



Beitrag zur Frage nach der Tenacität der Tuberkelbacillen.

Inaugural-Dissertation

der

medizinischen Facultät zu Königsberg in Pr.

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt und öffentlich vertheidigt

Sonnabend den 2. April 1887, Mittags 12 Uhr

von

Max Voelsch

prakt. Arzt.

Opponenten:

G. Steinert, prakt. Arzt.

G. Troje, cand. med.

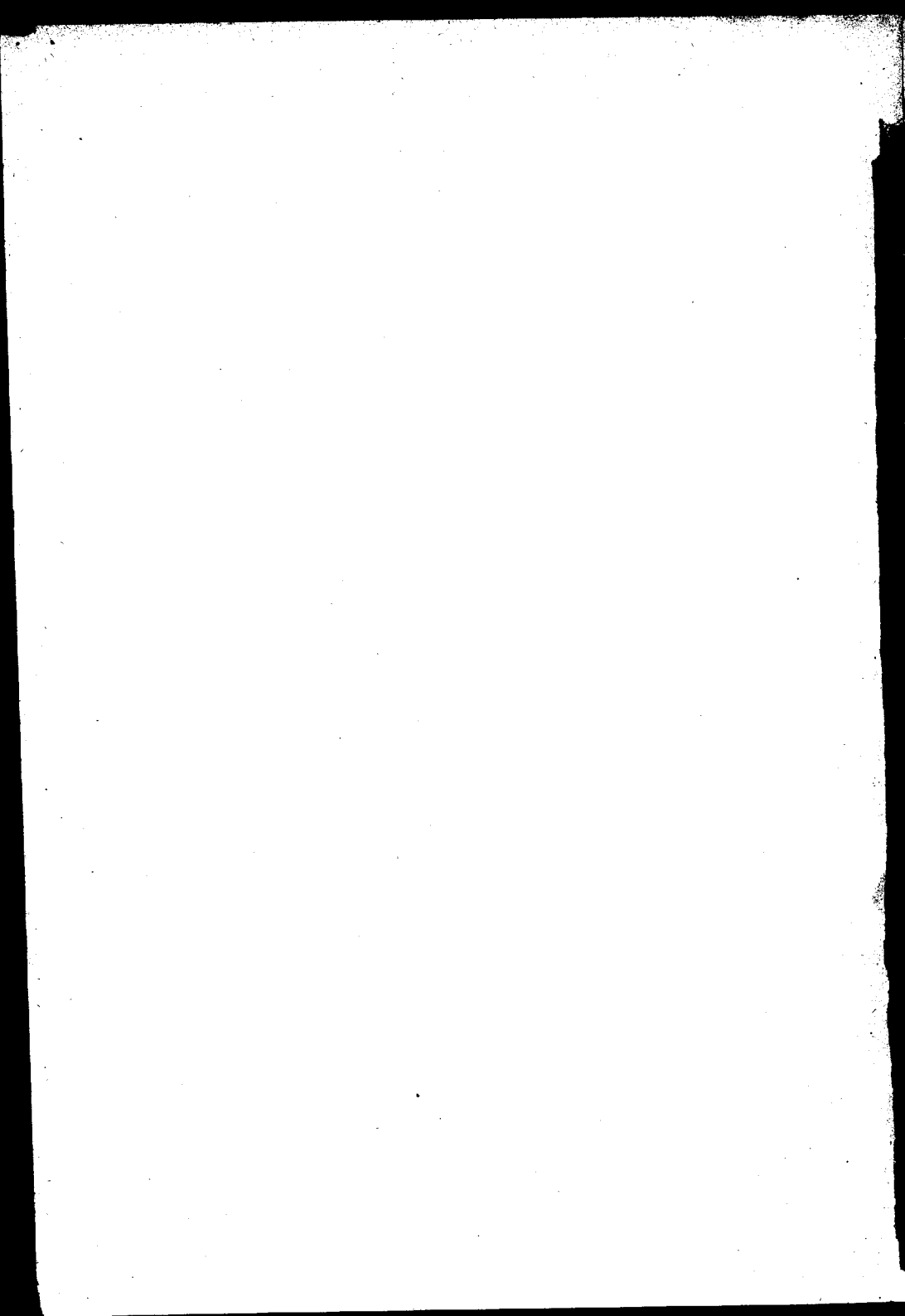


Königsberg in Pr.

Druck von R. Leupold.

1887.





Seinem verehrten Lehrer

Herrn Professor Dr. Baumgarten

in Dankbarkeit gewidmet

vom

Verfasser.

Die Frage nach der Tenacität der Tuberkelbacillen, d. h. ihrer Widerstandsfähigkeit gegen äussere auf sie einwirkende Einflüsse ist in mannigfacher Beziehung von wesentlichstem Interesse. Einmal durfte und darf von der definitiven Beantwortung dieser Frage eine Aufklärung über manche bisher noch dunkeln Verhältnisse in der Aetiologie der Tuberkulose erwartet werden; denn wenn seit der Entdeckung des Tuberkelbacillus, seitdem man somit in der Lage war, das zu Experimenten verwendete Material in Bezug auf seine spezifische Virulenz genau zu prüfen, die bis dahin so differirenden Ergebnisse der Impfversuche mit tuberkulösem Material zu schwanken aufhörten, und bald der ziemlich unbestrittene Satz aufgestellt werden konnte, dass Impfungen mit tuberkulösem, d. h. bacillenhaltigem Material fast ausnahmslos eine allgemeine Tuberkulose hervorrufen, konnte eine Einigung in Betreff der Fütterungstuberkulose, in Betreff der Frage nach der Infection des Körpers vom Digestionstraktus aus nicht so schnell erreicht werden. Die Forscher kamen bisweilen nach wie vor zu durchaus widersprechenden Resultaten.

Es lag nun nahe, in den zahlreichen bei den verschiedenen Individuen wechselnden, und selbst bei demselben Individuum zeitweise bedeutend schwankenden Einflüssen, denen die Bacillen nach der Fütterung im Körper der Reihe nach ausgesetzt sind, einen Schlüssel für diese Widersprüche zu suchen, und thatsächlich ist, wie wir

weiter sehen werden, die Frage nach der Tenacität der Tuberkelbacillen auch von diesem Gesichtspunkte aus in Angriff genommen worden.

Die Lösung dieser Frage war ferner in praktischer Beziehung von grosser Wichtigkeit. Wollte man gegen die verheerende Wirkung der Tuberkulose unter der Menschheit mit Aussicht auf Erfolg ankämpfen, so musste man zunächst versuchen, die Mittel und Wege zu finden, durch die der von den Kranken fortwährend producirte Ansteckungsstoff, die Bacillen, aus der Welt geschafft resp. unschädlich gemacht, desinficirt werde. Auch von dieser Seite hat man sich in den letzten Jahren der bezüglichen Frage durch umfassende und exakte experimentelle Untersuchungen zu nähern versucht, ohne übrigens bis jetzt ein praktisch allgemein durchführbares Desinfectionsmittel des Auswurfs der Phthisiker gefunden zu haben.

So mannigfach und ausgiebig nun die in den letzten Jahren über die Tenacität der Tuberkelparasiten angestellten Untersuchungen sind, so wenig gestatten dieselben ein definitiv abschliessendes Urtheil, so oft und wesentlich differiren die aus ihnen gewonnenen Resultate und Schlüsse. Es seien hier einige der wichtigsten Differenzpunkte angeführt: Eine der hervorstechendsten Fragen auf diesem Gebiete ist die, ob die Fäulniss im Stande sei, die Wirkung der Tuberkelbacillen zu vernichten resp. abzuschwächen. Die Ergebnisse der hierüber angestellten Versuche sind geradezu entgegengesetzte.

Auf der einen Seite haben Baumgarten¹⁾ und Fischer²⁾

1) Centralblatt für klinische Medicin. 1884 No. 2. Ueber die Uebertragbarkeit der Tuberkulose durch die Nahrung und über Abschwächung der pathogenen Wirkung der Tuberkelbacillen durch Fäulniss.

2) Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. XX.

bei Gelegenheit von Untersuchungen über die Fütterungstuberkulose bei ihren diesbezüglichen Experimenten absolut konstante Resultate erhalten und darauf hin die Vernichtung resp. Abschwächung des Tuberkelvirus durch die Fäulniss mit aller Entschiedenheit behauptet. Die Fütterungsmassen wurden hierbei aus tuberkulösen Kaninchenlungen gewonnen, und schon fünftägiges Faulen dieser Lungen genügte, um das Zustandekommen der sonst regelmässig nach Genuss dieser Nahrung entstehenden Tuberkulose zu verhindern. Durch die hierbei ausgeführten Kontrollversuche wurden zugleich die annähernd gleichzeitig angestellten Versuche Falks in Betreff der Impftuberkulose bestätigt. Derselbe¹⁾²⁾ kommt nämlich auf Grund seiner Untersuchungen zu denselben Schlüssen für die Impftuberkulose. Wenn er menschlichen Leichen bei der Obduktion entnommene Lungentheilchen etwa acht Tage an der Luft bei mittlerer Temperatur aufbewahrte und dann auf Meerschweinchen verimpfte, so hatten sie „unverkennbar ihre Infektionskraft eingebüsst.“ Er erhielt entweder einen gänzlich negativen Befund oder nur eine umschriebene lokale Tuberkulose. Ihm hat sich in neuerer Zeit auch De Toma³⁾ angeschlossen. Auch er hat die Aufhebung der Virulenz des tuberkulösen Sputums durch die Fäulniss nach fünf bis zehntägar Einwirkung, je nach der Intensität und Art derselben, für die Impftuberkulose gefunden.

In direktem Gegensatz zu diesen Versuchen stehen

1) Archiv für patholog. Anatomie und Physiologie und für klin. Medicin Bd. XCIII Heft 2. „Ueber das Verhalten von Infektionsstoffen im Verdauungskanal“. p. 195 ff.

2) Berliner Klinische Wochenschrift 1883 No. 50. „Beitrag zur Impftuberkulose.“

3) Sulla virulenza dello sputo tuberculare. Nota preventiva. Annali Universali di medicina chirurgia, Luglio 1886.

die Ergebnisse einer im Kochschen Laboratorium von Schill und Fischer¹⁾ angestellten Reihe von Experimenten.

Dieselben haben unter ihren zahlreichen Versuchen über die Desinfection des tuberkulösen Sputums auch einen solchen mit faulendem Sputum angestellt und gefunden, dass selbst wochenlanges Faulen das tuberkulöse Sputum nicht unschädlich macht, denn „als mit einem 10, 41 und 43 Tage lang faulenden Sputum, welches frisch, sowie am 43ten Tage bei der mikroskopischen Untersuchung zahlreiche Tuberkelbacillen neben Unmassen von Fäulnissbakterien enthielt, je 2 Meerschweinchen geimpft wurden, erwies es sich in allen Fällen noch wirksam, sämtliche Thiere wurden tuberkulös.“ Mit Rücksicht auf diese letzten Versuche hält auch Koch²⁾ die Fäulniss den Tuberkelbacillen gegenüber auf weite Zeitdauer hin für nicht abschwächend.

Endlich hat Wesener³⁾, dieser wiederum in Betreff der Fütterungstuberkulose mit gefaultem Sputum zweifelhafte Resultate erhalten und „kann mithin die Angaben Falks und Baumgartens einstweilen nicht bestätigen.“

Es ist noch nicht gelungen, zwischen diesen sich so lebhaft widersprechenden Ansichten eine Brücke zu schlagen.

Kaum weniger unsicher und unklar ist das Verhalten der Tuberkelbacillen einigen anderen Einwirkungen gegenüber. So ist z. B. noch nicht sicher erwiesen, wie sich dieselben dem Aufkochen gegenüber verhalten. Schill und Fischer⁴⁾ geben für tuberkulöses Sputum an, dass nach

1) Mittheilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt Bd. II. „Ueber die Desinfection des Auswurfs der Phthisiker S. 543.

2) Mittheilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt Bd. II „Die Aetiologie der Tuberkulose.“ S. 78.

3) „Kritische und experimentelle Beiträge zur Lehre von der Fütterungstuberkulose,“ Akademische Habilitationsschrift, Freiburg 1885, S. 86, 87.

4) l. c. S. 140

zweiminutenlangem Kochen es noch gelungen ist, Thiere zu inficiren, nicht mehr nach fünfminutenlangem, Wesener¹⁾ giebt ganz kurz an, dass Siedehitze die Bacillen sicher, die Sporen meist tödte.

De Toma²⁾ behauptet auch eine Abschwächung der specifischen Wirksamkeit des Sputum durch längeres Aufbewahren in höherer Temperatur beobachtet zu haben, was von Falk in früheren Versuchen geleugnet wurde. Nirgends finden sich Angaben darüber, ob mehrmaliges Aufkochen zur Vernichtung der Tuberkelbacillen genügt.

Die Frage ist von eminenter Wichtigkeit in Betreff des Genusses der Milch tuberkulöser Thiere.

Aehnliche wenn auch unerheblichere Differenzen und Unklarheiten haben sich in Betreff der Virulenz eingetrockneter tuberkulöser Massen herausgestellt.

Endlich sei hier noch der doppelten Anschauungen gedacht, welche sich in Betreff der hierauf bezüglichen Eigenschaften des Magensaftes, sowie der übrigen Verdauungssäfte geltend gemacht haben. Von der einen Seite Falk³⁾ 4), Baumgarten⁵⁾ und Fischer⁶⁾ wird jegliche Beeinflussung tuberkulöser Nahrung durch dieselben geleugnet, während andererseits Wesener⁷⁾ auf Grund zahlreicher Experimente zu dem Schluss kommt, dass die in dem Magensaft enthaltene Säure analog dem bei den Milzbrandbacillen

1) l. c. S. 91.

2) l. c.

3) Falk. Berl. klin. Wochenschrift 83, No. 50 „Beitrag zur Impftuberkulose“ S. 773.

4) „Ueber das Verhalten von Infektionsstoffen im Verdauungskanal“, Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin, Bd. XCIII, Hft. 2.

5) l. c.

6) l. c.

7) l. c.

angenommenen Vorgänge (s. Anmerk.) bei genügender Einwirkung die sämtlichen Bacillen tödte und nur die Sporen verschone und während er die Frage nach der Wirksamkeit der übrigen Verdauungssäfte noch offen lässt.

Woher kommen nun diese zahlreichen und so eingreifenden Widersprüche? Da sich dieselben aus der Art der Verwendung des Materials nicht wohl erklären lassen dürften, so hat man an das Material selbst gedacht. Zuerst hat Wesener in seiner erwähnten Arbeit darauf hingewiesen, dass es einen sehr wesentlichen Unterschied machen könne, ob man mit spornfreiem oder spornhaltigem Material arbeite; er nimmt an, dass z. B. bei der Fütterungstuberkulose „gerade auf der Vernachlässigung des doch mit grosser Wahrscheinlichkeit vorhandenen Unterschiedes die anscheinend so widersprechenden experimentellen Resultate beruhen.“

Bekanntlich vermehren sich die Tuberkelbacillen auf ihrem Wachsthum günstigem Nährboden durch Theilung, bilden jedoch, sobald das zu ihrer Ernährung nöthige Material nicht hinreichend vorhanden ist, in ihrem Innern Dauersporen. Koch bildet dieselben in seinem citirten Werke als rundovale, fensterförmige in der Substanz der Bacillen theils einzeln, theils mehrfach liegende Kügelchen ab, die die Ehrlich'sche Färbung nicht annehmen. In der That ist analog dem Verhalten anderer Bacillen und Sporen die Wesener'sche Annahme durchaus berechtigt; es ist sehr wohl möglich, dass sich diese Sporen in Bezug auf ihre Tenacität anders verhalten als die Bacillen, oder dass die

Anmerkung: Neuerdings ist in einer Arbeit von Dyrmont „Einige Beobachtungen über die Milzbrandbacillen“ (Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. XX, 86 p. 309) mitgetheilt, dass eine 24stündige Einwirkung selbst einer 0,5 % Salzsäurelösung weder die Form noch die Virulenz der Milzbrandbacillen aufhebe, während der normale Magensaft nur 0,02 % Salzsäure enthält.

Sporen in den verschiedenen Altersstufen eine verschiedene Widerstandsfähigkeit besitzen. Es könnte auch möglich scheinen, einzelne der oben angeführten Widersprüche von diesem Gesichtspunkte aus zu erklären, da Wesener, Schill und Fischer mit Sputum, das thatsächlich meist sehr viel sporenhaltige Bacillen enthält, Baumgarten und Fischer hingegen mit jungem tuberkulösem Gewebe gearbeitet haben, das dem gegenüber vorzugsweise sporenfreie Bacillen enthält. Ausserdem erwähnt Wesener ausdrücklich, dass das von ihm verwendete Sputum stets sporenhaltige Bacillen enthielt, Fischer hingegen sagt, dass in seiner Fütterungsflüssigkeit solche nicht zu entdecken gewesen wären.

Der Zweck der vorliegenden Arbeit war es nun, dieser Frage näher zu treten. Es sollten Versuche einerseits mit exquisit sporenhaltigem, andererseits mit sporenfreiem Material gemacht werden.

Es wurden demnach zunächst die betreffenden Impfmassen bereitet und genau auf ihren Bacillen- und Sporengehalt geprüft; da der erste Versuch zur Herstellung einer gänzlich sporenfreien Impfflüssigkeit aus jungem tuberkulösem Gewebe, wie wir unten sehen werden, misslang, vielmehr eine Mischung von sporenfreien und sporentragenden Bacillen entstand, so wurde zuerst eine Reihe von Versuchen mit diesem Material angestellt.

Die möglichst nur sporenfreie Bacillen enthaltende Impfmasse für die zweite Versuchsweise wurde dann aus Reinkulturen, die exquisit sporenhaltige für die dritte aus phthisischem Sputum gewonnen.

Diese Impfmassen wurden nun einer Reihe von Einflüssen unter möglichst gleichen Verhältnissen ausgesetzt. Es wurde dazu zunächst einfaches Aufkochen bis zum Blasenwerfen, sodann doppeltes Aufkochen, d. h. Aufkochen, dann Abkühlen und nochmaliges Aufkochen gewählt; ferner wurden Seidenfäden mit der Impfmasse getränkt und sodann

theils bei Zimmertemperatur, theils im Wärmeschrank, d. h. bei einer constanten Temperatur von ca. 38—40° C. eingetrocknet.

Endlich wurden die Flüssigkeiten der Fäulniss ausgesetzt. Die besonderen Bedingungen, unter denen dies geschah, sind bei den einzelnen Experimenten auseinandergesetzt.

Sodann wurden die behandelten Impfmassen den Versuchsthieren, zu welchen ausschliesslich Kaninchen verwendet wurden, subcutan injicirt resp. die Fäden in Hauttaschen gebracht, zugleich Controlthiere mit dem unveränderten Material geimpft. Die Thiere wurden, soweit sie nicht früher starben, nach Ablauf von circa 15 Tagen getödtet, in welcher Zeit die Entwicklung einer lokalen Tuberkulose zu erwarten war, und die Resultate verglichen. Leider gestattete es der Mangel an Zeit nicht, die Thiere länger am Leben zu lassen und den eventuellen Ausbruch einer allgemeinen Tuberkulose abzuwarten, vielmehr musste man sich auf die Prüfung des lokalen Befundes beschränken.

Die einzelnen Versuche wurden mit den möglichst grössten Vorsichtsmassregeln zur Vermeidung zufälliger Infectionen angestellt. Die Gefässe wurden stets mit Sublimat, dann mit Alkohol, dann mit destillirtem Wasser ausgespült, die Instrumente ausgeglüht, namentlich wurden die Injectionen mit 1 Gramm Flüssigkeit enthaltenden Koch'schen Spritzen vorgenommen, die vorher circa 1 Stunde lang im Hitzeschrank bei einer Temperatur von 150° C. gelegen hatten.

Die Thiere wurden in besonderen Behältern untergebracht. Die mikroskopische Untersuchung der Präparate wurde nach der Koch-Ehrlich'schen Färbemethode vorgenommen.



I. Versuchsreihe.

Versuche mit gemischtem Material.

1. Bereitung der Impfflüssigkeit.

Als Ausgangsmaterial zur Beschaffung der nöthigen Impfmasse wurde ein vor circa 10 Wochen im hiesigen pathologischen Institute mit tuberculöser Masse geimpftes Kaninchen verwendet. Bei der Section fand sich eine haselnussgrosse harte Anschwellung an der Impfstelle im Unterhautbindegewebe, in der Nähe einige geschwollene Lymphdrüsen. In Lungen und Milz sitzen sehr reichliche, in Leber und Nieren spärlichere Tuberkelknötchen. Diese werden aus den Organen möglichst frei von anderem Gewebe mit der Scheere entfernt und wegen der nicht ganz unbedeutlichen mitentfernten Blutmenge, die bei der folgenden Injection in die Jugularvene eine Fibringerinnung hätte bewirken können, sorgfältig in $\frac{3}{4}$ % Kochsalzlösung abgespült, sodann in eben solcher Lösung so lange zerstampft und zerdrückt bis ein dickflüssiger Saft möglichst ohne grössere feste Bestandtheile entsteht. Dieser wird durch ein Tuch coliert. Die Colatur zeigt bei der Deckglasuntersuchung nur sehr mässigen Tuberkelbacillengehalt. Die Bacillen sind theils sporenfrei, theils sporenhaltig, erscheinen oft leicht gestreift. Die mit dieser Masse angestellten subkutanen Impfversuche sollen an einer anderen Stelle erwähnt werden.

Ein Theil derselben wird zum Zwecke der Bereitung einer möglichst sporenfreien Impfflüssigkeit dem mittelgrossen Kaninchen No. 1 in die vena jugularis injicirt.

Am 19. Januar 1887 wird nach Entfernung der Haare am Halse und Desinfection der Haut mit 2 % Carbonsäure dem auf dem Bock ausgespannten Kaninchen die rechte vena jugularis comunis freigelegt, in sie mit der Scheere eine kleine Querincision gemacht und eine stumpfe Kanüle

einer sterilisirten Koch'schen Injektionsspritze eingeführt, darauf werden zwei Ligaturen um die Vene ober- und unterhalb der Incisionsstelle gelegt, die letztere sofort geschlossen, die erstere, die Kanüle umfassende, nur lose angezogen, um den Austritt von Blut zu verhindern. Dann wird die Spritze angesetzt und ihr ganzer Gehalt langsam injicirt. Darauf wird die Kanüle entfernt, die Ligatur geschlossen, und nach nochmaliger Desinfection die Wunde vernäht.

Der ursprüngliche Plan, das Thier schon nach 14 Tagen bis 3 Wochen zu tödten, um eine womöglich gänzlich sporenfreie Impfmasse zu erhalten, wurde aufgegeben, weil mit Rücksicht einmal auf den geringen Bacillengehalt der injicirten Flüssigkeit, ferner auf den zu dieser Zeit absolut günstigen Ernährungszustand des Thieres zu fürchten war, dass sich der tuberkulöse Process noch nicht genügend über den ganzen Körper würde verbreitet haben. Das Thier wurde daher erst am 19. Februar d. h. am 31. Tage getödtet. Dasselbe war mittlerweile stark abgemagert, athmete oberflächlich. Aeusserlich fühlt man an der Impfstelle eine harte drei Markstück grosse Verdickung.

Bei der Eröffnung des Thieres, die übrigens mit allen antiseptischen Kautelen vorgenommen wird, da eine Uebertragung von ihm auf Kulturen beabsichtigt war und auch ausgeführt wurde, findet sich ein dicker Markstück grosser, harter, weisser, käsiger Knoten an der Impfstelle um die Vene herum, der zweifellos von etwas vorbeigetropfelter Impfflüssigkeit herrührt. Der Befund an den inneren Organen war folgender:

Die Lungen sind überall dicht mit Tuberkelknötchen besetzt, deren Grösse von der eines Stecknadelkopfes bis zu der eines kaum sichtbaren Punktes schwankt.

Die Leber enthält ebenfalls sehr zahlreiche grössere

und kleinere Tuberkel; doch ist ihre Entwicklung schon vorgeschrittener.

Noch bedeutendere Tuberkelknoten finden sich in der Milz, die daneben auch ganz kleine Knötchen enthält.

Die Nieren dagegen enthalten nur ganz kleine punktförmige, zum Theil nur mit der Lupe sichtbare Knötchen in der Rindenschicht; die Markschiebt scheint frei zu sein.

Das Netz enthält ebenfalls zahlreiche kleine Tuberkel.

Alle diese Organe mit Ausnahme der Milz, deren Knoten schon zu sehr entwickelt scheinen, und mit Auslassung der grösseren Knoten in der Leber, um eine möglichst sporenfreie Masse zu erhalten, werden zur Bereitung der Impfflüssigkeit in möglichst kleine Stücke zerschnitten und in einer sterilisirten Schale mit einer Mörserkeule zerstampft. Nach 1 $\frac{1}{2}$ stündigem Stossen, Drücken und Quetschen hat sich, nachdem allmählich etwa ein Reagenzglas voll sterilisirter, d. h. gekochter und abgekühlter Kochsalzlösung zugesetzt ist, ein dicker Brei gebildet, in dem grössere Stücke nicht mehr sichtbar sind. Diese breiige Masse wird sodann durch ein Tuch filtrirt und der so erhaltene Saft in einem sterilisirten Gefäss aufgefangen. Der Saft, dem noch etwas Kochsalzlösung zugesetzt wird, ist stark blutig und gänzlich dünnflüssig. Das aus häufigen genauen Untersuchungen in den angefertigten Deckglaspräparaten gewonnene Bild ist das folgende:

Die Bacillen sind durchweg ziemlich dicke und mässig lange ganz gerade oder nur leicht gebogene blaue Stäbchen. Die grössere Hälfte derselben hat ein völlig kompaktes, glattes Aussehen; die blauen Contouren sind nirgends irgendwie unterbrochen. Bei einer grossen Anzahl von Bacillen finden sich jedoch auch Sporen, die deutlich in die Substanz derselben eingebettet sind. Oft erscheinen dieselben als sehr scharf von der blauen Masse unterscheidbare fensterförmige farblose Oeffnungen in derselben, genau

so, wie sie Koch¹⁾ abgebildet hat. Bei einem weiteren Theil sind die Sporen nicht ganz so deutlich sichtbar, und erscheinen oft nur als momentan bei einer gewissen Einstellung aufleuchtende hellglänzende Punkte. Allen diesen mit völlig glatten ununterbrochenen Rändern versehenen Bacillen steht ein minimaler Rest von Exemplaren gegenüber, die in verschiedene Theile zerfallen zu sein scheinen, die ein mehr oder weniger deutlich gekörntes Aussehen darbieten, wie es weiter unten bei den Sputumbacillen noch genauer beschrieben werden wird.

Man hatte somit aus dem nach ca. vier Wochen getödteten Thier eine nicht, wie erwartet war, sporenfreie, sondern eine Impfmasse gewonnen, in der sich die sporenfreien und sporenhaltigen Exemplare an Zahl annähernd gleich sind, oder die ersteren wenigstens nicht sehr beträchtlich überwiegen. Dennoch schien es nicht unangemessen auch dieses Material zu einer Reihe von Versuchen zu verwenden. Denn wenn es die ursprüngliche Absicht war, nur gänzlich sporenfreie Impfmasse mit exquisit sporenhaltiger mit Bezug auf ihre Tenacität zu vergleichen, so schien es von Interesse zu sein, auch dieses gemischte Material, bei dem die Sporen im Gegensatz zu den meisten Sporen im phthisischen Sputum noch dazu zweifellos jung, erst kürzlich entstanden waren, mit jenen zu vergleichen.

2. Versuche.

Es wurden zu dieser Reihe im Ganzen 9 Kaninchen und 1 Meerschweinchen, letzteres zu einer durch ein Versetzen bedingten Kontrollimpfung verwendet.

A. Impfungen mit der unveränderten Flüssigkeit.

Thier No. 2. Am 19. 2. wird von der Impfmasse eine Injektionsspritze voll unter die Haut injicirt. Das

1) l. c. Tfl. X Fig. 47.

Thier wird am 5. 3., also nach 14 Tagen getödtet. Das Thier befindet sich anscheinend ganz wohl. Aeusserlich an der Impfstelle findet sich eine harte stark wallnuss-grosse Anschwellung. Im Unterhautbindegewebe ein ovaler, im Längendurchmesser etwa $2\frac{1}{2}$ cm haltender, etwas abgeflachter, von der Umgebung nicht sehr deutlich abgegrenzter Knoten, in dessen Mitte sich eine dickflüssige Masse findet. In seiner Umgebung in der Haut und namentlich auf den darunter liegenden Muskelfasern zahlreiche kleine Tuberkelknötchen. Die benachbarten Lymphdrüsen der Achselhöhle sind stark geschwellt, einzelne in der Mitte bereits verkäst. — Die inneren Organe sind gesund. — Es werden nach vorhergehender Härtung des Knotens in Alkohol Schnitte ungefähr durch die Mitte desselben angelegt. In denselben finden sich in allen Theilen sehr zahlreiche, fast ausnahmslos sporenfreie Tuberkelbacillen.

Thier No. 3. Am 19. 2. wird eine Spritze der Impfmasse ins Unterhautgewebe injicirt. Getödtet am 5. 3. (14 Tage).

Befund. An der Impfstelle äusserlich ein fünfmarkstückgrosser harter Tumor, innen unter der Haut ein fast dreimarkstückgrosser, mit ihr verwachsener, fast kugelförmiger, nur wenig abgeflachter, umschriebener weisser Knoten, im Centrum verkäst; benachbarte Lymphdrüsen angeschwollen; innere Organe frei.

Die Untersuchung der durch das Centrum gelegten Schnitte ergibt mässig hohen Bacillengehalt, geringer als bei Thier No. 2.

B. Mit ein Mal aufgekochter Flüssigkeit.

Thier No. 4. Am 19. 2. wird nicht ganz eine Spritze voll unter die Haut injicirt. Getödtet am 5. 3. (14 Tage). Aeusserlich deutlicher harter wallnussgrosser Tumor; innen

weisser scharf umschriebener abgeflachter Knoten von der Grösse und Gestalt einer halben Wallnuss, im Centrum verkäst. In der Umgebung kleinste tuberkulöse Knötchen. Geschwollene Lymphdrüsen. Innere Organe gesund.

Die durch die Mitte des Knotens gelegten Schnitte zeigen an einzelnen Stellen ziemlich zahlreiche Bacillen; andere Stellen sind frei.

Thier No. 5. Am 19. 2. wird eine Spritze voll injicirt. Getödtet am 5. 3. (14 Tage). An der Impfstelle äusserlich wallnussgrosser harter Knoten, innen ein über fünfzigpfennigstückgrosser ziemlich flacher, nicht scharf umschriebener, mit der Umgebung sehr verwachsener innen verkäster Knoten. Die Umgebung mit kleinen Knötchen besetzt. Lymphdrüsenanschwellungen nicht nachweisbar. In beiden Pleurahöhlen ein ziemlich reichlicher seröser Erguss. In den Lungen, so wie den übrigen Organen nichts nachweisbar.

In den durch das Centrum des Knotens gelegten Schnitten finden sich viele Stellen völlig bacillenfrei, an anderen Stellen spärliche Bacillen.

C. Mit doppelt aufgekochter Flüssigkeit.

Thier No. 6. Am 19. 2. Injection, eine Spritze voll. Getödtet am 5. 3. (14 Tage).

Befund. Aeusserlich ein kaum haselnussgrosser, innen ein etwas über erbsengrosser scharf umschriebener, ganz weisser, innen verkäster Knoten.

Es finden sich in einem der vier untersuchten Schnitte recht reichliche, in den übrigen nur spärliche Tuberkelbacillen.

D. Mit gefaulter Masse.

Es wird ein Theil der Flüssigkeit auf einer sterilisirten Glasplatte ausgegossen, derselben zum Zwecke des Faulens einige Stückchen des im Filtertuche zurückgebliebenen

dicken Rückstandes zugesetzt; diese Masse wird in einer feuchten Kammer bei Zimmertemperatur 10 Tage lang aufbewahrt. Am 1. 3. ist dieselbe exquisit faulig zerfallen und übelriechend.

Die auf Deckglaspräparaten vorgenommene Untersuchung der Masse ergibt nunmehr einen sehr geringen Gehalt an theils sporenfreien, theils sporentragenden Tuberkelbacillen. Dagegen finden sich sehr reichliche Fäulnissbakterien.

Thier No. 7. Am 1. 3. wird auf dem Rücken des Thieres nach vorhergehender Abtragung der Haare und Desinfection eine Hauttasse angelegt und in dieselbe möglichst viel von der fauligen Impfmasse gebracht, darauf die Wunde vernäht. Getödtet am 15. 3. (14 Tage.)

Befund. An der Impfstelle äusserlich ein etwas über haselnussgrosser weicher Knoten, innen ein circa $2\frac{1}{2}$ cm langer, $1\frac{1}{2}$ cm breiter niereenförmiger, etwas abgeflachter, von der Umgebung gut abgrenzbarer, weisser eingekapselter Abscess, mit dickem, weissem, übelriechendem Eiter gefüllt. Nirgends Tuberkelknötchen. Innere Organe gesund.

Die mikroskopische Untersuchung des Eiters auf Deckgläsern ergibt trotz sorgfältigen Suchens auch nicht einen Tuberkelbacillus. An einzelnen Stellen undeutliche Coccenhäufchen. In den Präparaten finden sich dagegen sehr reichliche Fäulnissbakterien.

Der Knoten wird in Alkohol gehärtet und Schnitte durch die Abscessmembranen angelegt.

Die äusseren Lagen derselben bestehen aus festem Bindegewebe, das nach innen in deutliches Spindelzellengewebe übergeht. Hierauf eine Granulationsgeweblage, nach innen zum Theil der Nekrose (fibrinoide Entartung, Neumann) anheimgefallen. Dasselbe erscheint als durchscheinende Masse, in der die Zellkerne nicht mehr sichtbar sind. Die nekrotische Schicht erscheint mit reich-

lichem freiem Eiter bedeckt. In der nekrotischen Zone zahlreiche coccenähnliche Körnchen, z. Th. in zellenähnlichen Figuren. (Mastzellen oder Coccen?) Nirgends sieht man Tuberkel oder Tuberkelbacillen.

Thier No. 8. Am 1. 3. Einführung einer ziemlich grossen Menge der fauligen Masse in eine Hauttasche. Gestorben den 10. 3. (Am 9. Tage.)

An der Impfstelle ein flacher, etwa thalergrosser eingekapselter Abscess im Unterhautbindegewebe, schon äusserlich fühlbar. Derselbe ist mit dickem, weissem, stinkendem Eiter gefüllt. Keine Tuberkelknötchen. Innere Organe gesund. Die Untersuchung des Eiters auf Deckgläschen ergibt keinen Gehalt an Tuberkelbacillen, ebenso wenig an anderen Bakterien. Ebenso fällt die Untersuchung des Blutes auf etwaige Kaninchensepticämiebacillen negativ aus.

Die Schnitte aus der in Alkohol gehärteten Abscesswand zeigen genau den bei dem vorigen Thierte geschilderten Befund.

E. Mit eingetrockneter Impfmasse.

Die nach der oben angegebenen Weise bereiteten Seidenfäden wurden neun Tage lang bei Zimmertemperatur resp. im Wärmeschrank aufbewahrt. Die völlig trockenen Fäden wurden alsdann durch einige Tropfen sterilisirter Kochsalzlösung aufgeweicht und in die Hauttaschen von Kaninchen gebracht. Es sei hierbei bemerkt, dass die zur Imprägnirung der Fäden verwendete Flüssigkeit nicht mehr ganz frisch war, sondern in Folge eines Versehens bereits 24 Stunden bei einer Durchschnittstemperatur von — 1 bis 0° C. gestanden hatte. Wenn auch eine hieraus resultirende Einwirkung auf die Bacillen in keiner Weise wahrscheinlich war, so wurde doch zur Controle

Thier No. 9, ein Meerschweinchen, mit dieser Masse

(eine Spritze voll ins Unterhautgewebe) am 20. 2. geimpft.
Dasselbe starb am 14. 3.

Befund: Äusserlich grosse weiche Geschwulst an der Impfstelle. Im Unterhautgewebe ein über Fünfmarmstück grosser ziemlich flacher Abscess mit dickem grauem stinkendem Eiter. An der Impfstelle ein weisslich grauer Haselnussgrosser, etwas flacher, innen verkäster Knoten. In seiner Umgebung finden sich undeutlich und nicht ganz sicher kleinste Tuberkelknötchen. Deckglaspräparate des Eiters zeigen zahlreiche, kurze, platte, meist sporenfreie Tuberkelbacillen, fast gar keine Eiterkörperchen.

a) Impfung mit bei Zimmertemperatur
eingetrockneter Masse.

Es wurde zunächst eine mikroskopische Untersuchung der angetrockneten und mit etwas Kochsalzlösung aufgeweichten Massen vorgenommen, und ergab dieselbe nur sehr mässigen Bacillengehalt, weit geringer als in der ursprünglichen Impfmasse.

Thier No. 10. Am 1. 3. wird der erwähnte Faden in eine Hauttasche gebracht. Getödtet am 15. 3. (14 Tage). An der Impfstelle äusserlich eine Haselnussgrosse, äusserlich schwer abtastbarer Tumor; innen ein circa $1\frac{1}{2}$ cm langer, 1 cm breiter Knoten, weich, mit dickem, weissem Eiter gefüllt, abgekapselt. In der Umgebung einzelne kleinste nicht mit Sicherheit als Tuberkel anzusprechende Knötchen. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Eiters finden sich ganz vereinzelt, zum Theil nicht einmal absolut sichere Tuberkelbacillen, fast gar keine Eiterkörperchen. Die Untersuchung der durch das Centrum des Knotens angelegten Schnitte ergibt die Zusammensetzung desselben aus einer äusseren Bindegewebs- und einer inneren ziemlich mächtigen Granulationsschicht. Die Nekrose ist hier sehr viel geringer

ausgesprochen, als bei Thier 7 und 8. In der Granulationschicht markiren sich tuberkelartige, aus Epithelioidzellen bestehende umschriebene Gebilde, in denen sehr wenig Tuberkelbacillen vorhanden sind.

b) Mit im Wärmeschrank eingetrockneter Masse.

Die in derselben Weise wie bei dem vorigen Versuch vorgenommene mikroskopische Untersuchung der aufgeweichten Impfmasse ergibt gar keine Tuberkelbacillen.

Thier No. 11. Der erwähnte Faden wird am 1. 3. in eine Hauttasche gebracht. Das Thier stirbt am 14. 3. (13 Tage).

Befund. Aeusserlich nichts nachweisbar. Innen an der Impfstelle ein kleiner bohngrosser Knoten, der den Faden und etwas eitrige Masse einschliesst. Keine Tuberkelnötchen. Es besteht ziemlich hochgradige eitrige Peritonitis. Die Untersuchung des Eiters auf Deckgläsern ergibt keine Tuberkelbacillen, doch recht erheblichen Reichthum an Eiterkörperchen.

Der Faden wird zerzupft und genau nach der bei Schnitten nach der bekannten Koch'schen Vorschrift angewandten Methode mit Fuchsin gefärbt, mit Methylenblau untergefärbt. In den den Fäden anliegenden blauen Massen in den Präparaten finden sich spärliche, doch zweifellose Tuberkelbacillen.

Fassen wir die Ergebnisse dieser Versuchsreihe nun kurz zusammen, so finden wir, dass zunächst einmaliges Aufkochen nur eine minimale, wenn überhaupt eine Abschwächung der Virulenz dieser theils sporenfreien, theils sporenhaltigen Bacillen, hervorruft. Eine geringe Differenz im Schlussresultat mit den von den Thieren No. 2 und 3 gewonnenen Befunden scheint sich allerdings sowohl in der verschiedenen Grösse der Knoten, als in der nicht unerheblich differirenden Zahl der Bacillen auszusprechen.

Sehr deutlich ist jedoch die Abschwächung der Wirkung des Materials nach doppeltem Aufkochen. Hier fand sich ein ganz erheblich kleinerer Knoten, der, wenn auch relativ viele, so doch, bei Berücksichtigung seiner geringen Ausdehnung, absolut viel weniger Bacillen barg, wie die früheren Knoten. Immerhin hat der Process des doppelten Aufkochens nicht vermocht, das Virus zu vernichten, die Bacillen sind hingegen, wenn auch nicht in dem Maasse, wie einfach aufgekochte oder gar ungekochte gewuchert. Ob diese Abschwächung nun auf der Tödtung eine Reihe von Bacillen, z. B. der sporenfreien, oder auf einer Veränderung der Wachstumsenergie aller Bacillen beruht, muss einstweilen noch dahin gestellt bleiben.

Bei den Versuchen mit fauliger Injektionsmasse fällt zunächst die Verringerung der Tuberkelbacillen, die sich sowohl auf sporenfreie, wie auf sporentragende erstreckt, durch den Fäulnisprocess ins Auge. Was dann den Erfolg der Impfungen anbelangt, so hat sich bei beiden hier in Betracht kommenden Thieren im Laufe von 14 resp. 9 Tagen an der Impfstelle ein Abscess gebildet; doch wie die histologische Untersuchung zur Evidenz ergibt, ist derselbe durch die erwähnten Fäulnisbakterien hervorgerufen und zweifellos nicht tuberkulöser Natur. Es hat somit hier, analog den erwähnten Versuchen von Baumgarten und Fischer und Falk eine Aufhebung des tuberkulösen Virus durch die Fäulnis stattgefunden.

Was dann endlich die mit der eingetrockneten Masse angestellten Experimente anbetrifft, so fällt auch hier die Abnahme des Bacillengehalts durch die langsame Eintrocknung im Zimmer, seine anscheinende Vernichtung durch die schnellere im Wärmeschrank auf. Immerhin waren diese Massen noch im Stande einen tuberkulösen Process im Versuchsthier hervorzurufen. Derselbe schien jedoch einen weit schwächeren und verlangsamten Verlauf,

namentlich bei der im Wärmeschrank eingetrockneten Masse, als nach den Injektionen der unveränderten Flüssigkeit zu nehmen.

Die Behauptung, dass durch den Eintrocknungsprozess namentlich im Wärmeschrank eine gewisse Abschwächung der Impfmasse herbeigeführt worden sei, dürfte mit Rücksicht auf den so evident differirenden Sektionsbefund auch dann ihr Recht behalten, wenn man in Betracht zieht, dass bei den letzteren Versuchen eine andere Methode, nämlich die der Injektion angewendet wurde und dass bei denselben eine immerhin nicht unbedeutend grössere Flüssigkeitsmasse den betreffenden Thieren einverleibt wurde.

II. Versuchsreihe.

Versuche mit sporenfreiem Material.

1. Bereitung der Impfflüssigkeit.

Am 23. 1. wurde eine Ueberimpfung tuberkulöser Massen von einer Gaffkyschen Reincultur auf Blutserum vorgenommen. Der Rest der Cultur wurde zur Injektion für 2 Kaninchen verwendet, worüber später.

Von den angelegten Culturen gedieh nur eine gut; von dieser wurden am 15. 2. weitere zahlreiche Uebertragungen auf Blutserum gemacht, die meist gut gediehen.

Ferner wurden am 19. 2. Reinculturen von einem tuberkulösen Thier direkt angelegt, die jedoch nur ein schwaches Wachstum zeigten.

Von dem Rest der erwähnten, am 15. 2. verarbeiteten Cultur wurde nun am 22. 2. also nach vierwöchentlichem Bestand derselben die Impfflüssigkeit hergestellt.

Die Schüppchen wurden, natürlich nach gründlicher Sterilisation der Instrumente und Gefässe, mit einer Platinnadel herausgeholt und in $\frac{3}{4}$ % Kochsalzlösung gebracht, theils auch direkt durch Kochsalzlösung herausgeschwemmt,

und nun in ihr so lange gedrückt und gequetscht, bis eine ziemlich feinkörnige Suspensionsflüssigkeit entstand. Die mikroskopische Untersuchung derselben ergab nun einen sehr erheblichen Tuberkelbacillengehalt. Dieselben lagen zum Theil noch in grossen Klumpen zusammen, zum Theil ausgebreitet. Sie sind durchschnittlich ca. $\frac{1}{2}$ bis $\frac{2}{3}$ mal kürzer als die durch Thierimpfung gewonnenen, erscheinen ferner auch dünner, sind fast durchweg glatte homogene Stäbchen, bei denen von Sporenbildung nichts zu sehen ist; bisweilen sind sie ganz leicht gekrümmt, meist ganz gerade. Nur selten haben sie ein leicht gekörntes Aussehen und nur ein ganz minimaler Theil zeigt deutliche Sporenbildung, nie so deutlich, wie die oben beschriebenen Fenster bei den Bacillen der Impftuberkulose.

Es war somit gelungen ein fast durchweg sporenfrees Impfmateriel herzustellen, und wurden nun hiermit die folgenden Versuche angestellt.

2. Versuche.

Es wurden zu dieser Reihe wiederum 9 Kaninchen verwendet.

A. Mit unveränderter Flüssigkeit.

Thier No. 12 erhielt am 22. 2. eine Spritze voll in das Unterhautbindegewebe injicirt. Getödtet am 11. 3. (17 Tage). Es findet sich äusserlich an der Impfstelle ein ziemlich ausgebreiteter harter höckriger Knoten. Im Unterhautbindegewebe an dieser Stelle ein circa zwanzigpfennigstückgrosser weisser, innen käsig zerfallener, etwas abgeflachter Knoten; in der Umgebung eine thalergrosse flache weissliche Infiltration, die dicht mit kleinsten Tuberkelknötchen besetzt ist. Lymphdrüsen angeschwollen; innere Organe gesund. Die mikroskopische Untersuchung des Eiters ergibt massenhafte Tuberkelbacillenentwicklung;

sie sind alle klein und glatt, meist sporenfrei, jedoch ein nicht unerheblicher Theil sporentragend. Es werden durch das Centrum des Knotens Schnitte gelegt; dieselben zeigen deutlichen tuberkulösen Bau mit Tuberkeln und Riesencillien; streckenweise finden sich recht reichliche Tuberkelcillien.

Thier No. 13 erhielt am 22. 2. eine Spritze voll ins Unterhautbindegewebe. Getödtet den 11. 3. (17 Tage).

Befund: Aeusserlich an und vor der Impfstelle eine weiche ziemlich ausgebreitete flache Verdickung; innen ein ganz ähnlicher Knoten als bei dem vorigen Thiere, Umgebung ebenso infiltrirt, noch etwas deutlicher umschrieben, und mit Tuberkeln besetzt. Innere Organe gesund.

Mikroskopischer Befund: massenhafte Bacillienentwicklung im Eiter; in den Schnitten, die denen vom Thier 12 ganz analogen Bau zeigen, an den meisten Stellen recht reichliche, an einzelnen massenhafte Bacillien.

B. Mit einmal aufgekochter Flüssigkeit.

Thier No. 14. Den 22. 2. eine Spritze voll subkutan. Getödtet am 11. 3. (17 Tage.)

Befund: Aeusserlich kleiner undeutlich fühlbarer Knoten; innen an der Impfstelle findet sich eine weisse ziemlich harte etwa thalergrosse Infiltration, keine deutlich käsige flüssige Eiterbildung.

In der Mitte der Infiltration ist die Masse dagegen etwas bröcklich. Ein deutlicher umschriebener Knoten ist nicht nachweisbar. Die Umgebung der Infiltration ist mit feinsten Tuberkelknötchen besetzt; Lymphdrüsen etwas geschwollen. Innere Organe gesund.

Mikroskopische Untersuchung der erwähnten bröcklichen Masse auf Deckgläsern zeigt fast gar keine Tuberkelcillien. In den durch die Mitte der Infiltration

gelegten Schnitten finden sich sowohl Tuberkel, als auch an einzelnen Stellen vereinzelte Bacillen.

Thier No. 15. Am 22. 2. eine Spritze voll subcutan. Getödtet am 11. 3. (17 Tage).

Befund: Aeusserlich kleiner harter haselnussgrosser Knoten an der Impfstelle. Innen ein kleiner, sehr flacher weisser, in der Mitte mit dickflüssigem käsigen Eiter gefüllter Knoten von dem Umfang eines Haselnusskernes. Umgebung infiltrirt, hart und mit kleinsten Knötchen besetzt.

Bei der Untersuchung des Eiters finden sich ziemlich zahlreiche, hauptsächlich sporenfreie Bacillen. Es sei hier erwähnt, dass die von den beiden letzten Thieren angefertigten Deckglaspräparate nicht unerheblich dünner waren, als die von Thier 12 und 13, was bei dem Vergleich der in ihnen enthaltenen Bacillenzahl von Belang sein könnte. In den durch die Wandung des Knotens gelegten Schnitten finden sich Tuberkel in der inneren lockeren Granulationsschicht, während der Knoten nach aussen zu durch festes Bindegewebe abgeschlossen ist. An den helleren Stellen sieht man etwas reichlichere Bacillen, als in den Schnitten von 14.

C. Mit doppelt aufgekochter Flüssigkeit.

Thier No. 16. Am 22. 2. eine Spritze voll subcutan. Getödtet am 11. 3. Aeusserlich nichts nachweisbar. Innen ein hanfkorngrosses Knötchen im Unterhautbindegewebe. Organe gesund. Es wird ein Deckglasquetschpräparat von dem Knötchen verfertigt. Bei der Untersuchung finden sich dann recht zahlreiche, oft noch in grossen Haufen zusammenhängende Bacillen, wie sie vermuthlich direkt injicirt sind.

D. Mit gefaulter Flüssigkeit.

Es wird zum Zweck der Herbeiführung der Fäulniss ein Theil der Suspensionsflüssigkeit am 22. 2. mit etwa

der gleichen Masse sehr dünner Bouillon versetzt und sodann noch ein Stückchen faulenden Gewebes hinzugefügt. Die Mischung wird nun in einem ganz leicht mit einem Wattepfropf verschlossenen Reagenzglas bis zum 4. 3., d. h. 10 Tage lang bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Nach einigen Tagen wird ein sehr lebhafter Fäulnisgeruch wahrgenommen; derselbe hat sich am 4. 3. jedoch wieder verloren. Die Flüssigkeit ist leicht getrübt und gänzlich geruchlos. Bei der mikroskopischen Untersuchung gelang es nicht, auch nur einen Bacillus nachzuweisen. Die Flüssigkeit wurde darauf verimpft.

Thier No. 17. Am 4. 3. $\frac{3}{4}$ einer Koch'schen Spritze voll. Getödtet den 21. 3. (17 Tage).

Befund: Aeusserlich kleiner harter Knoten fühlbar. Innen im Unterhautbindegewebe ein 3 cm dicker, weisser, knolliger, scharf umschriebener, über häselnussgrosser Knoten mit dickem, weissem, stinkendem Eiter gefüllt. In der Umgebung viele sehr kleine Knötchen. Organe gesund. Die mikroskopische Untersuchung des Eiters ergiebt seine Zusammensetzung aus zerfallenem, tuberkulösem Gewebe, daneben auch Eiterkörperchen. Spärliche vereinzelte Tuberkelbacillen. Die durch das Centrum des Knotens gelegten Schnitte zeigen bei schwacher Vergrösserung sehr deutliche Tuberkel. Bei starker, mässigen Bacillenreichthum.

Thier No. 18. Am 4. 3. $\frac{3}{4}$ einer Koch'schen Spritze subcutan. Getödtet am 21. 3. (17 Tage).

Befund: Aeusserlich nichts fühlbar; Innen an der Impfstelle einige kleine flache, etwas über stecknadelkopfgrosse, weisse Infiltrationen im Unterhautbindegewebe, einen dicken Eiter enthaltend. In der Umgebung einzelne sehr kleine, nur mit der Loupe deutlich erkennbare Tuberkelknötchen.

Der Inhalt einer der kleinen Infiltrationen wird auf dem Deckglas ausgebreitet und untersucht. Es finden sich

sehr wenig Eiterkörperchen, ganz vereinzelte Tuberkelbacillen.

E. Mit eingetrockneter Impfmasse.

Genau so, wie oben angegeben, wurden Seidenfäden am 22. 2. mit der Suspensionsflüssigkeit imprägnirt und bis zum 4. 3. (10 Tage lang) aufbewahrt, dann mit sterilsirter Kochsalzlösung aufgeweicht und verimpft.

a) Impfung mit bei Zimmertemperatur getrockneter Masse.

Die Untersuchung der aufgeweichten Masse auf Deckgläsern ergab hier ziemlich reichlichen Tuberkelbacillengehalt. Eine erhebliche Abnahme gegen die ursprüngliche Suspensionsflüssigkeit hat jedenfalls nicht stattgefunden.

Thier No. 19. Am 4. 3. wird der Faden in eine Hauttasche gebracht. Getödtet am 21. 3. (17 Tage).

Befund. Aeusserlich an der Impfstelle ein Schorf, darunter eine kleine haselnussgrosse weiche Verdickung. Innen ein ganz flacher weicher, ca. fünfzigpfennigstück grosser, weisser, mit der Umgebung verwachsener Knoten, den Faden und etwas dicken käsigen Eiter enthaltend. Ringsum zahlreiche kleine Tuberkelknötchen. Innere Organe gesund.

Die mikroskopische Untersuchung des Eiters zeigt eine nur sehr geringe Anzahl von Tuberkelbacillen, daneben an einzelnen Stellen sehr reichliche deutliche Eiterkörperchen, an anderen formlose Detritusmassen, ferner sehr viel grössere und kleinere Fettnadeln, die sich von den Tuberkelbacillen jedoch deutlich durch ihre Farbe unterscheiden. Fäulnisbakterien sind nicht nachweisbar. Da sich der den Faden enthaltende Knoten mit dem Microtom nicht in Schmitte zerlegen lässt, werden Zupfpräparate von verschiedenen Stellen des Fadens gemacht und diese ganz analog den

Schnitten bei den übrigen Thieren gefärbt. Die Präparate zeigen deutliche Tuberkelbacillen.

b) Mit bei erhöhter Temperatur eingetrockneter Masse.

Es muss hier erwähnt werden, dass die Masse langsam eingetrocknet ist, weil in dem Wärmeschranke ohne Wissen des Verfassers aus anderen Gründen Schälchen mit Wasser zum Verdunsten gesetzt waren und der Raum dadurch feucht erhalten wurde. Als dies am 2. Tage bemerkt wurde, wurde sie bis zum 4. 3. in einer Ofenröhre aufbewahrt, in der die Temperatur im Laufe des Tages etwa von 30° bis 60° C. schwankte.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der aufgeweichten Massen wird trotz sorgfältigen Durchforschens der Präparate auch nicht ein Tuberkelbacillus gefunden.

Thier No. 20. Am 4. 3. wird der Faden in die Hauttasche gebracht. Getödtet am 31. 3. (17 Tage.) Aeusserlich an der Impfstelle ein Schorf, sonst nichts nachweisbar. Innen an der Impfstelle ein kleiner weisser bohngrosser umschriebener Knoten mit dickem, weissem Eiter gefüllt. Derselbe giebt bei der mikroskopischen Untersuchung genau das bei No. 19 entworfene Bild. Es werden Schnitte von der Abscesswand angelegt. Dieselben geben nicht das typische Bild von Tuberkeln, wohl aber findet sich in dem von derben Bindegewebszügen umgebenen Granulationsgewebe eine ganz vereinzelt Gruppe von Bacillen.

In den Lungen viele kleine harte Tuberkelknötchen, daneben grössere an der Oberfläche gelegene lappenartige weissliche Anhängsel.

Im Dünndarm dicht vor der Ileocoecalklappe einzelne punktförmige bis stecknadelkopfgrosse in den äusseren Darm-

schichten sitzende Tuberkel, innen dicht vor der Klappe ein tuberkulöses Geschwür. Im processus vermiformis zahlreiche grössere und kleinere Tuberkel. In der Leber zahlreiche Psorospermien. Die übrigen Organe normal. Es handelt sich hierbei wohl zweifellos um die Entwicklung einer spontanen Tuberkulose, vermuthlich vom Darne aus. Es ist daher für unsere Versuche nur der lokale Befund verwerthbar.

Blicken wir nun auf die Resultate dieser Versuchsreihe zurück, so finden wir auch hier, dass einmaliges Aufkochen eine deutliche zweifellose Abschwächung oder gar Aufhebung der pathogenen Wirkung der Bacillen nicht hat bewirken können. Denn, wenn die auch bei Berücksichtigung der bereits constatirten Verschiedenheit in der Dicke der betreffenden Präparate sehr erhebliche Differenz in der Zahl der Bacillen in den Präparaten der Thiere 12 und 13 einerseits, der Thiere 14 und 15 andererseits, deutlich auf eine Abschwächung der Virulenz hinzuweisen scheint, so steht dem der makroskopische Befund gegenüber: es wurde bei einem der mit aufgekochter Masse geimpften Thiere ein deutlicher den Befunden bei Thier 12 und 13 an Grösse und Beschaffenheit durchaus ähnlicher Knoten gefunden, bei dem anderen eine sehr ausgebreitete Infiltration, ferner bei beiden eine grosse Zahl von Tuberkelknötchen, genau wie bei Thier 12 und 13.

Die doppelt aufgekochte Masse erwies sich dagegen als zweifelsohne sehr viel weniger wirksam, als die unbehandelte. Sowohl fand sich ein viel kleinerer Knoten, als auch war die Differenz in der Zahl der Bacillen, wenn man in Betracht zieht, dass das eine Mal nur eine minimale Eiterpartie des etwa haselnussgrossen Knotens, das andere Mal das ganze hanfkorn grosse Knötchen zum Präparat verwendet wurde, eine sehr beträchtliche. Da jedoch die immerhin recht reichliche Bacillenwucherung auf die so

ganz seltenen sporentragenden Bacillen im Ausgangsmaterial nicht wohl bezogen werden kann, so muss angenommen werden, dass doppeltes Aufkochen die sporenfreien Bacillen in ihrer Wachstumsenergie zwar erheblich schwächt resp. aufhält, sie jedoch nicht gänzlich zu tödten vermag, so zwar, dass dabei wiederum entweder jeder einzelne Bacillus etwas von seiner Wirksamkeit einbüsst, oder dass einzelne Bacillen (z. B. die jüngeren) ganz zu Grunde gehen, während andere (z. B. die älteren) annähernd ihre volle Infektionskraft behalten.

Was die mit gefaultem Material angestellten Versuche anbetrifft, so finden wir auch hier wieder nach 10tägiger Fäulniss mindestens eine auffallende Verminderung der Tuberkelbacillen. Es wurden in der gefaulten Impfmasse, wie oben gesagt ist, auf den Deckglaspräparaten keine Tuberkelbacillen gefunden, im schroffen Gegensatz zu dem sehr erheblichen Bacillenreichthum der Ausgangsflüssigkeit. Da nun die erstere trotzdem im Stande war, bei Versuchsthiere eine verschieden hochgradige aber zweifellose, lokale Tuberkulose zu erzeugen, da ferner ein Zerfall der Bacillen in Sporen während des Fäulnissprozesses wegen der Armuth der letzteren an sporenhaltigen Bacillen ausgeschlossen ist, muss wohl angenommen werden, dass sich in der Impfmasse doch eine gewisse Anzahl von Tuberkelbacillen erhalten hatte, die sich zufällig in den angefertigten Präparaten nicht fanden. Ferner müssen dieselben ihre Infektionskraft behalten haben. Eine Erklärung für den verschiedenen Grad der Erkrankung bei Thieren 17 und 18 dürfte nicht schwer sein, da die Bacillen im Ausgangsmaterial vielfach in grösseren Haufen zusammen lagen und so leicht einmal eine weit grössere Menge derselben injicirt werden konnte, als das andere Mal. Somit kann auch hier, ähnlich wie bei den Versuchen mit einmal aufgekochter Impfmasse eine abschwächende Wirkung der Fäulniss mit Sicherheit nicht

constatirt werden, wenn dieselbe immerhin auch abgesehen von der schon makroskopisch, so viel weniger intensiven Affektion des Thieres 18, durch die sehr frappante Differenz im Bacillengehalt der Krankheitsprodukte als sehr wahrscheinlich wird angenommen werden müssen.

Bei den Versuchen mit eingetrockneter Masse könnte genau ebenso auf Grund der sehr bedeutenden Differenz in der Anzahl der Bacillen im Abscesseiter von Thier 19 und 20 einer-, von Thier 12 und 13 andererseits mit Sicherheit auf eine gewisse Alteration des tuberkulösen Virus durch diesen Prozess geschlossen werden, wenn dem nicht, genau wie oben bei der Fäulniss und der Aufkochung der makroskopische Befund entgegenstände, der im Vergleich zu den Befunden bei Thier 12 und 13 allerdings auf eine mindestens ebenso intensive Affektion schliessen lässt.

Bei der bei höherer Temperatur anfänglich im Wärmeschrank, dann im Ofen aufbewahrten Flüssigkeit ist sodann wiederum auch die Abnahme der Bacillen durch den Eintrocknungsprozess zu constatiren.

III. Versuchsreihe.

Versuche mit exquisit sporenhaltigem Material.

1. Bereitung der Impfflüssigkeit.

Es wird ein reichliche Tuberkelbacillen enthaltendes Sputum, das von einem an deutlicher Lungen- und Kehlkopfhthise leidenden Patienten expektorirt war, mit etwa dergleichen Menge sterilisirter $\frac{3}{4}$ % Kochsalzlösung in einem Mörser verrieben, bis eine dünnflüssige, wenn auch noch Fadenziehende Impfflüssigkeit entsteht.

Die Untersuchung auf Deckglaspräparaten ergiebt recht reichlichen Bacillengehalt. Das Aussehen der Bacillen ist etwa das folgende: dieselben erscheinen zunächst durch-

schnittlich weit länger als die Bacillen der Impftuberkulose und besonders die Culturbacillen. Die grosse Mehrzahl derselben hat kein gerades und kein glattes Aussehen. Vielmehr erscheinen sie fast alle mehr oder weniger gebogen, gekrümmt und geknickt, zum grossen Theil gekörnt, in ihrer Kontinuität unterbrochen, oft fast das Bild einer Coccenreihe darbietend. An einem anderen Theil sieht man bei einer bestimmten Einstellung, oft nur momentan, die Grundmasse von farblosen hellglänzenden Punkten unterbrochen. Eine so deutliche fensterförmige Sporenbildung, wie an einzelnen der Impftuberkelbacillen ist hier nicht nachweisbar. Neben dieser Mehrzahl der Bacillen kommen dann auch ziemlich reichliche gerade ungekrümmte und glatte vor; letztere sind meist sporenfrei, zeigen bisweilen jedoch ebenfalls Sporenbildung.

Das ist das Bild bei Fuchsfärbung. Bei der zum Vergleich mit den früheren Bacillen weiterhin vorgenommenen Färbung mit Methylviolett tritt bei den längeren die Contour etwas deutlicher hervor, sie erscheinen etwas dicker. Es macht den Eindruck, als ob das körnige Aussehen hier etwas zurück, das mehr deutlich sporenhaltige mehr in den Vordergrund tritt.

Irgend welche andere Bakterien wurden in dem Sputum nicht bemerkt. Es dürfte dieses Material somit als exquisit sporenhaltig betrachtet werden.

2 Versuche.

Im Ganzen wurde hier wieder an 9 Kaninchen experimentirt.

A. Mit unveränderter Flüssigkeit.

Thier No. 21. Am 26. 2. $\frac{3}{4}$ einer Koch'schen Spritze voll subcutan. Getödtet am 13. 3. (15 Tage.)

Befund. Aeusserlich ein mittelharter rundlicher wallnussgrosser Knoten. Innen an der Impfstelle im Unterhautbindegewebe ein ungefähr wallnusskerngrosser eingekapselter mit Haut und Fascie verwachsener Abscess, aus dem sich beim Anschneiden der Abscessmembran ein sehr reichlicher weisser, dickflüssiger, sehr übelriechender Eiter entleert. Nirgends Tuberkelknötchen. In dem Eiter finden sich keine Tuberkelbacillen, in den durch die Abscessmembran angelegten Schnitten Tuberkel und Riesenzellen, keine Bacillen, ebenso wenig die mit Rücksicht auf den Befund bei dem folgenden Thiere erwarteten Kaninchensepticämiebacillen.

Thier No. 22. Am 26. 2. $\frac{3}{4}$ Spritze subcutan. Gestorben am 2. 3. (4. Tag.)

Befund: Aeusserlich nichts nachweisbar. Innen an der Impfstelle eine klebrig zähe weisse käsige Eitermasse. Bei mikroskopischer Untersuchung finden sich keine Tuberkelbacillen. Dagegen sind sehr zahlreiche Kaninchensepticämiebacillen vorhanden. Dieselben erscheinen als dicke kurze plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden, deren Mitte ungefärbt ist, so dass an vielen die Stäbchenatur nicht deutlich erkennbar ist, dieselben vielmehr ganz das Aussehen zweier zusammengelegener Kügelchen, von Diplococccen haben. Bisweilen liegen auch mehrere, 3 bis 4, dieser Kügelchen zusammen und geben dann das Bild eines Streptococcus. Dieselben Bacillen finden sich auch sehr reichlich im Blute, das auf Deckgläser gebracht wird. Dieselben werden an der Luft getrocknet, dreimal durch die Flamme gezogen, für 5 Minuten in Ehrlich'sche Fuchsinlösung gelegt, dann für einige Sekunden in Alkohol gebracht und in Wasser abgespült und untersucht. Kapseln um diese Bacillen sind nirgends nachweisbar. Zwei aus dem Blute angelegte Culturen gedeihen weiterhin nicht. Der Befund der Organe ist normal.

B. Mit einmal aufgekochter Flüssigkeit.

Thier No. 23 erhält am 26. 2. $\frac{3}{4}$ Spritze voll subcutan. Getödtet den 13. 3. (15. Tag.)

Befund: Aeusserlich ein etwa haselnussgrosser Knoten, hart und höckerig. Dementsprechend im Unterhautbindegewebe ein harter haselnusskerngrosser Knoten, in der Mitte etwas käsige bröckliche Masse, kein dünner Eiter. Die Umgebung ist etwas infiltrirt, keine deutlichen Tuberkelknötchen.

In der Leber zahlreiche Psorospermien; sonst sind die inneren Organe gesund.

Es wird ein Deckglaspräparat von der bröcklichen centralen Masse angelegt, und es finden sich darin mässig reichliche Tuberkelbacillen, die theilweise sehr lange gekrümmte sporenhaltige, zum grösseren Theil kürzere gerade und sporenfreie Exemplare sind. In den durch den Knoten gelegten Schnitten finden sich bei schwacher Vergrösserung zahlreiche deutliche, doch nicht immer sehr scharf begrenzte, aus gefässlosen Epithelioidzellenheerden bestehende Tuberkel. In diesen spärliche Bacillen.

Thier No. 24 erhält am 26. 2. $\frac{3}{4}$ Koch'sche Spritze subcutan. Gestorben den 8. 3. (10ter Tag). Bei der Section findet sich ein grosser von der Impfstelle her an der unteren Bauchwand sich ausbreitender Abscess. Derselbe besteht aus dickflüssigem, missfarbigem, übelriechendem Eiter. Deckglaspräparate von diesem Eiter sowohl wie vom Blute enthalten ziemlich reichliche Kaninchensepticämiebacillen; von Kapseln ist an denselben wieder nichts sicheres nachweisbar, obgleich bisweilen um die Bacillen herum farblose oder nur ganz leicht gefärbte ovale Höfe sich zu finden scheinen. Tuberkelbacillen finden sich in dem Eiter nicht. Eine aus dem Herzblut unter allen Kautelen angelegte Gelatinecultur gedeiht sehr gut.

C. Mit doppelt aufgekochter Masse.

Thier No. 25. Am 26. 2. $\frac{3}{4}$ Spritze subcutan. Getödtet den 13. 3. (15. Tag).

Befund. Aeusserlich kleiner harter Tumor. Im Unterhautgewebe an der Impfstelle ein etwa kirschkerngrosser, mit dickem weissem Eiter gefüllter eingekapselter Abscess.

Der Eiter enthält, wie die mikroskopische Untersuchung ergibt, einzelne Tuberkelbacillen, ebenso die durch die Abscessmembran gelegten Schnitte, in denen sich bei schwacher Vergrösserung Tuberkel nicht nachweisen lassen.

D. Mit gefaulter Masse.

Die Ausgangsmasse wurde in einem mit einem dünnen Wattepfropf versehenen Reagenzglas bei Zimmertemperatur 11 Tage lang aufbewahrt. Am 11ten Tage hatte sich das Sputum in der verdünnten Kochsalzlösung zu Boden gesenkt. Es war nur sehr schwacher Fäulnissgeruch wahrnehmbar. Die Flüssigkeit wurde wieder durchgeschüttelt und injicirt.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt ziemlich reichlichen Bacillengehalt, jedenfalls nur eine geringe Abnahme gegenüber dem Ausgangsmaterial.

Thier No. 26. Am 9. 3. eine Koch'sche Spritze voll subcutan. Getödtet am 23. 3. (14 Tage). Aeusserlich an der Impfstelle ein fast hühnereigrosser, harter Tumor. Derselbe erscheint innerlich als weit über wallnussgrosser, etwas länglicher, dicker, weisser, verwachsener Knoten, mit dickem weissem stinkendem Eiter gefüllt. Tuberkelknötchen nicht sicher nachweisbar. Der Eiter enthält sehr viel Eiterkörperchen, Fibrinmassen, keine Tuberkelbacillen, einzelne Fäulnissbacillen. In den durch die Abscessmembran gelegten Schnitten finden sich keine Tuberkel; bei starker

Vergrößerung in vier Schnitten ein vereinzelter langer Tuberkelbacillus.

Thier No. 27. Am 9. 3. eine Spritze subkutan. Getödtet am 23. 3. (14. Tag).

Befund: Aeusserlich nur eine flache Verdickung. Innen von der einen Finger breit rechts von der Wirbelsäule gelegenen Impfstelle aus hat sich eine sehr diffuse, phlegmonöse jauchige Eiterung entwickelt. Dieselbe nimmt die ganze rechte Thoraxhälfte ein und verbreitet sich über das Brustbein noch weit bis auf die linke. Innere Organe normal.

Im Blut spärliche, sowie im Eiter reichliche Kaninchensepticämiebacillen; der Eiter zeigt ausserdem zahlreiche andere Bakterien. In den beiden Präparaten findet sich ein einzelner Tuberkelbacillus.

E. Mit eingetrockneter Masse.

Auch hier wurden Seidenfäden in der oben beschriebenen Art bereitet und 11 Tage lang aufbewahrt.

a) Mit bei Zimmertemperatur getrockneter Masse.

Die mikroskopische Untersuchung der aufgeweichten Masse ergibt keine erhebliche Abnahme der Zahl der Bacillen.

Thier No. 28. Am 9. 3. wird der Seidenfaden inokulirt. Gestorben am 17. 3. (9 Tage).

Befund. Aeusserlich nichts nachweisbar. Innen an der Impfstelle ein über fünfmarkstückgrosser ganz flacher Abscess, aus dickem, weissem, stinkendem Eiter bestehend. Derselbe ist mit der Umgebung verwachsen. Keine Tuberkelknötchen. Deckglaspräparate vom Blut zeigen mässigen Gehalt an Kaninchensepticämiebacillen, die vom Eiter dieselben neben zahlreichen Coccen; keine Tuberkelbacillen viel Eiterkörperchen.

b) Mit bei erhöhter Temperatur eingetrockneter
Masse.

Auch hier musste aus den oben angeführten Gründen die Masse nach 2 Tagen aus dem Wärmeschrank entfernt und unter denselben Verhältnissen wie dort aufbewahrt werden. Die Untersuchung mit dem Mikroskop ergiebt das Vorhandensein von ganz vereinzelt Bacillen.

Thier No. 29. Am 9. 3. wird der betreffende Faden in eine Hauttasche gebracht. Getödtet am 23. 3. (14. Tag). Aeusserlich harter Knoten. Innen an der Impfstelle ein ca. 2 cm langer, 1 cm breiter, nierenförmiger Abscess mit dickem weissen Eiter gefüllt. Tuberkelknötchen nicht sicher nachweisbar. Die histologische Untersuchung des Eiters zeigt sehr viel Eiterkörperchen, keine Tuberkelbacillen, keine Fäulnissbakterien, ebenso findet sich in den Schnitten durch die Abscesswand kein Tuberkel und kein Bacillus.

Bei Betrachtung der Ergebnisse dieser Versuchsreihe muss zunächst wieder der Verminderung der Zahl der Bacillen bei der Eintrocknung bei höherer Temperatur gedacht werden, während sich eine solche nach Einwirkung der Fäulniss und nach Einwirkung bei Zimmertemperatur nicht so eklatant bemerkbar machte.

Sodann erscheinen die Resultate der Impfungen als sehr schwankende und überraschende.

Versuchen wir für dieselben eine Erklärung zu finden: Zunächst enthielt das Sputum, das als Ausgangsmaterial verwendet wurde, zweifellos Kaninchensepticämiebacillen und wurden dieselben bei der ersten Untersuchung übersehen. Vermuthlich fanden dieselben sich in einzelnen Sputumtheilen in grösserer Menge als in andren, oder die Disposition für diese Erkrankung ist bei Kaninchen eine individuell verschiedene, denn es erkrankte eines der mit der unveränderten Masse geimpften Thiere (No. 22) ganz

akut und starb am 4. Tage an typischer Kaninchensepticämie, während das andere (No. 21) entweder ganz von dieser Krankheit verschont blieb, oder, was wahrscheinlicher ist, einen leichteren Grad der Erkrankung durchmachte; denn es fand sich ein sehr erheblicher Abscess, der auf die sehr minimalen histologischen tuberkulösen Erscheinungen keinesfalls allein wird zurückgeführt werden können. Man kann also vielleicht annehmen, dass eine lokale septische Erkrankung mit der Entwicklung der Tuberkulose Hand in Hand gegangen ist, dass diese die Entwicklung der Tuberkulose aufgehalten, jedoch nicht verhindert hat und dass dann schliesslich die Septicämiebacillen abgestorben sind, nachdem ihre Thätigkeit durch Bildung des abgekapselten Abscesses gewissermassen erschöpft war.

Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei der aufgekochten Flüssigkeit, nur dass hier ein Thier (No. 23) eine typische Tuberkuloseentwicklung zeigt, während bei dem andern (No. 24) eine mehr chronische Form der Kaninchensepticämie Platz gegriffen hat.

Das mit doppelt aufgekochter Impfmasse behandelte Kaninchen (No. 25) zeigte im Vergleich zu dem mit einmaligem Aufkochen vorgenommenen Versuch eine durch diesen Process hervorgerufene erhebliche Abschwächung des Virus, ein positives Resultat dieser Versuchsreihe.

Von den mit gefaultem Sputum geimpften Thieren zeigte eines einen sehr erheblichen Grad jener chronischen Form der Kaninchensepticämie, der das Thier (No. 27) zweifellos in kürzester Zeit hätte erliegen müssen; das andere einen sehr grossen abgekapselten Abscess ohne Septicämiebacillen, aber mit einigen anderen Bakterienformen (grösseren Stäbchen). Dieser letztere Fall (Thier 26) dürfte mit No. 21 verglichen werden, nur ist es hier zu einer Tuberkulose überhaupt nicht gekommen, denn die erwähnten einzelnen Tuberkelbacillen in einem Schnitte aus dem

Knoten dieses Thieres, sowie in dem Eiter von No. 27 sind zweifellos als Ueberreste aus der Injektionsmasse aufzufassen und nicht auf eine Bacillenentwicklung zu beziehen, was schon aus ihrem mit der grossen Mehrzahl der Sputumbacillen übereinstimmenden langen gekrümmten Aussehen hervorgeht.

Ganz dem Befunde bei diesem Thier entsprechend ist der bei No. 29, dem der in erhöhter Temperatur getrocknete Faden inokulirt war: ein allerdings viel kleinerer Abscess ohne irgend welche Bacillen; beim Thier 28 endlich (im Zimmer getrockneter Faden) findet sich wieder die chronische Septicämie. In beiden Fällen fand sich keine Spur von einer tuberculösen Erkrankungsart.

Der Grund für diese Mannigfaltigkeit der Krankheitsbilder muss nun doch wohl darin gesucht werden, dass die septicämische Virus in dem Sputum sehr ungleichmässig vertheilt, vielleicht an einzelne Bestandtheile desselben gebunden, vorkommt. Diese Erklärung erscheint allerdings nicht ganz ungezwungen, wenn man bedenkt, dass einmal eine gründliche mechanische Verreibung der verwandten Sputummasse vorgenommen ist, und wenn man die Regelmässigkeit ins Auge fasst, mit der von vier Paaren von Versuchen, bei denen jedesmal ungefähr genau dasselbe, genau denselben Bedingungen ausgesetzte Quantum Injektionsmasse verwendet war, bei je einem Thier eine typische Kaninchensepticämie, bei dem andern jedesmal eine leichte Abscessbildung ohne diese Bacillen resp. eine ganz andersartige Erkrankung (No. 21) hervorgerufen wurde. Doch wird man nothgedrungen zu dieser Erklärung gedrängt, wenn man nicht eine individuelle Disposition der Kaninchen für diese Form der Septicämie annehmen will, was mit Rücksicht auf die konstanten Resultate der neuerdings zahlreich angestellten Impfversuche mit Reinkulturen unthunlich erscheint, die ausnahmslos zur Entwicklung einer

typischen Kaninchesepsiticämie bei dieser Thierspecies geführt haben. Man muss sodann je nach der Menge der injicirten Parasiten eine ganz akut und eine mehr chronisch verlaufende Form von Kaninchesepsiticämie, der die Thiere zum Opfer fallen können, annehmen; bei der akuten Form finden sich die Bacillen viel reichlicher im Blute. No. 22 (akute Form) starb am 4., No. 28, 24 am 9. resp. 10. Tage, während No. 27 noch am 14. Tage lebte, der Befund aber auf ein baldiges spontanes Ende schliessen liess. Ferner wird man vielleicht auch die Bildung der umschriebenen abgekapselten Abscessknoten bei No. 21, 26 und 29 auf die Wirkung dieser, in noch geringerer Zahl, eingebrachten Bacillen zurückführen können, und dann annehmen dürfen, dass bei dieser milderen Form die Infektion nicht hinreichte, die Thiere zu tödten, dass die Bacillen, nachdem sie den Abscess gebildet, vielmehr nach Verlauf einiger Zeit abstarben und zerfielen.

Sodann scheint mit Bezug auf diese Erkrankung durch die obigen Versuche festgestellt, dass die Kaninchesepsiticämiebacillen weder durch einmaliges Aufkochen, noch durch 14tägige Eintrocknung, noch durch einen, allerdings wohl nicht sehr lebhaften Fäulnissprozess unschädlich gemacht werden; vielleicht erleiden sie dadurch eine Abschwächung. In Bezug auf die Tuberkulose lässt sich hier nur sagen:

1. Dass ihr Zustandekommen durch die Entwicklung jener Parasiten verhindert oder sehr aufgehalten wird; denn nur so lässt sich der absolut negative Befund bei Thier 26, 27 und 29, sowie der fast negative bei Thier 21 erklären, da nach 14 resp. 15 Tagen im entgegengesetzten Falle bereits eine reichliche Tuberkelbacillengewucherung hätte stattgefunden haben müssen.
2. Dass einmaliges Aufkochen diese sporenhaltigen Bacillen nicht tödtet.

3. Dass doppeltes Aufkochen eine nicht unerhebliche Abschwächung, doch keine Aufhebung ihrer Virulenz hervorbringt.

Es werden sich also die Resultate dieser Versuchsweise, so mannigfaltig getrübt durch das Dazwischentreten der Septicämie, fast durchweg bei einem kritischen Vergleich, der aus den Versuchsreihen gewonnenen Ergebnisse und bei der Aufstellung der daraus zu ziehenden Schlüsse nicht verwerthen lassen und es bleibt uns soweit nur die Aufgabe, die erste und zweite Versuchsreihe von diesem Gesichtspunkte aus zu prüfen.

Bevor wir uns jedoch zu dieser Prüfung wenden, sei hier noch einmal an eine nahezu konstante Erscheinung erinnert, an die numerische Verringerung resp. das gänzliche Verschwinden der Bacillen aus den Präparaten nach Einwirkung der Fäulnis resp. Eintrocknung der Impfmasse. Sowohl die sporenfreien als die gemischten Bacillen konnten nach 10—11tägiger Einwirkung der Fäulnis und der Eintrocknung bei erhöhter Temperatur (konstant 40° C. oder zwischen 30° und 60° C. schwankend) entweder garnicht oder nur in sehr verringerter Anzahl nachgewiesen werden, während auf die Sputumbacillen nur die Eintrocknung, nicht aber die Fäulnis einen wesentlichen Einfluss in dieser Beziehung auszuüben schien, und während endlich nach Eintrocknung bei Zimmertemperatur eine erhebliche Aenderung bei allen drei Bacillenarten nicht sicher bemerkbar war. Die Betrachtungen standen theilweise nun in striktem Gegensatz zu den früheren Angaben Baumgartens. Seine Untersuchungen über die Wirkung der Fäulnis auf die Tuberkelbacillen¹⁾ haben ihn nämlich zu den Resultaten geführt, dass „selbst nach Monaten die Tuberkelbacillen in faulenden, tuberkulösen Substanzen in

1) Centralbl. f. klin. Med. 1884 No. 2.

derselben Reichhaltigkeit, Gestalt und Tinktionsvermögen enthalten sind“.

Auch Schill und Fischer¹⁾ haben in faulendem Sputum noch nach 43 Tagen reichliche Tuberkelbacillen gefunden. Um dieser Frage noch etwas näher zu treten, wurden nun noch einige Versuche mit tuberkulösem Material gemacht. Leider konnten es wegen der Kürze der zur Disposition stehenden Zeit nur wenige sein. Es wurde deshalb sehr hochgradig bacillenhaltiges Material aus einer vier Wochen alten Reinkultur, das in derselben Weise wie oben gewonnen war und übrigens wieder genau dieselben kleinen sporenfreien Bacillen zeigte, sowie ein tuberkulöses Sputum, das reichliche sporenhaltige Tuberkelbacillen enthielt, den verschiedenen Arten der Eintrocknung sowie der Fäulniss ausgesetzt. Das Resultat war kurz das folgende: In den Kulturbacillenpräparaten fanden sich nach 10tägiger Fäulniss neben zahlreichen Fäulnissbakterien sehr mässig reichliche Bacillen, oft in Klümpchen zusammenliegend, so dass man erst mehrere Gesichtsfelder durchgehen muss, ehe man einen oder mehrere zu Gesicht bekommt. In der im Wärmeschrank getrockneten Masse waren die Bacillen etwas reichlicher, in der bei Zimmertemperatur getrockneten fand sich nur eine geringe Abnahme. Das Sputum wurde 14 Tage der Fäulniss ausgesetzt und fand sich nach Verlauf dieser Zeit auch nicht ein Tuberkelbacillus in sechs Präparaten; die im Wärmeschrank eingetrocknete Masse zeigte eine nicht unerhebliche Abnahme, die bei Zimmertemperatur kaum eine sicher constatirbare.

Wenn die geringe Zahl dieser Beobachtungen vorläufig ein irgend wie abschliessendes Urtheil in dieser Frage nicht gestattet, so legt die Konstanz, mit welcher die fragliche Erscheinung auftritt, natürlich unbeschadet

1) l. c. p. 135.

der positiven Beobachtungen von Baumgarten und Schill und Fischer, doch den Gedanken nahe, dass es Verhältnisse giebt, unter denen die Fäulniss und die Eintrocknung bei höherer Temperatur die Form oder das Tinktionsvermögen der Tuberkelbacillen zu vernichten im Stande ist. Namentlich scheint mir die Frage, ob das auffallende Ergebniss meiner diesbezüglichen Untersuchungen nicht durch eine unter Umständen eintretende Veränderung des Tinktionsvermögens (cfr. unten den Befund bei Thier 32 und 33) bedingt sein könne, weiterer Untersuchungen werth zu sein. Dass die Erhaltung der Form resp. der Färbbarkeit überhaupt an gewisse Zeitgrenzen gebunden ist, wird durch eine, mir von Herrn Professor Baumgarten gütigst zur Disposition gestellte, seit über einem halben Jahre faulende tuberkulöse Flüssigkeit bewiesen, in der vor längerer Zeit noch sehr reichliche Bacillen nachweisbar waren, während jetzt nur sehr vereinzelte Exemplare gefunden wurden.

Durchmustern wir nun Resultate der ersten und zweiten Versuchsreihe, dieselben Punkt für Punkt vergleichend, so finden wir zunächst, dass die Kulturbacillen in unverändertem Zustande eine weniger intensive Wirksamkeit entfalteten, als die Impfbacillen. Denn die durch die letzteren hervorgerufenen Lokalerscheinungen waren viel stürmischer und umfangreicher, als die Erkrankungen, welche durch die ersteren bedingt waren, obgleich die Zahl der injicirten Kulturbacillen eine zweifellos grössere war. Eine Erklärung hierfür ist leicht gefunden: Die künstlich ernährten, auf den künstlich bearbeiteten Nährboden angewiesenen Kulturbacillen, die schon äusserlich eine kleine, sehr feine Gestalt besitzen, konnten naturgemäss nicht dieselbe Kraft und Wirksamkeit entfalten, als die in dem lebenden Thierkörper sich entwickelnden, schon äusserlich grösser, dicker und so zu sagen viel saftiger erscheinenden Impfbacillen. Und wenn Koch, der zum entgegengesetzten

Resultat kam und fand, dass Reinkulturen eine schnellere Entwicklung der Impftuberkulose hervorbrachten, als tuberkulöses Gewebe, so trifft seine hiefür gegebene Erklärung, „dass bei Verimpfung tuberkulösen Gewebes die Tuberkelbacillen von letzterem eingeschlossen sind und deshalb auch nicht eher zur Wirkung kommen können, bis das Gewebe resorbirt ist, während sie in den Reinkulturen unverhüllt in das subcutane Gewebe der Versuchsthiere gelangen und sofort in Aktion treten können“, für seine Versuche, bei denen er Gewebstheile inokulirte, wohl zu, nicht aber für die unsrigen, bei denen die Bacillen in dem Impfsaft frei enthalten waren.

Bei den Versuchen mit einmal aufgekochtem Material lässt sich in beiden Versuchsreihen keine sichere Abnahme der Virulenz konstatiren, wenn dieselbe bis zu einem gewissen Grade auch äusserst wahrscheinlich ist; bei denen mit doppelt aufgekochten tritt in allen drei Reihen eine solche sehr deutlich zu Tage, ohne dass im übrigen eine der Reihen wesentlich andere Verhältnisse aufwies, als die übrigen.

Etwas anders verhält es sich mit den Fäulnisversuchen. Hier würde man nicht nur nicht keine geringere Tenacität des sporenfreien Materials der zweiten gegenüber dem sporenhaltigen der ersten Reihe, sondern umgekehrt, sogar eine die der ersten Reihe übertreffende annehmen müssen, wenn nicht die Einwirkung der Fäulnis dort eine viel weniger intensive gewesen wäre, als hier. Dort ein inniger Kontakt der durch die ganze Masse verbreiteten Fäulnisbakterien mit den Tuberkelbacillen, hier dieselben zum grössten Theil an das sich im Reagenzglas zu Boden senkende faulende Gewebstück gebunden. Wenn man nun weiter in Betracht zieht, dass trotz dieses mangelhaften Fäulnisprocesses die Wirkung der gefaulten Impfmasse eine weit weniger intensive war, als die der ungefaulten,

so wird man zu dem Schluss kommen, dass auch bei der zweiten Versuchsreihe bei etwas längerer und intensiverer Fäulniss ein völliges Absterben des Tuberkelvirus erzielt worden wäre. Es scheinen diese Resultate also die Angaben Baumgartens, Fischers und Falks in Betreff der Aufhebung der pathogenen Wirkung der Tuberkelbacillen durch die Fäulniss zu beseitigen. Es scheint, als ob überall da, wo die sehr schnell wachsenden und sich vermehrenden und das Ernährungsmaterial gewissermassen mit Beschlag belegenden Fäulnissbakterien sich reichlicher entwickeln, die so sehr viel langsamer wachsenden Tuberkelbacillen nicht gedeihen können. Sie scheinen keinen Nährboden, der ihnen eben durch die Fäulnissbacillen entzogen ist, zu finden und unterzugehen. Wenn dieser Process zur Erklärung der eventuell stattfindenden Zerstörung der Tuberkelbacillen durch die Fäulniss ausserhalb des Körpers, von der oben die Rede gewesen ist, nicht wohl herangezogen werden kann, da ja ausserhalb des Körpers unter gewöhnlichen Bedingungen ein Wachsthum der Tuberkelbacillen überhaupt nicht Statt hat, sie also auch durch Entziehung des Nährbodens nicht vernichtet werden können, wenn daher ihr Untergang dabei immer durch andere chemische Prozesse erklärt werden müsste, so kann dieser Antagonismus sehr wohl innerhalb des Körpers nach Injektion von faulenden Massen stattfinden, und so sich danach ein septischer Abscess und keine Tuberkulose entwickeln. Ganz analog sahen wir bei der dritten Versuchsreihe, wie die Kaninchensepticämiebacillen das Auftreten tuberkulöser Erkrankungen verhinderte resp. sehr beschränkte, und ganz ebenso sehen wir täglich, wie in den Kulturen das Wachsthum der Tuberkelbacillen durch zufällig mitübertragene, schnell sich verbreitende Schimmelpilze gestört und verhindert wird.

Was dann den Eintrocknungsprocess angeht, so scheint

es, als ob durch denselben der Verlauf der Tuberkulose etwas aufgehalten und verzögert wird. Mit Sicherheit lässt sich in dieser Beziehung auf Grund unserer Untersuchungen noch nichts feststellen, und noch weniger ist eine grössere Abschwächung bei den sporenfreien Bacillen dem gemischten Material gegenüber zu behaupten.

Das Schlussresultat dieser Versuche wäre also, dass dieselben eine irgend erhebliche Differenz der Tenacität der sporentragenden und sporenfreien Bacillen nicht zu Tage gefördert haben, es scheint also der Schlüssel zu den in der Einleitung zu dieser Arbeit erwähnten Differenzen und Unklarheiten nicht in der Sporenhaltigkeit des verwendeten Materials zu liegen.

Es sei mir nun noch gestattet, hier der Vollständigkeit wegen einige weitere Versuche anzuführen, von denen gehofft wurde, dass sie, unter anderen Verhältnissen, wie jene drei Versuchsreihen durchgeführt, doch eine Bestätigung der aus jenen gewonnenen Resultate bringen würde.

Es wurde zunächst die S. 13 erwähnte und den Tuberkelknötchen eines vor ca. 10 Wochen mit tuberculösem Material geimpften Kaninchens gewonnene theils sporenfreie, theils sporenhaltige Impfmasse zu einigen weiteren Versuchen benutzt. Dieselbe wurde aufgeköcht, ein anderer Theil bei Zimmertemperatur und im Wärmeschrank sechs Tage lang auf Glasplatten getrocknet, und, nachdem die angetrockneten Massen in Kochsalzlösung aufgeweicht waren, diese, die gekochte und die unveränderte Flüssigkeit je einem Kaninchen injicirt, die Thiere nach sechs Wochen getödtet.

Thier No. 30. Am 19. 1. $\frac{3}{4}$ einer Koch'schen Spritze von der unveränderten Flüssigkeit subcutan. Getödtet am 2. 3. (42 Tage). An der Injektionsstelle ein dicker, über haselnussgrosser, weisslicher innen verkäster Knoten. Lungen, Milz und Nieren mit zahlreichen kleineren und

grösseren Tuberkeln besetzt. Dieselben enthielten ziemlich reichlich meist glatte homogene Bacillen.

Thier No. 31 erhielt am 19. 1. nicht ganz die Hälfte der Spritze von der einmal aufgekochten Flüssigkeit subcutan injicirt. Gestorben 2. 3. (42 Tage).

Befund. Aeusserlich nichts nachweisbar. Innen an der Impfstelle ein grosser weisser Knoten; dieser sowohl wie die angrenzenden Lymphgefässe und Lymphdrüsen sind dicht mit Tuberkelknötchen besetzt. Die inneren Organe sind frei.

Wenn somit hier eine bedeutende Abschwächung der Virulenz vorzuliegen scheint, so muss man dieselbe jedenfalls zum grossen Theil, vielleicht ganz auf die durch die geringe Menge der zu Gebote stehenden Flüssigkeit bedingte Differenz in dem in den beiden letzten Fällen verwendeten Quantum beziehen. Immerhin dürfte dieser Versuch für die oben mehrfach gemachte Angabe, dass gemäss dem Ausgang der früheren Versuche eine gewisse Abschwächung des tuberkulösen Virus durch einmaliges Aufkochen sehr möglich oder wahrscheinlich, nur nicht sicher erwiesen sei, eine Stütze sein.

Auch die beiden folgenden Versuche scheinen die oben mit derselben Reserve ausgesprochene Ansicht, dass Eintrocknung, namentlich bei erhöhter Temperatur, eine gewisse Verzögerung in der Wirkung der Tuberkelparasiten herbeiführen könne, zu bestätigen; nur ist auch hier nicht zu vergessen, dass bei der complicirten Methode der Eintrocknung und Aufweichung viele Bacillen auf den Glasplatten zurückbleiben, und nicht in die Impfflüssigkeit gelangen konnten. Die mikroskopische Untersuchung der aufgeweichten Massen ergab keine sehr wesentliche Veränderung des Bacillengehaltes; doch wurde bemerkt, dass sich einige derselben auffallend schwach gefärbt zeigten.

Thier No. 32. Am 25. 1. eine Spitze voll der bei Zimmertemperatur eingetrockneten und aufgeweichten Masse. Getödtet am 9. 3. (43. Tag).

Befund: An der Impfstelle ausgebreitete, über fünfmarkstückgrosse, harte, weisse dicht mit Tuberkelknötchen besetzte Verdickung. Lungen mit wenigen zerstreuten älteren und jüngeren Tuberkeln besetzt. Uebrige Organe normal.

Thier No. 33. Am 25. 1. eine Spritze von der im Wärmeschrank getrockneten und aufgeweichten Masse. Getödtet am 9. 3. (43. Tag).

Befund: Innen an der Impfstelle ein sehr ähnlicher, doch weit kleinerer Knoten. Lunge mit spärlichen Tuberkelknötchen besetzt; einzelne Knötchen auch in Netz, Nieren und Milz. Leber und Darm frei. Sonst nichts abnormes.

Zwei weitere Versuche, die mit einer aus einer ca. zehn Wochen alten, viele, meist sporentragende Tuberkelbacillen enthaltenden Reinkultur hergestellten, im Zimmer und im Wärmeschrank getrockneten und wieder aufgelösten Flüssigkeit (s. S. 24) am 2. 2. resp. am 7. 2 gemacht wurden, verliefen resultatlos, da beide Thiere No. 34 und 35 nach wenigen Tagen ohne erkennbare Ursachen starben.

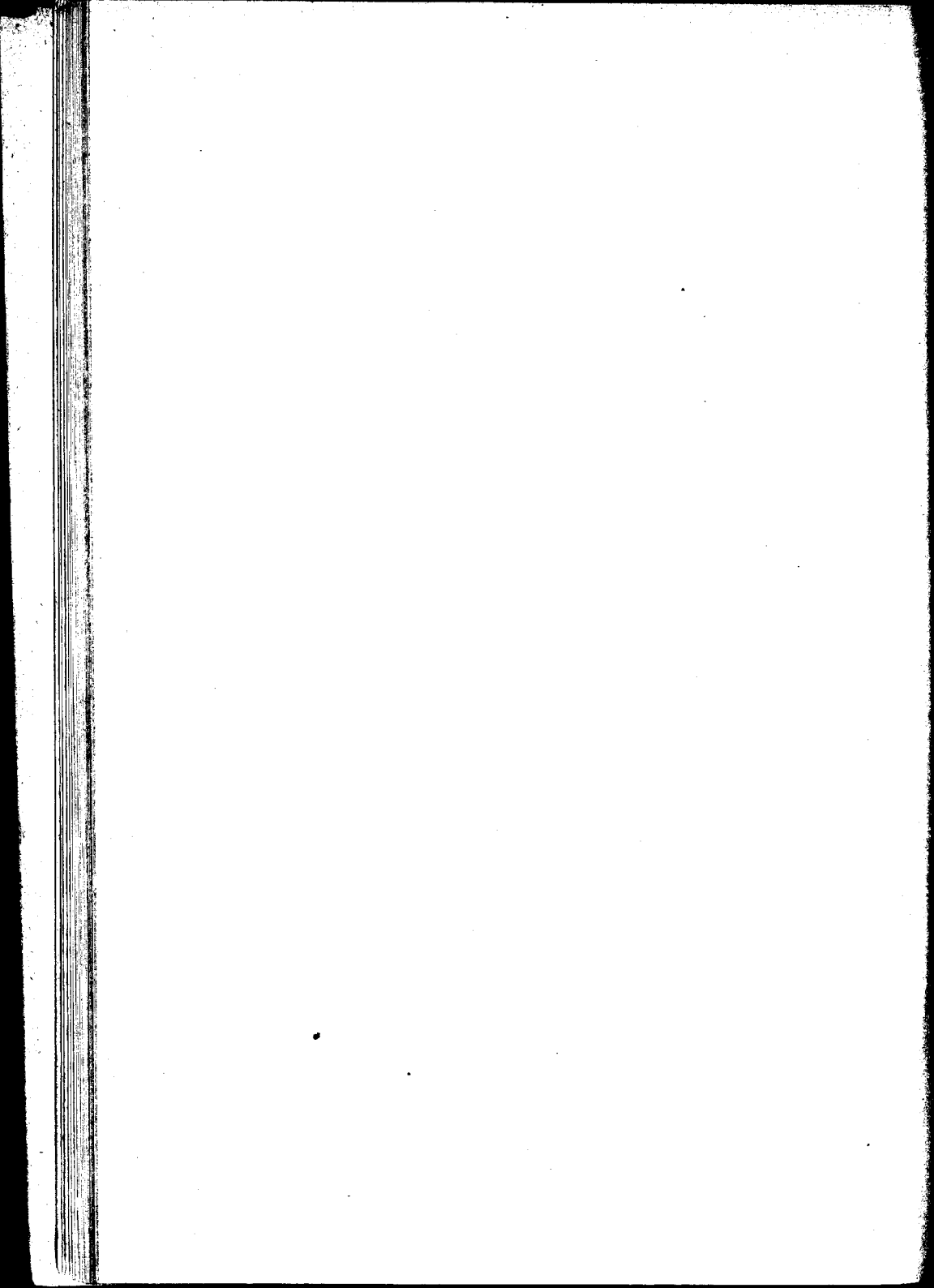
Der letzte Versuch endlich wurde mit der oben erwähnten, Herrn Professor Baumgarten gehörigen, über ein halbes Jahr gefaulten Flüssigkeit angestellt. Es waren mit derselben schon vor einigen Monaten negativ ausfallende Impfungen vorgenommen, obgleich sie damals noch sehr reichliche Tuberkelbacillen enthielt. Am 4. 3. waren davon, wie oben gesagt, nur noch ganz wenige zu entdecken.

Thier No. 36 erhielt am 4. 3. eine Spritze davon subkutan injicirt. Getödtet am 22. 3. (18. Tag).

Befund: An der Impfstelle einige kleine weissliche Infiltrationen in der Haut; etwas weiter nach vorne ein

fast wallnussgrosser weiser mit dickem Eiter gefüllter Knoten. In dem Eiter sehr viele Eiterkörperchen, keine Tuberkelbacillen oder andere Bakterien. Auch die durch die Abscesswand, sowie durch die kleinen Infiltrationen gelegten Schnitte zeigen nichts von einer tuberkulösen Erkrankung. Es handelt sich also um einen pyämischen Abscess, und bestätigt dieser Versuch die früheren Resultate, wonach der, hier allerdings weit länger dauernde Fäulnisprocess die Virulenz der Tuberkelbacillen aufhebt.

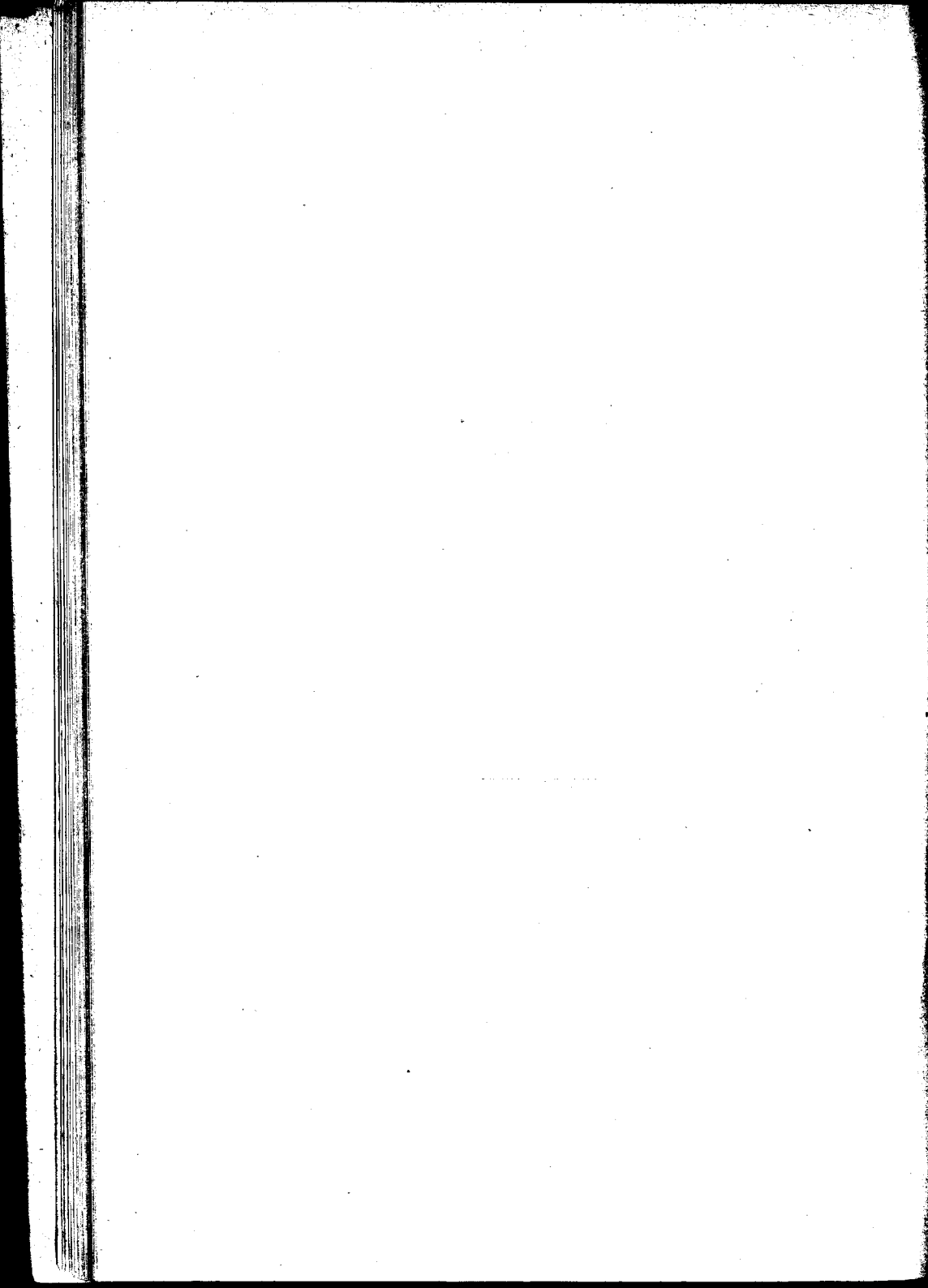
Zum Schlusse sei es mir gestattet, Herrn Professor Baumgarten für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie für die freundliche, bereitwillige Unterstützung, die er mir jederzeit dabei hat zu Theil werden lassen, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.



Thesen.

1. Die Behandlung des Typhus abdominalis mit kalten Bädern ist im Allgemeinen der Behandlung mit Antipyreticis vorzuziehen.

2. Die Schoenborn'sche Staphyloplastik ist die beste Behandlungsmethode angeborener Spalten des weichen Gaumens.

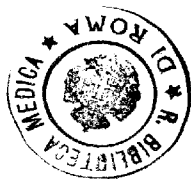


V I T A.

Ich, **Robert Max** Voelsch, evangelischer Confession, geboren am 28. October 1861 zu Kukehnen, Kreis Heiligenbeil, erhielt meine Schulbildung auf dem hiesigen Altstädtischen Gymnasium, das ich Michael 1879 mit dem Zeugniss der Reife verliess. Darauf studirte ich Medicin, bis Ostern 1883 an der hiesigen Albertina, während des Sommersemesters 1883 in München und von Michael 1883 bis Juli 1885 wiederum an der hiesigen Universität. Das Tentamen physicum absolvirte ich am 17. März 1883, die ärztliche Staatsprüfung am 16. April 1886, das Examen rigorosum am 26. März 1887. Während meiner Studienzeit hörte ich Vorlesungen bei folgenden Herren Professoren und Docenten:

Albrecht, Bauer, Baumgarten, Bollinger, Burow †, Caspary, Dohrn, Gruenhagen, Helferich, Jacobson, Jaffé, Kupfer, Lossen, Muenster, Naunyn, Neumann, v. Nussbaum, Oeller, Pape, v. Pettenkofer, Samuel, Seydel, Schneider, Schoenborn, Schreiber, Schwalbe, Stetter, Vossius, v. Wittich †, Zaddach †, v. Ziemssen.

Allen diesen Herren sage ich hiemit meinen besten Dank.



14689

14689