, dann als Fortsetzung dieser Versuche gemeinsam mit Spieler (23) bei der natürlichen Infektion junger Meerschweinchen in Wohnungen tuberkulöser Familien, gemeinsam mit Neumann (24) bei Inhalation. Um auch die Bedeutung des Blutweges für die Entstehung der Lungentuberkulose abschätzen zu können, wurden dann in weiterer Verfolgung dieser Versuche auch Untersuchungen bei intravenöser Injektion von Tuberkelbazillen vorgenommen, von uns bei intravenöser Infektion von Hunden mit den Bazillen des Typus humanus, von Bartel und Hartl bei intravenöser Infektion von Kaninchen mit den Bazillen des Typus bovinus. Eine vorläufige Mitteilung über diesen Gegenstand erschien von uns im Juni 1906 (25), die Ergebnisse von Bartel und Hartl (26) wurden im Jahre 1907 publiziert. Bald nach unserer vorläufigen Mitteilung erschien eine Veröffentlichung von Baumgartens (27) über den gleichen Gegenstand. Diesbezügliche Resultate veröffentlichte dann im Jahre 1907 Oehlecker (28). Inwieweit sich alle diese Befunde decken, inwieweit die verschiedenen Bearbeiter dieses Themas zu abweichenden Ergebnissen kamen, soll später erörtert werden.

Unser technischer Vorgang dabei war folgender: Zunächst stellten wir uns eine dichte Tuberkelbazillenaufschwemmung des Typus humanus in physiologischer Kochsalzlösung her. Dieselbe wurde dann zur Vermeidung gröberer Klümpchen durch eine dicke Lage steriler Watte filtriert, so dass die Untersuchung der gefärbten Präparate und die Untersuchung im hängenden Tropfen nur isoliert liegende Tuberkelbazillen ergab. Von dieser Aufschwemmung wurden je 2 ccm acht weiblichen Hunden in die blossgelegte Vena jugularis eingespritzt. Zum Zwecke schmerzlosen Operierens erhielten die Tiere nach dem Vorgange von Asher und Barbera (29) $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde vor dem Eingriff 0,01 Morphinum sulfuricum pro kg Körpergewicht subkutan injiziert. Auch uns hat sich diese Anästhesiemethode aufs beste bewährt, indem wir dadurch ohne Tierverslust vollkommen schmerzlos operieren konnten. Dem ersten dieser Hunde wurde $\frac{1}{2}$ Stunde später bei fortbestehender Analgesie aus der Karotis jener Seite, welche der bei der intravenösen Injektion verwendeten Vene gegenüber lag, mehrere ccm Blut in zwei sterilen, Porzellanschrot enthaltenden Kölbchen aufgefangen, und durch Schütteln defibriniert. Dann liessen wir das Tier verbluten, der Thorax wurde steril eröffnet, Stücke der Lunge und die Bronchialdrüsen mit jedesmal gewechselten sterilen Instrumenten entnommen; ebenso wurden von den Abdominalorganen die mesenterialen Lymphdrüsen, Stücke der Leber und der Milz, sowie die Ovarien herauspräpariert. Jedes dieser Organe, beziehungsweise Organstückchen wurde dann in zwei Portionen geteilt, die eine davon sowie eines der Kölbchen mit dem defibrinierten Blut kam sofort zur Verimpfung an je ein Meerschweinchen. Die andere Portion wurde in Eproutetten mit aktivem Hundeserum aufgehoben, um erst, ebenso wie die zweite Blutprobe, nach 22 tägigem bis 25 tägigem Verweilen

Tabelle I. Übersicht

H u n d		I. verarbeitet nach $\frac{1}{2}$ Stunde		II. verarbeitet nach 24 Stunden		III. verarbeitet nach 3 Tagen	
Verimpfung		a sofort	b nach 23 Tagen	a sofort	b nach 23 Tagen	a sofort	b nach 24 Tagen
P r o b e n	Blut	+	?	?	+	+	+
		verendet nach 43 Tagen	verendet nach 4 Tagen	verendet nach 5 Tagen	verendet nach 63 Tagen	verendet nach 55 Tagen	verendet nach 39 Tagen
	Lunge	+	+	+	?	+	+
		verendet nach 29 Tagen	getötet nach 72 Tagen	verendet nach 61 Tagen	verendet nach 4 Tagen	verendet nach 24 Tagen	verendet nach 16 Tagen
	Bronchial- drüsen	+	l	?	l	+	—
		verendet nach 57 Tagen	getötet nach 72 Tagen	verendet nach 5 Tagen	verendet nach 26 Tagen	getötet nach 78 Tagen	getötet nach 73 Tagen
	Leber	?	—	+	—	?	—
		verendet nach 2 Tagen	getötet nach 72 Tagen	verendet nach 21 Tagen	getötet nach 71 Tagen	verendet nach 3 Tagen	getötet nach 73 Tagen
	Milz	l	—	+	—	+	l
		verendet nach 17 Tagen	getötet nach 72 Tagen	verendet nach 75 Tagen	getötet nach 71 Tagen	verendet nach 39 Tagen	verendet nach 16 Tagen
	Mesenterial- drüsen	+	l	+	l	+	?
		verendet nach 71 Tagen	verendet nach 25 Tagen	verendet nach 42 Tagen	getötet nach 71 Tagen	verendet nach 49 Tagen	verendet nach 1 Tage
	Ovarium	+	—	—	—	—	—
		verendet nach 58 Tagen	getötet nach 72 Tagen	getötet nach 80 Tagen	getötet nach 71 Tagen	getötet nach 78 Tagen	getötet nach 73 Tagen

über das Impfresultat.

IV. verarbeitet nach 7 Tagen		V. verarbeitet nach 11 Tagen		VI. verarbeitet nach 22 Tagen		VII. verarbeitet nach 35 Tagen	
a sofort	b nach 24 Tagen	a sofort	b nach 25 Tagen	a sofort	b nach 23 Tagen	a sofort	b nach 22 Tagen
+	?	+	+	?	+	+	+
verendet nach 54 Tagen	verendet nach 3 Tagen	getötet nach 70 Tagen	verendet nach 26 Tagen	verendet nach 2 Tagen	verendet nach 35 Tagen	verendet nach 48 Tagen	verendet nach 275 Tagen
+	+	+	?	+	+	+	?
verendet nach 15 Tagen	getötet nach 69 Tagen	verendet nach 37 Tagen	verendet nach 3 Tagen	verendet nach 26 Tagen	getötet nach 73 Tagen	verendet nach 34 Tagen	verendet nach 5 Tagen
+	—	+	—	+	?	+	—
verendet nach 23 Tagen	getötet nach 69 Tagen	verendet nach 23 Tagen	getötet nach 75 Tagen	verendet nach 26 Tagen	verendet nach 1 Tage	verendet nach 26 Tagen	verendet nach 159 Tagen
?	—	+	?	+	+	+	+
verendet nach 2 Tagen	verendet nach 25 Tagen	verendet nach 18 Tagen	verendet nach 5 Tagen	verendet nach 40 Tagen	getötet nach 73 Tagen	verendet nach 26 Tagen	verendet nach 153 Tagen
?	—	+	?	+	+	+	—
verendet nach 2 Tagen	getötet nach 69 Tagen	verendet nach 25 Tagen	verendet nach 1 Tage	verendet nach 38 Tagen	getötet nach 73 Tagen	verendet nach 41 Tagen	verendet nach 367 Tagen
+	—	+	?	+	?	+	?
verendet nach 20 Tagen	getötet nach 69 Tagen	verendet nach 27 Tagen	verendet nach 2 Tagen	verendet nach 22 Tagen	verendet nach 3 Tagen	verendet nach 27 Tagen	verendet nach 2 Tagen
+	—	—	—	?	+	+	—
verendet nach 29 Tagen	verendet nach 14 Tagen	verendet nach 32 Tagen	getötet nach 75 Tagen	verendet nach 3 Tagen	getötet nach 73 Tagen	getötet nach 76 Tagen	verendet nach 332 Tagen

im Brutschrank zur Verimpfung zu gelangen. Kleine Stückchen dieser Organe wurden zu Quetschpräparaten verwendet, vom Blute Ausstriche auf Objektträgern gemacht, andere Stückchen zur mikroskopischen Untersuchung im Schnitt in 95% Alkohol eingelegt und dann in Paraffin eingebettet. Endlich wurden aus Teilen des zur Verimpfung kommenden Materials Kulturen auf Glycerinkartoffeln und Glycerinagar angelegt. Auch von den erst nach längerem Aufbewahren in vitro verimpften Proben wurden kleine Stückchen zur Kultur verwendet, andere zu Quetschpräparaten verarbeitet, ein drittes Stückchen zur histologischen Untersuchung im Schnitt eingelegt.

Derselbe Vorgang wurde beim zweiten Hunde nach 24 Stunden eingehalten, beim dritten 3 Tage nach der Injektion der Tuberkelbazillenemulsion, beim 4. nach 7 Tagen, beim 5. nach 11 Tagen, beim 6. nach 22 Tagen, beim 7. nach 35 Tagen. Der achte Hund erlag der Infektion nach 48 Tagen und wurde daher nicht in gleicher Weise verarbeitet, seine Organe vielmehr nur einer histologischen Untersuchung im Schnitt zugeführt. Doch warf er 14 Tage nach intravenöser Infektion zwei tote Junge, deren Leber und Milz an vier Meerschweinchen verimpft wurden.

A. Verhalten der Impftiere.

Die mit den verschiedenen Proben geimpften Meerschweinchen wurden teils nach ihrem erfolgten Tode genau obduziert und Organstückchen von ihnen zwecks histologischer Untersuchung eingelegt, teils nach zirka 70 Tagen getötet, sofern sie bis zu dieser Zeit noch am Leben waren, da ein längeres Zuwarten überflüssig erschien. Denn im Verlaufe des dritten Monats waren sicher, wenn überhaupt tuberkulöse Veränderungen zu erwarten. Nur bei den 22 Tage lang in vitro aufgehobenen Proben des 7. Hundes wurde von einer Tötung der Tiere abgesehen und ihr natürliches Ende abgewartet.

Die vorstehende Tabelle gibt zunächst die Resultate der Impfversuche wieder, wobei das Zeichen + manifest tuberkulöse Veränderungen bedeutet, während das Zeichen — das Freisein von solchen Veränderungen anzeigt. 1 gibt an, dass es nur zu einer lokalen tuberkulösen Bildung an der Injektionsstelle ohne allgemeine Ausbreitung gekommen war; jene Rubriken, in denen durch den vorzeitigen Tod der Impftiere über den Bazillengehalt der betreffenden Impfproben und deren Virulenz nichts ausgesagt werden kann, sind mit ? bezeichnet.

Zu der nun folgenden Besprechung der Obduktionsbefunde ist vorerst zu bemerken, dass bei den hier nicht ausdrücklich erwähnten Fällen sich eine typische Impftuberkulose mit allgemeiner Ausbreitung fand, die keine Besonderheit bot, nur bei längerer Lebensdauer der Impftiere sich mit Zirrhose der Leber und mehr oder weniger deutlich ausgeprägtem Milztumor vergesellschaftete.

1. Impftiere der Blutproben.

a) sofort nach der Entnahme verimpft.

Das Tier der II. Probe war einem akuten Dün- und Dickdarmkatarrh erlegen.

Das Tier der IV. Probe zeigte neben typischer Impftuberkulose noch als Besonderheit doppelseitige eiterige tuberkulöse Pleuritis.

Das Tier der VI. Probe war einer Gasphlegmone, ausgehend von der Injektionsstelle, erlegen.

b) nach längerem Aufbewahren in vitro verimpft.

Das Impftier der I. Probe war einer Phlegmone des Unterhautzellgewebes erlegen.

Das Impftier der IV. Probe einer jauchigen Phlegmone des Unterhautzellgewebes.

Das Impftier der VII. Probe bot ein ganz eigentümliches Bild. Während die übrigen Organe sich vollkommen frei von tuberkulösen Veränderungen erwiesen, fand sich im rechten Lungenunterlappen ein etwa erbsengrosser Knoten, dessen Peripherie schwierig verändert war und eine bläuliche Farbe mit sehnigem Glanze zeigte, während sein Inhalt eine käsige Masse vorstellte. Im Oberlappen derselben Seite mehrere über hanfkorngrosse Tuberkel. Der übrige Teil des rechten Unterlappens luftleer, derb. Bei mikroskopischer Untersuchung erwies sich der vorher erwähnte Knoten als zirkumskript Herd aus Lymphozyten, einzelnen atypisch gebauten Riesenzellen und reichlichen hyalin entarteten, verdickten Bindegewebsbalken. Tuberkelbazillen waren darin keine auffindbar. Die übrigen Teile des Unterlappens waren in eigentümlicher Weise verändert und glichen den Bildern, die Sternberg (30) als adenomähnliche Bildungen in der Meerschweinchenlunge, Pepere (31) und andere als zystische Degeneration der Lunge beim Menschen beschrieben haben.

Die Bronchialdrüsen anthrakotisch vergrössert, sehr derb, von einer bläulich schimmernden Bindegewebskapsel eingescheldet. Bei mikroskopischer Untersuchung zeigt sich der Follikelapparat bindegewebig verodet mit reichlich eingesprengten typischen Riesenzellen. Tuberkelbazillen konnten auch hier keine gefunden werden. Die Milz bot das Bild chronischer Schwellung, die Leber die Zeichen chronischer Stauung.

2. Impftiere der Lungenproben.

a) sofort nach der Entnahme verimpft.

Das Impftier der I. Probe zeigte einen kleinapfelgrossen Abszess der Injektionsstelle mit reichlichem, dünnflüssigen Eiter. An dem Abszess ein Teil des Dickdarms angewachsen. Im Abszesseiter massenhaft plumpe, in Gruppen beisammenliegende Tuberkelbazillen. Im übrigen zeigte das Tier noch allgemeine Miliartuberkulose.

Das Impftier der II. Probe ausser Impftuberkulose mit allgemeiner Ausbreitung noch Aszites. Hydrothorax und Hydroperikard.

b) nach längerem Aufbewahren in vitro verimpft.

Das Impftier der I. Probe zeigte alle Lymphdrüsen tuberkulös nebst mässiger Tuberkulose der Milz. Die Leber und die Lunge wiesen makroskopisch keine Tuberkelbildung auf, bei mikroskopischer Untersuchung zeigte sich die Leber hochgradig fettig degeneriert, in der Lunge broncho-pneumonische Herde. In beiden Organen keine typischen Tuberkeln.

Das Impftier der II. Probe war einer akuten fibrinös eiterigen Peritonitis erlegen.

Das Impftier der IV. Probe wies makroskopisch Perisplenitis adhaesiva und totale Synechie der Pleuren auf. Mikroskopisch fanden sich in allen Organen Epitheloidzellentuberkel mit einzelnen atypischen Riesenzellen. In den Tuberkeln der Leber ausserdem noch starke Gallengangswucherung.

Das Impftier der V. Probe zeigte einen eiterigen Abszess an der Injektionsstelle und akute fibrinös eiterige Peritonitis.

Das Impftier der VI. Probe war neben Impftuberkulose mit allgemeiner Ausbreitung besonders durch einen über kirschengrossen Bronchialdrüsentumor auffallend, der in seiner Grösse und vorgeschrittenen Verkäsung als primärer Infektionsherd hätte imponieren können.

Das Impftier der VII. Probe neben Marasmus und brauner Atrophie der Organe noch fibrinös eiterige Peritonitis.

3. Impftiere der Bronchiallymphdrüsen-Impfungen.

a) sofort nach der Entnahme verimpft.

Das Impftier der II. Probe zeigt ein käsig eiteriges Infiltrat der Injektionsstelle, sonst nur braune Atrophie der Organe und Marasmus. Tuberkelbazillen können weder im Ausstrich des Eiters, noch im Schnitt der Injektionsstelle gefunden werden.

Das Impftier der III. Probe zeigt neben Impftuberkulose mit allgemeiner Ausbreitung, noch als abnormen Befund Verkalkungen der Milz.

b) nach längerem Aufbewahren in vitro verimpft.

Das Impftier der I. Probe zeigt Verkäsung der Injektionsstelle. In den Käsemassen reichlich eingelagerte Kalkkrümelchen, keine Tuberkelbazillen. Sonstiger Befund vollständig negativ.

Das Impftier der II. Probe weist eine verkäsende Tuberkulose der regionären inguinalen Lymphdrüsen auf. Sonst keine Generalisierung des tuberkulösen Prozesses. In Schnitten der Lymphdrüsen einige Tuberkelbazillen auffindbar.

Das Impftier der III. Probe vollkommen frei von tuberkulösen Veränderungen. Nur fand sich, wie so häufig bei negativen Organimpfungen, die Injektionsstelle braun pigmentiert. Bei mikroskopischer Untersuchung sah man das für solche Fälle typische Bild massenhafter Riesenzellanhäufungen.

Das Impftier der IV. Probe vollkommen frei von tuberkulösen Veränderungen.

Das Impftier der V. Probe ohne Zeichen von Tuberkulose. Ausser der Pigmentation der Injektionsstelle fanden sich nur noch einige graue flache Knötchen der Lunge, die makroskopisch und mikroskopisch dem Bilde der Knötchenlunge Uffenheimers (32) entsprechen.

Das Impftier der VI. Probe bot einen vollständig negativen Befund.

Das Impftier der VII. Probe war negativ in bezug auf tuberkulöse Veränderungen. Ausser der gewöhnlichen braunen Pigmentation der Injektionsstelle zeigte die makroskopisch anscheinend normale Milz mikroskopisch ein sehr sonderbares Bild, das fast an Kavernombildung erinnert.

4. Impftiere der Leberproben.

a) sofort nach Entnahme verimpft.

Das Impftier der I. Probe war einer jauchigen Phlegmone des Unterhautzellgewebes erlegen.

Das Impftier der III. Probe zeigte eine jauchige Abszesshöhle an der Injektionsstelle und hochgradige Nekrose der Leber.

Das Impftier der IV. Probe jauchige Phlegmone des Unterhautzellgewebes.

Das Impftier der VI. Probe zeigte bei typischer Impftuberkulose mit allgemeiner Ausbreitung besonders auffallende Vergrösserung der tuberkulösen Bronchiallymphdrüsen.

b) nach längerem Aufbewahren in vitro verimpft.

Das Impftier der I. Probe war vollständig frei von tuberkulösen Veränderungen. Als einziges Krankheitszeichen machte sich nur im mikroskopischen Bilde Verfettung der Leber geltend.

Das Impftier der II. Probe frei von tuberkulösen Veränderungen.

Das Impftier der III. Probe ohne Veränderungen, abgesehen von der braunen Pigmentation der Injektionsstelle.

Das Impftier der IV. Probe vollkommen frei von tuberkulösen Veränderungen.

Das Impftier der V. Probe zeigte eine hämorrhagische Entzündung des Unterhautzellgewebes.

Das Impftier der VI. Probe zeigte bei typischer Impftuberkulose mit allgemeiner Ausbreitung über kirschengrosse, verkäste Bronchialdrüsen, deren Grösse die aller übrigen Lymphdrüsen des Körpers übertraf.

Das Impftier der VII. Probe war einer subkutanen Fraktur des rechten Humerus mit Bildung eines grossen Hämatoms erlegen. Bei der Obduktion wies es drei Herde in der Leber auf, eine Narbe in der Lunge, der Mittellappen der Lunge sehr derb wie verkäst. Bei mikroskopischer Untersuchung zeigt sich die sonst normale Lunge an einer Stelle durch Granulationsgewebe stark geschrumpft mit Erhöhung des Alveolarepithels. Sonst finden sich keine als Tuberkulose anzusprechende Veränderungen vor. Der Mittellappen der Lunge bot nun wieder das schon beim Blutimpftier (Probe VII b) geschilderte Lungenadenom ähnliche Aussehen, nur noch schöner und deutlicher ausgeprägt. Bronchiale Lymphdrüsen bei mikroskopischer Untersuchung frei von Tuberkulose. Die Leberherde erweisen sich als schollig entartete, keine spezifische Kernfärbung mehr gebende, sich stark mit Eosin tingierende Leberzellenherde, die von einem lockeren Granulationsgewebe umgeben sind, in welchem einzelne Gallengangsepithelzapfen sich finden.

5. Impftiere der Milzproben.

a) sofort nach der Entnahme verimpft.

Das Impftier der I. Probe zeigt einen kleinapfelgrossen Abszess an der Injektionsstelle mit glatter pyogener Membran und reichlichem dünnflüssigen Eiter, indem sich neben dicken plumpen, grampositiven Stäbchen einige Tuberkelbazillen finden. Die übrigen Organe erwiesen sich auch bei mikroskopischer Untersuchung noch frei von Tuberkulose.

Das Impftier der IV. Probe zeigte als Todesursache nur hochgradige braune Atrophie der Organe und Marasmus. Keine tuberkulösen Veränderungen.

Das Impftier der VI. Probe zeigte bei typischer Impftuberkulose mit allgemeiner Ausbreitung besondere Grösse der verkästen Bronchiallymphdrüsen.

b) nach längerem Aufbewahren in vitro verimpft.

Das Impftier der I. Probe zeigt vollkommen negativen Obduktionsbefund, nur die schon erwähnte Knötchenlunge und braune Pigmentation der Injektionsstelle.

Das Impftier der II. Probe ausser braun pigmentierter Injektionsstelle ohne Befund.

Das Impftier der III. Probe war einer akuten Infektion mit Darmkatarrh, Pneumonie des rechten Oberlappens und eiteriger Perikarditis erlegen. Als einzige Manifestation des tuberkulösen Prozesses fand sich ein käsiges Infiltrat an der Injektionsstelle, worin aber keine Tuberkelbazillen aufgefunden werden konnten.

Das Impftier der IV. Probe war makroskopisch frei von tuberkulösen Veränderungen. Nur an einer Stelle der Lunge, die sonst das Bild der Knötchenlunge bot, fand sich Vermehrung des Bindegewebes mit vereinzelt typischen Riesenzellen.

Das Impftier der V. Probe war einer Magenruptur mit Perforationsperitonitis erlegen.

Das Impftier der VI. Probe war bei typischer Impftuberkulose mit allgemeiner Ausbreitung besonders durch einen kolossalen Tumor der verkästen Bronchiallymphdrüsen auffallend.

Das Impftier der VII. Probe war nach Jahresfrist ohne Zeichen einer tuberkulösen Veränderung eingegangen. Als Todesursache ergab sich eine akute Infektion mit Bildung von Lungenabszessen, akuter adhäsiver Pleuritis und eiterig-fibrinöser Peritonitis.

Auch die mikroskopische Untersuchung bestätigte das Freisein von tuberkulösen Veränderungen, indem sich nur polynukleäre Rundzellenanhäufungen ohne Tuberkelbazillen fanden.

6. Impftiere der mesenterialen Lymphdrüsenproben.

a) sofort nach der Entnahme verimpft.

Alle Tiere dieser Reihe zeigten typische Impftuberkulose mit allgemeiner Ausbreitung.

b) erst nach längerem Aufbewahren in vitro verimpft.

Das Impftier der I. Probe zeigte bei der Obduktion als einzige Äusserung des tuberkulösen Prozesses ein käsiges Infiltrat der Injektionsstelle.

Das Impftier der II. Probe wies ebenfalls nur eine Verkäsung der Injektionsstelle auf, ohne sonstige Ausbreitung des tuberkulösen Prozesses.

Das Impftier der III. Probe erlag einer fibrinös eiterigen Peritonitis.

Das Impftier der IV. Probe war vollkommen frei von tuberkulösen Veränderungen. An der Injektionsstelle fand sich die typische braune Pigmentation, an einer zirkumskripten Stelle der Leberoberfläche eine Auflagerung von Granulationsgewebe mit scholligen lichtgelben Pigmenteinschlüssen.

Das Impftier der V. Probe zeigte eine hämorrhagische Phlegmone des Unterhautzellengewebes.

Das Impftier der VI. Probe eine jauchige Phlegmone der Bauchdecken.

Das Impftier der VII. Probe desgleichen.

7. Impftiere der Ovariumproben.

a) sofort nach der Entnahme verimpft.

Das Impftier der II. Probe zeigte sich frei von tuberkulösen Veränderungen. Doch waren die Follikel der Milz geschwellt, die linke Lunge an einer Stelle der Thoraxwand adhärent.

Das Impftier der III. Probe zeigte nur eine braune Pigmentation der Injektionsstelle.

Das Impftier der V. Probe war einer akuten Infektion erlegen, sich äussernd in Darmkatarrh und fibrinös-eiterigem Exsudat, speziell um Niere und Nebenniere. Von tuberkulösen Veränderungen war auch mikroskopisch nichts zu sehen.

Das Impftier der VI. Probe war einer hämorrhagisch-jauchigen Phlegmone des Unterhautzellengewebes erlegen.

Das Impftier der VII. Probe war bei typischer Impftuberkulose mit allgemeiner Ausbreitung auffallend durch kolossale Grösse des verkästen Bronchiallymphdrüsentumors.

b) erst nach längerer Aufbewahrung *in vitro* verimpft.

Das Impftier der I. Probe frei von tuberkulösen Veränderungen. Die Lunge bietet das Bild der Knötchenlunge.

Das Impftier der II. Probe frei von irgendwelchen pathologischen Veränderungen.

Das Impftier der III. Probe zeigt nur braune Pigmentation der Impfstelle.

Das Impftier der IV. Probe vollkommen negativ.

Das Impftier der V. Probe nur braune Pigmentation der Injektionsstelle und Knötchenlunge, sonst negativ.

Das Impftier der VII. Probe war fast nach Jahresfrist einem Puerperalprozess erlegen.

Ad A. Impfung mit den Föten von Hund VIII.

Wie schon erwähnt, hatte der Hund VIII 14 Tage nach der intravenösen Infektion von Tuberkelbazillen zwei tote Föten geworfen, von denen die Leber und die Milz an je ein Meerschweinchen zur Verimpfung gelangte. Die mit je einer Leber der Föten geimpften Meerschweinchen wurden 141 beziehungsweise 146 Tage nach der Infektion bei gutem Allgemeinbefinden getötet und erwiesen sich vollkommen frei von Tuberkulose.

Von den mit der Milz der betreffenden Tiere geimpften Meerschweinchen ging eins 7 Tage nach der Infektion an Marasmus und brauner Atrophie der Organe ein, ohne Zeichen von Tuberkulose erkennen zu lassen.

Das mit der Milz des zweiten Fötus geimpfte Meerschweinchen wurde 142 Tage nach der Infektion bei gutem Allgemeinbefinden getötet und zeigte bei sonst vollständig negativem Befund nur ein verdächtiges, graues flaches Knötchen in der Lunge, das sich bei histologischer Untersuchung als Fibrinauflagerung durchsetzt von polynukleären Leukozyten, erwies.

In der Lunge selbst fanden sich an mehreren Stellen kleine lobulär pneumonische Herde mit desquamiertem Alveolarepithel und inmitten eines grösseren solchen Herdes einige Riesenzellen von atypischem Bau. Sonst für Tuberkulose keinen Anhaltspunkt, auch können im Tuberkelbazillenpräparat keine Tuberkelbazillen aufgefunden werden.

B. Histologische Untersuchung der Hundeorgane.

Die nachfolgende Tabelle II gibt die Veränderungen wieder, welche wir bei histologischer Untersuchung der Hundeorgane erheben konnten. Wir sehen daraus, dass die erste Reaktion auf die intravenös eingeführten Tuberkelbazillen in der Lunge, in den bronchialen und mesenterialen Lymphdrüsen vor sich ging, indem es in der Lunge schon nach 7 Tagen zur Bildung kleinster Epitheloidzellentuberkeln gekommen war, während Mesenterial- und Bronchialdrüsen zu dieser Zeit auf die Bazillenvasion mit Vermehrung der Retikulumzellen geantwortet hatten. Die übrigen Organe, Leber, Milz und Ovarium verhielten sich damals noch vollständig indifferent. Nach 11 Tagen zeigt ausser der Lunge auch die Leber und die Milz noch Epithelzellentuberkel, denen aber noch der Lymphozytenwall fehlt; Mesenterial- und Bronchialdrüsen zeigen nur diffus angeordnete, nicht zu Knötchen gruppierte Epitheloidzellen, während das Ovarium ebenfalls noch keine Veränderung erkennen liess. Vom 35. Tage an lassen sich in Lunge und Leber typische Epitheloidzellentuberkel mit Lymphozytenwall konstatieren, auch in der

Tabelle II.

Übersicht über den histologischen Befund der Hundeorgane.

	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.
H u n d	ver- arbeitet nach 1/2 h	ver- arbeitet nach 24 h	verarbeitet nach 3 Tagen	verarbeitet nach 7 Tagen	verarbeitet nach 11 Tagen	verarbeitet nach 22 Tagen	verarbeitet nach 35 Tagen	verendet nach 48 Tagen
Lunge	— Pneu- monie	—	— Pneumonie	Kleinste Epitheloidzellen- tuberkel	Kleinste Epitheloidzellen- tuberkel	Reine Epitheloidzellen- tuberkel	Epitheloidzellen- tuberkel mit Lymphozyten	Epitheloidzellen- tuberkel mit Lymphozyten
Bronchialdrüsen	—	—	—	Leichte Ver- mehrung der Retikulumzellen	Diffuse Epitheloidzellen	Epitheloidzellen- tuberkel	Diffuse Epitheloidzellen	Diffuse Epitheloidzellen
Leber	—	—	—	—	Keine Epitheloidzellen- tuberkel	Epitheloidzellen- tuberkel mit Nekrosen	Epitheloidzellen- tuberkel mit Lymphozyten	Epitheloidzellen- tuberkel mit Lymphozyten
Milz	—	—	— vereinzelte Riesenzellen	—	Epitheloidzellen- tuberkel	Epitheloidzellen- tuberkel	Epitheloidzellen- tuberkel	Epitheloidzellen- tuberkel
Mesenterialdrüsen	—	—	—	Vermehrung der Retikulumzellen	Diffuse Epitheloidzellen	Epitheloidzellen- tuberkel	Epitheloidzellen- tuberkel	Epitheloidzellen- tuberkel mit Verkäsung
Ovarium	—	—	—	—	—	—	—	—

Milz und in den mesenterialen Drüsen haben sich die Epitheloidzellen zu distinkten Knötchen geförmt, nur die Bronchialdrüsen zeigen noch eine diffuse Vermehrung der Epitheloidzellen. Das Ovarium war hierbei und ebenso noch nach 48 Tagen vollkommen frei von tuberkulösen Veränderungen.

C. Untersuchung auf Tuberkelbazillen im Schnitt.

Tabelle III gibt das Ergebnis der Durchmusterung der Schnittpräparate auf Tuberkelbazillen wieder. Die Färbung war die gewöhnliche nach Ziehl mit der für Schnittpräparate nötigen Modifikation. Erwähnen möchten wir, dass wir auch einen grossen Teil der Schnitte nach Much (33) färbten, ohne aber dabei Differenzen im Bazillengehalt gegenüber der gewöhnlichen Bazillenfärbung konstatieren zu können. In unserer Tabelle bedeutet das Zeichen — das Fehlen von Tuberkelbazillen trotz langen Suchens, Ø bedeutet, dass wegen Verlust der betreffenden Organstückchen die Untersuchung dieser auf Tuberkelbazillen unterbleiben mussten, + bedeutet, dass bei langem Suchen 1 oder 2 Tuberkelbazillen aufgefunden werden konnten, ++, dass solche in mehreren Gesichtsfeldern vereinzelt angetroffen werden konnten, +++, dass sie in allen Gesichtsfeldern sehr reichlich vorhanden waren.

D. Untersuchung der Organe auf Tuberkelbazillen im Quetschpräparat.

In Tabelle IV sind die Befunde der Tuberkelbazillen in den Quetschpräparaten aus den verschiedenen Hundeorganen zusammengestellt, wobei bezüglich der angewendeten Zeichen dasselbe gilt, was betrifft Tabelle III oben gesagt wurde. Die Färbung wurde dabei nach Weichselbaum vorgenommen. Eine grosse Reihe der Präparate wurde auch nach Much gefärbt und auch hier keine wesentlichen Differenzen gegenüber gewöhnlicher Bazillenfärbung beobachtet.

E. Tuberkelbazillenkulturen.

Wie schon oben erwähnt, wurden von jedem zur Verimpfung gelangenden Organstückchen sowohl bei den frischen wie auch bei den länger in vitro aufgehobenen Proben und ebenso auch vom Blute Tuberkelbazillenkulturen versucht. Bei den Organstückchen beobachteten wir dabei das von Kossel, Weber und Heuss (34) empfohlene Verfahren, indem wir erst die betreffenden Stücke zwischen den starken Branchen einer anatomischen Pinzette zerquetschten und dann den Brei mittelst Spatel auf die Nährböden auftrugen. Als Nährböden für jeden Kulturversuch kamen zwei Glyzerinkartoffel und je ein Hirnglyzerinagar nach Ficker (35) zur Verwendung. Die folgende Tabelle V gibt das Ergebnis dieser Kulturversuche wieder, wobei das Zeichen — steril bleiben der betreffenden Kultur das Zeichen + das Aufgehen von typischen Tuberkelbazillenkulturen auf einem dieser 3 Röhrchen, das Zeichen V Verunreinigung aller drei Röhrchen durch andere Bakterien bezeichnet. Die ursprüngliche Absicht mit den gewonnenen Kulturen vergleichende Virulenzprüfungen anzustellen, musste aufgegeben werden, weil die Kulturen meist erst sehr spät zur Entwicklung gelangten und sich gegen eine Weiterüberimpfung zur Gewinnung gleich alten Bazillenmaterials vollständig refraktär erwiesen. Die erhaltenen Kulturen zeigten das typische Verhalten der Tuberkelbazillen, sowohl was das makroskopische Aussehen als auch das mikroskopische Bild betrifft. Nur zwei Bazillenkulturen verdienen eine besondere Erwähnung. Es sind das die aus der IV. frischen Probe der Bronchiallymphdrüsen und aus der VI. frischen der Leber erhaltenen Kulturen. Denn diese zeigten bei typischem Aussehen der gewachsenen Kolonien und typischem färberischen Verhalten derart kleine Bazillenformen, dass die betreffenden Präparate fast wie ein Fuchsinpräparat von Influenzareinkulturen aussehen.

Tabelle IV.
Übersicht über den Tuberkelbazillenbefund in den Quetschpräparaten.

H u n d	I. verarbeitet nach $\frac{1}{2}$ h		II. verarbeitet nach 24 h		III. verarbeitet nach 3 Tagen		IV. verarbeitet nach 7 Tagen		V. verarbeitet nach 11 Tagen		VI. verarbeitet nach 22 Tagen		VII. verarbeitet nach 35 Tagen	
	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
Untersuchung	sofort	nach 23 Tagen	sofort	nach 23 Tagen	sofort	nach 24 Tagen	sofort	nach 24 Tagen	sofort	nach 25 Tagen	sofort	nach 23 Tagen	sofort	nach 22 Tagen
Lunge	—	—	+	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	—
Bronchial- drüsen	—	—	—	—	—	—	+	—	+	++	+	+	+	+
Leber	—	—	+	—	+	++	+	++	+	+	++	++	++	+
Milz	—	—	+	—	—	+	+	++	+	+	—	—	—	—
Mesenterial- drüsen	—	—	—	—	—	++	—	—	—	—	+	+	+	+
Ovarium	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle V.
Übersicht über die Kulturergebnisse.

H u n d	I. verarbeitet nach $\frac{1}{2}$ h		II. verarbeitet nach 24 h		III. verarbeitet nach 3 Tagen		IV. verarbeitet nach 7 Tagen		V. verarbeitet nach 11 Tagen		VI. verarbeitet nach 22 Tagen		VII. verarbeitet nach 35 Tagen	
	a	b	a	b	a	h	a	b	a	b	a	b	a	b
	sofort	nach 23 Tagen	sofort	nach 23 Tagen	sofort	nach 24 Tagen	sofort	nach 24 Tagen	sofort	nach 25 Tagen	sofort	nach 23 Tagen	sofort	nach 22 Tagen
Kultivierung														
Blut	—	V	—	+	—	V	—	—	—	+	—	+	—	—
Lunge	V	—	V	V	V	V	V	—	V	V	V	—	V	—
Bronchial- drüsen	V	—	—	V	V	+	+	Zwerg- form	+	+	V	—	—	—
Leber	—	—	—	+	—	—	—	—	+	—	+	Zwerg- form	—	—
Milz	—	—	—	—	—	V	+	V	—	—	V	+	—	—
Mesenterial- drüsen	V	V	—	V	V	—	+	V	—	V	+	V	+	—
Ovarium	—	V	—	—	—	V	—	V	V	V	—	V	+	—

Ergebnisse.

Wenden wir uns nun an der Hand der vorstehenden Tabellen zur *Besprechung der aus unseren Versuchen erhaltenen Ergebnisse*, so dürfte es sich der besseren Übersichtlichkeit wegen empfehlen, zunächst die einzelnen der von uns in frischem Zustand geprüften Organe einer gesonderten Betrachtung zu unterziehen. Daran möge sich das Verhalten der Tuberkelbazillen in diesen verschiedenen Organen nach längerem Aufbewahren *in vitro* schliessen.

A. Frische Organe.

1. Das Verhalten der Tuberkelbazillen im strömenden Blute.

Schon eine halbe Stunde nach intravenöser Einverleibung waren die Tuberkelbazillen im strömenden Blute nachweisbar und blieben es dann in lückenloser Reihe bis zu 35 Tagen. Denn wir haben überall positive Tierversuche; auch in den Fällen, wo die frischen Proben durch vorzeitiges Zugrundegehen der Impftiere diesbezüglich als ergebnislos betrachtet werden müssen, wie nach 24 stündiger und nach 22 tägiger Zirkulationsdauer, zeigt der positive Tierversuch der aufgehobenen gleichen Blutproben an, dass auch zu der Zeit Tuberkelbazillen im Blute gekreist haben müssen. Dabei entnahmen wir das Blut, wie schon erwähnt, der Karotis jener Seite, welche der bei der intravenösen Injektion verwendeten Vene gegenüberlag, um eventuell entstandene lokale tuberkulöse Herde der Gefässwand oder ihrer Umgebung und dadurch bedingte sekundäre Infektion des Blutes zu vermeiden. Auch fingen wir zum Nachweis der Tuberkelbazillen nur die ersten der Karotis entströmenden Blutportionen auf, indem wir terminale Blutentnahme grundsätzlich vermieden, durch welche nach Gärtners (36) Erfahrungen in den Kapillaren ruhende Tuberkelbazillen wieder mobil gemacht werden können. Die Menge der im Blute vorhandenen Tuberkelbazillen war dabei in allen Proben eine ziemlich konstante, indem die Impftiere aller Proben mit einer einzigen Ausnahme annähernd zu gleicher Zeit der tuberkulösen Infektion erlagen: 43 Tage nach Verimpfung der Blutprobe von $\frac{1}{2}$ Stunde, 55 Tage nach Verimpfung der Blutprobe vom 3. Tage, 54 Tage nach Verimpfung der Blutprobe vom 7. Tag, 48 Tage nach Verimpfung der Blutprobe vom 35. Tage. Nur in der Blutprobe, welche 11 Tage nach der intravenösen Injektion entnommen worden war, scheinen die Bazillen spärlicher vorhanden gewesen sein. Denn der Verlauf der Impftuberkulose war ein viel chronischerer, und das Tier wurde noch 70 Tage nach der

Impfung bei ziemlich gutem Allgemeinbefinden und mässiger Gewichtsabnahme getötet (Gewicht zur Zeit der Impfung 580 g, zur Zeit der Tötung 500 g). Überhaupt waren die Tuberkelbazillen im Blute in ziemlich geringer Zahl oder zum wenigsten nicht massenhaft zu finden, denn bei der Untersuchung von Ausstrichen des Blutes auf Objektträgern und längerer mikroskopischer Durchmusterung konnten wir nur zweimal je einen Bazillus darin nachweisen. Leider war uns zur Zeit unserer Versuche das Verfahren von Stäubli (37) mit Auflösung der roten Blutkörperchen und Untersuchung des Zentrifugates auf Parasiten nicht bekannt, das dabei vielleicht eine grössere Ausbeute gegeben hätte. Dadurch wäre wohl aller Voraussetzung nach eine bessere Übersicht über die Mengenverhältnisse nach den verschiedenen Zeiten geboten worden. Immerhin können wir nach den Ergebnissen der Impfversuche uns dahin aussprechen, dass von einer halben Stunde an bis zu 35 Tagen die Tuberkelbazillen im strömenden Blute kreisen und zwar allem Anschein nach annähernd in gleicher Menge von $\frac{1}{2}$ Stunde an bis zu 7 Tagen. Dann scheint um den 11. Tag eine Verminderung der Bazillenmenge zu folgen, die mit 35 Tagen, vielleicht auch schon mit 22, so ziemlich wieder die ursprüngliche Höhe erreicht. Dadurch stellen sich unsere Untersuchungen in Gegensatz zu allen bisher darüber bekannten Tatsachen.

So spritzte Gärtner (36) einem Hahn intravenös Tuberkelbazillen ein und stellte über den Verbleib der Tuberkelbazillen im Blute folgende Proben an: Verimpfung von 2 ccm Blut 11 Tage nachher; generalisierte Tuberkulose des Meerschweinchens mit Tod des Tieres nach 3 Monaten.

Verimpfung von 5 ccm Blut 4 Wochen nachher. Keine Spur von Tuberkulose, doch war das Tier schon 3 Wochen nach der Impfung eingegangen.

Verimpfung von $2\frac{1}{2}$ ccm Blut 8 Wochen nachher an 2 Meerschweinchen. Sie zeigen beim Tode 8 bzw. 13 Wochen nachher keine Spur von Tuberkulose.

Verimpfung des ganzen Blutes nach Entblutung des Hahnes 3 Monate nachher an 4 Meerschweinchen. Ein Meerschweinchen stirbt nach 3 Wochen ohne Tuberkulose. Eins nach 7 Wochen an Enteritis und zeigt ausgesprochene Tuberkulose. Desgleichen ein Tier, das nach 4 Monaten getötet wird. Das letzte Meerschweinchen bleibt 9 Monate am Leben, fett und gesund. Gärtner schliesst daraus, dass sich die Bazillen der menschlichen Tuberkulose 3 Monate lang im Körper des immunen Huhnes virulent erhalten. Die negativen Fälle von 4 und 8 Wochen erklärt er dadurch, dass nur sehr wenige Bazillen im Blute kreisten. Alle übrigen sollen in den Kapillaren der

Organe ruhen und werden nur durch starke Eingriffe wie das Entbluten mobil gemacht.

Eine andere Versuchsreihe desselben Forschers ergab folgendes Resultat: Er injizierte dabei 3 Hühnern eine Aufschwemmung von Säugetiertuberkelbazillen in die Flügelvene. Ein Huhn starb nach 12 Tagen. Das Blutgerinnsel in seinem Herzen wurde an ein Meerschweinchen verimpft. Das Tier blieb während einer Beobachtungsdauer von einem Jahr und 3 Monaten vollkommen gesund. Dem zweiten Huhn werden 50 Tage nach der Impfung 5 ccm Blut aus der Flügelvene der anderen Seite entnommen und einem Meerschweinchen injiziert. Dasselbe erlag $13\frac{1}{2}$ Monate später einer Pneumonie und zeigte bei der Obduktion Tuberkulose der inneren Organe. 80 Tage nach der intravenösen Impfung werden abermals 5 ccm entnommen und einem Meerschweinchen intraperitoneal injiziert. Das Tier starb $4\frac{1}{2}$ Monate nachher und wies nur an der Impfstelle eine verkäste Drüse auf, in der sich Tuberkelbazillen fanden. Endlich werden die beiden noch lebenden Hühner 120 bzw. 150 Tage nach der intravenösen Injektion getötet und das gesamte Blut an 4 Meerschweinchen verimpft. Alle bleiben frei von Tuberkulose.

Eine dritte Versuchsreihe desselben Autors wurde an Kaninchen vorgenommen. Diese erhielten je 2 ccm einer Tuberkelbazillenaufschwemmung in Bouillon in die Ohrvene injiziert. Aus der rechten und linken Jugularvene wurde Blut entnommen und nach einer Minute nach 2, 6, 30, 60, 35, 55 Minuten, nach 2 Stunden, 5 Stunden, 2 Tagen und so weiter an Meerschweinchen verimpft. Innerhalb einer Stunde waren die injizierten Bazillen noch nicht zur Ruhe gekommen. Auch nach 2 und nach 5 Stunden zirkulierten sie noch im Blute. Nach 2 Tagen, 4 und 10 Tagen waren sie daraus verschwunden. Einmal konnten sie nach 6 Tagen noch nachgewiesen werden, wahrscheinlich durch die starke terminale Blutentnahme mobil gemacht.

Eine noch kürzere Zirkulationsdauer konstatierte Nocard (38), der aber nur einen Versuch verzeichnet. Er injizierte morgens um 8 Uhr Tuberkelbazillen in die Ohrvene eines Kaninchens, saugte zu Mittag mittelst Pravazspritze 1 ccm davon aus der Jugularvene und verimpfte diesen an ein weiteres Kaninchen. Das Tier zeigte keine Abmagerung, und bei der Obduktion keine Tuberkulose. Doch kann diesem Versuch keine Bedeutung beigemessen werden. Denn über die Natur der Tuberkelbazillen, ob vom Menschen oder vom Rinde stammend, fehlt jede Angabe. Auch war über deren differentes Verhalten bei Kaninchen damals noch nichts bekannt. Daher konnten sich selbst in reichlicher Menge kreisende Tuberkelbazillen des Typus humanus bei subkutaner Impfung auf Kaninchen dem Nachweis entziehen.

Wissen wir doch aus den sorgfältigen Untersuchungen Oehleckers (3), dass selbst die ungeheure Menge von 1 cg Bazillenreinkultur des Typus humanus bei subkutaner Impfung in vielen Fällen überhaupt keine manifeste Tuberkulose der Kaninchen hervorruft.

Marmorek (39) fand bei intravenöser und intraarterieller Verimpfung von Tuberkelbazillen eine Zirkulationsdauer der injizierten Bazillen von 1—2 Tagen. Danach verschwinden sie nach seinen Versuchen aus dem Blute und treten erst nach 4—6 Wochen zunächst im rechten und dann im linken Herzen wieder auf. Eine bedeutend längere Zirkulationsdauer fand Jeannel (40). Er verimpfte tuberkulöse Lungenstückchen unter die Haut des Ohres von Kaninchen und konnte dann teils durch Transfusion des Blutes dieser geimpften Tiere, teils durch Einspritzung arteriellen, teils durch Verimpfung venösen Blutes dieser Tiere Tuberkelbazillen im strömenden Blute bis zum 8. Tage nachweisen. Von späteren Verimpfungen wurde nur noch eine am 12. Tage vorgenommen, welche negativ verlief. Die von uns beobachtete lange Zirkulationsdauer steht also ganz vereinzelt da und dürfte sich wohl durch die von uns verwendete feine Verteilung der Tuberkelbazillen am besten erklären. Übrigens finden sie ein Analogon in den Versuchen von Wyssokowitsch (41) und Trapeznikoff (42), die sporentragende Heubazillen noch bis zum 78. Tage in der Blutbahn nachweisen konnten¹⁾.

2. Verhalten der Tuberkelbazillen in der Lunge.

Auch in sämtlichen Lungenproben konnten wir, wie nicht anders zu erwarten, Tuberkelbazillen durch den Impfversuch nachweisen. Die Impftuberkulose dieser Reihe zeigte durchweg das gewöhnliche Bild. Nur beim Impftier der ersten Probe war das Meerschweinchen durch die Ausbildung eines sehr grossen Abszesses an der Injektionsstelle auffällig. Wir dürfen ihn wohl als durch die Erreger der Pneumonie verursacht auffassen, die sich beim betreffenden Hund als Nebenbefund fand. Das wird noch wahrscheinlicher gemacht dadurch, dass auch das Milzimpftier desselben Hundes einen analogen Obduktionsbefund zeigte. Denn wir wissen ja speziell durch Schottmüllers (43) Untersuchungen an pneumoniekranken Menschen, dass auch bei dieser

¹⁾ Knapp vor Einsendung unserer Arbeit ersahen wir aus einer eben erschienenen Arbeit Bongerts (Untersuchungen über den Tuberkelbazillengehalt des Blutes, des Fleisches und der Lymphdrüsen tuberkulöser Schlachttiere. Archiv f. Hygiene, Bd. LXIX), dass auch er diese schon in unserer Vorläufigen Mitteilung im Jahre 1906 hervorgehobene Tatsache des langen Verweilens der Tuberkelbazillen im strömenden Blute bezüglich der Bazillen des Typus bovinus im Blute von Kaninchen bestätigen konnte.

Krankheit regelmässig eine Bazillämie auftritt. Daher dürfen wir mit Recht die gleichen Erreger in der pneumonisch erkrankten Lunge und in der Milz des Hundes annehmen.

Wichtig für die Rolle der Lungen im tuberkulösen Prozess scheint uns eine Tatsache zu sein, die sich aus unserer Tabelle II entnehmen lässt. Wir sehen nämlich, dass in der Lunge der intravenös injizierten Hunde die ersten manifest tuberkulösen Veränderungen auftreten. Denn schon nach 7 Tagen finden sich typische Epitheloidzellentuberkel darin vor, während alle übrigen Organe noch vollständig negative, histologische Befunde zeigen, und auch die von uns untersuchten Lymphdrüsen, die bronchialen und mesenterialen, als Zeichen der stattgefundenen Bazilleninvasion zu dieser Zeit erst mit Vermehrung und Quellung ihrer Retikulumzellen reagiert hatten, ohne dass es zur Bildung typischer Tuberkel gekommen war. Dieses Vorwalten der Lunge bei Ausbildung des tuberkulösen Krankheitsprozesses hält auch noch weiter an, indem die Tuberkel darin auch bei den folgenden Hunden immer grösser und weiter entwickelt sich zeigen als die tuberkulösen Veränderungen in den übrigen Organen. So sieht man in der Lunge des VII. Hundes, der nach 35 Tagen getötet wurde, mit freiem Auge deutliche Tuberkel, während die übrigen makroskopisch noch frei davon erscheinen.

Es ist dies eine Tatsache, die auch sonst schon mehrfach konstatiert wurde. So macht Bongert (44) darauf aufmerksam, dass bei intravenöser Injektion von Rindertuberkelbazillen an Kaninchen nach dem 7. Tag schon makroskopisch deutlich erkennbare Tuberkel in der Lunge sich ausbilden, während alle übrigen Organe noch nichts davon erkennen lassen. Ähnliches konstatierte auch Heymanns (45). Er fand bei Injektion einer Tuberkelbazillennemulsion des Typus humanus in die Ohrvene von Kaninchen zunächst nur eine Lungentuberkulose sich entwickeln und kommt daher zum Schlusse, dass der Hauptsache nach die Bazillen die Tuberkel bilden im Bereiche des ersten Kapillarnetzes, das sich ihnen in den Weg stellt, weil sie dort zum grössten Teil zurückgehalten würden. Wenn wir aber unsere Tabellen III und IV ansehen, so verliert diese Erklärung wohl viel an ihrer Wahrscheinlichkeit; denn während wir bei Leber und Milz mit der Länge der Zirkulationsdauer zunehmende Bazillenmengen in Präparaten daraus konstatieren konnten, blieben bei der Lunge im Schnitte und im Quetschpräparat die aufgefundenen Bazillen immer sehr spärlich. Sie konnten nur ganz vereinzelt darin nachgewiesen werden und fehlten gänzlich in den Proben vom 3. und 7. Tag. Der eigentliche Grund ist vielmehr der, dass eben, wie Gärtner (36) für die Kaninchenlunge wenigstens sagt, die Lunge „in ganz hervorragendem Masse das

für Tuberkulose disponierte Organ“ ist. Dafür sprechen ja auch die in der Einleitung erwähnten Befunde isolierter Lungentuberkulose bei den verschiedensten Infektionswegen. Am eindrucklichsten hat wohl Öhleckner (28) auf diese Tatsache der besonderen Organdisposition hingewiesen: „Interessant ist es, wenn man das verschiedene Verhalten der Organe bei den verschiedenen Tieren nach einer intravenösen Impfung vergleicht. Nimmt man eine intravenöse Dosis des Typus bovinus an, welche die Tiere in etwa 3 Wochen tötet, so findet man beim Meerschweinchen eine Erkrankung der Milz, der Portaldrüse, der Leber, der Lunge und der Trachealdrüsen. Ein ähnliches Bild sieht man bei der Katze. Beim Kaninchen findet sich eine Tuberkulose der Lunge, der Trachealdrüsen und der Nieren. Bei Rindern und Ziegen sieht man nur eine Erkrankung der Lunge und ihrer regionären Drüsen. . . . Dass die Disposition der Organe keine Theorie ist, dafür kann bei der intravenösen Impfung das verschiedene Verhalten der Nieren beim Meerschweinchen und Kaninchen angeführt werden. Auch bei anderen Impfstoffen kann man beobachten, dass beim Kaninchen bei einer Perlsuchtinfektion die Niere sogleich nach der Lunge erkrankt, dass aber beim Meerschweinchen bei schwerster Tuberkulose die Nieren freibleiben.“

Übrigens erhellt die besondere Empfänglichkeit der Lunge gegenüber den Tuberkelbazillen auch aus den Versuchen Findels (46). Denn dieser Autor konnte nachweisen, dass zur Erzielung einer Fütterungstuberkulose eine 6 Millionen mal so grosse Menge Tuberkelbazillen notwendig sind, als zur Erzielung der Inhalationstuberkulose. In neuester Zeit macht Oettinger (47) direkt darauf aufmerksam, dass im Blute kreisende Tuberkelbazillen viel eher in der Milz und Leber und in anderen Organen abgelagert würden als in der Lunge, was direkt mit den von uns ermittelten Mengenverhältnissen der Tuberkelbazillen in den Schnitt- und Quetschpräparaten aus den verschiedenen Organen übereinstimmt. Wenn die Lunge tuberkulös erkrankt, so sei dafür eine erhöhte Disposition des Lungengewebes anzunehmen, welches auf eine Einwanderung von wenig Tuberkelbazillen schon reagiere.

Er stützt seine Behauptung auf sorgfältige quantitative Bestimmungen der Bakterienzahl in Lunge, Leber, Milz und Blut nach vorausgegangener, intravenöser Injektion von *Prodigiosus*, *Staphylococcus albus*, einem grossen Sporenbildner, den Bakterien des Schweinerotlaufes, der Mäusetyphus und des Typhus. Immer fand er die meisten Keime in der Leber, etwas weniger in der Milz, um bedeutend weniger im zirkulierenden Blut, am allerwenigsten aber in der Lunge. Dieses Verhältnis blieb auch bestehen, wenn sehr geringe Bazillennengen zur

Infektion benutzt wurden. Für diese besondere Disposition der Lungen zur tuberkulösen Erkrankung spricht sich auch Donati in seiner eingangs erwähnten Arbeit (6) aus, indem er sagt: „La localizzazione pulmonare che si presenta sempre prevalente e in alcuni casi esclusiva dopo l' iniezione di minima quantità di bacilli tubercolosi nella carotide parla decisamente per una predilezione del virus tubercolare per quest' organo, non potendo essere spiegata semplicemente da condizioni meccaniche e rende probabile l' ipotesi che alcuni casi di tubercolosi cronica dei polmoni nell' uomo possono essere di origine ematogena.“

3. Verhalten der Tuberkelbazillen in den Bronchialdrüsen.

Auch in den Bronchialdrüsen konnten wir von einer halben Stunde an bis zum 35. Tag lückenlos Tuberkelbazillen durch die Untersuchung der betreffenden Organe nachweisen. Denn selbst bei dem 24 Stunden nach intravenöser Injektion verarbeiteten Hunde beweist die Verkäsung der Inguinallymphdrüsen des Impftieres mit positivem Bazillenbefund bei der 23 Tage aufgehobenen Bronchiallymphdrüsenprobe das Vorhandensein von Tuberkelbazillen in dieser Drüse, wenn auch das Impfergebnis der frischen Probe wegen vorzeitigen Todes des Tieres ergebnislos verlief und wir weder im Schnitt noch im Quetschpräparat dieser Bronchialdrüsen Tuberkelbazillen auffinden konnten, wenn wir auch ferner aus diesen Drüsen keine Tuberkelbazillenkulturen erhalten konnten. Der Nachweis von Tuberkelbazillen schon $\frac{1}{2}$ Stunde nach der intravenösen Injektion spricht wohl auf das schlagendste für die Anschauung Baumgartens (27), dass auch die Drüsen vom Blute aus infiziert werden können; denn innerhalb dieser kurzen Zeit kann man kaum an dem Lymphweg von den Lungen aus festhalten, was Öhleckner (28) selbst bei intravenöser Infektion für den normalen Besiedlungsvorgang der „peritrachealen“ Lymphdrüsen hält. Dass freilich anfangs nur wenig Bazillen in den Bronchialdrüsen hämatogen abgelagert wurden, glauben wir daraus entnehmen zu dürfen, dass das Impftier der I. frischen Probe fast doppelt so lange am Leben blieb als das betreffende Lungenimpftier. Das nächste diesbezüglich heranziehbare Impftier der III. Probe lebte sogar noch am 78. Tage nach der Infektion bei gutem Allgemeinbefinden. Hatte es doch gegenüber dem Ausgangsgewicht von 210 g zur Zeit der Impfung um 10 g zugenommen. Bei der Tötung zeigte sich ferner als weiteres Zeichen des chronischen Verlaufes der Infektion in der Milz Verkalkungen einzelner tuberkulöser Herde. Von der IV. Probe ab ändert sich das Bild und die Impftiere erliegen nunmehr in kurzer Frist (23, 23, 26, 26 Tage) der durch Verimpfung der Bronchiallymphdrüsen

gesetzten Infektion. Man könnte dann im Sinne der Oehlecker'schen Ausführungen daran denken, dass mit dem 7. Tage eine weitere sekundäre lymphogene Besiedlung der Bronchiallymphdrüsen mit Tuberkelbazillen von den Lungenherden aus erfolgt sei und dadurch die Tuberkelbazillen von diesem Zeitpunkt an eine schubweise Vermehrung erfuhren. Auch die Untersuchung der betreffenden Quetschpräparate deutet darauf hin. Denn in diesen finden sich vom IV. Hunde ab (7 Tage nach der intravenösen Infektion) spärliche, aber konstant mikroskopisch nachweisbare Tuberkelbazillen, während in keiner der Proben vor dieser Zeit solche aufgefunden werden konnten.

4. Verhalten der Tuberkelbazillen in der Leber.

Auch für die Leber konnten wir durch unsere Untersuchungen den Beweis des konstanten Bazillenbefundes von einer halben Stunde an bis zu 35 Tagen fast lückenlos erbringen. Durch den Impfversuch in den Proben II, V, VI und VII, durch mikroskopischen Bazillennachweis im Schnittpräparat bei den Proben II, IV, V, VI und VII, durch mikroskopischen Bazillenbefund im Quetschpräparat für die Proben II, III, IV, V, VI und VII, durch den Kulturversuch für die Proben II, V und VI. Nur für die I. Probe, welche $\frac{1}{2}$ Stunde nach der intravenösen Injektion dem Hunde entnommen war, fehlt uns ein solcher Beweis. Trotzdem müssen wir wohl per analogiam mit den übrigen Organen annehmen, dass auch in der Leber schon zu dieser Zeit Tuberkelbazillen vorhanden gewesen sind, denn das Versagen des mikroskopischen Bazillennachweises und des Kulturversuches kann nicht als entscheidend dafür angesehen werden, der Impfversuch aber war nicht negativ, sondern nur wegen vorzeitigen Todes des Impftieres nicht zu verwerten.

Überhaupt müssen wir es als eine auffällige Tatsache bezeichnen, dass gerade bei der Leber so viele Impfungen mit den lebenswarm injizierten Organen zu einem frühen Tode der Impftiere unter den Erscheinungen jauchiger Phlegmone der Bauchdecken führten. So hatten die frisch verimpften Lungen- und Mesenterialdrüsen-Proben überhaupt keinen vorzeitigen Tierversuch zur Folge, bei den Bronchialdrüsen, bei Milz und Ovarium war ein solcher nur einmal, bei den Blutimpfungen zweimal, bei der Leber gar dreimal zu verzeichnen. Noch auffälliger wird diese Tatsache, wenn wir nur die vorzeitigen Todesfälle durch jauchige Phlegmone von der Injektionsstelle aus bei dieser Zusammenstellung berücksichtigen. Denn dann kommt nur ein derartiger Todesfall auf das Ovarium und einer auf das Blut, drei dagegen auf die Impfungen mit frischem Lebergewebe. Wenn nun bei 40 Verimpfungen frischer Organe eine jauchige Phlegmone der

Impfstellen nur 5 mal auftritt, darunter 3 mal bei der Verimpfung der Leber, die sich relativ am leichtesten steril dem Tierkörper entnehmen lässt, viel leichter sicherlich als Mesenterialdrüsen und Ovarium, da sich ja Teile der Leber sofort bei Eröffnung des Abdomens präsentieren, bevor man noch mit den Instrumenten die Därme zu berühren und zur Seite zu schieben braucht, so kann das wohl kaum auf akzidentelle Verunreinigung bedingt durch mangelhafte Technik zurückzuführen sein. Vielmehr möchten wir glauben, dass sich in dieser Erscheinung eine weitere Eigentümlichkeit der Leber offenbart. Wir wissen nämlich durch die Untersuchungen Fickers (48), dass längeres Hungern den Darm von Versuchstieren für Bakterien des Darminhaltes durchlässig macht. So konnte er bei Kaninchen, die 3—7 Tage gehungert hatten, nicht nur verfütterten roten Kieler, sondern auch die normalen Darmbewohner, Koli, *Bacterium lactis aerogenes*, *proteus* und *subtilis* in den Organen und im Blute dieser Tiere nachweisen. Der Hundedarm erwies sich in seinen Versuchen zwar viel resistenter, indem der verfütterte rote Kieler erst am 16. Hungertage die Darmwand passierte; die normalerweise den Darm bewohnenden Bakterien waren aber schon früher, vom 12. und 13. Tage an in den inneren Organen nachweisbar. Berücksichtigen wir nun, dass in 2 unserer Leberfälle, die bei der frischen Verimpfung an jauchiger Phlegmone zugrunde gingen, nämlich beim Hund I und III eine Pneumonie als Nebebefund sich fand, dass also das Allgemeinbefinden dieser Tiere schwer geschädigt war und die Krankheit sicherlich mit stark herabgesetzter Nahrungsaufnahme verbunden war, so möchten wir glauben, dass in diesen Fällen wenigstens, die durch die Inanition bedingte Durchlässigkeit der Darmwand für das Vorhandensein der Fäulnisbakterien in der Leber verantwortlich zu machen sei. Wegen der kurz dauernden Inanition aber war es noch nicht zu einer massenhaften Auswanderung der Darmschmarotzer in die Blutbahn gekommen, die Leber genügte noch, die durchs Pfortaderblut ihr zugeführten Keime zurückzuhalten und deshalb erwiesen sich die übrigen Organe der betreffenden Hunde und das Karotisblut noch frei davon. Danach scheint es, als wäre die Leber mit ihrem Pfortaderkreislauf vor die übrige Zirkulation eingeschaltet, nicht nur um Gifte, die während der Verdauung sich bilden oder aus der Nahrung resorbiert werden, abzufangen und zu entgiften (Ellinger [49]), sondern auch deshalb, um gelegentlich bei vorübergehender Schädigung der Darmwand auswandernde Mikroben aufzuhalten und unschädlich zu machen.

Denn dass die Leber in hervorragendem Masse befähigt ist, in der Blutbahn zirkulierende Bakterien aufzuspeichern, ersieht man

ganz deutlich aus unseren Tabellen III und IV. In keinem anderen Organ nämlich konnten wir eine derartige Anreicherung der Tuberkelbazillen nachweisen, wie in der Leber. Schon nach 3 Tagen konnten sie in grosser Zahl in Quetschpräparaten der Leber, nach 7 Tagen auch im Schnitt relativ reichlich gefunden werden. Selbst in der Milz, die doch mit vielem Recht von Besançon und Labbé (50) als *Police du sang* bezeichnet wird, waren sie nicht in dieser Häufigkeit und Regelmässigkeit aufzufinden. Übrigens entspricht diese unsere Feststellung vollkommen den Tatsachen, die Oettinger (47) in seiner obenerwähnten Arbeit erhalten hatte. Und dass die Leber des fernerer die Fähigkeit besitzt, die Toxine des häufigsten Darmbewohners, des *Bacterium coli*, zu binden, ergibt sich aus den schönen Untersuchungen Padoas (51). Dieser Autor injizierte Kaninchen die Toxine des *Bacterium coli* in die Vena portae oder in die Vena jugularis. Da fand er denn, dass bei gleicher Dosis und gleicher Giftigkeit der Toxine eine kleinere Menge davon und eine kürzere Zeit genügte, um den Tod der Kaninchen von der Vena jugularis aus herbeizuführen als von der Pfortader aus. Für das Diphtherietoxin wiesen Brunton und Bokenham (52) ebenfalls nach, dass das Lebergewebe ihre Wirkung aufzuheben vermöge.

5. Verhalten der Tuberkelbazillen in der Milz.

Auch für dieses Organ konnten wir nachweisen, dass von einer halben Stunde an bis zu 35 Tagen ständig Bazillen darin aufzufinden sind. Denn wenn auch das Impftier der I. Probe nur lokale Abszessbildung zeigte, dessen wahrscheinliche Genese wir schon oben beim Verhalten der Tuberkelbazillen in der Lunge erörtert haben, so erhellt das Vorhandensein von Tuberkelbazillen darin doch aus dem positiven Bazillennachweis in dem Abszesseiter. Bei der IV. Probe, wo ebenfalls der Impfversuch wegen vorzeitigen Zugrundegehens des Impftieres ergebnislos verlief, konnten wir im Schnitt- und Quetschpräparat, ferner auch durch das positive Kulturergebnis das Vorhandensein von Bazillen erweisen. Die nähere Betrachtung von Tabelle III und IV ergibt auch hier wieder, wenn auch nicht in so ausgesprochenem Masse, wie bei der Leber, eine Anhäufung der Tuberkelbazillen in der Milz. Als auffällig müssen wir es aber bezeichnen, dass in der Milz des VI. und VII. Hundes die Bazillen wieder sehr spärlich anzutreffen sind, während sie in Schnitten aus dem VIII. Hund wieder in ungeheurer Menge sich finden. Das lässt daran denken, ob die während der ersten 11 Tage reichlich eingeschwemmten Tuberkelbazillen nicht durch die Wirkung des Milzparenchyms eine teilweise Vernichtung erfuhren, zumal der Impfversuch mit Milzstückchen aus

dem VI. Hunde ebenfalls auf schwächer virulente Tuberkelbazillen hindeutet. Denn wir konnten bei diesem Meerschweinchen bei seinem 38 Tage nach subkutaner Impfung erfolgten Tode als abweichenden Obduktionsbefund bei sonst typischer Impftuberkulose ein besonders mächtiges Vorwalten der tuberkulös erkrankten Bronchialdrüsen verzeichnen, ein Befund, der übrigens in derselben Weise auch beim VI. Leberimpftier erhalten worden war. Nun haben Bartel und Neumann (9) beobachtet, dass ein derartiges Vorwalten der Bronchialdrüsentuberkulose im Obduktionsbild bei „Immuntieren“ häufig beobachtet wird. Anderweitige Erfahrungen lehren uns, dass die gleichen Tuberkuloseformen, welche normal virulente Bazillen bei Imuntieren hervorrufen, von Virulenz geschwächten Bazillen bei Normaltieren erzeugt werden können. Berücksichtigen wir ferner, dass der Zeitraum des Verweilens der Tuberkelbazillen in dieser Milz (22 Tage seit der intravenösen Injektion) ganz genau jenem Zeitraum entspricht innerhalb dessen Bartel und Neumann (53) Vernichtung der Tuberkelbazillenvirulenz durch Milzgewebe *in vitro* gesehen hatten, so wird diese Annahme noch wahrscheinlicher gemacht.

Wir hätten uns also das Verhalten von Tuberkelbazillen in Milz und Leber folgendermassen zu denken: Die im Blute zirkulierenden Mikroben werden vor allem in diesen Organen des Körpers abgefangen. Dadurch kommt es mit der Zeit zu einer immer stärker werdenden Anreicherung derselben mit Tuberkelbazillen. Zwischen dem 11. und 22. Tage aber wird ein grosser Teil davon seiner Virulenz beraubt, und bleibt es solange, bis die Abwehrkräfte des tierischen Organismus erliegen. Dann kommt es zum schrankenlosen Wuchern der noch restierenden Tuberkelbazillen. Im Einklang damit können wir in Tabelle III und IV nach einer halben Stunde nur ganz vereinzelter Tuberkelbazillen im Milzgewebe durch mikroskopische Untersuchung nachweisen. Von 24 Stunden bis zu 3 Tagen gelingt ihr Nachweis schon etwas besser, mit 7 Tagen sind die Bazillen schon ziemlich reichlich aufzufinden, noch reichlicher nach 11 Tagen. Vom 22. Tage aber an sind viele davon wieder zugrunde gegangen und haben ihre typische Färbbarkeit verloren. Daher finden sie sich in den mikroskopisch durchsuchten Präparaten nur in ganz spärlicher Zahl und rufen bei den Hunden VI und VII eine chronisch verlaufende Impftuberkulose hervor, sich äussernd durch längere Lebensdauer der geimpften Meerschweinchen, beim Hund VI ausserdem noch durch besonderes Vorwalten der Bronchialdrüsentuberkulose im tuberkulösen Krankheitsprozess. Erst beim Hund VIII, welcher der Infektion spontan nach 48 Tagen erlag, sind sie wieder in ungeheurer Menge zu finden, da mit dem Zeitpunkt, wo die Krankheit dem tödlichen

Ausgang entgegen ging, die Tuberkelbazillen die Oberhand im Tierkörper erhielten. Leider konnten wir die Vermutung, dass die Tuberkelbazillen in der Zeit vom 12. bis zum 35. Tag zum grössten Teil als Muchsche Granula im Gewebe nachweisbar wären, durch unsere Untersuchungen nicht erhärten. Denn auch die Muchsche Färbung enthüllte in Schnitten und Quetschpräparaten daraus nicht mehr Bazillen als wir sie im Ziehl- oder Weichselbaum-Präparat gesehen hatten.

6. Verhalten der Tuberkelbazillen in den mesenterialen Lymphdrüsen.

Auch in den mesenterialen Lymphdrüsen waren Tuberkelbazillen von $\frac{1}{2}$ Stunde nach der intravenösen Injektion bis zu 35 Tagen durch den Impfversuch lückenlos nachweisbar. Die abnehmende Lebensdauer der betreffenden Impftiere (71., 42., 49., 20., 27., 22., 27 Tage) bietet einen Hinweis dafür, dass $\frac{1}{2}$ Stunde nachher nur sehr wenige Bazillen sich darin vorfanden, dass diese nach 24 Stunden und 3 Tagen schon in etwas grösserer Zahl gegenwärtig waren, reichlich aber erst von 7 bis zu 35 Tagen. Auf jeden Fall erhellt auch hier wieder im Sinne der Baumgartenschen Ausführungen die primäre Besiedlungsfähigkeit der Lymphdrüsen des Körpers vom Blute aus, auf die übrigens auch besonders eindeutig Versuche Karlinskis (59) hinweisen. Denn dieser Autor kommt auf Grund intravenöser Einverleibung menschlicher Tuberkelbazillen bei 22 Ziegen zu folgendem Schlusse: „Die intravenös einverleibten Tuberkelbazillen setzten sich vor allem in den Lymphdrüsen ab und bewirkten hauptsächlich eine Infektion des Lymphapparates.“

7. Verhalten der Tuberkelbazillen in den Ovarien.

Abweichend von allen bisher erörterten Organen gestaltet sich das Verhalten der Tuberkelbazillen in den Ovarien. Während wir in den früheren Abschnitten immer wieder betonen konnten, dass der Nachweis für eine Einschwemmung von Tuberkelbazillen überall und für alle Zeiten erbracht werden konnte, zeigten sich beim Ovarium fast die Hälfte der Impfversuche negativ. Tuberkulose des Impftieres konnten wir nur in 3 Fällen konstatieren und zwar bei Verimpfung der Ovarien $\frac{1}{2}$ Stunde nach der intravenösen Injektion, nach 3 Tagen und nach 35 Tagen. Das I. Impftier erlag der Impftuberkulose nach 58 Tagen, das II. nach 29 Tagen, das III. nach 76 Tagen. Letzteres zeigte wieder das oben bei der Milz erwähnte Vorherrschen der Bronchialdrüsentuberkulose im tuberkulösen Krankheitsbild als Zeichen verminderter Virulenz der Bazillen. Der Impfversuch nach 22 Tagen

war ergebnislos, weil das Meerschweinchen schon 3 Tage nachher an einer jauchigen Phlegmone der Bauchdecken zugrunde ging. Doch lässt sich das Vorhandensein von Tuberkelbazillen darin aus dem positiven Impfergebnis der gleichen aber erst nach 22 tägigem Aufheben *in vitro* verimpften Probe erschliessen. Die mit den Proben von 24 Stunden, von 3 Tagen und 11 Tagen geimpften Tiere zeigten keine Spur von Tuberkulose. Mikroskopisch konnten weder in Schnitten aus den Ovarien, noch in Quetschpräparaten derselben Tuberkelbazillen nachgewiesen werden. Eine positive Kultur konnten wir nur aus der 7. Probe erhalten. Die Hundeovarien selbst erwiesen sich bei mikroskopischer Untersuchung in allen Fällen frei von tuberkulösen Veränderungen. In Übereinstimmung damit stehen die Ermittlungen Oehleckers (28), der auf ein Verschontbleiben der Ovarien bei Generalisierung der Tuberkelbazillen im geimpften Tierkörper hinwies. Wenn er nämlich Meerschweinchen an der rechten Bauchseite subkutan infizierte und dann die verschiedenen Organe der Tiere auf weitere Meerschweinchen überimpfte, konnte er nach 11 Tagen in der rechten Iliakaldrüse, in der Milz, Lunge, Leber und in den Trachealdrüsen Tuberkelbazillen nachweisen. Nur die Nieren, die Hoden, beziehungsweise die Ovarien und die linke Iliakaldrüse waren zu der Zeit noch frei davon.

Zwei Momente kommen wahrscheinlich für die Erklärung des abweichenden Verhaltens der Ovarien in Betracht. Vielleicht spielt dabei der fast rechtwinklige Abgang der zuführenden Arterie vom Hauptgefäss eine nicht unwesentliche Rolle. Diesbezüglich sind Untersuchungen sehr lehrreich, die Anna Tydman unter Askanazys Leitung (55) angestellt hat. Sie untersuchte nämlich die Ablagerungsstätten von Kohlenpigment, das in die Blutbahn eingebrochen war und konnte es stets in der Milz, Leber und im Knochenmark, nie in der Niere finden. Analog sei die Verteilung des Melanins bei Malaria. Wenn sie Kaninchen eine Kohlenaufschwemmung intravenös injizierte, konnte sie ein gleiches Verhalten beobachten. Die Nierenarterie geht nun ebenfalls fast rechtwinklig von der Aorta ab. Bei intravenöser Injektion von Tuberkelbazillen in die Blutbahn von Kaninchen konnten freilich Bartel und Hartel (26) für die Niere keine derartige Sonderstellung auffinden, indem auch alle verimpften Nierenproben Tuberkulose der Meerschweinchen hervorriefen. Dabei ist aber darauf aufmerksam zu machen, dass die Kaninchenniere ein für Tuberkulose ganz besonders empfängliches Organ vorstellt, wie aus Oehleckers oben zitierten Ausführungen (pag. 24) hervorgeht. Andererseits sind diesbezüglich die Ovarialarterien noch ungünstiger gelagert, da sie von der rechtwinklig aus der Aorta entspringenden Nierenarterie noch

einmal in rechtem Winkel sich absetzen und dabei viel dünner und länger sind, als die relativ weiten Nierenarterien. Ein zweites dafür in Betracht kommendes Moment stellt wohl die besondere Widerstandsfähigkeit der Ovarien einer tuberkulösen Infektion gegenüber dar, wie sie aus Versuchen von Acconci (56) und Schottländer (57) hervorgeht. Sie infizierten die durch Laparotomie freigelegten Kaninchenovarien direkt mit Tuberkelbazillen und konnten nur selten eine tuberkulöse Erkrankung derselben feststellen, so dass Schottländer sich folgendermassen äussert: „Nach meinen Erfahrungen bedarf es einer grossen Anzahl von auf einmal eindringenden Bazillen, weil der Eierstock allem Anschein nach imstande ist, sich einzelner Parasiten zu erwehren.“ Diesen beiden Umständen also, den eigentümlichen Zirkulationsverhältnissen der Ovarien und ihrer besonderen Widerstandskraft gegen die Tuberkelbazillen ist es wahrscheinlich zuzuschreiben, wenn wir dreimal ein negatives Impfergebnis nach Verimpfung der frischen Proben verzeichnen, wenn ferner nur ein damit geimpftes Meerschweinchen rasch seiner Tuberkulose erlag (IV. Probe), während die übrigen zwei Meerschweinchen von Probe I und VII eine längere Lebensdauer aufwiesen und das Meerschweinchen der VII. Probe ausserdem noch Vorherrschen der Bronchialdrüsen im tuberkulösen Krankheitsbilde erkennen liess.

8. Verhalten der Tuberkelbazillen der Föten von Hund VIII.

Durch Verimpfung von Leber und Milz von zwei Föten, welche der VIII. Hund 14 Tage nach intravenöser Infektion tot zur Welt gebracht hatte, konnten wir in keinem Falle eine Tuberkulose des Impftieres hervorrufen. Dadurch ist für unseren Fall der Beweis geliefert, dass die nach dem Ergebnis bei den übrigen Hunden zu dieser Zeit sicherlich im Blute kreisenden Tuberkelbazillen auf die Föten nicht übergingen. Teile der Plazenta wurden leider nicht überimpft, doch müssen wir es jedenfalls für wahrscheinlich halten, dass die Plazenta zu der Zeit Tuberkelbazillen eingeschlossen hielt. Doch dürfte es zu einer Zeit, wo es in den drüsigen Organen noch nicht zur Bildung distinkter Tuberkel gekommen war, die Epitheloidzellentuberkel in Lunge und Leber noch keine Spur von Verkäsung erkennen liessen, wie ein Blick auf Tabelle II lehrt, höchst wahrscheinlich noch nicht zu einer ausgeprägten Plazentartuberkulose gekommen sein. So würden sich unsere negativen Ergebnisse mit den Feststellungen Bernheims (58) decken. Denn dieser konnte bei Kaninchen und Meerschweinchenjungen, die sofort nach der Geburt von ihren tuberkulösen Eltern getrennt worden

waren, nur dann eine Erkrankung an Tuberkulose konstatieren, wenn die Plazenta der betreffenden Muttertiere tuberkulös war.

B. Längere Zeit (22—25 Tage) in vitro aufgehobene Proben.

1. Verhalten der Tuberkelbazillen in den aufgehobenen Blutproben.

Betrachten wir das Verhalten der Tuberkelbazillen, wenn sie 22—25 Tage in defibriniertem Hundeblut steril bei 48° aufbewahrt worden waren, so verfügen wir über verwertbare Tierimpfungen bei Probe II, III, V, VI und VIII, denn das Impftier der I. Probe war schon nach vier Tagen einer Bauchdeckenphlegmone, ausgehend von der Injektionsstelle, erlegen, das Impftier der IV. nach drei Tagen einer jauchigen Phlegmone des Unterhautzellgewebes. Die positiven Tierversuche II—VI lassen nun durchaus keine Abschwächung der im Blute aufgeschwemmt erhaltenen Tuberkelbazillen erkennen. Vielmehr starben die Tiere, soweit sich das der vorhandenen Lücken im Impfresultat wegen überblicken lässt, alle früher als die mit den gleichen Proben frisch geimpften Tiere. So verzeichnen wir Tod des Impftieres III nach 24 Tage langem Aufheben 39 Tage nach der subkutanen Impfung gegenüber 55 Tagen beim frisch verimpften Blut. Bei Probe V erliegt das mit der 25 Tage lang aufbewahrten Probe geimpfte Meerschweinchen am 26. Tage seiner Infektion gegenüber einer Lebensdauer von 70 Tagen bei dem Meerschweinchen, welches mit der betreffenden frischen Blutprobe geimpft worden war. Wir sehen also nicht nur keine Abschwächung der Tuberkelbazillenvirulenz, viel eher könnten wir daraus eine Anreicherung der Tuberkelbazillen im defibrinierten Blute erschliessen. Dafür spricht ja auch der Umstand, dass wir aus aufbewahrten Blutproben dreimal ein positives Kulturergebnis erhielten, während doch die viel leichter steril zu erhaltenden und auch tatsächlich in allen sieben Fällen immer steril gebliebenen Nährböden bei den frischen Proben in keinem Falle ein positives Kulturergebnis zeigten. Diese Feststellung bildet eine weitere Ergänzung zu dem von Bartel und Neumann (59) seinerzeit erhobenen Befunde, dass Leukozytenexsudate und Blutserum ausserstande sind die Virulenz von Tuberkelbazillen zu vernichten. Und diese Ergänzung scheint nicht unwichtig, zumal Marmorek (39) dem Blute einen ausserordentlichen Virulenz- beziehungsweise Toxizität abschwächenden Einfluss auf Tuberkelbazillen zuschreibt. Er macht sich zwar selbst den Einwurf, dass der chronische Impfverlauf bei Verimpfung des Blutes von „tuberkulo-septikämischen“ Meerschweinchen durch die mässige Menge von Bazillen bedingt sein könnte, glaubt diesen Einwurf aber

dadurch zu entkräften, dass er oft 10 ccm Blut subkutan verimpfte, ohne dadurch den Verlauf der Krankheit irgendwie zu beschleunigen. Diese Argumentierung ist sicher nicht stichhaltig; denn wenn eine geringe Bazillenmenge selbst verzehnfacht wird, kann das keine wesentliche Beschleunigung des Impfverlaufes hervorrufen. Wissen wir doch aus den genauen quantitativen Ermittlungen von Fränkel und Baumann (60), in wie weiten Grenzen die Zahl der verimpften Bazillen schwanken kann, ohne einen merklichen Einfluss auf den Gang der Impftuberkulose zu äussern. Dass aber auch dem Blute unter Umständen die Fähigkeit zukommen kann, Virulenz abschwächend auf die Tuberkelbazillen zu wirken, erhellt aus unserer VII. Probe. Während die frische, 35 Tage nach der intravenösen Injektion dem Hunde entnommene Blutprobe das geimpfte Meerschweinchen nach 48 Tagen tötete, erlag das mit derselben, aber 22 Tage lang aufgehobenen Blutprobe geimpfte Tier erst 275 Tage nach der gesetzten Infektion und bot einen Obduktionsbefund, wie er für äusserst chronisch verlaufende Tuberkulose als charakteristisch angesehen werden kann. Wir sahen nämlich eminent chronisch tuberkulöse Veränderungen in den Bronchialdrüsen und in den Lungen, während die übrigen Organe des Tieres nichts davon erkennen liessen. Tuberkelbazillen konnten wir zwar keine in den Krankheitsprodukten auffinden, auch war leider eine Verimpfung von Teilen daraus auf weitere Meerschweinchen unterblieben. Immerhin sind aber die histologischen Veränderungen zum Teil so typisch für Tuberkulose, dass wir uns für berechtigt halten, auch ohne diese bakteriologischen Behelfe eine tuberkulöse Genese der betreffenden Veränderungen in Bronchialdrüsen und Lungen anzunehmen. Und so erblicken wir wohl mit Recht in dem Verlaufe dieses Impfversuches einen weiteren Beweis dafür, dass stark abgeschwächtes Bazillenmaterial auch bei subkutanem Infektionsmodus ausschliesslich im Bereiche der Lungen und der Bronchiallymphdrüsen tuberkulöse Veränderungen hervorzurufen vermag. Auf jeden Fall aber ist die Tatsache sehr auffällig und interessant, dass das Blut des VII. Hundes eine derartige Virulenz abschwächende Kraft zeigte, während das Blut aller früheren Hunde davon keine Spur erkennen liess, vielmehr eine Virulenzsteigerung beziehungsweise Tuberkelbazillen-Anreicherung sich allenthalben bemerkbar machte. Sollte das mit der längeren Zirkulationsdauer der Tuberkelbazillen zusammenhängen, sollte das bedingt sein durch ein Auftreten von Schutzstoffen im Blute des infizierten Tieres erst nach dem 22. Tage nach intravenöser Injektion? Dann könnte man vielleicht diese Tatsache direkt zugunsten der IK-Behandlung Spenglers (61) verwerten. Denn diese Behandlung basiert ja auf der Anschauung Spenglers, dass die Schutz-

stoffe gegen Tuberkulose besonders in den roten Blutkörperchen anzutreffen und daraus durch Lyse frei zu machen seien.

2. Verhalten der Tuberkelbazillen in den aufgehobenen Lungenproben.

Die Verimpfung der längere Zeit in vitro aufgehobenen Lungenproben zeigte ein verwertbares Resultat in den Proben I, III, IV und VI. Überall sehen wir eine Tuberkulose der Meerschweinchen entstehen, freilich in abgeschwächter Form. Nur die III. Probe scheint davon eine Ausnahme zu bilden, denn das Impftier erlag nach 16 Tagen. Bei den übrigen Proben lebten die Tiere noch 72, 69 und 73 Tage nach der Infektion, während die mit der entsprechenden frischen Probe geimpften Meerschweinchen nach 29, 15 und 26 Tagen der Krankheit erlagen. Auch der Obduktionsbefund dieser Tiere spricht für eine chronischer verlaufende Form der Tuberkulose. So fehlt bei der I. Probe eine Tuberkelbildung in Leber und Lungen, bei der IV. Probe ist es zu einer adhäsiven Entzündung seröser Häute gekommen, bei der VI. Probe endlich ist wieder die schon mehrfach erwähnte mächtige Entwicklung der Bronchialdrüsentuberkulose auffallend.

Auch in der Literatur liegen zahlreiche Angaben darüber vor, dass die Tuberkelbazillen sich im Lungengewebe ziemlich lange lebensfähig erhalten. Die erste Kenntnis darüber verdanken wir Falk (62), der gelegentlich der Obduktion einer rite begrabenen Person drei Monate nach der Bestattung ein käsiges Knötchen der Lungen auf ein Meerschweinchen überimpfte und dadurch eine typische Impftuberkulose erhielt. Bei längerer Aufbewahrung freilich konnte Esmarch (63) keine Tuberkulose mehr erzielen. Er bewahrte nämlich tuberkulöse Rinderlungen 252 beziehungsweise 234 Tage lang in einem tiefen Brunnenschacht, im zweiten Fall im Abzug des Laboratoriums auf und verimpfte dann einen daraus hergestellten Brei an Meerschweinchen, die acht Wochen nachher getötet sich frei von Tuberkulose erwiesen. Zahlreiche Versuche über das Schicksal von Tuberkelbazillen, die in tierischen Organen längere Zeit aufbewahrt gehalten wurden, hat Galtier (64—67) angestellt. Es ergibt sich daraus, dass Lungengewebe mit eingeschlossenen Tuberkelbazillen 8, 10, 15, 17, 18, 20 Tage nachher, selbst in faulem Zustand verimpft noch Tuberkulose der geimpften Meerschweinchen hervorzurufen vermag, während Impfungen 67 und 68 Tage nachher keine Impftuberkulose mehr erzeugen konnten. Auch das Einsalzen der betreffenden Lungenstückchen änderte nichts an diesem Resultat. Noch längere Lebensfähigkeit der mit Lungengewebe eingegraben oder

im Lungengewebe eingetrockneten Tuberkelbazillen erhielten Cadèac und Malet (68—69), indem sie noch 102 Tage nachher durch gepulverte Lungenstückchen, 150 nach Eintrocknen der tuberkelbazillenhaltigen Lungen, 167 Tage nach Eingraben derselben, 120 Tage nach Aufheben von Lungenstückchen im stehenden Wasser, Impftuberkulose erzeugen konnten. Nur bei Aufheben von zerriebenen tuberkulösen Lungen und Faulenlassen des Filtrates erhielten sie schon nach 56 Tagen negatives Impfergebnis, während die betreffenden 7 Tage und 17 Tage alten Proben Tuberkulose hervorriefen. Eine ganz ausserordentlich lange Lebensdauer von Tuberkelbazillen in phthisischen Menschenlungen konnte Schottelius (70) konstatieren. Denn als er 2 $\frac{1}{2}$ Jahre nachher die 3 m tief vergrabenen Lungen auf Tiere verimpfte, konnte er noch virulente Tuberkelbazillen darin nachweisen. Genaue Versuche darüber hat in letzter Zeit Petri (71) angestellt. Er vergrub tuberkulöse Kaninchenkadaver zum Teil in Zinn-, zum Teil in Holzsärgen und konnte ein differentes Verfahren dabei feststellen. Eine Verimpfung mit den tuberkulösen Lungen dieser Kaninchen aus den Zinnsärgen ergab noch positive Tierversuche 22, 35 und 96 Tage nach der Bestattung, während 315 Tage und 2 Jahre nachher das Impfresultat negativ war. Die Verimpfung mit dem Material der Holzsärge dagegen verlief von 96 Tagen an vollkommen negativ. Die letzten diesbezüglichen Versuche rühren von Lösener (72) her, der 60 Tage nach dem Vergraben tuberkulöser Lungen noch allgemeine Tuberkulose des Impftieres, 95 Tage nachher nur lokale Tuberkelbildung bei demselben, 123, 146 und 154 Tage nachher keine Tuberkulose mehr erhielt.

Wir sehen also aus dieser Literaturübersicht, dass sich in Übereinstimmung mit den von uns erhaltenen Resultaten Tuberkelbazillen in Lungengewebe eingeschlossen sehr lange lebensfähig und infektiösfähig erhalten können. Konstant ist das aber sicherlich nicht. Denn Bartel und Hartl (26) sahen schon nach 9 Tagen Tuberkelbazillen des Typus bovinus in eingetrockneten Kaninchenlungen ihre Virulenz verlieren. Das mag nun zum Teil damit zusammenhängen, dass die Tuberkelbazillen des Typus bovinus viel virulenter und raschlebiger sich erweisen als die Bazillen des Typus humanus, dass sie aber auf der anderen Seite vielleicht gerade deshalb eine viel geringere Widerstandsfähigkeit gegen schädliche Agenzien besitzen. Dass aber auch Bazillen des Typus humanus im Lungengewebe schon nach 24 Tagen ihre Virulenz einbüßen können, ergibt sich aus einer weiteren Versuchsreihe von uns. Wie aus dem Nachfolgenden nämlich hervorgeht, unterscheidet sich in unseren Versuchen das Lungengewebe durch seine Virulenz erhaltende Fähigkeit von allen

übrigen diesbezüglich geprüften Organen. Unter den vielerlei Möglichkeiten, die als Ursache dafür angeschuldigt werden könnten und die später erörtert werden sollen, spielt nun auch die Lufthaltigkeit des Lungenparenchyms eine Rolle. Denn wir wissen aus den Untersuchungen von Sander (73) und Obici (74), dass die Tuberkelbazillen ausserordentlich Sauerstoff bedürftig sind. Danach könnte man sich vorstellen, dass die Tuberkelbazillen in den übrigen luftleeren Geweben eingeschlossen und unter einer Flüssigkeitsschicht versenkt weniger günstige Wachstums- und Erhaltungsbedingungen fänden, als die im luftreichen Lungengewebe eingebetteten Bazillen. Um diese Möglichkeit ausschalten zu können, haben wir später noch einen Hund intravenös mit Tuberkelbazillen geimpft. Eine halbe Stunde nachher wurde er getötet und Stücke seiner Lunge in Eproutetten mit Hundeserum gebracht. Ein Teil der Eproutetten wurde nun mittelst einer Wasserstrahlluftpumpe ausgesaugt und so möglichst luftleer gemacht, bis die Lungenstücke ebenfalls unter das Flüssigkeitsniveau auf den Boden der Eproutette gesunken waren. Verimpfung der frischen lufthaltigen und luftleeren Lungenproben hatte Tuberkulose der Impftiere zur Folge. Bei den 24 Tage im Brutofen aufbewahrten Lungenproben aber trat auch in den lufthaltigen, abweichend von dem Ergebnis unserer ersten Versuchsreihe, Virulenzaufhebung der eingeschlossenen Tuberkelbazillen ein. Der betreffende Versuch war demnach ergebnislos und konnte nicht zur Lösung der von uns ventilirten Frage herangezogen werden. Nichtsdestoweniger glauben wir ihn doch kurz erwähnen zu müssen, weil er zeigt, dass ein solches Erhaltenbleiben der Tuberkelbazillenvirulenz durchaus nicht immer zu beobachten ist. Wahrscheinlich spielt dabei die Menge der darin suspendierten Bazillen eine grosse Rolle, indem auch das Lungenparenchym mit spärlichen Tuberkelbazillen fertig zu werden vermag.

3. Verhalten der Tuberkelbazillen in den aufgehobenen Bronchial- und Mesenterialdrüsenproben.

Da sich die Tuberkelbazillen in den aufgehobenen bronchialen und mesenterialen Drüsen ganz konform zu verhalten scheinen, sollen die Ergebnisse beider Reihen zusammen besprochen werden. Von den verimpften Bronchialdrüsenproben lieferten sechs ein verwertbares Resultat und zwar: Probe I—V und Probe VII. Von den Mesenterialdrüsenimpfungen sind leider nur drei (die Proben I, II und IV) zu verwerten. In keinem dieser Fälle kam es zu einer allgemeinen Impftuberkulose des Meerschweinchens. Vielmehr boten die Proben III, IV, V und VII der bronchialen Drüsen und Probe IV der mesenterialen einen vollkommen negativen Obduktionsbefund. Die Proben I und II

beider Lymphdrüsengruppen zeigten eine lokale Tuberkulose der Impfstelle, ohne dass es zu einer Generalisierung oder überhaupt nur zu einer weiteren Ausbreitung des tuberkulösen Prozesses gekommen wäre. Durch die Kulturen, die aus dem Bronchialdrüsenmateriale 24 beziehungsweise 25 Tage nach ihrer Entnahme aus dem Tierkörper noch in zwei Fällen (Probe III und V) erhalten werden konnten, liess sich wieder die von Bartel und Neumann (53) erhobene Tatsache bestätigen, dass Lymphdrüsengewebe Tuberkelbazillen nach längerer Einwirkungszeit derart beeinflusst, dass die Tierimpfung negativ verläuft, trotzdem noch lebens- und kulturfähige Tuberkelbazillen darin enthalten sind.

Über das Verhalten der Tuberkelbazillenvirulenz in Lymphdrüsen liegen nur ganz spärliche Beobachtungen vor. Nur Lösener (72) vergrub käsige Mesenterialdrüsen des Rindes und fand die Tuberkelbazillen darin noch voll virulent nach 60 Tagen, nach 95 Tagen vermochten sie nur mehr einen lokalen Krankheitsprozess an der Injektionsstelle zu erzeugen, nach 123 Tagen waren sie vollkommen unwirksam. Doch können diese Versuche kaum mit den unseren in Parallele gesetzt werden, da es sich eben um hochgradig tuberkulös veränderte, käsig entartete Drüsen, nicht um normales Lymphdrüsengewebe handelt. Sonst bringt nur Galtier in zwei seiner Arbeiten (66 und 67) diesbezügliche Angaben, indem er tuberkulöse Lymphdrüsen einsalzte und darin virulente Tuberkelbazillen noch nach 7 und 8 Tagen nachweisen konnte, während sie 30 Tage nachher keine Impftuberkulose mehr erzeugen konnten, was mit den Ergebnissen unserer Versuche und denen von Bartel und Neumann (53) in Einklang steht.

4. Verhalten der Tuberkelbazillen in den aufgehobenen Leberproben.

Von den 7 verimpften Leberproben zeigen 6 und zwar Probe I bis IV und Probe VI und VII ein verwertbares Resultat. Während nun die I. und II. aufgehobene Bronchial- und Mesenterialdrüsenprobe noch insoweit sich wirksam zeigte, als sie bei subkutaner Impfung lokale Abszessbildung an der Injektionsstelle verursachte, wie es Koch (75) und Straus und Gamaleia (76) als typisch für die Wirkung abgetöteter Tuberkelbazillen beschrieben haben, zeigten die betreffenden Leberproben überhaupt keine krankmachende Wirkung mehr. Die mit diesen Leberproben geimpften Meerschweinchen zeigten nämlich ebenso wie das mit der III. Probe geimpfte Tier vollkommenes Wohlbefinden. Bei der Tötung 72, 71 und 73 Tage nach der Impfung fand sich kein lokaler Abszess vor und auch sonst war der

Obduktionsbefund vollkommen negativ. Ebenfalls negativ in bezug auf tuberkulöse Veränderungen war das mit der IV. Leberprobe geimpfte Meerschweinchen. Aber es war 25 Tage nach der Impfung spontan verendet und bot Zeichen des Marasmus, was nach den Untersuchungen Maffuccis (77) mit gutem Recht wohl auf Rechnung der Tuberkelbazillen gesetzt werden kann. Denn dieser Autor sah ja nach subkutaner Infektion von Meerschweinchen mit abgetöteten Tuberkelbazillen die betreffenden Tiere nach mehreren Monaten an Kachexie zugrunde gehen. Wir haben also auch hier wieder Abschwächung der Tuberkelbazillenvirulenz im Lebergewebe, ob mit erhaltener Lebensfähigkeit der Bazillen, wie dies fürs Lymphdrüsengewebe schon mehrfach bewiesen werden konnte, können wir mangels erhaltener Kulturen nicht behaupten, halten es aber nach allen unseren Erfahrungen für wahrscheinlich.

Anders gestaltet sich das Verhalten der Tuberkelbazillen in den Leberproben vom VI. Hunde ab. Denn die Verimpfung dieser Probe führte zu einer Allgemeintuberkulose des betreffenden Meerschweinchens, wenn auch deren chronischer Charakter sich in der langen Lebensdauer des Tieres und im besonders starken Vorwalten der Bronchialdrüsentuberkulose offenbarte. Ebenfalls Tuberkulose, aber noch viel chronischerer Art lieferte die Verimpfung der VII. Leberprobe. Als das betreffende Tier nämlich 153 Tage nach der Impfung einer Verletzung erlag, bot es Herde in der Leber und in der Lunge, die auf eine Infektion mit stark abgeschwächten Tuberkelbazillen schliessen lassen. Fragen wir uns nun, wie so es kommt, dass auf einmal die Leber in den beiden Proben ein anderes Verhalten darbietet wie früher, so scheint die Erklärung dafür im histologischen Bilde der verimpften Hundeorgane zu liegen. Ein Blick auf Tabelle II nämlich lehrt uns, dass die Leber in den Fällen I—IV, deren Verimpfung Avirulenz der darin eingeschlossenen Tuberkelbazillen ergab, noch ein anscheinend normales mikroskopisches Aussehen zeigten. In der Leber von Hund V und VI hatten sich dagegen schon Epitheloidzellentuberkel ausgebildet. Die Verimpfung der V. Leberprobe verlief leider wegen vorzeitigen Todes des Impftieres resultatlos; wahrscheinlich wäre es auch in diesem Falle zu einer Allgemein-Tuberkulose gekommen. Es scheint eben die abschwächende Kraft nur dem normalen Lebergewebe zuzukommen, nicht den epitheloiden Zellen, die im Falle VI die Tuberkelbazillen umschlossen. Schon oben bei den Lymphdrüsen drängte sich uns eine ähnliche Vermutung betreffs käsig veränderter Organe auf, als wir die Resultate Löseners (72) registrierten, der abweichend von unseren Ermittlungen volle Virulenz der in verkästen Mesenterialdrüsen eingeschlossenen Tuberkelbazillen bis zu 60 Tagen beob-

achtete. Auch für die Leber hat derselbe Autor ebenfalls bis zu 60 Tagen volle Virulenz der in käsigen Herden eingeschlossenen und damit eingegrabenen Tuberkelbazillen festgestellt; mit 95 Tagen vermochten die darin enthaltenen Bazillen noch lokale Veränderungen an der Injektionsstelle zu erzeugen und erst mit 123 Tagen erwiesen sie sich vollkommen avirulent. Sonst sind in dieser Hinsicht nur wenig Untersuchungen angestellt worden. Galtier (64—67) verimpfte mehrfach Stückchen von tuberkulösen Lebern, die er in eingezalzenem Zustand aufbewahrte und erhielt danach noch nach 7 Tagen positives Impfresultat, nicht mehr dagegen nach 30 Tagen. Über dazwischen liegende Zeiten liegen in seinen Arbeiten keine Angaben vor. In derselben Weise verfuhr Kleprow (78) mit der tuberkulösen Leber eines Meerschweinchens. 14 Tage nachher erwiesen sich die darin eingeschlossenen Bazillen noch ziemlich virulent, indem 2 damit geimpfte Meerschweinchen 5 Monate nachher an Tuberkulose zugrunde gingen. Bartel und Stein (79) endlich fanden die Tuberkelbazillen in käsig veränderten Meerschweinchenlebern nur 4 Tage nach dem Eintrocknen der betreffenden Organe noch virulent, während sie 7, 12, 16 und 20 Tage nachher sich avirulent erwiesen. Vielleicht liegt der Grund für dieses abweichende Verhalten in den ungünstigen Erhaltungsbedingungen bei Eintrocknung der Organe, vielleicht spielt auch die von Haus aus schwache Virulenz der verwendeten Tuberkelbazillen dabei eine Rolle.

5. Verhalten der Tuberkelbazillen in den aufgehobenen Milzproben.

Von den 6 verwertbaren Impfungen 22—25 Tage lang im Milzgewebe eingeschlossener Tuberkelbazillen erhielten wir 4 mal und zwar in den Proben I, II, IV und VII ein negatives Resultat, das Impftier der III. Probe zeigte nur eine lokale Abszessbildung an der Injektionsstelle ohne Verallgemeinerung des tuberkulösen Prozesses. Wir haben also auch hier wieder Verlust der Bazillenvirulenz, wie wir es bei den Lymphdrüsen und bei der Leber sehen.

Auch hier bildet die VI. Probe wieder eine Ausnahme von dieser allgemeinen Regel, indem das betreffende Meerschweinchen eine Allgemeintuberkulose akquirierte, freilich wieder mit besonders starkem Vorwalten der Bronchialdrüsentuberkulose als Zeichen der verminderten Virulenz. Auch hier könnte das erste Auftreten von Epitheloidzellen in der betreffenden Hundemilz (siehe Tabelle II) dafür verantwortlich gemacht werden. Aber Probe VII, wo ebenfalls histologisch sich die gleichen Veränderungen zeigen, weist wieder völlige Unwirksamkeit der Tuberkelbazillen auf. Nun haben wir schon oben bei der Leber

notiert, dass die Verimpfung der VII. Probe zwar ebenfalls noch tuberkulöse Veränderungen in Leber und Lunge des Impftieres hervorrief, aber in äusserst chronischer Form, viel chronischer und viel schwächer als bei der Probe VI. Wenn man wollte, könnte man bei den Leberproben auch dafür histologisch eine Erklärung finden, indem die mikroskopische Untersuchung der Leber von Hund VII das erste Auftreten eines Lymphozytenwalls um die Epitheloidzellentuberkel der Leber zeigt. Denn es scheint sehr verlockend anzunehmen, dass die Bildung epitheloider Zellen nur eine Folge der Schädigung des spezifischen Parenchyms durch Tuberkelbazillen vorstellt, ohne besondere Schutzkraft gegen die Eindringlinge, und dass erst die sekundär chemotaktisch angelockten und um den Tuberkel sich ansammelnden Lymphozyten die Vernichtung der Tuberkelbazillen wieder aufnehmen. Unterliegen auch diese, kommt es infolgedessen zu schrankenloser Vermehrung der Bazillen und infolge ihrer nekrotisierenden Fähigkeiten zur Verkäsung des Herdes, dann vermögen sich die Tuberkelbazillen wieder lange Zeit darin zu erhalten, wie auch für die Milz Löseners (72) analoge Befunde wie bei verkästen Mesenterialdrüsen und verkästen Leberherden dartun. Wir hätten also bei der Bekämpfung von in die Leber eingedrungenen Tuberkelbazillen 4 Etappen zu unterscheiden. Zunächst nimmt das Leberparenchym den Kampf gegen die Schädlinge auf. Unterliegt dieses, so kommt es infolge der Schädigung des Parenchyms zur Ausbildung von Epitheloidzellentuberkel. Nach und nach treten nun Lymphozyten auf den Plan, um ihrerseits einen letzten Versuch zu machen, sich der Feinde zu erwehren. Erliegen auch sie, dann haben die Tuberkelbazillen freies Spiel und die Nekrose, der Tod des Gewebes ist die Folge. Dann würden sich unsere Virulenz-Befunde bei längere Zeit aufbewahrten Leberproben vollständig mit dem Entwicklungsgang chronischer Granulationsgeschwülste decken, indem sich in Parallele damit folgende Stadien unterscheiden lassen: 1. Invasion des normalen Gewebes . . . Avirulenz der längere Zeit darin aufgehobenen Tuberkelbazillen. 2. Ausbildung von Epitheloidzellentuberkeln . . . Geringe Abschwächung der Tuberkelbazillenvirulenz. 3. Zuwanderung von Lymphozyten zu den tuberkulösen Herden . . . Starke Abschwächung der Tuberkelbazillenvirulenz eventuell vollkommene Avirulenz derselben. 4. Verkäsung der Tuberkel . . . kein Virulenzverlust der darin eingeschlossenen Tuberkelbazillen. Andere Organe, wie Lymphdrüsen und Milz, lassen freilich nicht in allen Phasen eine derartig strenge Gesetzmässigkeit erkennen, zum Teil schon wegen der Lücken im Impfresultat. Dies darf ebensowenig wundernehmen, wie es wohl auch kaum imstande ist, als Gegenbeweis zu gelten. Denn vielerlei Umstände vermögen die soeben

geschilderten Verhältnisse zu verwischen, schon Änderungen in der Bazillenmenge werden sie anders gestalten. Aber vom naturwissenschaftlichen Standpunkt Behrings (80), „dass das, was einmal erreicht worden ist, sich bei genauer Kenntnis der Bedingungen, unter welchen das Resultat früher erreicht worden ist, regelmässig erreichen lassen wird“, halten wir uns für berechtigt auf diese gesetzmässigen Beziehungen zwischen dem Stadium des Tuberkels und der Lebensfähigkeit der darin längere Zeit *in vitro* suspendiert gehaltenen Bazillen vermutungsweise wenigstens hinzuweisen.

6. Verhalten der Tuberkelbazillen in den aufgehobenen Ovarienproben.

Von den VII. Impfungen mit aufgehobener Ovarialsubstanz zeitigten alle ein verwertbares Resultat, indem wir dabei keine Tierverluste zu verzeichnen hatten. Doch können wir zum Studium der Einwirkung autolysierenden Ovarialgewebes nur jene heranziehen, wo die frische Impfung des betreffenden Organs einen positiven Impferfolg hatte. Daher kommen nur die Proben I, IV und VII in Betracht. Bei allen zeigen die geimpften Meerschweinchen keine Zeichen einer stattgefundenen Infektion. Also auch hier wieder völlige Vernichtung der Bazillenvirulenz.

Eine besondere Besprechung verdient noch das positive Impfresultat der VI. aufgehobenen Probe. Ein Vergleich mit der analogen frischen Probe ist nicht möglich, weil das betreffende Meerschweinchen schon 3 Tage nach der Infektion einer jauchigen Phlegmone der Bauchdecken erlegen war. Auf jeden Fall aber ist das Erhalten einer Allgemeintuberkulose bei dieser Probe von grossem Interesse und verdient unsere volle Beachtung, da ja die mikroskopische Untersuchung in keinem Falle tuberkulöse Veränderungen der Ovarien erkennen liess. Wir können also hier nicht die bei Leber und Milz herangezogene Erklärung in Anwendung bringen. Vielmehr könnte dieses Verhalten direkt im Sinne des Unterliegens der Abwehrkräfte im gesamten Hundeorganismus 22 Tage nach intravenöser Tuberkelbazilleninjektion verwertet werden, worauf wir in unserer vorläufigen Mitteilung (25) hinwiesen. Doch müssen wir auf eine Fehlerquelle bei diesen Ovarienimpfungen hinweisen, die sich uns erst bei mikroskopischer Durchmusterung der Hundeorgane offenbarte. In einem Falle bei Hund IV zeigten nämlich mikroskopische Schnitte aus Teilen des zur Verimpfung gelangten Ovariums, dass auch eine kleine Lymphdrüse, die in unmittelbarer Nähe des Ovariums lag, gleichzeitig mit diesem Organ dem Tierkörper entnommen worden war. Dadurch ist die Möglichkeit gegeben, dass auch sonst vielleicht noch ein oder das

anderemal derartige Lymphdrüsen in den grossen zur Verimpfung gekommenen Stücken sich fanden, wenn auch die mikroskopische Untersuchung eines kleinen Teiles davon nichts erkennen liess. In diesem Fall hätten wir es also nicht ausschliesslich mit der Beeinflussung der Tuberkelbazillen durch Ovarien zu tun, sondern es käme auch das Verhalten in Lymphdrüsen dafür in Betracht. Wenig oder garnicht wird davon tangiert, was wir oben über die frischen Ovarienproben gesagt haben, da ja natürlich diese Lymphknötchen dieselbe Blutversorgung besitzen werden wie das Ovarium selbst. Bezüglich der längere Zeit in vitro aufgehobenen Proben freilich müssen wir wohl darauf Rücksicht nehmen. Denn hier konkuriert dann die Beeinflussung der Tuberkelbazillen durch Lymphdrüsengewebe mit der durch Ovarialsubstanz. Immerhin lässt sich trotz dieser Schwierigkeit für die negativen Tierimpfungen der I., IV. und VII. Ovariumprobe auch ein virulenzvernichtender Einfluss der Ovarialsubstanz mit voller Sicherheit erschliessen; besässe nämlich die Ovarialsubstanz einen solchen Einfluss nicht, dann hätten diese Impfungen dennoch positiv ausfallen müssen, wenn auch die gleichzeitig damit geimpften Lymphdrüsen mit ihrem Bazillenanteil fertig geworden wären. Wohl aber kann dieser Umstand zu einer anderen Deutung des positiven Ausfalles der VI. Ovarialimpfung führen. Hier wäre es denkbar, dass Lymphknötchen mit darin entwickelten Epitheloidzellentuberkeln analog den Erfahrungen, die wir bei Milz und Leber machen konnten, die positive Tierimpfung bedingten, während die nach dem Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung von tuberkulösen Veränderungen freigebliebenen Eierstöcke nichts damit zu tun hatten.

Zusammenfassung.

Wenn wir nun zusammenfassend das Verhalten der Tuberkelbazillen in den aufgehobenen parenchymatösen Organen betrachten, so ergibt sich als interessanteste Tatsache, dass die Lunge eine Sonderstellung allen anderen geprüften Organen gegenüber (Bronchial- und Mesenterialdrüsen, Leber, Milz und Ovarium) einnimmt. Denn in der Lunge allein blieb die Bazillenvirulenz durchwegs erhalten. Mehrere Momente können dafür verantwortlich gemacht werden.

Zunächst käme ein besonders grosser Bazillenreichtum der Lunge in Betracht, da ja die Lungenkapillaren zunächst von den intravenös einverleibten Tuberkelbazillen durchströmt werden. Schon oben haben wir das Unhaltbare dieser nächstliegenden Annahme dargetan; wir konnten ja durch direkte Untersuchung der Tuberkelbazillen in Schnitt- und Quetschpräparaten aus den Hundelungen zeigen, dass in der Lunge

selbst weniger Bazillen auffindbar waren als in Leber und Milz. Auch haben wir schon früher auf eine Arbeit Oettingers (47) hingewiesen, der diese in unserer vorläufigen Mitteilung erwähnte und damals schon auf Grund indirekter Anhaltspunkte von uns zurückgewiesene Annahme direkt experimentell mit Hilfe anderer Bakterien und deren quantitativen Züchtung aus verschiedenen Organen widerlegt hat.

Ein zweiter Punkt wäre die Lufthaltigkeit des Lungenparenchyms. Direkte Versuche, die wir zu dem Zwecke anstellten, diese Annahme ablehnen zu können, sind, wie schon oben erwähnt, ergebnislos geblieben. Immerhin glauben wir auch diesem Umstand keinen wesentlichen Einfluss einräumen zu können, gerade mit Rücksicht auf die Resultate jener II. Versuchsreihe. Denn wenn diesem groben Faktor eine bedeutendere Rolle dabei zukäme, wäre nicht einzusehen, warum hier und ebenso bei den Versuchen von Bartel und Hartl (26) in lufthaltigem Lungengewebe eingeschlossene Tuberkelbazillen ihre Virulenz verloren hätten. Wir können uns nämlich kaum vorstellen, dass ein derartig grob mechanischer Umstand eine feinere Abstufung bedingen könnte. Auch glauben wir, dass dabei eine grössere oder geringere Bazillenzahl nur bei grossen Differenzen Unterschiede im Ausfall der Impfversuche verursachen müsste. Andererseits geht gerade aus dem Verhalten der verschiedenen Organe des VI. Hundes hervor, dass selbst in vollkommen luftleerem Gewebe bei Änderung der Struktur der Organe durch die Entwicklung eines tuberkulösen Prozesses sich die Virulenz der Tuberkelbazillen erhält.

Wir möchten daher meinen, dass darin aller Wahrscheinlichkeit nach die besondere Disposition des Lungengewebes einer Tuberkelbazilleninvasion gegenüber zum Ausdruck kommt, wie wir schon in der vorläufigen Mitteilung vermutungsweise äusserten. Der Ausfall unserer Versuche zeigt sinnfällig an, wie widerstandslos das Lungengewebe den Tuberkelbazillen gegenüber sich erweist; diese Widerstandslosigkeit ist ihrerseits wieder ein Hauptgrund dafür, warum auf den verschiedensten Wegen eingedrungene Tuberkelbazillen nur eine Erkrankung der Lunge zu erzeugen vermögen. Bedingungen dazu sind nach den in der Einleitung angeführten Experimenten entweder eine zu geringe Bazillenzahl, so dass die spärlich in den übrigen Organen abgelagerten Keime von den widerstandsfähigeren Organen unschädlich gemacht werden können. Eine zweite Bedingung bildet eine geringere Virulenz der injizierten Bazillen, so dass sie, auch in grösserer Zahl in den Körper gebracht, an den anderen Stellen des Körpers keine Veränderungen hervorzurufen vermögen. Endlich eine erhöhte Widerstandsfähigkeit des tierischen Organismus, wie man sie künstlich auf dem Wege der Immunisierung bei Tieren erzeugen kann,

wie sie eventuell auch im Laufe des Lebens auf natürlichem Wege durch wiederholt vorausgegangene, nicht manifest gewordene, schwache Infektionen herbeigeführt werden könnte.

Dass die Lunge biologisch anders bewertet werden muss wie die übrigen Organe, dafür gibt es auch sonst vielerlei Anhaltspunkte. Dass sie sich z. B. bei der Autolyse in ihrem Chemismus anders verhält, hat uns Jakoby (81, 82) gezeigt, denn er fand, dass die Autolyse in der Lunge viel weniger umfangreich verläuft wie in der Leber, dass sie sich auch qualitativ unterscheidet, indem bei der Lungenautolyse weit mehr Albumosen nachweisbar sind als bei der Leberautolyse, dass autolytisches Leberferment Lungengewebe nicht angreift und umgekehrt. Dass sich auch das lebenswarme Lungenparenchym in seinen biochemischen Reaktionen anders äussert als die übrigen Organe, geht des ferneren aus Versuchen Johannsens (83) hervor. Denn während alle übrigen Organe eine wässrige Methylenblau-Lösung zu reduzieren vermögen, fehlt der Lunge eine derartige Wirksamkeit vollkommen. Weitere Beiträge über Unterschiede zwischen Lungen und sonstigen Organen ergeben sich aus folgenden Beobachtungen. Für Lymphozyten hat Bergel (84) in jüngster Zeit ein fettspaltendes Ferment nachgewiesen, dem wir bei der Vernichtung der Tuberkelbazillenvirulenz einen nicht unerheblichen Einfluss zuschreiben möchten. Ob die Leber und das Ovarium auch über ein derartiges Ferment verfügen, welches auf der anderen Seite der Lunge fehlen müsste, lässt sich mangels spezieller Untersuchungen über diesen Gegenstand nicht mit Sicherheit behaupten. Doch scheint eine Beobachtung von Magnus Lewy (85) dafür zu sprechen. Denn er fand bei aseptischer Autolyse der Lebern verschiedener Tierarten nach Ablauf von ca. 6 Stunden den Beginn einer Bildung von Fettsäuren; nach 24 Stunden war die Säuerung in vollem Gange und meist auf der Höhe. Sie dauerte dann noch stark fort bis zu 48 Stunden. Bei antiseptischer Autolyse konnte freilich Salkowsky (86) eine derartige Säurebildung nur in der ersten Zeit nachweisen. Sie blieb dann konstant, weshalb er zur Meinung hinneigt, dass die Ursache dafür nicht von einem Enzym abhängt, sondern von anderen Kräften. Aber nach unserer Versuchsanordnung kommen die Ergebnisse von Magnus Lewy vielmehr in Betracht und sie würden sich direkt im Sinne eines fettspaltenden Fermentes verwerten lassen. Über die Fettsäurebildung bei aseptischer Lungenautolyse liegen unseres Wissens keine Bestimmungen vor. Versuche von Simon unter F. Müllers Leitung (87) scheinen aber direkt gegen das Auftreten einer erheblichen Fettspaltung dabei zu sprechen; denn dieser Forscher fand, dass bei der Autolyse des Lungenbreies ziemlich reichlich Fett in kleineren und grösseren Tropfen auftrat.

Wäre also das fettspaltende Ferment das wirksame Agens bei der Vernichtung der Tuberkelbazillenvirulenz in den aufgehobenen Organen, so würde sich nach den eben skizzierten Befunden und Tatsachen das differente Verhalten der Lunge gar wohl erklären. Dazu kommt noch, dass Noguchi (88) zeigen konnte, dass ölsäure Seifen in geeigneter Konzentration ebenfalls virulenzvernichtend auf Tuberkelbazillen einzuwirken vermögen. Wenn wir also diesen chemischen Abbauprodukten des Fettes die Hauptrolle zuschreiben wollten, wäre ebenfalls wieder die Lipase, wenn auch in zweiter Linie, der wirksame Faktor und auch danach könnte man den Unterschied vollkommen erklären, den das Lungengewebe anderen Organen gegenüber aufweist. Derselbe Erklärungsgrund würde gelten, wenn Lipaide, das wirksame Prinzip dabei vorstellten, worüber Versuche von Bartel und Neumann im Gange sind. Damit liessen sich wohl auch Erfahrungen in Einklang bringen, die Gerard und Lemoine (89) mit ihrem Paratoxin, einem Petroleumäther-Extrakt aus Leber und Galle machten.

Ob nun dem lipolytischen Ferment selbst oder den dadurch in Freiheit gesetzten beziehungsweise gebildeten fettsauren Seifen die Vernichtung der Tuberkelbazillen zu verdanken ist, auf jeden Fall verstehen wir, warum Moro und Uffenheimer (90) bei ihren Experimenten mit reiner Lymphflüssigkeit keine Abschwächung der Tuberkelbazillen beobachten konnten. Denn auch von der Lipase dürfte wohl die Erfahrung gelten, die man bei der Oxydase zum Beispiel machen konnte, die Beobachtung nämlich, dass das Ferment an den Zelleib gebunden ist und nicht in die Umgebung übergeht. Wenigstens sprechen die Resultate dafür, welche Schultze (91) mittelst der Indophenoblausynthese, der sogen. Oxydasereaktion von Winkler erhielt, indem auch in Gewebsschnitten oder in ausgestrichenen Blutpräparaten nur die Zelleiber, ja sogar nur die Granula der Granulozyten sich durch Oxydation blau färbten, während die Umgebung der Zellgranula, geschweige denn das Blutserum oder die umgebende Gewebsflüssigkeit keine derartige Färbung erkennen liessen.

Eine zweite interessante Tatsache unserer Versuche ist die Beobachtung, dass der virulenzvernichtende Einfluss autolysierender Organe erlischt, wenn tuberkulöse Veränderungen in denselben auftreten. Wir sind schon oben bei Leber und Milz des näheren darauf eingegangen, so dass wir an dieser Stelle darauf verweisen können. In unserer vorläufigen Mitteilung haben wir schon diesem Ausfall der Tierversuche eine ganz besondere Bedeutung beigemessen, indem wir ihn als schlagendsten Hinweis dafür bezeichneten, dass die Resultate unserer Versuche nicht einfach eine Folge ungünstiger Wachstums- und Lebensbedingungen der in Organen 22 bis 25 Tage lang einge-

schlossenen Tuberkelbazillen sind. Das müssen wir auch nach Abschluss unserer Untersuchungen aufrecht halten; denn an den physikalischen Lebensverhältnissen der Tuberkelbazillen hatte sich in den Organen des VI. Hundes z. B. den gleichen Organen der übrigen Hunde gegenüber sicherlich nichts geändert. Wenn wir aber damals das auch als Grund gegen die Annahme einer Wirksamkeit autolytischer Vorgänge bezeichneten, so bedarf diese Behauptung doch einer Korrektur. Denn seitdem wir wissen, dass die Autolyse für die verschiedenen Organe spezifisch ist, je nach dem Organ verschieden abläuft, wie wir das oben besprochen haben, kann es uns nicht wundern, dass von Tuberkeln durchsetzte Gewebe ebenfalls in anderer Weise der Autolyse unterliegen, sich andere autolytische Produkte dabei bilden wie in normalen Geweben. Und dass der Biochemismus der Tuberkel ein anderer ist als des normalen Gewebes, dafür sprechen die Beobachtungen Bertarellis (92), der auf Grund seiner Präzipitationsversuche zu folgenden Schlüssen kommt: „Dadurch, dass man das Kaninchen mit tuberkulösen Meerschweinchenmilzen immunisiert, welche dem Tier vor der Kaseifikation der Tuberkel entnommen worden sind, kann man die Bildung von Antikörpern erzielen, welche spezifisch sind, präzipitieren, sowohl von den vom Bazillus, wie von den in Tuberkeln gebildeten Antikörpern differenzierbar sind und auch von den Antikörpern verschieden sind, welche die normalen Elemente der Meerschweinchen-Milz im Kaninchen erzeugen können. Unter dem Einfluss der Bazilleninvasion bilden sich molekulare Zusammensetzungen, welche von den vorher bestandenen verschieden sind und auch gewisse Eigenschaften besitzen, durch welche sie sich auch von den toten Substanzen der nekrotisierenden Prozesse unterscheiden.“ In gleichem Sinne lassen sich ja auch die Tierexperimente von Christian und Rosenblat (93) verwerten, welche fanden, dass mittelst der Komplementbindungsmethode nachweisbares Antituberkulin sich nur durch Injektion von Neu-Tuberkulin-Bazillen-Emulsion an Meerschweinchen hervorrufen lasse, die tuberkulöse Veränderungen in ihrem Körper beherbergen, nicht aber durch die gleiche Behandlung gesunder Tiere.

Eine dritte interessante Tatsache ist das Vorwalten der Bronchialdrüsentuberkulose im tuberkulösen Krankheitsprozess von sechs Meerschweinchen. Betrachten wir die Reihe aller Fälle, welche dieses Phänomen zeigen, so ergibt sich die auffallende Erscheinung, dass besonders die Organe des sechsten Hundes, nämlich die frische Leber- und Milzprobe dieses Tieres, ebenso die gleichen längere Zeit in vitro aufgehobenen Proben, sowie auch die aufgehobene Lungenprobe desselben Hundes, endlich als einzige Ausnahme die VII. frische

Ovariumprobe dieses Verhalten erkennen lassen. Nach dem was Bartel und Neumann bei ihren Inhalationsversuchen ermittelten (24) und was sie späterhin wieder bei ihren Immunisierungsversuchen sahen (9), besteht wohl kein Zweifel, dass dieses Vorwalten der Bronchialdrüsentuberkulose im tuberkulösen Krankheitsbild auch als Zeichen verminderter Virulenz der verimpften Bazillen zu deuten ist. Andere solche Zeichen wären mehr minder ausgeprägte zirrhotische Veränderungen der Leber, wechselnde Grade von Milztumoren, seröse Ergüsse ins Peritoneum und in die Pleurahöhlen, Vorwalten der tuberkulösen Veränderungen in der Lunge, kavernöse Phthise der Lungen, alle diese Veränderungen bei sonstiger allgemeiner Tuberkulose der Impftiere. Daran schlossen sich isolierte Tuberkulose einzelner Lymphdrüsengruppen und endlich isolierte Lungentuberkulose. Warum aber gerade die Bazillen in den Organen des VI. Hundes diese Form chronischer Tuberkulose hervorriefen, entzieht sich gegenwärtig noch unserer Beurteilung.

Ein weiterer Punkt, auf den wir hier aufmerksam machen möchten, ist das Vorkommen von Zwergformen der Tuberkelbazillen, wie wir sie durch Züchtung bei zwei unserer Fälle erhielten, und zwar aus dem frischen Bronchialdrüsenmaterial des IV. Hundes und aus der VI. frischen Leberprobe. Ob dabei ungünstige Wachstumsbedingungen eine Rolle spielen oder was sonst die Ursache für die Formverschiedenheit sein mag, wissen wir nicht, zumal auch sonst in der Literatur über diese Wuchsform der Tuberkelbazillen so gut wie nichts bekannt ist. Dass sie auch beim Menschen unter natürlichen Verhältnissen vorkommen kann, dafür sprechen Befunde, welche wir an dem Material der Tuberkulosebaracke unserer Klinik erheben konnten. Denn bei den vielen Sputumuntersuchungen, die an den ständigen Patienten der Klinik, wie auch an ambulanten Kranken von uns vorgenommen wurden, konnten wir ausschliesslich solche Formen bisher dreimal auffinden. In allen drei Fällen, die bei wiederholter Untersuchung immer die gleichen winzigen säurefesten Stäbchen zeigten, handelte es sich um schwerste kavernöse Lungenphthise mit Kehlkopfschwindsucht, welche in kurzer Zeit zum Tode führte.

Zuletzt möchten wir noch auf die lungenadenomähnlichen Bildungen zweier Impftiere verweisen (s. das Impftier der Blutprobe VIIb und der Leberprobe VIIb). Da sich in beiden Fällen daneben noch Zeichen einer sicheren, wenn auch äusserst chronisch verlaufenden Tuberkulose fanden, so gehen wir wohl nicht fehl, wenn wir dieses auffallende Bild damit in Zusammenhang bringen. Auch Bartel und Neumann haben diesen histologischen Befund zweimal erheben können, immer aber nur dann, wenn eine äusserst abgeschwächte,

sehr chronisch verlaufende Tuberkelbazilleninfektion in Betracht kam. Trotz der vielen Meerschweinchen, die sie im Laufe ihrer Arbeiten zu sezieren Gelegenheit hatten, fanden sie niemals ein solches Bild bei rasch verlaufender Tuberkulose, obwohl doch nach der Art ihrer Versuche Tiere mit rasch tödlich verlaufender Infektion viel zahlreicher zur Obduktion kamen, als chronisch infizierte. Ja selbst in Sternbergs zwei Fällen kann eine tuberkulöse Ätiologie dieser Veränderungen nicht ohne weiteres abgelehnt werden; denn da sie „zu verschiedenen Versuchen gedient hatten“, über deren Art sich der Vortragende nicht näher äusserte, könnte ebenfalls eine Infektion mit hochgradig abgeschwächten Tuberkelbazillen dafür in Betracht kommen.

Fassen wir endlich die Ergebnisse unserer Untersuchungen in Kürze zusammen, so ergeben sich daraus folgende

Schlussätze.

1. In feiner Emulsion verteilte Tuberkelbazillen erhalten sich bei intravenöser Einverleibung bis zu 35 Tagen im zirkulierenden Blute. Ob noch länger, entzieht sich unserer Beurteilung, da keine späteren Blutproben zur Verimpfung gelangten.

2. Infolge dieser langen Zirkulationsdauer sind die Tuberkelbazillen auch in allen geprüften Organen (Leber, Milz, Lunge, Mesenterial- und Bronchiallymphdrüsen) von $\frac{1}{2}$ Stunde an dauernd und lückenlos nachweisbar. In der Leber und Milz erfahren sie dabei eine mit der Länge der Zirkulationsdauer zunehmende Anreicherung, in der Lunge dagegen sind sie zu keinem Zeitpunkt in besonders reichlicher Menge anzutreffen.

Eine Sonderstellung nimmt das Ovarium ein, indem die Tuberkelbazillen darin nur gelegentlich nachgewiesen werden konnten. Die Ursache dafür bilden wahrscheinlich die eigentümlichen Zirkulationsverhältnisse dieser Organe.

Trotzdem Tuberkelbazillen im strömenden Blute sich fanden, gingen sie in einem Falle auf die Föten des Hundes nicht über.

3. 22—25 Tage lang in defibriniertem Blute bei 37° aufgehobene Tuberkelbazillen erleiden keine Abschwächung der Virulenz. Nur nach 35 tägiger Zirkulationsdauer hatte das Blut des letzten Hundes einen stark virulenzvermindernden Einfluss auf Tuberkelbazillen.

4. In normalen lymphoiden Organen (Bronchialdrüsen, Mesenterialdrüsen und Milz) unter den gleichen Kautelen aufgehobene Tuberkelbazillen verlieren ihre Virulenz meist vollkommen oder wenigstens insoweit, als sie nur lokalbleibende Prozesse an der Impfstelle ohne sonstige Verallgemeinerung hervorrufen.

Das gleiche Verhalten zeigt auch die Leber und das Ovarium.

Diese Virulenzvernichtung erlischt und macht einer mässigen Virulenzverminderung Platz, wenn Epitheloidzellentuberkel in den Organen sich ausgebildet haben. Höhergradig scheint diese Virulenzverminderung wieder zu werden, eventuell wieder bis zur Avirulenz sich zu steigern, wenn es zur Ausbildung eines Lymphozytenwalles um die Tuberkel gekommen ist.

5. In der Lunge aufgehobene Tuberkelbazillen bewahren ihre Virulenz im Gegensatz zu den übrigen Organen sehr gut. Möglicherweise dürfte dies mit dem Fehlen eines fettspaltenden Fermentes im Lungengewebe zusammenhängen. Auf jeden Fall scheint sich darin aber die besondere Disposition der Lunge für eine tuberkulöse Infektion zu bekunden. Eine solche erhellt auch bei unseren Versuchen daraus, dass in der Lunge zuerst von allen Organen sich Epitheloidzellentuberkel entwickeln, dass auch späterhin die Tuberkelbildung in der Lunge dem Entwicklungsstadium der Tuberkel in den übrigen Organen weit vorauseilt. Einen weiteren Anhaltspunkt für diese Organdisposition der Lunge den Tuberkelbazillen gegenüber sehen wir in dem Impfresultat jener Fälle (VIIb Blut und VIIb Leber), wo es zu einer äusserst chronisch verlaufenden Tuberkulose der Meerschweinchen kam. Denn in diesen Fällen waren die tuberkulösen Veränderungen fast ausschliesslich auf die Lunge beschränkt, während alle übrigen Organe sich davon frei erwiesen (mit Ausnahme der Leber bei VIIb Leber). Man vergleiche diesbezüglich auch die Fälle von ausschliesslicher Erkrankung der Lunge bei den verschiedensten Infektionsarten, die wir in der Einleitung aus der Literatur zusammengestellt haben.

Auf jeden Fall halten wir uns nach dem Ergebnis unserer Untersuchungen für berechtigt, eine besondere Disposition der Lungen für eine Tuberkelbazilleninfektion anzunehmen. Damit wäre die Lieblingslokalisation der Tuberkulose in der Lunge, die Entwicklung einer chronischen Lungenphthise bei abgeschwächten, schon längere Zeit vorher auf irgend einem Wege in den Körper eingedrungenen Tuberkelbazillen einer Erklärung viel näher gerückt, wie wir schon in unserer vorläufigen Mitteilung sagten.

Eine volle Bestätigung der von uns auf Seite 27 über den Keimgehalt der Leber niedergelegten Anschauungen erblicken wir in Ergebnissen Conradis, die nach Abschluss der Drucklegung unserer Arbeit erschienen („Über den Keimgehalt normaler Organe“, Münchener medizinische Wochenschrift 1909 Nr. 26 pag. 1313). Denn dieser Forscher kommt auf Grund einer neuen ingenösen bakteriologischen Untersuchungsmethode zu folgenden Schlüssen: „Weitaus am häufigsten finden sich in den normalen Lebern der Schlachttiere Keime

vor. Schon die Artcharaktere der aëroben Keime lässt es kaum zweifelhaft erscheinen, dass die normalen Organbakterien in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle Darmbewohner sind, die wie die Nahrungsstoffe resorbiert werden. Die Schranken der Darmwand halten zwar das Gros der Bakterien vollständig zurück, aber einzelne Individuen geraten auf Schleichwegen von der Darmfläche aus in die inneren Organe. Ob die Invasionsbakterien auf dem Lymphwege in den Ductus thoracicus gelangen, ist nicht sicher. Wahrscheinlicher ist es, dass sie durch die Wandung der Blutkapillaren der Darmschleimhaut hindurch ins Pfortadersystem und in die Leber eindringen.“

Literatur.

1. Bongert, Über die Arten der Infektion bei der Tuberkulose der Haustiere. Bericht auf dem 8. internationalen tierärztlichen Kongress in Budapest 1905.
2. Bartel, Zur Biologie des Perlsuchtbazillus. Wien. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 6.
3. Oehlecker, Untersuchungen über chirurgische Tuberkulosen. Tuberkulose. arbeiten aus dem kaiserlichen Gesundheitsamte. 1907. Heft 6.
4. Baumgarten, Über experimentelle Lungenphthise. Wien. med. Wochenschr. 1901. Nr. 44. p. 2048.
5. Askanazy, Société médicale de Genève, séance du 25 octobre 1905. Revue médicale de la Suisse romande. 1906. Nr. 12.
6. Donati, Sulla tuberculosi ematogena. Archiv per le scienze mediche. Vol. XXXI. Nr. 27. 1907.
7. Mc Fadyen, Journ. of comparat. Pathol. Vol. XIV. 1901. Zitiert nach Donati (6).
8. Orth, Vorstellung in der Berl. med. Gesellschaft 2. Mai 1906. Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 12.
9. Bartel und Neumann, Über Immunisierungsversuche gegen Tuberkulose. Zentralbl. f. Bakter. I. Abt. Orig. XLVII. 1908.
10. Courmont et Lesieur, Passage du bacille tuberculeux à travers la peau chez le cobay, le veau, le lapin. C. R. soc. biol. 1907. p. 1143.
11. Haan de, Über die Resorptionsinfektion vom Magendarmkanal. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 40.
12. Bonome, Sulla patogenesi e transmisibilità della morva chiusa. Padoa 1905
13. Marchisio, Vortrag auf dem Kongress für innere Medizin in Rom. Ende Oktober 1905. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 17.
14. Dörr, Experimentelle Untersuchungen über das Fortwuchern von Typhusbazillen in der Gallenblase. Zentralbl. f. Bakter. I. Abt. Orig. XXXIX. 1905
15. Lemierre et Abrami, Cholecystitis et pericholecystitis hematogenes. C. R. Soc. biol. 1907. p. 233.
16. Nauwerck und Flinzer, Paratyphus u. Melaena des Neugeborenen. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 23.

17. Hilgermann, Zur Kasuistik der Pseudodysenterie. Münch. med. Wochenschrift. 1906. Nr. 46.
18. Isaëff und Kolle, Experimentelle Untersuchungen mit Choleravibrionen an Kaninchen. Zeitschr. f. Hyg. 1894. Bd. XVIII. p. 17.
19. Gauducheau, An experimental reproduction of amobic dysentery by intravenous inoculation of pus from a hepatic absces. Journ. of tropic. med. 1906. Nr. 4.
20. Ashford, Die Bekämpfung der epidemischen Ankylostomiasis auf der Insel Portoriko. Washington Med. Annales Nr. 3. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 7.
21. Calmette et Guérin, Recherches sur vaccine expérimentale. Annal. de l'inst. Pasteur 1901. XV. p. 161.
22. Bartel, Die Infektionswege bei der Fütterungstuberkulose. Klin. Jahrb. XIV. 1905.
23. Bartel und Spieler, Der Gang der natürlichen Tuberkuloseinfektion beim jungen Meerschweinchen. Wien. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 2.
24. Bartel und Neumann, Über experimentelle Inhalationstuberkulose beim Meerschweinchen. Wien. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 7 u. 8.
25. Neumann und Wittgenstein, Das Verhalten der Tuberkelbazillen in den verschiedenen Organen nach intravenöser Injektion. Wien. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 28.
26. Bartel und Hartl, Zur Biologie des Perlsuchtbazillus. Festschrift zur 6. internationalen Tuberkulosekonferenz in Wien, September 1907. p. 146. Wien. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 36.
27. v. Baumgarten, Experimente über hämatogene Lymphdrüsentuberkulose. Berlin. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 22.
28. Oehlecker, Über die Verbreitungswege der Tuberkulose im Tierexperiment mit besonderer Berücksichtigung des Weges nach den Bronchialdrüsen. Tuberkulosearbeiten des kaiserlichen Gesundheitsamtes 1907. 7. Heft.
29. Asher und Barbera, Untersuchungen über die Eigenschaften und über die Entstehung der Lympe. Zeitschr. f. Biol. XXXVI. 1898. p. 154.
30. Sternberg, Adenomähnliche Bildungen in der Meerschweinchenlunge. Verhandlungen der deutsch. path. Gesellsch. Kassel. Septemb. 1903.
31. Pepere, Della degenerazione cistica del polmone. Lo Sperimentale LX. Aprile 1906.
32. Uffenheimer, Experimentelle Studien über die Durchgängigkeit der Wandungen des Magen-Darmkanals neugeborener Tiere für Bakterien und genuine Eiweissstoffe. Archiv für Hygiene. LV. 1906.
33. Much, Die nach Ziehl nicht darstellbaren Formen des Tuberkelbazillus. Berlin. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 13 u. 14.
34. Kossel, Weber und Heuss, Vergleichende Untersuchungen über Tuberkelbazillen verschiedener Herkunft. Tuberkulosearbeiten aus dem kaiserlichen Gesundheitsamte 1904.
35. Ficker, Wachstum der Tuberkelbazillen auf sauren Gehirnnährböden. Zentralblatt f. Bakt. 1900. XXVII. p. 504.
36. Gärtner, Über die Erbllichkeit der Tuberkulose. Zeitschr. f. Hygiene XIII. 1893. p. 101.
37. Stäubli, Beitrag zum Nachweis von Parasiten im Blut. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 50.

38. Nocard, Des dangers auxquels expose l'usage de la viande et du lait des animaux tuberculeux. Congrès pour l'étude de la tuberculose 1888. p. 48.
39. Marmorek, Tuberkulöse Septikämie. Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 1.
40. Jeannel, Recherche sur la généralisation de la tuberculose expérimental. Congrès pour l'étude de la tuberculose. 1888. p. 351.
41. Wyssokowitsch, Über die Schicksale der ins Blut injizierten Mikroorganismen im Körper der Warmblütler. Zeitschr. f. Hygiene 1886.
42. Trapeznikoff, Du sort des spores des microbes dans l'organisme animal. Annales de l'inst. Pasteur 1891.
43. Schottmüller, Zur Ätiologie der Pneumonia crúposa. Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 30.
44. Bongert, Beitrag zur Lehre von der Entstehung der Tuberkulose. Deutsche tierärztliche Wochenschr. 1907. Nr. 28, 29.
45. Heymans, Quelques considérations sur la tuberculose expérimentale. Bulletin de l'Académie royale de Belgique. 1904. p. 319.
46. Findel, Vergleichende Untersuchungen über Inhalations- und Fütterungstuberkulose. Zeitschr. f. Hygiene LVII. 1907.
47. Oettinger, Die Disposition der Lunge zur Erkrankung an Tuberkulose. Zeitschr. f. Hygiene LX. 1908.
48. Ficker, Über den Einfluss des Hungerns auf die Bakteriendurchlässigkeit des Intestinaltraktes. Arch. f. Hyg. LIV. p. 354. 1905.
49. Ellinger, Die chem. Mittel des Organismus zu seiner Entgiftung. Deutsch. med. Wochenschr. 1900. p. 580.
50. Besançon et Labbé, Étude sur le mode de réaction et le rôle des ganglions lymphatiques dans les infections expérimentales. Arch. de méd. exp. 1898. p. 318.
51. Padoa, Intorno all' azione protettiva del fegato verso le tossine del bacterium coli. Rivista critica di clinica medica 1904. Nr. 39—41.
52. Brunton and Bokenham, On the power of the liver to destroy diphtheria toxin. Journ. of pathol. and bact. X. 1905. p. 50.
53. Bartel und Neumann, Lymphozyt und Tuberkelbazillus. Zentralblatt für Bakteriologie. 1. Abt. Originale XL. Heft IV.
54. Karlinsky, Zur Frage der Übertragbarkeit des menschlichen Tuberkuloseerregers auf Tiere. Zeitschrift für Tiermedizin VIII. 1904.
55. Tydman, Anna, Recherches sur la voie de propagation de la metastase anthracosique et sur l'origine du pigment double. Thèse Genève 1907.
56. Acconci, Über tuberkulöse Ovaritis. Zentralblatt für allgemeine Pathologie V. p. 629.
57. Schottländer, Über die Tuberkulose des Eierstocks und der Eierstocksgeschwülste nebst Bemerkungen über die Tuberkulose des Eileiters. Monatsschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie 1897. p. 321 u. 448.
58. Bernheim, Hérité et contagion de la tuberculose. XI. Intern. Kongr. in Rom. Zit. nach Sitzenfrey: Die Lehre von der kongenitalen Tuberkulose. Berlin 1909. Karger.
59. Bartel und Neumann, Leukozyt und Tuberkelbazillus. Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. Origin. XL. 1906. Heft 6.
60. Fraenkel und Baumann, Untersuchungen über die Infektivität verschiedener Kulturen der Tuberkelbazillen. Zeitschr. f. Hygiene LIV. 1906. p. 247.

61. C. Spengler, Tuberkuloseimmunblut, Tuberkuloseimmunität und Tuberkuloseimmunblut (I.-K.) Behandlung. Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 38.
62. Falk, Beitrag zur Impftuberkulose. Berl. klin. Wochenschr. 1883. Nr. 50. p. 772.
63. von Esmarch, Das Schicksal der pathogenen Mikroorganismen im toten Tierkörper. Zeitschr. f. Hygiene VII. 1. Heft.
64. Galtier, Dangers des matières tuberculeuses qui ont subi le chauffage etc. Comp. rend. de l'Académie des Sciences. 1887. T. CV. p. 231.
65. Derselbe, Dangers des matières tuberculeuses qui ont subi etc. Congrès pour l'étude de la tuberculose 1888. p. 305.
66. Derselbe, Des dangers aux quels expose l'usage de la viande etc. Congrès pour l'étude de la tuberculose 1888. p. 76.
67. Derselbe, Des dangers aux quels expose l'usage de la viande etc. Journal de médecine vétérinaire et de Zootechnic. 1888. XXXIX. p. 342.
68. Cadéac et Malet, Recherches expérimentales sur la virulence des matières tuberculeuses desséchés, putréfiées ou congelées. Journal de médecine vétérinaires et de Zootechnic. 1888. p. 120.
69. Derselbe, Sur différents modes de transmission de la tuberculose. Congrès pour l'étude de la tuberculose 1888. p. 310.
70. Schottelius, Über das Verhalten der Tuberkelbazillen im Erdboden. 62. Vers. deutscher Naturforscher u. Ärzte. Heidelberg 1890.
71. Petri, Versuche über das Verhalten der Bakterien des Milzbrandes, der Cholera, des Typhus, der Tuberkulose in beerdigten Tierleichen. Arbeiten aus dem kais. Gesundheitsamte 1891. VII. p. 1.
72. Lüsener, Über das Verhalten von pathogenen Bakterien in beerdigten Kadavern und über die vom Erdreich und Grundwasser von solchen Gräbern angeblich drohende Gefahr. Mitteilungen aus dem kaiserl. Gesundheitsamte XII. 1896. p. 448.
73. Sander, Über das Wachstum von Tuberkelbazillen auf pflanzlichen Nährböden. Archiv f. Hygiene XVI. 1893. p. 238.
74. Obici, Über den günstigen Einfluss der Luft auf die Entwicklung der Tuberkelbazillen. Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. XIX. Nr. 95.
75. Koch, Fortsetzung der Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1891.
76. Straus et Gamaleia, Contribution à l'étude du poison tuberculeux. Arch. de médec. expér. XIII. 1891. p. 705.
77. Maffucci, Über die Wirkung der reinen sterilen Kulturen des Tuberkelbazillus. Zentralbl. f. allgem. Pathologie 1890.
78. Kleprow, Influence de la salaison sur les bacilles tuberculeux. Archives des sciences vétérinaires russes 1895. Zit. nach Journal de médecine vétér. 1896. p. 227.
79. Bartel u. Stein, Zur Biologie schwachvirulenter Tuberkelbazillen. Zentralblatt f. Bakt. I. Abt. Origin. XXXVIII. Heft 2.
80. Behring, Moderne phthisiogenetische und phthisiotherapeutische Probleme in historischer Beleuchtung. Beiträge f. experiment. Therapie. Heft 11.
81. Jacoby, Über die Autolyse der Lunge. Zeitschr. f. physiol. Chemie XXXIII. 1901. p. 156.
82. Derselbe, Zur Frage der spezifischen Wirkung der intrazellulären Fermente Hofmeisters Beiträge zur chemischen Physiol. u. Patholog. III. 1903. p. 446.

83. Johannsen, Über die Reduktionskraft aseptisch entnommener Organe. Arbeiten aus d. path.-anat. Institute Tübingen. Bd. V.
84. Bergel, Fettspaltendes Ferment in den Lymphozyten. Münch. med. Wochenschrift 1909. Nr. 2.
85. Magnus-Levy, Über die Säurebildung bei der Autolyse der Leber. Hofmeisters Beiträge II. p. 261.
86. Salkowski, Über Autolyse. Die deutsche Klinik am Eingange des XX. Jahrhunderts. XI. Bd.
87. Simon, Untersuchungen über die Lösungsvorgänge bei kruppöser Pneumonie. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin. LXX. 1901. p. 604.
88. Noguchi, Über die Wirkung von Seifen auf die Lebensfähigkeit und Immunisierungseigenschaften des Tuberkelbazillus. Vortrag auf d. Internat. Tuberkulose-Kongress in Washington. Sekt. I.
89. Gérard-Lemoine, Behandlung der Tuberkulose mit Paratoxin. Vortrag in der Société de thérapeutique. Séance nov. 1907. Ref. Münch. med. Wochenschrift 1908. Nr. 5.
90. Moro und Uffenheimer, Die Einwirkung menschlicher Lymphe auf den Tuberkelbazillus. Arch. f. Hyg. LXVI.
91. Schultze, Zur Differentialdiagnose der Leukämien. Münch. med. Wochenschrift 1909. Nr. 4.
92. Bertarelli, Können die Stoffe des Tuberkels von den Antikörpern des Tuberkelbazillus unabhängige Antikörper erzeugen? Zentralbl. f. Bakt. 1. Abt. Orig. XLV. p. 62.
93. Christian und Rosenblat, Untersuchungen über tuberkulöse Antikörper und Immunität. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 38.