

XIV.

Experimentelle Untersuchungen über die Uebertragbarkeit der Tuberkulose auf Thiere.

Von Jul. Cohnheim und Bernh. Fränkel in Berlin.

Indem wir im Folgenden die Ergebnisse von Versuchen mittheilen wollen, welche wir, angeregt durch Villemins bekannte Experimente, über die Impfbarkeit der Tuberkulose auf Thiere angestellt haben, glauben wir ein näheres Eingehen auf die inzwischen bereits recht beträchtlich angehäuften Literatur über diese Frage unterlassen zu dürfen. Ausreichende Uebersichten über die veröffentlichten Arbeiten finden sich u. A. im Jahresbericht von Virchow und Hirsch pro 1866 I. p. 177, pro 1867 I. p. 296, ferner in den Archives général. 1868 Septemberheft; auch hat ganz vor Kurzem Klebs¹⁾ der Darstellung seiner eigenen Versuche eine kritische Beleuchtung eines Theils der einschläglichen Publicationen vorangeschickt.

Als Versuchsthiere bedienten wir uns ganz überwiegend des Meerschweinchens. Hierzu bestimmte uns für einmal der Umstand, dass diese Thiere, wenigstens in Berlin, um Vieles seltener von Entozoen heimgesucht sind, als die in den bisherigen Experimenten meist bevorzugten Kaninchen. In Wirklichkeit sind wir bei unseren Untersuchungen durch parasitäre Bildungen in keiner Weise gestört worden. Wie sich insbesondere der Eine von uns schon gelegentlich früherer Arbeiten vielfältig überzeugt hat, sind in der grossen Mehrzahl der berliner Meerschweinchen Lungen und Leber, bekanntlich die Lieblingssitze der hier in Betracht kommenden Parasiten, vollkommen intact, und wenn wir in unseren Versuchsthiere überhaupt auf Bildungen stiessen, die wir mit Sicherheit oder doch Wahrscheinlichkeit als entozoische ansprechen konnten, so waren dieselben doch immer so spärlich und vereinzelt, dass sie bei der Beurtheilung der Befunde keinerlei Schwierigkeiten ver-

¹⁾ Dieses Archiv Bd. XLIV. S. 242.

ursachen konnten. Ein zweiter Grund, an Meerschweinchen zu experimentiren, lag für uns in der Wahl der Impfstelle. Wir benutzten hierzu die Bauchhöhle, sowohl aus Scheu vor den Senkungsabscessen, welche sehr gern im Gefolge subcutaner Inoculationen sich entwickeln, als auch vornehmlich in Berücksichtigung der so sehr günstigen Bedingungen, welche die Peritonäalhöhle für die Resorption bietet. Bekanntlich aber vertragen Meerschweinchen Eingriffe in die Bauchhöhle im Durchschnitt weit besser, als Kaninchen. Wir verfahren immer so, dass wir das Peritonäum durch Schnitt eröffneten, die zu impfende Substanz in die Bauchhöhle hineinbrachten und dann die Wunde durch Suturen schlossen. Die Hälfte der so tractirten Thiere ging 1—4 Tage nach der Operation an Peritonitis zu Grunde; auch von den Thieren, welche diese Operation überlebten, erlagen noch einzelne einer mehr protrahirten, exsudativen Peritonitis. Der Rest überstand den Eingriff, ohne dass die Operation als solche weitere Folgen gehabt hätte. Die Thiere wurden im Winter im Keller des berliner pathologischen Instituts, im Sommer im Freien gehalten und gut gepflegt; mit Ausnahme von einigen, die in der Agonie getödtet wurden, haben wir alle bis zu ihrem spontanen Ende leben gelassen.

Die erste Frage, deren Entscheidung unsere Versuche galten, musste naturgemäss die sein, ob überhaupt durch Impfung bei Meerschweinchen ein Zustand erzeugt werden könne, der mit der Miliartuberkulose des Menschen übereinstimmt? Behufs Beantwortung dieser Frage impften wir in der beschriebenen Weise zunächst mit dem Material, das nach den vorliegenden Erfahrungen die meiste Aussicht auf Erfolg gewährte, nämlich mit Miliartuberkeln vom Menschen. Am 21. November v. J. wurden einigen Meerschweinchen kleine Stücke einer mit miliaren Tuberkelknötchen durchsetzten Lunge, welche von einem am Tage zuvor secirten, an allgemeiner Miliartuberkulose zu Grunde gegangenen Individuum stammte, in die Bauchhöhle gebracht. Das einzige die Operation längere Zeit überlebende Thier starb am 24. Dezember — 33 Tage nach der Impfung — und zeigte bei der Autopsie eine sehr dichte und reichliche Eruption feiner Tuberkelknötchen im Peritonäum, in der Leber, Milz, Pleura, den Lungen, kurz das exquisite Bild allgemeiner Miliartuberkulose. Dasselbe positive Resultat der Impfung mit tuberkulösen Producten, von der grauen wie von der

käsigen Art aus menschlichen Leichen, hatten wir in der Folge häufig zu constatiren Gelegenheit. Um nicht zu weitläufig zu werden, geben wir aus unseren Notizen nur folgendes Beispiel:

3. Januar 1868. Einem mittelgrossen Meerschweinchen wird ein etwa boh-nengrosses, von grauen und käsigen Knoten durchsetztes Stück aus dem Mittel-lappen der rechten Lunge eines an demselben Tage secirten Mannes in die Bauch-höhle gebracht. Das Thier stirbt am 29. Februar (57 Tage nach der Impfung).

Obduction. In der Nachbarschaft der Operationsnarbe sitzen in der Bauch-wand einige bis erbsengrosse Abscesse, die einen zähen, dickflüssigen, weissen Eiter enthalten. In der Bauchhöhle stösst man sofort auf einen über wallnussgrossen, prall fluctuirenden Tumor, der mit der concaven Fläche des linken Leberlappens einerseits und mit einer Anzahl Dünndarmschlingen andererseits fest verwachsen ist und beim Einschnneiden sich als ein abgekapselter Eiterheerd erweist; der Inhalt ist nichts als eine zähe, weissliche, dickflüssige Masse; die Kapsel dagegen besteht aus einem sehr derben und soliden, reichlich vascularisirten Bindegewebe, und ihre innere Oberfläche sieht, nach der Entfernung der Inhaltsmasse, wie besät aus mit feineren und gröberen, bis stecknadelkopfgrossen, härtlichen, meist durch-scheinenden Knötchen. In der Nähe dieses Heerdes sitzen ferner im Peritoneum parietale und viscerales, insbesondere im Dünndarmmesenterium, in der Umgebung des Pancreas, dann im Lig. suspens. hepatis, endlich an der peritonäalen wie an der pleuralen Fläche des Zwerchfells sehr zahlreiche feine, halbdurchsichtige hell-graue Knötchen und mitten unter ihnen vereinzelte grössere und mehr glatte voll-kommen käsig-knotige Knoten von etwas weicherer Consistenz. Die retroperitonäalen Lymphdrüsen in der Wurzel des Mesenterium sind erheblich grösser als normal und von schiefgrauer Farbe. Auch die Milz ist beträchtlich grösser und enthält eine Menge von durchscheinenden hellgrauen Knötchen, von denen einige Hirse-korngrösse erreichen (zum Theil wohl sicher Follikel). — Die linke Lunge ist im unteren Lappen hepatisirt, und sowohl in diesem wie in den lufthaltigen Ab-schnitten, nicht weniger ferner in der rechten Lunge finden sich sehr zahl-reiche, unter dem Finger hart anzufühlende graue rundliche Knötchen, die grosse Mehrzahl von Stecknadelkopfgrosse, mithin voluminöser, als die ächten Miliartu-berkel des Menschen zu sein pflegen. Auch in der Pleura parietalis und dem Pericardium vereinzelte feine graue Knötchen. In beiden Chorioides je ein Tuberkel von 0,7—0,8 Mm. Durchmesser¹⁾; auf dem linken Auge war zugleich die Hornhaut in ihrer unteren Hälfte ganz trübe, in ein weissliches undurchsich-tiges Gewebe verwandelt. — Hirn und Hirnhäute, Larynx und Trachea, die ge-sammte Schleimhaut des Digestionskanals, ebenso die Harnorgane sind intact. Dagegen ist die Leber ganz voll von mikroskopischen Tuberkelknötchen.

Der mikroskopische Befund bei allen diesen Knötchen war ganz übereinstim-mend und nicht zu missdeuten. Sie bestanden lediglich aus kleinen, rundlichen, kernhaltigen und schwach granulirten Zellen, in deren Mitte sich eine Anhäufung einer stark lichtbrechenden, bei durchfallendem Lichte schwarzen Körnchenmasse

¹⁾ Vgl. die Abbildung in v. Graefe's Archiv Bd. XIV. Taf. I. Fig. 10.

befand, innerhalb deren besondere morphologische Elemente nicht erkannt werden konnten.

Nach solchen Befunden, deren wir, wie gesagt, leicht eine grössere Anzahl beibringen könnten, durfte es nicht in Zweifel gezogen werden, dass durch Impfung beim Meerschweinchen Tuberkulose erzeugt werden kann. Sämmtliche Kennzeichen, durch welche die Tuberkel als solche sich characterisiren, trafen hier zu, sowohl in der ausgedehnten Verbreitung über die verschiedensten Organe (Peritonäum, Pleura, Lungen, Leber, Milz, Lymphdrüsen, ja selbst die Aderhauttuberkeln wurden nicht oft vermisst), als auch im makroskopischen und mikroskopischen Bau konnte die Uebereinstimmung mit der Miliartuberkulose des Menschen nicht vollkommener sein. Wir werden im Folgenden nicht mehr den Nachweis der Tuberkulose in den einzelnen Fällen führen und bemerken deshalb ganz ausdrücklich an dieser Stelle, dass wir Tuberkel immer nur dann als unzweifelhaft constatirt angenommen haben, wenn, ausser dem makroskopischen Befunde, wobei wir besonders auf die Härte Gewicht legten, das Mikroskop die resp. Knötchen in Anhäufungen von kleinen Ründzellen zerlegte, die im Centrum die oben beschriebene, stark lichtbrechende Körnchenmasse von sogen. Detritus, einschlossen. Dass aber diese Tuberkel in unseren Versuchsthieren wirklich ein Effect unseres Vorgehens und nicht blos zufällige Befunde waren, kann füglich einem Bedenken nicht unterliegen. Wie bereits oben hervorgehoben, haben wir in der übergrossen Mehrzahl der berliner Meerschweinchen die inneren Organe, insbesondere die Lungen, Leber und serösen Häute immer vollkommen intact gefunden; ganz den gleichen Befund boten in dieser Hinsicht die zahlreichen Thiere, welche schon in den ersten Tagen nach der Impfung an Peritonitis zu Grunde gingen, und endlich haben auch wir, gleich anderen Experimentatoren, uns wiederholt davon überzeugt, dass unverletzte Meerschweinchen, die mit den operirten Versuchsthieren unter ganz denselben Bedingungen gehalten wurden, selbst nach vielen Monaten durchaus gesund geblieben sind. Bei dieser Sachlage wird es wohl erlaubt sein, unseren Versuchen diejenige Beweiskraft zu vindiciren, welche überhaupt bei Experimenten dieser Art erreicht und beansprucht werden kann.

Ganz naturgemäss bot sich fortan als unsere nächste Aufgabe die Entscheidung der Frage, ob die artificielle Tuberculose

einem specifischen Virus ihre Entstehung verdanke. In der That hat diese Auffassung, selbst wenn ihr nicht die anscheinend so sicheren Versuchsergebnisse Villemin's zur Seite ständen, etwas sehr Verlockendes; eine Menge Erfahrungen des täglichen Lebens, der Krankenhäuser etc. scheinen sich auf diese Weise am bequemsten deuten zu lassen, und wir brauchen wohl nur auf die mehrfachen Versuche hinzuweisen, welche namentlich in der französischen Literatur der letzten Jahre gemacht sind, seit früher schon bekannte Thatsachen und Beobachtungen in diesem Sinne zu deuten, um zu zeigen, wie sehr die Lehre von der Specifität des tuberkulösen Virus in der Luft lag und wie bereiten Boden sie überall fand. Auch wir waren in jenem Stadium unserer Experimente so sehr für dieses Dogma voreingenommen, dass wir uns sofort daran machten, zugleich mit der Frage nach der etwaigen Existenz eines Virus auch die entscheiden zu wollen, ob dieses Virus lediglich an den tuberkulösen Producten selbst haften, oder ob es ganz allgemein über den Körper der Tuberkulösen verbreitet sei. Wir brachten zu dem Ende einigen Meerschweinchen tuberkelhaltige Partikel aus Leichen Tuberkulöser, und gleichzeitig anderen Thieren tuberkelfreie Partikel von denselben Leichen in die Bauchhöhle. Aber ehe noch diese Versuche zu Ende geführt waren, waren wir bereits belehrt, dass diese ganze Frage überflüssig, ja dass die Fragestellung selbst falsch war. Denn um dieselbe Zeit hatten wir etliche Thiere mit Stücken aus den Leichen von nicht tuberkulösen Individuen inoculirt; wir hatten in dieser Weise Partikel von weichen Krebsgeschwülsten, von Condylomen, von Sarkomen, endlich auch von beliebigen unveränderten Organen der ersten besten, möglichst frischen Leichen angewandt. Eine Anzahl der so behandelten Meerschweinchen überlebte die Impfung längere Zeit, und als sie zwei, drei und mehr Monate später zu Grunde gingen, fand sich auch in ihnen die verbreitetste Miliartuberkulose, mit dem Hauptsitz im Peritonäum, in den Lungen, der Leber. Hiernach konnte es nicht mehr in's Gewicht fallen, dass auch diejenigen von den oben erwähnten Versuchsthieren, welche mit tuberkelfreien Partikeln aus den Leichen tuberkulöser Individuen inoculirt waren, später der allgemeinen Tuberkulose erlagen.

Wenn schon mit diesen Experimenten die Unhaltbarkeit der Specifitätsdoctrin ganz sicher dargethan war, so blieb doch noch

immer ein Punkt übrig, über den auch eine Anzahl derjenigen Autoren, welche sich gegen die Specificität erklären, nicht hinweggekommen sind, dass es nämlich menschliche Leichentheile waren, welche wir unseren Meerschweinchen beigebracht hatten. Bei der Complicirtheit der noch so wenig gekannten Zersetzungs- und Verwesungsvorgänge, die fortwährend in den Leichen geschehen, konnte irgend ein mysteriöses Etwas mitspielen, das unserer Beurtheilung sich vollkommen entzog; liegt doch eine solche Ueberlegung im Hintergrunde, wenn dieser oder jener Autor von fein zertheilten organischen Partikelchen oder von den Producten des Gewebszerfalls u. dgl. als Causalmomenten spricht. Es war nothwendig, die Versuchsbedingungen zu vereinfachen, aber es war dies auch leicht genug. Statt der Leichentheile nahmen wir ganz heterogene Dinge, Bäusche reinen Fließpapiers oder von reiner Charpie, Stücke von Guttapercha, von rohem oder vulkanisirtem Kautschuk, und führten sie den Meerschweinchen in die Bauchhöhle ein. Der Erfolg war kein anderer, als der frühere. Etliche von den Thieren starben bald an allgemeiner Peritonitis, bei einzelnen aber begrenzte sich die letztere, die eingebrachten Körper wurden, wie man durch Palpation sich ganz bequem von aussen her überzeugen konnte, eingekapselt, die Thiere lebten dann noch verschiedene Zeit, und als sie später — der früheste Termin mit positivem Erfolg war 33 Tage nach der Operation — unter vorgeschrittener Abmagerung zu Grunde gingen, fand sich auch in ihnen eine ganz unzweideutige, ausgebreitete Miliartuberkulose, wieder mit dem Hauptsitz im Peritonäum, in Lungen und Leber. Ganz das gleiche Schicksal hatte ein Meerschweinchen, dem im December v. J. zu anderen Zwecken ein Tropfen von Zinnober-Aquarellfarbe, wie sie in kleinen Zinnbüchsen im Handel vertrieben wird, in die Bauchhöhle gebracht worden; das Thier verendete im Mai, und die Autopsie ergab auch hier eine weitverbreitete Miliartuberkulose ¹⁾.

Dieses Resultat, so unerwartet es uns auch Anfangs war, musste uns doch bald durch seine Constanz imponiren. Von sämmtlichen

¹⁾ Der Zinnober sass, beiläufig erwähnt, der Hauptmasse nach in einem abgekapselten Heerd in der Bauchhöhle nahe der Einbringungsstelle; ausserdem fanden sich reichliche Zinnoberkörner in den Lymphdrüsen der Bauch- und Brusthöhle, ferner in der Milz und Leber; zu der Vertheilung der Tuberkel hatte er augenscheinlich keinerlei Beziehung.

Thieren, denen wir irgend eine beliebige Substanz in die Bauchhöhle gebracht haben, sind, mit Ausnahme eines einzigen, alle diejenigen, welche die dritte Woche überlebten, tuberkulös geworden. Auch steht gegenwärtig dies Ergebniss keineswegs mehr so vereinzelt da. Denn wenn wir auch von Waldenburg's Anilinblauversuch absehen, den schwerlich Jemand wenigstens so, wie derselbe bisher (Berlin. klin. Wochenschr. 1867. S. 540) mitgetheilt ist, als einen positiven wird gelten lassen wollen, so sind doch in neuester Zeit von zwei englischen Autoren, Sanderson ¹⁾ und Fox ²⁾, Experimente publicirt worden, deren Resultate mit den unserigen sehr gut übereinstimmen; so hat Sanderson z. B. Meerschweinchen tuberkulös werden sehen, denen er lediglich längere Zeit hindurch ein Haarseil applicirt hatte. Jedenfalls aber konnten wir dies Ergebniss, nachdem wir seiner einmal sicher geworden waren, nur als ein erfreuliches bezeichnen. Denn hinfort war aus dem experimentellen Calcul jene unbekannte Grösse hinweggeschafft, die jeder Schätzung unzugänglich war, wir hatten es jetzt nur noch mit Factoren zu thun, deren Beurtheilung uns wenigstens möglich erschien, und wir konnten daran denken, an der Hand der sicheren pathologischen Erfahrung eine Analyse des Befundes und damit eine Aufklärung des Vorganges zu versuchen.

Verfolgen wir nämlich den Verlauf unseres Experimentes im Detail, so ist dasjenige, was wir zunächst durch die Einbringung des Fremdkörpers hervorrufen, eine unzweifelhafte legitime Peritonitis. Wie bereits mehrfach erwähnt, wird diese bei den Thieren, welche nicht schon in den ersten Tagen zu Grunde gehen, circumscript, und es entwickelt sich, was man gewöhnlich durch äussere Palpation, so zu sagen, klinisch ziemlich bequem verfolgen kann, ein durch eine Kapsel abgegrenzter Heerd. In der That ist dieser kapsuläre Tumor einer der prägnantesten und auffälligsten Befunde, den wir fast niemals in unseren Leichen vermisst haben. Die Grösse dieser Heerde war sehr wechselnd; die kleinsten waren kaum grösser als eine Haselnuss, andere erreichten den Umfang von Wallnüssen, ja wir haben selbst solche getroffen, die kleinen Borsdorfer

¹⁾ Sanderson, A serie of microscopical specimens etc. Brit. med. Journ. 1868. No. 381.

²⁾ Wilson Fox, A Lecture on the artificial production etc. Brit. med. Journ. 1868. No. 386—388.

Äpfeln gleich kamen; sie sassen mehr oder weniger beweglich, je nachdem sie mit der Leber oder mit den Bauchdecken oder blos mit den Därmen und dem Mesenterium verwachsen waren; die Kapsel selbst war in allen Fällen organisirt und reichlich vascularisirt, dabei, je nach der Zeitdauer, die zwischen der Operation und dem Tode der resp. Thiere vergangen war, zarter oder derber, in den extremsten Fällen selbst über 1 Mm. dick. Innerhalb dieser Kapsel befanden sich in den Fällen, wo wir Charpie, Kautschuk u. dgl. in die Bauchhöhle eingebracht hatten, zunächst diese Fremdkörper, waren dagegen menschliche Gewebsmassen oder Leichentheile eingeführt worden, so enthielt die Kapsel lediglich den so gleich zu beschreibenden eingedickten Eiter; niemals ist es uns gelungen, in dem Kapselinhalt noch sichere Reste jener Gewebstheile aufzufinden, mochten es nun Partikel eines Carcinom, einer Lymphdrüse, einer Lunge, oder wovon auch immer sein. Alle diese Dinge hatten sich innerhalb der Bauchhöhle so vollkommen verändert, dass sie sehr bald schon nicht mehr nachgewiesen werden konnten; indess hegen wir, in Betracht der alltäglichen pathologischen Erfahrung und Angesichts der Befunde nach Einbringung von Kautschuck etc., keine Furcht, dass Jemand uns das Recht bestreiten werde, auch in den Fällen, wo wir mit Leichentheilen geimpft hatten, den abgekapselten Heerd von diesem Eingriff herzuleiten. Die eigentliche Hauptinhaltsmasse — und in den letzterwähnten Fällen die einzige — dieser kapsulären Geschwülste bildete überall jene geruchlose, weisse, zähflüssige Substanz, die von den chronischen, subcutanen Abscessen der Kaninchen her jedem Pathologen so wohl bekannt ist; zuweilen hatte sie die Consistenz von Honig, meist aber die des gewöhnlichen Atherombreis; nur in ganz vereinzeltten Fällen trafen wir statt dieser breiigen Schmiere einen dünnflüssigen milchigten, dann zugleich übelriechenden Inhalt — vermuthlich erst eine secundäre Metamorphose. Bei der mikroskopischen Prüfung fanden sich zweierlei morphotische Bestandtheile in diesem Brei: 1) stark lichtbrechende, glänzende Körnchen, die eine sehr lebhaftige Molecularbewegung zeigten, und 2) der Menge nach bei Weitem überwiegend Körperchen von der Grösse der farblosen Blutzellen, dabei aber alle mehr oder weniger eckig und abgeplattet und grösstentheils voll von stark lichtbrechenden, ziemlich groben Granulis. In einzelnen dieser Körnchen gelang es, durch

Essigsäure evidente Kerne zur Anschauung zu bringen, in der sehr grossen Mehrzahl derselben aber kamen auf Zusatz der Säure keine Kerne zum Vorschein, entstand überhaupt dadurch keine merkliche Veränderung, da auch die glänzenden Granula gegen \bar{A} resistent waren. Keines dieser Körperchen zeigte bei der Untersuchung in den geeigneten Medien, als Kochsalzlösung, Jodserum u. dgl., eine Spur von Contractilität, auch nicht auf dem heizbaren Objectisch bei Blutwärme. Ueber die Deutung dieser Gebilde kann ein Zweifel nicht wohl statthaben. Es sind, was ja auch a priori zu erwarten war, abgestorbene und geschrumpfte Eiterkörperchen, und auch die freien, glänzenden Körnchen wird man wohl ohne Bedenken als von untergegangenen Eiterkörperchen herstammend ansehen dürfen. Eine wie lange Zeit dazu erforderlich ist, um gemeine, lebendige Eiterkörperchen in jene eckigen und platten Bildungen zu verwandeln, darüber fehlt uns zur Zeit ein sicheres Urtheil; der früheste Termin, an welchem wir bereits statt regelrechter Eiterzellen diese abgestorbenen, geschrumpften Körperchen in einem Heerde trafen, war dreizehn Tage nach der Inoculation. Ganz die gleiche Beschaffenheit, im makroskopischen wie mikroskopischen Verhalten, hatte der Inhalt von kleinen, erbsen- bis bohnengrossen Abscessen, welche wir sehr oft — vergleiche den obigen Sectionsbefund — besonders in der Nähe der Operationsstelle, aber auch entfernt davon, antrafen, und von denen einzelne unzweifelhaft von Lymphdrüsen ausgegangen waren, während andere an Orten sassen, wo es Lymphdrüsen in der Norm nicht giebt, wie z. B. in den seitlichen Gegenden der Bauchdecken.

Ueberblickt man nun die bisher geschilderte Reihe von Producten, die in leicht verständlicher Weise durch unseren Eingriff gesetzt werden, so liegt es nahe genug, gerade in den abgestorbenen Eiterkörperchen das Moment zu suchen, welchem die später auftretende Tuberkulose ihre Entstehung verdanke. Denn diese abgestorbenen Elemente sind das einzige Fremde — die eingebrachten Fremdkörper selbst muss man ja, bei ihrer Natur, ganz aus dem Spiele lassen — was im übrigen Körper des Versuchstieres seines Gleichen nicht hat, die bindegewebige Kapsel selbst mit ihren Gefässen wird dagegen einen Verdacht wohl schwerlich auf sich ziehen. Dass aber andererseits diese kapsulären Tumoren, resp. die mehrerwähnten Abscesse wirklich bei dem ganzen Vorgang

eine wichtige Rolle spielen, dafür lag ein ganz bestimmter Fingerzeig darin vor, dass, wie schon in dem in extenso mitgetheilten Sectionsbefund erwähnt worden, die Innenfläche der Kapsel in fast allen Fällen mit sehr zahlreichen und dichtstehenden, meist ganz feinen, hellgrauen, ziemlich harten, unzweifelhaften Tuberkelknötchen wie besät war, und überdies stets in der unmittelbaren Nachbarschaft der Kapsel oder der Abscesse die tuberkulöse Eruption am dichtesten und reichsten stand; nicht selten konnte man von diesen Stellen aus ganze Stränge von Knötchen, augenscheinlich in der Richtung der Lymphgefäße, z. B. gegen die Wurzel des Mesenterium hin oder an der Innenfläche der vorderen Bauchwand zum Zwerchfell hinauf verfolgen. Indessen musste es doch wünschenswerth erscheinen, diesem anatomischen Calcül eine Stütze durch das Experiment zu geben; es galt zu prüfen, ob in der That der abgestorbene Eiter, in die Circulation eines Thieres gebracht, Tuberkulose zu erzeugen vermöge. Wir verfahren deshalb in folgender Weise. Aus einer Kapsel und aus einem Axillarabscesse eines lebenden, einige Zeit vorher mit normaler Hirnsubstanz geimpften Meerschweinchens wurde die dicke Inhaltsmasse entnommen, alsdann in halbprocentiger Kochsalzlösung möglichst vollständig und gleichmässig vertheilt, durch feines Leinen filtrirt und von dieser einer dünnen Milch gleichenden, ganz flockenfreien Flüssigkeit zweien Meerschweinchen je 10—12 Ccm. in die V. jugul. injicirt. Von den beiden Thieren starb eines am 19., das zweite erst am 70. Tage nach der Operation, und in beiden fand sich eine exquisite Miliartuberkulose, aber, was sofort in die Augen fiel, in einer Verbreitung, die von unseren gewohnten Fällen sehr abwich. Das Peritonäum war ganz frei und durchaus glatt, die Tuberkulose hatte ihren ganz wesentlichen Sitz nur in den Lungen und der Leber, selbst in der Milz waren nur vereinzelte Knötchen. So schlagend der Ausgang dieser Versuche Anfangs erschien, so wurden wir doch bald zur Vorsicht gemahnt durch das Ergebniss zweier Controlversuche, die wir gleichzeitig angestellt hatten. Wir hatten nemlich einem Meerschweinchen geschlagenes, frisches Blut von einem anderen, gesunden Meerschweinchen in die V. jug. injicirt, und einem anderen lediglich die zu einer Injection erforderliche Operation gemacht, ohne erstere daran zu schliessen. Auch diese beiden Thiere gingen, das eine nach 75, das zweite nach 46 Tagen

zu Grunde, und die Autopsie ergab vollkommen typische Miliartuberkulose der Lungen und Leber bei Integrität des Peritonäum, daneben eingedickte Abscesse am Halse und hinter dem Manub. sterni. Freilich konnten wir auch diese Versuchsergebnisse in unserem Sinne deuten; war es wirklich der eingedickte, abgestorbene Eiter, der den Anstoss zur Entwicklung der Tuberkulose gab, so war es ja natürlich, dass eine Operationswunde, welche nicht per primam sich schloss, sondern zu einer Eiteransammlung mit Eindickung, wie sie bei Kaninchen und Meerschweinchen so regelmässig geschieht, führte, gleichfalls der Ausgangspunkt einer Tuberkulose wurde. Indessen war uns doch soviel durch diese Versuche klar geworden, dass das Meerschweinchen nicht das geeignete Thier für diese Experimente sei. Wir wählten deshalb den Hund. Beim Hunde ist einerseits unseres Wissens noch niemals eine spontane echte Tuberkulose zur Beobachtung gekommen, und andererseits weiss Jedermann, dass es keinen geringfügigeren Eingriff bei diesen Thieren geben kann, als eine Injection in eine Vene; mag die Wunde per primam oder auf dem Wege der Eiterung heilen, niemals hat die Operation als solche irgend eine nachhaltige Wirkung auf das Befinden des Thieres. Wir gingen nun ganz so zu Werke, wie bei den Meerschweinchen. Eingedickter Kapsel- und Abscess-eiter von Meerschweinchen, die selbstverständlich mit nichttuberkulösen Substanzen geimpft waren, wurde mit $\frac{1}{2}$ procentiger Kochsalzlösung vermischt, durch Leinen filtrirt und in die V. jug. injicirt. Drei sehr muntere, mittelgrosse Hunde, von denen zwei unter, der dritte über ein Jahr alt waren, wurden im Juli, resp. im September in dieser Weise behandelt. Von diesen wurde der eine durch ein Versehen bereits nach drei Wochen getödtet, die beiden anderen starben spontan, nachdem sie in den letzten Wochen ihres Lebens traurig geworden und abgemagert waren, der eine nach 39, der zweite nach 34 Tagen. Bei allen dreien ergab die Autopsie allgemeine typische Miliartuberkulose. Der Sitz derselben waren in allen drei Fällen die Lungen, die Leber, die Milz und die Nieren. Am zahlreichsten und entwickeltsten waren die Tuberkel bei dem zweiten, am 39. Tage zu Grunde gegangenen Thiere, am spärlichsten bei dem ersten, das schon nach drei Wochen umkam. Auch war ein unverkennbarer Unterschied in der Grösse der einzelnen Knötchen vorhanden. Im Allgemeinen standen die Tuberkel un-

serer Hunde denen der Meerschweinchen an Grösse nach, sie glichen vielmehr den von Virchow mit dem Namen der „submiliaren“ Knötchen bezeichneten Kernen beim Menschen, wie sie auf den serösen Häuten so typisch vorzukommen pflegen. Indess waren die Knötchen des nach 3 Wochen getödteten Hundes noch erheblich kleiner, kaum „stecknadelspitzgross,“ und besonders in der Leber noch darunter, von lediglich mikroskopischer Grösse. Was die übrigen Befunde bei den Hunden anlangt, so waren die serösen Häute vollkommen intact und glatt, an den Lymphdrüsen keinerlei Veränderung, die Milz bei den zwei spontan gestorbenen ziemlich beträchtlich geschwollen, auch die Leber bei beiden erheblich grösser als normal, zugleich mit dem ausgesprochensten Character der Fettleber. Der Tod war zweifelsohne in beiden Fällen in Folge umfangreicher, aber schlaffer Hepatisationen von theils lobulärem, theils lobärem Character eingetreten, von denen wir nicht auszusagen wagen, ob sie mit den Lungentuberkeln in einem Causalnexus standen.

Bis zu diesem Punkte haben wir unsere Versuche geführt und müssen sie hier zum einstweiligen Abschluss bringen, da der Eine von uns im Begriffe steht, Berlin zu verlassen. Indessen hat dieser vorläufige Abschluss, wie uns scheint, auch eine gewisse sachliche Berechtigung. Niemand kann in der That weniger geneigt sein, als wir, zu weitgehende Folgerungen aus unseren Versuchen zu ziehen, aber den Schluss halten wir durch die ganze Reihe derselben und vor Allem durch die drei Hundeversuche, in denen wir wesentliche Fehlerquellen nicht zu entdecken vermögen, für berechtigt und geboten, dass es wirklich der abgestorbene und eingedickte Eiter ist, dessen Aufnahme in die Circulation die Tuberkulose ihre Entstehung verdankt. Diese Annahme erklärt vollkommen alle Thatsachen, welche in unserer gesammten Versuchsreihe zu unserer Beobachtung gekommen sind; und auch die Ergebnisse aller übrigen Experimentatoren können, wie wir meinen, zwanglos in dieser Weise gedeutet werden. Eine jede Impfung bei Kaninchen oder Meerschweinchen, an welcher Stelle und mit welchem Material auch immer sie ausgeführt worden, muss Bedingungen gesetzt haben, unter denen eine Eiteranhäufung mit consecutiver Eindickung zu Stande kommen konnte und damit, wie wir annehmen, die Möglichkeit der Entwicklung von Tuberkulose;

beim Hunde dagegen, wo bekanntlich eine solche Eindickung von Eiter sehr selten geschieht, ist es deshalb auch nur in so wenigen Fällen geglückt, Tuberkulose zu produciren, und nur dann scheint man des Erfolges sicher sein zu können, wenn man den abgestorbenen eingedickten Eiter direct in die Säftemasse des Thieres einführt. Auf den ersten Anblick könnte es paradox erscheinen, dass eine so auffällige Thatsache, wie die Entstehung von allgemeiner Tuberkulose in Folge von Eitereindickung, nicht schon längst sollte bekannt sein, während doch auf jedem physiologischen Laboratorium tagtäglich Gelegenheit zu ihrer Constatirung gegeben ist; indess wolle man bedenken, wie selten sich Jemand die Mühe gegeben haben wird, den genauen Sectionsbefund von Thieren zu erheben, die etliche Wochen nach dem Versuche, zu dem sie gedient haben, gestorben sind. Das ist in der That jedem Physiologen wohlbekannt, dass Kaninchen, denen z. B. der Hals-sympathicus durchschnitten worden, gewöhnlich 5, 6, 8 Wochen später zu Grunde gehen; hinfort wird es sein Interesse haben, der Todesursache dieser Thiere nachzuforschen, und es wird, so zu sagen, eine Probe auf unsere Deduction sein, ob nicht in einer grossen Zahl der so verendeten Thiere Lungentuberkulose wird gefunden werden.

Noch weitere Schlüsse aus unseren Versuchen zu ziehen, tragen wir dagegen gerechtes Bedenken. Wenn Jemand, wie billig, die Frage aufwerfen sollte, was sich nun daraus für die Geschichte der menschlichen Tuberkulose ergebe, so liegt es freilich nahe, an die bekannte Buhl'sche Lehre zu erinnern, wonach die Tuberkulose ihren Ausgang von einem vorher bestehenden käsigen Heerde nehmen soll. Indess, so verführerisch die Analogie erscheint, so nehmen wir doch einstweilen Anstand, dieselbe aufzustellen, weniger, weil notorisch vereinzelte Fälle von acuter Miliartuberkulose vorkommen, in denen es nicht gelingt, einen solchen käsigen Heerd nachzuweisen; denn derselbe könnte, was ganz unbedenklich scheint, resorbirt sein, wie auch wir wiederholt bei unseren Versuchsthieren ein Kleinerwerden des kapsulären Tumors durch Palpation haben constatiren können. Viel erheblicher erscheint uns für jetzt noch das Bedenken, ob man berechtigt ist, die sogenannten käsigen Produkte, wie wir sie beim Menschen kennen, ohne Weiteres mit den doch um Vieles weicheren und im äusseren Habitus recht unähnlichen eingedickten Abscessen der Kaninchen und Meer-

schweinchen zu identificiren. So fest wir daher auch für unsere Auffassung der Geschichte der Impfungs- oder, wie man wohl sagen darf, „traumatischen“ Tuberkulose einzustehen uns getrauen, so vorsichtig wünschen wir einstweilen noch in unseren Folgerungen für die, so zu sagen, „idiopathische“ Tuberkulose des Menschen zu sein.

Ebenso wenig getrauen wir uns ein Urtheil darüber, was in dem eingedickten, abgestorbenen Eiter das eigentlich Wirksame ist, ob die freien, stark lichtbrechenden Körnchen, ob die geschrumpften Eiterzellen oder vielleicht eine in Lösung befindliche chemische Substanz; nur darauf glauben wir, gegenüber den bekanntlich sehr abweichenden Effecten, welche die Einspritzung frischen Eiters in die Venen bei Hunden hat, ein nachdrückliches Gewicht legen zu dürfen, dass es eben abgestorbener Eiter ist. — Ferner sind wir in keiner Weise der gerade in den letzten Jahren so viel discutirten Frage von dem Verhältniss der eigentlichen Tuberkulose zur sogenannten käsigen Pneumonie näher getreten. Wir haben allerdings in den Lungen unserer Meerschweinchen wiederholt neben den Tuberkeln Befunde von mehr oder weniger ausgebreiteten, trockenen und derben, gelblich-weissen Hepatisationen constatirt, die eine nicht geringe Aehnlichkeit mit dem hatten, was wir beim Menschen als käsige Pneumonie bezeichnen. Indess halten wir diese Frage für viel zu schwierig, als dass sie so beiläufig durch ein Paar einzelner Versuche erledigt werden könnte: ist es ja überdies noch zweifelhaft, ob die Lungen der Nager das geeignete Object hierfür sind. Endlich wagen wir auch nicht den leisesten Versuch, mit dem bis jetzt vorliegenden thatsächlichen Material den Mechanismus des Zustandekommens der Tuberkulose und ihrer Verbreitung über den Körper zu erklären.

Zum Schluss sei es uns noch erlaubt, einige detaillirte Zahlenangaben, betreffend die Zeitdauer unserer Versuche, beizubringen, die vielleicht für den Einen oder den Anderen der Leser von Interesse sein möchten. Der früheste Termin, in dem uns die Production der Tuberkulose gelungen, beläuft sich auf 19 Tage; es war dies das eine der Meerschweinchen, dem abgestorbener Eiter in die V. jug. injicirt worden. Wenn unsere Auffassung die richtige, so mussten wir allerdings erwarten, dass bei Impfung in die Bauchhöhle ein längerer Zeitraum bis zur Entwicklung der Tuberkulose

vergehen würde; es musste ja erst die Eindickung des Eiters vorgehen. Wie viel Zeit hierzu erforderlich ist, darüber können wir, wie gesagt, nichts Sicheres angeben, der früheste Termin, wo wir es constatiren konnten, war 13 Tage. Andererseits war der 33. Tag das früheste Datum, in dem uns Meerschweinchen, die in Folge von Impfung in die Bauchhöhle (1 mit Kautschuk und 1 mit tuberkulöser Lungensubstanz) tuberkulös geworden waren, zu Grunde gingen. So gut diese Zahlen zu stimmen scheinen, so würde es doch ein sehr verfehltes Beginnen sein, hierauf irgend eine Art von Rechnung gründen zu wollen. Denn, wie unsere Versuche uns gelehrt haben, lässt sich auch nicht annähernd mit einiger Sicherheit in dieser Beziehung etwas Constantes vorhersagen. Das zweite Thier, dem von demselben eingedicktem Eiter eingespritzt war, wie dem nach 19 Tagen gestorbenem, starb erst am 70. Tage, und von den 22 Meerschweinchen, die uns nach Impfung in die Bauchhöhle tuberkulös zu Grunde gegangen sind, starben 14 in den ersten hundert Tagen nach der Operation, 6 in den zweiten hundert und 2 erst in den dritten. Alle diese Zahlen haben aber begreiflicher Weise nur geringen Werth, weil ja der Todestag gar keinen Aufschluss über den Zeitpunkt des Beginns der Krankheit gibt, den zu kennen ja doch vor Allem wünschenswerth sein muss. In dieser Beziehung haben uns unsere Versuche keinerlei Fingerzeige gegeben. Die Beurtheilung der Thiere *intra vitam* gibt eben zu unsichere Anhaltspunkte; allerdings wurden dieselben meistens nach Verlauf einiger Wochen mager und weniger munter als früher; indess haben wir scheinbar sehr heruntergekommene Thiere sich wieder vollständig erholen sehen, so dass sie erst Monate nachher der Tuberkulose erlagen. Auch die ophthalmoskopische Untersuchung hat uns, wir denken, nur aus zufälligen Gründen, zu positiven Ergebnissen nicht geführt.

Berlin, October 1868.
