

# Über das Vorkommen von Tuberkelbazillen im strömenden Blute beim tuberkulösen und tuberkulinisierten Meerschweinchen.

Von

**Dr. Hage,**  
Marine-Stabsarzt.

---

Der Nachweis von Tuberkelbazillen im strömenden Blute durch das gefärbte Präparat ist nicht leicht. Wenn man in der Literatur die Resultate solcher Untersuchungen vergleicht, so finden sich Angaben von 0 bis zu 100% bei tuberkulösen und sogar recht hohe Prozentzahlen bei anderen Kranken und bei Gesunden. Um zu einem eigenen Urteil über die Möglichkeit des Nachweises von Tuberkelbazillen im Blute zu kommen, stellte ich folgenden Vorversuch an. Circa 5 ccm Kaninchenblut wurden einmal nach der Stäubli-Schnitterschen Essigsäure-Antiformin-Methode aufgelöst und das andere Mal nach der von Rumpff angegebenen Modifikation behandelt. Bei den Blutlösungen wurden 1—2 Tropfen einer Tuberkelbazillenaufschwemmung zugesetzt, die so verdünnt war, dass sich im hängenden Tropfen nur vereinzelte Stäbchen fanden. Nach beiden Methoden gelang es, in dem Bodensatze die Tuberkelbazillen färbend nachzuweisen. Bei mehrfacher Wiederholung dieses Versuches konnten in einem Falle nach Auszählung der Stäbchen im hängenden Tropfen etwa 20 Stäbchen dem Blute zugesetzt sein und im Bodensatze fanden sich 11 Stäbchen wieder, wobei zu bemerken ist, dass die Durchsicht der Präparate nicht über eine gewisse Zeit (2—3 Stunden) fortgesetzt wurde und sich sonst vielleicht noch ein Teil der fehlenden Stäbchen gefunden hätte. Der Rumpffschen

Methode wurde als der saubereren der Vorzug gegeben (s. Rumpff, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 36). Nachdem ich in diesen Vorversuchen mir die Technik des Nachweises von Tuberkelbazillen im Blut *in vitro* angeeignet hatte, ging ich dazu über, mit derselben Methode die Tuberkelbazillen im strömenden Blut nach direkter Einbringung in die Blutbahn wieder zu finden. Es wurden einem Meerschweinchen 0,2 ccm einer dünnen, gleichmässigen Tuberkelbazillenaufschwemmung in die Ohrvene gespritzt und nach 12 Stunden Blut entnommen. Die Blutentnahme, immer in der Menge von etwa 5 ccm, erfolgte, wie hier gleich bemerkt werden soll, entweder aus dem Herzen nach Tötung des Tieres oder aus der freigelegten Karotis oder durch Aussaugen mittels einer Luftpumpe aus dem enthaarten, gut gereinigten und desinfizierten angeschnittenen Ohre. In dem Blute des intravenös infizierten Tieres zeigten sich nach 12 Stunden noch vereinzelte, schlecht nach Ziehl gefärbte Stäbchen, besser nach Gram-Much gefärbte Stäbchen und Granula. Bei einem zweiten Tiere, das in derselben Weise behandelt war, fanden sich nach 3 Stunden vereinzelt matt gefärbte und granulierten Stäbchen nach Ziehl, nach 6 Stunden ebenfalls solche und auch ganze Stäbchen nach Gram-Much. Bei einem dritten Tiere waren nach 6 Stunden weder Stäbchen nach Ziehl, noch ganze Stäbchen nach Gram-Much mehr nachweisbar, wohl aber Granula. Hierzu ist zu bemerken, dass die im dritten Versuche verwendete Tuberkelbazillenaufschwemmung schon in der Kultur teilweise schwach und nicht homogen gefärbte Stäbchen aufgewiesen hatte. Das Versuchstier zeigte zwar am 31. Tage nach der Infektion eine deutliche Schwellung der Inguinaldrüsen, aber später keine Zunahme der Drüsen, und als es nach 5 Monaten getötet wurde, ausser geringen harten, nicht verkästen Inguinaldrüsen keine makroskopischen Zeichen von Tuberkulose der inneren Organe. In dem Drüsenausstrichen fanden sich keine Tuberkelbazillen. Ein Meerschweinchen, dem ein Stück einer Drüse in eine Hauttasche eingebracht wurde, blieb gesund und zeigte bei der Sektion nach 3 Monaten völlig normale innere Organe. Dass die in den mikroskopischen Präparaten gefundenen Stäbchen Tuberkelbazillen waren, unterlag kaum einem Zweifel. Um aber solche Befunde wirklich beweiskräftig zu gestalten, wurde der Tierversuch herangezogen. Einem Meerschweinchen wurden 0,2 ccm einer Tuberkelbazillenaufschwemmung in die freigelegte Jugularis gespritzt, die gleiche Menge einem zweiten Tiere zur Virulenzprüfung der verwendeten Kultur subkutan injiziert. Dem ersten Tiere wurde nach 3 und 25½ Stunden Blut entnommen und mit dem jeweiligen Bodensatz zwei weitere Meer-

schweinchen gespritzt. Beide Tiere erkrankten an Tuberkulose. Das erste, ein junges Tier, nach 26 Tagen, das zweite, ein älteres Tier, nach 31 Tagen. Der Zeitpunkt der Erkrankung wurde nach den eben fühlbaren Inguinaldrüsen festgelegt, die spezifische Natur der Erkrankung durch die Sektion bestätigt. Nach diesen weiteren Versuchen ging ich an die Untersuchung von Blutproben an Tuberkulose erkrankter Menschen. Es stand mir nur eine beschränkte Zahl von Blutproben zur Verfügung, und zwar ein Fall von Tuberkulose des Fussgelenkes und drei Fälle von offener Lungentuberkulose. Von letzteren ist ein Fall vor und nach einer Tuberkulineinspritzung ( $\frac{1}{2}$  Spritze von 1:100 000 Muchschen Gesamtaufschluss) und ein weiterer Fall zweimal untersucht in verschiedenen Zeiträumen, so dass sich die Zahl der Untersuchungen auf 6 beläuft. In allen Fällen ist sowohl das Präparat wie der Tierversuch an Meerschweinchen negativ ausgefallen. Diese gänzlich negativen Befunde, die, soweit die geringe Zahl der Untersuchung überhaupt Schlussfolgerungen zulässt, in gewissem Gegensatz zu vielen Angaben in der Literatur stehen, und die Schwierigkeit, weitere Blutproben tuberkulöser Menschen in genügend grosser Zahl zur Verfügung zu haben, veranlassten mich, die Frage des Vorkommens und des Nachweises von Tuberkelbazillen im strömenden Blute beim tuberkulös erkrankten Tiere eingehend zu prüfen. Eine weitere Aufgabe, die ich mir stellte, war, festzustellen, welche Rolle der Tuberkulinbehandlung solcher Tiere in dieser Frage zuzuschreiben ist.

Die Versuche, durch den Tierversuch Tuberkelbazillen im strömenden Blute bei Tieren nachzuweisen, sind schon vielfach und seit langer Zeit angestellt. Ja selbst vor der Entdeckung des Tuberkelbazillus vermochten einzelne Forscher festzustellen, dass das Blut erkrankter Tiere der Träger des „tuberkulösen Virus“ sein kann (Semmer, Lenz, Baumgarten u. a.). Marmoreck (1) veröffentlichte 1907 seine experimentellen Erfahrungen über das Vorkommen von Tuberkelbazillen im strömenden Blute der Meerschweinchen an einem grossen Tiermaterial (231 Versuchstiere). Er fand, dass die Bazillen bei subkutaner Impfung nach 30—35 Tagen zuerst im kleinen Kreislauf, 8—14 Tage später auch im grossen Kreislauf auftreten. Impfte er in die vordere Augenkammer, fand er die Bazillen schon etwas früher, am frühesten bei intraperitonealer Impfung und hierbei wieder bei der Leberimpfung schon nach 4—6 Tagen. In die arterielle Blutbahn gebracht, verschwanden die Bazillen nach 1—2 Tagen aus dem Blut, um nach 5 Tagen bis zu 2 Wochen wieder aufzutreten, zuerst im grossen, nach mehreren

Tagen im kleinen Kreislauf. Ebenso verschwanden sie bei intravenöser Infektion, zunächst nach 1—2 Stunden, um nach 4—6 Wochen zuerst im kleinen, dann im grossen Kreislauf zu erscheinen. Einmal im Blut, pflegten sie für immer dort angetroffen zu werden. Zum Nachweis der Bazillen bediente sich Marmoreck wiederum des Tierversuches durch Impfung des Blutes auf Meerschweinchen. Er stellte hierbei eine geringe Virulenz des tuberkelbazillenhaltigen Blutes fest, da eine Impfung mit derartigem Blute zwar subkutan eine hochgradige Tuberkulose erzeugte, arteriell oder intraperitoneal dagegen nur ausnahmsweise eine Infektion hervorrief. Und weiter folgerte er hieraus, dass zwar eine hochgradige, aber keineswegs eine absolute Empfänglichkeit der Meerschweinchen für Tuberkulose bestehe. In neuerer Zeit sind auch grössere Tiere zur Untersuchung herangezogen. So haben Broll (2), ferner Schroeder und Cotton (3), sowie Mohler (4) versucht, die Tuberkelbazillen im Blute tuberkulöser Rinder nachzuweisen. Broll fand bei den zwei untersuchten Kühen mit beginnender offener Tuberkulose säurefeste Stäbchen im Blute. Schroeder und Cotton haben in 48 Fällen bei tuberkulösem Rindvieh vergeblich nach Tuberkelbazillen gesucht, ebensowenig konnte sie Mohler bei 8 an Tuberkulose erkrankten Rindern finden. Tierimpfversuche fehlen leider in allen Fällen. Titze, Thieringer und Jahn (5) haben solche Tierversuche angestellt und konnten bei lokaler Tuberkulose von Rindern in 12 Fällen keine Tuberkelbazillen nachweisen. Strauss (6) hat wieder mit Meerschweinchen gearbeitet und Tuberkelbazillen an diese verfüttert. Er fand sie in allen Fällen im Blute, wenn eine Darmtuberkulose vorhanden war. Schon 6—7 Stunden nach der Verfütterung konnte er die Bazillen im Pfortaderblut finden und schloss hieraus auf eine direkte Resorption. Wenn der Darm nicht erkrankt war, fanden sich auch keine Bazillen im Blute. An tuberkulösen Pferden, Ochsen, Kühen und Meerschweinchen hat Mammen (7) das Vorkommen von Tuberkelbazillen im Blut geprüft. Mit dem Blute des einzigen untersuchten Meerschweinchens hatte er mikroskopisch einen negativen Befund (der Tierversuch fehlt), wohl aber hatte er positive Impfergebnisse mit Blut von einem tuberkulösen Pferde und mit Zentrifugenschlamm oder Blut von tuberkulösem Rindvieh in 3 Fällen. Neumann und Wittgenstein (8) wiesen bei Hunden nach intravenöser Injektion von Tuberkelbazillen diese noch 35 Tage später im Blute nach. Hunde besitzen aber gegenüber den Infektionen mit Tuberkelbazillen eine erhebliche Widerstandskraft, gleichgültig, welchen Infektionsmodus und welchen Tuberkelbazillentypus man wählt [Schrum, Eggert (9)]. Kura-

shige (10) fand bei Kaninchen, die vor 9 Monaten infiziert waren, stets Tuberkelbazillen im Blute (mikroskopisch). Das ständige Vorkommen „säurefester Stäbchen“, der sog. „Fütterungsbazillen“, fanden Bacmeister und Rueben (11) bei mikroskopischen Blutuntersuchungen gesunder Kaninchen. Die gleichen Fütterungsbazillen fand Bacmeister (12) bei 2 von 3 untersuchten Meerschweinchen. Tierversuche haben diese Autoren nicht angestellt, wohl aber durch die Sektion der Tiere das Fehlen von Tuberkulose erwiesen. Lange und Lindemann (13) fanden bei der Nachprüfung an 4 gesunden Kaninchen keine solchen Fütterungsbazillen. Auch Ischio Haga (14) vermochte bei Untersuchungen von Blut gesunder Kaninchen und Meerschweinchen keine Tuberkelbazillen ähnliche Gebilde zu finden. Derselbe Autor konnte aber in 48 Untersuchungen des Blutes von 12 künstlich infizierten Meerschweinchen, die in bestimmten Zeitabschnitten nach geschehener Infektion untersucht wurden, durch das Mikroskop und den Tierversuch in 13 Fällen (= 27,1%) Tuberkelbazillen nachweisen. Fränkel-Bonn (15) hat einmal den Antiformin-Bodensatz einer Blutprobe von einem tuberkulösen Meerschweinchen auf ein gesundes Meerschweinchen mit negativem Erfolge verimpft. Göbel (16) hat bei gesunden Meerschweinchen, Hunden, Mäusen und Ratten Gram-positive Stäbchen und Granula gefunden, aber keine säurefesten Stäbchen. Er spricht diese Befunde nicht als tuberkuloseverdächtig an. Heymann und Otto (17) konnten auch bei schwer tuberkulösen Meerschweinchen mikroskopisch niemals Tuberkelbazillen nachweisen. Bei Kaninchen, denen die Tuberkelbazillen intravenös eingespritzt waren, waren sie schon nach 20—30 Minuten nicht mehr nachweisbar bis auf einen Fall, in dem sich im Herzblut spärliche Bazillen und kleine Häufchen von solchen finden liessen. L. Rabinowitsch (18) hat ebenfalls mit tuberkulösen Meerschweinchen experimentiert. Sie impfte wiederholt Blut von hochgradig tuberkulösen Meerschweinchen mit negativem Resultat auf Meerschweinchen und auch weiterhin konnte sie nur selten bei tuberkulösen Meerschweinchen Tuberkelbazillen im Blute auffinden<sup>1)</sup>.

---

<sup>1)</sup> Während der Fertigstellung dieser Arbeit berichtete Möwes (19) in der Berliner med. Gesellschaft, er habe bei der Untersuchung von 30 schwer tuberkulösen Meerschweinchen 70% positive Impfresultate mit dem Blute dieser Tiere erhalten. In der gleichen Sitzung berichtete L. Rabinowitsch über eine Überlegenheit des Herzblutes über das Venenblut in bezug auf den Tuberkelbazillengehalt bei tuberkulösen Meerschweinchen. Von 5 Untersuchungen erhielt sie mit dem Venenblut in keinem, mit dem Herzblut in 2 Fällen einen positiven Impfausfall.

Viel zahlreicher sind natürlich bei der Wichtigkeit der Frage die Versuche, durch den Tierversuch das Vorkommen der Tuberkelbazillen im Blute tuberkulöser Menschen festzustellen. Aber bei einer Zusammenstellung ergibt sich kein einheitliches Bild, gänzlich negative Befunde der einen Autoren stehen recht hohen Prozentzahlen anderer gegenüber. Es würde den Rahmen dieser Arbeit zu sehr überschreiten, hier Namen und Zahlen zu geben. Noch viel zahlreicher sind die Arbeiten, die sich nur auf den mikroskopischen Nachweis der Tuberkelbazillen stützen, ich verzichte aus mehreren Gründen auf eine Aufzählung. Einmal finden sich ausführliche Literaturübersichten u. a. bei Duchinoff (20), Rothacker und Charon (21), Klemperer (22), Klopstock und Seligmann (23). Dann sind die Arbeiten nicht gleichmässig zu bewerten und ihre Resultate zu verschieden. Es finden sich Angaben von 0% mit allen Übergängen bis zu 100% positiver Resultate, auch bei anderen Kranken, selbst bei Gesunden haben einzelne Untersucher bis zu 59%, ja zu 100% säurefeste Stäbchen gefunden. Ferner sind Befunde von nach Ziehl gefärbten und nach Gram-Much gefärbten Bazillen und Körnchen mit verschiedenen Prozentzahlen angegeben. Die Methoden der Blutuntersuchung variieren von dem einfachen Blutausschlag und der Salzsäure-Pepsin-Verdauung des Blutgerinnsels in den ersten Zeiten der Untersuchungen bis zu dem Antiformin-Verfahren in seinen verschiedenen Modifikationen. Die Geübtheit des Untersuchers und nicht zuletzt seine Geduld im stundenlangen Durchsuchen der Präparate sind selbstverständlich verschieden einzuschätzen. Und welche Fehlerquellen sind nicht im Laufe der Untersuchungen aufgetaucht! Da fanden sich säurefeste Stäbchen im destillierten und Leitungswasser [Beitzke (24), Brem (25) u. a., Algen gaben solche an das destillierte Wasser ab v. Lehmann (26), Lycopodium-Samen führte zu Irrtümern Delbanco (27), die Hüllen der roten Blutkörperchen, auch Cholesterin, Lezithin- und Fibrinflocken wiesen eine gewisse Säurefestigkeit auf und konnten auch in der Form Tuberkelbazillen vor-täuschen [Kahn (28)], Hämokonien wurden durch Einwirkung von Essigsäure-Antiformin säurefest, irgendwelche Bazillen imprägnierten sich mit Fett und erlangten so die gleiche Eigenschaft, säurefeste Blutkörperchen-Sequester nahmen bazillenähnliche Gestalt an [Bogason (29)], rotgefärbte Kristalle hätten zur Verwechslung führen können [Lange und Lindemann (13)]. Und nun erst die Muchschen Bazillen und Granula! Wer je ein Antiformin-Blutsediment nach der Muchschen Färbung auf Granula hin durchmustert hat, muss — und sei er noch so geübt — zugeben, dass Verwechslungen

mit irgendwelchen anderen Gebilden möglich sind. Bei den von mir angestellten Versuchen habe ich in der grössten Mehrzahl der Fälle Präparate angefertigt, sie nur fortgelassen, wenn der Bodensatz sehr gering war, habe auch beim stundenlangen Suchen Ziehl-Stäbchen und M u c h s c h e Stäbchen und Granula gesehen, aber trotz der jedesmaligen Freude über den Fund, so ganz fest überzeugt, dass es sich um einen wirklichen Tuberkelbazillus handele, bin ich nie gewesen. Eine zweifelhafte Diagnose durch meine mikroskopischen Blutbefunde über jeden Zweifel zu stellen, hätte ich mich nicht getraut.

Daher glaube ich entschieden in Abrede stellen zu können, dass es gelingt, durch die mikroskopischen Befunde allein den Nachweis von Tuberkelbazillen im strömenden Blute zu erbringen.

Nun ist seit langer Zeit das Meerschweinchen das klassische Tier für den Nachweis von Tuberkelbazillen in fraglichen oder nur eine ganz geringe Zahl von Bazillen aufweisenden Untersuchungsmaterialien gewesen. Schon Villemin stellte 1865 die grosse Empfänglichkeit der Meerschweinchen für Tuberkulose gegenüber anderen Versuchstieren fest, und L. Rabinowitsch sagt: „Dass der Meerschweinchenversuch tuberkuloseverdächtigen Materials eines der besten Hilfsmittel ist, ist allgemein bekannt.“ Diese Autorin konnte sogar durch Verimpfung völlig verkreideter Lymphdrüsen Meerschweinchen tuberkulös machen. Liebermeister gelang es vielfach, Tuberkelbazillen durch das Meerschweinchenexperiment nachzuweisen, auch wenn das histologische Bild nichts Charakteristisches für Tuberkulose bot, ja, wenn sogar akut entzündliche Erscheinungen fehlten. Fränkel und Baumann (30) haben eine so hohe Empfindlichkeit der Meerschweinchen für Tuberkelbazillen festgestellt, dass sie vermuten, ein einziger Bazillus genüge, um eine fortschreitende Infektion bei diesen Tieren zu erzielen. Also müsste der Meerschweinchenversuch eigentlich auch bei den Blutuntersuchungen als beweiskräftig angesehen werden; natürlich nur der richtig angestellte und der recht bewertete Versuch. Trotzdem sind den Meerschweinchenversuchen viele Gegner erstanden. Er soll nicht fein genug sein, vielleicht, weil die Tierversuche zumeist weit hinter den mikroskopischen Befunden zurückstanden. Allerdings hat Sturm (31) in 2 Fällen eine Überlegenheit des Tierversuchs gefunden, Ishio Haga erzielte bei Tuberkulose von Organen ausschliesslich der Lungen und bei Tuberkulose-Verdächtigen mikroskopisch 24,2% und im Tierversuche 26% positiver Resultate und bei Verdünnung einer Tuberkelbazillenkultur erhielt er 0,00001 mg in 1 ccm als Grenze des mikroskopischen Nachweises, 0,000001 mg in 1 ccm aber noch wirksam im Tierversuche (also eine zehnfache Überlegen-

heit des letzteren) und auch L. Rabinowitsch fand nur 3 mal in der Galle mikroskopisch Tuberkelbazillen, dagegen 12 mal im Tierversuche. Natürlich sind nicht alle Tiere gleich empfänglich, aber selbst wenn das eine oder das andere Tier versagen sollte, korrigieren sich solche Fehler doch bei einer Reihe von Versuchen von selbst. Die Forderung, stets mehrere Tiere gleichzeitig zu verwenden, ist nun leider aus äusseren Gründen nicht immer möglich, und nur zwei Tiere gleichzeitig impfen heisst noch nicht, etwaige Fehler völlig ausmerzen. Da doch nicht immer unbeschränkte Mengen von Blut zur Verfügung stehen, ist es sogar eher möglich, bei einem Tiere mit dem gesamten Bodensatze ein positives Resultat zu erhalten, als mit den Teilbeträgen bei mehreren Tieren. Ist doch die Frage nach dem Abgestorbensein, der abgeschwächten Virulenz oder der Vollvirulenz einzelner, der meisten oder aller Tuberkelbazillen im strömenden Blute zu verschiedenen Zeiten und unter verschiedenen Umständen eben noch nicht gelöst.

Der Einwand gegen den Tierversuch, durch das miteingebrachte Blut zugleich Schutzstoffe gegen eine Infektion dem Tiere mit dem verdächtigen Materiale einzuverleiben, lässt sich durch das Auflösen des Blutes, wie es in verschiedener Weise mehrfach ausgeführt ist, oder durch Verwendung des Bodensatzes nach Antiformin-Einwirkung leicht umgehen. Die eine Infektion abschwächende oder verhindernde Schutzkraft des Peritoneums kann vorhanden sein. Versuche von Manwaring und Bronfenbrenner (32) sprechen wenigstens bei der Tuberkulose aber nicht dafür. Diese Autoren fanden sowohl, dass isolierte peritoneale Gewebstücke von tuberkulösen Meerschweinchen in vitro Tuberkelbazillen zu töten vermochten, als auch, dass Tuberkelbazillen in die Peritonealhöhle von tuberkulösen Meerschweinchen (auch Ratte, Kaninchen, Hund und Affe) gebracht, nach kurzer Zeit aus der Peritonealflüssigkeit verschwanden. Hingegen erhielten sich die Tuberkelbazillen in der Peritonealhöhle gesunder Kontrolltiere. Aber man ist ja auch nicht gezwungen, sein Untersuchungsmaterial in die Bauchhöhle zu injizieren. Bauer-eisen (33) gibt nach Würdigung verschiedener Infektionsmethoden an, dass die intraperitoneale und die subkutane Infektion vor der intrahepatischen (wie auch aus eigenen zahlreichen Versuchen mit dieser Methode hervorgeht) und der intrakardialen den Vorzug hätten, lokale Veränderungen zu machen; die sicherste sei die subkutane. Auch Liebermeister hält die subkutane Impfung für die sicherste. Also ist hier der Weg zur richtigen Impfung gegeben. Und damit kommt man auch gleich der Frage: Was ist eine einwandfreie Impftuberkulose?, näher. Da die subkutane Impfung lokale Verände-



rungen hervorruft, bei Ausführung in die Leistengegend schon frühzeitig (ich konnte in 2 Fällen schon am 13. Tage deutliche Drüsen fühlen) auch ohne die von Bloch angegebene Drüsenquetschung äusserlich fühlbare Drüsen hervorruft, ist diese Methode diejenige, welche schon am lebenden Tiere eine Diagnose auf Tuberkulose mit ziemlich grosser Gewissheit stellen lässt (abgesehen von der Römerschen intrakutanen Tuberkulinprobe) und bei der Sektion die Impftuberkulose beweist.

Eine weitere Einschränkung soll der Tierversuch durch die Spontaninfektion der Tiere mit Tuberkulose erleiden. Es ist sicher, dass sowohl bei Kaninchen und Meerschweinchen eine solche vorkommen kann. Aber sie ist doch bei Meerschweinchen sehr selten (Liebermeister) und man kann sich durch die von Römer angegebene intrakutane Tuberkulinprobe in dieser Hinsicht in zweifelhaften Fällen bei der Auswahl seiner Versuchstiere vor Irrtümern schützen.

Die Beobachtung, dass tuberkelbazillenhaltiges Blut bei Meerschweinchen eine sehr langsam verlaufende Tuberkulose hervorruft (Marmoreck), so dass man unter Umständen Tiere zu früh töten könnte, habe ich nicht bestätigen können. Etwa 2 Monate müssen allerdings als die unterste Grenze angesehen werden, bei der man die Tiere töten kann. Dieterlen (34) kommt bei der Prüfung der Bloch'schen Drüsen-Quetschmethode zu dem Schlusse, „es wird also auch in Zukunft einer Zeit von ca. 6 Wochen bedürfen, um im Meerschweinchenversuche die einwandfreie Diagnose auf Tuberkulose stellen zu können“.

Das Antiformin ist auch beschuldigt, die Veranlassung zu vielen negativen Ergebnissen der Tierversuche gewesen zu sein. Liebermeister ist der Ansicht, dass mit Antiformin behandeltes Blut im Tierversuche meist negative Resultate gibt. Nun genügt aber eine kurze Einwirkung des Antiformins (von 20 Minuten) in den meisten Fällen, um eine völlige Auflösung des Blutes zu erzielen. Es ist kaum denkbar, dass in dieser Zeit eine merkliche Schädigung der Virulenz der Tuberkelbazillen eintreten sollte. Uhlenhuth (35) stellte fest, dass auch das Antiforminverfahren die Färbbarkeit der Tuberkelbazillen nicht leidet, dass Kulturen wachsen und dass eine selbst 24 stündige Einwirkung von 20%igem Antiformin auf Sputum noch positive Resultate im Impfversuche ergab. Seemann (36) fand, dass gerade zum Tierversuch das Antiforminverfahren ein ausgezeichnetes Material gäbe und gerade bei der Untersuchung des strömenden Blutes wertvoll sei. Seine Tierversuche zeigten, dass eine 15%ige Antiforminlösung in einer Stunde nicht die Tuberkel-

bazillen abzutöten vermochte. In gleichem Sinne äusserte sich Huzella (37), und Frey (38) berichtete über die Prüfung verschiedener Verfahren zur bequemeren Darstellung der Tuberkelbazillen durch Auflösen der Gewebe, dass „dem Antiforminverfahren der Vorzug zu geben sei, wenn man die Tuberkelbazillen nicht abtöten wolle“, also bei beabsichtigter Züchtung oder zum Tierversuch. Ihm jedenfalls sei es nur aus dem Antiforminsediment gelungen, Tuberkelbazillen zu züchten. Meine eigenen Versuche in dieser Richtung bestätigen, dass bei nicht zu langer Einwirkung von Antiformin die Virulenz der Bazillen in dem Bodensatz erhalten bleibt. Die von einem vor 3 Stunden intravenös mit Tuberkelbazillen infizierten Meerschweinchen entnommene Blutprobe zeigte sich bei der von mir angewendeten Antiforminbehandlung im Tierversuche virulent, ebenso eine nach 24 Stunden entnommene Blutprobe. Weiter ergab ein Vergleich zwischen dem Bodensatz einer Blutprobe, von dem eine Hälfte mit, die andere ohne Antiformin behandelt wurde, in zwei Untersuchungen, dass die beiden mit dem Bodensatz ohne Antiformin gespritzten Meerschweinchen nicht erkrankten, dagegen das eine von den beiden mit dem Antiforminbodensatze gespritzte Meerschweinchen eine Impftuberkulose bekam. Ein ähnliches Resultat erhielt E. Fränkel (39), dessen Tierversuche allerdings noch nicht abgeschlossen sind. Er impfte Blut direkt auf ein Meerschweinchen und das Antiforminsediment auf ein zweites Tier. Von 27 Tieren hatte er bisher ein positives Resultat und zwar erkrankte eines der mit dem Antiforminbodensatze gespritzten Tiere.

Meine eigenen Versuche erstrecken sich auf 17 rein tuberkulöse Meerschweinchen. Die Infektion erfolgte entweder durch Einspritzen von tuberkelbazillenhaltigem Sputum oder Blut oder einer Aufschwemmung von Reinkultur von Tuberkelbazillen oder durch Einbringen von tuberkulösen Organstückchen in eine Hauttasche. Der Typus war in allen Fällen der Typus humanus. Das Vorhandensein einer echten Tuberkulose wurde jedesmal durch die spätere Sektion der Versuchstiere makroskopisch und mikroskopisch festgestellt. Die untersuchten Blutproben wurden nach der früher beschriebenen Methode verarbeitet, ein Teil des Bodensatzes zu Präparaten benutzt, der andere mit steriler physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen und den Meerschweinchen subkutan in die Leistengegend eingespritzt. So sind die Meerschweinchen 1—13 behandelt. Die Blutproben von Meerschweinchen 14 und 15 sind so geteilt, dass ein Teil mit, der andere ohne Antiformin behandelt ist. Meerschweinchen 16 und 17 sind wieder mit einer Blutprobe, die in der bisherigen Weise behandelt war, gespritzt, einzig mit dem Unterschiede, dass das Blut

**Untersuchungen von Blutproben unbehandelter tuberkulöser  
Meerschweinchen.**

Nr.	Infektion		Tag der Blut- entnahme	Tier- ver- such	Sektion		Bemerkungen
	Zeitpunkt	Art			Datum	Befund	
1	24. IV. 1913	T.B. Organe	17. V. 1913	—	27. X. 1913 getötet	gesund	—
2	24. IV. 1913	"	19. V. 1913	—	22. I. 1914 gestorben nach Geburt von 3 Jungen	"	—
3	22. V. 1913	T.B. Kultur <sup>1/12</sup> N.-Öse	17. VI. 1913	—	5. XI. 1913 gestorben vor Geburt von 4 Jungen	"	—
4	22. V. 1913	"	5. VIII. 1913	—	16. II. 14. getötet	"	—
5	22. V. 1913	"	5. VIII. 1913	—	16. I. 1914 getötet	"	—
6	22. V. 1913	"	21. VIII. 1913	—	4. II. 1914 getötet	"	—
7	15. XII. 1913	T.B. Sputum	2. I. 1914	+	3. II. 1914 getötet	starke Tuberkulose	—
8	15. XII. 1913	"	2. I. 1914	+	20. II. 1914 gestorben	"	—
9	15. XII. 1913	"	8. I. 1914	+	25. II. 1914 getötet	ausgebreitete Tuberkulose	—
10	15. XII. 1913	"	8. I. 1914	+	21. I. 1914 gestorben	mässige Tuberkulose	—
11	23. VIII. 1913	T.B.=Ms. Blutzentri- fugat	8. I. 1914	—	12. III. 1914 getötet	gesund	—
12	28. X. 1913	"	8. I. 1914	—	12. III. 1914 getötet	"	—
13	5. XI. 1913	"	8. I. 1914	—	12. III. 1914 getötet	"	—

Nr.	Infektion		Tag der Blut-entnahme	Tier-ver-such	Sektion		Bemerkungen
	Zeitpunkt	Art			Datum	Befund	
14	2. I. 1914	T.B.=Ms. Blutzentrifugat	23. I. 1914	—	14. III. 1914 getötet	gesund	Dasselbe Blut-zentrifugat ohne Antiformin
	—	—	—	—	14. III. 1914 getötet	,	mit Antiformin
15	22. I. 1914	T.B.=Ms. Blutzentrifugat	23. I. 1914	—	14. III. 1914 getötet	,	Dasselbe Blut-zentrifugat ohne Antiformin
	—	—	—	+	14. III. 1914 getötet	mässige Tuberkulose	mit Antiformin
16	4. I. 1914	T.B. Kultur	26. I. 1914	—	14. III. 1914 getötet	gesund	—
17	5. I. 1914	5. I. 1914 Blutzentrifugat	27. I. 1914	—	14. III. 1914 getötet	,	—

nicht in Oxalatlösung, sondern in Acid. citric-Kochsalzlösung aufgefangen wurde. Eine Übersicht über die Versuche ist in vorhergehender Tabelle aufgeführt.

Von den Kontrolltieren sind gestorben 4, davon waren 2 gesund und 2 tuberkulös. Die beiden gesunden Tiere starben, das eine kurz vor, das andere kurz nach der Geburt von 4 bzw. 3 Jungen nach 4½ bzw. 8 Monaten. Die tuberkulösen Tiere starben nach 14 und nach 48 Tagen. Getötet sind 13 Tiere, und zwar in der Zeit von 2 bis zu 6 Monaten.

Eine positive Impftuberkulose zeigten 5 Tiere = 29,4%.

Gesund waren 12 Tiere = 70,6%.

Die Diagnose „Impftuberkulose“ wurde in jedem Falle durch die Sektion gestellt und durch den mikroskopischen Nachweis von Tuberkelbazillen in den Drüsen-, Leber- und Milzausstrichen weiter bestätigt.

Aus diesen Resultaten geht hervor, dass bei tuberkulösen Meer-schweinchen Tuberkelbazillen im strömenden Blute vorkommen, und zwar virulente, die durch den Tierversuch nachgewiesen werden können. Die Frage, ob das Vorkommen der Tuberkelbazillen im Blute im Tierkörper ein konstantes ist, glaube ich aus den Resultaten meiner Untersuchungen verneinen zu müssen. Zwar sind dieselben Tiere

nur einmal untersucht, da aber verschiedene Tiere vorhanden sind, die in verschiedenen Stadien untersucht sind, ergibt sich eine Kontrolle von selbst. Charakteristisch ist das Verhalten der Tiere 7 bis 10 und 15. Es handelte sich hier um ganz junge Tiere, die mit demselben Sputum infiziert waren und um eins, das wieder mit dem Blutzentrifugat eines dieser Tiere gespritzt war. Der Verlauf der Infektion bei diesen Tieren war ein äusserst rapider, so dass bei ihnen schon im Verlaufe der ersten 15 Tage nicht nur keine Gewichtszunahme, sondern sogar eine Abnahme erfolgte, die Tiere im Verlauf von ca. 4 Wochen zugrunde gingen und bei der Sektion eine starke Miliartuberkulose zeigten. Die Tiere, bei denen die Tuberkulose schon längere Zeit bestand, also langsam verlief, haben sich im Tierversuche als negativ herausgestellt.

In diesen Befunden ist vielleicht eine Erklärung dafür gegeben — immer mit dem Vorbehalte, die Verhältnisse beim kranken Tiere direkt auf die bei kranken Menschen zu übertragen —, warum die mikroskopischen Befunde bei vielen Untersuchern so weit verschieden von den Tierversuchen ausgefallen sind. Es finden sich sicher Tuberkelbazillen im Blute tuberkulös erkrankter Menschen und können mikroskopisch, wie es vielfach einwandfrei geschehen ist, nachgewiesen werden, im Tierversuche sind sie aber nicht immer virulent. Es ist doch sehr wohl möglich, dass die Tuberkelbazillen, die bei den Menschen eine meist sehr langsam verlaufende, ja selbst spontan zur Ausheilung kommende Erkrankung hervorrufen, in solchen Fällen nicht sehr virulent sein können. Kommen sie nun noch mit dem Blute und seinen Schutzstoffen in Berührung, müssen sie fraglos eine Schädigung erleiden. Daher erklärt sich die Tatsache, dass Phthisiker Tuberkelbazillen in ihrer Blutbahn beherbergen und trotzdem so selten an Miliartuberkulose erkranken, ein Umstand, auf den schon F. Ishii (40) hingewiesen hat. Sind die Bazillen sehr virulent oder der sie beherbergende Organismus wenig widerstandsfähig, so entsteht bei diesen Menschen eine Miliartuberkulose, d. h. die vollvirulenten Bazillen lassen sich nicht oder nur wenig durch die Schutzstoffe des Blutes schädigen, werden durch das Blut in den ganzen Körper getragen und erzeugen die schnell zum Tode führende Miliartuberkulose. In diesem Falle — darin ist wohl die Mehrzahl der Untersucher einig — lassen sich auch die Tuberkelbazillen immer im Tierversuche nachweisen. Wenn ich nun behaupte, dass die bei nicht miliärer Tuberkulose im Blute tuberkulöser Menschen vorkommenden Bazillen nicht virulent seien, könnte man entgegenen, dass die mehr oder weniger grosse Zahl der positiven Tierversuche mit dem Blute solcher Kranker doch gegen eine

Avirulenz spräche. Nun besteht aber doch sicher ein grosser Unterschied zwischen einer Virulenz für den tuberkulösen Menschen und einer Virulenz für ein so empfängliches Tier, wie es das Meerschweinchen zweifelsohne ist. Die im Blute von Organ-tuberkulösen Menschen sich findenden Tuberkelbazillen sind für diesen nicht immer virulent, d. h. es kommt nicht immer zur Miliartuberkulose bei ihnen, für das Meerschweinchen in einer Zahl von Fällen aber noch. Diese Zahl wird sicher von einer Reihe Faktoren abhängen und zugunsten der positiven Resultate beeinflusst werden, wenn Tuberkulose kurz vor dem Tode oder nach starken Bewegungen und ähnlichen schädigenden Bedingungen untersucht werden, dagegen mehr negative Resultate bei ambulantem und Heilstättenmaterial aufweisen.

Vergleiche ich hiermit meine Befunde bei Meerschweinchen, so ergibt sich etwas Gleiches. Bei langsam verlaufender Tuberkulose sind die Bazillen nicht oder nur schwach virulent und ergeben negative Resultate, wenn sie anderen Meerschweinchen eingespritzt werden. Das Meerschweinchen hat unter Umständen Schutzstoffe gegen eine Infektion mit Tuberkelbazillen. Das beweisen auch die Versuche von Marmoreck, Markl (41), Weil (42), Kraus und Hofer (43), sowie die Erfahrungen, dass bei gleicher Impfung mehrere Tiere nicht alle gleichmässig erkranken. So konnte das eine meiner Meerschweinchen, dem eine Aufschwemmung einer mit Erfolg für die subkutane Infektion von einer Reihe von Tieren benutzte Kultur intravenös eingespritzt war, diese überwinden. Und zwar hat dieses Tier die Infektion so gut überwunden, dass es zwar am 31. Tage nach der Infektion fühlbare Leistendrüsen bekam, aber sich bei der nach 5 Monaten vorgenommenen Sektion nicht nur nicht selbst als tuberkulös erkrankt erwies, sondern es sogar nicht gelang, mit der verhärteten Drüse bei einem anderen Meerschweinchen eine Tuberkulose zu erzeugen. Verläuft dagegen die Tuberkulose bei den Meerschweinchen sehr schnell, so haben diese Tiere auch eine vollvirulente Spezies von Tuberkelbazillen im Blute und der Tierversuch ist positiv. Für diese Virulenz spricht auch die Tatsache, dass mit solchem Blute geimpfte Tiere ebenfalls sehr schnell zugrunde gingen.

Aus diesen Darlegungen könnte nun der Schluss gezogen werden, dass ja dann das mikroskopische Präparat wieder dem Tierversuche vorzuziehen wäre. Dem ist aber nicht so, das mikroskopische Präparat ist, wie oben auseinandergesetzt, der vielen Fehlerquellen wegen zu unsicher, es zeigt keinen Unterschied zwischen virulenten Bazillen und Bazillenleichen, und die Diagnose einer vorliegenden Tuberkulose

lässt sich meist stellen auch ohne das stundenlange Suchen nach immerhin fraglichen Bazillen. Der Tierversuch ist ausserdem objektiver und, wenn er positiv ausfällt, beweisend für die Natur der Erkrankung. Auch gibt der Tierversuch zuweilen noch Resultate, wo die klinischen Methoden versagen. So hatte Liebermeister noch 6 positive Impfungen bei Kranken, bei denen klinisch keine Anzeichen für Tuberkulose vorlagen, und Ishio Haga 13,6% bei Suspekten. In solchen Fällen muss allerdings schon der Verdacht auf Tuberkulose vorliegen, damit überhaupt eine solche Untersuchung angestellt wird, und bei der Dauer des Tierversuches (mindestens 6 Wochen) ist es immerhin möglich, dass sich inzwischen auch klinische Erscheinungen eingestellt haben.

Eine Prognose für den Verlauf der Erkrankung lässt sich aus dem Vorkommen der Tuberkelbazillen im Blute ebenfalls nicht stellen, auch nicht aus dem Tierversuche. Denn solche Bakterien, die auch im Tierversuche positive Resultate ergeben, brauchen, wie schon oben ausgeführt, bei den betreffenden Menschen noch keine Miliartuberkulose hervorzurufen. Und aus dem mehr oder minder schnellen Verlauf der Erkrankung beim Meerschweinchen Schlüsse ziehen zu wollen, hiesse doch einen recht unsicheren Boden betreten. Das Alter und die besondere Empfänglichkeit der Tiere sprechen hierbei zu sehr mit. Das Alter liesse sich ja auf eine gewisse Grenze festlegen, aber die Empfänglichkeit ist doch ein Faktor, der sich jeder Vorausbestimmung entzieht.

Schon in den ersten Zeiten der Untersuchungen über das Vorkommen von Tuberkelbazillen im strömenden Blute erschienen Mitteilungen über eine Mobilisierung dieser Bazillen durch Einspritzung von Tuberkulin. Im Jahre 1891 machten die Angaben Liebmanns (44), er habe im Blute während resp. unmittelbar nach den Injektionen von „Kochscher Lymphe“ Tuberkelbazillen im Blute gefunden, und zwar zum Teil in sehr beträchtlicher Zahl, begreifliches Aufsehen. Barling und Starrey Wilson (45) erhoben im gleichen Jahre ähnliche Befunde. Bei der Nachprüfung konnten aber diese Angaben nicht bestätigt werden, so hatten Ewald, Guttman zusammen mit Ehrlich, Kossel, sowie v. Jacksch (46) negative Resultate. Und dann haben sich keine Untersucher mit dieser Frage befasst, bis neuerdings die Hochflut der Untersuchungen des Blutes auf seinen Gehalt an Tuberkelbazillen auch einige Arbeiten in dieser Richtung brachte. So haben Suzuki und Takaki (47), die über 517 Untersuchungen bei Tuberkulösen berichten, ein Zusammengehen in fast allen Fällen zwischen dem positiven Ausfall der v. Pirquetschen Reaktion

und dem Vorkommen von Tuberkelbazillen im Blute gefunden. Sie haben allerdings keine systematischen Beobachtungen vor und nach der Tuberkulinprobe angestellt. L. Rabinowitsch hat gelegentlich chemo- und organtherapeutischer Versuche beobachtet, dass bei tuberkulösen Meerschweinchen und Kaninchen Tuberkelbazillen im Blute auftraten, während sie vorher nicht vorhanden waren. Sie konnte sich hiervon in verschiedenen Fällen noch neben dem mikroskopischen Präparate durch den Meerschweinchenversuch überzeugen. Ausgehend von diesen Beobachtungen hat sie in Versuchen an tuberkulösen Meerschweinchen gefunden, dass durch eine tödliche Tuberkulindosis Tuberkelbazillen mobilisiert werden. Sie injizierte einem Meerschweinchen 0,2 ccm Alttuberkulin, einem zweiten 0,3 ccm. Beide Tiere starben innerhalb 24 Stunden „und zeigten nunmehr vereinzelte, zum Teil in Häufchen zusammenliegende Tuberkelbazillen im Blute“. Die mikroskopischen Befunde waren ihr so unzweideutig, dass keine Tierversuche angestellt wurden. Ausser bei tuberkulösen Meerschweinchen waren auch bei tuberkulösen Kaninchen, denen zum Teil mehrmalige Dosen von 0,01 ccm Alttuberkulin in verschiedenen Intervallen eingespritzt waren, die Tuberkelbazillen mobilisiert worden. Die mikroskopischen Befunde waren vor der Tuberkulinbehandlung negativ, einige Tage nachher wurden bei einigen Tieren bei langem Suchen vereinzelte Bazillen gefunden. Es gelang der Autorin auch, in einem Meerschweinchenversuche ein vorher negatives, nachher positives Impfresultat zu erhalten<sup>1)</sup>. Zu positiven Resultaten gelangte ebenfalls Bacmeister (12), der unter 15 vor und nach einer diagnostischen Tuberkulineinspritzung untersuchten tuberkulösen Menschen in vier Fällen eine Mobilisierung der Bazillen durch Impfung auf Kaninchen feststellte. Artur Mayer (48) untersuchte 16 Tuberkulöse vor und nach einer Tuberkulineinspritzung, seine Tierversuche verliefen aber sämtlich negativ. Liebermeister (49) ist noch zu keinem eindeutigen Resultat gelangt, ob Tuberkulin in den beim Menschen gebräuchlichen Dosen eine Mobilisierung hervorrufen kann,

---

1) Während der Fertigstellung meiner Arbeit sind in der Sitzung der Berliner med. Gesellschaft vom 18. Februar 1914 von L. Rabinowitsch und Möwes Mitteilungen über dieselbe Frage gemacht. L. Rabinowitsch erhielt mit dem Venenblut unbehandelter tuberkulöser Meerschweinchen in 5 Parallelversuchen 0, mit dem Herzblut 2, und bei tuberkulinisierten tuberkulösen Meerschweinchen mit dem Venenblut 2 und dem Herzblut 4 positive Impfungen. Möwes untersuchte 10 tuberkulöse Meerschweinchen. Vor und nach Tuberkulin positive Resultate erhielt er bei 8 Tieren, bei 2 Tieren je ein negatives vorher, ein positives nachher. Bei 16 tuberkulösen Menschen erhielt er in allen Fällen ein negatives Ergebnis im Tierversuche.



wohl fiel hier und da der Tierversuch nach der Einspritzung positiv aus, während er vorher negativ war, aber auch das umgekehrte Verhalten von ihm wurde beobachtet.

Meine eigenen Versuche erstrecken sich auf unbehandelte tuberkulöse Meerschweinchen (Gruppe a), auf unregelmässig mit Tuberkulin behandelte tuberkulöse Meerschweinchen (Gruppe b) und auf regelmässig mit Tuberkulin behandelte tuberkulöse Meerschweinchen (Gruppe c), und zwar auf ihren Bazillengehalt im Blute vor und nach einer Tuberkulineinspritzung. In der Gruppe a kam Alttuberkulin und Bazillenemulsion (Neutuberkulin) in verschiedenen Mengen zur Verwendung, in der Gruppe b und c wurde die Behandlung mit Bazillenemulsion durchgeführt, zur einmaligen Einspritzung wurden beide Präparate gebraucht. Die Bazillenemulsion für die längere Behandlung ist aus dem Grunde gewählt, wie schon aus den Versuchen von Christian und Rosenblat (50) hervorgeht, weil die tuberkulös infizierten Meerschweinchen unter dem Einfluss speziell dieser Behandlung eine stark ausgesprochene Antikörperbildung in ihrem Serum aufweisen und bei ihnen unter Umständen ein Heilungsprozess eingeleitet werden kann. Solches Verhalten zeigten Tiere, die rationell behandelt waren, d. h. erst mit einer höheren Dosis gespritzt wurden, wenn sie wenigstens das frühere Gewicht wiedererlangt hatten oder eine Gewichtszunahme aufwiesen. Tiere dagegen, die alle 3—5 Tage ohne Rücksicht auf die Reaktion mit Tuberkulin behandelt wurden, zeigten zwar auch eine Neigung zu Antikörperbildung, verfielen aber schneller als die Kontrolltiere. Diese Versuchsreihen, in der das Material auf verschiedene Weise, sowie mit verschiedenen Präparaten und verschiedenen Mengen der Präparate geprüft wurden, müssten geeignet sein, zur Klärung der Frage des Vorkommens von Tuberkelbazillen im Blute im Zusammenhang mit der Tuberkulinbehandlung beizutragen.

Die Resultate meiner Untersuchungen sind in den folgenden Tabellen zusammengestellt.

In Tabelle 1 sind 12 Untersuchungen an 11 tuberkulösen Meerschweinchen (Gruppe a) angestellt. Die Tiere wurden vor und nach einer einmaligen Tuberkulineinspritzung untersucht. Bazillenemulsion ist in 6 Fällen angewendet, die kleinste Dosis betrug 0,02 ccm, die grösste 0,3 ccm. In 5 Fällen ist Alttuberkulin eingespritzt, die kleinste Dosis betrug 0,05 ccm, die grösste 0,2 ccm. Die Zeiten der Blutentnahme wechselten von 3 Stunden bis zu 48 Stunden. Von den Tieren zeigten vor der Tuberkulineinspritzung eine Impftuberkulose 2 Tiere = 18,1% und ebensoviel waren nach der Einspritzung positiv. Es handelte sich aber nicht um dieselben Tiere,

Tabelle 1.

Nr.	Infektion		Tuberkulin		Zeit der Blut-entnahme	Tier-ver-such vorher	Tier-ver-such nachher	Sektion	
	Zeitpunkt	Art	Dosis cem	Art				Datum	Resultat
1	24. IV. 13	T.B. Organe	0,02	Bazillen-emulsion	19. V. 13 12 Stdn.	—	—	27. X. 13 getötet	gesund
2	22. V. 13	T.B. Kultur $\frac{1}{12}$ N.-Öse	0,3	"	7. VIII. 13 48 Stdn.	—	—	16. II. 13 getötet	"
3	22. V. 13	"	0,15	"	7. VIII. 13 48 Stdn.	—	—	16. II. 14 getötet	"
4	2 VI. 13	T.B. Organe	0,15	Alt-Tu-berkulin	22. VIII. 13 3 Stdn.	—	—	8. I. 14 getötet	"
	—	—	—	—	23. VIII. 13 24 Std.	—	+	8. I. 14 getötet	starke Tuberku-lose
5	15 XII. 13	T.B. Sputum	0,1	Alt-Tu-berkulin	9. I. 14. 5 Stdn.	+	—	12. III. 14 getötet	gesund
6	15. XII. 13	"	0,1	Bazillen-emulsion	9. I. 14. 7 Stdn.	+	+	25. II. 14 getötet	starke Tuberku-lose
7	23. VIII. 13	T.B. Meerschw.-Blutzentri-fugat	0,05	Alt-Tu-berkulin	9. I. 14. 5 Stdn.	—	—	12. III. 14 getötet	gesund
8	28. VIII. 13	"	0,05	Bazillen-emulsion	9. I. 14 5 Stdn.	—	—	12. III. 14 getötet	"
9	5. XI. 13	"	0,2	Alt-Tu-berkulin	9. I. 14 7 Stdn.	—	—	12. III. 14 getötet	"
10	4. I. 14	T.B. Kultur	0,1	Bazillen-emulsion	26. I. 14 5½ Stdn.	—	—	14. III. 14 getötet	"
11	5. I. 14	T.B. Meerschw.-Blutzentri-fugat	0,1	Alt-Tu-berkulin	27. I. 14 9½ Stdn.	—	—	14. III. 14 getötet	"

sondern nur ein Tier (Nr. 6) war vor und nach der Tuberkulinspritzung positiv. Tier Nr. 5 war vor der Einspritzung positiv, n chher (trotz einer Dosis von 0,1 ccm Alttuberkulin) negativ. Für Tier Nr. 4 ist vor der Einspritzung kein Tierversuch vorhanden. Es ist aber schon nach 3 Stunden untersucht und war jetzt negativ, als es 24 Stunden später noch einmal untersucht wurde, war es positiv. Es scheint also, als ob in diesem Falle eine Mobilisierung von Tuberkelbazillen durch die Einspritzung erfolgt sei. Hierzu ist aber zu bemerken, dass dieses Tier hochgradig tuberkulös war und obwohl es nur 0,05 ccm Alttuberkulin bekommen hatte, wenige Stunden nach der zweiten Blutentnahme einging. Auch darf nicht ausser acht gelassen werden, dass diesem Tiere zweimal Blut entnommen ist und die erste Blutentnahme (5 ccm) doch als ein schwerer Eingriff bei dem durch die Krankheit geschwächten Körper nicht ohne Einfluss bleiben konnte. Zwar werden später noch 2 Tiere zu erwähnen sein, bei denen nach 4 und 24 Stunden Blut entnommen ist und der Tierversuch negativ war. Aber diese Tiere sind auch noch längere Zeit am Leben geblieben, der Eingriff war für sie eben nicht so stark, da sie noch lebenskr ftiger waren als das erste Tier. Um möglichst solche unspezifischen Schädigungen ausser Spiel zu lassen, sind die Blutentnahmen fast immer nur einmal, aber zu verschiedenen Zeiten vorgenommen. Es muss doch das Resultat ein anderes werden, wenn man ein kurz vor dem Tode stehendes Tier untersucht oder ein noch ziemlich lebenskr ftiges. Warum soll der Körper im ersten Falle nicht schon in seiner Widerstandskraft gegen das Eindringen der Bazillen in seine Blutbahn erlahmt sein. So ergab z. B. die Blutuntersuchung eines Tieres kurz vor dem Tode ein positives Resultat, während sie in einer früheren Untersuchung negativ gewesen war. Solche Beobachtungen sind ja auch bei Sektionen am Menschen gemacht worden. Und dass sich dann Tuberkelbazillen in der Blutbahn finden, braucht nicht die Schuld des Tuberkulins allein zu sein. Zu wieviel unsicheren Resultaten kann erst die Untersuchung der Tiere nach dem Tode führen. Deshalb habe ich vermieden, in einer Reihe von Fällen, in denen Tiere nach Dosen von 0,2 ccm und selbst 0,075 ccm Alttuberkulin gestorben waren, das Blut post mortem zu verwenden.

Als Resultat ergibt sich somit, dass einmalige Tuberkulinspritzungen in selbst höheren Dosen von Bazillenemulsion und Alttuberkulin keine Mobilisierung der Tuberkelbazillen beim tuberkulösen Meerschweinchen hervorzurufen scheinen.

Die Tiere der Tabelle 2 sind solche tuberkulöse Meerschweinchen, die vor längerer Zeit ohne Rücksicht auf ihre Reaktion (be-

wertet an der Gewichtskurve) alle 3—5 Tage mit Bazillenemulsion gespritzt waren. Es sind 4 Tiere, von denen 3 Tiere zweimal untersucht wurden. Von diesen Tieren hat nur eins virulente Tuberkelbazillen im Blute gehabt, und zwar in den beiden Untersuchungen. Es ergibt sich somit ein Prozentsatz positiver Resultate von 25%, eine Zahl, die sich ungefähr mit der in der grösseren Reihe unbehandelte tuberkulöser Meerschweinchen gefundenen (29,4%) deckt.

Tabelle 2.

Nr.	Infektion		Tuberkulin			Datum der letzten Tuberkulingabe	Datum der Blutentnahme	Tierversuch	Sektion	
	Zeitpunkt	Art	kleinste Dosis ccm	grösste Dosis ccm	Art				Datum	Befund
1	22. V. 13	T.B. Kultur $\frac{1}{12}$ Öse	0,0005	0,58	Bazillenemulsion	1. VII. 13	16. VII. 13	—	16. I. 14 getötet	gesund
2	"	"	"	"	"	1. VII. 13	16. VII. 13	—	20. I. 14 getötet	"
3	"	"	"	"	"	1. VII. 13	4. VIII. 13	+	4. I. 14 gestorben	starke Tuberkulose
4	"	"	"	0,51	"	28. VI. 13	4. VIII. 13	—	16. II. 14 getötet	gesund
5	"	"	"	0,58	"	16. VII. 13	21. VIII. 13	—	8. I. 14 getötet	"
6	"	"	"	"	"	16. VII. 13	25. IX. 13	—	8. I. 14 getötet	"
7	"	"	"	"	"	5. VIII. 13	28. X. 13	+	10. I. 14 getötet	starke Tuberkulose

Hieraus geht hervor, dass eine unregelmässige Tuberkulinbehandlung keinen schädigenden Einfluss auf den erkrankten Tierkörper ausübt in dem Sinne eines häufigeren Vorkommens von Tuberkelbazillen im strömenden Blute als bei unbehandelten Tieren.

Die 3. Reihe von Tieren (Tabelle 3) sind solche, die tuberkulös waren und schon gleich von Beginn der Infektion an systematisch mit Bazillenemulsion bis zur Höchstdosis von 1,0 ccm behandelt wurden. Es sind ebenfalls 4 Tiere, ein 5., in dieser Reihe aufgeführtes Meerschweinchen ist nur kurze Zeit mit Tuberkulin behandelt (bis 0,005 ccm). Alle 5 Tiere erwiesen sich in der einmaligen Untersuchung als frei von Tuberkelbazillen im Blute. Hier-

aus ist zu schliessen, dass eine systematische Verabfolgung von Tuberkulin einen günstigen Einfluss auf den Bazillengehalt im Blute tuberkulöser Meerschweinchen auszuüben scheint.

Tabelle 3.

Nr.	Infektion		Tuberkulin			Datum der letzten Tuberkulingabe	Datum der Blutentnahme	Tierversuch	Sektion	
	Zeitpunkt	Art	kleinste Gabe ccm	höchste Gabe ccm	Art				Datum	Befund
1	22. V. 13	T.B. Kultur $\frac{1}{12}$ Öse	0,0005	1,0	Bazillenemulsion	30. VII. 13	4. VIII. 13	—	16. II. 14 getötet	gesund
2	"	"	"	"	"	"	"	—	24. XI. 13 getötet	"
3	"	"	"	"	"	"	21. VIII. 13	—	8. I. 14 getötet	"
4	"	"	"	"	"	"	25. IX. 13	—	8. I. 14 getötet	"
5	"	"	"	0,005	"	5. VII. 13	"	—	25. II. 14 getötet	"

In der Tabelle 4 sind wieder die Tiere Nr. 1—4 der Tabelle 2 als Tier Nr. 3—6 aufgeführt, ausserdem noch 2 andere unregelmässig vorbehandelte Tiere Nr. 1 und 2, von denen das eine nur mit Bazillenemulsion, das andere sowohl mit diesem Tuberkulinpräparate als auch mit Alttuberkulin vorbehandelt war. Tier Nr. 6 ist zweimal untersucht, und zwar einmal nach einer hohen Dosis Bazillenemulsion (0,4 ccm) und einmal nach längerer Zeit nach einer solchen von Alttuberkulin (0,1 ccm). Die Blutproben wurden entnommen, nachdem die Tiere wieder eine einmalige Dosis Tuberkulin bekommen hatten. Es wurde Bazillenemulsion in fünf Fällen in verschiedener Menge von 0,15 ccm bis zu 0,4 ccm und Alttuberkulin in 2 Fällen 0,1 ccm und 0,3 ccm eingespritzt. In 4 Fällen ist das Blut nach 12 Stunden, in 2 Fällen nach 48 Stunden untersucht und in einem Falle ist der Bodensatz einer nach 4 Stunden und einer nach 24 Stunden von demselben Tiere entnommenen Blutprobe gemischt. Diese erste frühzeitige Blutentnahme geschah aus dem Grunde, weil die Möglichkeit vorlag, dass das nicht besonders kräftige Tier nach einer so hohen Tuberkulindosis nicht lange am Leben bleiben würde. Da es nach 24 Stunden noch lebte, wurde zum zweiten Male Blut

entnommen und die beiden Bodensätze zusammen dem Versuchstiere eingespritzt.

In keinem Falle wurde ein positives Tierresultat erzielt.

Tabelle 4.

Nr.	Infektion		Unregelmässig vor- behandelt mit	Tuberkulin		Datum der Blutent- nahme	Tierversuch vorher	Tierversuch nachher	Sektion	
	Zeit- punkt	Art		Dosis cem	Art				Datum	Befund
1	5. V. 13	T.B. Sputum	Bazillen- emulsion	0,4	Bazillen- emulsion	4. VI. 13 48 Stdn.	—	—	6. XI. 13 getötet	gesund
2	24. IV. 13	T.B. Organe	Bazillen- emulsion + Alt-Tu- berkulin	0,3	Alt-Tu- berkulin	12. VI. 13 48 Stdn.	—	—	25. VI. 13 gestorben	gesund, trächtig
3	22. V. 13	T.B. Kultur	Bazillen- emulsion	0,4	Bazillen- emulsion	17. VI. 13 12 Std.	—	—	30. I. 14 getötet	gesund
4	"	"	"	0,3	"	7. VIII. 13 12 Stdn.	—	—	16. II. 14 getötet	"
5	"	"	"	0,15	"	"	+	—	"	"
6	"	"	"	0,4	"	17. VII. 13 12 Stdn.	—	—	30. XI. 13 gestorben	gesund, vorkurzer Zeit 3 Junge geworfen
7	"	"	"	0,1	Alt-Tu- berkulin	26. IX. 13 4 u. 24 Stdn.	—	—	17. I. 14 getötet	gesund

Die Tabelle 5 enthält die Untersuchungen der Tiere 1, 2, 4 und 5 der Tabelle 3 nach einer einmaligen Tuberkulingabe. Es wurde in 2 Fällen je 0,1 cem Alttuberkulin und in je einem Falle 0,15 cem und 0,3 cem Bazillenemulsion verabfolgt. 2 Tiere wurden nach 12 Stunden untersucht, eins nach 4 Stunden und bei einem wurden wieder die Bodensätze der nach 4 und 24 Stunden entnommenen Blutproben gemischt.

In keinem Falle wurde ein positives Resultat im Tierversuche erzielt.

Tabelle 5.

Nr	Infektion		Systematisch vorbehandelt mit	Tuberkulin		Tag der Blutentnahme	Tierversuch vorher	Tierversuch nachher	Sektion	
	Zeitpunkt	Art		Dosis ccm	Art				Datum	Befund
1	22. V. 13	T.B. Kultur	Bazillen-emulsion	0,3	Bazillen-emulsion	6.VIII. 13 12 Stdn.	—	—	13. I. 14 getötet	gesund
2	"	"	"	0,15	"	"	—	—	16. II. 14 getötet	"
4	"	"	"	0,1	Alt-Tuberkulin	26. IX. 13 4 u. 24 Stdn.	—	—	18. II. 14 getötet	"
5	"	"	"	0,1	"	26. IX. 13 4 Stdn.	—	—	18. II. 14 getötet	"

Als Gesamtergebnis ergibt sich somit, dass in meinen Versuchen sowohl bei unbehandelten tuberkulösen Meerschweinchen als auch unregelmässig oder systematisch behandelten tuberkulinisierten tuberkulösen Meerschweinchen weder nach einer einmaligen, noch einer wiederholten Tuberkulineinspritzung, weder bei der regelmässigen noch während der unregelmässigen Tuberkulinbehandlung eine sog. Mobilisierung von Tuberkelbazillen erfolgt, in der Weise, dass die im Tierversuche aus dem Blut nachgewiesen werden können. Natürlich ist die Zahl der vorgenommenen Untersuchungen nicht gross genug, als dass sie als absolut beweiskräftig angesehen werden könnte.

Die bisher auch am tuberkulösen Meerschweinchen angestellten Versuche in gleicher Richtung umfassen ebenfalls insgesamt nur eine geringe Zahl von Tieren. Die Versuche von L. Rabinowitsch erstrecken sich zunächst nur auf ein tuberkulöses Meerschweinchen, das im Tierversuch geprüft wurde, ein zweiter Versuch wurde als nicht abgeschlossen angeführt. In einer weiteren Mitteilung berichtete die Autorin über 5 Parallelversuche bei Meerschweinchen. Vor einer Tuberkulineinspritzung war die Untersuchung des Venenblutes in allen Fällen negativ, die des Herzblutes in 2 Fällen positiv, nach einer Tuberkulineinspritzung fanden sich im Venenblute in 2, im Herzblute in 4 Fällen Tuberkelbazillen im Tierversuche. Möwes erhielt bei 10 Meerschweinchen 8 mal vor und nach Tuberkulinisierung ein positives Ergebnis, in 2 Fällen nur ein positives nach der Tuberkulininjektion.

Aus diesen beiden Versuchsreihen geht nicht mit Deutlichkeit hervor, welche Mengen von Tuberkulin verwendet sind und in welchem Stadium der Erkrankung die Tiere sich befanden. Ob eine sehr hohe, sogar tödliche Tuberkulingabe bei einem schwer erkrankten Tiere einen Effekt hervorrufen kann, der rein spezifischer Natur ist, soll dahingestellt bleiben. Ich hoffe jedoch, über derartige Versuche bald berichten zu können. Einen Unterschied zwischen Venen- und Herzblut habe ich in meinen zahlreichen Tierversuchen nicht feststellen können. Sowohl bei der Untersuchung des Venenblutes, des arteriellen Blutes aus der Karotis, sowie bei der des direkt aus dem Herzen entnommenen Blutes wurde regelmässig dieselbe Blutmenge verwendet, und zwar 5 ccm, eine Menge, die doch etwa den 3. Teil der Gesamtblutmenge eines Meerschweinchens ausmacht. Bei solchen Mengen muss sich der Unterschied zwischen Venenblut und Herzblut verwischen.

Die Blutuntersuchungen, die bei Menschen während einer Tuberkulinbehandlung, sowie nach einer diagnostischen Tuberkulinprobe vorliegen, decken sich mit Ausnahme der Befunde von Bacmeister, der unter 15 Fällen einer diagnostischen Tuberkulinprüfung bei Tuberkulösen im Tierversuche beim Kaninchen 4 mal eine Mobilisierung fand, mit meinen Resultaten beim Meerschweinchen. Lange und Lindemann sind in 12 Fällen, Artur Mayer und Möwes in je 16 Fällen zu negativen Ergebnissen im Tierversuche gekommen. Die Arbeit von Suzuki und Takaki, die in fast allen Fällen ein Zusammengehen der v. Pirquetschen Reaktion mit dem Bazillengehalt des Blutes fanden, kann in diesem Zusammenhange nicht berücksichtigt werden, da diese Autoren vor der diagnostischen Tuberkulinprobe keine systematischen Blutuntersuchungen angestellt haben und fast nur mikroskopische Resultate verwerten.

Solche negativen Befunde lassen sich gut mit den Erfahrungen der therapeutischen Tuberkulinbehandlung in Einklang bringen. Sollten wirklich durch die Tuberkulinbehandlung für den betreffenden Organismus virulente Tuberkelbazillen in das Blut ausgeschwemmt werden, müsste das Auftreten einer Miliartuberkulose hierbei ein alltägliches Vorkömmnis sein. Der Einfluss der Tuberkulinbehandlung dokumentiert sich in den tuberkulösen Organen in einer Abkapselung und Einschmelzung der tuberkulösen Herde sowie einer gesteigerten Resorption derselben. Es ist denkbar, dass bei diesem Vorgange mit dem gesamten Inhalte des Tuberkels auch Tuberkelbazillen resorbiert werden. Diese sind dann aber als Infektionsquelle für den betreffenden Organismus kaum anzusehen,



da sie entweder schon abgestorben sind oder ihre noch vorhandene schwache Virulenz für ihn in der Berührung mit den Schutzstoffen des Blutes gänzlich verlieren. Dass solche Bazillen aber noch eine Virulenz für das Meerschweinchen haben, ist, wie oben auseinander-gesetzt, in einer Zahl von Fällen noch möglich.

Die in der Literatur noch angeführten vereinzelt positiven Befunde beim Meerschweinchen darf man doch nicht auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen, da bei diesen sowohl für die diagnostische wie für die therapeutische Behandlung ganz andere Tuberkulinmengen in Betracht kommen.

Die negativen Resultate meiner Untersuchung haben mich von einer Mobilisierung der Tuberkelbazillen beim Meerschweinchen in dem Sinne einer Schädigung nicht überzeugen können.

Es ist nötig, dass noch weitere systematische Untersuchungen an einem grösseren Tiermateriale mit besonderer Berücksichtigung der Frage des konstanten oder nicht konstanten Vorkommens sowie der speziellen Bedingungen, die ein Ausschwemmen der Tuberkelbazillen beim rein tuberkulösen Tier verursachen, angestellt werden, um hieraus eine weitere Klärung der sehr wichtigen Frage der Mobilisierung der Tuberkelbazillen infolge von Tuberkulineinspritzungen zu gewinnen.

---

## Literatur.

1. Marmoreck, Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 1.
2. Broll, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1909. Nr. 49.
3. Schroeder u. Cotton, Bulletin Nr. 116 of the United States Departm. of Agriculture.
4. Mohler, Ebenda.
5. Titze, Thieringer u. Jahn, Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamte. 1913. Bd. 45. Heft 3.
6. Strauss, Inaug.-Dissert. Bonn 1910.
7. Mammen, Inaug.-Dissert. Giessen 1911.
8. Neumann u. Wittgenstein, Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. Bd. 12. Heft 2.
9. Schrum, Eggert, Dissert. Bern 1910.
10. Kurashige, Zeitschr. f. Tuberkulose. 1911. Bd. 17.
11. Bacmeister u. Rueben, Deutsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 50.
12. Bacmeister, Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 7.
13. Lange u. Lindemann, Mikrobiologischer Verein. 1913.
14. Ishio Haga, Ebenda. 1913.

15. Fränkel (Bonn), Deutsch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 16.
16. Göbel, Ebenda. 1913. Nr. 24.
17. Heymann u. Otto, Mikrobiologischer Verein. 1913. .
18. L. Rabinowitsch, Berl. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 3.
19. Möwes, L. Rabinowitsch, Sitzungsber. d. Berl. med. Gesellsch. 18. Februar 1914.
20. Duchinoff, Beitr. z. klin. Chirurgie. 1912. Bd. 79.
21. Rothacker u. Charon, Zentralbl. f. Bakt. 1913. Abt. 1. Bd. 69.
22. Klemperer, Therapie der Gegenwart. 1912.
23. Klopstock u. Seligmann, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1913. Bd. 76. Heft 1.
24. Beitzke, Berl. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 31.
25. Brem, Journal of Americ. med. Assoc. 1909. Sept. 18.
26. v. Lehmann, Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 32.
27. Delbanco, Monatshefte f. prakt. Dermatologie. 1903.
28. Kahn, Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 7.
29. Bogason, Zeitschr. f. Tuberkulose. Bd. 21. Heft 5.
30. Fränkel u. Baumann, Zit. n. Klopstock u. Seligmann (23).
31. Sturm, Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. 1911. Bd. 21.
32. Manwaring u. Bronfeubrenner, Journ. Exper. Med. New York 1913. Nr. 6.
33. Bauereisen, Zentralbl. f. Gynäkol. Jahrg. 37. Nr. 23.
34. Dieterlen, Tuberkulose-Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamte. Heft 9.
35. Uhlenhuth, Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 42.
36. Seemann, Berl. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 14.
37. Huzella, Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 20.
38. Frey, Zentralbl. f. Bakt. 1912. Abt. I. Bd. 61. Heft 4—5.
39. E. Fränkel, Sitzungsber. d. niederrh. Gesellsch. f. Natur- u. Heilk. Bonn, 20. Jan. 1914.
40. F. Ishii, Mitt. d. med. Gesellsch. zu Osaka. 1910. Bd. 9. Heft 5.
41. Markl, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 37.
42. Weil, Wiener klin. Wochenschr. 1911. Nr. 7.
43. Kraus u. Hofer, Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 26.
44. Liebmann, Verhandl. d. Berl. med. Gesellsch. Bd. 22. 1891
45. Barling u. Starey Wilson, Ebenda.
46. Ewald, Guttman-Ehrlich, Kossel, v. Jacksch, Ebenda.
47. Suzuki u. Takaki, Zentralbl. f. Bakt. 1912. Abt. I. Bd. 61.
48. Artur Mayer, Zeitschr. f. Tuberkulose. Bd. 21. Heft 5.
49. Liebermeister, Sitzungsber. d. niederrh. Gesellsch. f. Natur- und Heilk. Bonn, 20. Jan. 1914.
50. Christian u. Rosenblatt, Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 39