

Beiträge  
zur  
**Klinik der Tuberkulose**  
und spezifischen Tuberkulose-Forschung.

Unter Mitwirkung der Herren

Dozent Dr. H. Arnsperger (Heidelberg), Prof. Dr. Aschoff (Freiburg i. Br.), Chefarzt Dr. B. Bandeller (Schömberg), Exz. Wirkl. Geh.-Rat Prof. Dr. v. Behring (Marburg), Prof. Dr. Bettmann (Heidelberg), Prof. Dr. de la Camp (Freiburg), Prof. Dr. Eber (Leipzig), Hofrat Prof. Dr. Escherich (Wien), Geh. Hofrat Prof. Dr. Fleiner (Heidelberg), Prof. Dr. Gaupp (Tübingen), Dozent Dr. Hamburger (Wien), Reg.-Rat Dr. Hamel (Berlin), Prof. Dr. Hammer (Heidelberg), Dozent Dr. Hegener (Hamburg), Prof. Dr. v. Hippel (Halle a. S.), Prof. Dr. Hirsch (Göttingen), Prof. Dr. Jacoby (Heidelberg), Prof. Dr. Jurasz (Lemberg), Prof. Dr. A. Kayserling (Berlin), Geh. Ober-Med.-Rat Prof. Dr. Kirchner (Berlin), Chefarzt Dr. Krämer (Böblingen), Med.-Rat Prof. Dr. Küttner (Breslau), Prof. Dr. Magnus (Utrecht), Oberarzt Dr. Nehr Korn (Elberfeld), Oberstabsarzt Prof. Dr. Nietner (Berlin), Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. Ostertag (Berlin), Prof. Dr. Petruschky (Danzig), Prof. Dr. Roemer (Marburg), Chefarzt Dr. Roepke (Melsungen), Prof. Dr. Sahli (Bern), Prof. Dr. A. Schmidt (Halle), Prof. Dr. Schoenborn (Heidelberg), Prof. Dr. Schottländer (Wien), Dirig. Arzt Dr. Schröder (Schömberg), Prof. Dr. Schwalbe (Rostock), Oberarzt Dr. Simon (Karlsruhe), Prof. Dr. Soetbeer (Giessen), Chefarzt Dr. Lucius Spengler (Davos), Dr. Carl Spengler (Davos), Prof. Dr. H. Starck (Karlsruhe), Prof. Dr. W. v. Starck (Kiel), Prof. Dr. Stöckel (Kiel), Prof. Dr. N. Ph. Tendeloo (Leiden), Prof. Dr. Völker (Heidelberg), Prof. Dr. Vulpius (Heidelberg), Reg.-Rat Dr. Weber (Berlin), Prof. Dr. Wenckebach (Groningen)

herausgegeben von

**Dr. Ludolph Brauer**

Ärztlicher Direktor des allgemeinen Krankenhauses Eppendorf in Hamburg.

Band XVIII. Heft 2:

**Jancsó und Elfer, Vergleichende Untersuchungen mit den praktisch wichtigeren säurefesten Bazillen.**



Würzburg.

Curt Kabitzsch (A. Stuber's Verlag).

1910.

Soeben erscheint:

# Die Immunitätswissenschaft.

Eine kurzgefasste Übersicht über die  
Immunotherapie und -Diagnostik

für praktische Ärzte und Studierende.

Von **Dr. Hans Much**, Oberarzt am Eppendorfer Krankenhaus.

Mit 5 Tafeln und 6 Abbildungen im Text.

**Preis broschiert M. 7.20, gebunden M. 8.—.**

Dieses Buch will ein kleiner Führer sein, für diejenigen, die der Immunitätswissenschaft ferner stehen, aber das Bedürfnis haben, sie kennen zu lernen. Jedem Kapitel ist ein technischer Teil angefügt, um es dem Leser zu ermöglichen, zum Mindesten in das Prinzip der Untersuchungsmethode einzudringen, der Hauptwert ist auf das therapeutische Prinzip gelegt.

**Gehürztes Inhaltsverzeichnis:** I. Immunität und Virulenz. II. Immunisierung. III. Immunisierung gegen Gifte. IV. Die endotoxisch wirkenden Mikroben. V. Überempfindlichkeit. VI. Der Antikörper (Immunkörper) und seine diagnostische Verwertung. VII. Psychiatrie und Serologie. VIII. Methodologisches zur aktiven Immunisierung. IX. Die einzelnen Krankheiten und die Beziehungen der Immunobiologie zu ihnen.

Curt Kabitzsch (A. Stuber's Verlag), Würzburg.

Soeben im neuen IX. Band der Würzburger Abhandlungen aus der prakt. Medizin:

Privatdozent **Dr. W. Weichardt**, **Über Anaphylaxie** (Überempfindlichkeit im Lichte moderner eiweisschemischer Betrachtungsweisen. Einzelpreis 85 Pfg.

**Dr. F. Schilling**, **Die Mundkrankheiten.** (Stomatologie.)

Einzelpreis 85 Pfg.

## „HYGIAMA“

wohlschmeckend  
leicht verdaulich  
■ ■ billig. ■ ■

Ein konzentriertes, diätetisches

### Nähr- und Kräftigungsmittel,

welches infolge seines hohen Nährwertes und seiner grossen Leichtverdaulichkeit bei angenehmem Geschmack schon seit über 20 Jahren als

**vorzügliche Bereicherung der Krankenkost anerkannt wird.**

Hygiama erleichtert ganz besonders wegen seiner abwechslungsreichen Zubereitung die Durchführung einer längeren Milchdiät und wird deshalb ärztlich vorzugsweise bei

### Tuberkulose

mit Erfolg angewandt.

In den meisten Lungenheilstätten des In- und Auslandes, Sanatorien, Krankenhäusern usw. seit Jahren ständig im Gebrauch.

Preis der  $\frac{1}{4}$  Büchse mit 500 gr Inhalt M. 2,50.

Vorrätig in den meisten Apotheken und Drogerien.

### Hygiama - Tabletten

fertig zum Gebrauch

vorzügliches Unterstützungsmittel bei Mastkuren usw.

Preis einer Schachtel, viereckige Packung M. 1.—.

Für Hospitäler, Heilanstalten, sowie für Ärzte ad usum proprium bei direktem Bezug ab Fabrik besondere Vorzugspreise.

Wissenschaftliche Urteile, Analysen etc. durch:

**Dr. Theinhardt's Nährmittelgesellschaft m. b. H. Stuttgart-Cannstatt 54.**

## Vergleichende Untersuchungen mit den praktisch wichtigeren säurefesten Bazillen<sup>1)</sup>.

Von

Dr. Nikolaus Jancsó und Dr. Aladár Elfer,

Dozent.

I. Assistent.

Unsere Untersuchungen umfassen zwei wesentliche Fragen:

I. Die Frage der Virulenz verschiedener humanen  
Tuberkelbazillen; anderenteils die Frage

II. ob die verschiedenen humanen Tuberkelbazillen  
mittelst Tierpassagen innerhalb einer gewissen Zeit  
verändert werden können? wenn ja, ob sie wohl nach  
irgend einer Richtung hin eine bedeutendere Annäherung  
zu sonstigen praktisch wichtigeren säurefesten Bazillen  
aufweisen?

### Unser Arbeitsplan.

Unser Arbeitsplan ging im allgemeinen aus denselben Prinzipien  
hervor, auf Grund deren Koch, Virchow, Baumgarten, Bollinger  
und Kossel den Plan für die Tätigkeit des Deutschen Kaiserlichen  
Gesundheitsamtes entworfen haben. Änderungen geschahen bloss  
insofern, als unsere Aufgabe nicht die des Deutschen Kaiserlichen  
Gesundheitsamtes gewesen, wir machten nämlich nicht das Vorkommen  
der bovinen Infektion beim Menschen zum Gegenstande unserer Unter-  
suchungen; andererseits zwangen uns unsere sehr bescheidenen ma-  
teriellen und lokalen Verhältnisse zu Änderungen.

<sup>1)</sup> Auszugsweise Mitteilung aus der durch die ung. Akademie der Wissen-  
schaften preisgekrönten Arbeit. (1908.)

Unsere erste Frage bezieht sich auf die Virulenz-Verschiedenheiten der aus Menschen gezüchteten Tuberkelstämme. Unsere erste Aufgabe war es daher, in den Besitz möglichst vieler von Menschen stammenden Tuberkelbazillenstämme zu gelangen.

Da nach Arloing bei der Skrofulose Tuberkelbazillenstämme von geringerer Virulenz die Veränderungen erzeugen als bei der Lungentuberkulose; aus den Untersuchungen Vagedes, besonders aber aus denen Veszprémis hervorgeht, dass jene Tuberkelbazillenstämme, die bei tuberkulösen Erkrankungen, welche beim Menschen einen raschen Verlauf nehmen, auf Kaninchen stärker virulent sind als die, welche von chronischen Verlauf zeigenden Fällen herkommen; andererseits hinwiederum nach Kochs Meinung die bovine Infektion hauptsächlich im Verdauungskanal und den damit zusammenhängenden Lymphdrüsen gefunden wird, haben wir uns bemüht, Kulturen von solchen tuberkulösen Individuen zu gewinnen, deren verschiedene Organe den variabelsten klinischen Verlauf oder pathologisch-anatomische Veränderungen aufwiesen.

Es kamen zur Verarbeitung die verschiedensten Organe von Erwachsenen und Kindern, besonders Hals-, Mesenterial- und Retroperitonealdrüsen, bei denen man am häufigsten Bazillen des Typus *bovinus* gefunden hat.

Nach unserer Meinung jedoch gelangen wir nicht zur Erkenntnis der richtigen Verhältnisse, wenn bei diesen Untersuchungen die Lungentuberkulose, die beim Menschen die wichtigste Rolle spielt, nicht gehörig gewürdigt wird. Daher veranstalteten wir in grösserer Anzahl Untersuchungen auch mit Tuberkelbazillenstämmen, die dem Sputum, der Lunge und den mit den Atmungsorganen im Zusammenhange stehenden Lymphdrüsen entstammten, und sahen mit Genugtuung, dass auch Koch auf dem Kongresse von Washington, von derselben Ansicht geleitet, Untersuchungen in dieser Richtung für nötig hält.

Nachdem bezüglich der Tuberkelbazillenstämme des Typus *bovinus*, die von dem Verdauungstraktus und dem damit zusammenhängenden Lymphdrüsen-system herrühren, der berechtigte Verdacht gehegt werden könnte, dass in diese Organe die Bazillen des Typus *bovinus* auch mit den Nahrungsmitteln gelangt sein könnten und die tuberkulöse Erkrankung des Betreffenden, eventuell ihre tödlich endende Tuberkulose dennoch von Bazillen des humanen Typus verursacht wäre, woran man besonders in den Fällen zu denken gezwungen wäre, bei denen zu beiden Typen gehörende Tuberkelbazillen gefunden wurden — trachteten wir, nach Möglichkeit aus verschiedenen Organen derselben Individuen Kulturen zu gewinnen.

— Andererseits bemühten wir uns auch aus dem Grunde, Stämme aus verschiedenen tuberkulösen Organen derselben Individuen zu gewinnen; weil wir den ändernden Einfluss der einzelnen Organe bzw. Gewebe auf die Virulenz der Tuberkelbazillen kennen zu lernen wünschten; aber auch deshalb, weil wir dadurch auf die etwa zustandekommende Umwandlung des Typus bovinus beim Menschen in Typus humanus hinweisen zu können hofften, wie dies Fibiger und Jensen, L. Rabinowitsch usw. behaupten und deshalb verlangen, dass solche Gesichtspunkte in Betracht genommen werden.

Die Tuberkelbazillen-Kulturen bemühten wir uns direkt auf Nährböden zu gewinnen, damit uns nicht der Vorwurf von Krompecher und Zimmermann treffe, als hätte die Tierpassage die Eigenschaften unserer Kulturen bereits verändert. Wir müssen auch O. Bang darin Recht geben, dass man bei Gewinnung von Stämmen durch Tierpassagen nicht sämtliche Tuberkelbazillentypen findet; die im ursprünglichen tuberkulösen Gewebe vorhanden waren; so bekommen wir beim Menschen den Typus galinaceus eventuell nicht, wenn wir zur Züchtung nur Meerschweinchen verwenden.

Als Nährböden benutzten wir 5<sup>0</sup>/<sub>10</sub>ige Glycerin-Kartoffel, 2<sup>0</sup>/<sub>10</sub>iges Glycerin-Rinder Serum, gewöhnliches Rinder Serum, 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> <sup>0</sup>/<sub>10</sub>ige Glycerin-Bouillon und 2<sup>0</sup>/<sub>10</sub>igen Glycerin-Agar.

Tierinokulationen nahmen wir bloss mit frisch gezüchteten, oder höchstens mit Kulturen, welche der ersten oder zweiten Überimpfung entstammten, vor, da, wie bereits Löte und Veszprémi nachgewiesen, die Virulenz der alten Laboratorium-Kulturen abnimmt, ja sogar ganz verschwinden kann. Wir trachteten immer mit Kulturen gleichen Alters zu inokulieren, was jedoch unter unseren Verhältnissen nicht stets durchführbar war. In den exceptionellen Fällen, in denen solche Kulturen verschiedenen Alters verwendet wurden, wurden die Resultate — wie dies aus unseren vergleichenden Untersuchungen hervorgeht — kaum beeinflusst.

Die Quantität der im Einzelfalle verwendeten Kultur wurde mittelst einer analytischen Wage abgewogen.

Zu unseren vergleichenden Untersuchungen verwendeten wir hauptsächlich Kaninchen, in geringem Masse Meerschweinchen, Ziegen und Kälber.

Bei Kaninchen vollführten wir neben subkutaner Inokulation, zu der wir die von der deutschen Kommission festgesetzte Dosis zu 0,01 g nahmen, auch die intravenöse Impfung; im Anfange häufiger, später bloss ausnahmsweise.

Weshalb wir intravenöse Impfungen in grösserer Anzahl anwendeten, erklärt sich daraus, dass wir zur Differenzierung des Typus

humanus vom Typus bovinus nicht Kaninchen verwenden wollten — zu welchem Zwecke nach Koch, nach der deutschen und englischen Kommission, L. Rabinowitsch, Oehlecker, Beitzke usw. das Kaninchen ebenso geeignet ist wie das Kalb — sondern wir wollten durch unsere Impfungen die Virulenzverschiedenheiten, welche zwischen den für Kaninchen wenig virulenten Stämmen vom Typus humanus bestehen, nachweisen.

Zu diesem Zwecke ist die von Oehlecker vorgeschlagene intravenös zu impfende Menge von 0,01 mgm zu gering, denn wenn auch bei Anwendung einer solchen Dosis der Typus bovinus und der Typus humanus voneinander gut unterschieden werden können, so verlieren sich die Virulenzunterschiede zwischen den einzelnen zum Typus humanus gehörenden Stämmen; daher impften wir von unserem Typus humanus Kulturen von durchschnittlich 0,5 mgm den Kaninchen intravenös. Unsere Resultate beweisen, dass die Grösse der Dosis entsprach.

Subkutan inokulierten wir nicht nur die von der deutschen Kommission vorgeschlagene Kulturmenge von 0,01 g, sondern wir infizierten mit den meisten Stämmen Kaninchen mit Dosen von 0,01—0,05 g.

Sowohl bei intravenöser als subkutaner Impfung infizierten wir gewöhnlich eine grössere Anzahl: 6—8 Kaninchen, damit die individuellen Unterschiede gehörig ins Auge fallen.

Ziegen und Kälber infizierten wir bloss subkutan, aber nicht intravenös oder intraabdominal; bei den ersteren war 0,02 g, bei den letzteren durchschnittlich 0,05 g die Menge der verwendeten Kultur.

Mit den tuberkulöse Veränderungen zeigenden Organen selbst machten wir Impfungen, teils — namentlich in letzterer Zeit — zur Gewinnung von Kulturen, teils, um den Unterschied zwischen der mittelst Reinkulturen und der mit tuberkulösen Geweben erzielten Infektion zu ermitteln. Zu diesem Zwecke verrieben wir die tuberkulösen Gewebe mit 0,9%iger steriler Kochsalzlösung in einer Reibschale sanft zu einer homogenen Emulsion, worauf wir dieselbe vor der Verwendung durch mehrschichtige Hydrophilgaze filtrierten.

Gewebsteilchen in Hauttaschen gelegt inokulierten wir nicht nur aus dem Grunde nicht, weil so die im Innern des Gewebstückchens sich befindenden Tuberkelbazillen verschlossen geblieben wären, sondern auch deshalb nicht, weil durch dieses Verfahren die Anzahl der in das Versuchstier geratenen Tuberkelbazillen nicht bestimmt werden kann, während dies mit der Emulsion ziemlich genau ausführbar ist.

Nachdem wir bei unseren Untersuchungen mit verschiedenen säurefesten Bazillen gearbeitet haben, müssen wir bemerken, dass wir bei der Durchführung unserer Versuche mit der möglichst grössten Vorsicht voringen; angefangen bei der Beschaffung der tuberkulösen Organe, ihrem Transporte und ihrer Verarbeitung, waren wir mit der grössten Umsicht auch auf den scheinbar geringsten Umstand bedacht, der zu einem Fehler führen könnte.

Die Erfahrungen anderer, sowie unsere eigenen haben uns überzeugt, dass die geimpften Tiere voneinander aufs strengste abge-sondert werden müssen. Zu diesem Zwecke standen uns zehn Räume zur Verfügung. Die Ziegen und Kälber wurden in zwei ausserhalb der Klinik sich befindenden, direkt für diesen Zweck adaptierten Ställen und auf umzäuntem Weideterrein gehalten. In den Ställen hielten sich bis dahin Rinder niemals auf und auch die Weide betrat während der Zeit der Untersuchungen kein Rind; sogar Streu liessen wir mittelst Pferdewägen herbeischaffen.

Um jedoch die zufällige Infektion bei den grösseren Tieren um so sicherer auszuschliessen, beschlossen wir, mit Perlsuchtbazillen erst nach Beendigung der übrigen Versuche Untersuchungen anzustellen. Der mit dem grösseren Vieh sich beschäftigende Diener kam mit den übrigen Tieren nicht in Berührung.

Wir beobachteten die geimpften Tiere klinisch genau, namentlich wurde die Temperatur täglich zweimal gemessen; anfangs jeden dritten Tag, später wöchentlich die Gewichtsbestimmung vorgenommen; ferner wurden die an der Impfstelle entstandenen Veränderungen und die sich sonst zeigenden pathologischen Erscheinungen beobachtet.

Bei der Beobachtung der anatomischen Veränderungen, die an den geimpften Tieren sich zeigen, können wir entweder so verfahren, dass wir diese nach einer festgesetzten Zeit töten und die sich zeigenden Veränderungen in Betracht ziehend, aus denselben die Virulenz der zur Infektion gebrauchten Tuberkelbazillen bestimmen — oder wir warten, bis die geimpften Tiere von selbst eingehen, worauf wir dann aus den im Leben beobachteten Erscheinungen und den an der Leiche gefundenen anatomischen Veränderungen die Virulenz bestimmen. Es ist nicht zu leugnen, dass beide Verfahren Vorteile und Nachteile haben. Beim ersteren Verfahren ist es ein grosser Vorteil, dass die entstandenen Veränderungen insgesamt zur selben Zeit beobachtet werden können und so einen guten Vergleich zulassen (Krompacher und Zimmermann); auch fällt die Erhaltung und Beobachtung der angehäuften Tiere nicht zur Last. — Ein nicht zu unterschätzender Nachteil dieses Verfahrens ist es jedoch, dass wir bei Tötung der Tiere zu einer Zeit, wo die von den

injizierten Tuberkelbazillen herrührenden Veränderungen am stärksten entwickelt sind, vom weiteren Schicksal dieser Veränderungen keinen Aufschluss erhalten. Denn die grösste Anzahl der Stämme des Typus humanus bringen unleugbar bei Kälbern, bei Kaninchen z. B. subkutan geimpft gerade so wie bei intravenöser Einspritzung solche Veränderungen an den inneren Organen hervor, welche bloss der entzündungserregenden Wirkung der injizierten Tuberkelbazillen zuzuschreiben sind; anderseits wieder erzeugen sie solche tuberkulöse Veränderungen, welche zur Heilung neigen, ja sogar soweit heilen, dass keine Spur der Veränderungen übrig bleibt, wie dies Veszprémi und auch wir in mehr als einem Falle beobachteten.

Sehen wir doch oft, dass Kaninchen, mit Tuberkelbazillen des Typus humanus inokuliert, abmagern, schwer erkranken, derart, dass sie sich kaum noch bewegen, röchelnd atmen und beinahe verenden — und sich dennoch aufraffen, wieder gesund und fett werden, was natürlich bei eventueller früherer Abtötung nicht beobachtet werden kann.

Wir glaubten daher am geeignetsten zu verfahren, indem wir von unseren intravenös geimpften Kaninchen zwei nach Verlauf von zwei Monaten nach der Impfung — nach welcher Zeit man die entstandenen Veränderungen in ihrer vollen Ausbildung sehen kann — töteten; die übrigen hingegen liessen wir leben, bis sie von selbst zugrunde gingen, manche ein Jahr lang. So konnten wir in beider Hinsicht Erfahrungen sammeln.

Von den subkutan infizierten Kaninchen dagegen töteten wir vier Monate nach der Impfung zwei, weil bei subkutaner Impfung nach einer solchen Frist die Veränderungen am deutlichsten zutage treten; die übrigen liessen wir am Leben.

Auf diese Weise hätten wir auch mit unseren grösseren Versuchstieren verfahren müssen: mit den Kälbern und den Ziegen, wenn wir auch mit diesen Tieren eingehende Versuche anzustellen Gelegenheit gehabt hätten. Es kommt besonders bei den auf die Änderung der pathogenen Wirkung gerichteten Untersuchungen in Betracht, dass wir dadurch, dass wir einerseits den Tuberkelbazillensamm in kurzen Intervallen wiederholt durch dieselbe Tiergattung führen und von da wieder immer auf Nährböden impfen: die Tuberkelbazillen der Wirkung der infolge der Infektion in dem Organismus des Tieres etwa sich entwickelnden immunisierenden Vorgänge entziehen; anderseits wäre es nötig gewesen, denselben Stamm längere Zeit in ein und demselben Tiere zu lassen nach den Erfahrungen von v. Behring und de Jong, da nach ihnen dem humanen Typus angehörige Stämme in grösseren Säugetieren nur

nach lange Zeit dauerndem, vielleicht auf Jahre sich erstreckendem Verbleiben, gesteigerte pathologische Wirkung erreichen.

Diesem zweifachen Gedankengang gemäss trachteten wir, unsere auch auf die grösseren Säugetiere sich beziehenden Untersuchungen anzustellen, soweit dies unsere kurz bemessene Zeit und unsere materiellen Verhältnisse gestatteten.

Zur Lösung der anderen Frage stellten wir genügend ausführliche Untersuchungen an, indem wir nämlich mit genau bekannten humanen bovinen und aviaren Tuberkelbazillenstämmen vergleichende Untersuchungen vornahmen. Wir trachteten daher, eine grössere Anzahl möglichst unmittelbar Nährböden entstammender bovinen und aviaren Stämme zu gewinnen. Dann suchten wir, mit humanen Stämmen, welche auf Kaninchen eine verschiedene pathogene Wirkung oder besondere kulturelle Eigentümlichkeiten zeigten, die kulturellen und pathogenen Eigenschaften der bovinen und aviaren Stämme zu ändern, teils mittelst Züchtung auf Nährböden unter günstigen und ungünstigen Verhältnissen, teils mittelst ein- oder mehrmaliger Impfung von verschiedenen Säugetieren, Vögeln und Reptilien.

Die Untersuchungen veranstalteten wir in der folgenden Reihe:

I. Teil. Vergleichende Untersuchungen mit den humanen Tuberkelbazillen verschiedenen Ursprungs.

II. Teil. Vergleichende Untersuchungen mit Rindertuberkelbazillen verschiedener Herkunft.

III. Teil. Vergleichende Untersuchungen mit Bazillen der Hühnertuberkulose verschiedenen Ursprunges.

IV. Teil. Untersuchungen bezüglich der Virulenzveränderung der humanen Tuberkelbazillen.

1. Veränderung der Virulenz der humanen Tuberkelbazillen auf dem Wege der Reinkulturen.
2. Der modifizierende Einfluss mehrfacher Passagen durch dieselbe Tierart auf die Virulenz der humanen Tuberkelbazillen.
3. Modifizierender Einfluss von Passagen durch verschiedene Tierarten auf die Virulenz der humanen Tuberkelbazillen.
4. Modifizierender Einfluss von Hühnerpassagen auf die Virulenz der humanen Tuberkelbazillen.
5. Modifizierender Einfluss von Reptilienpassagen auf die Virulenz der humanen Tuberkelbazillen.

V. Teil. Versuche über Virulenzmodifizierung der Rindertuberkelbazillen.

1. Virulenzmodifikation durch Kulturen.
2. Modifizierender Einfluss von Hühnerpassagen auf die Virulenz der Rindertuberkelbazillen.
3. Modifizierender Einfluss von Reptilienpassagen auf die Virulenz der Rindertuberkelbazillen.

VI. Teil. Untersuchungen über Virulenzveränderung der Hühnertuberkelbazillen.

1. Virulenzveränderung der Hühnertuberkelbazillen durch Reinkulturen.
2. Modifizierender Einfluss von Säugetierpassagen auf die Virulenz der Hühnertuberkelbazillen.
3. Modifizierender Einfluss der Kaltblüterpassagen auf die Virulenz der Hühnertuberkelbazillen.

VII. Teil. Einfluss der Symbiosis auf die verschiedenen Tuberkelbazillenstämme.

---

Bei unseren Versuchen inokulierten wir insgesamt 371 Meer-schweinchen, 1290 Kaninchen, 12 Ziegen, 10 Kälber, 255 Hühner, 305 Frösche und 32 Schlangen und Eidechsen. Die dabei gemachten Beobachtungen bilden den Stoff dieses unseres Berichtes.

I. Teil.

**Vergleichende Untersuchungen mit den humanen Tuberkel-bazillen verschiedenen Ursprunges.**

Bei unseren Untersuchungen trachteten wir, insgesamt aus 97 tuberkulösen Individuen Kulturen zu gewinnen, und es gelang uns auch, in 94 Fällen die Reinzüchtung von insgesamt 134 Tuberkel-bazillenkulturen.

Von den drei Fällen, in denen wir keine Kulturen erhielten, war der eine ein 28jähriger Mann mit Laryngitis et Pharyngitis tuberculosa; der zweite ein 14jähriger Taubstummer, der an Nephritis chronica starb und bei dem Verkäsung der Retroperitonealdrüsen vorhanden war; der dritte, ein sechs Monate altes Kind erlag einer Lungentuberkulose, die es wahrscheinlich von seiner Mutter akquiriert hatte. Als Grund dessen, dass es uns in diesen drei Fällen nicht gelang, Kulturen zu erhalten, obwohl die zur Impfung verwendeten Organe Tuberkelbazillen enthielten, nehmen wir an, dass wir mit den

tuberkulösen Organen nicht Meerschweinchen, sondern Kaninchen infizierten, bei denen wir sehr geringe lokale Veränderungen fanden.

Unter den 94 Individuen waren 26 unter 14 Jahren, also fast ein Drittel der Fälle (27%).

Von diesen 94 Fällen war bei 43 Lungentuberkulose vorhanden; bei 14 hingegen waren bloss in den Peribronchial- und Peritrachealdrüsen tuberkulöse Veränderungen zu konstatieren.

Nach Organen verteilen sich unsere Kulturen wie folgt: Aus dem Sputum züchteten wir 5 Stämme, aus den Lungen 17, aus Halsdrüsen 25, davon entstammten 9 Kindern unter 14 Jahren, aus Peribronchial- und Peritrachealdrüsen 14. Aus Mesenterialdrüsen 25, davon 9 Stämme aus Kindern unter 14 Jahren. Aus Retroperitonealdrüsen haben wir 11 Stämme gewonnen.

Die übrigen Kulturen gewannen wir aus den verschiedensten tuberkulös veränderten Organen.

Von den 134 Kulturen wurden 62 unmittelbar auf Nährböden gewonnen und zwar in 46 Fällen; die übrigen Stämme züchteten wir rein aus Meerschweinchen und Kaninchen.

Bei der Bestimmung der Zugehörigkeit der Kulturen hielten wir alle Regeln ein, welche Koch auf dem Kongresse zu Washington für so wichtig erklärt bei der Durchführung von Identitätsuntersuchungen.

Von den 134 Kulturen bestimmten wir die Zugehörigkeit von 112 aus den morphologischen Eigenschaften der Kulturen und auf Grund von Tierimpfungen; die Zugehörigkeit der übrigen 32 Kulturen wurde bloss aus den sehr ausgeprägt erscheinenden morphologischen Eigenschaften bestimmt. Jeden Stamm, der eine intensivere Virulenz zeigte, inokulierten wir auch Kälbern, damit über seine Zugehörigkeit kein Zweifel übrig bleibe.

Das Resultat unserer Untersuchungen bezüglich der aus 94 tuberkulösen Individuen gezüchteten 134 Stämme ist, dass jeder derselben sich als Typus humanus erwies mit Ausnahme eines einzigen Stammes, welcher aus den Mesenterialdrüsen eines acht Jahre alten Mädchens gezüchtet, sich als Typus gallinaceus erwies. Unter unseren Stämmen fanden wir auch keinen einzigen, der sowohl in bezug auf kulturelle Eigenschaften, als auch auf Grund seiner pathogenischen Wirkung auf Kaninchen und Kälber dem Typus bovinus eingereiht werden könnte.

Wenn wir auch in Betracht ziehen, dass unter unseren verarbeiteten 94 Fällen bloss zwei Fälle sind, bei denen die intestinale Infektion wahrscheinlich ist (Stamm Nr. 79 und 89), und auch unter

diesen bloss einer sich auf ein Kind bezieht (zwei Monate), und wenn wir andererseits noch sehen, dass bloss 27.0/0 unserer Fälle Kinder unter 14 Jahren waren, so müssen wir es doch auffallend finden, dass von sämtlichen 94 Fällen entstammten Stämmen kein einziger sich als Typus bovinus zeigte.

Der grösste Teil der Kinder entstammte dem Kolozsvärer Kinderasyl, wo die Kinder, die, bevor sie dahin geraten, wahrlich ein zweifelhaftes Dasein gefristet haben und sicherlich oft mit Kuhmilch genährt worden sind.

Wenn wir die Bedeutung dieses merkwürdigen Umstandes suchen, müssen wir folgendes bemerken:

In Kolozsvár und seiner Umgebung hält man bis heutigentags das sogenannte „siebenbürgische graue Rindvieh“, das nicht nur nach allgemeiner Meinung, sondern auch von Fachmännern (Hutyra, Genersich) für widerstandsfähiger gegen die spontane Tuberkulose gehalten wird als die westlichen Rassen.

A. Genersich fand, während er Professor der pathologischen Anatomie in Kolozsvár war, bei 23000 Stück Rindvieh, das von Juli 1887 bis Dezember 1889 geschlachtet wurde, keine mit freiem Auge wahrnehmbare Tuberkulose. Auch in den jetzigen Jahren fanden wir nicht mehr als 3 bis 4 tuberkulöse Rinder unter den jährlich durchschnittlich geschlachteten 4900 erwachsenen Rindern und 11 100 Kälbern; auch diese finden sich am häufigsten bei westlichen Rassen, oder beim ungarischen weissen Rinde, während bei der siebenbürgischen grauen Rasse sehr selten Tuberkulose vorkommt und sich die Veränderungen dann bloss auf die Lunge und Brustdrüsen beschränken. Die schwere Infektion bildende Tuberkulose der Bauchorgane haben wir bei dieser Rasse überhaupt nicht beobachtet.

Gerade auf diese Erfahrungen wies A. Genersich auf dem X. internationalen Kongresse im Jahre 1890 hin und betonte, dass die Milch und das Fleisch der tuberkulösen Rinder bei der Verbreitung der Tuberkulose keine so grosse Rolle spielen, als ihnen damals Koch und andere zugeschrieben, denn sonst wäre dies in der Umgebung von Kolozsvár, wo beim Rind die Tuberkulose sozusagen nicht vorkommt, von wahrnehmbarer Bedeutung für die Verbreitung der Tuberkulose beim Menschen, und es wäre nicht möglich, dass die Tuberkulose bei den Menschen ebenso häufig vorkomme, wie in anderen Gegenden, wo die Rindertuberkulose sehr verbreitet ist.

Von unseren Reinkulturen wollen wir folgendes bemerken: Nach Beobachtung von vielen tausenden Kartoffelkulturen können wir behaupten, dass die farbige Beschaffenheit der humanen Tuberkelbazillenkulturen ziemlich häufig ist; die ganz weissen Kolo-

nien bilden Ausnahmen. Die humanen Tuberkelbazillen gedeihen überhaupt auf Glycerinkartoffeln ziemlich reichlich, auf Glycerinblutserum noch reichlicher als auf gewöhnlichem Blutserum. Seine Vitalität beträgt weniger als ein halbes Jahr; es gelang uns in keinem einzigen Falle, eine halbjährige Kartoffelkultur, nicht einmal auf den nämlichen Züchtungsboden, zu übertragen. Laut unserer Untersuchungen behält die Glycerinblutserumkultur viel länger die Vitalität als die Glycerinkartoffelkultur; denn es gelang uns mehrmals, die Übertragung von mehr als sechs Monate alten Kulturen. Bouillonkulturen und Glycerinagarkulturen wurden bloss als kontinuierliche Nährböden angewendet. Auch an letzteren gelang eine Auszuchtung aus dem Gewebe niemals.

In dem grössten Teile der Fälle bedeckt die humane Tuberkelkultur die Oberfläche des Bouillons in Form einer ziemlich dicken, wellenhaft gefalteten, gerunzelten Hülle und kriecht auch an der Wand des Gefässes hinauf. Nach fünf bis sechs Wochen sinken die gelockerten Teile der Kultur auf den Boden des Gefässes. Zuweilen entwickelt sie sich in Gestalt einer dünnen, grauweissen Membran, weist überhaupt keine Falten auf, so dass die Bouillonkulturen der Perlsuchtkultur sehr ähnlich sind. Auf Glycerinagar gelang die Auszuchtung niemals, zum Übertragen einer bereits ausgezuchteten Kultur erweist es sich als vorzüglicher Nährboden und die Kultur behält auf demselben recht lange ihre Vitalität. Eine halbjährige Glycerinagarkultur zu übertragen gelang uns recht häufig.

Wir konnten die Erfahrung von Theobald Smith, dass der Bouillon nach erfolgter Züchtung von humanen Tuberkelbazillen eine saure chemische Reaktion annimmt, durch unsere Beobachtungen bestätigen.

Zu Messungen entnahmen wir das Material von Glycerinkartoffeln und Glycerinserum, die ebensogut zu verwenden sind, als die Bouillonkultur, da sich die Vitalität des humanen Stammes an keiner derselben innerhalb kurzer Zeit verändert, wie dies durch unsere diesbezüglichen vergleichenden Untersuchungen bestätigt wird.

Was die Gestalt der verschiedenen humanen Tuberkelbazillen anbelangt, differiert das mikroskopische Bild der humanen Tuberkelbazillen, je nachdem sie von Kulturen gleichen oder verschiedenen Alters gewonnen wurden. Das gleichmässigste Bild geben die von reinem Blutserum gewonnenen Kolonien, die durchschnittlich kürzer, geraden Verlaufes sind und sich gleichmässig färben, während an unseren Glycerinnährböden selbst die Bazillen ein und derselben Kolonie voneinander formell abweichen: bald sind sie gerade, nämlich die kürzeren ( $1\mu$ ), bald gebogen, nämlich die längeren ( $1-4\mu$ ). Ihre

Färbung ist meist mit der Länge im Verhältnis, indem bei den längeren Stäbchen eher Zeichen einer ungleichmässigen Färbung zu sehen sind. Wir betonen es wiederholt, dass bloss Kulturen gleichen Alters miteinander verglichen werden können, und wenn dies geschieht, gelangen wir zur Überzeugung, dass die auf die Form sich beziehenden Eigentümlichkeiten keine entschiedenen Zeichen zur Prognostizierung der pathobiologischen Eigenschaften aufweisen. Es gibt gewisse Verfahren, die bereits wesentliche, vom Urstamme völlig abweichende, formelle Eigenschaften ergeben; davon wird später Erwähnung geschehen.

Was wieder das Vorkommen der humanen Tuberkelbazillen im Gewebe anbelangt, diesbezüglich konstatieren auch wir, dass die Tuberkelbazillen im lebenden Gewebe durchschnittlich länger sind, als in den Reinkulturen, doch keinesfalls wollen wir es wagen, aus der im Gewebe nachweisbaren Form auf sonstige, wichtige pathobiologische Eigenschaften zu schliessen. Wir getrauen uns auch nicht zu behaupten, dass jene unsere humanen Tuberkelstämmen, die im Laufe unserer späteren Untersuchungen auf die Versuchstiere stark pathogen waren, im menschlichen Gewebe formell kürzer wären, als diejenigen Stämme, die auf unsere Versuchstiere viel weniger gefahrvoll waren. Auch die Quantität der im Gewebe vorkommenden Bazillen lässt in dieser Hinsicht keine weiteren Folgerungen zu.

Weber erwähnt die Angaben Bendas, dass in jenem Falle, aus dem die charakteristischen Eigenschaften der Typus bovinus besitzenden Bazillen ausgezüchtet wurden, auch diese Stäbchen in bedeutend grösserer Zahl vorkamen; dieser Unterschied war besonders in den käsigen Gewebsteilen auffallend.

Damit stimmen unsere Beobachtungen nicht überein, denn wir verfügen über ein vollkommen verkästes, von einem Kinde stammendes Drüsengewebe (Hals- und peribronchiale Drüsen), das eine immense Zahl von Tuberkelbazillen quasi in Reinkultur enthält, ohne dass diese Infektion von Bazillen des Typus bovinus bedingt wäre. Nicht eben selten sahen wir eine immense Zahl von Bazillen im verkästem Mesenterialgewebe und in verkästem Omentum, obzwar die Infektionen mit unbedingter Sicherheit durch Bazillen erfolgten, die die charakteristischen Eigenschaften des Typus humanus aufwiesen. Die in den Geweben vorkommenden Formen und Quantitäten der humanen Tuberkelbazillen werden noch durch viele uns unbekannte Faktoren beeinflusst, so dass die Beobachtung Bendas über Infektionen der humanen Tuberkelbazillen eine umfangreiche Nachforschung erheischen.

Wir wollen uns auf die ausgebreiteten experimentellen, pathologischen Studien von Buday berufen, in denen er die Entstehung

der Nierentuberkel erforschte. Buday erwähnt seine Beobachtungen, dass bei verkästen Nierenveränderungen, wenn dieselben nicht abgeschlossen, sondern mit der Öffnung gegen die Harnkanälchen gerichtet sind und mit dem Harne in Berührung kommen, an der nach aussen gewendeten Oberfläche, demnach bei dem offenen, käsigen Herde die Tuberkelbazillen beim Menschen in immenser Zahl angesammelt zu treffen sind, während sie auf dem nach dem Gewebsteil hin gelegenen Gebiete in geringer Zahl sich finden. Mit dieser Erfahrung übereinstimmend kann er es auch bei Entstehung der experimentellen Nierentuberkulose als wahrlich interessanten Umstand hervorheben, wie sehr sich die Tuberkelbazillen in den Harnkanälchen vermehren, was er dem daselbst vorhandenen günstigen Nährboden zuschreiben möchte. Bei Betrachtung dieses Bildes sind wir bemüsst, voranzusetzen, dass in dem Harne irgend etwas sei, was für die Vermehrung der Bazillen besonders günstig ist. Wir hatten zu wiederholten Malen Gelegenheit, diese Beobachtung Budays zu bestätigen und wollen darauf hinweisen, dass wir auch in den der Harnblase und Harnröhre ziemlich nahe gelegenen Samenblasen und periurethralen Drüsen bei experimenteller Infektion nahezu Reinkulturen von Tuberkelbazillen finden können, während sie bei tuberkulösen Veränderungen der Hoden, obzwar noch immer numerisch in beträchtlichem Quantum, mit den vorherigen verglichen, in unvergleichlich geringerer Zahl vorkommen.

Bevor wir auf die Resultate unserer Untersuchungen bezüglich der von 94 Menschen gezüchteten Stämme übergehen, muss auch die Frage beantwortet werden, weshalb wir zu unseren Versuchen hauptsächlich Kaninchen verwendeten und warum wir nicht Meerschweinchen vorzogen.

Wenn es der einzige Zweck unserer Arbeit gewesen wäre, zu erforschen, ob die verschiedenen humanen Tuberkelbazillen in bezug auf Virulenz Unterschiede aufweisen, und wir uns um anderweitige Untersuchungen nicht bekümmert hätten, dann wäre diese Frage einigermassen berechtigt, da doch der Umstand allgemein bekannt ist, wie wenig empfindlich die Kaninchen der humanen Tuberkulose gegenüber sind, während Meerschweinchen gerade sehr empfänglich sind. Das Aufwerfen dieser Frage ist besonders seit den Untersuchungen von Fränkel und Baumann gerechtfertigt, da dieselben die Kaninchen zum Beweise des Virulenzunterschiedes der verschiedenen humanen Tuberkelbazillen nicht für geeignet halten.

Wir hegen unsererseits die feste Überzeugung, dass Kaninchen selbst dann zu Untersuchungen geeignet sind, wenn ausschliesslich zum Typ. humanus gehörige Stämme zu Versuchszwecken benützt

werden. Hauptsächlich bei intravenösen Infektionen soll jedoch die variable Widerstandsfähigkeit dieser Tiere gegenüber der toxischen Wirkung des Tuberkelbazillus in Anbetracht gezogen werden; deshalb zogen wir unbedingt die subkutanen Infektionen vor; aber auch die venösen Infektionen dürfen nicht übergangen werden, denn durch je vielseitigere Experimente unsere Schlussfolgerungen bestätigt werden, desto mehr gewinnt das Endresultat an Positivität.

Wir betonen es gegenüber der Äusserung von Ochslecker: „Es wäre sogar wunderbar gewesen, wenn Fränkel und Baumann innerhalb des einheitlichen Typus humanus konstante Virulenzunterschiede beim Kaninchen gefunden hätten“, dass die wesentlichen, inneren Eigenschaften der verschiedenen humanen Tuberkelbacillenstämme und damit verbunden die Virulenz derselben differieren kann, abgesehen natürlich von den beim Menschen vorkommenden Stämmen, welche die charakteristischen Eigenschaften des Typus bovinus besitzen.

Insgesamt inokulierten wir 127 Kaninchen intravenös mit humanen Tuberkelbazillenstämmen, 166 unter die Haut, 4 abdominal, 2 in die vordere Augenkammer. Mit menschlichen tuberkulösen Organen infizierten wir 86 Kaninchen subkutan, 3 abdominal.

Von den mit Reinkulturen in die Ohrenvene geimpften 127 Kaninchen inokulierten wir 107 mit 0,5 mg Reinkultur, 4 mit 1 mg, 14 mit 2 und 2 mit  $\frac{1}{8}$  mg. Unter diesen gingen 37 Kaninchen innerhalb 2 Monaten ein, meist in der 3. bis 4. Woche nach der Inokulation an Kaninchensepsis, Diplokokkusinfektion, Pneumonie. Alle übrigen gingen erst nach 3 bis 4 Monaten ein, oder wurden getötet, oder sie blieben noch einige Jahre am Leben.

Von den mit Reinkultur subkutan geimpften 166 Kaninchen verendeten 55 innerhalb 4 Monaten, fast ausschliesslich nicht an Tuberkulose, sondern an irgend einer anderen Infektion. Von diesen inokulierten wir 9 Kaninchen mit 5 cg, darunter erlagen 5 innerhalb 4 Monate, keines an Tuberkulose. Also auch die mit so riesig grossen Quantitäten von Reinkultur geimpften Kaninchen blieben länger als 4 Monate am Leben. Mit 2 cg impften wir 17 Kaninchen, darunter gingen vor 4 Monaten 4 an Sepsis, Koccidiosis zugrunde. 134 Kaninchen wurden mit 1 cg geimpft, darunter erlagen innerhalb 4 Monate 47, mit Ausnahme von 3 alle an Komplikationen und nur bei 3 fanden wir als Todesursache nicht die Folge einer solchen Komplikation. (H. 28. Stamm, H. 33. Stamm.) Mit 0,5 cg impften wir 18 Kaninchen, darunter erlagen 7 innerhalb 4 Monate, bei 6 unter ihnen ist Komplika-

kation die Ursache des Todes. Mit 1 mg impften wir 12 Kaninchen, darunter erlagen 4 an Sepsis.

Von 86 mit menschlichem tuberkulösen Material geimpften Kaninchen verendeten 14 vor 3 Monaten, alle infolge von Komplikationen. Die meisten mussten nach 4 Monaten getötet werden; viele setzten Fett an und nahmen an Gewicht zu; ebenso die abdominal infizierten.

Für die allgemeinen Bezeichnungen fanden wir auch bei Kaninchen, die von der englischen Kommission festgesetzten Bezeichnungen am geeignetsten und deshalb reihen wir die Veränderungen überhaupt in zwei Gruppen, einer lokalen und allgemeinen Tuberkulose; wenn wir daher ausser der lokalen Veränderung auch sonst in einem wesentlichen, somatischen Organe Tuberkulose erhalten, so wird sie bereits in die Gruppe allgemeiner Tuberkulose gereiht, und zwar, wenn die Veränderungen ein wichtiges und minder wichtiges Organ betrafen, wurde sie in die Gruppe der schwachen, allgemeinen Tuberkulose aufgenommen; wenn sich aber eine Tuberkulose von zwei oder mehreren Organen zeigte, so wurde die Klasse der mässigen Allgemeintuberkulose aufgestellt. Wir nehmen auch eine retro- und progressive Abstufung sowohl der schwachen, als der mässigen Allgemeintuberkulose auf. Wenn schliesslich eine schwere Tuberkulose sämtlicher oder der meisten wichtigen Organe vorhanden war, so gebrauchten wir die Bezeichnung: schwere, allgemeine Tuberkulose, deren retrogressive Abstufung nicht aufgestellt wurde.

Wenn wir unsere Resultate mit Beachtung dieser Einteilung betrachten, kann unmöglich behauptet werden, dass es zwischen den einzelnen humanen Stämmen keine namhaften Unterschiede gebe. Wenn wir bloss die subkutanen Infektionen betrachten, so finden wir, von denjenigen Stämmen begonnen, die gar keine oder bloss eine sehr geringfügige Reaktion verursachten, sämtliche Abstufungen bis zu jenen Veränderungen, die eine mässige Allgemeintuberkulose progressiven Charakters verursachen, demnach bis zu jenen Veränderungen, die allenfalls den Tod des Tieres bedingen.

Wenn wir wieder die intravenösen Infektionen in Augenschein nehmen, so finden wir solche Stämme, die selbst in der Lunge nach Verlauf einer gewissen Zeit keine nachweisbaren Veränderungen verursachten, andererseits sahen wir aber auch die schwere, progressive Form der mässigen Allgemeintuberkulose. Diese bedeuten so verschiedene Formen der Veränderungen, dass wir die Erklärung dieser Unterschiede einfach in der verschiedenen Widerstandsfähigkeit der Tiere nicht finden können.

Wie sehr widerstandsfähig die Kaninchen dem humanen Tuberkelbazillus gegenüber sind, beweist unsere Beobachtung, dass wir z. B. bei den mittelst der 79. Stammkultur bewerkstelligten intravenösen

Infektionen kein einziges Mal einen Fall konstatieren konnten, bezüglich dessen wir den Grad einer schweren Allgemaintuberkulose feststellen hätten können, nämlich in dem Masse, dass sämtliche Organe erkrankt gewesen wären. Wir beobachteten Fälle, die wir in die progressive Gruppe der mässigen Allgemaintuberkulose einreihen konnten. Es gelangten auch solche Fälle zur Beobachtung, in denen das Verenden der Tiere mit unzweifelhafter Sicherheit zufolge der rapiden, toxischen Wirkung des humanen Tuberkelbazillus, oder durch die akute Beschaffenheit der durch die Bazillen hervorgerufenen Veränderungen bedingt wurde. Solche schwerere Veränderungen verursachende Stämme gehören allenfalls zu den Seltenheiten. Die mittelschweren Fälle sind besonders bei intravenösen Infektionen selbst bei Eindringen eines relativ geringeren Quantums häufig. Auch die toxische Wirkung der Bazillen tritt viel leichter in den Vordergrund als bei subkutanen Infektionen.

### Krankheitsverlauf.

1. Wenn wir beispielsweise ein mittelstarkes Kaninchen von mittel-mässigem Gewichte auswählen und dasselbe mit einem halben Milligramm intravenös infizieren, und zwar mit einem solchen Stamme, der subkutan in einer Dosis von 1 cg höchstens die regressive Form der schwachen Allgemaintuberkulose hervorruft, so sind diese Tiere, was den klinischen Verlauf anbelangt, 1—2 Tage weniger lebhaft, zeigen aber nicht das geringste Zeichen einer Infektion.

Oft sind sie, von einigen Stunden nach der Impfung angefangen, gewöhnlich 1—3 Tage hindurch febril, zeigen 0,5—1° Temperaturerhöhung. Hierauf sind sie wieder 7—10 Tage lang fieberfrei, trotzdem jedoch nehmen sie an Gewicht ab. Vom Beginn des 7. bis 10. Tages nach der Impfung haben die Kaninchen wieder Fieber und das gewöhnlich kontinuierliche Fieber dauert 2—3 Wochen; während dieser Zeit nimmt das Körpergewicht nicht ab, ja es nimmt sogar in den meisten Fällen beständig zu. Wenn die chronische Tuberkulose progressiven Charakter zeigt, intermittiert oder remittiert die Temperatur gleichwie bei der menschlichen chronischen Tuberkulose; das Körpergewicht jedoch ist konstant oder nimmt sogar zu. Wenn die Dosis, in die Vene geimpft, 1—2 mg gewesen ist, dann charakterisiert die vom 10. Tage an beginnende febrile Periode höhere und konstantere Temperaturerhöhung und auch die darauf folgenden intermittierenden Temperaturerhöhungen werden deutlicher und längere Zeit hindurch beobachtet.

In der 3.—5. Woche nach der Impfung pflegten die Tiere am häufigsten an Kaninchenseptikämie einzugehen.

Wenn wir wegen des raschen Eingehens der Tiere auf Grund des Sektionsbefundes und aus Mangel an einer anderen Infektion an eine schwer giftige Art der verimpften Kultur zu denken gezwungen waren, fanden wir nach der Temperaturerhöhung, die der Impfung 1—2 Tage hindurch gefolgt, kein Fieber mehr; ja die Kaninchen gingen sogar bei langsamer, aber hie und da rasch zunehmender subnormaler Temperatur und anhaltendem und raschen Abmagern zugrunde, was als Mangel an Widerstandsfähigkeit des Organismus aufgefasst werden kann.

Bei subkutanen Infektionen gleichen Grades ist meist bereits nach 8—14 Tagen eine Steigerung der Temperatur mit durchschnittlich  $0,5^{\circ}\text{C}$  zu konstatieren, dann schwankt sie gleichmässig innerhalb ziemlich beschränkter Grenzen. Der auf das Kaninchen minder einwirkende humane Tuberkelbazillus verursacht bei subkutaner Infektion keinen besonderen Gewichtsverlust des Versuchstieres.

Bei den humanen Tuberkelbazillenstämmen, welche bei Kaninchen, bei subkutaner Impfung, den schwachen oder der mässig allgemeinen Tuberkulose steigernd fortschreitenden Grad hervorzubringen imstande sind, sehen wir insofern das obig gezeichnete klinische Bild sich verändern, als während der 10—14 Tage nach der Impfung eintretenden febrilen Periode das Fieber länger dauert, das Gewicht der Tiere nicht zunimmt, sondern um dasselbe Niveau schwankt, ja sogar hie und da abzunehmen beginnt; Exitus tritt ein, dem tagelang beobachtbare, subnormale Temperatur vorausgeht.

Oft jedoch erfahren wir, dass innerhalb der 4—8 Wochen nach der Impfung das stark abgemagerte, geschwächte Kaninchen, — das bereits tagelang nicht frisst, röchelnd hingestreckt liegt, so dass wir jeden Augenblick sein Ende erwarten — sich aufzuraffen und zu erholen beginnt, was besonders mit der Besserung bzw. Heilung der an den Lungen entstandenen tuberkulösen Veränderungen Hand in Hand geht. Später können sich in solchen Kaninchen dennoch die mannigfaltigsten Arten der chronischen Tuberkulose entwickeln: Knochen-, Hoden-, Brustdrüse-Tuberkulose usw.

Bei den einzelnen Kaninchen, die solch eine grössere Dosis (0,5 mg) in die Ohrenvene eingespritzt bekommen haben, können auch sehr grosse Unterschiede beobachtet werden, bezüglich der klinischen Symptome: Auch unter Kaninchen gleichen Alters und Gewichtes, die zur gleichen Zeit mit der gleichen Dosis derselben Kultur in die Ohrenvene geimpft worden, sehen wir, dass bei einem auf die Impfung 2—5 Tage hindurch dauernde Temperaturerhöhung folgt, hierauf

200—300 g Gewichtsabnahme, dann sich 2—4 Wochen hohes Fieber zeigt, wobei das Körpergewicht beständig abnimmt, — während bei einem andern Kaninchen nach der Impfung die Temperatur ausbleibt, die infolge der Giftwirkung entstehende Gewichtsabnahme gleichfalls ausbleibt, Infektionsfieber sich kaum oder überhaupt gar nicht zeigt und das Körpergewicht des Tieres stets zunimmt, was auch in den bei den pathologisch-anatomischen Veränderungen sich zeigenden grossen individuellen Unterschieden seine gehörige Erklärung findet.

Natürlich sind diese Daten nicht zu generalisieren, es sind das vielmehr einige aufgegriffene Beispiele, die in einem gewissen Verhältnisse bei den nach obiger Art infizierten Tieren auch vorkommen.

### Anatomische Veränderungen.

Wenn die Kaninchen mit einem solchen humanen Stamme geimpft werden, der auch bei intravenöser Infektion die regressive Form einer schwachen Allgemeintuberkulose hervorruft, so üben Milz, Leber und Knochenmark den heftigsten Widerstand gegen die eindringenden Tuberkelbazillen aus; dieselben gehen in diesen Organen rasch zugrunde, so dass weder Zeichen einer Reaktion vorhanden, noch weniger gelingt ein Nachweis derselben, selbst dann nicht, wenn die Tiere infolge von interkurrenten Infektionen nach 3—4 Wochen verenden. Dasselbe gilt auch für die Lymphdrüsen; dieselben sind weder geschwollen, noch weisen sie Zeichen einer Knotenbildung auf, natürlich auch keine Tuberkelbazillen. Bei den nach 2 Monaten getöteten Tieren sind die Verhältnisse vollkommen identisch. Die Lungen sind jedoch stets tangiert, desgleichen sehr oft auch die Nieren.

Bei Bazillen von derartiger Infektionsfähigkeit verlaufen die subkutanen Infektionen bei normalen Kaninchen bloss nach dem Bilde einer lokalen Reaktion und nur ausnahmsweise sind geringe markige Schwellungen der benachbarten Drüsen zu finden, in denselben waren aber weder Tuberkel, noch säurefeste Stäbchen zu finden. Wir täuschen uns daher nicht, wenn wir behaupten, dass eine grössere Gruppe humaner Tuberkelbazillen in Kaninchen eine Infektion von diesem Grade hervorruft.

2. Wenn wir das Verhalten der Kaninchen einem solchen humanen Tuberkelstamme gegenüber prüfen, der intravenös die progressive Form der schwachen oder mässigen Allgemeintuberkulose, bei der subkutanen Infektion jedoch die regressive Form der nämlichen Er-

krankungsform hervorruft, dann können bereits Milz, Knochenmark und eventuell die Drüsen einen gewissen Grad der Reaktion aufweisen. Wenn die Infektion intravenös war, dann können wir in der Milz oder im Knochenmarke hie und da ein Reaktionsprodukt, nämlich einen Tuberkel finden, auch die Drüsen können anschwellen, diese aber enthalten keine Tuberkel- oder säurefeste Bazillen. Zeichen der progressiven Tuberkulose weisen hingegen die Lungen und Nieren auf, in der Leber gibt es relativ wenige sichtbare Tuberkel, sie kommen aber daselbst unbedingt vor, wie dies durch unsere mikroskopischen und histologischen Untersuchungen bestätigt wird.

Bei dieser Abstufung ereignet es sich, dass neben einer bedeutenden Tuberkulose der Lungen, besonders wenn der Prozess chronisch geworden, sich wahre Kavernen bilden, die von säurefesten Stäbchen überfüllt sind. Das Verhalten der Nieren ist oft verschieden. Wenn der Exitus um ca. 2 Monate erfolgt, so geschieht es zuweilen, dass in der Rindensubstanz zahlreiche, kleine, punktförmige, graue, weisse, eventuell stellenweise verkäste Tuberkel sitzen; sporadisch sind auch säurefeste Stäbchen vorhanden. Ein anderes Mal, wenn der Prozess 5–8 Monate lang dauert, ereignet es sich, dass die Rinde von kleinen punktförmigen Einsenkungen besät ist, deren Ursprung dadurch unzweifelhaft wird, dass in der einen oder anderen Einsenkung je ein verkäster Tuberkel mit ziemlich vielen säurefesten Stäbchen zu finden ist. Ein anderes Mal befindet sich in der Substanz der einen oder anderen Niere eine echt käsige, breiige Masse, mit einer reichlichen tuberkulösen Flora oder erbsen- bis bohnergrosse Kavernen. Bei solchen intravenösen Infektionen kommt die Tuberkulose der Genitalien häufig vor, namentlich der Hoden, des Samenstranges, der Samenbläschen zuweilen mit einer immensen Zahl von säurefesten Stäbchen in dem flüssigen Inhalte. Ziemlich häufig sind Erkrankungen der Mammae mit ziemlich vielen säurefesten Stäbchen zu sehen. Bei diesen Organen sind Erkrankungen der Gelenke und Knochen, deren variable Formen wir bereits gesehen, seltener.

Wenn wir die Verhältnisse der subkutanen Infektionen dieser Gruppe betrachten, so werden wir gewahr, dass die nach 4 Monaten auftretende Veränderung sich meist in einer mehr oder minder bedeutenden lokalen Reaktion offenbart, worauf auch eventuell eine grössere, markige Schwellung der unmittelbar angrenzenden Drüsen folgt; auch kommt es wohl sehr selten vor, dass bei einer Infektion solchen Grades in der unmittelbar benachbarten Drüse, demnach in der Kniebeugendrüse, weniger in der parailiakalen Drüse der nämlichen Seite, einige verkäste Tuberkel zu sehen sind mit

wenigen säurefesten Stäbchen. Von den somatischen Organen zeigen die Lungen die meist ausgebreiteten Veränderungen in Form von stecknadelkopf- bis linsengrossen Verkäsungen, die sich meist über das Niveau der Oberfläche erheben und den Eindruck machen, als wären sie vom intakten Gewebe der Umgebung abgegrenzt. Es eignet sich, dass diese käsigen Tuberkel, wenn sie z. B. von Erbsengrösse oder verkäst sind, durch zähe, bindegewebige Scheidewände in Lappen geteilt werden. Der Inhalt der Tuberkel ist verdickt, enthält oft auch Kalkkörnchen, auch säurefeste Stäbchen sind nur in sporadischer Zahl zu treffen.

Die Veränderungen der Nieren sind bereits geringeren Grades; in den charakteristischen Einsenkungen der Rinde sind durchschnittlich 3—4 stecknadelkopfgrosse Tuberkel. Eine Tuberkulose der Drüsen der Bauch- oder Brusthöhle oder irgend eine Veränderung der Milz und des Knochenmarkes konnten wir niemals wahrnehmen.

3. Wenn wir nun diejenige Gruppe von humanen Tuberkelbazillen prüfen, die intravenös stets oder in den meisten Fällen eine mässige progressive Allgemeintuberkulose, unter die Haut geimpft jedoch eine schwache oder mässige, aber progressive Tuberkulose verursachen, so finden wir in den Kaninchen durchschnittlich folgende Veränderungen.

Bei intravenöser Infektion fällt in erster Reihe die schwere Veränderung der Lungen auf; die Lungen sind gross, schwer, so dass sie bei einem Kaninchen von 1400 g 35—40 g ausmachen können, sie sind von kleinen stecknadelstichgrossen Tuberkeln besät, unter denen schon nach 3—4 Wochen Zeichen einer Verkäsung zu merken sind; die Nieren sind ebenfalls von kleinen, nadelstichgrossen, grauweissen Tuberkeln besät, auch an der Leber sind Zeichen einer, wenn auch nicht so ausgebreiteten Tuberkelbildung wahrzunehmen. Das Lymphsystem, Milz und Knochenmark zeigen auch hier nicht ausgeprägte Zeichen einer Tuberkelbildung. Wohl sind eine Hyperplasie der Drüsen, Milzschwellung und eine Hyperämie des Knochenmarkes zu konstatieren, jedoch, wie bereits bemerkt, ohne spezifische Gewebsreaktionen, nämlich ohne Tuberkel. Wenn solche auch zu finden sind; doch allerdings in geringer Zahl, sporadisch. Was die Anwesenheit der säurefesten Stäbchen betrifft, wird nach denselben in der Regel vergeblich gesucht, oder sie sind bloss sporadisch zu finden. Diese Tiere verenden gewöhnlich innerhalb 2 Monaten.

Bei subkutanen Infektionen verhält sich die Sache bei diesen Stämmen folgendermassen. Die lokale Reaktion ist mehr oder weniger ausgeprägt, je nachdem es sich um einen eröffneten oder verschlossenen

Abszess handelt. Im grössten Teile dieser Fälle ist auch eine bedeutendere Reaktion der benachbarten Drüsen zu treffen: Die Drüsen der Kniebeuge sind erbsengross, verkäst; auch die parailiakalen Drüsen können von kleiner Erbsengrösse und verkäst sein, doch ist das nicht unbedingt der Fall, denn es kommen auch Überspringungen vor. Auch die Nieren können eine ausgebreitete Tuberkelbildung zeigen mit durchschnittlich 10—15 stecknadelkopfgrossen, verkästen Tuberkeln. Die schwersten Veränderungen weisen wieder die Lungen auf; sie sind gross, von linsen-, erbsen- bis bohngrossen käsigen Knoten besät, deren einer oder anderer erweicht ist und eine wahre Kaverne mit einer Menge von säurefesten Stäbchen bildet. Bei diesen ist keine Spur einer Rückbildung zu merken, so dass diese Tiere tatsächlich an Lungentuberkulose verenden. Auch die Leber zeigt eine Tuberkelbildung mit zerstreuten Herden. Was das Drüsensystem anbelangt, sind dieselben, abgesehen von den in der Injektion befindlichen Drüsen, einer tuberkulösen Infektion bar; eventuell kann eine mässige Tuberkelbildung oder etwa Verkäsung der mesenterialen, oder peritrachealen Drüsen beobachtet werden, nebst Vorhandensein von ziemlich vielen säurefesten Stäbchen. Eine Tuberkelbildung in der Milz oder im Knochenmarke konnten wir in keinem einzigen Falle konstatieren.

Alle diese Verhältnisse fanden wir durch Benützung von Rein-  
kulturen vor, und zwar als das einverlebte Quantum bei erfolgter Infektion der Ohrvene 0,5 mg, bei subkutaner Infektion 1 cg betrug. Wir haben von den Differenzen, die sich bei Infektionen mit tuberkulösem Gewebe ergeben, abgesehen.

Wenn wir diejenigen Fälle näher betrachten, bei denen die intravenösen Infektionen eine progressive (schwache oder mässige) Allgemeintuberkulose, rasche Verendung der Versuchstiere resultierten; und damit in proportioniertem Zusammenhang auch die subkutanen Infektionen von deletärer Wirkung waren, wenn auch nicht innerhalb des festgesetzten Zeitraumes von vier Monaten: so fanden wir eigentlich drei humane Stämme, die solche Eigenschaften besitzen, nämlich die Stammkulturen: Nr. X, XI und XV B.

Stammkultur Nr. X entstammt der Mesenterialdrüse eines einjährigen Mädchens, bei der Pneumonia caseosa, Tuberkulose der peribronchialen und mesenterialen Drüsen, Caries cubiti et manus vorhanden waren. Sie wurde unmittelbar auf Glycerin-Kartoffeln und Glycerin-Blutserum gezüchtet.

Stammkultur Nr. XI entstammt aus dem operativ entfernten periostealen Gewebe des Ellbogens eines 12jährigen Knaben. Gezüchtet wurde unmittelbar auf Glycerin-Blutserum.

Stammkultur XVB aus der retroperitonealen Drüse eines 21jährigen Mannes unmittelbar auf Glycerin-Kartoffeln. Über Impfungen von einem Centigramm aus der peribronchialen Drüse desselben Individuums verfügen wir nicht, unsere venösen Impfungen von  $\frac{1}{8}$  Milligramm riefen eine mässige Allgemeintuberkulose progressiven Charakters hervor.

Um nun das kulturelle Verhalten dieser Stämme zu schildern, erachten wir es für nötig, behufs Erwähnung der vergleichenden Daten zu bemerken, dass die Glycerin-Bouillonkultur mit allen drei Stämmen gerade so beschaffen war, wie wir dies bei unseren übrigen ziemlich reichlich gedeihenden humanen Kulturen fanden. Eine dieser Kulturen: den Stamm Nr. XVB impften wir auch subkutan mit einer Dosis von 5 cg, und dieses Tier zeigte nach 4 Wochen noch eine Rückbildung der lokalen Reaktion.

Wir können übrigens auch bezüglich unserer übrigen Stämme behaupten, obzwar wir nicht mit jedem dieser Stämme die entscheidenden, identifizierenden Untersuchungen angestellt haben, dass unter denselben sich keine solche Stämme befanden, welche die Kälber durch allgemeine Tuberkulose getötet hätten. Diese früher erwähnten, für die Kaninchen gefährlichsten Stämme, sind für dieselben dennoch nicht in solchem Masse gefahrvoll, wie die der Perlsucht entstammenden Tuberkelbazillen.

Den Einfluss der im strengeren Sinne genommenen humanen Tuberkelbazillen auf Kaninchen lernten wir auf Grund zahlreicher Beobachtungen und langwieriger Erfahrungen kennen, und die gewonnenen Erfahrungen stimmen, wenn auch nicht in jeder Beziehung, doch in den Hauptzügen mit den Ergebnissen jener Forscher überein, laut denen die im strengeren Sinne genommenen humanen Tuberkelbazillen für Kaninchen weniger gefährlich sind, als die der Perlsucht entstammenden; doch gibt es darunter auch Stämme, die, wenn auch in vielen wesentlichen Eigenschaften mit den im perl-süchtigen Material lebenden Tuberkelbazillen nicht übereinstimmen, auf Kaninchen aber dennoch von deletärer Wirkung sind, obzwar das Tier von den Bazillen innerhalb einer längeren Zeit und nicht in solchem Masse überschwemmt wird.

In 94 Fällen erhielten wir bisher kein einziges Mal eine Stammkultur, die mit Rücksicht auf die Züchtungseigenschaften und auf die dem Kaninchen und grösseren Tieren (Ziege, Kalb) gegenüber bewährten pathogenen Eigenschaften zu den Stämmen des Typus bovinus gereiht werden könnte; wir erhielten aber humane Stämme, die für das Kaninchen deletär waren, welcher Umstand dadurch erwiesen werden kann, dass die Versuchstiere längere Zeit hindurch am Leben belassen werden, so dass der für die Lebensfunktion der Bazillen bestimmte Zeitraum nicht verkürzt wird.

Unsere zweite Frage ist die: ob die verschiedenen humanen Tuberkelbazillen innerhalb eines gewissen Zeitraumes mittelst Inanspruchnahme von Tierpassagen zu verändern seien, und wenn ja, ob sie eine wichtigere Annäherung nach irgend welcher Richtung hin zu sonstigen praktisch wichtigeren säurefesten Stämmen aufweisen.

Bei Prüfung dieser Frage erachteten wir es für nötig, unsere Versuche auch auf Rind, auf aviäre Stämme und Reptilien auszubreiten, weil wir auf Grund der Bestrebungen, die dahin zielen, die charakteristischen Eigenschaften dieser Typen zu verändern, allerdings einen tieferen Einblick in das Wesen dieser Frage zu gewinnen hofften.

Zu diesem Behufe dehnten wir unsere Untersuchungen auch auf 11 von Rindern, 1 vom Schweine und 18 von Geflügel (Hühnern) gezüchteten Stämme und auf einen Fischstamm aus.

## II. Teil.

### Vergleichende Untersuchungen mit Rindertuberkelbazillen verschiedener Herkunft.

Wir machten vergleichende Versuche mit 11 aus Rindern und 1 aus dem Schweine stammenden Reinkulturen, deren grösster Teil unmittelbar von dem kranken Gewebe auf Nährböden gezüchtet wurde.

Das Resultat der durch dieselben gewonnenen Erfahrungen können wir in folgendem zusammenfassen.

Bei der Gewinnung unserer 11 Stämme waren wir bemüht, aus dem Gewebe von Rindern unmittelbar auf Nährböden Kulturen zu gewinnen; doch da wir uns auch über Impfungen mit Geweben orien-

tieren wollten und da wir die zur Impfung benützte Materie am allerwenigsten steril erhielten, vollzogen wir auch Tierimpfungen.

Auch hier verwendeten wir alle jene Nährböden, die wir bei humanen Stämmen in Anwendung brachten; von Tieren hauptsächlich Kaninchen auf Grund jener altbekannten Tatsache, dass dieses Versuchstier dem Virus der Rindertuberkulose gegenüber ausserordentlich empfindlich ist. Unsere experimentellen Untersuchungen bestätigen die von der deutschen Kommission so besonders hervorgehobene Tatsache, wie sehr elektiv der Rindertuberkulosebazillus seine Wirkung in gewisser Dosierung (0,01 mg bei Ohren, 1 cg bei subkutaner Infektion) entfalte, im Gegensatze zu den Bazillen des Typus humanus. In dieser Hinsicht vermag unserer Ansicht nach kein einziges Tier das Kaninchen zu ersetzen.

Das Meerschweinchen bietet nicht im entferntesten soviel dar als das Kaninchen; das beweisen die Erfolge der deutschen Kommission, von Rabinovitsch und der englischen Kommission — die auch durch unsere Daten bestätigt werden — und deren Grund darin zu suchen ist, dass das Meerschweinchen auch dem Typus humanus gegenüber sehr empfindlich ist.

Die genauere Beobachtung wird auch hier zur Aufstellung einiger Unterschiede führen; so beobachteten wir, dass sie sich bei subkutanen Infektionen von 0,01—0,001 g im Organismus schneller verbreiten, und was wir ziemlich oft erfahren haben: die Milz war in bedeutendem Masse vergrössert, mit ausgebreiteten, nahezu porzellanweissen nekrotischen Teilen, was durch die Bazillen des Typus humanus weniger hervorgerufen wird.

Kaninchen wurden hauptsächlich subkutan geimpft, auch hier wurden die nämlichen Gesichtspunkte vor Augen gehalten: wir infizierten mehrere Tiere mit der nämlichen Dosis, auf dieselbe Weise, wir verblieben aber nicht bei der durch die deutsche Kommission empfohlenen Dosis von 1 cg, sondern wir beobachteten die sich entwickelnden Veränderungen bei geringerer Dosierung bis 1 mg; bei venösen Infektionen wurden Dosen von 0,5—0,01 mg angewendet.

Aus externen Gründen experimentierten wir mit grösseren Tieren nicht.

Unsere vergleichenden Untersuchungen, obzwar es deren nicht besonders viele gibt, berechtigen uns zu gewissen Schlussfolgerungen.

Wenn wir unsere Resultate erwägen, so ist zuvörderst zu konstatieren, dass sämtliche von tuberkulösen Rindern stammende Kulturen solch wesentliche Eigenschaften aufweisen, die deren Gruppierung ermöglichen und von den beim Menschen gewöhnlich

vorkommenden Tuberkulosebazillusstämmen strenge zu unterscheiden sind.

Der grösste Teil dieser Stämme zeigte ein langsames Wachstum, und bloss nach längerer Züchtung auf künstlichem Boden zeigte er Tendenz zum rascheren Wachsen, sehr oft sogar auch dann nicht — und die Erfahrungen von zwei Jahren lassen diese langsame Vegetation der Kulturen der des Typus bovinus auf künstlichem Boden als eine ständige Eigenschaft gelten. Die gleichmässigste Entwicklung zeigen sie auf gewöhnlichem und Glycerin-Rindsblutserum; was jedoch die Zeitdauer der Fähigkeit zu einer weiteren Entwicklung anbelangt, ergab sich entschieden der Glycerin-Kartoffelboden als meist geeignet, da es bloss von diesem Boden gelang, selbst nach 1½ Jahren frische Kulturen mit Erfolg zu gewinnen.

Cobbet erwähnt es im Rahmen der Arbeiten der englischen Kommission, dass er selbst bei Übertragungen nach 597 Tagen aus einer am Eiboden entwickelten Kultur von Rindstuberkelbazillen frische Kulturen erhielt.

Diese Kolonien sind im Gegensatze zu den Kolonien des Typus humanus durchschnittlich grauweiss, zuweilen sind aber auch gelbe, gelblichbraune ältere Kolonien zu sehen. Wir sahen ziemlich häufig auf Grund entsprechender Modifikationen farbige Kolonien entstehen, weshalb die Farblosigkeit nicht zu den anderen sehr stabilen Eigenschaften des Typus bovinus gezählt werden kann.

Eine ziemlich stabile Eigenschaft dieser Gruppe ist das Verhalten auf 2%iger Glycerin-Bouillon. Auch wir machten die Erfahrung, dass diese Stämme Kulturen von sehr spärlicher Oberfläche aufweisen, oft zeigen sie kaum eine Entwicklung und bloss nach langem Experimentieren ist irgend ein sichtbarer Erfolg zu verzeichnen. Diese feine, netzförmige Oberfläche, die an der Glycerin-Bouillon meist bei den ersten Impfungen wahrzunehmen ist, haben wir bei den Kulturen des Typus humanus nie gesehen. Wenn wir aber einer solchen Typus bovinus-Kultur gegenüberstehen, die noch auf Glycerin-Bouillon eine reichliche Entwicklung zeigt, können wir selbst dann noch gewöhnlich einen Unterschied zwischen den Stämmen der beiden Gruppen merken. Bezüglich der Gruppe des Typus humanus erwähnten wir bereits das auf Glycerin-Bouillon zur Geltung kommende rasche Wachstum, das hauptsächlich durch die entlang der ganzen Oberfläche verlaufenden Vertiefungen und Erhebungen charakterisiert wird, während bei den Stämmen des Typus bovinus, die wir bisher beobachteten, derartige Formen nicht zu treffen waren. Wir betonen es noch besonders, dass die kleineren und grösseren warzenförmigen Erhebungen

als separate Massen auf der Oberfläche des Bouillons gelagert sind. Die chemische Reaktion des Nährbodens fanden wir bei den Kulturen dieser Gruppe nach 2 Monaten durchschnittlich schwach alkalisch; diesbezüglich machten wir aber keine genaue quantitative Analyse.

Die Bazillen des Typus bovinus weisen die gleichmässigste Form und Färbung am Blutserum auf; weniger deutlich auf den Glycerin-Nährböden, besonders auf Kartoffeln und Agar. Wir fanden aber im Durchschnitte, dass sie auf Nährboden kürzer,  $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$   $\mu$  lang, und bedeutend dicker sind als die entsprechenden Bazillen des Typus humanus. Die Formeigenschaften dieser künstlichen Kulturen waren wir ziemlich leicht imstande zu verändern, und deswegen sind wir durchaus nicht geneigt, diese Formeigenschaften für wesentliche, stabile Eigenschaften gelten zu lassen, worauf übrigens mehrere, in letzterer Zeit namentlich Aujeszky, wiederholt hingewiesen haben.

Was die pathogene Wirkung der Bazillen des Typus bovinus auf die einzelnen Tiere anbelangt, stehen uns auf Grund eigener Versuche bloss die auf Kaninchen bezüglichen vergleichenden Daten zur Verfügung. Während wir die Wirkung des nicht modifizierten Typus bovinus-Bazillus in abgemessener Quantität den Kaninchen gegenüber studierten, waren uns die wahrlich klassischen Forschungen von Oehlecker noch unbekannt, demnach erfolgten unsere Beobachtungen ganz unabhängig von denselben.

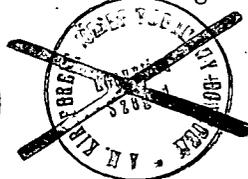
Aus den 12 Rinderstämmen inokulierten wir 85 Kaninchen, teils mit Originalemulsion, teils mit Reinkulturen. Die Rinder, von welchen diese Stämme kommen, litten an sehr verschiedenartiger, schwerer und ausgebreiteter Tuberkulose, und die Kulturen sind aus verschiedenen Organen gewonnen.

20 Kaninchen impften wir unter die Haut mit Originalemulsion von 11 Rindern; diese Kaninchen gingen in 23—117 Tagen alle zugrunde, bis auf eines, das wir nach 148 Tagen töteten. (V. Rinderstamm.)

Aus zwei bovinen Stämmen impften wir vier Kaninchen, ebenfalls mit Originalemulsion, in die Bauchhöhle; diese gingen nach 16 bis 132 Tagen zugrunde.

Aus neun Stämmen impften wir je 0,5—0,01 mg Reinkultur in die Ohrenvene von 25 Kaninchen, die alle im Verlauf von 13—92 Tagen an generalisierter schwerer Tuberkulose verendeten.

Aus neun Stämmen impften wir subkutan 1—0,02 cg Reinkultur auf 31 Kaninchen, welche alle im Verlauf von 13—178 Tagen an schwerer Allgemeintuberkulose zugrunde gingen. (Das nach 178 Tagen verendete Kaninchen war subkutan mit 1 mg des IV. bovinen Stammes geimpft worden.)



Wenn wir die Resultate der 12 Stammkulturen erwägen, fällt zu allererst auf, dass wir in den seltensten Fällen gezwungen waren, das Tier zu töten, um die innerhalb des festgesetzten Zeitraumes aufgetauchten Veränderungen besichtigen zu können, obzwar es sich in diesen Fällen gar selten um die bei subkutanen Infektionen als Regel aufgestellte Dosis von 1 cg handelte. Bei intravenösen Infektionen ist schon eine Dosis von  $\frac{1}{2}$  mg sehr pathogen, und nur eventuell bei irgendwie modifizierten Stämmen können die Versuchstiere bis zu zwei Monaten lebend bleiben. Dadurch wird nur der alte Lehrsatz bestätigt, dass das Virus der Perlsucht auf Kaninchen mehr pathogen wirkt als der Typus humanus.

Bei unseren bovinen Stämmen haben wir an Kaninchen nach der Impfung folgende Krankheitserscheinungen beobachtet:

Bei der subkutanen oder abdominalen Impfung mit von Rindern stammendem Material zeigen die infizierten Kaninchen in den auf die Impfung folgenden Tagen keine Temperaturerhöhung, und auch nachher ist die Infektion oft ohne Temperaturerhöhung verlaufen bis zu den letzten Wochen, wo die Tiere gewöhnlich rasch abnehmen und starkes Fieber haben. Ihr Gewicht beginnt selten sofort abzunehmen; am häufigsten bleibt es durch 3—5 Wochen gleich, nimmt sogar manchmal zu und fängt erst dann rasch zu schwinden an.

Bei Impfung in die Venen mit 0,5 mg Reinkultur beobachteten wir in den 3—5 folgenden Tagen grosse Temperaturerhöhung, nach welcher die Tiere 5—7 Tage lang fieberfrei sind. Dann tritt jedoch schweres, dauernd hohes Fieber auf — 41,3—41,5° C kommen oft sogar bei einer Infektion mit nur 0,01 mg vor — und dieses fortwährend hohe Fieber dauert bis zum rasch eintretenden Tode. Das Körpergewicht beginnt sogleich abzunehmen; bei ihrem Tode sind die Tiere nur mehr Haut und Knochen.

Der Organismus reagiert demnach auch auf eine geringere Dosis durch bedeutende Temperaturerhöhung. Doch kommt es vor, dass nach einer Impfung von 0,5 mg in die Ohrvene keine wesentliche Temperaturerhöhung bei Kaninchen beobachtet wird; die mit einer solchen Dosis geimpften Tiere magern nur schnell ab und gehen zugrunde — was als mangelhafte Widerstandsfähigkeit des Organismus aufzufassen ist.

Übrigens hatten wir auch solche Stämme (bov. I), bei welchen die mit 0,5 mg in die Ohrvene geimpften Kaninchen, obwohl sie gegen das Ende der zweiten Woche 300 g an Gewicht verloren,

Ende der fünften Woche ihr ursprüngliches Gewicht zurückgewannen und erst nachher dauernd abmagerten.

Je weniger pathogen ein Stamm auf Kaninchen wirkt und je geringer die Dosis ist, die wir in die Vene impfen, um so weniger magert das Tier in den ersten zwei Wochen ab, um so mehr gewinnt es sein früheres Gewicht und darüber und um so später beginnt wieder das Sinken des Gewichts.

Bei subkutaner Impfung mit Reinkultur zeigt sich nach der Impfung drei bis fünf Tage hindurch Temperaturerhöhung, das Körpergewicht nimmt selbst bei einer Dosis von 1–0,5 mg Ende der zweiten Woche um 300 g ab; dann jedoch bleibt die Temperatur selbst bei grösseren Dosen beständig, das frühere Körpergewicht kehrt zurück oder das Tier wird fett und bekommt erst in den dem Tod vorausgehenden Wochen Fieber, fängt gewöhnlich wieder an, schnell abzumagern und zwar in so hohem Grade, dass es beim Tode nur mehr Haut und Knochen ist. Je geringere Dosen von Rinderbazillen wir bei Kaninchen unter die Haut bringen, um so später tritt das Fieber auf und folgt das mehr oder minder rasche Abmagern. Ein so hochgradiges Abmagern wie beim Typus bovinus haben wir beim Typus humanus nur ganz ausnahmsweise beobachtet.

Wenn wir die mittelst Reinkulturen erreichten Infektionserfolge betrachten, so sehen wir zu allererst, dass der in durchschnittlichem Grade pathogene Perlsuchtbazillus bis zu einer sehr kleinen Dosis — falls er in das Blutgefässsystem des Kaninchens gelangt — im Körper des Kaninchens derart überhand nimmt, dass dasselbe unter dem Bilde der Septikämie innerhalb eines Monats verendet; und wenn ein solches gründlich verarbeitet wird, so ist meist zu sehen, wie sehr alle Organe verändert sind: Das Herz ist bedeutend erweitert, die Lunge auf das 5 bis 10fache geschwollen; sie weisen nicht bloss innerhalb 12–16 Tagen verkäste Tuberkeln auf, sondern zeigen auch sonst Symptome einer schweren Eutzündung, die Leber ist vergrössert, gelb und bröckelig, die Milz um das 5 bis 10fache geschwollen, die Nieren bedeutend geschwollen, deren Rindensubstanz stark prominente Glomerulen zeigt und was am meisten charakteristisch ist: die sonst kaum sichtbaren Lymphdrüsen sind um das 5–6fache geschwollen, blutreich, das Knochenmark der Röhrenknochen ist stark hyperämisch. Wenn wir alle diese Gewebe untersuchen, so sind sie meist von säurefesten Stäbchen besät und diesbezüglich erachten wir es für nötig, zu bemerken, dass sie 3–4mal so gross sind als in Reinkultur, sie sind durchschnittlich geraden Verlaufes und sind gleichmässig intensiv zu färben. Die relativ meisten säurefesten Stäbchen sind in der Milz und

in dem Lymphdrüsensystem zu finden, ferner in den Lungen. Je später der Exitus eintritt, desto geringer ist die Zahl der sichtbaren säurefesten Stäben. Natürlich ist das nicht immer, aber allerdings am häufigsten der Fall.

Jé langsamer der Krankheitsverlauf, desto deutlicher sind die Tuberkelbildungen zu sehen. Abgesehen von der Tuberkelbildung der Lungen, die — wie bereits erwähnt — schon nach 12 Tagen eine Verkäsung aufweist, sind in der dritten Woche auch schon in der Milz kleine, punktförmige Tuberkel zu sehen, später können auch Leber, Knochenmark, Nieren, ja selbst die vergrösserten Drüsen am Ende der vierten Woche Tuberkel aufweisen; nebstbei ist zu bemerken, dass die Tiere rapid an Körpergewicht einbüßen. Diese Veränderungen sind bereits bei der Einverleibung von 500,000 Bazillen wahrzunehmen; bei Verbrauch von dieser Dosis müssen wir Oehlecker Recht geben, dass sie von den Bazillen des Typus humanus zu unterscheiden seien.

Wenn wir das Resultat der subkutanen Infektion betrachten, so ist zuvörderst nebst einer mehr oder weniger deutlichen, lokalen, tuberkulösen Abszessbildung eine starke Reaktion der benachbarten Lymphdrüsen zu sehen. Wenn wir die gewünschte Dosis unter die Bauchwand, auf das von Oehlecker empfohlene Gebiet applizieren, so sind die vergrösserten Drüsen in verschiedener Zahl 2—4, entlang der Vena mammaria externa in der Beuge der vorderen Extremität der entsprechenden Seite zu treffen, gewöhnlich erreicht eine Drüse, die bereits in vivo zu fühlen war, eine besondere Grösse. Wir unsererseits machten die subkutanen Injektionen meist an der inneren Fläche des rechten hinteren Oberschenkels in behutsamer Weise. In solchen Fällen fanden wir nebst einer Bildung von tuberkulösen Abszessen die benachbarten Drüsen meist käsig geschwollen; namentlich die Poplitealdrüse, die unter normalen Verhältnissen kaum grösser erscheint, als ein an beiden Enden zugespitztes Reiskorn, wird schon nach einer Infektion von  $\frac{1}{2}$  mg, demnach von beiläufig 25 000 000 Bazillen, nach 1—2 Monaten zu einem bohnengrossen, käsigen Knoten. Gleichzeitig damit sind vor dem Promontorium die sonst kaum sichtbaren 2—3 Drüsen zu einer Erbsen- bis Bohnengrösse herausgewachsen und verkäst; ebenfalls nach 1—2 Monaten sind zerstreut in den Nieren, in grösserer Anzahl jedoch in den Lungen, stecknadelkopf-, linsengrosse verkäste Tuberkel zerstreut zu finden. Bereits derzeit sind zuweilen in der Milz zerstreut punktförmige Tuberkel, seltener in der Leber zu sehen. Entlang der Vena cava inferior sind vor der Wirbelsäule von zerstreuten, spindelförmigen, graugelben Tuberkeln besäte Drüsen, ferner erbsen-

grosse, hie und da in Verkäsung begriffene peritracheale Drüsen zu finden. An den serösen Häuten, besonders in der Brusthöhle, sind hie und da stecknadelkopfgrosse grauweisse Tuberkel, desgleichen an der Diaphragma und speziell an der pleuralen Fläche derselben verkäste Tuberkel zu sehen. Am Bauchfelle sind diese Veränderungen seltener zu sehen; zuweilen sind auch im Marke der Röhrenknochen zerstreut punktförmige Tuberkel zu finden.

Wenn wir nun die festgesetzten 4 Monate als Richtschnur betrachten und die wahrnehmbaren Veränderungen nachher besichtigen, so sind alle diese Veränderungen in gesteigertem Masse vorhanden. Wenn wir beispielsweise mit einer Dosis von 1 mg beginnen, erreichen nicht bloss die tuberkulösen Veränderungen eine grössere Verbreitung, sondern sie sind auch in grösserer Zahl vorhanden. Die Oberfläche der Nieren ist von stark nadelkopfgrossen Tuberkeln besät; so dass sie oft geradezu aus der Rinde ausgehöhlt werden können; doch ist zu bemerken, dass die tuberkulösen Veränderungen ziemlich häufig bis zu den Papillen der Nieren dringen können. Nebst einer bedeutenderen Erkrankung des Drüsensystems ist auch eine Tuberkelbildung der Milz wahrzunehmen, alsdann sind in dem mehr oder weniger vergrösserten Organe in beträchtlicher Zahl verkäste Tuberkel von der Grösse eines Stecknadelkopfes zu sehen. In der Leber sind ziemlich häufig ausgeprägte Tuberkel zu sehen, die aber sehr selten eine Verkäsung aufweisen. Am Zwerchfelle, an den serösen Häuten der Brusthöhle sind in beträchtlicher Zahl linsen- bis erbsengrosse, mehr oder weniger verflachte Erhebungen zu sehen. Sehr oft konnten wir wahrnehmen, dass sich in dem zwischen den Lungen befindlichen Fettgewebe das Mediastinum ausfüllende, erbsengrosse, verkäste Knoten nahezu traubenförmig zum Zwerchfelle senden, dessen Mitte ebenfalls durch bohngrosse, verkäste Knoten (5—6) ausgefüllt wird, im Zusammenhange mit den tuberkulösen Veränderungen des Mediastinum. Sehr häufig sind auf den der Brusthöhle zugewendeten Rippenflächen in transparenter, aber nicht prominenter Weise reiskorngrosse, weisse, von der Farbe der benachbarten Knochen differierende, scharf begrenzte Veränderungen zu sehen, die sich sehr oft entlang einer ganzen Rippe erstrecken. Wenn diese derart beschaffen sind, so kann das Vorhandensein einer käsigen Erkrankung des Knochenmarkes schon im Vorhinein angenommen werden, denn diese weiss transparenten Gebiete werden durch käsige Knoten verursacht.

Wenn wir nun in solchen Fällen beispielsweise das Mark des Schenkelknochens betrachten, so sind die in dem Marke gelagerten stecknadelkopf- bis linsengrossen verkästen Knoten ziemlich dicht zu treffen.

Alle diese Veränderungen sind noch deutlicher zu sehen, wenn die Infektionen mit Gewebsemulsionen vollzogen wurden; zumindéste scheinen unsere bisherigen Erfahrungen dies zu beweisen. All diese erwähnten Veränderungen sind unbedingt tuberkulösen Charakters. Bei der allgemeinen Charakterisierung haben wir alle jene Veränderungen, bezüglich deren tuberkulösen Charakter auch nur der geringste Zweifel obwalten könnte, nicht erwähnt. Deshalb erwähnen wir gegenwärtig diejenigen der Tuberkelbildung vollkommen ähnlichen Veränderungen, die unter der Serosa vom Cöcum und Appendix so oft zu sehen sind und die auch Oehlecker erwähnt, nicht; die in diesen Gebieten eventuell vorkommenden säurefesten Stäbchen bedeuten keinesfalls eine spezifische tuberkulöse Abstammung dieser Veränderungen.

An obige Veränderungen schliessen sich unbedingt noch schwere Veränderungen der Lungen an; in erster Reihe erreicht die beiläufig 8—10 g schwere Lunge das 5 bis 8fache Gewicht und diese 50 bis 60 g schwere Lunge ist nahezu vollständig — auch in den inneren Teilen — mit einer käsigen Masse infiltriert, in der ausserordentlich viele lange und sich gleichmässig färbende, säurefeste Stäbchen zu finden sind.

Wenn wir nun diese Veränderungen mit den durch die Bazillen des Typus *humanus* verursachten Veränderungen vergleichen, so bemerken wir, dass dieselben Veränderungen solcher Natur bei Kaninchen nicht verursachen. Allerdings sahen auch wir, dass der für Kaninchen äusserst pathogene humane Tuberkelbazillus eine schwere, zum Tode führende Tuberkulose verursacht, die aber von ganz anderer Form ist. Wir müssen zuvörderst einen solchen tuberkulösen Stamm, der auch bei intravenöser Infektion in einer Dosis von  $\frac{1}{2}$  mg das Bild einer schweren Allgemeintuberkulose zustande bringt und zwar innerhalb 2—3 Wochen, für äusserst selten gelten lassen und wenn er seine Wirkung innerhalb solch kurzer Zeit entfaltet, selbst dann sind jene Veränderungen nicht zu sehen, die von den Bazillen des Typus *bovinus* im allgemeinen hervorgerufen werden.

Die Bazillen des Typus *humanus* sind wohl imstande bei intravenöser Infektion eine schwere Lungenveränderung, mässige Milzvergrösserung und eine Hyperämie des Knochenmarkes zu verursachen; wenn wir aber diese Gewebe auf Bazillengehalt untersuchen, so finden wir mit Ausnahme der Lungen in der Milz sehr wenige, im Knochenmark bloss spärlich — hie und da ein säurefestes Stäbchen; das Lymphdrüsensystem verkäst sich sozusagen neutral. Die Bazillen des Typus *bovinus* hingegen finden in den blutbildenden Organen der Kaninchen einen vorzüglichen Nährboden; die Lymphdrüsen, Milz,

Knochenmark besitzen einen sehr bedeutenden Bazillengehalt. Die Wirkung der Bazillen des Typus bovinus auf die Lymphdrüsen, Milz und das Knochenmark des Kaninchens halten wir gegenüber den Bazillen des Typus humanus für spezifisch.

Auch bei der subkutanen Infektion kommen beinahe dieselben Gesichtspunkte in Betracht; in diesem Falle gibt die käsige Veränderung der benachbarten Drüsen, wenn auch nicht immer, einen guten Wegweiser ab, da dieselben auch beim Eindringen der Bazillen des Typus humanus vorhanden sein können; bedeutend wichtiger ist tuberkulöse Veränderung der entlegenen Drüsen, ferner die Gegenwart von verkästen Tuberkeln in Milz und Knochenmark. Während diese letzteren Veränderungen bei den Bazillen des Typus bovinus nahezu regelmässig vorhanden sind, konnten wir sie bei den Bazillen des nicht modifizierten Typus humanus nie wahrnehmen.

Wohl haben wir diese Unterschiede bei jenen Stämmen aufgestellt, wo die für das Kaninchen äusserst pathogenen humanen Tuberkelbazillen den durchschnittlichen Stämmen des Typus bovinus gegenübergestellt wurden. Welch andere Veränderungen entstehen durch einen für das Kaninchen mässig pathogenen Typus bovinus-Stamm und durch einen Typus humanus-Stamm von durchschnittlicher Pathogenität!

Wenn wir nun wiederholt die subkutanen Infektionen als Richtschnur nehmen, so verursachen, wie bereits erwähnt, die Bazillen des Typus humanus selbst in überaus grossen Dosen (500 000 000—2 500 000 000) nur unwesentliche Veränderungen; wohl sind sporadisch Tuberkelbildungen zu finden, z. B. in den Lungen, noch seltener in den Nieren; die gesunden Versuchstiere gehen innerhalb des von der deutschen Kommission festgesetzten Terms nicht zugrunde, und wenn schon, so geschieht es infolge einer anderen Infektion oder sonstigen Ursache; ja sie nehmen an Gewicht zu und werden kräftiger. Demgegenüber ist es wohl wahr, dass wir bei den für das Kaninchen mässig pathogenen Stämmen des Typus bovinus die vorher geschilderten Symptomengruppen nicht alle zusammen finden können, doch ist der anatomische Befund so eigenartig, dass der Verdacht sofort auftaucht, dass die Infektion von einem Typus bovinus-Stamme herrührt. In solchen Fällen finden wir nämlich die sogenannten atypischen Befunde, wo dann z. B. nebst ziemlich schweren Lungenveränderungen in der Milz 1—2 stecknadelkopfgrosse verkäste Tuberkel zu treffen sind, oder das Knochenmark zeigt ähnliche Veränderungen, abgesehen von den eventuell in der Nierenrinde befindlichen isolierten Tuberkeln. Wenn wir aber jene wahrlich sehr seltenen Fälle erwägen, wo beispielsweise bloss eine

schwere Lungenveränderung mit ein bis zwei Tuberkeln des Zwerchfelles vorhanden ist, dann kann ein Zweifel bezüglich des spezifischen Ursprunges der Veränderungen obwalten.

Jene Tatsache haben auch wir konstatiert, dass der für Kaninchen stark pathogene humane Tuberkelbazillus in dem Kaninchen eben solche schwere Veränderungen hervorzurufen imstande ist, wie ein sehr mässig pathogener Stamm des Typus bovinus. Doch selbst dann fällt es auf, dass, während der sehr schwer pathogene humane Tuberkelbazillus selbst bei subkutaner Infektion, nicht bloss eine Tuberkulöse Veränderung der benachbarten Drüsen, sondern auch eine schwere Tuberkulose der Lungen und eine mässige Tuberkulose der Nieren hervorruft, für die sehr schwach pathogenen Stämme des Typus bovinus eher die Unregelmässigkeit bei pathologischen Veränderungen charakteristisch ist, die sich besonders darin offenbart, dass bei einer mässigen Lungentuberkulose zerstreute Tuberkel in der Milz, im Knochenmarke, in den Nieren oder den serösen Häuten zu sehen sind. Und wenn wir in solchen Fällen vergleichende Untersuchungen anstellen, namentlich die durch Oehlecker empfohlene Ohrveneninfektion von  $\frac{1}{100}$  mg oder in Form einer subkutanen Infektion von 1 ctg, so ist die Verschiedenheit der Veränderungen tatsächlich zu konstatieren, vorausgesetzt, dass zu den Versuchen kräftige Kaninchen verwendet wurden.

Wir betonen aber wiederholt, dass diese Beobachtungen sich nur auf in keiner besonderen Weise modifizierte humane und bovine Tuberkelbazillengruppen beziehen.

Die Stämme der Bovinusgruppe können von einander mehr oder weniger wesentlich abweichende Eigenschaften aufweisen. Auch unsere in so engem Rahmen sich bewegende Versuchsserie berechtigt zur Bekräftigung dieser sonst allgemein bekannten Tatsache. Haben doch ziemlich viele Forscher nachgewiesen, dass es auch unter den Bazillen der Perlsucht Stämme gibt, die für das Rind nicht unbedingt gefährlich sind; dasselbe zeigen die vergleichenden Forschungen auch bezüglich anderer Tierarten. Auch wir können einfach auf Grund der kulturellen Eigenschaften und ihres Verhaltens dem Kaninchen gegenüber behaupten, dass die streng genommene Typus bovinus-Gruppe, — demnach die von tuberkulösen Rindern entstammenden Tuberkelbazillen — von einander mehr oder weniger verschieden sein können.

Während wir einerseits einen Stamm sehen, der auf künstlichen Nährboden sehr schwer zu züchten ist (Nr. 1), so haben wir auch solche Stämme beobachtet, die wir auf festen Nährboden von den humanen Tuberkelstämmen (Nr. 5) nicht zu unterscheiden imstande

waren. Während einzelne Typus bovinus-Stämme von kürzerer Lebensfähigkeit sind, behalten die anderen auch zwei- bis dreimal so lange unter vollständig identischen Verhältnissen ihre Entwicklungsfähigkeit.

Auch die den Kaninchen gegenüber entfaltete pathogene Wirkung ist nicht immer gleich; wir begegneten nicht modifizierten bovinen Tuberkelbazillen, die in festgesetzten Dosen innerhalb der bestimmten Zeit das Tier nicht unter dem Bilde einer allgemeinen, schweren Tuberkulose töteten. In solchen Fällen können wir uns beispielsweise auf die spezifische Widerstandsfähigkeit des einzelnen Organes nicht berufen, weil wir bei dem einen Tiere schwere Veränderung eines Organes sehen können, das bei einem anderen Kaninchen von demselben Stamme zum Teile verschont wurde. Diese Eigenschaft kann z. B. bei unserer Stammkultur von Nr. 5 ziemlich stabil genannt werden, im Gegensatz zu unseren Stämmen Nr. 1, 3, 4 etc.

Unsere vergleichenden Untersuchungen zusammengefasst, sind wir zur Erklärung dessen berechtigt, dass die tuberkulösen Rindern entstammenden Tuberkelbazillen in bezug auf ihre wesentlichen Eigenschaften von einander differieren können.

### III. Teil.

#### **Vergleichende Untersuchungen mit Bazillen der Hühnertuberkulose verschiedenen Ursprunges.**

Unsere vergleichenden Untersuchungen erfolgten aus verschiedenen Fällen von Hühnertuberkulose mittelst unmittelbar auf künstlichen Nährböden gewonnenen Kulturen und zwar solcherweise, dass die so gewonnenen Resultate nicht bloss mit den später zu schildernden, entsprechend modifizierten Untersuchungen, sondern auch mit den erhaltenen Daten der Stämme des Typus bovinus und humanus verglichen werden können. Bei den kulturellen Untersuchungen arbeiteten wir mit den nämlichen Mitteln, mit denselben Nährböden. Infolge der allbekannten Umstände haben wir bei der Züchtung dieser Bazillengruppe dem Glycerinagar-Nährboden eine relative grössere Rolle zukommen lassen und Glycerinbouillon wendeten wir bloss bei zwei Stämmen an.

Die Nährböden wurden regelmässig in einem Thermostat von 37,0 und 41 C<sup>o</sup> gehalten; abgesehen von den Fällen, wo wegen der modifizierenden Einflüsse verschiedene Temperaturen zur Anwendung

gelangten. Bei Erforschung der Verhältnisse in bezug auf Tiere, mussten wir wegen der angeführten Daten zufolge unbedingt Kaninchen in Anspruch nehmen; wir unterliessen es aber nicht, vergleichende Versuche auch an Meerschweinchen zu vollziehen, da bezüglich des Verhaltens diesen Tieren gegenüber auch heute noch konträre Ansichten bestehen (Deutsche Kommission, Behring und Römer). Geflügel wurde bei unseren Versuchen nur insofern in Anspruch genommen, als wir die mittelst abgemessenen Dosen innerhalb einer festgesetzten Zeit verursachten Veränderungen mit Aufmerksamkeit verfolgen wollten. Übrigens wurden diese Verhältnisse durch die Forschungen von Weber und Bofinger, L. Rabinovitsch diesbezüglich ziemlich geklärt und wurde von ihnen auch genug intensiv darauf hingewiesen, dass der Typus aviarius regelmässig sich auf Hühner beschränkt.

Die zur Gruppe des nicht modifizierten Typus gallinaceus gehörigen Stämme zeigen bereits im Laufe der Entwicklung auf künstlichem Nährboden voneinander verschiedene Eigenschaften, abgesehen von den bei den verschiedenen modifizierenden Einflüssen auftauchenden, bisher noch nicht beobachteten Eigentümlichkeiten, deren wir später erwähnen wollen. Doch nur wenn wir die künstlichen Entwicklungsverhältnisse im normalen Laufe beobachten, werden wir Stämme finden, die das eine oder andere gewöhnlich zu beobachtende Symptom der Bazillen des Typus gallinaceus nicht aufweisen. Die aus den tuberkulösen Hühnern gezüchteten säurefesten Stäbchen zeigen bereits auf künstlichem Nährboden derart auffallend gewisse charakteristische Eigenschaften, dass sie von den, aus den Säugetieren isolierten Tuberkelbazillen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle bedeutend abweichen. Die Erforschung der ätiologischen Reziprozität der tuberkulösen Veränderungen von Mensch und Rind ist den letzten 7 Jahren zu verdanken. Die Unterschiede zwischen den Tuberkelbazillen der Hühner und Säugetiere sind nach Anwendung von Reinkulturen gar bald auf das Tapet gelangt, und zwar infolge der auffallenden Unterschiede, die zwischen beiden Gruppen bestehen. Es ist natürlich überflüssig, heute eine charakteristische Kulturschilderung der Bazillen des Typus gallinaceus zu geben. Die Arbeiten von Maffucci, Straus, Koch, L. Rabinovitsch, Weber und Bofinger entheben uns dessen.

Wir können aber die Bemerkung nicht unterlassen, dass wir unter 18 Stämmen nur über einen verfügten, der bezüglich seiner kulturellen Eigenschaften von den übrigen Kulturen unbedingt abwich. Wir erwähnten bereits, dass unsere Stammkultur Nr. II in ihrem äusseren

Verhalten auf künstlichem Nährboden sich beinahe so verhielt, wie die Tuberkelbazillen der Säugetiere: Sie zeigte auf Glycerin-Kartoffeln, auf Glycerin-agar, sogar sehr oft auf Glycerin-Rindsblutserum das nämliche Äussere, wie der üppig gediehene Stamm des Typus humanus, während er betreffs sonstiger wesentlicher Eigenschaften von denselben sehr bedeutend abwich. Wir halten für erwähnenswert, dass dieser von uns beobachtete und eine differente Kultur aufweisende Stamm von Zeit zu Zeit auf Glycerin-Rindsblutserum das nämliche Äussere zeigte, wie unsere übrigen Typus gallinaceus-Kulturen. Doch konnten wir diese Eigenschaft nicht ständig beobachten; es geschah, dass eine Serumkultur von vollständig trockener Oberfläche bei der weiteren Übertragung eine sehr dünne Kultur von ganz nasser Oberfläche aufwies. Eine weitere Übertragung derselben resultierte wieder ganz trockene Kolonien.

Die Bazillen dieser differierenden Stammkultur unterschieden sich jedoch nicht von den sonstigen Bazillen des Typus gallinaceus: Sie sind gerade so vereinzelt, kurz und färben sich gleichmässig wie unsere übrigen Kulturen. Solche in differierender Form sich entwickelnden Stämme werden von L. Rabinovitsch, Weber und Bofinger erwähnt, die äusserlich von den Tuberkelbazillenkulturen der Säugetiere nicht zu unterscheiden waren. Weber und Bofinger erwähnen, dass das abweichende kulturelle Verhalten ihrer Stammkulturen Nr. III und IV verschwand, wenn die Kulturen Hühner und Mäuse passiert haben. In unserem Falle konnten wir das nur in beschränktem Masse erfahren, denn wenn wir auch anfangs Kolonien mit nasser Oberfläche erhielten, so wurden dieselben nach einer neueren Passage durch Hühner sehr frühzeitig (4.—5. Woche) wiederholt trocken. Und dieser Umstand wäre allerdings von der Eigenschaft zahlreicher Hühnertuberkelbazillenstämmen zu unterscheiden, dass die älteren Kolonien häufig trocken, den Tuberkelbazillenkulturen der Säugetiere ähnlich seien und bei einer weiteren Übertragung behalten sie sehr oft diese Eigenschaft. Rabinovitsch erwähnt, dass ihre Kulturen in den ersten Züchtungen eine den Tuberkelbazillenkulturen der Säugetiere mehr oder weniger ähnliche Form aufwiesen und erst später die charakteristische Form annahmen. Unsererseits konnten wir diese Eigenschaft der Hühnertuberkelbazillenkulturen nicht beobachten.

Eine ziemlich konstante Eigenschaft der Typus gallinaceus-Bazillen ist die üppige Entwicklungsfähigkeit und die relativ lange Zeit hindurch bewahrte Fähigkeit der weiteren Entwicklung. Aber auch diese Eigenschaften sind nicht konstant. Wir beobachteten Stämme, die eine zusammenhängende Kulturfläche nie gebildet haben, ferner können wir — wie aus unserer kurzen Zusammenstellung erhellt — auch

solche Stammkulturen erwähnen, die nach 6 Monaten nicht mehr zu übertragen waren. Nach einem Jahre konnten wir mehrere Stämme ohne jedwede Schwierigkeit übertragen, und nach der äusseren Form unserer Anfangsstämme zu urteilen, hoffen wir dass selbe auch noch nach 2 Jahren übertragbar sein werden.

Maffucci erhielt übrigens auch in mehr als 2 Jahre alten Stammkulturen lebensfähige Bazillen. Wir unsererseits beobachteten eine ziemlich konstante Form dieser Stämme. Hier wollen wir aber gleich betonen, dass sich diese unsere Beobachtung auf nicht modifizierte Stämme bezieht, demnach auf solche, durchschnittlich 1—2 Monate alte Stämme, die sich zwischen 37,0—41 C°. entwickelten. Die Bazillen unserer sämtlichen Stämme waren kleiner als die Bazillen unserer aus humaner oder boviner Tuberkulose gewonnenen Kulturen und sie waren nicht bloss kürzer, sondern wir bemerkten unter solchen Umständen auch viel weniger die formellen Unterschiede, die sonst eben bei den Bazillen des Typus gallinaceus so leicht hervorzurufen sind. Auch die Verteilung kann leicht gleichmässig gemacht werden, so dass in den untersuchten Präparaten die miteinander verflochtenen Knoten der säurefesten Stäbchen bei diesen sehr selten zu sehen sind; es kann beinahe behauptet werden, dass jeder Bazillus gesondert beobachtet werden kann. Auch ihre Färbung ist viel gleichmässiger, obzwar es Tatsache ist, dass sie auf Einwirkung von Säuren den einmal aufgenommenen Farbstoff leicht verlieren. Besonders in den für ihre Entwicklung günstigen tierischen Geweben zeigen sie diese gleichmässige Form nicht mehr. Hier kommen kurze und lange säurefeste Stäbchen gemischt nebeneinander vor, selbst die Färbung ist nicht gleichmässig, das Vorhandensein von granulierten säurefesten Stäbchen ist besonders bei Kaninchen sehr häufig.

Das Verhalten der Bazillen des Typus gallinaceus gegenüber den einzelnen Tiergattungen ist heute bereits zur Genüge bekannt. Wir wissen, dass er seinen natürlichen Entwicklungsboden im Geflügel besitzt. Wenn er auch in anderen Tiergattungen vorkommt, so geschieht dies laut den bisherigen Forschungen — wie unten ersichtlich — bloss ausnahmsweise, und auch dann ist es sehr fraglich, ob er eine entscheidende Rolle in dem Zustandekommen des Krankheitsbildes hatte. Bisher wurde unter normalen Umständen bei einer anderen Gattung als den Hühnern keine endemische Tuberkulose konstatiert; auch Koch behauptet: „Dieselbe tritt gewöhnlich endemisch auf und vernichtet nicht selten fast sämtliche Hühner eines Hofes“. Heute wissen wir, dass aus dem Geflügel in einer überwiegenden Mehrzahl der Fälle Stämme zu züchten sind, die vorzüglich bei Hühnern vorkommen, und die gerade dieser Eigenschaft halber

Typus *gallinaceus* genannt werden können. Wenn wir jene zahlreichen Versuche betrachten, die mit zweifellos Säugetiertuberkelkulturen behufs Konstatierung der Infektionsfähigkeit der Hühner vollzogen wurden, so sehen wir auf der ganzen Linie — deren Erfolglosigkeit, im Vergleiche mit den spielend gewonnenen Infektionsresultaten des Typus *gallinaceus*. — So wird uns die unter den Hühnern so verheerend grassierende Tuberkulose verständlich, die sich bereits in ihrer durchschnittlichen Manifestation von den tuberkulösen Veränderungen der Säugetiere unterscheidet. Die Tuberkulose der Geflügel wird für die abdominale Tuberkulose als charakteristisch bezeichnet, deshalb dachte man auch bei natürlicher Infektion an die Häufigkeit der alimentären Infektion. Auch Koch ist dieser Meinung. Auch die mittelst Reinkulturen angestellten Versuche von Weber und Bofinger zeugen ganz entschieden für die Häufigkeit dieser Infektionsart. Der Umstand, dass man bei den so häufig an Tuberkulose erkrankten Hühnern eine Tuberkulose der Bauchorgane konstatieren kann, rechtfertigt diese Annahme. Auch unsere eigenen Beobachtungen zeugen dafür, dass die Tuberkulose der Leber und der Milz besonders häufig mit ähnlichen Veränderungen der Gedärme in Zusammenhang vorkommen.

Wir waren aber auch in der Lage, ein an Tuberkulose verendetes Huhn zu beobachten, bei der die meist fortgeschrittenen Veränderungen in der Brusthöhle zu treffen waren. Eine mächtige Pleuritis caseosa nebst einer Lungentuberkulose war das vorherrschende Krankheitsbild, wobei die Gedärme vollkommen intakt befunden wurden, doch auch Leber und Milz zeigten keine tuberkulösen Veränderungen, obzwar der pathogene Bazillus in Reinkultur (Stammkultur VI) die charakteristischen Eigenschaften der Typus *gallinaceus*-Gruppe aufwies: L. Rabinovitsch erwähnt eine solche, unbedingt in der Lunge vorkommende Tuberkulose bei fünf verschiedenen Geflügeln, worunter sich aber keine Hühner befinden. Moule erwähnt unter 30 Fällen von Hühnertuberkulose vier Fälle von Lungentuberkulose (F. Reimann-Statistik). Ebenfalls Rabinowitsch erwähnt, dass bei dem Geflügel die Lungen einen häufigen Sitz der Tuberkulose bilden. Nachdem sich unsere Beobachtungen ausschliesslich auf Hühner beschränken, so fanden auch wir, dass bei diesen Tieren die Lungen ziemlich häufig zerstreute Tuberkelbildungen aufweisen, doch in keinem grossen Umfange. Die Nieren hingegen zeigen sehr selten Tuberkelbildung. Da wir auch bei den Untersuchungen sonstiger Infektionen erfahren haben, dass der Schwerpunkt der vorherrschenden Veränderungen, ob wir nun die Tiere durch eine Vene oder durch die Haut infizierten, sich auf Leber, Milz und Knochenmark, eventuell auch auf die Därme beschränkte,

sind wir zur Annahme geneigt, dass es auch solche Fälle geben kann, in denen irgend eine äussere Verletzung die Pforte der Infektion bilden konnte. Wenn die Infektion mittelst einer geringen Dosis erfolgt, kann es geschehen, dass die Eingangspforte selbst durch keine lokale Reaktion verraten wird. Wenn jedoch die Infektion durch Gefässverletzung erfolgt, so entwickelt sich eventuell auch keine Lokalreaktion. Der Verlauf einer künstlichen Infektion mittelst kleiner Dosen kann bei Hühnern langwierig sein, auch der natürliche Verlauf zeigt eher eine chronische Form; ausserdem bestätigte auch Nocard auf dem Tuberkulosenkongresse von 1888 die Beobachtungen von Moulé, dass bei Hühnern auch in natura eine solche tuberkulöse Erkrankung vorkommt, wobei sich keine Tuberkel bilden und die Organe von säurefesten Stäbchen doch besäet sind. Diese Infektionsform kann man nur bei einer venösen Infektion beobachten, natürlich bloss dann, wenn mit keinen zu grossen Dosen gearbeitet wurde. Es ist doch ziemlich häufig auch unter den natürlichen Verhältnissen zu sehen, dass nebst einer ausgebreiteten Tuberkulose von Leber und Milz die Veränderungen der Gedärme sehr gering sind. Damit wollen wir nicht behaupten, dass die Infektion nicht durch die Gedärme erfolgt sein kann, doch bewiesen anderseitige an Hühnern bewerkstelligte Infektionsuntersuchungen, dass die Veränderungen der Gedärme mit denjenigen der Leber und Milz meist in Relation waren; das pathologische Bild der Tuberkel war an beiden Stellen ziemlich identisch. Wir vollzogen keine besonderen, ausschliesslich diesem Zwecke dienlichen Untersuchungen, es steht uns daher fern, diesbezüglich eine entschiedene Meinung zu äussern. Wir wollen mit diesen Angaben bloss auf die Möglichkeit verschiedener Infektionszweige in bezug auf die natürliche Infektion hinweisen.

Die auf Hühner bezügliche, stark infektiöse Wirkung der von uns beobachteten Hühnertuberkelstämme offenbarte sich sowohl bei subkutaner als bei venöser Infektion; es muss besonders erwähnt werden, dass wir im Falle Nr. IV bei dem mittelst Lebertuberkulose subkutan infizierten Huhne nicht einmal die Zeichen einer lokalen Reaktion erhielten, obzwar das ein sehr empfindlicher Wegweiser dessen ist, dass der Infektionsstamm der Gruppe dem Typus *gallinac.* angehört. Dembinsky erwähnt seine an Tauben gemachten zytologischen Beobachtungen, wobei er zwischen der durch den Hühnertuberkelbazillus und den humanen Tuberkelbazillus verursachten Lokalreaktion Unterschiede feststellen konnte, indem bei letzterer die Bazillen nebst der innerhalb 24 Stunden verlaufenden charakteristischen Zellengruppierung von dem benachbarten normalen Gewebe quasi umschlossen werden, während bei

mittelst Typus gallin. erfolgten Infektion die Phagozytose wohl stark ausgeprägt ist, die Umgrenzung ist jedoch nicht deutlich ausgeprägt. Wir machten keine genauen zytologischen Untersuchungen, doch bewiesen unsere, mit verschiedenen säurefesten Stäbchen vollzogenen komparativen Infektionen, dass der Charakter der lokalen Reaktion als ein sehr wichtiges diagnostisches Separationssymptom dienen kann. Das bedeutende lokale, nahezu grenzenlose Wachstum, die durch den Hühnertuberkelbazillus verursachte Gewebswucherung bilden einen schroffen Gegensatz zu der auf ein zirkumskriptes Gebiet sich beschränkenden Reaktion, die durch die Bazillen des Typus human. und bovin. gebildet werden. Dort zeigt die immense Masse der freistehenden säurefesten Bazillen die gleichmässigste Färbung, hier wieder erscheinen die zusammengestossenen Bazillen in einer ungleichmässigen Färbung. Hier fällt die Anwesenheit sehr vieler, in verschiedene Zellen eingeschlossenen säurefesten Punkte auf, oder aber die vielen freistehenden säurefesten Klümpchen. Unter den letzteren gibt es sehr viele, nahezu vollkommen verkrümmte, quasi geschrumpfte säurefeste Stäbchen; sich aber vollkommen färbende, säurefeste Stäbchen sind selbst nach Monaten zu sehen. Die Reaktion besteht beim Typus bovin. und Typus hum. aus einer eigentümlich gelben käsigen, bröckeligen Materie, die sich aus dem benachbarten normalen Gewebe nahezu herausschälen lässt. Das lässt sich mit einem Typus gallin.-Stamme von noch so geringer Dosis — unseren Erfahrungen gemäss — nicht bewerkstelligen. Wenn bei dem Typus gallin. sich eine lokale tuberkulöse Reaktion einmal entwickelte, so ist sie vom benachbarten Gewebe nicht abgetrennt, sondern hängt mit demselben innig zusammen. Unsere späteren Untersuchungen zeigen, dass säurefeste Stäbchen, die zur Gruppe des starken Modifikationen unterworfenen Typus gallinac. gehören, welchen Modifikationen doch keineswegs eine exaltierende Wirkung zugemutet werden kann, keine begrenzende lokale Reaktion aufwiesen. In dem Masse der lokalen Reaktion erhalten wir aber in Bezug auf die verschiedenen Typus gallin.-Stämme bereits Unterschiede, wenn wir die Versuche mit minimalen Dosen machen; diese mittelst minimalen Dosen erfolgten Infektionen kommen auch den häufigsten Formen der in natura verlaufenden Infektionen am nächsten.

In bezug auf das Verhalten der zur Gruppe des Typus gallin. gehörigen Stämme Kaninchen gegenüber können wir uns auf die Versuche der französischen Forscher Nocard, Yersin, Cadiot, Gilbert und Roger, Straus

# *Phtysoremid Krause* *gegen Tuberkulose*

## Erstes bewährtes Tuberkulinpräparat zum inneren Gebrauch

enthaltend Bazillenemulsion Koch in luftleeren, im Magensaft unlöslichen Gelatineperlen, seit 6 Jahren erfolgreich angewandt gegen Tuberkulose der Lunge, des Kehlkopfes, der Drüsen usw., besonders geeignet zur Entfieberung und zur Hebung des Ernährungszustandes (Chefarzt Dr. Köhler).

Als Ersatz, ~~zur Fortsetzung u. Unter-~~  
stützung subkutaner spezif. Therapie

Frei von Giften, wie Arsen, Atoxyl usw.

Zu haben in allen Apotheken des In- und Auslandes und  
zwar in zwei Stärken:

Phtysoremid I, schwach

Original-Schachtel à 50 Stück M 4.00

Phtysoremid I, schwach

Original-Schachtel à 100 Stück M 7.50

Phtysoremid II, stark

Original-Schachtel à 100 Stück M 10.50

Muster werden nicht verabfolgt. Literatur gratis u. franko  
durch die Fabrik.

### Bisher erschienene Literatur:

- 1) Medizin. Blätter 1906, Nr. 28.
- 2) Deutsche Praxis, 1906, Nr. 15.
- 3) Zeitschrift f. Tuberkulose, 1907, Band X, Nr. 6.
- 4) Berl. klinische Wochenschrift, Nr. 2, 1907.
- 5) Deutsche mediz. Wochenschrift, 1907, Nr. 50.

Leunis & Chapman  
Hannover

## **Chemische Fabrik** **Dr. H. Müller & Co. Berlin C 19**

Für Oesterreich-Ungarn:  
G. u. R. Fritz Petzold & Suß, A.-G.  
Wien I, Brunnengasse 5.

# Dr. H. Müller's Lecithin-Schokolade-Tabletten

Das angenehmste und wirksamste Lecithinpräparat.  
Seit 8 Jahren mit vorzüglichstem Erfolge eingeführt.

Ständig verordnet bei:

Anaemie, Chlorose, Rachitis,  
Neurasthenie, Senilitas praecox,  
Tuberkulose, Rekonvalescenz.

Schnelle Hebung des Körpergewichtes und Anregung des Appetites oft bis zum Heißhunger.

Infolge ihrer eigenartigen Zusammensetzung u. des wohlschmeckenden Schokoladenüberzuges werden

---

## Dr. H. Müller's Lecithin-Schokolade-Tabletten

namentlich von Frauen und Kindern sehr gerne genommen.

Der Lecithingehalt beträgt 0,05 Gramm pro Tablette.

Zu haben in den Apotheken des In- und Auslandes.

Originalschachtel in vornehmer Aufmachung

100 Stück . . . . . M 4.25

Originalschachtel in vornehmer Aufmachung

50 Stück . . . . . M 2.50

Engros durch:

**Dr. H. Müller & Co.**  
**Berlin C 19.**

und Gamaleia, Courmont und Dor, Grancher und Ledoux-Lebard, ferner auf die Versuche von Maffucci, Rivolta und von den Deutschen besonders auf Weber und Bofinger berufen, die bei diesen Tieren den entsprechenden Krankheitsverlauf nebst den verschiedensten Infektionsarten zeigen. Nichts leichteres, als bei Kaninchen mittelst einer venösen Infektion eine tuberkulöse Septikämie nach dem Typus von Yersin hervorzurufen. Und wenn auch die Behauptung von Straus und Gamaleia nicht in vollem Masse gilt, dass bei diesen Tieren eine derartige Krankheitsform mit dem Tuberkelbazillus der Säugetiere nicht hervorgerufen werden kann, wie das Weber und Bofinger erwähnen, da unsere Erfahrungen zeigten, dass die Bazillen des für die Kaninchen so stark pathogenen Typus bovin. ohne Tuberkelbildung imstande sind, einen raschen Tod zu verursachen und zwar mit grosser Milzschwellung, mit Nekrosen etc. und mit sehr vielen säurefesten Stäbchen in den Organen, so steht doch fest, dass wir das anatomische Bild, das die Glieder des Typus gallin. bei intravenöser Infektion der Kaninchen liefern, bei einer Infektion der Glieder des Typus bovin. nie sehen konnten. Eine immense Vergrösserung der Milz, die die ursprüngliche Grösse derselben um das 20—30fache übertrifft, das eigentümliche gleichmässig gelb-braune Äussere und die stark geschwollene Beschaffenheit der Leber und dabei äusserlich relative intakte Lungen: das sind Veränderungen, die sich von denjenigen, die wir bei intravenösen Infektionen der Glieder des Typus bovinus meist schon kennen, unterscheiden. Hier sind bereits nach zwei bis drei Wochen verkäste Tuberkel, meist in Verbindung mit Lungenentzündungen zu sehen; letztere übertreffen das ursprüngliche Gewicht um das 5—6fache. Sonst dürfte es auch Fälle geben, wo die Orientierung auf Grund des anatomischen Bildes sehr schwer ist; dann geben die verschiedenen geschwollenen Drüsen einen guten Wegweiser ab, die wir eher bei Infektionen der Glieder des Typus bovin. sehen können. Bei intravenösen Infektionen des Typus gallin. sind in der Milz, Leber und in dem Knochenmark kurze, säurefeste Stäbchen von ungleichmässiger Länge, sogar im Herzblute zu sehen. Erwähnenswert ist die bedeutende Erweiterung des Herzens, wie sie bei dem Yersinschen Typus in der Regel zu beobachten ist. Die mittelst geringem Quantum,  $\frac{1}{50}$ — $\frac{1}{100}$  mgm, geimpften Tiere zeigen eine von der mit grösserer Dosis erfolgten Infektion abweichende Krankheitsform, indem wir in den einzelnen Organen wohl verkäste Tuberkel finden, viel häufiger und auffallender sind aber die zerstreuten Tuberkelbildungen der Gelenke, wie sie

von Grancher und Ledoux-Lebard, Courmont und Dor erwähnt werden. Diese Erfahrungen machten wir ziemlich häufig bei den Infektionen mittelst verschiedenartig modifizierten Stämmen, als auch bei allen Infektionsstämmen der nicht modifizierten Stammkulturen, wenn sie einen chronischen Verlauf nahmen. Wenn wir die subkutanen Infektionen in gehöriger Dosis anwendeten, konstatierten wir eine schwere Allgemeintuberkulose, doch nicht so allgemein, wie bei den des Typus bovinus. Wenn wir den Verlauf der subkutanen und venösen Infektion vergleichen, so können wir einen verhältnismässig schwereren Verlauf der letzteren Infektionsart beobachten, auch wenn wir die relative Infektionsdosis als Basis nehmen. Bei diesen vergleichenden Infektionen fällt die durchschnittlich stärkere Infektionsfähigkeit der Glieder des Typus bovinus auf. Bei den Gliedern des Typus gallin. fanden auch wir subkutane Infektionen von 1 cgm, dass nebst einer mehr oder weniger heftigen Lokalreaktion die benachbarten Drüsen mit einer starken Anschwellung reagieren und bereits sehr zeitlich (3—4 Wochen) käsige Knoten bilden können. Was diese Reaktion anbelangt, ist sie keinesfalls geringer als die durch die Glieder des Typus bovinus entfaltete Wirkung, in bezug auf die Grösse und das rasche Auftreten der Reaktion entfalten sogar die vorher erwähnten Stämme rascher die entsprechenden Wirkungen. Sehr häufig sehen wir die kontinuierlichen Drüseninfiltrationen sich bis zu den peribronchialen Drüsen erstrecken; ziemlich häufig finden wir Tuberkel der Milz und Nieren, doch in keiner solchen Intensivität wie bei den Gliedern des Typus bovin; schliesslich Lungenveränderungen, die unvergleichlich geringeren Grades sind, als bei den Infektionen mit Typus bovin. Zuweilen ereignet es sich, dass nebst der ausgebreiteten lokalen und peripheren Drüsenreaktion, obwohl auch die Bauchorgane eine mässige Tuberkelbildung aufweisen, in den Lungen bloss spärlich gelbe, verkäste Tuberkel zu finden sind. An den serösen Häuten, besonders in der Brusthöhle, an den dem Zwerchfell entsprechenden Teilen waren die für die Glieder des Typus bovinus so charakteristischen verkästen Knoten nicht zu sehen; desto häufiger ist aber die Tuberkulose der Gelenke und die zirkumskripte Tuberkulose des Periosts, welches letzteres sich gewöhnlich nicht in einer käsigen Veränderung manifestiert, sondern die entblösste Knochenplatte wird von einem grauweissen Belage bedeckt, worin sich sehr viele ungleichmässig lange, säurefeste Stäbchen finden. Bei intraperitonealen Infektionen sind im Verhältnis zur Grösse der Dosis und der pathogenen Wirkung, die septikämische Form und die variabelsten Bilder der Allgemeintuberkulose zu beobachten.

Das Verhalten des Typus gallin. den Meerschweinchen gegenüber führte bis in den neuesten Zeiten zur Aufstellung von entgegengesetzten Gesichtspunkten.

Unsere Daten rechtfertigen mehr oder weniger die Ergebnisse von Weber und Bofinger; die Beobachtungen von Weber gleichen auch darin unseren Beobachtungen, was sie in bezug auf die äussere Form und die pathogene Wirkung den Meerschweinchen gegenüber beobachteten. Namentlich die Wachstumsverhältnisse ihrer Stammkulturen von Nr. III und IV haben mit den Tuberkelbazillenkulturen der Säugetiere viel Ähnlichkeit und gerade diese Stämme erweisen sich minder pathogen auf Meerschweinchen. Unsere Stammkultur Nr. II, die äusserlich von der Kultur der übrigen Typ. gallin.-Glieder abwich, war den Meerschweinchen gegenüber weniger pathogen, obzwar es junge Stammkulturen waren; die geringere pathogene Wirkung offenbart sich nicht nur darin, dass nirgends im Körper Tuberkelbildungen wahrzunehmen sind, und dass keine Spur einer lokalen Reaktion sowohl bei den subkutan, als den abdominell infizierten Meerschweinchen zu finden war, trotzdem die eingedrungenen Bazillen durch 162 und 265 Tage sich zu entwickeln Gelegenheit hatten; sondern es ist vielmehr auffallend, dass die infizierten Meerschweinchen in der Hälfte der Zeit verendeten, obwohl sie Gewichtsabnahme zeigten. Die Organe waren atrophisch, geschwollene Drüsen waren — selbst in der Umgebung der Injektionsstelle — nicht wahrzunehmen, es waren auch keine säurefesten Stäbchen da selbst zu finden und auch die bereiteten Kulturen blieben steril. Während dieser Zeit können wir nach Infizierung mit der Reinkultur der durchschnittlichen Typ. gallin.-Stämme eine Hyperplasie der II. und III. peripheren Drüsengruppen zumeist noch vorfinden. Übrigens können auch wir die Beobachtungen von Weber und Bofinger bestätigen, dass eine allgemeine Tuberkulose, die nur einigermassen an die bei den unmodifizierten Gliedern des Typ. human. und Typ. bovin. erhältlichen Veränderungen erinnern würden, bei Meerschweinchen nicht wahrzunehmen sind. Auch wir konnten konstatieren, dass bei dem Meerschweinchen, das mit einer Dosis von  $\frac{1}{2}$  cg subkutan infiziert wurde (Stamm III. Meerschw. 70), nebst Schwellungen des Drüsensystems zerstreute Tuberkel der Milz und Lungen zu finden waren; doch selbst in diesem Falle haben wir den Eintritt des Exitus eher der giftigen Beschaffenheit der injizierten Masse zugeschrieben; bei dem mit 2 mg subkutan infizierten Tiere erhalten wir gar keine Veränderung; allerdings töteten wir das Tier nach 181 Tagen. Viele bei anderen Gelegenheiten gemachten Erfahrungen zeugen dafür, dass, wenn das Tier die giftige Wirkung

des Typ. gallin.-Stammes zu bekämpfen imstande ist, es die Entwicklung der Bazillen allmählich hemmt und sie schliesslich vernichtet, so dass wir nicht bloss an der Stelle der lokalen Reaktion keine Bazillen erhalten, sondern nach Verlauf eines gewissen Zeitraumes (3–6 Monate) verschwindet auch die Schwellung der peripheren Drüsen. Die Bazillen der Typ. gallin. vermögen in den Meerschweinchen ziemlich rasch fortzukommen, besonders bei Infektionen mit Gewebsemulsionen.

Rabinovitsch machte die Erfahrung, dass die Meerschweinchen den in Gewebsemulsionen eingeführten Bazillen gegenüber weniger widerstandsfähig sind als den Reinkulturen gegenüber. Wenn wir unsere bei anderen Versuchen gemachten Erfahrungen zu Hilfe nehmen, können wir in dieser Frage die Beobachtung von Rabinovitsch bestätigen; bemerken wollen wir jedoch, dass wir auch mit tuberkulösem Gewebe gemachten Infektionen keine Allgmeintuberkulose hervorrufen konnten und die intensivere Infektion offenbarte sich in einer mehr intensiven und konstanten Veränderung der Drüsengruppen Nr. I und II.

Die komparativen Untersuchungen der Glieder des Typ. gallin. vollzogen wir mit unmodifizierten Stammkulturen, demnach mit Stämmen, die unmittelbar aus den Organen tuberkulöser Hühner gezüchtet wurden, und die wir möglichst kurze Zeit auf künstlichem Nährboden hielten, bis wir die Infektion der einzelnen Tiere bewerkstelligten. Auf Grund einer eingehenden Untersuchung der Stammkulturen, der Beobachtung ihres Entwicklungsganges, ihres Verhaltens den Hühnern, Kaninchen und Meerschweinchen gegenüber halten wir die Annahme für gerechtfertigt, dass die in den Typ. gallin. eingereichten Glieder von einander wesentlich differierende Eigenschaften aufweisen können.

Ebenso wie wir bezüglich der humanen und bovinen säurefesten Stämmen betonten, kann auch die Verschiedenheit der eventuellen Eigenschaften der die Hühnertuberkulose verursachenden säurefesten Bazillen bewiesen werden.

## IV. Teil.

**Untersuchungen bezüglich der Virulenzveränderung der humanen Tuberkelbazillen.****1. Veränderung der Virulenz der humanen Tuberkelbazillen auf dem Wege der Reinkulturen.**

Die Untersuchungen, die in der Gruppe der verschiedenen säurefesten Bazillen eine Veränderung der mehr oder weniger charakteristischen Eigenschaften der einzelnen Gruppen bezwecken, gewinnen immer mehr an Wichtigkeit; heute, da wir die Lebensprozesse der praktisch wichtigeren säurefesten Bazillen zumindest in solchem Masse kennen, dass wir in den einzelnen Gruppen Eigenschaften kennen lernten, die eine engere Gruppierung gestatten, ist die Wichtigkeit jener Studien, die den mehr oder weniger stabilen Charakter dieser Eigenschaften erforschen, in die Augen springend. Ein Beweis dessen ist der wissenschaftliche Kampf, welcher sich um die Feststellung der naturwissenschaftlichen Position der einzelnen säurefesten Gruppen bewegt. Die eigentlich wichtige Frage ist, ob die heutige naturwissenschaftliche Auffassung der säurefesten Bazillen eine strenge Separation derselben gestatte oder nicht? Die Frage ist, ob wir in den einzelnen säurefesten Gruppen solch wesentlich innere Eigenschaften finden können, die, streng genommen, für die betreffende Gruppe spezifisch charakteristisch sind? Wenn das der Fall ist, folgt dann die andere Frage von gleichfalls entscheidender Wichtigkeit, ob wir imstande sind, mit Hilfe irgend eines künstlichen Verfahrens diese wahrhaft spezifischen Eigenschaften einer anderen säurefesten Gruppe zu übermitteln?

Auf welche Weise und mit welchen Mitteln immer wir die Eigenschaften der humanen Tuberkelbazillen erforschen mögen, die erste und wichtigste Bedingung wäre jedenfalls, dass wir uns mit den einzelnen wesentlichen Eigenschaften der ihrer natürlichen Verhältnisse am allerwenigsten entkleideten Stämme bekannt machen. Wir müssen wissen, unter was für Verhältnissen der Stamm sich im gegebenen Falle in seinem natürlichen Nährboden befand; wir müssen uns unmittelbare Kenntnisse von den einzelnen Eigenschaften verschaffen, deren mehr oder weniger konstanter Charakter wir zu erforschen wünschen. Deshalb wollen wir uns in erster Reihe, wenn auch kurz, mit jenen Untersuchungen beschäftigen, mit deren Hilfe wir das mehr oder weniger charakteristische Wesen der äusseren und damit verbundenen sonstigen Eigenschaften aufmerksam verfolgen können. Wir verstehen darunter die mit Rein-

kulturen erreichbaren Resultate. Unsere Untersuchungen, die eine Modifizierung der einzelnen Eigenschaften des humanen Tuberkelbazillus mittelst Reinkulturen bezweckten, führten bis nun zu keinen Resultaten, die ein Verschwinden einer sonst spezifischen Eigenschaft bewirkt hätten, oder aber den Versuchstämmen eine solche wesentliche Eigenschaft verliehen hätten, vermöge welcher dieselben von dem Anfangsgliede bedeutend differierende Eigenschaften aufgewiesen hätten, und zwar Eigenschaften, die nicht als Begleiterscheinung, sondern als solche gegolten hätten, wodurch die funktionellen Kardinal-eigenschaften der sich fortentwickelnden neuen Glieder allmählich gekräftigt zu biofunktionellen Eigenschaften geworden wären.

Damit wollen wir jene Forschungen keinesfalls geringschätzen, die nach dieser Richtung hin die Beobachtungen der kulturellen Eigenschaften unter äusseren Einflüssen bewerkstellen, ja, wir geben es gerne zu, dass wir auf solche Weise zur Beobachtung mehrerer weittragender Eigenschaften gelangen können.

Zu den konstanten Eigenschaften der Bazillen der humanen Tuberkelbazillenstämmen kann die streng begrenzte Morphologie nicht zugezählt werden. Die diesbezüglichen älteren Forschungen knüpfen sich an die Namen Metschnikoff, Hueppe, Maffucci, Fischel und diese meinen, dass das wechselhafte Bild der Morphologie als die Möglichkeit einer Variabilität zu deuten wäre. Wir wollen uns damit, welche formelle Veränderungen die säurefesten Bazillen der übrigen Gruppen aufweisen können, jetzt nicht befassen, sondern uns bloss auf jene Beobachtungen beschränken, die sich auf humane Tuberkelbazillen beziehen, obzwar die formelle Variabilität der säurefesten Bazillen meist an anderen Gruppen erforscht wurden, oder es wurden die Versuche an den Bazillen nicht künstlicher Kulturen vollzogen. Die Form der humanen Tuberkelbazillen kann auch Varietäten aufweisen; in dem gewöhnlichen natürlichen Entwicklungsboden sehen wir aber relativ sehr selten von der Norm auffallend differierende Gestalten, worunter auf verschiedenste Weise sich verzweigende Stäbchen, keulenförmige Gestalten zu verstehen sind, die den Strahlenpilz-Kolonien ziemlich ähnlich sind. In der vorzüglichen Arbeit von Pertik (1904) sind die Zusammenfassungen dieser Untersuchungen bis 1904 zu finden und indem er die sich weit erstreckenden Variabilitäten betont, bemerkt er

gleichzeitig: „und speziell für die hier diskutierten morphologischen Fragen muss das Postulat der direkten Beobachtung der Entwicklungskontinuität (de Barry) aufs strengste betont werden; in dieser Richtung anzustellende weitere Untersuchungen sind auch jetzt noch angezeigt.“

Die humanen Tuberkelbazillen-Stammkulturen trachten bei gewohnter Temperatur die individuelle Morphologie innerhalb gewisser Grenzen zu behalten. Wir haben erwähnt, dass es Stämme gibt, deren Bazillen kurz, geraden Verlaufes sind und dem gegenüber gibt es auch solche Stämme, deren Bazillen stets gebogen und länglich sind. An älteren Kulturen kann sich die Formeigenschaft verändern, es können nämlich, abgesehen von den nekrotischen Erscheinungen, die verästelten, eventuell die keulenförmigen Stäbchen auftreten. Wir konnten bei den unter 37°C gediehenen humanen Tuberkelstämmen, wie alt sie auch immer gewesen sein mögen, weder verästelte Formen, noch keulenförmige Stäbchen sehen. Wenn es uns jedoch beispielsweise gelang, irgend eine Stammkultur, die bisher bei 37,0°C gedieh, z. B. bei 28°C zur Weiterentwicklung zu bringen, so veränderte sie ihre bisherige Form vollkommen; dieser Umstand charakterisiert das Modifikationsbestreben der Formeigenschaften aufs eklatanteste. Demnach ist das eine Eigenschaft der humanen Tuberkelbazillen, deren Existenzbedingung durch das gemeinsame Vorhandensein sämtlicher Umstände gebildet wird; wenn von diesen nur ein Faktor fehlt oder modifiziert wird, so genügt schon die Änderung dieses einen Umstandes, die bisher für charakteristisch gehaltene Form zu verändern. Diese Formeigenschaft der humanen Tuberkelbazillen kann also durchaus nicht als eine wesentliche, charakteristische, innere Eigenschaft derselben gelten. Eine Eigenschaft, die in dem Entwicklungsprozesse irgend eines lebenden Wesens innerhalb einiger Monate Modifikationen erleidet, kann unmöglich in solchem Grade charakteristisch genannt werden, als ob sie mit der Biofunktion ständig und im entsprechenden Masse in Zusammenhang stünde; diese äussere Formeigenschaft ist vielmehr das Resultat gewisser äusserer Einflüsse. Desgleichen steht es in unserer Macht, das äussere Erscheinen der Kulturen zu verändern, wie die Untersuchungen von Ferran, Arloing und Courmont beweisen. Es fragt sich, ob die Veränderung der Formeigenschaften der einzelnen Bazillen mit der Veränderung sonstiger mehr oder minder wichtigen Eigenschaften im Zusammenhang steht? Wir waren trotz mehrfacher Versuche bloss ein einzigesmal in der Lage, eine künstliche Kultur von humanen Tuberkelstämmen zwischen 28 bis

30° C gewinnen zu können. Die diesbezüglichen Daten geben wir in Folgendem: Wir haben unsere zwei Jahre hindurch bei 37° C gezüchtete Stammkultur Nr. II auf 2 St. Glyz.-Kartoff., 2 St. Glyz.-Rinderblutserum und 2 St. Glycerin-Agar übertragen und bei einer Temperatur von 28—30° C gehalten. Die ersten Übertragungen gingen alle zugrunde. Die nach einem halben Jahre gefärbten alten Bazillenkolonien zeigten gebogene Formen von ungleichmässiger Färbung. Da verwendeten wir die andere Kolonie der nämlichen Stammkultur zur weiteren Übertragung; die dann entwickelten Kolonien beanspruchten aber sehr viel Zeit. Wir konnten nach drei Monaten noch nicht feststellen, ob sie in Entwicklung begriffen waren oder nicht. Nach einem halben Jahre waren aber sowohl in dem Glycerin-Kartoffel als in dem Glycerin-Rinderblutserum zerstreut kleine bündelförmige Kolonien zu sehen, die eine trockene Oberfläche besaßen, eine kleine stecknadelkopfgrosse Kolonie wies sogar eine gelbe Färbung auf; die Glyz.-agar-Kulturen gingen nicht an. Da uns von derselben Stammkultur auch noch jene zur Verfügung stand, die wir aus Sputum gewonnen und drei Jahre hindurch bloss auf künstlichem Boden erhalten haben, und da ausserdem auch solche Stämme dieser Stammkultur, welche zu wiederholten Malen auf Kaninchen überimpft wurden, jetzt auf ihre Pathogenität dem Kaninchen gegenüber zu prüfen waren, vollzogen wir auch mit diesen um 30° C entwickelten Kolonien komparative Untersuchungen, ob dieselben für Kaninchen so pathogen sind als die übrigen, auf künstlichem Boden, doch bei 37° C. entwickelten Kolonien, und ob sie bei den Meerschweinchen eine Krankheit erregen. Ausserdem stellten wir mit diesen Kolonien bei verschiedener Temperatur Züchtungsversuche an; wir effektuierten nämlich Übertragung auch bei 30° C, wir trachteten aber auch bei 24° C und 37° C neuerdings Kulturen zu gewinnen. Die kleinen Kolonien der um 30° C gediehenen Stammkulturen zeigten — ob sie nun auf Glyzer-Kartoffeln oder Glyzer-Serum sich entwickelten — unter dem Mikroskop ein Bild, das von den Bazillen der den Ausgangspunkt bildenden Stammkultur Nr. II vollkommen abwich; während nämlich die Bazillen der Anfangskolonien aus durchschnittlich mittellangen, sich gleichmässig färbenden Stäbchen bestanden, gaben die Bazillen dieser bei 30° C gediehenen Kolonien ein Bild, das wir bis nun nicht gesehen haben. Stäbchen waren in dem Präparate selbst nach genauer Forschung nur spärlich zu treffen und auch diese sind bedeutend kürzer als die Bazillen der Anfangskulturen; in der Mitte sind sie unverhältnissmässig verdickt. Die überwiegend vorherrschende

Form waren säurefeste Stäbchen von nahezu Kokkenform. Die Kokken färben sich sehr intensiv und gleichmässig und sind besonders säurefest. Diese zertretenen Kokkenformen zeigen gar keine Identität mit den bei säurefesten Bazillen ziemlich häufig vorkommenden punktierten Formen. Es sind das ganz selbständige, kokkenförmige Gestalten, deren äusserst heftige Widerstandsfähigkeit den Säuren gegenüber für ihre Verschiedenheit von den gewöhnlichen Kokken spricht; es war jedoch auffallend, dass in einigen Präparaten dem Typ. human. ähnliche säurefeste Stäbchen zu sehen sind, welche aber durchschnittlich dünner sind; einzelne sind unverhältnissmässig lang und zeigen eine mässige Schraubenform; es sind auch genug lange Stäbchen, mit einem regelmässigen kugelförmigen, endständigen Knoten, wie auch diphtherieähnliche Bazillen. Charakteristisch für alle stark säurefesten Bazillen ist es, dass sie alkalische Farbstoffe leicht annehmen. Diese Kokkenform behielten sie bei fortgesetzter Züchtung bei 30° C. Dass diese Formänderung, die mit den veränderten Temperaturverhältnissen im Zusammenhang steht, von den ursprünglichen säurefesten Stäbchen ausgegangen ist, wird durch den Umstand bewiesen, dass die Bazillen der von 30° C auf 37° C zurückgebrachten Kolonien nach zwei Monaten in bedeutender Quantität den ursprünglichen, bei 37° C gediehenen ähnliche Stäbchen aufwiesen, die jedoch durchschnittlich gerader und dicker waren. Doch selbst dann sahen wir noch Kokkenformen.

Interessant ist es, dass diejenigen Kolonien, die bei 50° C während sechs Monaten nicht grösser als ein kleiner Stecknadelkopf herauswuchsen, in den bei 37° C neuerdings zurückgesetzten Kulturen eine sich rapid entwickelnde und die ganze Oberfläche verhüllende Kultur bereits in sechs Wochen aufwies. Bei 24° C gelang es uns bisher noch nicht, auf künstlichem Nährboden Kolonien zu gewinnen. Aus dieser Versuchsserie ist nun zu ersehen, in welcher kurzen Zeit die Formänderung der einzelnen Bazillen möglich war; ferner wird es klar, welcher grossen Unterschied die Kolonien bezüglich der Tendenz zum Wachsen bei einer Differenz von 7—8° C aufwiesen.

Betrachten wir nun die pathogene Wirkung den einzelnen Tieren gegenüber. Die Kleinheit der Kulturen verhinderte uns, mittelst einer grösseren Zahl von Tierexperimenten die eventuellen Differenzen in der pathogenen Wirkung zu beweisen; wir wollen daher mit diesen Daten bloss eine annähernde Orientierung gewinnen. Wir infizierten nämlich zwei Kaninchen durch die Ohrvene (1062 und 1063) und das Meerschweinchen Nr. 230 subkutan.

Die Kaninchen wurden mit 0,5 mg, das Meerschweinchen mit 0,001 mg infiziert. Das Meerschweinchen verendete nach 23 Tagen; es zeigte aber durchaus kein Zeichen einer Infektion, selbst keine Spur einer lokalen Reaktion. Die beiden Kaninchen wurden nach 107 Tagen nach Konstatierung einer Gewichtszunahme getötet; bei dem einen war keine Spur einer tuberkulösen Veränderung vorhanden, während bei Nr. 1062 in den Lungen punktförmige, grau-weiße Tuberkel und ein kleiner stecknadelkopfgrosser, verkäster Knoten zu sehen war, mit wenig säurefesten Stäbchen und meist säurefesten Punkten. Es kann daher auf Grund dieser Tierexperimente über die pathogene Wirkung bezüglich der Kaninchen und Meerschweinchen behauptet werden, dass dieselbe unbedingt abgenommen hat, denn, selbst wenn wir annehmen, dass die Lungentuberkel des einen Kaninchens lebende Bazillen enthalten, so steht dem das bei dem Meerschweinchen gewonnene Resultat gegenüber, wo selbst nach 20 Tagen keine lokale Reaktion zu konstatieren war. In diesem Falle stand also die verringerte Entwicklungsfähigkeit, die bedeutende Formveränderung der Bazillen mit der verminderten pathogenen Eigenschaft bezüglich der Kaninchen und Meerschweinchen im Zusammenhang. Hieran anschliessend können wir jene komparativen Versuche erwähnen, die wir seit mehr als drei Jahren mit auf künstlichem Nährboden gezüchteten Kolonien angestellt haben.

Behufs Vergleiches des drei Jahre hindurch auf künstlichem Boden gezüchteten Stammes von Nr. II mit der ursprünglichen Kultur, infizierten wir zwei Kaninchen von den Kolonien der 22 Tage alten Glyz.-Kartoffeln mit  $\frac{1}{2}$  mg durch die Ohrvene und zwei Kaninchen mit je 1 cgm subkutan. Bei den nach 66 Tagen getöteten Kaninchen Nr. 922 und 923 war höchstens die regressive Form einer schwachen Allgemeintuberkulose anzunehmen, da bei Nr. 923 nur in den Lungen zerstreute Tuberkeln waren. Bei den nach 126 Tagen getöteten, subkutan infizierten Tieren war keine Spur einer tuberkulösen Veränderung, bei Nr. 1060 war sogar die lokale Reaktion nahezu vollständig in Rückbildung begriffen, bei Nr. 1061 war nicht einmal die Injektionsstelle zu finden. Wenn wir nun diese Daten mit den Infektionen vergleichen, die vor drei Jahren mit der nämlichen Kultur und den nämlichen Dosen erfolgten, so können wir leicht ersehen, dass wir, während wir mit 66 und 76 tägigen Anfangsstammkulturen imstande waren, selbst bei der subkutanen Infektion von 1 cg eine mässige Allgemeintuberkulose hervorzurufen, mit der drei Jahre lang auf künstlichem Boden gehaltenen 22 tägigen Glycerin-Kartoffelkultur

bei subkutaner Infektion eine Tuberkulose durchaus nicht erregen konnten. Auf Grund dieser Versuchsserie können wir daher mit vollem Rechte folgern, dass die seitens der einen humanen Stammkultur dem Kaninchen gegenüber anfangs entfaltete Pathogenität, nach drei Jahren immer auf demselben Nährboden weiter gezüchtet sich veränderte, ja man kann sagen, dass jene spezifische Eigenschaft, die eine Tuberkulose der Kaninchen zu erregen vermochte, im Verschwinden ist. Aus dieser Serie erhellt also ebenfalls, dass jene Eigenschaft der humanen Tuberkulosenstämme, die eine Tuberkulose der Kaninchen zu erregen vermag, keine so spezifische innere Eigenschaft ist, die den Stammkulturen unter allen Umständen anhaftet, sonst wären wir nicht imstande, selbe mittelst solch einfacheren experimentellen Verfahren dieser Eigenschaft zu entheben.

Alle diese Beispiele wollen wir bloss deshalb erwähnen, um mittelst den Resultaten unserer eigenen Untersuchungen zu beweisen, dass die Veränderung, beziehungsweise Sistierung einer sonst unter normalen Verhältnissen zu beobachtenden Eigenschaft in bezug auf eine gewisse Zeitdauer ziemlich leicht zu demonstrieren ist.

Die wesentlichen Eigenschaften der humanen Tuberkelbazillenstämme sind individuell verschieden. Unter gewissen Umständen sind wir imstande, einzelne, bisher für wesentlich gehaltene Eigenschaften zu verändern, meistens derart, dass der entsprechende Stamm von der einen oder anderen Eigenschaft etwas einbüsst. Die experimentelle Durchführung der Exaltationsforschungen stösst aber auf sehr grosse Schwierigkeiten und ist oft auch durchaus undurchführbar.

## 2. Der modifizierende Einfluss mehrfacher Passagen durch dieselbe Tierart auf die Virulenz der humanen Tuberkelbazillen.

Wir wollen in Folgendem eine Versuchsreihe erwähnen, in der wir bestrebt waren, bezüglich jener Frage experimentelle Daten zu bekommen, ob wir imstande sind, die pathogene Wirkung der humanen Tuberkelbazillenstämme den Kaninchen gegenüber, durch Kaninchenpassagen zu erhöhen?

Derartige Versuche stellten wir mit 15 Stämmen an:

Wir gingen bei dem Beginne und bei der letzten Impfungsserie derart vor, dass wir eine möglichst grosse Anzahl der Kaninchen teils in die Vene, teils subkutan impften, um die individuellen Unterschiede, die beim Kaninchen zuweilen wesentlich sind, möglichst aus-

zuschliessen. Bei venösen Impfungen verwendeten wir durchschnittlich 0,5 mg bei subkutanen durchschnittlich 1 cg einer Reinkultur; zuweilen vollzogen wir aber mit Dosen von 1 mg bis 5 cg subkutan förmliche Titrierungen.

1. Mit dem Stamme Nr. I vollzogen wir 9 Kaninchenpassagen, bei denen der Stamm innerhalb 1273 Tagen 511 Tage lang im Kaninchenkörper lebte.
2. Mit dem Stamme Nr. II vollzogen wir 7 Kaninchenpassagen, wobei der Stamm im Kaninchenkörper innerhalb 927 Tagen 599 Tage lang lebte.
3. Stamm Nr. III lebte durch 7 Kaninchenpassagen binnen 934 Tagen 543 Tage im Kaninchenkörper.
4. Stamm Nr. IV lebte durch 8 Kaninchenpassagen binnen 1222 Tagen 682 Tage im Kaninchenkörper.
5. Stamm V lebte durch 4 Kaninchenpassagen binnen 594 Tagen 381 Tage im Kaninchenkörper.
6. Stamm VI lebte durch 5 Kaninchenpassagen binnen 935 Tagen 620 Tage im Kaninchenkörper.
7. Stamm VII lebte durch 7 Kaninchenpassagen binnen 1027 Tagen 631 Tage lang im Kaninchenkörper.
8. Stamm X lebte durch 4 Kaninchenpassagen von 1012 Tagen 452 Tage im Kaninchen.
9. Stamm XI verbrachte 475 Tage in 1 Kaninchenkörper.
10. Stamm IX verbrachte 523 Tage in 1 Kaninchenkörper.
11. Stamm XV verbrachte durch 5 Kaninchenpassagen von 802 Tagen 545 im Kaninchenkörper.
12. Stamm XVb durch 5 Kaninchenpassagen von 802 Tagen 408 im Kaninchenkörper.
13. Stamm XVI durch 4 Kaninchenpassagen und 435 Tagen in dem Körper eines Kaninchens.
14. Stamm XIII durch 5 Kaninchenpassagen von 671 Tagen 345 Tage im Kaninchenkörper.
15. Stamm XVII durch 4 Kaninchenpassagen von 600 Tagen 376 im Kaninchenkörper.

Bei diesen Untersuchungen haben wir im ganzen 384 Kaninchenimpfungen vollzogen.

Mit diesen Daten wurden jene Untersuchungen beendet, deren Zweck es war, die mittelst Kaninchenpassagen erreichbaren Erfolge darzustellen, die zur Modifizierung der pathogenen Wirkung der humanen Tuberkelbazillen dem Kaninchen gegenüber führen, und wenn wir die bei einzelnen Stämmen gewonnenen Resultate streng erwägen, so ist ersichtlich, dass wir laut den diesbezüg-

lichen Versuchen mit 15 humanen Tuberkelstammkulturen mittelst Kaninchenpassagen, ob wir nun die Stämme mehrfach unterbrochen durch den Kaninchenkörper führen, oder dieselben längere Zeit hindurch in dem Körper ein und desselben Tieres belassen, nicht imstande waren, die mit den nämlichen Tieren anfangs festgestellte pathogene Wirkung in durchschnittlich 2—3 Jahren derart zu modifizieren, dass diese Eigenschaft zu mindest eine gewisse Zeit lang sich in gesteigertem Masse offenbart hätte. In den Schlusspassagen konnten wir also mit diesen modifizierten humanen Tuberkelstämmen im Kaninchen keine solche Veränderungen erregen, wie sie die nicht-modifizierten Bazillen des Typus bovinus im Kaninchen gewöhnlich verursachen. Damit wollen wir andeuten, dass unsere durch Kaninchenpassagen modifizierten humanen Tuberkelstämme, selbst wenn sie die schwersten Veränderungen verursachen, diese diejenigen Organe des Kaninchens betreffen, die auch durch ursprüngliche, nicht modifizierte Kulturen angegriffen werden, während die Veränderungen der hämatopoetischen Organe unverhältnismässig geringer sind. Und wenn solche ausserordentlich schwere Veränderungen zuweilen auch verursacht wurden, so waren diese Eigenschaften nicht konstant, und demnach nicht für charakteristisch zu halten, wie wir es bereits erörterten.

Öfters beobachteten wir sehr schwere Veränderungen während dieser Passagen, wenn die Infektion mit tuberkulösem Gewebe verursacht wurde. Diese Resultate besäßen bloss dann eine Beweiskraft, wenn uns identische Untersuchungen mit entsprechenden Reinkulturen zur Verfügung stehen würden; wenn wir nun die Versuche mit Reinkulturen anstellten, so stellte sich heraus, welche Unterschiede zwischen den beiden Verfahren bestehen, indem ersichtlich, dass solche schwere Veränderungen vorzüglich durch das Zusammenwirken der Bazillen und des tuberkulösen Gewebes verursacht werden.

Aber abgesehen davon, wenn wir auch die Quantität des infektionserregenden Faktors nicht genau kennen, fördern noch andere, unbekannte Faktoren die Entwicklung einer schwereren pathogenen Veränderung. Unsere mit Reinkulturen angestellten Kaninchenpassage-Versuche ergaben ziemlich einstimmig die obigen Resultate.

Wenn wir die modifizierenden Untersuchungen bezüglich der durch Kaninchenpassagen erreichbaren pathogenen Wirkung nach einer anderen Richtung hin ausdehnen, und die Frage aufwerfen, ob die humanen Tuberkelbazillenstämme, wenn sie ständig im Kaninchenkörper leben, bezüglich des nämlichen Tieres von ihrer pathogenen

Wirkung einbüßen, — so lässt sich das viel schwerer beantworten, und zwar deshalb, weil die uns zur Verfügung stehende Zeit zur Feststellung dieses Umstandes überhaupt zu gering ist. Es stehen uns dennoch einige Resultate zur Verfügung, auf Grund deren wir einigermaßen geneigt wären, die auf Kaninchen bezüglichen pathogenen Eigenschaften der beim Schlusse der Passage gewonnenen Stämme der ursprünglichen, nicht modifizierten humanen Tuberkelbazillenkulturen für verringert zu halten. So weisen z. B. unsere humanen Stammkulturen X und XVII A auf diesen Umstand hin.

Durch die wiederholten Kaninchenpassagen wurden die äusseren Entwicklungsfähigkeiten der anfänglichen Stammkultur kaum beeinträchtigt. Es kann im allgemeinen behauptet werden, dass unsere auf künstlichem Boden schwerer kultivierbaren Stämme bei den allmählich steigenden Kaninchenpassagen diese Eigenschaft meist bewahrten; wohl waren immer Ausnahmen zu finden. Auch in dieser Versuchsgruppe haben wir wahrgenommen, dass das Gewinnen von Reinkulturen aus den mit schweren Veränderungen verbundenen Fällen äusserst schwierig war.

Äussere Umstände verhinderten uns daran, in die erste und letzte Serie dieser Versuchsgruppe Meerschweinchen behufs Eruiierung der minimalen Infektionsdosen einzuschalten.

Mit der systematischen experimentellen Durchführung der Kaninchenpassagen-Serien bezweckten wir nicht die Feststellung der minimalsten infektiösen Dosen, denn auch wir halten die Kaninchen zu derartigen Versuchen den humanen Tuberkelbazillensstämmen gegenüber für ungeeignet; wir suchten vielmehr darnach, ob die Pathogenität des Typus humanus den Kaninchen gegenüber wesentlich verändert werden kann; d. h. wir suchten zu eruieren, ob eine angenommene wesentliche Eigenschaft konstant oder veränderlich ist. Von diesem Standpunkt aus betrachtet, kann gegen diese Versuchsweise kein wesentlicher Einwand erhoben werden, und wie aus folgendem ersichtlich, gewährt sie auch wichtige Argumente bei der Beurteilung der Stabilität oder Variabilität der einzelnen Eigenschaften.

### **3. Modifizierender Einfluss von Passagen durch den Körper verschiedener Tierarten auf die Virulenz der humanen Tuberkelbazillen.**

Da die pathogene Wirkung des humanen Tuberkelbazillus den verschiedenen Tieren gegenüber eine verschiedene ist, taucht die wichtige und wesentliche Frage auf, ob diese ursprünglichen Eigen-

schaft zu den stabilen Eigenschaften gehört? Wir haben bereits gesehen, dass die pathogene Wirkung der stets im Kaninchenkörper lebenden humanen Tuberkelstämme sich in bezug auf die nämlichen Tiere innerhalb einer gewissen Zeit nicht wesentlich verändert hat; eine andere Frage ist es aber, ob das längere Verweilen im Kaninchenkörper in dem Wesen der ursprünglich spezifischen Gesamtpathogenität Veränderungen hervorgerufen hat, durch welche die Pathogenität anderen Tieren gegenüber eine Modifikation erlitten hat; wir wollen daher nicht bloss ergründen, was für pathologische Veränderungen die im obigen Milieu existierende Stammkultur hervorzurufen vermag, sondern wir möchten auch den anderen Tieren gegenüber entfaltete pathogene Wirkung erforschen. Doch abgesehen davon erscheint es, wenn man in diesen Fragen nur einigermaßen orientiert sein will, notwendig, dass wir bei solchen Untersuchungen diese zergliederten pathogenen Verhältnisse der ursprünglichen, nicht modifizierten humanen Kulturstämme kennen lernen. Mit dieser Versuchserie wollten wir nicht bloss in der Frage einige Aufklärung gewinnen, wie nach mehrfachen Kaninchenpassagen die pathogene Eigenschaft der humanen Tuberkelbazillenstämme grösseren Tieren gegenüber beschaffen sei, sondern wir trachteten auch zu ergründen, was für Resultate die mit ausgewählten Typus humanus-Bazillen an grösseren Tieren vollzogenen Infektionsversuche ergeben. Ferner bemühten wir uns selbstverständlich auch das zu erforschen, ob der nun in solcher Umgebung lebende humane Tuberkelbazillenstamm hinsichtlich der pathogenen Gesamtwirkung nicht eine Veränderung aufweist, die auch in den Details nachzuweisen wäre. Die mit humanen Tuberkelbazillenstämmen diesbezüglich angestellten Versuche würden bedeutend erleichtert durch jene Daten, die wir teils gelegentlich der komparativen Versuche gewonnen, teils durch die Versuche mit Kaninchenpassagen zur Verfügung erhielten. Die komparativen Versuche haben wir also wieder an Kaninchen ausgeführt; die Verwendung von Meerschweinchen erfolgte behufs Sicherung der Stammkulturen und zur Argumentierung für eventuelle tuberkulöse Veränderungen.

Eine strengere Separierung der Bazillen des Typus humanus von den Bazillen des Typus bovinus haben Koch und die deutsche Kommission mit ihren an grösseren Säugetieren vollzogenen Versuchen durchgeführt. Die diesbezüglichen wichtigen Resultate wurden demnach, wie bereits erwähnt, in erster Reihe von an Kindern vollzogenen Infektionsexperimenten gewonnen; nun liegt es an der Hand, dass die Entwicklung der Bazillen des Typus humanus in diesen Säugetieren — es handelt sich um die Wahl eines Nährbodens — eventuell imstande wäre, die wesentlichen Eigenschaften des ursprüng-

lichen Typus humanus-Bazillen derart zu verändern, dass die von den Dualisten für wesentlich gehaltenen differierenden Eigenschaften eine solche Modifikation erleiden würden, derzufolge die Differenz der Eigenschaften verschwinden würde, d. h. die Bazillen des Typus humanus würden infolge ihres längeren Aufenthaltes in den grösseren Säugetieren auf konstante Weise mit den Bazillen des Typus bovinus identisch, so dass die Separation mit den bisherigen Verfahren nicht gelingt. Unsere diesbezüglichen Untersuchungen bezweckten in erster Reihe die Klärung dieser Frage. Die Bazillen des Typus humanus derart umzuändern, dass sie unter die Bazillen des Typus bovinus eingereiht werden können, und zwar so, dass z. B. eine unbedingt humane Stammkultur bekannten Charakters während der Passage in grösseren Tieren — auf stets kontrollierbare Weise — die Eigenschaften des Typus bovinus annehme: wäre eine unüberwindliche Aufgabe. Bei jedem diesbezüglichen, in der Literatur erwähnten positiven Versuche begegnen wir diesen unüberwindlichen Schwierigkeiten, bei deren Analysierung sofort ersichtlich ist, wie viele ausserhalb unseres Bereiches stehende Umstände bei diesen Versuchen eine Rolle spielen, wie gross der Einfluss der fast unvermeidlichen Einwirkungen ist, wodurch der sogenannte positive Schlusserfolg — allerdings ohne Verschulden der Experimentatoren — fraglich erscheint.

Bei den diesbezüglichen Untersuchungen sind wohl die negativen Erfolge in besonderem Masse zu erwägen; da jedoch die mit Reinkulturen angestellten Experimente meist zu solchen Resultaten führen, müssen gerade diejenigen Daten am strengsten erwogen werden, die von positiven Transformationsversuchen des einen Typus in die andere Gruppe handeln. Nur wenn das Experiment nach eingehender allseitiger Erwägung für vollkommen gelten kann, können wir diese Daten als zweifellos richtig akzeptieren. Äussere Umstände verhinderten uns daran, derartige Versuche in grösserer Anzahl anzustellen; doch in dieser Frage kam uns die Gruppe systematischer Kaninchenpassagen zur Hilfe; in den eventuell geeigneten Fällen trachteten wir durch Einschaltung grösserer Tiere einige Daten in bezug auf obige Frage zu gewinnen.

Unsere Daten beweisen deutlich, dass wir die Beobachtung der durch Reinkulturen gewonnenen Resultate in den gegebenen Fällen für das wichtigste Erfordernis hielten, und wenn wir wegen der Kürze der uns zur Verfügung stehenden Zeit einen sehr reservierten Standpunkt einnehmen, so werden wir dazu ausschliesslich durch die mangelhafte Verwendung von Reinkulturen veranlasst. Wegen Kürze der Zeit und sonstiger Umstände ist es selbstverständlich, dass die Resultate unserer Versuche mangelhaft sind; wir konnten die Ver-

suchstiere nicht in dem Masse ausnützen, wie es uns in Anbetracht der ausserordentlichen Wichtigkeit dieser Frage erwünscht gewesen wäre. Unter solchen Umständen beschränkten wir uns darauf, unsere spärlichen Versuchsdaten derart zu gewinnen, dass unsere Endresultate möglichst vielseitig unterstützt werden. Aus obigen Gründen musste nun in erster Reihe der Plan, die pathogene Wirkung der humanen Tuberkelbazillen mittelst mehrfach unterbrochenen Kalbs- oder Ziegenpassagen steigern zu wollen, fallen gelassen werden; anstatt dessen liessen wir die humanen Tuberkelbazillenstämme lieber längere Zeit in ein und demselben Tiere sich entwickeln; dieser Umstand hätte — wie wir bei den Kaninchenpassagen gesehen — eher zu einem eventuellen Erfolge geführt. Wir waren ernst bestrebt, die kulturellen Eigenschaften der in grössere Tiere eingeführten typus humanus-Stämme wie auch deren pathogene Wirkung den Kaninchen gegenüber umso eher kennen zu lernen, da wir die komparativen Tierversuche an Kaninchen anstellten. Dass die grösseren Tiere tuberkelfrei waren, wurde mittelst Tuberkulin-Injektionen konstatiert. Welche Wichtigkeit wir dem Studium der Reinkulturen in diesen Fällen beilegen, wird durch den Umstand bewiesen, dass wir in erster Reihe bestrebt waren, Kulturen von der Impfstelle zu gewinnen, und blos in zweiter Reihe von anderen Organen. Solcherweise können komparative Untersuchungen angestellt und eventuelle Irrtümer auch mit den heutigen Untersuchungsmethoden vermieden werden.

Bei diesen Untersuchungen haben wir mit den 8 Tuberkelbazillenstämmen 8 Kälber, 10 Ziegen, 107 Kaninchen und 52 Meerschweinchen geimpft.

#### Humans XVIII. Stamm.

Die kulturellen Eigenschaften unserer humanen Tuberkelbazillenstammkultur (Hum. Stamm XVIII.) unterscheiden sich von den gewöhnlichen humanen Tuberkelbazillenkulturen nicht; sie gibt reichliche, meist farbige Kulturen auf Glycerin-Kartoffeln und Glycerin-Rindsblutserum. Auch Glycerin-Bouillon gibt ziemlich rasch eine reichliche Kultur. Mit diesem Stamme infizierten wir am 29. VI. 1906 2 Kaninchen, 1 Kalb, 2 Ziegen.

Sämtliche Tiere wurden subkutan infiziert.

1. Bei der komparativen Untersuchung wurde erwähnt, dass das Kaninchen Nr. 287 nach 147 Tagen das Bild einer mässigen Allgemeintuberkulose aufwies; in dem Tiere Nr. 381 fanden wir die Form einer schwachen Allgemeintuberkulose.

2. Das 5 Monate alte Kalb Nr. 6 aus siebenbürgischem Stamme, dessen Tuberkulinreaktion negativ war, wurde mit 5 cg 23 tägiger Kartoffelkultur subkutan infiziert. Das Tier ist anfangs matt; an der Injektionsstelle entsteht ein Knoten, der beiläufig 2 Monate lang in zunehmender Grösse zu fühlen ist; im nämlichen Verhältnis vergrössert sich die subskapuläre Drüse der entsprechenden Seite. Diese Gebilde sind aber in Rückbildung begriffen und bei der nach 384

Tagen erfolgten Tötung ist nicht einmal die Injektionsstelle zu sehen, auch sonst ist im Tiere nirgends eine Spur von Tuberkeln zu finden. Die Meerschweinchen Nr. 162 und 163 blieben, mit der subskapularen Drüse der entsprechenden Seite subkutan infiziert, ebenfalls von Tuberkulose verschont.

3. Die 4 Monate alte Ziege Nr. 7, die auf Tuberkulinreaktion nicht reagierte, wurde mit 2 cg Glycerin-Kartoffelkultur subkutan infiziert. Das Tier hatte in den ersten 4 Wochen eine Temperaturzunahme von 1,5–2° C, nach ungefähr 2 Monaten war der Temperaturlauf normal. An der Injektionsstelle entwickelt sich ein Knoten, nachher folgt eine Schwellung der subskapularen Drüse, bald darauf bricht der Knoten auf, es entleert sich dünn eiteriges Sekret, sowohl der Knoten als die Drüsengeschwulst sind in Rückbildung begriffen. Nach 386 Tagen wird das Tier getötet; die Gewichtszunahme betrug 13 kg. Bei der Obduktion erscheint bloss die an der Injektionsseite befindliche, nussgrosse, subkapulare Drüse tuberkulös verändert, in den Lungen sind 4–5 kleine, stechnadelkopfgrosse Knoten zu finden, in denen aber keine säurefesten Stäbchen zu sehen sind. Es erfolgten weitere Infektionen aus der subskapularen Drüse und den Lungen.

4. Bei der anderen mit ebenfalls 2 cg subkutan infizierten 4 Monate alten Ziege Nr. 8, die eine negative Tuberkulinreaktion ergab, war der Krankheitsverlauf mit dem vorhergehenden nahezu identisch. Nach 3 Monaten entstand an der Injektionsstelle eine nussgrosse Infiltration und vor dem rechten Schulterblatt ist eine nussgrosse Drüse zu fühlen. Das Tier wurde bei einer Gewichtszunahme von 11 kg nach 563 Tagen getötet, wobei an der Injektionsstelle, ferner in der unmittelbar angrenzenden Drüse tuberkulöse Veränderungen vorgefunden wurden. Fernere Infektionen erfolgten aus der Injektionsstelle, mit den in der subskapularen Drüse vorgefundenen tuberkulösen Veränderungen, als auch mit der in der Leberpforte befindlichen, mit gelblich-kalkiger Materie gefüllten Drüse.

Wir wollen in erster Reihe diejenigen subkutanen Infektionen erwähnen, die mit der Lungenemulsion des 274 Tage lang gelebten Kaninchens (Nr. 331) erfolgten, zu welchem Behufe die Kaninchen 442 und 662 verwendet wurden; als wir das letztere Kaninchen nach 154 Tagen töteten, fanden wir in demselben die regressive Form der schwachen Allgemeintuberkulose.

Die Meerschweinchen Nr. 168 und 198, die mit der subskapularen Drüse der Ziege Nr. 7 subkutan geimpft wurden, ergaben gelegentlich der nach 85, resp. 113 Tagen erfolgten Tötung das Bild einer sich langsam entwickelten Allgemeintuberkulose. Das mit Lungentuberkeln infizierte Meerschweinchen Nr. 169 wurde nach 85 Tagen getötet und weist ungefähr die nämlichen Veränderungen auf, wie das Meerschweinchen Nr. 168.

Die aus allen 3 Meerschweinchen gewonnenen Reinkulturen weisen keine von der ursprünglichen Stammkultur abweichende Entwicklung auf. Mit jeder dieser Reinkulturen, die sich 386 Tage lang im Ziegenkörper aufhielten, vollziehen wir die vergleichenden Untersuchungen.

Mit der durch das Meerschweinchen Nr. 168 gewonnenen Kultur infizieren wir 2 Kaninchen mit 1 cm subkutan und ein Kaninchen mit einem halben mg durch die Ohrvene. Das Kaninchen 1904 (0,5 mg in die Ohrvene) verendet nach 15 Tagen. Die Sektion ergab, dass das Drüsensystem den ganzen Körper entlang geschwollen, blutreich ist. Die Lungen sind vergrössert, voll von bereits in Verkäsung begriffenen Tuberkeln; Milz geschwollen, mit vielen säurefesten Stäbchen; Knochenmark hyperämisch, ebenfalls mit säurefesten Stäbchen demnach besteht das Bild einer akuten, schweren Allgemeintuberkulose. Wohl ist das subkutan infizierte Tier Nr. 992 nach 5 Wochen infolge einer sonstigen

Begleitinfektion verendet, doch waren damals schon nebst einer lokalen und regionären Drüsenreaktion in den Nieren 2—3 stecknadelkopfgrosse, verkäste Tuberkel, in den Lungen zerstreute, verkäste Tuberkel, verkäste peritracheale Drüsen und an der Pleura kleine Tuberkel wahrzunehmen, demnach waren nach bereits 5 Wochen solche Symptome einer zerstreuten Tuberkelbildung zu konstatieren, wie sie bloss durch für Kaninchen äusserst pathogene humane Tuberkelbazillenstämme erregt zu werden pflegen. Das andere auf ähnliche Weise infizierte Kaninchen (Nr. 1097) wurde nach 92 Tagen bei einem Gewichtsverlust von 300 Gramm getötet; nebst einer mehr regressiven lokalen Reaktion waren die unteren und oberen regionären Drüsen von Bohnengrösse, mit breiigem Inhalte; in den Nieren insgesamt 8 punktförmige, nicht verkäste Tuberkel, die Lungen 20 g schwer, in denselben dicht aneinander gereihte linsengrosse, verkäste Knoten; doch waren weder in der Milz, noch im Knochenmarke Tuberkel oder säurefeste Bazillen zu finden, demnach bestand eine Form der mässigen Allgemeintuberkulose, die keine Neigung zur Regression aufwies.

Mit diesen 59 und 74 Tage alten, aus dem Kaninchen Nr. 1097 gewonnenen Reinkulturen infizierten wir 4 Kaninchen, je 2 mit 1 cg, je 2 mit 1 mg subkutan. Die nach 93—123 Tagen getöteten, teilweise von selbst verendeten Kaninchen hatten ziemlich das gleiche Gewicht und zeigten das Bild der fortschreitenden Allgemeintuberkulose, wo nur Milz und Knochenmark tuberkelfrei bleiben. Ziemlich übereinstimmend mit diesen Angaben sind unsere Angaben über die wiederholte Infektion, die wir mit den isolierten Reinkulturen aus derselben Ziege Nr. 7 und aus dem Körper des Meerschweinchens Nr. 168 ausgeführt haben, insofern 1 cg subkutan eingepflegt die fortschreitende Form der mässigen Allgemeintuberkulose hervorbrachte. Bei den Infektionen mit 1 mg beobachteten wir ein schwereres Bild; hier wird aber die Verwertung einiger Massen durch den Umstand verringert, dass die an der Impfstelle befindliche Tuberkelbildung sich zwischen die Muskelfasern verbreitet.

Mit der 59tägigen Reinkultur des ebenfalls mit der subskapulären Drüse der Ziege Nr. 7 infizierten Meerschweinchens 198 infizierten wir 2 Kaninchen durch die Ohrvene und ein Meerschweinchen subkutan. Alle 3 Tiere wurden nach 60 Tagen getötet. Das Meerschweinchen weist Allgemeintuberkulose auf. In dem mit 0,5 mg in die Ohrvene geimpften Kaninchen 1071 erhielten wir das Bild einer schweren Allgemeintuberkulose, wobei auch Milz und Knochenmark mit säurefesten Bazillen besät sind. In dem mit 0,01 mg durch die Ohrvene infizierten Kaninchen 1072 finden wir ebenfalls die Form einer schweren Allgemeintuberkulose, wobei sowohl im Knochenmark, als in der Milz Tuberkel zu finden waren.

Schliesslich infizierten wir mit der aus den Lungen der Ziege Nr. 7 gewonnenen Reinkultur (durch das Meerschweinchen Nr. 169) 3 Kaninchen in die Ohrvene und eines subkutan; ferner das Meerschweinchen Nr. 308 subkutan. Die am Leben gebliebenen 5 Tiere wurden nach 60 Tagen getötet. Das Meerschweinchen zeigte eine ziemlich schwere Allgemeintuberkulose. Das mit 0,5 mg infizierte Kaninchen 951 verendet nach 24 Tagen mit einer akuten Form der schweren Allgemeintuberkulose. Das mit 0,02 mg infizierte und getötete Kaninchen Nr. 1074 weist die protrahierte Form einer mässigen Allgemeintuberkulose auf. Das zur selben Zeit getötete, mit 0,01 mg durch die Ohrvene infizierte Kaninchen Nr. 1075 weist eine der verbrauchten Dose entsprechende mässige Allgemeintuberkulose auf; doch auch in diesem Falle waren in der Milz 7 Tuberkel nebst säurefesten Stäbchen zu sehen, obzwar sich in den Lungen

nur verstreut einige verkäste Tuberkel fanden. Bei dem mit 1 cg subkutan infizierten Kaninchen Nr. 1015 waren aber leider gelegentlich des nach 56 Tagen erfolgten Todes Zeichen einer sonstigen Infektion zu sehen; nebst der bedeutenden lokalen Reaktion fanden sich aber käsige Veränderungen der benachbarten Drüsen, in den Lungen jedem Lappen entsprechend 30 linsengrosse verkäste Knoten und in der Mitte ein kleiner Tuberkel; demnach sind diese Daten ebensowenig zu verwerten, wie die des Kaninchens Nr. 992.

Die aus dem Kaninchen Nr. 1074 gewonnene Reinkultur entwickelt sich langsam, und ist, trotzdem sie an der Glycerinkartoffel farbige Kulturen bildet, von verhältnismässig kurzer Lebensfähigkeit, selbst bei mehrmaliger Überimpfung. Von den mit je 1 cg dieser Kultur subkutan geimpften Kaninchen Nr. 1233 und 1240 ist das eine nach 58, das andere nach 88 Tagen zugrunde gegangen, mit dem Bild einer mässigen Allgemeintuberkulose. Knochenmark und Milz waren bei beiden Kaninchen tuberkelfrei.

Aus der Ziege Nr. 8, die nach 563 Tagen geschlachtet wurde, haben wir die Impfung mit Gewebeteilchen vollzogen, und zwar sowohl aus der Präskapulardrüse (Kaninchen Nr. 1161 und 1162, Meerschweinchen Nr. 274 und 333), wie aus der Impfstelle (Kaninchen Nr. 1163 und 1164, Meerschweinchen Nr. 334 und 335); endlich aus einer Portaldrüse (Kaninchen Nr. 1160 und Meerschweinchen Nr. 332), alle subkutan. In den aus der Präskapulardrüse und aus der Portaldrüse geimpften Kaninchen und Meerschweinchen fand sich keine Tuberkelbildung; ebensowenig in den aus der Impfstelle infizierten Kaninchen; dagegen die aus dieser Stelle geimpften Meerschweinchen zeigten Tuberkelbildung in mässigem Grade. Die aus der Milz des einen gewonnene Reinkultur entwickelte sich ziemlich rasch, gab eine farbige Kultur. Die mit 1 cg, beziehungsweise 0,5 cg dieser Kultur subkutan geimpften Kaninchen Nr. 1258 und 1259 zeigen nur geringe, verstreut auftretende Tuberkelbildung.

Da uns bis nun bloss die obigen Daten zur Verfügung stehen, ist es fraglich, ob wir auf Grund dieser Befunde bezüglich der Variabilität der pathogenen Wirkung des ursprünglichen Stammes gewisse Schlüsse ziehen können. In dieser Versuchsreihe konnten wir nämlich konstatieren, dass ein humaner Stamm, der in einer subkutanen Dosis von 1 cg beim Kaninchen imstande war, binnen 147 Tagen die progressive Form einer mässigen Allgemeintuberkulose hervorzurufen, — wenn er sich ebenfalls als Reinkultur 386 Tage im Ziegenkörper aufgehalten und die Kaninchen in ähnlicher Weise und entsprechender Dosis infiziert hat, daselbst binnen 92 Tagen eine bedeutend schwerere Form der Allgemeintuberkulose hervorrief. So können wir, genau auf die Tatsachen gestützt, die auf Kaninchen bezügliche pathogene Wirkung als gesteigert erklären.

Die durch 3 Meerschweinchen gewonnenen 3 Reinkulturen zeigen in Betreff ihrer Kulturverhältnisse Abweichungen von den ursprünglichen Stammkulturen. Die durch die Ziege Nr. 7 geführten Tuberkelbazillen zeigten nach den weiteren Inokulationen ziemlich gleichförmig und auffallend im Verhältnis zum ursprünglichen Stamm diese Veränderung: dass sie sich schwer entwickelten, obwohl die Kulturen farbig waren. Aber trotzdem wir diese Veränderung für erwähnenswert halten, haben wir die Entwicklungsform, welche neuerdings auf künstlichen Nährboden gelangte Rindertuberkelbazillen gewöhnlich zu zeigen pflegen, in keinem einzigen Falle beobachtet.

Die Feststellung der Folgerung wird ungemein erschwert durch die überraschend grosse Verschiedenheit, die sich bei dem ursprünglichen Stamm nach den 2 Ziegenpassagen bezüglich seiner pathogenen Wirkung auf Kaninchen zeigt: Nach der Passage durch die Ziege Nr. 8 können wir mit voller Gewissheit sagen, dass der 563 Tage in der Ziege Nr. 8 lebende Stamm überhaupt nicht an pathogener Wirkung auf Kaninchen gewonnen hat, — im Gegenteil, das Gewebe der Ziege hat sich nicht im Geringsten als günstiger Nährboden für die Stammkultur erwiesen, was besonders unsere Angaben über die mit der Präskapulardrüse vollzogenen Impfungen bestätigen.

Der aus der Ziege Nr. 7 nach 386 Tagen wieder ausgezüchtete Stamm dagegen hat an pathogener Wirkung auf Kaninchen nicht nur nicht verloren, sondern entschieden zugenommen. Wir bedauern, mit dem Stamm ursprünglich keine venöse Impfung vorgenommen zu haben; nun ist uns ein Vergleich nur mit subkutaner Impfung möglich.

Hier sehen wir, dass bei subkutaner Impfung binnen 91 Tagen das Bild einer mässigen Allgemeintuberkulose in schwerer Form zu konstatieren ist, als wir dies bei der ursprünglichen Stammkultur innerhalb 147 Tagen wahrgenommen haben; in letzterem Falle ist beispielsweise in den Lungen die Tuberkelbildung keinesfalls so ausgebreitet. Dann fällt auch die Reaktion der benachbarten Drüsen weg, ferner ist eine Gewichtszunahme von 40 g zu konstatieren; während nach der Ziegenpassage das Tier binnen 91 Tagen mit einem Gewichtsverlust von 300 g verendet, die Reaktion der Nachbardrüsen eine bedeutende ist — obzwar nicht ausgeschlossen ist, dass die Veränderungen nach weiteren 60 Tagen geringer gewesen wären — doch zwangen uns äussere Verhältnisse, das übrigens ohnehin bedeutend abgeschwächte Tier zu töten.

Der Umstand, dass wir bei der Ziege Nr. 7 aus der subskapulären Drüse und den Lungen Kulturen von gleicher pathogener Wirkung in bezug auf Kaninchen und von gleichen kulturellen Eigenschaften gewonnen, beweist auch die ätiologische Einheit der an zwei verschiedenen Stellen befindlichen tuberkulösen Veränderungen. Es fragt sich jetzt nur, wie die pathogenen und die kulturellen Eigenschaften der aus den letzten Kaninchen gewonnenen Stammkulturen sich gestalten werden, speziell ob wir dem Kalbe gegenüber eine Steigerung der Pathogenität erhalten werden. Wegen des negativen Befundes beim Kalbe war die Gewinnung einer Stammkultur aus diesem Tiere ausgeschlossen. Desgleichen erhielten wir aus der subskapulären Drüse der Ziege Nr. 18a keine Reinkultur.

Wenn diese Versuchsreihe bis nun auch keine abgeschlossene Gruppe bildet, können wir dennoch entschieden behaupten, dass die 386 Tage währende Entwicklung der humanen Stammkultur Nr. XVIII in der Ziege Nr. 7 die auf Kaninchen bezügliche pathogene Wirkung durchaus nicht verminderte; wir können vielmehr eine geringe Steigerung der pathogenen Wirkung verzeichnen.

#### Humanus XIX. Stamm.

Die II. Versuchsserie bezieht sich auf die humane Stammkultur Nr. XIX. Der reichlich gediehene humane Tuberkelstamm veranlasste in subkutanen Dosen von 1 cg bei Kaninchen bloss eine lokale, tuberkulöse Abszessbildung. Mit einer 41tägigen Glycerin-Kartoffelkultur wurden ein Kalb und 2 Ziegen subkutan infiziert. Das mit 5 cg subkutan infizierte Kalb (Nr. 7) hat ausser der anfangs einige Wochen anhaltenden Temperaturerhöhung eine lokale Knotenbildung auf dem

Injektionsgebiete und eine Schwellung der subskapularen Drüse der entsprechenden Seite, die nachher abnehmen. Das Tier wurde nach 316 Tagen bei einer Gewichtszunahme von 85 kg getötet; bei der Obduktion war bloss ein von einer zähen, bindegewebigen Kapsel umgebener lokaler Abszess und stecknadelkopfgrosse, verkalkte Knoten in der subskapularen Drüse in der entsprechenden Seite zu finden; sonst nirgends eine Spur von Tuberkelbildung. Von den an der Injektionsstelle befindlichen Knoten werden 3 Kaninchen subkutan infiziert. Die Ziege Nr. 9 wurde mit 2 cg ebenfalls subkutan infiziert. Das Tier ist, abgesehen von den Temperaturerhöhungen des Anfangsstadiums, auch später zeitweilig febril; an der Injektionsstelle bildet sich ein nussgrosser Knoten, der aber bald kleiner wird. Das Tier wurde nach 311 Tagen bei einer Gewichtszunahme von 7 kg getötet und bloss an der Injektionsstelle ist ein beinahe nussgrosser, mit breiigem, kreideartigem Stoffe gefüllter Knoten zu finden, womit 2 Meerschweinchen infiziert wurden. In den Organen der Ziege ist nirgends eine Spur einer Tuberkelbildung zu finden.

Die andere mit 2 cg subkutan infizierte Ziege (Nr. 10) wurde 509 Tage am Leben belassen und nach einem Gewichtsverlust von 4 kg getötet. In dieser Ziege war ausser dem an der Injektionsstelle befindlichen nahezu nussgrossen, breiigen Stoffe auch in der subskapularen Drüse der entsprechenden Seite ein erbsengrosser, mit breiiger, kreideartiger Masse gefüllter Knoten zu finden; ferner erfolgten noch Infektionen von der Injektionsstelle und aus der subskapularen Drüse.

Unsere Stammkultur Nr. XIX erregte demnach nicht bloss im Kaninchen, sondern auch in dem Kalbe und den Ziegen bloss lokale Tuberkulose und eine geringfügige Tuberkulose der subskapularen Drüse der entsprechenden Seite. Die aus dem Infektionsgebiete des Kalbes gewonnene Reinkultur besitzt ein mässiges Wachstum und bildet auf Glycerin-Kartoffel zum Teile farbige Kolonien, aus denen keine Infektionen mit gemessenen Dosen angestellt wurden. Mit der an Infektionsstelle gewonnenen Materie, in der durchschnittlich viele säurefesten Stäbchen zu sehen waren, infizierten wir 3 Kaninchen subkutan. Alle 3 Kaninchen (Nr. 822, 823 und 824) wurden getötet, doch nirgends war eine Spur von Tuberkeln zu finden, nicht einmal an der Injektionsstelle. Aus der nach 311 Tagen getöteten Ziege gewannen wir durch die Meerschweinchen Nr. 170 und 191 Reinkulturen, deren äussere Eigenschaften von der der Stammkultur gar nicht differieren. Mit der durch das Meerschweinchen Nr. 170 gewonnenen Kultur (58 tägige Glycerin-Kartoffelkultur) infizieren wir 2 Kaninchen und zwar das Tier Nr. 1067 mit 0,5 mg in die Ohrvene und das Kaninchen 1098 mit 1 cg subkutan. Das erstere Kaninchen wurde nach 83 Tagen getötet, wir fanden in demselben, nebst einem Gewichtsverluste von 60 g, das Bild einer mässigen Allgemeintuberkulose; das mit 1 cg subkutan infizierte Kaninchen wurde nach 93 Tagen getötet, es waren jedoch bloss an der Injektionsstelle ein linsengrosser, verkäster Knoten und in den Lungen 5 linsengrosse, teils verkäste Tuberkel zu finden; an beiden Stellen sind punktförmige, säurefeste Bazillen bloss spärlich zu finden; die Veränderungen geben daher das Bild einer schwachen Allgemeintuberkulose.

Die mit der nach 509 Tagen getöteten Ziege Nr. 10 angestellten Untersuchungen haben folgendes Resultat gegeben: Obwohl die unmittelbar von der Infektionsstelle gewonnene Kultur anfangs eine langsame Entwicklung aufweist, sind dennoch in der 5. Woche linsengrosse farbige Kolonien auf der Glycerin-Kartoffelkultur zu sehen. Die tuberkulöse Gewebe-Emulsion von dieser Ziege (Infektionsstelle und Präskapulardrüse) konnte nicht nur im Kaninchen, sondern

sogar im Meerschweinchen keine Tuberkelbildung hervorbringen; deshalb haben wir die Infektionen mit diesen Reinkulturen aufgegeben.

Wenn wir nachher die Ergebnisse der mit dem Stamme XIX vollzogenen Kalbs- und Ziegenpassagen sowohl in kultureller Beziehung als auf Grund der am Kaninchen wahrgenommenen Veränderungen prüfen, so sehen wir, dass die 316 Tage währende Kalbspassage in diesem Falle die pathogene Wirkung auf Kaninchen durchaus nicht steigerte. Wohl haben wir mit abgemessenen Dosen keine Infektionen vollzogen, dem gegenüber sind die mit aus der Impfstelle stammenden Materie gemachten Infektionen ohne jedwede Reaktion abgelaufen. Diejenigen Infektionen, welche mit abgemessenen Dosen der 311 Tage im Ziegenkörper existierten und durch ein Meerschweinchen wiedergewonnenen Reinkultur erfolgten, zeigen auch keine Steigerung der pathogenen Wirkung Kaninchen gegenüber; allenfalls kann aus unseren Versuchen auch auf eine Verminderung der pathogenen Wirkung nicht geschlossen werden. Die innerhalb des Versuchszeitraumes uns zur Verfügung gestandenen Reinkulturen zeigen bezüglich der Entwicklung keine besonderen Differenzen. Endlich hat die 509 Tage dauernde Ziegenpassage — wie unsere Untersuchungsangaben zeigen — nicht nur keine Steigerung der pathogenen Wirkung verursacht, sondern die bei unseren Versuchstieren beobachteten Veränderungen lassen eher auf eine Verminderung dieser Eigenschaft schliessen.

### III. Humanus X. Stamm.

Unsere humane Tuberkelstammkultur Nr. X verwendeten wir zur folgenden Untersuchung; die Kultur gewannen wir unmittelbar durch Züchtung, dessen pathogene Wirkung auf Kaninchen wir derart charakterisierten, dass sie imstande ist, sowohl bei intravenösen, als subkutanen Infektionen das Bild einer mässigen Allgemeintuberkulose und zwar progressiven Charakters, hervorzurufen.

Mit der Ziegenpassage, die mit dieser Stammkultur erfolgte, sind wir derart vorgegangen, dass wir die subkutanen Infektionen nicht mit einer pünktlich abgemessenen Dosis der Reinkultur, sondern mit der Lunge des Kaninchens 523 bewerkstelligten. Die Stammkultur X weilte damals 467 schon Tage im Körper von 2 Kaninchen, ohne dass sie sich inzwischen auf einem künstlichen Nährboden befunden hätte. Sie rief in beiden Kaninchen die progressive Form einer mässigen Allgemeintuberkulose hervor. Die aus der Lunge des zur Impfung benützten Kaninchens Nr. 523 gewonnene Reinkultur ergibt sich langsam entwickelnde, jedoch farbige Kolonien auf Glycerin-Kartoffel, auf der nach 2 Monaten bereits eine ziemlich reichliche Kultur zu sehen war.

In der zur Infektion der Ziege (Nr. 7) verwendeten Lungenemulsion war im 5.—6. Schfelde je ein säurefester Bazillus zu treffen. Die Ziege wurde nach 136 Tagen getötet, wobei bloss an der Injektionsstelle ein nussgrosser Knoten zu sehen war, ferner zeigte die präskapulare Drüse der entsprechenden Seite 2 stecknadelkopfgrosse, gelbe Knoten. Die mit dem in der Lunge vorgefundenen linsengrossen Tuberkel infizierten zwei Meerschweinchen Nr. 306 und 307) zeigen selbst nach 105 Tagen noch keine Tuberkelbildung. Mit derselben Lungenemulsion, womit auch die Ziege infiziert wurde, impften wir 2 Kaninchen (Nr. 575 und 782), doch erhielten wir in dem nach 123 getöteten Tiere bloss das Bild einer schwachen Allgemeintuberkulose.

Die von der Injektionsstelle der Ziege gewonnene Reinkultur zeigt den Wachstumeigenschaften der ursprünglichen Stammkultur gegenüber keinen Unterschied. Mit gemessenen Dosen wurde weiter keine Infektion angestellt. Mit

der aus der lokale Reaktion zeigenden Stelle entnommenen Masse der Ziege hingegen wurden 2 Kaninchen infiziert, wovon jedoch bloss das Tier 1099 zu verwerten ist, das 115 Tage nachher getötet, an der Injektionsstelle einen kleinen, erbsengrossen, breiigen Knoten und in den Lungen ein kleines, linsengrosses, zum Teile breiiges Knötchen aufweist. An allen diesen Stellen waren keine säurefesten Stäbchen zu sehen.

Wenn wir nun diese Ergebnisse mit den Veränderungen des Kaninchens Nr. 311 oder 523 vergleichen, so erhalten wir ein wesentlich anderes Bild in dem Kaninchen 1099, das mit säurefesten Bazillen infiziert wurde, die 136 Tage lang in der Ziege lebten.

Aus dieser Versuchsserie ist nicht bloss zu ersehen, dass die 136 Tage währende Ziegenpassage die auf Kaninchen bezüglich pathogene Wirkung unserer humanen Tuberkelstammkultur Nr. X nicht steigerte, sondern es erhellt auch, dass diese für Kaninchen äusserst pathogene Stammkultur, nachdem sie sich 467 Tage im Kaninchenkörper aufhielt, auf die Ziege übertragen, daselbst keine Allgemeintuberkulose verursachte.

#### Humanus XV. B Stamm.

Mit unserer humanen Stammkultur XV B, die in den Kaninchen, sowohl bei subkutaner, als intravenöser Infektion, die progressive Form der mässigen Allgemeintuberkulose erregte und auf künstlichem Nährboden sehr schwer zu züchten war, infizierten wir ein Kalb (Nr. 2) subkutan. Die Infektion erfolgte mit 5 cg der von der Impfstelle des Kaninchens Nr. 293 gewonnenen Reinkultur. In diesem als Ausgangsstelle dienenden Kaninchen verursachte 1 cg subkutan binnen 346 Tagen eine mässige Allgemeintuberkulose. Das subkutan infizierte Kalb wurde nach 173 Tagen nebst einer Gewichtszunahme von 29,5 kg getötet, zu welcher Zeit nicht einmal die Injektionsstelle zu finden war (sie war inzwischen aufgebrochen). Mit freiem Auge war in der präskapularen Drüse und in den inneren Organen keine Spur einer Tuberkulose zu finden; von den mit der Drüsenemulsion infizierten 2 Meerschweinchen (Nr. 159 und 250) wies das Tier 250 ein ausgeprägtes Bild der Allgemeintuberkulose auf. Die daraus hergestellten Kulturen blieben alle steril. Desgleichen konnten wir auch aus der präskapularen Drüse des Kalbes keine Kultur gewinnen.

Diese mit der humanen Tuberkelstammkultur (Nr. XV B) angestellte Untersuchung hat erwiesen, dass die für Kaninchen äusserst pathogenen Kulturen nach einem 346 Tage währendem Verweilen im Kaninchenkörper nicht imstande waren, in dem Kalbe bei subkutaner Infektion Tuberkulose zu verursachen, obzwar auch nach 173 Tagen in der scheinbar gesunden präskapularen Drüse für Meerschweinchen pathogene Tuberkelbazillen enthalten waren.

#### Humanus II. Stamm.

Ähnliche Versuche wurden auch mit unserer humanen Stammkultur Nr. II angestellt, die in Kaninchen, sowohl bei subkutaner, als venöser Infektion eine progressive, schwache Allgemeintuberkulose verursachte.

Die Infektion des Kalbes (Nr. 1) erfolgte mittelst der jener Serie entstammenden Reinkultur, die im Körper zweier Kaninchen 631 Tage verweilte und in beiden Kaninchen ziemlich schwere Veränderungen erregte. Nachdem es uns nicht gelang, von dem in der nämlichen Passage befindlichen Kaninchen Nr. 559 eine Reinkultur zu gewinnen, waren wir genötigt, die Infektion mit jener Kultur

vorzunehmen, die wir aus dem Kaninchen Nr. 562, das viel weniger Abweichungen aufwies, zu vollenden. Das auf Tuberkulin nicht reagierende Kalb wurde mit 10 cg von auf 33 tägiger Glycerin-Kartoffel entwickelten Kolonien subkutan infiziert und gelegentlich der nach 132 Tagen erfolgten Tötung erhielten wir bloss an der Infektionsstelle eine Reaktion. Die von diesem Gebiete vollzogenen Züchtungsversuche sind steril geblieben, während aus den mit Gewebsemulsion erfolgten Tierimpfungen (2 Kaninchen Nr. 1202 und 1205), 2 Meerschweinchen (Nr. 330 und 331) keine Schlüsse gezogen werden können, da sie gezeigt haben, dass, obwohl in dem nach 77 Tagen getöteten Meerschweinchen beim Tode allgemeine Tuberkelbildung vorhanden war, die subkutan geimpften Kaninchen selbst nach 118 Tagen nur das Bild einer schwachen allgemeinen Tuberkelbildung gaben. Demnach ist nicht nur zu ersehen, dass die pathogene Wirkung der 132 Tage im Körper des Kalbes verweilten Stammkultur Nr. II bezüglich der Kaninchen nicht besonders modifiziert wurde, sondern auch, dass unsere humane Tuberkelbazillensammkultur Nr. II, die 631 Tage im Kaninchenkörper verweilte und dort in dem einen oder anderen Tier schwere Veränderungen hervorrief, in dem Kalbe selbst bei einer subkutanen Infektion von 10 cg nicht imstande war, eine Tuberkulose hervorzurufen, nicht einmal in den regionären Drüsen.

#### IV. Humanus XXXIII. Stamm.

Ähnliche Versuche stellten wir mit unserer humanen Stammkultur Nr. XXXIII an, deren auf Kaninchen bezügliche pathogene Wirkung derart charakterisiert wurde, dass sie noch in einer Dosis von 0,5 cg mittelst subkutaner Infektion imstande ist, die progressive Form einer schwachen Allgemeintuberkulose hervorzurufen. Die Infektionen wurden so bewerkstelligt, dass die Ziege (Nr. 11) mit der ursprünglichen Stammkultur infiziert wurde, das Kalb (Nr. 8) hingegen mittelst einmal durch Kaninchen geführter Kultur.

Bezüglich der Stammkultur, die wir aus einem Gehirntuberkel gewonnen haben, erwähnten wir, dass sie sich anfangs auf künstlichem Nährboden schwer entwickelte und innerhalb kurzer Zeit sich weiter zu entwickeln auch aufhörte. Mit 3 cg der ursprünglichen 118 Tage alten Glycerin-Kartoffelkultur wurde die Ziege subkutan infiziert; sie verträgt die Infektion ohne besondere Reaktion; nach 134 Tagen wird sie getötet und es zeigt sich, dass ausser der nussgrossen Lokalreaktion in der unmittelbaren Umgebung zerstreut stecknadelkopfgrosse, mit breiiger Masse gefüllte Tuberkel, ferner eine ziemlich ausgebreitete, tuberkulöse Veränderung der diesseitigen präskapularen Drüse zu sehen ist. In der hinteren, länglichen thorakalen Drüse finden wir ebenfalls eine ziemlich ausgebreitete Tuberkulose, ferner in den Lungen 5 kleine Tuberkel, deren eines in dem Meerschweinchen Nr. 275 nach 79 Tagen eine ziemlich allgemeine Tuberkulose verursachte. Die aus denselben hergestellten Kulturen zeigen nach 4 Wochen auf Glycerin-Kartoffel bereits linsengrosse, etwas farbige Kolonien. Die mit der tuberkulösen Masse der präskapularen Drüse infizierten Kaninchen Nr. 1102 und 1103 wurden nach 17 Tagen getötet, und abgesehen von den an der Infektionsstelle bemerkbaren tuberkulösen Knotenbildungen war nirgends eine Tuberkulose zu finden, ausgenommen 2 kleine, stecknadelkopfgrosse verkäste Knoten in der Lunge des Kaninchens Nr. 1102.

Die mit der länglichen Thorakaldrüse subkutan infizierten Kaninchen Nr. 1100 und 1101 töteten wir ebenfalls nach 117 Tagen. In dem ersteren ist bloss eine geringe, lokale tuberkulöse Abszessbildung zu bemerken, während in

dem Kaninchen 1101 in den Lungen verkäste Tuberkel in stattlicher Zahl zu sehen sind.

Die in dem nach 79 Tagen zugrunde gegangenen Meerschweinchen bemerkbare Tuberkelbildung zeigte auch einen langsamen Verlauf.

Mit der Reinkultur, welche aus den mit zwei Tuberkelmaterien verschiedenen Ursprungs infizierten Kaninchen Nr. 1103 und 1100 gewonnen war, und welche die äusseren Eigenschaften des humanen Typus zeigte, impften wir wieder je drei Kaninchen, und zwar subkutan mit Dosen von 1 cg und 1 mg. 130 Tage liessen wir die Tiere am Leben; dann wurden sie getötet und wir fanden, dass mit den in die Präskapulardrüse der Ziege gelangten Tuberkelbazillen in diesen Versuchstieren nur eine lokale Tuberkulose hervorgerufen werden kann. Ausser den an der Injektionsstelle lebenden Tuberkelbazillen beobachteten wir auch in den Lungen kleinere Tuberkelbildungen geringeren Grades. Alle diese aus unseren Versuchstieren gewonnenen Kulturen zeigten die äusseren Eigenschaften des humanen Typus.

Das Kalb Nr. 8 wurde mit 5 cg der aus der Lunge des Kaninchens Nr. 556 gewonnenen 17tägigen Glycerin-Kartoffelkultur subkutan infiziert. Die Stammkultur war demnach vorher 100 Tage in dem Körper eines solchen Kaninchens, in dem die progressive Form der mässigen Allgemeintuberkulose zu beobachten war. Das Kalb wurde bei einer Gewichtszunahme von 30 kg nach 122 Tagen getötet, wobei bloss auf die Injektionsstelle sich beschränkende Veränderungen in Form kindesfaustgrosser tuberkulöser Knotenbildungen zu sehen waren; sonst war nirgends eine Spur von Tuberkulose zu bemerken.

Die Gewebsinokulationen, die wir mit den in diesem Kalb gefundenen Tuberkelbildungen gemacht haben, ergaben folgendes Resultat: Mit der aus der Impfstelle des Kalbes genommenen Materie infizierten wir subkutan 2 Kaninchen (Nr. 1200 und 1201) und 2 Meerschweinchen (Nr. 321 und 324); mit der Materie der Präskapulardrüse von der Impfseite 2 Meerschweinchen (Nr. 327 und 328). Als sie nach 4 Monaten getötet wurden, zeigten die Kaninchen nur eine lokale Veränderung an der Impfstelle und eine geringgradige Tuberkelbildung, während die Meerschweinchen das Bild einer Allgemeintuberkulose boten; nur dass das aus der Präskapulardrüse infizierte Meerschweinchen Nr. 327 keine Spur von Tuberkelbildung zeigte, und die in dem anderen Meerschweinchen (Nr. 328) gefundenen Veränderungen waren auch viel geringer als die Veränderungen bei den Meerschweinchen, die aus der Impfstelle des Kalbes infiziert waren.

Die aus dem Kalbe Nr. 8 von der Injektionsstelle gewonnene Glycerin-Kartoffelkultur weist nach 6 Wochen stattliche, linsengrosse, farbige trockene Flächen auf.

Von dieser 27 Tage alten Glycerin-Kartoffelkultur impften wir subkutan 2 Kaninchen (Nr. 1248 und 1249) mit 1 cg und 1 Kaninchen mit 1 mg. Aus dem Meerschweinchen Nr. 323, das aus der Präskapulardrüse des Kalbes infiziert war, gewannen wir ähnliche Kulturen. Mit einer 38 Tage alten Glycerin-Kartoffelkultur impften wir, ebenfalls subkutan, je 1 cg auf 2 Kaninchen (Nr. 1256 und 1257) und 1 mg auf ein anderes Kaninchen (dieses lebt noch). Die nach 4 Monaten getöteten mit 1 cg geimpften Kaninchen beider Gruppen boten höchstens das Bild einer mässigen allgemeinen Tuberkelbildung, Milz- oder Knochenmarktuberkulose zeigte sich nicht. Das mit 1 mg infizierte Kaninchen der letzteren Gruppe jedoch ist gegenwärtig, nach 1 Jahre, noch am Leben, ist gross und fett geworden.

Aus diesen Angaben unserer Untersuchungen geht gleichförmig hervor, dass weder die 134tägige Ziegenpassage, noch die 122tägige Kalbspassage der Stammkultur Nr. XXXIII, die pathogene Wirkung auf Kaninchen wesentlich modifiziert haben.

#### V. Humanus XVII A u. B-Stämme.

Die letzten zu dieser Gruppe gehörigen Untersuchungen vollzogen wir mit den Stammkulturen Nr. XVII A und B. Die mit beiden Stammkulturen angestellten ursprünglichen vergleichenden Untersuchungen erwiesen, dass sie mittelst intravenöser Infektion bei Kaninchen verschiedene Formen der mässigen Allgemeintuberkulose hervorzurufen imstande sind.

a) Wir wollen in erster Reihe die mit der Stammkultur XVII B angestellten Untersuchungen betrachten. Diese Stammkultur haben wir aus der Mesenterialdrüse eines einjährigen Kindes gezüchtet. Von dieser Stammkultur haben wir an grösseren Tieren auf zweierlei Weise Passagen angestellt; nämlich mit der unmodifizierten Stammkultur, andererseits mit einmal durch den Kaninchenkörper passierten Kulturen.

In erster Linie erwähnen wir die Untersuchungen, welche wir mit unserer Originalstammkultur angestellt haben. Mit den 30tägigen Glycerin-Kartoffelkolonien der Originalstammkultur wurden 2 Kaninchen mit 1 cg, 2 Ziegen mit 2 cg, und 1 Kalb mit 5 cg subkutan infiziert. Von den subkutan infizierten Kaninchen weisen alle zwei auch nach 296 Tagen bloss lokale, tuberkulöse Abszessbildungen auf.

Das mit 5 cg infizierte Kalb (Nr. 5) wurde nach 318 Tagen bei einer Gewichtszunahme von 115 kg getötet, doch war nirgends eine tuberkulöse Veränderung zu sehen, selbst die Injektionsstelle wird durch einen zähen, bindegewebigen Knoten gekennzeichnet, in welchem säurefeste Stäbchen nicht zu finden waren.

Die von verschiedenen Stellen (Injektionsstelle, Mesenterial- und präskapulare Drüsen) hergestellten Kulturen blieben steril. Von der Injektionsstelle und aus den Mesenterialdrüsen wurden je zwei Meerschweinchen subkutan infiziert; letztere zeigten keine Tuberkelbildung. Die von der Injektionsstelle durchgeführten Infektionen hingegen bewirkten beim einen Meerschweinchen 160 nach 79 Tagen eine Allgemeintuberkulose. Die aus diesem Meerschweinchen gewonnenen Kulturen zeigten keine auffallende Differenz gegenüber der ursprünglichen Stammkultur, sie waren bloss leichter zu züchten und bildeten reichlichere Kolonien. Von der 62tägigen Glycerin-Kartoffelkultur wurden 2 Kaninchen infiziert und zwar das Tier 1066 mit 0,5 mg in die Ohrvene, und das Kaninchen 1109 mit 1 cg subkutan. Beide Tiere wurden getötet; das durch die Ohrvene infizierte Tier zeigte eine mässige Allgemeintuberkulose geringeren Grades; das mit 1 cg infizierte Kaninchen wurde nach 94 Tagen getötet und ausser der an der Injektionsstelle vorhandenen nussgrossen lokalen Veränderung waren in der Bauchhöhle am Peritoneum zerstreut einige Tuberkel zu finden, ferner in der Lunge ein punktförmiger, nicht verkäster Tuberkel. Die Injektion drang aber auch in das Muskelgewebe ein, deshalb betrachteten wir, da die Injektion in die Bauchwand erfolgte, die in der Bauchhöhle vorhandenen Tuberkel als die Folgen einer unmittelbaren Weiterverbreitung, und können daher eine Steigerung der pathogenen Wirkung aus den in diesem Tiere vorgefundenen Veränderungen nicht konstatieren; allerdings auch keine Abnahme derselben.

Diese Versuchsserie hat erwiesen, dass unsere in das Kalb gelangte und in einen bindegewebigen Knoten geschlossene Stammkultur XVII B, auch nach 318 Tagen ihre auf Kaninchen bezügliche ursprüngliche, pathogene Wirkung beibehalten hat.

Von den subkutan infizierten Ziegen wurde eine (Nr. 4) nach 251 Tagen, die andere (Nr. 3) nach 320 Tagen getötet; keine derselben zeigte einen Gewichtsverlust; wohl hat das nach 251 Tagen getötete Tier das vor 9 Monaten besessene Gewicht bloss um 3 kg überschritten, so dass von einer entsprechenden Gewichtszunahme keine Rede sein kann. Diese Ziege Nr. 4 war in den ersten 4 Wochen matt, zeigte eine durchschnittliche Temperatursteigerung von 1,5–2,0° C. Normale Temperatur tritt erst nach der sechsten Woche auf. Nach erfolgter Tötung ist an der Injektionsstelle ein hühnereigrosser, mit breiig-kreideartiger Masse gefüllter Knoten sichtbar, in dessen Umgebung zerstreut bohnergrosse, mit breiiger Masse gefüllte Knoten zu sehen sind. In der präskapularen Drüse der entsprechenden Seite 3 nadelstichgrosse, gelbliche Knötchen; die tiefen Halsdrüsen sind zu beiden Seiten tuberkulös verändert und endlich sind in den Lungen 10 stecknadelkopfgrosse, grauweisse Tuberkel zu sehen.

Die Dosis von 2 cg zeigte also nicht bloss auf lokalem Gebiete und in den unmittelbar benachbarten Drüsen, sondern auch in den Lungen zerstreute Tuberkel. Die von der Injektionsstelle verfertigten Kulturen wollten nicht gedeihen. Von den an den Tieren stattgefundenen Übertragungsversuchen erwähnen wir in erster Linie die mit den Mesenterialdrüsen infizierten 2 Meerschweinchen, die keine Tuberkulose aufwiesen. Von den mit Lungentuberkeln infizierten 2 Meerschweinchen verwendete Nr. 62 nach 35 Tagen an mässiger, Nr. 80 nach 88 Tagen an allgemeiner Tuberkulose. Die von diesem Tiere gewonnene Kultur zeigt auf Glycerin-Kartoffeln mässig entwickelte, farbige Kolonien.

Von den mit der breiigen Masse der Injektionsstelle infizierten Kaninchen verwendet das Tier Nr. 511 nach 87 Tagen, und obzwar Symptome einer fremden Infektion vorhanden waren, war im Organismus mit Ausnahme des Injektionsgebietes nirgends eine tuberkulöse Veränderung zu sehen.

Das Kaninchen Nr. 652 wurde nach 139 Tagen getötet; in demselben war nicht bloss in den inneren Organen nirgends eine tuberkulöse Veränderung zu finden, sondern auch der an der Injektionsstelle befindliche zähe Knoten zeigt eine Rückentwicklung der lokalen Reaktion.

Aus diesen Ergebnissen ist zu ersehen, dass die 251 Tage währende Ziegenpassage die pathogene Wirkung der Stammkultur XVII B. Kaninchen gegenüber nicht steigerte.

Die andere ebenfalls mit 2 cg subkutan infizierte Ziege (Nr. 3) wurde, wie bereits erwähnt, nach 320 Tagen getötet; der Obduktionsbefund zeigte eine auf die Injektionsstelle beschränkte Tuberkulose, die sich auf einem beiläufig handtellergrossen Gebiete in 15–20 stecknadelkopfgrossen, eine breiig-kalkige Materie enthaltenden Knoten offenbart. Die von letzterer Stelle bereiteten Kulturen blieben steril; das subkutan infizierte Meerschweinchen Nr. 171 hingegen zeigte nach 79 Tagen eine Allgemeintuberkulose. Die von diesem Meerschweinchen, als auch von der Injektionsstelle der Ziege gewonnenen Reinkulturen zeigen in ihrer äusseren Entwicklung keine Unterschiede.

Mit gemessenen Dosen beider Reinkulturen führten wir Infektionen aus, und zwar mit der 35 tägigen, unmittelbar gewonnenen Glycerin-Kartoffelkultur 2 Kaninchen durch die Ohrvene und 3 Kaninchen subkutan. Die intravenös infizierten Kanin-

chen werden nach 81 Tagen getötet, wobei das Tier 902 das Bild einer mässigen, allgemeinen Tuberkulose, das Kaninchen 903 das Bild einer schwachen Allgemeintuberkulose zeugte. Die mit 1 cg infizierten Kaninchen Nr. 1018, 1019 und 1020 wurden nach 126 Tagen getötet und bei keinem einzigen Tiere konnte ausser der lokalen Reaktion eine ausgeprägte Tuberkulose der inneren Organe konstatiert werden. In der Lunge und den Nieren ist je ein Tuberkel zu sehen, die regressiven Charaktere sind.

Mit der aus dem Meerschweinchen 171 gewonnenen Reinkultur wurden 2 Kaninchen ebenfalls subkutan infiziert, die nach 90 Tagen getötet, ebenfalls — abgesehen von der lokalen, tuberkulösen Abszessbildung — bloss in den Lungen einige in Rückbildung begriffene Tuberkel aufwiesen.

Auf Grund dieser Ergebnisse kann demnach behauptet werden, dass die pathogene Wirkung der Stammkultur XVII B durch die 320 Tage währende Ziegenpassage Kaninchen gegenüber nicht gesteigert wurde.

Wenn wir nun nach alldem die Resultate der Ziegenpassage betrachten, die mittelst der einmal durch Kaninchen geführten Stammkultur XVI B vollführt wurde, so ist zu ersehen, dass die in den Ziegen sichtbaren Veränderungen, von den Resultaten, die mit Stämmen hervorgerufen wurden, welche Kaninchen nicht passierten, sich gar nicht unterscheiden. Die Impfungen erfolgen von einer 60tägigen Glycerin-Kartoffelkultur, womit 2 Kaninchen und 2 Ziegen subkutan infiziert werden. Die mit 1 cg infizierten Kaninchen (Nr. 551 und 552) werden nach 342 Tagen getötet, und zwar bei einer Gewichtszunahme, wobei bloss das Tier 551 eine mässige Allgemeintuberkulose, das Kaninchen 552 bloss an der Injektionsstelle die Bildung eines tuberkulösen Abszesses aufweist. Die subkutan infizierten Ziegen werden nach 542 und 543 Tagen getötet, und während bei der ersteren (Nr. 5) die tuberkulösen Veränderungen sich auf die Injektionsstelle und deren Umgebung, ferner auf die Präskapulardrüse der betreffenden Seite erstreckten, waren beim letzteren Tiere (Nr. 6), obzwar die Injektionsstelle spurlos verschwand, in der Präskapulardrüse der betreffenden Seite eine tuberkulöse Veränderung derselben, ferner drei Knötchen breiigen Inhaltes zu konstatieren.

Die aus der Präskapulardrüse der Impfseite der Ziege Nr. 5 infizierten und nach 84 Tagen getöteten 2 Meerschweinchen (Nr. 345 und 346) zeigten Gewichtszunahme bei mässiger allgemeiner Tuberkelbildung; bei den 2 Kaninchen (Nr. 1205 und 1206) jedoch beobachteten wir nur eine lokale Veränderung. Die Infektion von Kaninchen durch abgewogene Dosen von der aus dem einen Meerschweinchen gewonnenen Reinkultur führte zu einem ähnlichen Resultat: die mit 1 cg infizierten Kaninchen (Nr. 1269 und 1270) sind nach 4 Monaten bei zugenommenem Gewicht getötet worden; das mit 1 mg infizierte lebt noch, nach einem Jahr, und ist fett geworden.

Aus der Präskapulardrüse von der Impfseite der Ziege Nr. 6 haben wir subkutan 2 Meerschweinchen (Nr. 320 und 349) und 2 Kaninchen (Nr. 1207 und 1208) geimpft; andernteils aus der Lunge 2 Meerschweinchen (Nr. 347 und 348). Von diesen Versuchstieren haben die Meerschweinchen das Bild einer mässigen Allgemeintuberkulose gezeigt, während von den nach 4 Monaten getöteten Kaninchen nur das Kaninchen Nr. 1208 eine geringgradige Tuberkelbildung in der Lunge gezeigt hat.

Es gelang uns, aus der 543 Tage gelebten Ziege Nr. 6 eine unmittelbare Reinkultur aus der Präskapulardrüse herzustellen, die in ihren äusseren Eigenschaften von der zur Impfung der Ziege verwendeten Stammkultur nicht besonders differiert. Mit der 38 Tage alten Kartoffelkultur der Reinkultur, die wir aus der Lunge dieser Ziege auf dem Umweg über das Meerschweinchen (Nr. 347) gewonnen hatten, impften wir subkutan 1 cg auf 1 Kaninchen (Nr. 1246) und 1 mg ebenfalls auf 1 Kaninchen (Nr. 1247). Diese wurden nach 4 Monaten getötet und zeigten nur an der Impfstelle und in der Lunge eine geringgradige Tuberkelbildung.

Wenn wir nun die mit der Stammkultur XVII B angestellten Untersuchungen kurz zusammenfassen, so ist zu ersehen, dass weder die 251, noch die 320 Tage währende Ziegenpassage, noch die 318 Tage währende Kälberpassage die den Kaninchen gegenüber entfaltete pathogene Wirkung zu steigern vermochte.

Die mit den 542 Tage währenden 2 Ziegenpassagen erreichten Resultate bestärken unsere obigen Beobachtungen.

b) Schliesslich wären noch unsere mit der Stammkultur XVII A angestellten ähnlichen Untersuchungen zu erwähnen. Wir wissen aus den vergleichenden Untersuchungen, dass unsere sich gut entwickelnde, reichliche Kolonien bildende Stammkultur XVII A in Kaninchen bei intravenöser Infektion eine mässige Allgemeintuberkulose erregte. Und wenn wir auf die Untersuchungen mit Kaninchenpassagen einen kurzen Rückblick werfen, so ist zu ersehen, dass bei dem mit 1 cg subkutan geimpften Kaninchen Nr. 524 der II. Passage gelegentlich der nach 532 Tagen erfolgten Tötung bei einer Gewichtszunahme von 70 g eine ziemlich ausgebreitete Tuberkulose der Lungen zu konstatieren war. Diese aus den Lungen gewonnene Reinkultur zeigte gegenüber den äusseren Eigenschaften der Ausgangsstammkultur keinen Unterschied. Wenn wir von den mit genau abgewogenen Dosen dieser Reinkultur (1 cg) subkutan infizierten Kaninchen dasjenige Tier in Anbetracht nehmen, das die Infektion 4 Monate überlebte, so sind in den Lungen 5 kleinere und grössere, linsengrosse, aber in Rückbildung begriffene Tuberkel zu sehen, wobei die stärkere Reaktion der benachbarten, an der Injektionsstelle gelegenen Drüsen mit verkästen Tuberkeln dennoch auffällt. Mit der Lunge des Kaninchens 524 wurden ferner 2 Kaninchen und eine Ziege subkutan infiziert. Eines dieser beiden Kaninchen (740) zeigte gelegentlich des nach 94 Tagen eingetretenem Exitus jene schweren Veränderungen, von denen behauptet wurde, dass sie von den durch die Bazillen des Typus *bovinus* hervorgerufenen Infektionsformen sehr schwer zu unterscheiden wären; selbst im Knochenmarke erhielten wir verkäste Knoten. Wir enthielten uns bloss deshalb von einer Generalisierung, weil die mit den aus den vorhergehenden Kaninchen gewonnenen Reinkulturen ausgeführten Infektionen mit diesen Ergebnissen nicht übereinstimmten und weil die im Kaninchen 740 vorgefundenen Veränderungen mit tuberkulöser Gewebsemulsion gemacht wurden. Das Kontrollkaninchen hat während der nämlichen Zeit die progressive Form der mässigen Allgemeintuberkulose gezeigt. Nun wollen wir die Ergebnisse der mit derselben Gewebsemulsion subkutan infizierten Ziegen betrachten. Diese Ziege (Nr. 2) wurde nach 130 Tagen mit dem nämlichen Gewichte (daher bei Gewichtsverlust) getötet, wobei wir nebst einer bedeutenden, nussgrossen, lokalen Reaktion auch in der präskapularen Drüse der entsprechenden Seite 2 stecknadelkopfgrosse kalkigbreiige Knoten, ferner in der rechten Lunge 2 verdächtige Knötchen erhalten, womit ein Meerschweinchen (Nr. 299) infiziert wurde, bei dem nach 107 Tagen nur die ober-

flächliche Inguinaldrüse erbsengross und verkäst war; die hiervon bereiteten Kulturen führten bis nun zu keinem Resultate. Mit den auf der Injektionsstelle befindlichen Veränderungen wurden 3 Kaninchen subkutan infiziert, wobei es sich gelegentlich der nach 118 Tagen erfolgten Tötung zeigte, dass in dem Kaninchen 1083 ausser der Bildung eines lokalen, offenwändigen, tuberkulösen Abszesses auch die unmittelbar benachbarten Drüsen erbsengross und verkäst waren; von den inneren Organen war bloss in der Lunge ein stecknadelkopfgrosser, grauer Tuberkel. Beim Kaninchen 1184 betrug die Gewichtszunahme bereits 300 g und ausser der Bildung eines ebenfalls aufgebrochenen, tuberkulösen Abszesses, waren auch die unmittelbar benachbarten Drüsen erbsengross, verkäst. In der Milz sind einige Tuberkel, in den Nieren ebenfalls, an dem Zwerchfell, in dem Mediastinum bloss spärlich einige vorhanden; auch an der Pleura costalis sind Tuberkel zu sehen; in der Lunge sind ziemlich viele verkäste Tuberkel. Beim dritten Kaninchen (Nr. 1085) sind ebenfalls nebst Gewichtsabnahme (170 g) an der Injektionsstelle ein aufgebrochenes, tuberkulöses Geschwür, mit bohnergrossen verkästen Nachbardrüsen, die popliteale Drüse ist nahezu nussgross; die inneren Organe gewähren das nämliche Bild wie beim vorhergehenden Tiere. Demnach liefern die anatomischen Veränderungen aller 3 Kaninchen ein Bild, als ob wir nicht der gewöhnlichen Infektion mit einem Stamm des *Typ. humanus* gegenüberständen, sondern als ob das Vorhandensein irgend eines anders gearteten Tuberkelbazillenstammes diese Veränderung verursacht hätte, oder dürfte in der pathogenen Wirkung unserer ursprünglichen Stammkultur XVII A irgend eine Veränderung aufgetreten sein, die das Zustandekommen eines solchen anatomischen Befundes veranlasste.

Jedoch gerade bei der subkutanen Impfung mit abgemessenen Dosen von der Reinkultur, die wir aus dem die schwersten Veränderungen zeigenden Kaninchen gewonnen haben, bemerkten wir schon nur solche Veränderungen, welche zwar auf sehr schwere pathogene Wirkung zeigten, aber ihrer Erscheinungsform nach in die auf Kaninchen sehr starke pathogene Wirkung übende Gruppe des Typus *humanus* einzureihen wären. Mit der 39 Tage alten Reinkultur, die wir aus einem ebendieser Kaninchen (Nr. 1083) gewonnen — welche in ihrer äusseren Erscheinung keine auffallenden Abweichungen zeigte — impften wir je 1 cg subkutan auf 2 Kaninchen (Nr. 1232 und 1243) und 1 mg auf 1 Kaninchen (das noch lebt); von den ersteren ist das Tier Nr. 1232 nach 96 Tagen zugrunde gegangen, das Bild einer mässigen allgemeinen Tuberkelbildung gebend, und das nach 131 Tagen getötete Kaninchen Nr. 1243 zeigte dieselben Veränderungen mit geringerer Intensivität — während das mit 1 mg infizierte Tier, wie schon erwähnt, noch am Leben ist.

Aus der Lunge des Kaninchens Nr. 740 gelang es uns, eine Reinkultur zu gewinnen, und zwar auf Glycerin-Kartoffeln, die bereits gegen Ende der 2. Woche deutlich wahrnehmbare, schwach färbige Kolonien bildete. Am 17. Tage wurde die erste Übertragung auf 2 Glycerin-Kartoffeln, auf 3 Glycerin-Rindblutserum und 2 Glycerin-Agar-Nährboden bewerkstelligt. Nach 16 Tagen zeigen die 2 Glycerin-Kartoffeln bereits reichliche, auf die ganze Oberfläche der Kartoffel sich erstreckende Kulturen, und zwar auf dem einen Nährboden in mässig gelblicher Verfärbung, auf dem anderen erscheint sie in heller, kastanienbrauner Farbe. Auf den übrigen Nährböden ist die Entwicklung eine sehr schwache, doch allmählich treten auch auf jenen zusammenhängende Kulturkolonien auf, sogar auch auf Glycerin-Agar. Auf dem einen Glycerinserum-Nährboden ist sogar die Oberfläche der Kondensflüssigkeit von einem dicken Belage bedeckt,

der auch auf die Wand des Gefässes hinaufkriecht. Die Glyceriu-Bouillon-Nährböden stehen gegenwärtig unter Beobachtung.

Wir infizierten demnach mit je 6 cg der aus der Lunge des Kaninchens 740 entstammenden, in erster Übertragung befindlichen, unmittelbar gewonnenen und auf 16tägigem Glycerin-Kartoffel entwickelten, farbigen Kolonien je ein siebenbürgisches (Nr. 4) und ein westeuropäisches Kalb (Nr. 3) von nahezu gleichem Alter, die sich der Tuberkulininjektion gegenüber negativ verhielten. Beide Tiere werden subkutan infiziert. Das siebenbürgische Kalb (Nr. 4) zeigt vom Tage der Infektion bis zur erfolgten Tötung, demnach 117 Tage lang, eine durchschnittlich um 0,5–0,9° C höhere Temperatur. Das Körpergewicht nimmt anfangs ab und beginnt erst nach 8 Wochen zu steigern. Bei der Tötung war eine Zunahme von 22 kg zu konstatieren. An der Injektionsstelle entwickelt sich allmählich ein mannesfaustgrosser Knoten, auch die präskapulare Drüse der entsprechenden Seite schwillt bedeutend an. Nach 117 Tagen wurde das Tier getötet, wobei ausser der mannesfaustgrossen, lokalen tuberkulösen Reaktion in der präskapularen Drüse der entsprechenden Seite — die übrigens zweimal so gross ist, als diejenige der linken Seite — ein haselnussgrosser, tuberkulöser Herd zu sehen. Die übrigen cervikalen und sonstigen subkutanen Drüsen sind normal. An der Pleura hingegen sind die Zeichen einer beginnenden, disseminierten Tuberkelbildung vorhanden, die Lungen sind von zahlreichen, stecknadelkopfgrossen, stellenweise verkästen Tuberkeln besät, in der rechten peribronchialen Drüse sind säurefeste Stäbchen nachzuweisen, obwohl Tuberkel nicht zu sehen sind. Demnach ist nebst einer bedeutenden lokalen Reaktion eine Tuberkulose der präskapularen Drüse der entsprechenden Seite zu konstatieren, ferner ist auch eine ausgebreitete Tuberkulose der Pleura und der Lungen zu sehen. Von der Injektionsstelle, der präskapularen Drüse und den Lungen wurden Kulturen hergestellt und mit den an nämlichen Stellen vorgefundenen Veränderungen Tierimpfungen gemacht.

Das ebenfalls mit 6 cg infizierte westeuropäische Kalb (Nr. 3) zeigt einen ähnlichen Krankheitsverlauf mit der Ausnahme, dass der an der Injektionsstelle entstandene Knoten einen Tag vor der Tötung aufgebrochen war. Gelegentlich der Tötung nach 117 Tagen zeigt das Tier eine Gewichtszunahme von 29 kg. Ausser der lokalen tuberkulösen Reaktion war eine bedeutende tuberkulöse Veränderung der präskapularen Drüse der entsprechenden Seite zu sehen, ferner disseminierte Tuberkel in den Lungen, obzwar in viel geringerem Masse als bei dem vorigen Tiere. Übertragungsexperimente und Infektionen mit tuberkulöser Emulsion wie beim vorigen Falle.

Betrachten wir in erster Linie die Resultate der Impfungen mit von Kälbern der Siebenbürger Rasse stammenden tuberkulösen Gewebestückchen und den aus diesen gewonnenen Reinkulturen. Aus der an der Impfstelle gefundenen tuberkulösen Veränderung infizierten wir subkutan 2 Kaninchen (Nr. 1292 und 1216) und 2 Meerschweinchen (Nr. 336 und 337); aus der Präskapulardrüse von der Impfstelle haben wir 2 Kaninchen (Nr. 1214 und 1215) und ein Meerschweinchen (Nr. 338), ebenfalls subkutan, geimpft; aus der Lunge das Kaninchen Nr. 1212 und das Meerschweinchen Nr. 343, und endlich aus der Mesenterialdrüse das Meerschweinchen Nr. 344 auch subkutan. Da fand sich zu unserer nicht geringen Überraschung, dass — während die Inokulierungen aus den Veränderungen an der Impfstelle bei Kaninchen nur eine lokale Veränderung hervorbrachten, und selbst bei Meerschweinchen das Krankheitsbild einer weniger allgemeinen Tuberkelbildung verursachte — die aus

den übrigen tuberkulösen Gebieten stammenden tuberkulösen Gewebeveränderungen dagegen durch subkutane Impfung bei Kaninchen eine mässige Allgemeintuberkulose hervorbrachten.

Zum selben Resultat führten einerseits die Infektionen mit der aus dem Meerschweinchen Nr. 336 gezüchteten, 36 Tage alten Kartoffelkultur, wo wir 2 Kaninchen (Nr. 1230 und 1245) mit 1 cg und ein Kaninchen (Nr. 1231) mit 1 mg subkutan geimpft haben, obzwar das letztere Tier mässige Allgemeintuberkulose zeigte; — andererseits die anatomischen Untersuchungen der Kaninchen Nr. 1229 und 1265, die aus der Lunge des durch die Präskapulardrüse infizierten Kaninchen Nr. 1215 mit einer bohnergrossen Dosis subkutan geimpft waren. Doch ist hervorzuheben, dass wir bei keinem der Kaninchen Tuberkeln in der Milz oder im Knochenmark gefunden haben.

Mit den in dem Kalb westlicher Rasse Nr. 3 gefundenen tuberkulösen Veränderungen haben wir folgende Inokulationen gemacht: Aus an der Impfstelle gefundenen tuberkulösen Veränderungen haben wir subkutan Kaninchen Nr. 1217 und die Meerschweinchen Nr. 340 und 341 infiziert; aus der Präskapulardrüse das Kaninchen Nr. 1213 und das Meerschweinchen Nr. 342; endlich aus der Lunge das Meerschweinchen Nr. 339.

Die bei diesen beobachteten Veränderungen stimmen grösstenteils mit den Resultaten der Infektionen aus dem vorerwähnten Kalb siebenbürgischer Rasse überein; ein Unterschied besteht nur insofern, als hier das aus der Impfstelle des Kalbes infizierte Kaninchen Nr. 1217 auch eine geringgradige Tuberkelbildung zeigt, ferner dass in dem aus der Präskapulardrüse geimpften Kaninchen die mässige Allgemeintuberkulose nicht in so starkem Masse vorhanden ist, wie bei den aus dem Siebenbürger Kalb geimpften.

Von der 35 Tage alten Kartoffelkultur, die wir aus dem von der Impfstelle infizierten Meerschweinchen Nr. 340 gezüchtet hatten, impften wir subkutan je 1 cg auf die Kaninchen Nr. 1241 und 1242, 1 mg auf das Kaninchen 1237. Von der 36 Tage alten Kartoffelkultur, die wir aus dem von der Präskapulardrüse infizierten Meerschweinchen Nr. 342 gezüchtet hatten, impften wir subkutan 1 cg auf die Kaninchen Nr. 1253 und 1254, 1 mg auf das Kaninchen Nr. 1255; endlich impften wir subkutan von der 35 Tage alten, aus dem von der Lunge infizierten Meerschweinchen Nr. 339 gezüchteten Serumkultur je 1 cg auf die Kaninchen Nr. 1244 und Nr. 1238, und je 1 mg auf das Kaninchen Nr. 1227.

Die Infektionen mit diesen Reinkulturen führten zu demselben Resultat wie die Infektionen mit tuberkulösem Gewebe.

Auch bei den von diesem Kalb stammenden tuberkulösen Gewebe-Impfungen oder Reinkultur-Impfungen bemerkten wir nie eine Tuberkelbildung in der Milz oder im Knochenmark.

Die Kulturen der Reinzüchtung, die wir aus den nach den zwei Kalbspassagen aus beiden Kälbern infizierten Kaninchen gewannen, zeigten fast ganz das gleiche Verhalten.

Nachdem wir nun den Verlauf der Versuchsserie kurz erörtert haben, ist es fraglich, ob jene Resultate, die uns bis jetzt zur Verfügung standen, die Annahme gestatten, dass unsere Stammkultur XIII A in dem Kalbe ihre pathogene Wirkung derart änderte, dass sie in diesem Tiere schwerere Veränderungen erregte, als in der Ziege der vorigen Serie. Es können daher keinesfalls Vergleiche an-

gestellt werden, nicht bloss wegen der verschiedenen Beschaffenheit der Versuchstiere, sondern auch wegen der Verschiedenheit des Infektionsstoffes. Während wir bei der Ziege mit einer Gewebs-  
emulsion arbeiteten, haben wir bei Kälbern mit einer Reinkultur gearbeitet; ferner, während wir zur Infizierung der Ziege die Lungen-  
veränderungen des Kaninchens Nr. 524 verwendeten, stammt die zur Infizierung der Kälber benützte Kultur aus der Lunge des viel schwerere  
Veränderungen aufweisenden Kaninchens Nr. 740; wir können daher solcherweise zu keinem Erfolge gelangen. Die vorgefundenen Ver-  
änderungen jener Kaninchen hingegen, die mit den tuberkulös veränderten Organen der Ziege subkutan infiziert wurden, können aller-  
dings verwendet werden, indem die in denselben vorgefundenen Verände-  
rungen schon sehr jenen Veränderungen gleichen, welche wir nur bei den Bazillen des auf Kaninchen eine ausserordentlich starke pathogene  
Wirkung ausübenden Typus humanus bemerken, — ja selbst die Bazillen des Typus bovinus verursachen keine schwerere Veränderung in  
der Gestalt eines solchen anatomischen Bildes. Dies veranlasst uns, der Meinung Ausdruck zu verleihen, dass die Stammkultur Nr. XVII A  
nicht bloss im Kalbe schwere Veränderungen hervorzurufen vermag, sondern auch die durch Ziegen passierte Gewebs-  
emulsion ist imstande, bei Kaninchen so eigenartig gestaltete Veränderungen hervorzurufen, wie wir sie zuweilen auch bei den Bazillen des Typus bovinus be-  
merken können. Nachdem sowohl die im Kalbe gefundenen Veränderungen, als die in der Ziege entwickelte Tuberkulose bezüglich ihrer  
pathogenen Wirkung auf Kaninchen im Endresultat keine auffallendere Abweichung zeigen, ist es um so wahrscheinlicher, dass in diesem  
Falle weder die Transformationsfähigkeit des Kalbes, noch die der Ziege der eingeführten Stammkultur Nr. XVII A gegenüber irgend  
eine Rolle gespielt hat, wir müssen vielmehr in den vorangegangenen Gliedern der Passage die eventuelle Ursache suchen, oder die charak-  
teristisch spezifische Eigentümlichkeit der Stammzucht ist schon vor den Tierversuchen vorhanden gewesen.

In den früheren Passagen handelt es sich aber bloss um Kaninchen; kann wohl derselben diese Veränderung unserer Stammkultur zugemutet werden?

Die mit der Ziege in einer Passage sich befindlichen Kaninchen Nr. 740 und 793 zeigen bereits eine derartig beschaffene Veränderung wie die mit den tuberkulösen Veränderungen der Ziege infizierten Kaninchen. Ferner ist es auffallend, dass die mit jenen Reinkulturen vollzogenen Infektionen, die aus dem in der früheren Passage vorkommenden Kaninchen (Lunge) Nr. 524 gewonnen wurden, obwohl keine schwere Tuberkulose der Kaninchen erregten,

die der Injektion entsprechenden regionären Drüsen bei jenen Tieren, wo die Tuberkel der inneren Organe in Rückbildung begriffen waren, dennoch in auffallender Weise reagierten. Eine derartige anatomische Veränderung wäre bei den Infektionen mit Typus humanus sehr selten zu beobachten, während sie bei den speziell geringfügigen Infektionen des Typus bovinus häufig vorkommen kann; demnach fällt auch bei dieser Infektionsserie eine Erscheinung auf, wodurch unsere Aufmerksamkeit auf die noch früheren Glieder der Passage gelenkt wird, wie dies bei dem Kaninchen Nr. 524 zu finden ist. Die mit der aus der Lunge dieses Tieres gewonnene Reinkultur, ferner mit der Lungenemulsion vollzogenen Infektionen weisen alle ziemlich gleichstimmig auf diesen Umstand hin. Dieses Kaninchen Nr. 524 wurde mit einer Reinkultur infiziert, die aus dem in der ersten Versuchsserie befindlichen, mit 1 cg subkutan infizierten Kaninchen 258 gewonnen wurde, und die daraus erhaltenen komparativen, auf Kaninchen bezüglichen Infektionsergebnisse wiesen betreffs der verursachten Veränderungen nicht mehr auf, als dies der für Kaninchen schwer pathogene Typus humanus bei einer intravenösen Infektion von 0,5 mg zu entfalten imstande ist. Wenn wir aber die in der ersten Passage figurierenden subkutanen Injektionen betrachten, dann können wir nicht bloss bei dem obigen nach 145 Tagen getöteten Kaninchen Nr. 258 in der Lunge verkäste Tuberkel (16 St.) sehen, sondern auch das Kontrollkaninchen Nr. 305, das nach 220 Tagen verendete, weist in der Lunge 15 erbsengrosse, verkäste Tuberkel auf und, was auffallend ist, in der linken Lunge befinden sich drei kleine, bohngrosse, verkäste Knoten, im oberen Teile des Perikardium ein linsengrosses, käsiges Tuberkel, und selbst im hinteren Mediastinum sind drei punktförmige, verkäste Tuberkel. Wir können demnach bereits aus der ersten Kaninchenpassage ersehen, dass die Stammkultur XVII A Veränderungen resultierte, wie solche ein reiner Stamm des Typus humanus hervorzurufen nicht imstande ist. Auf Grund der erwähnten Verhältnisse können wir daher behaupten, dass die Stammkultur XVII A bei ihrer unmittelbaren Züchtung bereits die Fähigkeit besass, in den Kaninchen — bei subkutaner Infektion — von dem normalen Typus humanus abweichende Veränderungen zu erregen.

Wohl ist es wahr, dass sich diese Eigenschaft der Stammkultur bei der ersten, als auch der folgenden Passage nur in geringem Masse offenbarte; bei der dritten Passage können aber derartige Beobachtungen schon viel leichter gemacht werden. Wenn wir nun in retrograder Weise die Schlusserie der Kaninchenpassage des Stammes

XVII A betrachten, so kann die in dem Tiere Nr. 1012 vorgefundene Veränderung unserer Aufmerksamkeit nicht entgehen; nebst der geringfügigen lokalen Reaktion wiesen nämlich die unmittelbaren regionären Drüsen eine relative grössere Veränderung auf, als dies den durch den Typus humanus verursachten Veränderungen entspräche. Wenn wir nach alledem der Meinung Ausdruck verleihen, dass die Stammkultur XVII A schon als Originalkultur bezüglich ihrer pathogenen Wirkung den Kaninchen und Kälbern gegenüber solche Eigenschaften besitzt, die mit dem Typus bovinus gemeinsam sind, so ist es interessant, zu erwähnen, dass unsere aus demselben Kadaver, jedoch aus einem anderen Organe entstammende Stammkultur XVII B diese Eigenschaft nicht besass, ja im Kalbe konnte sie bloss eine regressive Reaktion auslösen. Unter solchen Umständen können wir nicht umhin, auf das Verhältnis hinzuweisen, das zwischen den von beiden Stellen gezüchteten Stammkulturen besteht. Die auf diese Frage bezügliche Polemik von Kossel und de Jong ist ja bekannt; indem de Jong die (einer Milz entstammende) Stammkultur H. 38 A der deutschen Kommission als infolge der Transformationsfähigkeit des menschlichen Körpers, zum Typus humanus gewordenen betrachtet, da die aus der Mesenterialdrüse gewonnene Stammkultur H. 38 den Charakter des Typus bovinus zeigt; unser Fall soll diese Erscheinung gerade im umgekehrten Verhältnisse zeigen, da die aus dem Kleinhirn gezüchtete Stammkultur Eigenschaften des Typus bovinus zeigt. Das Beispiel ist aber nicht ganz zutreffend, da die Kultur H. 38 der deutschen Kommission die charakteristischen Eigenschaften des Typus bovinus auch sonst aufweist, was von unserer Stammkultur XVII A am allerwenigsten behauptet werden kann. Viel näher steht der Vergleich der Stammkultur H. 33 der deutschen Kommission, von welcher wir jetzt nur soviel bemerken wollen, dass diese Stammkultur H. 33, obzwar ihr kultureller Charakter auf Typus humanus deutete, dennoch bei Kaninchen eine allgemeine Tuberkulose verursachte und im Rinde bei intravenöser Infektion ebenfalls zur Bildung von disseminierten Tuberkeln führte. Auch die deutsche Kommission wirft die Frage auf, ob sie nicht einem Übergangsstamme gegenüberstehe, der zwischen den Typus bovinus und Typus humanus einzureihen wäre oder ob beide Typen in der Stammkultur enthalten waren; wenn ja, so müssten die Glieder des Typus bovinus in sehr geringer Zahl anwesend gewesen sein, da auch die Veränderung im Kalbe eine geringe war. Es gelang auch der Kommission, aus der Stammkultur den Typus bovinus vermöge der Kaninchenimpfungen, den Typus humanus hingegen auf Plattenkolonien zu gewinnen.

Ob wir nun die ursprüngliche Stammkultur XVII A oder die aus dem Kaninchen Nr. 524 oder etwa aus dem Kaninchen der

folgenden Passage (Nr. 740) gewonnenen Reinkulturen untersuchen, — solche äussere Eigenschaften, wie sie bei dem Typus bovinus zu sehen sind, konnten wir nicht beobachten. Die ursprüngliche Stammkultur, ferner die aus dem Kaninchen Nr. 524<sup>4</sup> gewonnenen Reinkulturen stehen uns nicht mehr zur Verfügung; wir können daher mit denselben keine ganz pünktlichen, vergleichenden Untersuchungen anstellen. Die aus der Lunge des Kaninchens Nr. 740 erhaltenen Kulturen können jedoch auch jetzt untersucht werden, und demgemäss sind mit dieser Reinkultur die eingehendsten Untersuchungen im Gange. Jedoch bereiteten wir aus diesen Kulturen vergebens Monate hindurch wieder und wieder isolierende Kulturen auf Glycerin-Serumboden — wir gewannen immer nur Kulturen des Typus humanus, d. h. solche, welche mit der Originalkultur übereinstimmende Kulturkennzeichen aufwiesen.

Da diese Kultur nun auf festen Nährböden gänzlich die Eigenschaften des Typus humanus aufweist und selbst die jungen (dreiwöchentlichen) Glycerin-Bouillonkulturen dafür sprechen, trachten wir mit eventueller Inanspruchnahme von Plattenkulturen die Eigenschaften der einzelnen Individuen dieser Kultur zu erforschen.

Betrachten wir jedoch die mit den in den zwei Kälbern gefundenen tuberkulösen Veränderungen gemachten Züchtungsexperimente und ihre den Kaninchen gegenüber entwickelte pathogene Wirkung, und nehmen wir genau unsere gefundenen Angaben zur Richtschnur, so können wir auch in diesen Fällen nicht sagen, dass die charakteristischen Eigentümlichkeiten unserer Stammkultur in den grösseren Tieren eine Modifikation erlitten hätten, durch welche sie sich dem Typus bovinus näherten. Jene Eigentümlichkeiten, welche man, vom Typus humanus abweichend, in diesem Falle finden kann, können nach der Passage durch die grösseren Tiere bei aufmerksamer Beobachtung auch bei den nicht modifizierten Stammkulturen gefunden werden. Dass die quantitativen Verhältnisse vielleicht nicht so auffällig sind, beweist gar nichts, nachdem zur Entwicklung dieses Umstandes sehr viele Faktoren richtunggebend sind, die wir nicht beeinflussen und auf keinen Fall leiten können.

Jeden Umstand in Betracht nehmend, können wir sagen, dass die nach den Kaninchenpassagen dem Kalbe gegenüber bestehende pathogene Fähigkeit unserer Stammkultur XVII A bereits in der ursprünglich aus dem Kadaver gewonnenen Reinkultur vorhanden war; allenfalls in sehr geringem Masse, und schliesslich war es eher die elektive als die transformierende Fähigkeit der weiteren

Tierpassagen, welche die in den Kälbern sich zeigende lebhaftere pathogene Wirkung resultierte.

Nun sollte noch die Frage entschieden werden, ob wir in diesem Falle einem Übergangs- (Rabinovitsch) oder gemischten Stamme gegenüberstehen? Die Ergebnisse unserer bisherigen Untersuchungen berechtigen uns nicht, in dieser ausserordentlich wichtigen Frage Stellung zu nehmen, um so weniger, als bei Untersuchungen in dieser Richtung nur das einstimmige Verfahren der mit grösster Umsicht vorgenommenen Untersuchungen die Antwort geben könnte. Unsere bisherigen Versuche aber haben noch kein einstimmiges Resultat erzielt.

Während wir aus dieser Versuchsgruppe einesteils ersehen haben, dass wir bis nun über keinen solchen Fall berichten können, wo bei Verwendung grösserer Tiere die seitens unserer humanen Tuberkelstämme den Kaninchen gegenüber entfaltete ursprüngliche pathogene Wirkung eine wesentliche, innere Modifikation aufgewiesen hätte, sehen wir anderenteils, dass die stufenweise effektuierten Tierpassagen (Kaninchen, eventuell Ziegen, hauptsächlich aber Kälber) imstande sind, die in der ursprünglichen Stammkultur verborgenen, latenten Eigenschaften elektive zu steigern, wodurch die denselben Tieren gegenüber bekundete anfängliche pathogene Wirkung sich bedeutend intensiver manifestieren kann und dem Anscheine nach auch eine Modifikation der pathogenen Wirkung nachzuahmen vermag. Wir sind geneigt, die verschiedenen Manifestationen der sogenannten atypischen Übergangsstämme, ferner die durch Tierpassage erreichbaren sogen. Virulenzsteigerungen in der bedeutenden Attraktion eines eventuellen aktiven, äusseren Faktors dieser latenten Eigenschaft gegenüber zu suchen.

Ob nun diese zur Geltung gekommene, jetzt intensivere Eigenschaft eine spezielle, wenn auch bisher unterdrückte Eigenschaft der wahren Individuen der ursprünglichen Stammkultur ist, oder aber das Resultat der ursprünglichen Anwesenheit solcher Individuen bildet, die sonst verwandte, aber dennoch anders gestaltete innere Eigenschaften aufweisen, darüber können wir uns auf Grund unserer Erfahrungen noch nicht äussern.

#### **4. Modifizierender Einfluss von Hühnerpassagen auf die Virulenz der humanen Tuberkelbazillen.**

Nun können wir kurz auf diejenigen Untersuchungen übergehen, in denen wir einesteils danach geforscht haben, ob wir mittelst ge-

wisser Infektionsbahnen imstande sind, im Geflügel eine Tuberkulose zu erregen, und wenn dies der Fall, ob die verursachten Veränderungen den bei diesen Tieren gewöhnlich vorkommenden tuberkulösen Veränderungen entsprechen. Andererseits prüften wir, ob die im Geflügel auf verschiedene Art inkorporierten Typus humanus-Stämme imstande sind, einzelne ihrer wesentlichen Eigenschaften derart zu modifizieren, dass sie gleichzeitig der Ausgangskultur gegenüber sowohl in kultureller als pathogener Beziehung bedeutende Differenzen aufweisen.

Die Untersuchungen und Beobachtungen, die auf eine Infektion des Geflügels mit Tuberkelbazillen der Säugetiere hinweisen, stützen sich nicht auf die positiven Ergebnisse der Reinkulturen, ausgenommen die in einzelnen Geflügelgattungen sporadisch gefundenen Tuberkelbazillen der Säugetiere, bezüglich deren die Beobachtungen von L. Rabinovitsch sehr lehrreich sind, die ausser dem Papagei und Kanarienvogel auch in anderen Vögeln (Raubvögel) Tuberkelbazillen von Säugetieren gefunden hat.

Bisher gelang es nicht, in Hühnern mit dem Tuberkelbazillus von Säugetieren eine einwandfreie, alimentäre Infektion zu erregen; ferner sind Papagei und Kanarienvogel die einzigen Vögel, bei denen bisher konstatiert wurde, dass der Tuberkelbazillus der Säugetiere öfters der Infektionserreger ist. Die Gründe dieses zu erörtern, wollen wir diesmal unterlassen. Schon ein grosser Teil der früheren Forschungen berichtet über negative Beobachtungen. Wir wollen bloss soviel erwähnen, dass wir bei den positive Resultate ergebenden Untersuchungen das Vorhandensein von Kontroll-Reinkulturen meist vermissen. Desgleichen können all jene zahlreichen Beobachtungen in den Rahmen unserer Abhandlung nicht einbezogen werden, die mittelst verschiedener humanen tuberkulösen Sekreten auf einzelnen Hühnerhöfen gemacht wurden, nachdem es sich um nicht gehörig kontrollierte und naturwissenschaftlich nicht bewährte Beobachtungen handelt. In den Arbeiten von Weber und Bofinger, die ebenfalls zu negativem Resultate gelangt sind, sind auch diese Daten kollektiv zu finden. Desgleichen gibt es wenige Versuche, die eine Transformation des humanen Tuberkelbazillus so zu erreichen imstande waren, dass derselbe unter Einwirkung des Versuches solche Eigenschaften angenommen hätte, wie sie die Bazillen des Typus gallinac. besitzen. Die wichtigsten nach dieser Richtung hin vollzogenen Versuche sind in der 1898 erschienenen Arbeit von Nocard erwähnt. In diesem Werke ist die Äusserung des in der Frage der experimentellen Tuberkulose so bedeutend erfahrenen Mannes zu lesen: *J'admets volontiers, me disait-il, la réalité des*

faits, que vous invoquez; le lapin, le cheval, le boeuf, l'homme lui-même peuvent prendre la tuberculose aviaire, comme la tuberculose humaine. Cela prouve-t-il que ces tuberculoses soient identiques? Quand vous aurez transformé le bacille en bacille aviaire, je m'avouerai convaincu." Nocard ist der Meinung, dass letztere Annahme durch seine Experimente bewiesen werde.

Er beobachtete speziell in der ersten Serie eine derartige Veränderung der Eigenschaften des humanen Tuberkelstammes, dass er auch den Hühnern gegenüber bedeutend pathogen wurde. Nachdem diese Untersuchungen unter genauer Kontrolle der Reinkulturen vollzogen wurden, dürfen diese erwähnten Resultate nicht übersehen werden und besonders bei dem heutigen Stande der Frage ist eine Wiederholung dieser Untersuchung unbedingt gerechtfertigt. Noch vor den Forschungen Nocard's führte Gramatschikoff ähnliche Untersuchungen aus, dann auch Wiener im Jahre 1903; diese Experimente sind aber nicht geeignet, den allein dastehenden Versuch von Nocard zu bekräftigen.

Bei Anstellung der unten folgenden Untersuchungen war unser Hauptzweck, die Modifikation der inneren Eigenschaften der humanen Tuberkelbazillen mittelst Hühnerexperimenten hervorzurufen. In erster Reihe wollten wir uns daher überzeugen, ob es uns gelingt, die Eigenschaften der in die Bauchhöhle des Huhnes eingeführten humanen Stämme so zu verändern, dass sie dadurch in bezug auf irgend eine ihrer wesentlichen Eigenschaften eine Annäherung an den Typus gallinaceus aufweisen. Es war daher in erster Reihe unser Zweck, das Experiment von Nocard zu wiederholen, wobei wir aber die verschiedenartigsten Infektionen der Hühner mit den möglichst nämlichen Stämmen vollzogen, um uns einesteils von den eventuellen Veränderungen überzeugen zu können, anderesteils um mit den bereits im vorhinein uns bekannten Eigenschaften der möglichst wiederholt ausgezuchteten Stammkultur Vergleiche machen zu können. Bei den Experimenten mit den Kollodiumsäckchen hielten wir uns nicht genau an das in den Arbeiten Nocard's Gesagte; so unterliessen wir die mehrfachen Hühnerpassagen aus externen Gründen, und begnügten uns damit, dass wir von ein und demselben Stamme in die Bauchhöhle von 2—3 Hühnern Stammkulturen einführten, die nach verschiedenen Zeiträumen dann auch entfernt wurden.

Unserer Meinung nach ist die in den Versuchen Nocard's bemerkbare Veränderung der humanen und bovinen Tuberkelbazillen nicht durch die mehrfache Hühnerpassage bedingt. Übrigens war die Veränderung der kulturellen Eigenschaften bereits bei der ersten Passage zu konstatieren; ebenso wie auch Wiener schon bei der

ersten Hühnerpassage von einem positiven Resultate berichtet. Die Reinkulturen gaben wir nicht in Kollodiumsäckchen, sondern in Leunesche „sacs dialyseurs en viscosé“. Diese Säckchen vertragen ganz leicht die Sterilisation und sind nicht so leicht zerreisbar. Die Eröffnung der Bauchhöhle, die Einführung der mit Reinkultur gefüllten Säckchen erfolgte unter genauer Einhaltung der chirurgischen Regeln. Alle unsere auf diese Art operierten Tiere blieben gesund und gelegentlich der später erfolgten Tötung waren ausser der um das Säckchen befindlichen Reaktion keine deutlichen Teile einer Entzündung wahrzunehmen. Mit den solcherweise gewonnenen Stammkulturresten waren wir bestrebt, wie die Untersuchungen zeigen, teils die kulturellen Eigenschaften, teils die den Tieren gegenüber bekundete pathogene Wirkung zu ergründen. Die Infektion der Hühner mittelst humaner Tuberkelbazillenstämmen erfolgte teils subkutan, teils intravenös. In einigen Fällen machten wir auch mit Infektionen durch den Hahnenkamm Versuche, doch stets erfolglos.

Unsere diesbezüglichen Untersuchungen mit neun humanen Stämmen (II, VI, XI, XII, XV A, XV B, XVIII, XXX, XLI); bei denen wir im ganzen 75 Hühner, 37 Meerschweinchen und 24 Kaninchen impften:

I. Mit der Stammkultur Nr. VI vollführten wir die ersten Versuche in dieser Richtung. Die Stammkultur besitzt die charakteristischen Eigenschaften des Typus humanus; in Kaninchen ruft sie die progressive Form der mässigen Allgemeintuberkulose hervor.

Mit genau abgemessenen Dosen der Stammkultur Nr. VI infizieren wir 2 Hühner, und zwar das Tier Nr. 59 mit 0,5 mg in eine Flügelvene, das Tier Nr. 60 mit 1 cg subkutan; ersteres Tier verendet in 247, letzteres in 271 Tagen. Das durch die Flügelvene infizierte Tier zeigt nirgends eine Tuberkulose, auch keine säurefesten Stäbchen, die mit der Leber infizierten Meerschweinchen 45 und 57 jedoch zeigen eine Allgemeintuberkulose; die mit den Organen beider Meerschweinchen infizierten Hühner 61, 62 und 40 zeigen keine Tuberkulose, obwohl wir bemerken müssen, dass von denselben bloss Nr. 40 zu verwerten ist, weil die 2 anderen schon nach 6 Tagen verendeten. Die äusseren Eigenschaften der von dem Meerschweinchen Nr. 45 gewonnenen Reinkultur unterscheiden sich von den äusseren Eigenschaften der ursprünglichen Stammkultur durchaus nicht. Bei dem mit 1 cg subkutan infizierten Huhn ist an der Injektionsstelle ein erbsengrosser, gelber Knoten zu sehen, worin sich noch immer ziemlich viele säurefesten Stäbchen befinden. Die von der Injektionsstelle gewonnene Kultur zeigt den Charakter des Typus humanus. Mit der an der Injektionsstelle des Huhnes Nr. 60 gefundenen Masse wurden ein Meerschweinchen Nr. 49 und ein Huhn Nr. 39 infiziert, ersteres subkutan, letzteres in die Flügelvene. Das Meerschweinchen verendet an Allgemeintuberkulose; die von der oberflächlichen Inguinaldrüse gewonnene Reinkultur zeigt ebenfalls die Eigenschaften des Typus humanus. Mit der tuberkulösen Inguinaldrüse und der Milz des Meerschweinchens Nr. 49 infizierten wir 3 Hühner, doch kein einziges Tier zeigte Tuberkulose.

Von den mit abgemessenen Dosen der aus dem Meerschweinchen Nr. 49 gewonnenen Reinkultur infizierten Kaninchen wurden die mit 0,5 mg durch die Ohrvene infizierten nach 91 Tagen getötet, von denen in Nr. 900 bloss in der Lunge, Nr. 901 nur in den Nieren ein Tuberkel zu sehen war. Die subkutan infizierten 2 Kaninchen (Nr. 107 und 108) wurden nach 125 Tagen getötet, doch war keine Spur einer Tuberkulose zu finden.

Mit der an der Injektionsstelle des subkutan infizierten Huhnes Nr. 60 vorgefundenen, gelblichen Masse wurde das Huhn Nr. 39 durch die Flügelvene infiziert. Das Tier verendete in 136 Tagen; in demselben war das in Entwicklung begriffene Bild einer abdominalen Tuberkulose zu sehen. Mit der tuberkulösen Leber dieses Tieres wurden ein Meerschweinchen Nr. 91 und ein Kaninchen Nr. 744 infiziert. Das Meerschweinchen Nr. 91 zeigt bloss an der Injektionsstelle einen erbsengrossen, mit breiiger Masse gefüllten Knoten. Die davon gewonnene Reinkultur zeigt deutlich die Eigenschaften des Typ. gallinac.

Das subkutan infizierte Kaninchen Nr. 744 zeigt das Bild einer mässigen Allgemeintuberkulose, wobei es nebst der bedeutenden Verkäsung der regionären Drüsen auffällt, dass in den Nieren bloss ein Tuberkel vorhanden ist. Auf den tuberkulösen Gebieten sind überall viele säurefeste Stäbchen. Die aus der parailiakalen Drüse gewonnene Reinkultur besitzt den Charakter des Typus gallinac. Die aus der Leber des 39. Huhnes gewonnene Kultur vom Charakter des Typ. gallin. ergab bei der Infektion der Hühner und Meerschweinchen dieselben Resultate.

Wenn wir nun nach alledem die Resultate der mit dem humanen Stamme Nr. VI vollzogenen Infektionsversuche prüfen, so sehen wir zu allererst, dass wir nicht imstande waren, in Hühnern charakteristische tuberkulöse Veränderungen zu erregen. Die Ergebnisse scheinen wohl das Gegenteil zu zeigen. Wenn wir aber die Ergebnisse der Tierversuche und Reinkulturen genau analysieren, so sehen wir in dem fraglichen Huhne Nr. 39, die ziemlich charakteristische Form der spontanen Geflügeltuberkulose; dass die aus dieser Veränderung stammenden Reinkulturen und die damit vollzogenen Versuche die Eigenschaft des Typ. gallinac. zeigen, ist nur natürlich. Die von der Injektionsstelle des ersten Versuchshuhnes gewonnene Reinkultur zeigt den Charakter des Typ. human., das mit der an der Injektionsstelle dieses Huhnes befindlichen Masse infizierte Meerschweinchen zeigt eine Allgemeintuberkulose. Die mit der tuberkulösen Masse dieses Meerschweinchens infizierten Hühner gehen nicht an Tuberkulose zugrunde; endlich wird durch das äussere Verhalten und durch die Kaninchen gegenüber bekundete pathogene Wirkung der aus diesem Meerschweinchen wiederholt gewonnenen Reinkultur das Vorhandensein von eventuellem, entwicklungsfähigen Typ. gallin. ausgeschlossen. Dass wir unter solchen Umständen in der II. Hühnerpassage mit jener Substanz, von der wir ziemlich positiv erwiesen haben, dass sie bloss Typ. human. enthält, eine deutliche Leber- und Milztuberkulose gewonnen hätten, wäre unsererseits ein ausserordentlich befangener, einseitiger Standpunkt. Von dieser spontanen Infektion der Geflügeltuberkulose müssen wir absehen und demnach können wir behaupten, dass unsere im Huhne 271 Tage verweilende humane Stammkultur Nr. VI demselben Geflügel gegenüber keine gesteigerte pathogene Wirkung aufwies. Die äusseren Entwicklungsverhältnisse der aus der Hühnerpassage neuerdings gewonnenen Reinkultur unterscheiden sich in keiner Weise von dem ursprünglichen Stamm des Typ. hum.; wohl haben wir die unmittelbare Aus-

züchtung bei 37,5° C angestellt und bloss bei der zweiten Überimpfung setzten wir die Kulturen auf 41,0° C, doch haben sie sich damals nicht mehr weiter entwickelt. Die den Kaninchen gegenüber ursprünglich bekundete pathogene Wirkung zeigte aber eine wesentliche Änderung, denn — wie die intravenösen und subkutanen Injektionen gleichmässig beweisen —, zeigten sie in entsprechender Dosis infiziert, kaum irgend welche Veränderung. Demnach hat das 271 Tage währende Verweilen im Hühnerkörper die den Kaninchen gegenüber ursprünglich bekundete pathogene Wirkung bedeutend verringert. Ob diese Abnahme der pathogenen Wirkung eine stabile oder vorübergehende sei, darüber können wir uns in Ermangelung von Untersuchungen nicht äussern.

II. Die II. humane Stammkultur wurde ebenfalls zu solchen Untersuchungen verwendet. Es ist bereits aus dem Gesagten bekannt, dass diese reichlich gediehene Reinkultur imstande war, bei Kaninchen sowohl auf subkutane als intravenöse Infektion eine allgemeine, progressive Tuberkulose hervorzurufen.

Auch mit dieser Stammkultur wurden die Versuche mit dem Säckchen vollzogen, wie auch andere Infektionsversuche. Zu diesem Behufe wurden die 2- und 3-jährigen auf künstlichem Nährboden weiter gezüchteten Stammkulturen verwendet.

Die in das Huhn Nr. 89 eingeführte Stammkultur blieb 265 Tage in der Bauchhöhle verschlossen und, wie die Kultur- und Infektionsversuche zeigten, waren in derselben entwickelungsfähige Bazillen in gehöriger Zahl nicht zu finden. Aus den 321 Tage in der Hühnerbauchhöhle verweilten Kulturen vollzogen wir bloss Übertragungen auf künstlichen Nährboden, jedoch erfolglos. Bei den mit der durch 3 Jahre weiter gezüchteten Stammkultur angestellten Versuchen wurde das Huhn 148 nach 105, das Huhn 175 nach 152 Tagen getötet. Keines der beiden Tiere zeigt eine Tuberkulose, ausgenommen die Stelle, wo das die eingesetzte Kapsel umgebende organisierte Häutchen der Leber anhaftet; an dieser Stelle (untere Leberfläche) sind punktförmige Knoten zu sehen, in denen säurefeste Stäbchen nicht zu finden waren. In beiden Fällen zeigen sowohl die Kulturversuche, als auch die mit den Meerschweinchen angestellten Infektionsversuche, dass entwickelungsfähige Typ. humanus-Bazillen in der Kapsel nicht vorhanden waren; aus den mit den Hühnern vollzogenen Untersuchungen erhellt, dass dieser Kulturrest auch Hühnern gegenüber keineswegs pathogen war.

Diese Versuchsreihe führte demnach zu absolut negativen Ergebnissen.

Wenn wir nun die auf Hühner bezügliche Wirkung der obigen, bloss durch künstliche Nährböden modifizierten Stammkulturen betrachten, so ist zu ersehen, dass sowohl die subkutan (Nr. 88, 69, 98), als die intravenös infizierten Hühner (Nr. 87, 110), wenn sie auch verendeten, kein Zeichen einer Allgemeintuberkulose aufwiesen. Die mit durch 2 Jahre weiter gezüchteten Stammkulturen angestellten Infektionen konnten uns selbst bezüglich der Reinkulturen kein Resultat liefern, da unser diesbezüglicher Versuch erfolglos war. Wohl zeigt das mit der Leber des 87. Huhnes infizierte Meerschweinchen eine Schwellung der I. und II. regionalen Drüsen, doch konnten wir aus diesen keine Reinkultur erhalten. Bei dem subkutan infizierten Huhn Nr. 88 war nicht einmal die Injektionsstelle zu finden. Von dem mit der 3 Jahre hindurch weiter gezüchteten Stammkultur infizierten Geflügel zeigten bloss die subkutan infizierten eine lokale Reaktion; ausgenommen das Huhn Nr. 69, bei dem in der Lunge ein Tuberkel zu sehen war, in dem aber keine säurefesten Stäbchen zu finden sind. Das mit diesem Knoten infizierte

Huhn Nr. 108 ist nur insoferne zu verwerten, als bei dem nach 11 Tagen erfolgten Exitus, dessen Ursache unbekannt, an der Injektionsstelle ein stecknadelkopfgrosser Tuberkel zu sehen war. in welchem säurefeste Stäbchen bereits zu sehen waren, wodurch bewiesen wird, dass die im Tuberkel eventuell vorhandenen, wenigen säurefesten Stäbchen im Huhne auf einen günstigen Nährboden gelangten. Der Züchtungsversuch war in diesem Falle erfolglos. Bedauerlicher Weise ist auch die mit der von der Injektionsstelle (Nr. 69) gewonnenen Substanz erfolgte Infektion (Nr. 99) wegen des vorzeitigen Exitus nicht zu verwerten. Auch das mit der Substanz der Injektionsstelle des Huhnes Nr. 98 infizierte Huhn 109 verendet frühzeitig und ist daher auch nicht zu verwerten. Hingegen gelang es, aus der Milz des mit 2 mg infizierten Huhnes Nr. 110, das nach 50 Tagen bei bedeutender Abmagerung verendet, obzwar nirgends eine Tuberkulose wahrzunehmen war, eine Kultur von deutlichem Typ. human. zu gewinnen, und von den damit intravenös infizierten Hühnern verendet das mit 0,5 cg infizierte Tier Nr. 164 nach 4 Tagen; die anderen zwei werden nach 73 Tagen getötet; von diesen war Nr. 224 mit 1 cg subkutan infiziert, ohne dass in den inneren Organen Symptome einer Tuberkulose zu finden gewesen wären. Mit  $\frac{1}{2}$  mg dieser Stammkultur intravenös infizierte Kaninchen zeigen die Zeichen einer schwachen und mässigen Allgemeintuberkulose. Es ist daher keinesfalls eine schwerere Veränderung, als wir sie mit der unmittelbaren Untersuchung der Stammkulturen gewonnen haben.

Wenn wir nun die mit der Stammkultur Nr. II vollzogenen Hühnerinfektionen betrachten, so ist zu ersehen, dass ausser der lokalen Reaktion in inneren Organen, selbst bei intravenöser Infektion keine Tuberkulose zu erhalten war. Es wäre schwer, die Ätiologie des in der Lunge des Huhnes Nr. 69 vorgefundenen Tuberkels wegen Mangel an Reinkulturen zu bestimmen. Der Umstand, dass wir bei der II. Hühnerpassage an der Injektionsstelle säurefeste Stäbchen gefunden haben, die in der ursprünglichen Emulsion solche trotz längerem Suchen nicht zu finden waren, spricht gegen den Charakter des Typ. human. Die Grösse des angewendeten Kulturquantums ist in den Fällen 69, 45 und 110 auffallend; die Manifestierung der toxischen Wirkung ist in diesen Fällen deutlich zu sehen. Die 50 Tage lang in der Hühnermilz verweilten säurefesten Stäbchen zeigten keine Abweichung von den uns wohlbekannten Eigenschaften der ursprünglichen Stammkultur. Es gelang uns in keinem Falle, von der an der Injektionsstelle befindlichen Veränderung bei 37,5° C eine Reinkultur zu gewinnen.

III. Bei den mit der humanen Stammkultur Nr. XI angestellten Versuchen erhalten wir absolut negative Resultate, da sowohl bei der subkutanen als intravenösen Infektion keine Spur einer Tuberkulose zu erhalten war.

Die 271 Tage in der Bauchhöhle des Huhnes 143 verweilte Stammkultur XI zeigte sowohl bei den Züchtungsversuchen als bei dem subkutan infizierten Meerschweinchen keine entwickelungsfähigen Typ. humanus-Bazillen.

IV. Von gleichem Resultate können wir über die mit der Stammkultur XVA vollzogenen Untersuchungen berichten: Sowohl die intravenöse als subkutane Infektion verursachten keine Tuberkulose. Die mit der Leber des nach 49 Tagen verendeten Huhnes Nr. 211 vollzogenen Infektionsversuche ergaben bei den Kaninchen 274 und 275 selbst nach intravenöser Infektion keine entwickelungsfähigen Typ. humanus-Bazillen.

Die in die Bauchhöhle eingeschlossenen Stammkulturen ergaben dasselbe Resultat wie die Züchtungsversuche, und die mit Meerschweinchen angestellten Infektionen bezeugen ebenfalls den Mangel von entwicklungsfähigen Typ. human.

V. Auch die Ergebnisse der mit der humanen Stammkultur XXVIII angestellten Versuche fielen nicht günstiger aus. Auch in diesem Falle vermochten wir mit den Infektionen keine Tuberkulose zu erregen; selbst bei dem Meerschweinchen, welches mit der Leber des nach 48 Tagen verendeten Huhnes 105 infiziert wurde, war keine Tuberkulose zu finden. Auch die Züchtungsversuche führten zu keinem Resultate.

Bei den 104 und 153 Tage hindurch in die Bauchhöhle des Huhnes eingeschlossenen Stammkulturen ist das Vorhandensein von entwicklungsfähigen Typ. human., eventuell Typ. gallinac. durch den mit künstlichen Kulturen, mit Hühnern und Meerschweinchen angestellten Untersuchungen ausgeschlossen. Es muss aber bemerkt werden, dass bei dem Huhne 183 ein Platzen des Säckchens konstatiert wurde, wodurch die auf der Serosa zerstreuten Tuberkel ihre Erklärung finden, bezüglich deren aber der Mangel entwicklungsfähiger Bazillen vom Typ. human. und gallinac. ebenso behauptet werden kann, wie wir dies bezüglich des in die Säckchen plazierten Restes getan haben, obzwar die an den Gedärmen des mit diesen Knoten geimpften Huhnes 246 vorgefundenen Tuberkel wieder als Folge der Injektion angesehen werden könnten.

Schon auf Grund des bisher Gesagten steht uns diese Annahme vollkommen fern, um so mehr, da wir nach dieser Richtung keine weiteren Untersuchungen angestellt haben.

VI. Aus den mit der humanen Stammkultur Nr. XL angestellten derartigen Untersuchungen erhellt wieder, dass es uns bei Hühnern nicht gelang, eine allgemeine Tuberkulose hervorzurufen; in der an der Injektionsstelle des mit 1 cg subkutan infizierten Huhnes 220 entwickelten gelblichen Substanz gab es noch entwicklungsfähige Typ. humanus-Bazillen, wie es nicht bloss durch den anatomischen Befund des Meerschweinchens 311, sondern, auch durch die aus demselben gewonnene, obwohl junge, aber sich rasch entwickelnde Reinkultur bestätigt zu werden scheint. Bei dem Versuche mit dem Säckchen machten wir die Erfahrung, dass wir auf künstlichem Nährboden bloss aus jener Stammkultur Kulturen gewinnen konnten, die aus der Bauchhöhle des Huhnes 150 herausbefördert wurde; systematische Untersuchungen wurden aber diesbezüglich nicht angestellt, weil sich die Kultur sehr langsam entwickelte und bei der II. Übertragungsserie ging sie überhaupt nicht an.

Die wenigen auf Glycerin-Kartoffeln gewonnenen Kolonien sind von trockener Oberfläche und mässig färbig, sie bestehen aus schwer emulgierbaren Bazillen, die bei der Färbung sehr zu haufenförmiger Gruppenbildung neigen.

Die in der Bauchhöhle des Huhnes Nr. 104 eingeschlossene Stammkultur enthielt keine für Hühner pathogene Bazillen; in dem einen Meerschweinchen (Nr. 241) erregte sie aber eine Verkäsung der unmittelbar benachbarten Drüsengruppe; die daraus gewonnene Reinkultur zeigte Entwicklungsformen von Typus humanus. Die 152 Tage lang in der Bauchhöhle des Huhnes verweilten Hühnerkulturen lieferten absolut negative Resultate sowohl bei der künstlichen Züchtung als bei den mit Hühnern und Meerschweinchen angestellten Infektionen.

VII. Mit der humanen Stammkultur Nr. XXX wurden ausschliesslich Infektionsversuche angestellt. Das mit 2 mg durch die Flügelvene infizierte Huhn 128 verendet nach 68 Tagen, zeigt aber nirgends eine Tuberkulose, obzwar in der Milz und Leber säurefeste Stäbchen zu sehen sind.

Von den subkutan infizierten 2 Hühnern ist bloss Nr. 100 zu verwerten, wo ausser der Injektionsstelle nirgends eine tuberkulöse Veränderung zu treffen ist; der Züchtungsversuch blieb erfolglos. Das bei der II. Hühnerpassage figurierende Huhn Nr. 126 weist ebenfalls keine Tuberkulose auf. Mit der nur 5 Tage lang im Hühnerkörper verweilten Stammkultur werden 2 Kaninchen subkutan infiziert, und wie die Ergebnisse zeigen, mit vollständig negativem Resultate.

VIII. Die Resultate, die wir bei der Infektion der Hühner mit der Stammkultur XXIV B erhielten, differieren nicht von den bisherigen Ergebnissen. Weder die mit 2 mg intravenös, noch die mit 1 cg subkutan infizierten Hühner zeigen eine Allgemeintuberkulose. Das an der Injektionsstelle des subkutan infizierten Huhnes Nr. 96 befindliche Material übertragen wir auf das Huhn 181, dann auf Nr. 248, wobei bei der II. Passage ein Teil des Injektionsstoffes noch zu erhalten war, sogar säurefeste Stäbchen waren darin zu sehen, bei der III. Hühnerpassage war aber nicht einmal die Injektionsstelle zu finden. Auch die in der entsprechenden Passage figurierenden Meerschweinchen 209 und 297 waren nicht erkrankt. Die Meerschweinchen Nr. 130 und 210, die mit dem restlichen Stoffe der unvollkommen gelungenen Injektionsstelle des durch die Flügelvene infizierten Huhnes Nr. 97 subkutan infiziert wurden, weisen bereits auf das Vorhandensein von entwicklungsfähigen Tuberkelbazillen hin, wie das auch durch die entwickelte Allgemeintuberkulose des Meerschweinchens Nr. 210 bewiesen wird; die von diesem Tiere gewonnene Kultur zeigte auf Glycerin-Kartoffeln färbige Kolonien von trockener Oberfläche.

Die in die Bauchhöhle der 3 Hühner eingeführten Stammkulturen haben, wie die Versuche zeigen, ebenfalls zu keinem besonderen Resultate geführt. Das Huhn 210 verendet nach 17 Tagen; in dem mit der in der Kapsel befindlichen Stammkultur infizierten Huhne fanden wir keine Tuberkulose. Bei der III. Hühnerpassage war nicht einmal die Injektionsstelle ersichtlich. Desgleichen zeigt das in der nämlichen Passage figurierende Kaninchen keine Tuberkulose.

Die aus dem Huhne 94 nach 156 Tagen entnommene Stammkultur verursachte keine Erkrankung der Hühner 179 und 180. Die nach 175 Tagen dem Huhne 125 entnommene Stammkultur erzeugte weder im Huhne 182, noch im Meerschweinchen 212 eine Tuberkulose, auch die auf künstlichem Nährboden angestellten Versuche blieben erfolglos. Demnach lieferten auch die mit der Stammkultur XXIV B vollzogenen derartigen Versuche ein absolut negatives Resultat.

IX. Die letzten an Hühnern vollzogenen Experimente wurden mit der humanen Stammkultur XXII bewerkstelligt. Von dieser Stammkultur erwähnten wir bereits gelegentlich der komparativen Untersuchungen, dass sie anfangs Kulturen von ganz nasser Oberfläche bildete, und dass sie gelegentlich der subkutanen Infektion mit 0,5 cg bei Kaninchen die progressive Form der mässigen Allgemeintuberkulose hervorzurufen imstande war. Nachdem die anfängliche Form der Stammkultur eine gewisse Ähnlichkeit mit den Kulturen des Typ. gallin. aufwies, vollzogen wir mit besonderem Interesse die Infektionen bei Hühnern.

In erster Reihe wurden 3 Hühner infiziert und zwar das Tier 106 mit 2 mg in die Flügelvene, die Tiere Nr. 91 und 93 mit 1 cg subkutan; alle verenden innerhalb 50 Tage, doch kein einziges Tier zeigte Allgemeintuberkulose. Das mit der Leber des Huhnes 106 infizierte Meerschweinchen 208 zeigt keine Spur von Tuberkulose, die Züchtungsversuche waren erfolglos. Das subkutan infizierte Huhn 91 zeigt an der Impfstelle eine mässige Reaktion, das damit

infiizierte Huhn zeigt keine Spur einer Tuberkulose. Die von der Impfungsstelle des Huhnes Nr. 93 unmittelbar gewonnene Reinkultur ergab gleich anfangs Kulturen von ziemlicher Entwicklungsfähigkeit und ziemlich trockener Oberfläche, womit 4 Kaninchen infiziert wurden: In dem nach 65 Tagen getöteten Tiere 989 war das Bild einer mässigen Allgemeintuberkulose, in dem nach 120 Tagen getöteten Kaninchen 1095 das Bild einer schwachen Allgemeintuberkulose zu sehen. Beide Tiere wurden mit 0,5 mgm durch die Ohrvene infiziert. Die mit je 1 cgm subkutan infizierten Kaninchen Nr. 1086 und 1094 zeigten bei der nach 120 Tagen erfolgten Tötung das Bild einer schwachen Allgemeintuberkulose. Diese, in letzten Huhne durch 44 Tage einverleibte Stammkultur XXII bekundet den Kaninchen gegenüber nur insofern eine veränderte pathogene Wirkung, als selbe etwas schwächer ist, als die von der ursprünglichen, nicht modifizierten Stammkultur entfaltetete.

Von den Versuchen mit den Säckchen wollen wir bloss das Huhn Nr. 151 erwähnen; die mit der aus demselben nach 105 Tagen entnommenen Stammkultur infizierten 2 Hühner zeigen keine Tuberkulose, das eine Meerschweinchen hingegen (Nr. 222) verendet nach 58 Tagen und zeigt eine Allgemeintuberkulose. Die aus demselben gewonnene Reinkultur weicht sowohl auf Glycerin-Serum als auf Glycerin-Kartoffeln von den Kulturen des Typus humanus nicht ab.

Hiermit haben wir auch jene Versuchsserie beendet, mittelst der wir die Modifikation einzelner Eigenschaften der humanen Tuberkelbazillen durch Vermittlung von Hühnern zu erreichen trachteten. Allerdings steht uns eine genügende Anzahl von Versuchen zur Verfügung, um von den mittelst dieser immer mit gehöriger Rigorosität durchgeführten Kontrolle der Reinkulturen erhaltenen Resultaten, resp. von deren einheitlichem Verlaufe auszugehen.

Wenn wir die mit den neun humanen Stämmen gewonnenen Ergebnisse resümieren, so können wir sehen, dass wir imstande sind, einzelne Eigenschaften der humanen Tuberkelbazillenstämme zu dämpfen; doch gelang es uns in keinem einzigen Falle, die wesentlichen Eigenschaften der ursprünglichen Stammkulturen derart zu modifizieren, dass sie dadurch an die Tuberkelbazillenstämme des Typ. gallin. eine wesentliche Annäherung zeigen würden; und doch hatten wir es mit Reinkulturen zu tun, die wir unmittelbar aus dem Hühnerkörper gezüchtet, sei es in Form von Kulturen, die wir aus der Impfstelle (St. XII), aus irgend einem inneren Organé (St. II), oder aus den Kollodiumsäckchen gewonnen haben. In keiner Versuchsgruppe vollzogen wir so zahlreiche erfolglose Züchtungsversuche, wie eben bei der Züchtung der humanen Tuberkelbazillen aus den Hühnern, was jedenfalls ganz eigentümlich ist. Der einfache Grund, weshalb es uns bei den Säckchenversuchen bloss in einem Falle (XL. St. Huhn Nr. 153) gelungen ist, den einverleibten Stamm in

Form einer Reinkultur wiederzugewinnen, ist, dass die Kulturen in der Bauchhöhle der Hühner früher oder später absterben, ob sie nun mit dem künstlichen Nährboden oder ohne denselben in die Säckchen versetzt werden. Es lässt sich aber schwer erklären, warum wir von der Impfstelle so schwer Reinkulturen erhalten. Wenn wir Geflügel (in unserem Falle Hühner) mit humanen Tuberkelbazillenstämmen subkutan infizieren, so entsteht an der Injektionsstelle allmählich eine mehr oder minder bedeutende Geschwulst, die sich in den ersten Tagen in einer ödematösen Schwellung manifestiert, und nach einer Infektionsdosis von etwa 1 cg auch zur Grösse einer Walnuss heranwächst; dieser Knoten wird in der zweiten Woche kleiner und verschwindet schliesslich — wenigstens scheinbar — entweder ganz oder er verbleibt ständig in einer gewissen Grösse. Nach 40—50 Tagen ist gewöhnlich die charakteristische Struktur der Injektionsknoten wahrzunehmen; der Knoten besteht aus einer zentralen, gelblichen, bröckeligen, sehr rasch trocknenden, sich homogen färbenden Masse, die sozusagen separiert in einem Hohlraume lagert; zwischen dieser Masse und der Wand des Hohlraumes befindet sich eventuell ein graues, zähes Sekret, worin auch noch nach zwei Monaten unzählige, sich ungleichmässig färbende säurefeste Stäbchen von sehr variabler Form zu finden sind; sehr oft sind aber auch sich gut färbende, säurefeste Stäbchen zu sehen. Die säurefesten Stäbchen sind in solch spätem Stadium meist in kleineren, grösseren Gruppen zu finden, gewöhnlich ausserhalb der Zellen. Trotzdem es so viele säurefeste Stäbchen gibt, gelingt die unmittelbare Züchtung meist doch nicht. Und dennoch ist die Gewinnung einer Reinkultur aus Meerschweinchen, die mit der nämlichen Masse tuberkulös gemacht worden sind, nicht schwerer, als aus Tieren, die mit von irgendwelchem anderen Gebiete stammenden Tuberkelbazillen infiziert worden sind. Wahrscheinlich spielt neben den auch sonst in grosser Zahl zugrunde gegangenen Tuberkelbazillen den noch intakten Bazillen gegenüber die höhere Temperatur eine hemmende Rolle, wobei die Struktur der Gewebssäfte des Geflügels in Betracht zu ziehen ist, da dieselben für die humanen Tuberkelbazillen durchaus keinen günstigen Nährboden bilden; es ist sogar wahrscheinlich, dass, so wie der humane Tuberkelbazillus bei der venösen Infektion früher oder später zugrunde geht und nur ausnahmsweise in seiner Entwicklungsfähigkeit verharrt, er dies auch — wenn auch später — bei subkutaner Infektion tut. Unter solchen Umständen bildet kein einziger Nährboden jene Regenerationsquelle, die imstande wäre, die Entwicklungsfähigkeit der Bazillen von ohnehin verminderter Vitalität herzustellen. Am ehesten gelang es noch, diese humanen Tuberkelbazillen verminderter Entwicklungsfähigkeit in Form einer

Reinkultur zu gewinnen. Jene einzige Stammkultur, die in der Bauchhöhle des Huhnes Nr. 150 104 Tage lang verweilte, entwickelte sich ausnahmsweise auch auf künstlichem Nährboden, doch in Form sehr spärlicher Kolonien und selbst dann erreichte sie kaum eine Linsengrösse. Bei der zweiten Überimpfung gediehen sie nicht.

Wir sind imstande, mit humanen Tuberkelbazillen in Hühnern sowohl mit subkutaner als auch abdomineller Infektion eine lokale Tuberkulose zu erregen. Bei intravenöser Infektion konnten wir in den inneren Organen von den nämlichen Tuberkelbazillen bedingte Tuberkel — unter Kontrolle von Reinkulturen — nicht sehen. Desgleichen konnten wir trotz der bedeutenden Infektionsdosis eine Tuberkulose der inneren Organe nicht konstatieren. In jenen Fällen, wo die in entfernteren Organen auftretenden Veränderungen ein der spontanen Hühnertuberkulose identisches Bild erzeugten, gelang es uns, auch den eigentlichen ätiologischen Faktor, sowohl mittelst Reinkulturen als mit Tierexperimenten zu legitimieren. (Huhn Nr. 39, VI).

In den auf Grund der Forschungen von Nocard bewerkstelligten Modifikationsversuchen (XXII, XXIVb, XVa, XXVIII, VI) der sechs humanen Tuberkelstammkulturen gelang es uns in keinem einzigen Falle — bei genauer Kontrolle mit Reinkulturen — in denselben die Eigenschaften des Typus gallin. zu finden.

##### 5. Modifizierender Einfluss von Reptilienpassagen auf die Virulenz der humanen Tuberkelbazillen.

Nun können wir auf jene Untersuchungen übergehen, in denen wir bestrebt waren, die Modifikation, eventuell Variation einzelner uns bekannter Eigenschaften des humanen Tuberkelbazillus mittelst Einschaltung von Tieren niederer Klassen zu erreichen. Mit derartigen Untersuchungen trachteten wir zu erfahren, inwieweit die partielle, auf gewisse Tiergattungen beschränkte pathogene Wirkung der einzelnen humanen Tuberkelbazillenstämme veränderlich ist; andernteils prüften wir, ob dieser für humane Tuberkelbazillen wirklich unnatürliche Nährboden in der entsprechenden Stammkultur solche Eigenschaften entfalten wird, die wir während der bisherigen komparativen Versuche nicht beobachten konnten. Ob diese event. veränderte Eigenschaft definitiven oder provisorischen Charakters ist, liess sich natürlich infolge der kurzen Versuchszeit nicht entscheiden.

Dass die humanen Tuberkelbazillen in Kaltblütern eine Allmeintuberkulose zu erregen nicht imstande sind, haben bereits die Forschungen von Verga und Biffi 1868 dargetan. Von damals bis in die allerletzte Zeit sehen wir ganz entgegengesetzte experimentelle Angaben, sowohl in bezug auf das Verhalten der humanen Tuberkelbazillen in Kaltblütern, als bezüglich jener wichtigen Frage, ob — wenn er imstande sein sollte, bei Kaltblütern dennoch eine Erkrankung zu erregen — dieser Umstand durch eine Veränderung der wesentlichen Eigenschaften des eingedrungenen humanen Tuberkelbazillus verursacht wurde oder nicht. Die Erforschung der Variabilität der humanen Tuberkelbazillen in den Kaltblütern war daher die wesentliche, experimentelle Forschungsrichtung dieser Untersuchungen. Natürlich konnte diese Richtung erst dann in den Vordergrund treten, als man in einzelnen Kaltblütern nebst den anatomischen Veränderungen das Vorkommen von säurefesten Stäbchen gewahr wurde.

In unseren mit der humanen Stammkultur angestellten Versuchen waren wir einestheils bestrebt, mit derselben in dem bestimmten Kaltblüter eine eventuelle Infektion zu erregen oder aber zu prüfen, was für Veränderungen die eventuell neu gewonnene Reinkultur aufweist; andererseits prüften wir mittelst graduellen und systematischen Tierpassagen hauptsächlich die einzelnen uns schon bekannten Eigenschaften der neu gewonnenen Reinkulturen. Wir legten besonderes Gewicht darauf, die kürzere oder längere Zeit hindurch in Kaltblütern verweilte humane Stammkultur in Form einer Reinkultur zu gewinnen, um solcherweise die eventuell veränderten Eigenschaften gegen jeden Einwand gesichert verwerten zu können. Nachdem aber die Kaltblüter als der natürliche Aufenthaltsort der humanen Tuberkelbazillen auf keinen Fall gelten können, ist es wahrscheinlich, dass einzelne in fremder Umgebung entwickelte Eigenschaften derselben gedämpft werden (allgemeine pathogene Wirkung), weshalb wir bei der Gewinnung der unmittelbaren Reinkultur solche Verfahren, wodurch die Eigenschaften ebenfalls mehr oder weniger gedämpft werden können (Spengler, Piatkowsky), unterlassen mussten. Wenn wir die in den Tabellen verzeichneten zahlreichen Kaltblüter betrachten, so ersehen wir daraus — da wir im überwiegenden Teile der Fälle die Reinkulturen unmittelbar gewonnen haben —, dass wir in relativ genügender Zahl Gelegenheit hatten, die den Körper der Kaltblüter passierten Stammkulturen kennen zu lernen; nachdem wir ferner in vielen Fällen parallele Züchtungsversuche bei 37,5° C und bei einer Zimmertemperatur von 20° C anstellten, können wir behaupten, dass in unseren zur Anwendung gelangten Reptilien bei 20° C-Temperatur lebende säurefesteste Bazillen überhaupt nicht vorkamen, weil es uns in keinem

einzigem der auf solche Weise untersuchten Fälle gelang, einen bei Zimmertemperatur sich entwickelnden säurefesten Bazillus zu gewinnen, der auf Reptilien von pathogener Wirkung wäre. Die meisten Experimente wurden an Teichfröschen (*Rana esculenta*, var. *ridibunda* Athene) vollzogen; ferner verwendeten wir in geringer Zahl Nattern (*Tropidonotus natrix*), Vipern (*Vipera berus*) Blindschleichen (*Anguis fragilis*) und Eidechsen (*Lacerta viridis* und *agilis*).

Wir betonen wiederholt, dass wir die infizierten Tiere voneinander isoliert hielten, und zwar die Schlangen und Eidechsen bei durchschnittlich 24° C, die Frösche bei durchschnittlich 15° C.

Unsere Untersuchungen haben wir mit 7 humanen Tuberkelbazillenstämmen vollzogen und haben 2 Eidechsen; 10 Schlangen 52 Frösche infiziert, während wir zur Kontrolle des Resultates 31 Kaninchen und 34 Meerschweinchen verwendeten.

Humaner Stamm Nr. II. — Bis zur II. Passage lebt er 85 Tage lang in Kaltblütern. (I. Pass. in einer *Lacerta agilis* 36 Tage lang. II. Pass. in einer *Tropidonotus natrix* 51 Tage lang.)

Humaner Stamm Nr. IV lebt 11 Tage im Körper einer *Pelias berus*.

Humaner Stamm Nr. VI, B. (Frosch Nr. 27.) Bis zur III. Pass. 286 Tage lang ist er fortwährend in Froschkörpern; die Weiterimpfungen werden aus Organen vollzogen.

— (Fr. Nr. 16) bis zur III. Pass., 182 Tage ist er im Körper von Kaltblütern. (I. Pass.) im Frosche 95 Tage lang; in der mit daraus unmittelbar gewonnener Reinkultur geimpften *Tropidonotus natrix* (II. Pass.) 40 Tage lang; in der mit der Niere derselben geimpften (III. Pass.) *Pelias berus* 47 Tage lang.

Humaner Stamm Nr. VII ist 62 Tage lang in einer *Pelias berus*.

Humaner Stamm Nr. X (Fr. Nr. 21) lebt bis zur II. Pass. 285 Tage lang in Fröschen.

— (Fr. Nr. 22) bis zur V. Pass. 321 Tage lang in Fröschen. Aber die Weiterimpfung geschieht immer mit aus Meerschweinchen gewonnenen Kulturen.

Humaner Stamm Nr. XXXII. Bis zur II. Pass. lebt er 48 Tage lang im Körper von Schlangen. (I. Pass. in einer *Pelias berus* 32 Tage lang; mit unmittelbar daraus gezüchteter Reinkultur, II. Pass., in der *Tropidonotus natrix* 16 Tage lang.)

— Bis zur III. Pass. lebt er 83 Tage in Kaltblütern. (I. Pass. in der *Pelias berus* 32 Tage lang; mit dem in dieser gefundenen Materienrest impften wir in II. Passage einen Frosch, der nach 16 Tagen zugrunde ging. — mit der daraus gewonnenen Reinkultur in III. Passage eine *Pelias berus*, welche nach 25 Tagen zugrunde ging.)

Es ist uns öfter gelungen, aus unseren infizierten Kaltblütern unmittelbar auf Nährböden, also ohne Einschlebung von Tieren, den Tuberkelbazillenstamm zu gewinnen:

Humaner Stamm Nr. VI. In IV. Pass. aus dem Frosch Nr. 65 nach 95 Tagen. (I. Pass. im Frosch Nr. 16 durch 105 Tage; II. Pass. 31 Tage im Meerschweinchen Nr. 97; III. Pass. 25 Tage im Meerschweinchen Nr. 98.)

— In V. Pass. aus der Schlange *Tropidonotus natrix* Nr. 13 nach 40 Tagen. (IV. Pass. in dem obenerwähnten Frosch Nr. 65.) Zu dieser Zeit hat der Stamm schon 135 Tage in Kaltblütern gelebt.

— In VI. Pass. aus der Schlange *Pelias berus* Nr. 23 nach 47 Tagen. (V. Pass. in der vorhin erwähnten Schlange Nr. 13.) Nun hat der Stamm schon 182 Tage in Kaltblütern gelebt.

— In IV. Passage aus dem Frosch Nr. 203 nach 216 Tagen.

Humaner Stamm Nr. XXXII. In I. Pass. aus der Schlange *Tropidonotus natrix* Nr. 1 nach 32 Tagen.

— In II. Pass. aus dem Frosch Nr. 146 nach 16 Tagen. (I. Pass. 32 Tage lang in der Schlange Nr. 1.) Nun lebt der Stamm schon 48 Tage in Kaltblütern.

— In III. Pass. aus der Schlange *Pelias berus* Nr. 14 nach 25 Tagen. (I. Pass. 32 Tage in der Schlange Nr. 1, II. Pass. 16 Tage im Frosch Nr. 146.) Zu dieser Zeit lebt der Stamm schon 73 Tage in Kaltblütern.

— In III. Pass. aus der Schlange Nr. 31 nach 48 Tagen. (I. Pass. 32 Tage in der Schlange Nr. 1, II. Pass. 75 Tage im Meerschweinchen Nr. 133.)

Humaner Stamm Nr. XXIV. In I. Pass. aus der Schlange *Pelias berus* Nr. 20 nach 29 Tagen.

---

Bei den 2 aus dem Stamm Nr. VI infizierten Fröschen (Nr. 76, der in die Bauchhöhle geimpft war und nach 112 Tagen verendete, und Nr. 48, der in die Rückentasche geimpft war nach 55 Tagen verendete, — beide I. Pass. —) waren auf der Leber, am Bauchfell und an den Nieren kleine, stecknadelkopfgrosse, graufärbige, tuberkelartige Knötchen zu sehen.

---

Unsere mit sieben humanen Stammkulturen an Kaltblütern vollzogenen zahlreichen Infektionsversuche, die drei bis fünf Tierpassagen fortgesetzt wurden, beweisen, dass wir in keinem einzigen Falle imstande waren, unsere Stammkulturen mit solchen Eigenschaften zu versehen, dass sie eine Annäherung zu den in den Kaltblütern befindlichen säurefesten Bazillen aufgewiesen hätten.

Unsere unmittelbar gewonnenen Reinkulturen entwickelten sich in keinem einzigen Falle bei Zimmertemperatur, auch die Oberfläche war nicht von so nassem Äusseren, wie die Kulturen der in den Kaltblütern vorkommenden säurefesten Bazillen. Ihre Abweichung von der ursprünglichen Stammkultur wäre insoferne zu erwähnen, als sie sich anfangs durchschnittlich langsamer entwickeln; später aber ersetzen sie durch reichliches Gedeihen die anfängliche flauere Entwicklung. Die Glieder der aus den Kaltblütern neu gewonnenen Reinkulturen zeigen eher eine variable Form, doch auch hier meist auf Glyzerin-Kartoffeln, wobei innerhalb eines ziemlich kurzen Zeitraums bei 37,5° C „des formes en baguettes de tambour“ zu sehen waren, obzwar in geringerer Masse als bei den Bazillen des Typus gallinac.

Während wir wahrgenommen haben, dass die längere Zeit hindurch in Kaltblütern verweilten humanen Tuberkelbazillen von ihrer den Kaninchen gegenüber bekundeten pathogenen Wirkung etwas eingebüsst haben, waren sie den Meerschweinchen gegenüber meist sehr gefährlich. Wir konnten mittelst genauer Untersuchung der progressiven Passagen konstatieren, dass unsere in die Kaltblüter eingeführten humanen Tuberkelbazillen sich doch nicht weiterentwickelten. Schon die Umstände, dass die veränderlichsten Formen so rasch auftreten und wir nebst der formellen Veränderung auch die Modifikation einer sehr wichtigen — und wir können es ganz getrost behaupten — einer inneren Eigenschaft, nämlich die schwache Widerstandsfähigkeit der bisher stark säurefesten Glieder verdünnten Säuren gegenüber wahrnehmen können, ferner: die verschiedenen Formen der Phagozytose, all das ist ein Beweis dafür, dass die in den Körper der Kaltblüter gelangten humanen Tuberkelbazillen früher oder später meist zugrunde gehen, wobei jedoch auch entwicklungsfähige Bazillen längere Zeit hindurch in ihrem Körper verbleiben. Selbst wenn die humanen Tuberkelbazillen in Form einer Gewebsemulsion in den Körper der Kaltblüter gelangen, verbreiten sie sich sehr stark im Organismus und wenn wir den durchschnittlichen Bazillengehalt der zu verschiedenen Zeiten verendeten Tiere prüfen, so sehen wir, dass der Bazillengehalt der einzelnen Organe, von dem Beginne der Infektion gerechnet, allmählich abnimmt, so dass das Vorhandensein derselben schliesslich bloss durch Tierexperimente bewiesen werden kann, ja auch dieses Verfahren führt eventuell zu keinem Erfolge mehr. Ob die humanen Tuberkelbazillen imstande sind, in Kaltblütern eine Allgemeintuberkulose hervorzurufen oder nicht, wird durch unsere Versuche negativ entschieden. Gesetzt den

Fall, dass wir mit grösseren Dosen imstande wären schwerere lokale Veränderungen und eventuell eine Allgemeinerkrankung zu erregen, wie wir dies bei den diesbezüglichen Versuchen der Stammkultur X erfahren haben, würde das noch nicht die Identität der den Kaltblütern gegenüber bekundeten Eigenschaft mit dieser Eigenschaft der für Kaltblüter pathogenen säurefesten Bazillen beweisen. Unsere Untersuchungen bedürfen übrigens nach dieser Richtung hin einer Ergänzung, da wir beispielsweise bei Fröschen eine grössere Dosis als 1 cg nie verwendeten und selbst auf solche Weise haben wir bloss die Tiere Nr. 74 und 228 bei den mit der Stammkultur X vollzogenen Untersuchungen infiziert. Wir können aber betonen, dass wir die schwerste Veränderung, obzwar in Form einer lokalen Erkrankung, bei einem dieser Tiere (Nr. 74) vorgefunden haben. Eine wichtige Frage ist, wie gross in bezug auf einzelne humane Stammkulturen das Quantum ist, welches die Frösche ohne toxische Wirkung zu ertragen vermögen; natürlich wird diese Eigenschaft individuell verschieden sein.

Wir bedauern es nachträglich sehr, dass wir uns nicht anknüpfend an diese Versuche über diese Frage orientierten, um so mehr, als gerade unsere, auf diese Frage bezugnehmenden Ergebnisse sehr anregend waren. In der Arbeit der deutschen Kommission wird darauf direkt hingewiesen und zwar in bezug auf die für Kaltblüter durchschnittlich pathogenen, säurefesten Bazillen. „Um Frösche bei Impfung in den Rückenlymphsack mit Sicherheit zu infizieren und zu töten, bedarf es schon ziemlich hoher Dosen,  $\frac{1}{2}$ —1 Öse Reinkultur.  $\frac{1}{10}$  Öse war nicht mehr ausreichend einen Frosch zu töten.“ Da wir mit Fischtuberkelbazillenkultur bloss mittelst einer einzigen Stammkultur mehrere Infektionsversuche anstellen konnten, und selbst diesen Fall wir nicht unmittelbar züchteten, sondern ihn der Gefälligkeit des Herrn Prof. Aujeszky verdanken, so können wir uns in dieser Frage nicht entschieden äussern. Unstreitig bestand eine bedeutend gesteigerte pathogene Wirkung der uns zur Verfügung gestandenen Stammkultur den Kaltblütern gegenüber. Auch wir haben tatsächlich erfahren, dass es zur Auslösung einer ausgesprochenen pathogenen Wirkung eines gewissen Quantum bedarf. Die Dosen, welche beiläufig  $\frac{1}{10}$  Platinöse überschritten, führten in den meisten Fällen zu letalem Exitus, doch nicht mit dem Bilde einer Allgemeintuberkulose, sondern mit dem einer echten Bazillämie: Die einzelnen Organe sind von säurefesten Bazillen überfüllt, fast in der Form einer Reinkultur zu sehen. Ähnlich sehen wir dies bei den Schlangen und Eidechsen. Aus diesen bazillenhaltigen Organen gelingt die Züch-

tung bei Zimmertemperatur ziemlich leicht. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen konnten wir das Auftreten der humanen Tuberkelbazillen im Organismus in solchen Massen nie wahrnehmen, innerhalb 10—20 Tagen verendeten Frösche von dem oben erwähnten Quantum nie. Und so leicht die Züchtung der Fisch-Tuberkelbazillen aus Kaltblütern gelingt, so schwer ist es, aus Kaltblütern, die mit Tuberkelbazillen von Warmblütern infiziert werden, bei 37,5° C unmittelbare Reinkulturen zu gewinnen. Aus den mit humanen Tuberkelbazillen infizierten Schlangen, Eidechsen und Fröschen gelang es uns bei Zimmertemperatur in keinem einzigen Falle Reinkulturen zu gewinnen. Doch gelang es uns — wie die Ergebnisse bezeugen — in ziemlich zahlreichen Fällen, bei 37,5° C unmittelbare Reinkulturen aus Kaltblütern zu gewinnen, obzwar das der schwerste technische Teil unserer Experimente war.

Die möglichst unmittelbare Gewinnung von Reinkulturen in Verbindung mit komparativen Untersuchungen beweisen auch bei diesen Versuchsserien ziemlich einstimmig, dass es ausser unserer Macht stand, die humanen Tuberkelstammkulturen innerhalb der Versuchszeit mit Eigenschaften zu versehen, die sie in nicht modifiziertem Zustande nicht besäßen. Die in den Kaltblütern am Leben gebliebenen humanen Tuberkelbazillen behielten ihre inneren Eigenschaften, von denen wir in erster Reihe die auf künstlichem Nährboden bewahrte äussere Form, die Akkommodationsfähigkeit zur äusseren Temperatur und die den Meerschweinchen gegenüber bekundete Pathogenität erwähnen wollen. Diese Erfahrungen beziehen sich natürlich bloss auf einen Zeitraum von zwei Jahren, der im Entwicklungsgange dieses lebenden Individuums als ein unendlich geringer Zeitraum angesehen werden muss.

#### V. Teil.

### Versuche zum Zwecke der Virulenzveränderung der Rinder-Tuberkelbazillen.

Indem wir das Wesentlichste der Eigenschaften jener säurefesten Bazillen erforschen, die sich unter normalen Umständen in den Säugetieren und in dem Geflügel entwickeln, ist es nur natürlich, dass wir die nämlichen Gesichtspunkte vor Augen halten, die wir bei der Analysierung der Eigenschaften des Typus humanus befolgen.

Betrachten wir nun in erster Reihe die mit den Bazillen des *Typus bovinus* vollzogenen Versuche. Während wir mit den Bazillen des *Typus humanus* bei verschiedenen Warmblütern hauptsächlich deshalb systematische Versuche anstellten, damit selbe auf die entsprechenden Tiere eventuell eine pathogene Wirkung entfalten, wie sie die für diese Tiere auch sonst pathogenen Tuberkelbazillen in der Regel zu entfalten pflegen, hofften wir bei den mit den Bazillen des *Typus bovinus* angestellten derartigen Versuchen eher zu erreichen, dass selbe eine Modifikation der einen oder anderen Eigenschaft erleiden, durch welche sie eine Annäherung zu den Bazillen des *Typus humanus* und *Typus gallin.* zeugen würden.

Jene Versuche hingegen, die wir ausführten, um in der Entwicklung des *Typus bovinus* und des *Typus gallin.* ungelegene hemmende Hindernisse einzuführen, hatten noch viel eher den Zweck, eine, wenn auch nicht qualitative, so doch zumindest quantitative Abnahme der ursprünglich vorhandenen Eigenschaft hervorzurufen. Wir prüften, welche Modifikation irgend eine Eigenschaft des Perlsuchtbazillus unter verschiedenen Einwirkungen erleidet. Jene wichtige Frage, ob der Erreger der Perlsucht imstande ist, eine schwere Erkrankung des Menschen zu verursachen, wird durch unsere Untersuchungen kaum berührt. Wie wir aber bereits wiederholt erwähnten, ist auf Grund eingehender Untersuchungen dargelegt worden, dass bei schwer ablaufender humaner Tuberkulose Tuberkelbazillen vorkommen, die dieselben kulturellen und pathogenen Eigenschaften besitzen, wie der Erreger der Perlsucht. Es ist daher — wenigstens auf Grund der bisherigen Forschungen — überflüssig, eine modifizierende Wirkung des fremden Gewebes vorauszusetzen. Das Entgegengesetzte ist bis jetzt noch nicht konstatiert worden: In Fällen typischer Perlsucht sind Bazillen des *Typus humanus* noch nicht nachgewiesen worden, obwohl zu bemerken ist, dass bei Rindern noch nicht so zahlreiche Untersuchungen — namentlich mit Original-Stammkulturen — ausgeführt wurden, wie bei den Menschen. Nachdem aber der Erreger der Perlsucht, in den Körper fremder Tiere gelangt, Modifikationen zu erleiden vermag (Nocard, Schweinitz, Dorset und Schroeder), konnten wir eine derartige Modifikation der einzelnen Eigenschaften nicht für ausgeschlossen halten, durch welche die bis dahin geltenden, ziemlich schroffen Unterscheidungsmerkmale verschwinden. Welche im grossen Ganzen jene Eigenschaften der Bazillen des *Typus bovinus* sind, auf Grund

deren sie von den Bazillen des Typus humanus zu unterscheiden sind, soll auf Grund unserer gegenwärtigen Kenntnisse, nicht bloss in den kulturellen Eigenschaften, sondern sowohl in der allgemeinen Pathogenität, wie auch in der den einzelnen Tieren gegenüber bekundeten differierenden pathogenen Wirkung gesucht werden.

### 1. Virulenzveränderungen durch Kulturen.

Wenn wir das Verhalten der Bazillen des Typus bovinus auf künstlichem Nährboden prüfen, so gelangen wir in erster Reihe zu der Überzeugung, dass sie unter diesen Umständen eine ziemlich zähe Lebensfähigkeit besitzen. Wir haben bereits jenen Umstand kurz erwähnt, wie häufig die Bazillen des Typus humanus auf künstlichem Nährboden zu überimpfen sind. Wir waren nie imstande, die Kulturen nach Verlauf eines halben Jahres auf künstlichem Nährboden weiter zu züchten, auch wenn sie in noch so oxygenreicher Medium lebten; die Bazillen des Typus bovinus hingegen liessen sich auch noch länger spielend weiterzüchten. Wenn irgend ein Typus bovinus-Stamm eine ziemliche Entwicklung aufweist, so behält er auch ziemlich lange eine Entwicklungsfähigkeit, und wenn sie auch nach einem gewissen Zeitraum aufhört, verliert er dennoch seine Vitalität nicht, und die Entwicklungsfähigkeit kehrt auf frischem künstlichen Nährboden wieder zurück. Es stehen uns mehrere Kulturen zur Verfügung, die nach ein und einhalb Jahren weiter gezüchtet wurden, ohne dass wir der mit Paraffin verkorkten Röhre auch nur einmal frische Luft zugeführt hätten. Diese Kulturen veränderten ihren kulturellen Charakter wesentlich: wohl wies die zur Fortzüchtung verwendete Stammkultur meist mässig färbige Kolonien auf Glycerin-Kartoffeln auf, bei frischer Weiterimpfung fiel die färbige Beschaffenheit der Kolonien aber besonders auf und wir erhielten ziemlich schnell (nach zwei Wochen) so reichliche Kulturen, dass sie nicht einmal von den reichlich gedeihenden humanen Stammkulturen übertroffen werden konnten. Interessant ist es, dass diese reichlichen und rapid wachsenden Kolonien nach vier Wochen eine nasse Oberfläche zeigen, sie färben sich nun sehr ungleichmässig und gedeihen auf mehreren künstlichen Nährböden gar nicht; wir mussten daher jetzt auf diese Kolonien besonders achten, um sie künstlich fortpflanzen zu können. Wenn wir nun die den Kaninchen gegenüber entfaltete pathogene Wirkung einer solchen Kultur prüfen, die 1½ Jahre auf ein und demselben Nährboden sich entwickelte und nachher fortgezüchtet

wurde, so sehen wir, dass die zu Beginn konstatierte Pathogenität nicht wesentlich abgenommen hat.

Solche komparative, experimentelle Ergebnisse liefern uns beispielsweise die mit der Perlsuchtkultur Nr. III vollzogenen Infektionen. Die mittelst der durch das Kaninchen gewonnenen Originalstammkultur angestellten Versuche ergaben, dass eine subkutane Infektion mit 1 mg bei dem Kaninchen innerhalb vier Monaten eine schwere Allgemeintuberkulose hervorzurufen imstande war.

Die mit 17 Monate hindurch auf künstlichem Nährboden verweilten Stammkulturen angestellten Infektionen erwiesen in erster Reihe, dass die Infektionsart dem Charakter des Typus bovinus vollkommen entspricht. Das mit  $\frac{1}{2}$  mg intravenös infizierte Kaninchen Nr. 1017 ging binnen 24 Tagen an deutlich ausgeprägter, schwerer Allgemeintuberkulose zugrunde, mit bereits verkästen Tuberkeln in den Lungen. Von den subkutan infizierten Kaninchen — das mit 1 cg infizierte gar nicht zu erwähnen — zeigte auch das mit  $\frac{1}{100}$  mg infizierte Kaninchen 1128 gelegentlich der nach 110 Tagen erfolgten Tötung eine solche Form der mässigen Allgemeintuberkulose, die das Tier früher oder später zugrunde gerichtet hätte. Die Erfahrungen, die wir mit den fünf Kaninchen dieser Serie machten, berechtigen uns zur Annahme, dass die innerhalb oberwählter Zeit den Kaninchen gegenüber ursprünglich bekundete pathogene Wirkung keine wesentliche Modifikation erlitten hat; eine Verminderung hat keinesfalls stattgefunden.

Zur Untersuchung der Pathogenität dem Kalbe gegenüber infizierten wir von dieser Kultur zwei Kälber subkutan. Beide mit je 5 cg subkutan infizierten Tiere wurden nach ca. vier Monaten in gut erhaltenem Zustande getötet; die Veränderungen waren aber durchaus nicht schwerer als in den mit der humanen Stammkultur Nr. XVII a infizierten zwei Kälbern. Es waren sowohl bei dem siebenbürgischen als dem westeuropäischen Kalbe hauptsächlich an der Injektionsstelle, in der präskapulären Drüse und in den tiefen Halsdrüsen der entsprechenden Seite tuberkulöse Veränderungen zu beobachten, ferner in den Lungen Zeichen einer disseminierten, beginnenden Tuberkulose. Da wir aber die auf Kälber bezügliche pathogene Wirkung der nicht modifizierten Stammkultur nicht kennen, mussten wir natürlich auf einen Vergleich verzichten; allerdings können wir aber auf Grund gegenwärtiger Ergebnisse die Erfahrungen jener bestätigen, die auch mit den Bazillen des Typus bovinus die Inkongruenz der im Kaninchen und Kalbe sich manifestierenden Veränderungen erfahren haben.

Was die Akklimatisationsfähigkeit des Typus bovinus zu den verschiedenen Temperaturen anbelangt, verfügen wir über sehr wenig Daten; und auch diese beziehen sich bloss auf die formellen Eigenschaften. Bis nun gelang es uns, bloss einen Typus bovinus-Stamm bei 28–30° C fortzuzüchten und zwar gegenwärtig in der III. Serie; die Entwicklung ist aber eine so langsame, dass die Grösse selbst auf Glycerin-Rindsblutserum nach einem halben Jahre kaum die eines kleinen Stecknadelkopfes erreicht; auch bei den Übertragungen ist die Entwicklung so kümmerlich. Vor zwei Monaten versuchten wir bei 22° C weiter zu züchten. Bis nun ist aber keine Entwicklung zu konstatieren. Wenn wir die Bazillen einer solchen bei 28–30° C entwickelten Kolonie unter dem Mikroskope untersuchen, so ist keineswegs das Bild zu sehen, wie wir es bei den ähnlicherweise entwickelten Kolonien der zweiten humanen Stammkultur schilderten. Auch hier sind (Nr. V Typ. bovin.) die kürzeren-grösseren, kokkenförmigen, gleichmässig säurefesten Glieder, ferner die an beiden Enden abgestumpften Stäbchen zu sehen; der überwiegende Teil der Kolonien weicht aber von den Bazillen der ursprünglichen Stammkultur nicht ab; wir konnten daher jenen Polymorphismus, den wir bei der Entwicklung der humanen Stammkultur schilderten, in diesem Falle nicht konstatieren. Bedauerlicherweise haben wir mit diesen Kolonien bis nun keine komparativen Untersuchungen an Kaninchen angestellt.

## 2. Modifizierender Einfluss von Hühnerpassagen auf die Virulenz der Rindertuberkelbazillen.

Wir prüften das Verhalten der Bazillen des Typ. bovin. besonders bei solchen Tieren, von denen wir voraussetzten, dass hierdurch die Pathogenität im allgemeinen abnehmen werde. Wir waren aber auch hier, genau wie bei den mit humanen Stämmen angestellten Versuchen, besonders darauf bedacht, ob diese zur Verwendung gelangten Bazillen des Typus bovinus in bezug auf irgend eine ihrer Eigenschaften eine Annäherung zu jener säurefesten Gruppe zeigen, die sich im Versuchstier meistens zu entwickeln pflegt. Wir wählten daher wieder Geflügel und von den Kaltblütern die Schlangen und Frösche zu Versuchszwecken.

An Hühnern haben wir mit vier Bovinus-Stämmen Untersuchungen angestellt. Zu diesen Untersuchungen haben wir 33 Hühner, 39 Kaninchen, 10 Meerschweinchen verwendet.

Die Erfolge unserer an Hühnern bewerkstelligten Infektionsversuche wollen wir in folgendem kurz zusammenfassen:

I. Von dem Bovinusstamme Nr. I werden einesteils 2 Hühner (85 und 86) infiziert, es werden ferner in die Bauchhöhle zweier Hühner Leunesche Kapseln mit Reinkultur eingeführt. Das mit 0,5 mg in die Flügelvene infizierte Huhn Nr. 85 wird nach 348 Tagen getötet und zeigt nirgends eine Spur von Tuberkulose. Die mit der Leber dieses Huhnes infizierten Meerschweinchen (Nr. 52 und 132) zeigen keine Tuberkulose. In dem mit 1 cg subkutan infiziertem Huhne Nr. 86 ist nach 240 Tagen selbst an der Injektionsstelle keine Veränderung zu sehen.

Aus den in die Bauchhöhle der 2 Hühner eingeführten Kapseln wird die Stammkultur nach 257 und 278 Tagen entfernt. In beiden Fällen gelang es, aus dem Reste der in der Kapsel befindlichen Kultur eine unmittelbare Reinkultur zu gewinnen, die sich aber ungemein langsam entwickelt. Aus beiden Säckchen erhielten wir kaum eine stecknadelkopfgrosse Kolonie auf Glycerin-Kartoffeln und Glycerin-Rindblutserum. Doch bereits bei der ersten Übertragung liess sich die Kultur leicht zu Tierversuchen verwenden. Die Reinkulturen unterscheiden sich nicht besonders von den Kolonien der Stammkulturen, sie entwickeln sich bloss rascher. Auf Glycerin-Bouillon zeigen sie genau die nämliche Entwicklung.

Mit 1 mg der Reinkultur, die mittelst des Säckchens im Huhne 208 verweilte, infizieren wir das Kaninchen 371 intravenös; an dem nach 21 Tagen verendeten Tiere finden wir die akute Form einer schweren Allgemeintuberkulose. Da bei dem Typ. bovin. die intravenöse Dosis von 1 mg ein bedeutendes Quantum ist, und wir an Kaninchen mit der ursprünglichen Stammkultur keine anderen Infektionen anstellen, können wir daher dieses Ergebnis nicht gehörig vergleichen. Allerdings können wir mit vollem Rechte behaupten, dass sie die für Kaninchen charakteristische pathogene Wirkung, nachdem sie 257 Tage in der Bauchhöhle des Huhnes verweilte, nicht eingebüsst hat.

Es war uns gelungen, wie bereits erwähnt wurde, aus dem 278 Tage in der Bauchhöhle des Huhnes verweilten I. Bovinusstamme eine Reinkultur zu gewinnen; wir stellten mit derselben Infektionen an, die mit der ursprünglichen Stammkultur verglichen werden können, mit der wir 1 Meerschweinchen, 12 Kaninchen, 6 Hühner und 1 Viper geimpft haben. Als deren Resultat können wir behaupten:

Die Bovinusstammkultur Nr. I verursachte also weder in dem Huhne eine Tuberkulose, noch wurde ihre auf Kaninchen bezügliche pathogene Wirkung durch das 278 Tage lang währende Verweilen in der Bauchhöhle des Huhnes und durch die darauffolgende 57 Tage lang währende Schlangenpassage — wesentlich beeinflusst; die Abnahme der pathogenen Wirkung war ziemlich deutlich zu konstatieren. Die neuerdings gewonnene Reinkultur der in der Bauchhöhle des Huhnes verweilten Stammkultur unterscheidet sich in den stattgefundenen Fortzuchtungen bloss durch das reichlichere Wachstum von der ursprünglichen Stammkultur.

II. Die durch das Geflügel eventuell entfaltete, modifizierende Wirkung prüften wir gelegentlich der mit dem V. Bovinusstamme vollzogenen diesbezüglichen Versuchen. Mit dieser Stammkultur wurden ebenfalls unmittelbare Infektionen vollzogen, andererseits wurde auch

nach einer eventuellen Veränderung der in die Bauchhöhle der Hühner eingeführten Reinkultur geforscht.

Von den Hühnern, die mittelst einer auf künstlichem Nährboden entwickelten Stammkultur infiziert worden sind (Nr. 72, 118 und 66), zeigte nicht einmal das mit 3 mg intravenös infizierte Tier eine Tuberkulose, obzwar die Organe atrophisch waren und die mit der Leber des Huhnes angestellten Tierinfektionen (Kaninchen Nr. 642 und 813) das Vorhandensein von lebenden und entwicklungsfähigen Bazillen des Typ. bovin. zeigten. Bei den subkutan infizierten Hühnern fällt bloss die lokale Reaktion auf, und obwohl wir bei den mit derselben bewerkstelligten Hühnerpassagen II und III keine Spur einer Vermehrung der Bazillen des Typ. bovin. konstatierten, ist das rasche Verkommen der Hühner doch auffallend, und möglicherweise ist dieser Umstand eine Konsequenz der Gewebsreaktion, die sich entwickelt, während die Bazillen des Typ. bovin. unschädlich gemacht werden.

Nach 50 tägiger, zweimaliger Hühnerpassage wurden 5 Kaninchen in die Vene und subkutan geimpft; andererseits wurden nach einer 36 tägigen einmaligen Hühnerpassage 6 Kaninchen subkutan geimpft; es zeigte sich keine Veränderung der pathogenen Wirkung des ursprünglichen Stammes; auch seine kulturellen Verhältnisse zeigen keine wesentliche Veränderung, nur dass die Kultur üppiger gedeiht.

Es gelang uns nicht, aus den in der Bauchhöhle der Hühner verweilten Bovinusbazillen eine unmittelbare Reinkultur zu gewinnen. Wie wenige der im Bauche der Hühner durch 151 und 105 Tage lang verweilten Bazillen entwicklungsfähig geblieben sind, wird durch den Umstand bewiesen, dass in den 4 Kaninchen bloss auf die Infektionsstelle sich beschränkende Veränderungen wahrzunehmen waren, während die 3 Meerschweinchen überhaupt keine Spur einer Tuberkulose aufwiesen. Desgleichen zeigten auch die subkutan infizierten 3 Hühner keine Tuberkulose; wir wollen das besonders wegen der Hühnertuberkulose betonen, die im Huhne 156 auch unabhängig von dem Inhalte des Säckchens zu beobachten war.

III. Eine ganz identische Versuchsserie vollzogen wir mit der IX. Bovinusstammkultur, der bezüglich wir erwähnten, dass sie das Kaninchen mit einer subkutanen Dosis von 1 mg in der progressiven Form einer mässigen Allgemeintuberkulose tötet; weder die intravenös, noch die subkutan infizierten Hühner (121, 122, 92) wiesen eine Allgemeintuberkulose auf. Bloss an den Gedärmen des intravenös infizierten Huhnes 121 sind zerstreute Tuberkel zu finden, die aber weder beim Huhne, noch beim Meerschweinchen keine Tuberkulose verursachten. Es muss aber bemerkt werden, dass das Huhn bloss 10 Tage lang lebte, und dass an der Injektionsstelle säurefeste Stäbchen zu finden waren. Das Meerschweinchen zeigte hingegen selbst nach 70 Tagen nicht einmal eine Reaktion; ferner bestätigen die so charakteristisch isoliert gelagerten Darmtuberkel unsere Annahme, dass dieses mit Bovinus intravenös infizierte Huhn (121) beginnende Symptome einer spontanen Gallinaceusinfektion zeigte. Bei subkutan infizierten Hühnern waren in der Gewebsveränderung der Injektionsstelle noch nach 41 und 57 Tagen entwicklungsfähige, säurefeste Stäbchen zu finden, was durch die im Meerschweinchen Nr. 201. vorfundene Veränderung und durch die von der Injektionsstelle des Huhnes Nr. 92 unmittelbar gewonnene Reinkultur bekräftigt wird. Diese letztere Reinkultur weist bezüglich der kulturellen Eigenschaften keinen besonderen Unterschied auf, bloss das rasche Wachstum verdient erwähnt zu werden. Was

die auf Kaninchen bezügliche pathogene Wirkung betrifft, ist es auffallend, wie sehr die 41 Tage währende Hühnerpassage die den Kaninchen gegenüber bekundete pathogene Wirkung herabsetzte. Als geeignetestes Beispiel ist die intravenöse Infektion von 0,5 mg zu erwähnen, wo das Kaninchen 103 Tage lebte und in den inneren Organen dennoch nur das Bild der regressiven Tuberkulose zu sehen ist. In sämtlichen Fällen ist eher das Bild des Marasmus, als der Tuberkulose vorherrschend.

Wenn wir nach alldem das Verhalten der 104 Tage lang in der Bauchhöhle der Hühner verweilten Stammkultur prüfen, so müssen wir uns, da es uns nicht gelingen wollte, aus dem Inhalte des Säckchens eine Reinkultur zu gewinnen, bloss auf die mit dem im Säckchen vorgefundenen Stoffe vollzogenen Infektionsversuche berufen. 2 Hühner (Nr. 204 und 205) zeigten selbst nach 67 Tagen keine Tuberkulose. Das Meerschweinchen 196 zeigte nach 31 Tagen bloss an der Injektionsstelle und in der oberflächlichen Inguinaldrüse säurefeste Stäbchen; die daraus bereiteten Züchtungsversuche waren ebenfalls erfolglos. Von den subkutan infizierten Kaninchen Nr. 1131 und 1132 zeugte letzteres nach 167 Tagen das Bild einer mässigen Allgemeintuberkulose, während in den inneren Organen des Kaninchens eine ausgeprägte Tuberkelbildung nicht zu finden war; die käsige Reaktion der peripheren Drüsen aber war auch diesesmal auffallend. Da uns die Reinkulturen bis jetzt noch nicht zur Verfügung stehen, müssen wir auch in diesem Falle erklären, dass die Kultur der 104 Tage lang im Huhne verweilten IX. Stammkultur ihre Entwicklungsfähigkeit meist verloren hat.

IV. Wir wollen schliesslich noch unsere auf den X. Stamm bezüglichen Experimente erwähnen, wobei wir 2 Hühner mit dem tuberkulösen Lungengewebe infiziert haben und wir zufällig sowohl bei dem subkutan, als bei dem in die Bauchhöhle geimpften Tiere Zeichen einer Tuberkulose fanden; bei dem Huhn Nr. 34 waren bloss in der einen Lunge Tuberkel zu sehen. Diese waren jedoch sowohl auf Grund der Reinkultur, als der den Hühnern und Meerschweinchen gegenüber entfalteten pathogenen Wirkung, durch die Bazillen des Typ. gallinac. bedingt.

Unmittelbar, also ohne Einschlebung von Tieren, gelang es uns, folgende Stämme aus dem Huhn wiederzugewinnen:

Den Bovinusstamm Nr. I gewannen wir aus dem in den Bauch der Hühner eingeführten Säckchen in unmittelbarer Reinkultur. Diese Kulturen weichen nur insofern von der ursprünglichen Stammkultur ab, als sie sich lebhafter entwickeln; aber auf Glycerin-Bouillon wachsen sie ebenso wie der ursprüngliche Stamm. Ihre pathogene Wirkung auf Kaninchen ist jedoch geschwächt.

Den Bovinusstamm Nr. V züchteten wir unmittelbar auf Nährboden, nach 39 Tagen aus der Leber eines in die Vene geimpften Huhnes.

— Auch in der II. Hühnerpassage aus dem Huhn Nr. 111 gelang es uns, unmittelbar von der Impfstelle eine Reinkultur zu gewinnen. (I. Pass. im Huhn Nr. 66, 36 Tage lang; II. Pass. im Huhn Nr. 111, 14 Tage lang.) Der während der zwei Passagen 50 Tage hindurch im Hühner-

körper verweilte Stamm weicht in seinen kulturellen Eigenschaften nicht wesentlich vom ursprünglichen Stamme ab, auch nicht in seiner pathogenen Wirkung auf Kaninchen.

Den Bovinusstamm Nr. IX haben wir nach 41 Tagen aus der Impfstelle des subkutan geimpften Huhnes unmittelbar gezüchtet. Diese Kultur unterscheidet sich vom ursprünglichen Stamm nur insofern, als sie auf Nährböden besser gedeiht; aber ihre Pathogenität den Kaninchen gegenüber ist bedeutend verringert.

Wenn wir nun, besonders auf Grund der an unseren unmittelbar gewonnenen Kulturen gemachten Beobachtungen, die mit den vier Bovinusstämmen stattgefundenen Modifikationsversuche prüfen, so war die ziemlich geringe pathogene Wirkung derselben den Hühnern gegenüber wahrzunehmen. Es war aber auffallend, wie rasch das eine höhere Temperatur besitzende Huhn imstande ist, die den Kaninchen gegenüber entfaltete pathogene Wirkung dieser Bazillen zu dämpfen; der Charakter der Infektion ist jedoch selbst bei diesen modifizierten Bovinusstämmen von sehr schwacher pathogener Wirkung genügend charakteristisch.

### 3. Modifizierender Einfluss von Reptilienpassagen auf die Virulenz der Rindertuberkelbazillen.

Wir wollen nun die Veränderungen prüfen, welche von den Bazillen des Typus bovinus in Kaltblütern hervorgerufen werden können, und welche Veränderungen an den Bovinusstämmen bei der Passage durch Kaltblüter wahrzunehmen sind.

Derartige Versuche wurden mit den Bovinusstämmen I, III, V und mit der, in der XII. Rubrik unter den Bovinusstämmen figurierenden, aus dem Schweine gewonnenen Stammkultur vollzogen.

Zu diesen Untersuchungen haben wir 1 Eidechse, 2 Schlangen, 91 Frösche, 74 Kaninchen und 14 Meerschweinchen verwendet.

Die mit diesen Bovinusstämmen erreichten längsten Reptilienpassagen sind folgende:

Bovinusstamm Nr. I (Frosch Nr. 47). Bis zur II. Passage lebt er 273 Tage lang im Körper von Fröschen; beziehungsweise in einer anderen Serie mit einer Unterbrechung lebt er 172 Tage hindurch in 4 Fröschen.

— (Frosch Nr. 60). Bis zur III. Passage 268 Tage lang; beziehungsweise in einer anderen Serie lebt er durch 236 Tage fortwährend in Fröschen.

— (Frosch Nr. 67). Bis zur V. Passage lebt er 175 Tage lang in Fröschen.

— (Frosch Nr. 70). Bis zur III. Passage lebt er durch 238 Tage in Fröschen; in einer anderen Serie 115 Tage in einem Frosch, und nachher 25 Tage lang in einer *Tropidonotus natrix*.

— (Frosch Nr. 99). Lebt 148 Tage lang in einem Frosch.

Bovinusstamm Nr. V. Bis zur II. Passage lebt er 197 Tage lang in Fröschen; beziehungsweise in einer folgenden Serie 104 Tage lang in einer *Tropidonotus natrix*.

Bovinusstamm Nr. X. Bis zur II. Passage lebt er 281 Tage lang in Fröschen.

Schweinstamm Nr. I. Lebt 122 Tage im Körper eines Frosches.

Unsere mit den längere Zeit im Körper von Kaltblütern verweilten Bovinusstämmen vollzogenen Tierimpfungen haben folgende Resultate ergeben:

Die Impfung würde mit den Organen des Kaltblüters vollzogen.

Bovinusstamm Nr. I. In II. Passage. 1 mit den Organen des Frosches Nr. 218 subkutan geimpftes Kaninchen zeigt schwere Allgemeintuberkulose bei der Tötung am 126. Tage. (Der Stamm lebte 273 Tage lang im Körper von 2 Fröschen.) Ebenso 1 Kaninchen und 1 Meerschweinchen, die mit den Organen des Frosches Nr. 217 subkutan geimpft waren. (Der Stamm lebte 273 Tage lang im Körper von 2 Fröschen.)

— In III. Passage. 1 mit der Milz des Frosches Nr. 252 geimpftes Kaninchen zeigte, am 111. Tage geschlachtet, eine sehr milde Tuberkelbildung. (218 tägige, dreimaligé Froschpassage.) Dagegen zeigte 1 aus dem Frosch Nr. 262 geimpftes Kaninchen bei seiner Tötung am 123. Tage eine ziemlich schwere Allgemeintuberkulose. (Der Stamm lebte in dreimaliger Froschpassage 238 Tage lang in Fröschen.)

— In IV. Passage. 1 aus dem Frosch Nr. 144 geimpftes Kaninchen verendet am 129. Tage und zeigt eine ziemlich schwere Allgemeintuberkulose. (4 malige, 173 tägige Froschpassage.) Ebenso 1 aus dem Frosch Nr. 301 geimpftes Kaninchen; es verendete am 146. Tage und zeigte eine ziemlich schwere Allgemeintuberkulose. (Nach. 4 maliger, 534 tägiger Froschpassage.)

Bovinusstamm Nr. V. 1 Kaninchen und 1 Meerschweinchen, die nach 104 Tagen aus einer *Tropidonotus natrix* (Impfstelle) geimpft waren, zeigten eine mässige Tuberkelbildung, als das eine nach 92 Tagen getötet wurde, das andere nach 62 Tagen verendete.

Bovinusstamm Nr. X. In II. Passage. 1 Kaninchen und 1 Meerschweinchen, die mit der Leber des Frosches Nr. 261 subkutan geimpft wurden, zeigten eine geringgradige Tuberkulose, als das eine am 144. Tage, das andere am 63. Tage getötet wurde. (2 malige, 281 tägige Froschpassage.)

Unmittelbare Züchtung ist uns in folgenden Fällen gelungen:

Bovinusstamm Nr. I. I. Passage. Aus dem Frosch Nr. 60; nach 103 Tagen aus der Milz sowohl wie aus der Rückentasche reichlicher wachsende, aber eine typische Bouillon-Kultur gebende Vegetationen. Die damit geimpften 4 Kaninchen gehen nach sehr kurzer Zeit an schwerer Allgemeintuberkulose zugrunde.

Aus dem Frosch Nr. 70 gewinnen wir einen nicht färbigen, anfangs sich langsam, aber dann üppig entwickelnden Stamm, der jedoch auf Glycerin-Bouillon ebenso wächst, wie der ursprüngliche Stamm. Die Impfung von 5 Kaninchen zeigt auf Verringerung der pathogenen Wirkung.

— II. Passage. Aus dem Frosch Nr. 241 (I. Pass. 103 Tage im Frosch Nr. 60). Diese 191 Tage lang im Körper von Fröschen lebenden Bazillen erweisen bei Impfung von 5 Kaninchen entschieden eine verringerte Pathogenität.

Aus dem Frosch Nr. 243. (I. Pass. 103 Tage lang im Frosch Nr. 60.) Der 196 Tage im Körper von Fröschen lebende Bazillenstamm erweist sich bei Impfung von 5 Kaninchen von verringerter pathogener Wirkung auf dieselben.

Aus der Schlange Nr. 34 *Tropidonotus natrix* nach 25 Tagen gewonnener Stamm. (I. Pass. 115 Tage lang im Frosch Nr. 70.) Dieser 140 Tage hindurch in Kaltblütern verweilte Bovinusstamm zeigt eine so lebhaftere Entwicklung und ist auf dem einen und anderen Nährboden auch etwas färbig, dass er vom humanen Stamm nicht zu unterscheiden ist; auf Glycerin-Bouillon wächst er jedoch geradeso wie der ursprüngliche Stamm. Das mit den in dieser Schlange gefundenen Tuberkelbazillen subkutan geimpfte Kaninchen geht nach 57 Tagen an ziemlich schwerer Allgemeintuberkulose zugrunde.

Aus dem Frosch Nr. 214 nach 105 Tagen (I. Pass. 60 Tage lang im Frosch Nr. 47, II. Pass. 73 Tage lang im Kaninchen Nr. 433, III. Pass. 105 Tage lang im Frosch Nr. 214), also nach einem 165 tägigen Aufenthalte in Kaltblütern, zeigt der Stamm eine üppigere Entwicklung, und in 5 Kaninchen wird eine Verringerung der pathogenen Wirkung beobachtet.

Bovinusstamm Nr. V. I. Passage. Aus der Schlange Nr. 24 *Tropidonotus natrix* nach 82 Tagen gezüchtet, zeigt der Stamm keine beachtenswerte Abweichung vom ursprünglichen Stamm; die Impfung von 1 Kaninchen und 1 Meerschweinchen zeigt auf verringerte Pathogenität.

— II. Passage. Aus der Milz des Frosches Nr. 248 nach 131 Tagen gezüchtete Kultur. (I. Pass. 66 Tage im Frosch Nr. 98.) Nach einem Aufenthalte von 197 Tagen im Frosch weicht sie in ihren kulturellen Eigenschaften kaum vom ursprünglichen Stamm ab, wogegen die Impfung von 5 Kaninchen auf starke Verringerung der Pathogenität zeigt, so dass z. B. das auf eine subkutane Impfung von 1 mg entstehende Krankheitsbild sich von der mit einem humanen Stamm vollzogenen Infektion nicht unterscheiden lässt.

Schweinstamm Nr. I. I. Passage. Der aus der Milz des Frosches Nr. 268 nach 122 Tagen gewonnene Stamm zeigt keine besondere Abweichung vom ursprünglichen Stamm in kultureller Hinsicht, aber die Impfung von 5 Kaninchen zeigt auf Verringerung der Pathogenität.

Tuberkelähnliche Veränderungen haben wir in den folgenden Fröschen gefunden:

Bovinusstamm Nr. I. II. Pass. Frosch Nr. 81, in die Bauchhöhle geimpft, geht nach 55 Tagen zugrunde. In der Bauchhöhle ziemlich viel Bazillen im Rest der eingespritzten Materie. Auf der Leber ein stecknadelkopfgrosses Knötchen, das graufärbig und gallertartig ist; in der Leber und Milz wenige säurefeste Stäbchen, Kürze, dicke; in den Nieren finden sich keine.

— In II. Passage. Die Frösche Nr. 215 und 216 werden mit der aus der Rückentasche des Frosches Nr. 70 gezüchteten, bovinen Typus zeigenden Kultur in die Rückentasche geimpft. Beide gehen nach 58 Tagen zugrunde. In den Rückentaschen dreimohnsamengrosse braunschwarze eindenen viele polymorphe, ziemlich gut färbende säurefeste Bazillen zu sehen sind. In der Leber und Milz sind viele aus 12—16 Gliedern bestehende, in Zellen eingeschlossene säurefesten Gruppen aus kurzen, gut färbenden Bazillen.

— In III. Passage. Der Frosch Nr. 236 wird aus der Leber und Milz des Frosches Nr. 145 in die Rückentasche geimpft, und geht am 88. Tage zugrunde. In den Rückentaschen 3 mohnsamengrosse braunschwarze eingepfropfte Materie in ein paar Tropfen wasserklarer Flüssigkeit. Leber, Milz, Nieren haben ein normales Aussehen; am Milzmesenterium ein mohnsamengrosses Schrot, in dem ziemlich viel feine säurefeste Stäbchen zu sehen sind. In der Leber sind ein paar feine säurefeste Stäbchen; in Milz und Nieren finden sich keine.

Aus diesen Versuchen ging hervor, dass wir imstande sind, einzelne Eigenschaften der Bovinusstämme mit gewissen Verfahren derart zu modifizieren, dass hierdurch diese Eigenschaften den Eigenschaften des äusserst nahe verwandten Typus humanus sich nähern. Wir wollen aber sogleich bemerken, dass wir selbst im Laufe dieser wahrlich klein angelegten Versuchsserie schon nicht imstande waren, eine konstante Veränderung wahrzunehmen. Die Erfahrung machten wir (Bovinusstamm Nr. V), dass es uns in der auf Kaninchen bezüglichen pathogenen Wirkung gelungen war, die Stammkultur so zu modifizieren, dass in den Kaninchen eine dem Typus humanus identische Veränderung hervorgebracht wurde. Das erfolgte jedoch so ausnahmsweise, dass wir selbst in derselben Versuchsserie die entgegengesetzten Veränderungen beobachten konnten; auch bei einer der Schweinsdrüse entstammenden Stammkultur konnten wir dieselben Verhältnisse beobachten.

Wir waren also selbst unter den ungünstigsten Umständen für die Bazillen des Typus bovinus nicht imstande, eine so wesentliche innere Eigenschaft, wie es die den Kaninchen gegenüber bekundete pathogene Wirkung ist, innerhalb der uns zur Disposition gestandenen Zeit zu verändern.

Bei Prüfung der Wachstumsverhältnisse einzelner Bovinusstämme konnten wir eher auf solche Ergebnisse stossen, die bei den nicht modifizierten Stammkulturen nicht zu konstatieren waren. Wenn wir beispielsweise längere Zeit auf künstlichem Nährboden belassene Kolonien von sehr mässiger Entwicklung auf einen neuen Boden übertragen, so können wir unerwarteterweise sehen, in welcher besonderen Masse die Wachstumsfähigkeit zur Geltung gelangt, wie wir dies bei serienweisen Fortzüchtungen bisher nie beobachten konnten; die Kolonien entwickeln sich so reichlich, wie es auch bei den rasch heranwachsenden humanen Stämmen nur ausnahmsweise der Fall ist. Ob die so veränderte Wachstumsfähigkeit stabil sei oder nicht, darüber können wir uns, in Ermangelung der gehörigen Observationszeit, nicht äussern. Wir konnten aber auch schon bis nun konstatieren, dass die neuen, reichlich heranwachsenden Kolonien die weitere Entwicklungsfähigkeit zeitig einstellen, so dass wir nach vier Monaten nicht mehr imstande waren, die eine oder andere Kolonie fortzuzüchten. Wir wollen unsere Beobachtungen nach dieser Richtung hin ausdehnen und mit der eventuellen Prüfung sonstiger Eigenschaften in Verbindung bringen. An diesen in der Entwicklung plötzlich veränderten Kolonien sind die verschiedensten Abstufungen der bei Bovinus-Kolonien so selten wahrnehmbaren Verfärbungen zu sehen, so dass die Unterscheidung derselben von den humanen Kulturen ganz unmöglich ist; 0,01 mg jedoch, in die Vene des Kaninchens gebracht, zeigt nach 3—4 Wochen den gefährlichen Charakter der Infektionsfähigkeit der Kultur. Eine Anregung des Wachstumes haben wir bei der einen oder anderen aus dem Körper der Kaltblüter gehaltenen Kolonien sehen können, doch keinesfalls in so auffälliger Weise, wie bei den nach den früher erwähnten Methoden vollführten Untersuchungen.

Die Kürze der uns zur Verfügung stehenden Zeit, ferner die bei Beginn der komparativen Untersuchungen gemachten Erfahrungen haben uns auf diesen engeren Pfad gedrängt, da wir doch natürlicherweise nur die Modifikation solcher Eigenschaften suchen konnten, die wir bereits ehemals kannten. Die Modifikation dieser Eigenschaften gelang aber in keinem einzigen Falle in solchem Masse, dass die bovinen Stämme dadurch die Eigenschaften der humanen oder Gallinaceus-Stämme angenommen hätten. Das kann entschieden behauptet werden, denn wenn auch bezüglich der einen oder anderen Eigenschaft, z. B. eine Annäherung zu den humanen Gliedern, erreicht worden ist, so können diese Eigenschaften doch nicht als wesentlich innere Eigenschaften angesehen werden. Die äussere Entwicklungsform dieser winzigen Lebewesen passt sich ganz dem Milieu an;

nur solcherweise lässt sich die plötzliche Zunahme oder Abnahme dieser Eigenschaften erklären. Die modifizierenden Einflüsse der äusseren Faktoren sind tatsächlich auffallend. Wir wollen auf diese Verhältnisse noch zurückkehren, wenn wir die auf die Modifikation der gallinac. Glieder bezüglichen Versuche beendet haben.

## VI. Teil.

### Untersuchungen behufs einer Virulenzveränderung der Hühnertuberkelbazillen.

#### 1. Virulenzveränderungen der Hühnertuberkelbazillen durch Reinkulturen.

Die verschiedenen mit Gallinaceusstämmen vollzogenen Modifikationsversuche vollführten wir innerhalb derselben Grenzen, wie bei den diesbezüglichen Versuchen mit dem Typus humanus und bovinus. Die Modifikation einzelner Eigenschaften durch geänderte Umstände konnte auch bei dieser Stammkultur wahrgenommen werden. Wie bekannt, lassen sich die Stämme des Typus gallin. auch auf künstlichem Nährboden von den Bazillen der beiden vorigen Gruppen separieren; jedoch bloss in einem überwiegenden Teil der Fälle. In wenigen Fällen zeigen sie in der äusseren Form eine Annäherung zueinander. Es sind dies so bekannte Erfahrungen, dass es überflüssig scheint, dieselben weiter zu erörtern. Weniger sind die Beobachtungen bekannt, die sich darauf beziehen, dass Glieder des Typ. gallin. durch modifizierende Einflüsse Eigenschaften der einen oder der anderen Gruppe angenommen hätten. Wir hatten Gelegenheit, ein solches Modifikationsverfahren kennen zu lernen, worüber uns bisher nie etwas bekannt war. Es basiert einfach auf der Beobachtung, dass auf einem grossen Teile der Kulturen des Typus gallinaceus, wenn sie auf Glycerin-Kartoffeln längere Zeit hindurch in der Entwicklung belassen werden, stecknadelkopf- bis linsengrosse, gelbliche, unebene, trockene Kolonien auf einem oder anderen Teile der charakteristisch grauen, nassen Kultur auftreten. Diese trockenen Kolonien unterscheiden sich äusserlich von den Kulturen des Typus humanus nicht, sie bestehen meist aus ungleich langen Bazillen und die 5—8  $\mu$  oder noch längeren, keulenförmigen Stäbchen sind hier ebenso deutlich zu sehen, wie in den später geschilderten Fällen. Wenn nun ausschliesslich diese Kolonien zur Fortzucht verwendet werden, so beobachtet man ziemlich häufig, dass diese Form des Wachstums beibehalten wird: auf Glycerin-Kartoffeln sich mehr oder weniger farbige Kolonien von trockenem Äussern entwickeln, die zufolge dieser äusseren Beschaffenheit von den Kulturen des Typ.

humanus nicht zu unterscheiden sind; das konnte ziemlich leicht und oft wiederholt werden. Wir verfügen über Kulturen, die selbst in der IV. Serie der Fortzüchtung dieses charakteristische Wachstum aufweisen. Inwiefern dies zur stabilen Eigenschaft wurde, können wir natürlich wegen der Kürze der Zeit nicht wissen. Eigentlich sollte diese Eigenschaft keineswegs wesentlich genannt werden; denn wenn diese trockenen Kolonien auf Glycerin- oder gewöhnliches Rindblutserum weitergeimpft werden, so ist die charakteristische glänzend nasse Züchtungsfläche sofort sichtbar, und der Glycerin-Kartoffel-Nährboden wird wieder die charakteristischen, nassen Kolonien aufweisen.

Die Entwicklungsfähigkeit der für Hühner pathogenen säurefesten Stäbchen bewegt sich innerhalb sehr weiter Grenzen. Auch wir haben ziemlich oft erfahren, dass sie sich bei  $45^{\circ}\text{C}$  und  $30^{\circ}\text{C}$  ziemlich leicht fortentwickeln. Dass aber diese äusseren Umstände nicht als vollkommen günstige Faktoren gelten können, wird dadurch bewiesen, dass unter denselben die mannigfaltigst geformten Bazillen auftreten, und zwar in sehr kurzer Zeit, während sie zwischen  $37^{\circ}$  -  $41^{\circ}\text{C}$  nur nach längerer Zeit und auch dann nur vereinzelt zu sehen sind. Dieser Polymorphismus wurde bereits öfter beschrieben, so dass es überflüssig erscheint, denselben neuerdings zu schildern.

## 2. Modifizierender Einfluss von Säugetierpassagen auf die Virulenz von Hühnertuberkelbazillen.

Zahlreiche Beobachtungen sind bestrebt, den Zusammenhang zu erforschen, der zwischen dem Typus gallinaceus und dem Typ. bovin. et human. besteht. Aus den bisherigen Ergebnissen war ziemlich objektiv zu sehen, dass wir nicht imstande waren, die humanen oder bovinen Tuberkelbazillen mittelst gewisser modifizierender Methoden (Einschalten von Hühnern) mit solchen Eigenschaften auszustatten, durch welche sie eine wesentliche Annäherung an die Bazillen des Typus gallinaceus aufweisen würden; unsere Untersuchungen waren sehr mangelhaft, wenn wir mit Bazillen des Typus gallin. in umgekehrter Richtung keine Versuche angestellt haben.

Wir wollen die Mitteilungen, welche sich mit dem zwischen Geflügel- und Säugetiertuberkulose etwa bestehenden Verhältnisse nicht streng naturwissenschaftlich befassen, unerwähnt lassen, denn es existieren heute auch solche Beobachtungen, die mit Hilfe der Reinkulturen bestrebt sind, das Verhältnis der verschiedenen säurefesten Stäbchen zueinander zu erklären. Es wurde auch bisher unstrittig bewiesen, dass auch im Menschen solche säurefeste Stäbchen vorkommen, ja sogar eine Erkrankung erregen können, die in ihren

wesentlichen Eigenschaften mit dem Bazillus der Perlsucht identisch sind; es sind auch Beobachtungen verzeichnet, wo im Geflügel säurefeste Stäbchen zu finden waren, die in ihren wesentlichen Eigenschaften mit den Bazillen des Typus humanus übereinstimmten (Rabinovitsch). Es fragt sich unter solchen Umständen, ob in Säugetieren solche säurefeste Stäbchen vorkommen, welche die Eigenschaften des Typus gallin. haben, und wenn ja, ob sie für das betreffende Tier pathogen waren oder nicht. So leicht die Beantwortung der ersten Frage ist, so schwer ist dies mit der zweiten.

Wir sind zufällig in der Lage, einen Fall beobachtet zu haben, in dem es gelungen war, aus der Mesenterialdrüse eines Menschen einen, die Eigenschaften des Typus gallin. aufweisenden Bazillus zu züchten. Ob die in dem betreffenden Kranken konstatierten übrigen Veränderungen von diesen Bazillen verursacht wurden oder nicht, kann nachträglich ebensowenig beantwortet werden, wie jene darüber Bescheid geben können, denen es in ähnlicher Weise gelungen ist, aus dem Menschen oder dem Rinde, Affen oder Schweine Bazillen ähnlicher Eigenschaften zu erhalten. Und zwar deshalb nicht, weil solche Befunde so selten vorkommen, dass an solche Eventualitäten in der Regel gar nicht gedacht wird, so dass die besten Beweise, nämlich die Ausführung von möglichst ausgebreiteten Untersuchungen, aus möglichst vielen Organen, — uns entfallen. Volle Klarheit könnte nur auf dem Wege erreicht werden, den die Deutsche Kommission in betreff des Typus bovinus eingeschlagen hat, welche zum Beweise der stattgefundenen Infektion des Menschen mit Typus bovinus sich auf die vollkommen übereinstimmenden Ergebnisse der aus den verschiedenen Organen desselben Individuums gewonnenen Reinkulturen beruft.

In bezug auf die Infektion des Menschen mit dem Typus gallin. steht uns bis jetzt kein einziger nach dieser Methode analysierte Fall zur Beachtung. In den bisher beschriebenen Fällen kann es sich ganz gut um akzidentelle Infektionen mit Typus gallinaceus handeln. Wenn wir bei einem an Allgemeintuberkulose verendeten Tiere bloss aus einer Stelle — und zwar aus einer solchen Stelle, die verschiedenen Infektionsmöglichkeiten ausgesetzt ist — die Kulturen gewinnen, so ist es nur natürlich, dass man auf Grund der hier gewonnenen Resultate nicht behaupten kann, dass auch die Veränderungen der übrigen Organe durch den ausgezüchteten Bazillus verursacht wurden. So sind die in der Lunge (Sputum), dem Darmtrakte, der Epidermis etc. entstandenen säurefesten Bazillen nur im Vergleiche mit den aus anderen erkrankten Organen gesondert gewonnenen säurefesten Bazillen zu beurteilen. So wären auch die von Kruse und Pansini, Nocard,

neuerdings von Löwenstein publizierten Fälle zu beurteilen, in denen tatsächlich immer die Frage einer akzidentellen Infektion aufgeworfen werden kann.

Der Fall von Rabinovitsch ist schon etwas wichtiger, denn, wie sie selbst erwähnt: „ferner habe ich aus dem käsigen Knoten einer Milz bei Miliartuberkulose einen Tuberkulose-Stamm gezüchtet, welcher in kultureller Beziehung, sowie hinsichtlich seiner pathogenen Eigenschaften (starke Virulenz für Hühner, besonders bei Verfütterung) als typische Geflügeltuberkulose angesprochen wurde.“ Bisher kennen wir jedoch die näheren Details dieses Falles nicht. Eine solche Beobachtung fällt beim Menschen schwerer ins Gewicht, da die Reinkultur von einem geschlossenen, tuberkulösen Gebiete stammt. Rabinovitsch gewann die Reinkultur durch Meerschweinchen und Kaninchen. Unseres Wissens hat sonst niemand aus dem Menschen Typus gallinac. von geschlossenem, tuberkulösen Gebiete gezüchtet. Aus Tieren haben einige Forscher Typus gallin. in Begleitung einer sonderbaren Erkrankungsform gewonnen, so Nocard, Johns und Frothingham (Markus, Korrevaar und de Jong), ferner Weber und Bofinger, welche letztere aus einem drei Monate alten Schweineferkel, und L. Rabinovitsch, die aus einem Affen unstreitig zur Gruppe des Typus gallinac. gehörige Bazillen gewannen. In dem von uns beobachteten Falle mag es sich auch um eine akzidentelle Infektion gehandelt haben, da die Gewinnung der Reinkultur bloss von einer Stelle stattgefunden hat.

Wohl sind wir von einem geschlossenen, tuberkulösen Gebiet ausgegangen (Mesenterialdrüse), doch ist die Lage dieses tuberkulösen Gebietes eine derartige, dass jedem in den Darmtrakt eindringenden Bazillus das Hingelangen sehr erleichtert ist.

Die Reinkultur wurde unmittelbar aus der Mesenterialdrüse eines 8jährigen Mädchens gewonnen. Das pathologisch-anatomische Bild war das der protrahierten Allgemeintuberkulose, nebst einer begleitenden akuten tuberkulösen Hirnhautentzündung. Die Züchtung gelang uns nur mit grosser Mühe; nach wiederholter Übertragung auf frische Nährböden erhielten wir auf 2 Glycerin-Rindblutserum-Nährböden gleichartige, winzige, punktförmige, graue, nasse Kolonien, die sofort den Verdacht eines Vorhandenseins von Typus gallin. erregten. Die sofort in Angriff genommenen weiteren kulturellen Untersuchungen zeigten, dass die entwickelten Kolonien sämtliche charakteristische Eigenschaften der Geflügeltuberkulose besitzen. Wir erhielten bei 30, 37,5, 41,0° C, sogar auch bei 45° C sich entwickelnde Kolonien, die leicht zu emulgieren sind, und auch die unter dem Mikroskope bemerkbaren Eigenschaften entsprechen

denjenigen des Typus gallin. Die in jeder Beziehung kontrollierenden Tierversuche an Meerschweinchen, Kaninchen und Hühnern beweisen einhellig, dass die bei diesen Tieren zustande gekommenen pathologischen Veränderungen vollkommen identisch mit jenen Veränderungen sind, die wir bei den Infektionen mit Typus gallin. auch sonst beobachten können. Die aus den infizierten Kaninchen, Hühnern und Meerschweinchen gewonnenen Reinkulturen liefern mit der nicht modifizierten Stammkultur vollkommen identische Reinkulturen. Auf Grund des Angeführten können wir sagen, dass wir imstande waren, aus der Mesenterialdrüse dieses 8jährigen Mädchens einen Stamm zu züchten, der vollkommen mit dem Typus gallin. identisch ist; doch leider unterliessen wir es, zu untersuchen, ob in der nämlichen Drüse nicht etwa auch humane Tuberkelbazillen vorhanden waren.

Der Umstand, dass wir bei den Züchtungsversuchen keine humanen Tuberkelbazillen erhielten, ist bloss als Wahrscheinlichkeitsbeweis zu betrachten; dasselbe ist der Fall mit dem Umstande, dass die Meerschweinchen, welche mit Gewebestücken infiziert wurden, nicht an Allgemeintuberkulose erkrankten, nachdem das zur Infektion verwendete Gewebestück durch vier Monate bei 37,5° C auf künstlichem Nährboden verweilte.

Wir wollen auch mit unserem Falle nichts anderes demonstrieren, als dass es uns gelungen war, aus einem tuberkulös veränderten, humanen Gewebe (geschlossenes Gebiet) Typus gallinaceus in Form von unmittelbarer Reinkultur zu gewinnen.

Es ist unbedingt gerechtfertigt, die Modifikation einzelner Eigenschaften des Typus gallinac. unter den verschiedensten Umständen zu beobachten. Was uns anbelangt, haben wir diese modifizierenden Untersuchungen in Verbindung mit der Untersuchung der Bazillen der vorigen beiden Gruppen ausgeführt. Die Beweisführung der durch Tierpassagen erreichbaren Modifikationen geschah mittelst Reinkulturen und der mit denselben in Hühnern hervorgerufenen Wirkungen. Die Prüfung der eventuellen Modifikationen ist mit den Bazillen dieser Gruppe, abgesehen von den eingeschlichenen spontanen Geflügelinfektionen, relativ ziemlich leicht durchzuführen. Aus diesem Grunde müssen in erster Linie subkutane Infektionen angestellt werden; solcherweise kann wenigstens die Qualität der lokalen Veränderungen mit mehr oder weniger Wahrscheinlichkeit bei den vergleichenden Versuchen in Betracht gezogen werden. Das Verhalten des Typus gallin. den Kaninchen und Meerschweinchen gegenüber ist uns bereits aus den vorhergehenden Daten bekannt. Es kann allerdings behauptet werden, dass diese Tiere nicht als der gewöhnliche Entwicke-

lungsboden des Typus gallin. gelten können; nun wollen wir untersuchen, auf welche Weise wir imstande sind, bei Anwendung von diesen Tierpassagen die wohlbekannten Eigenschaften des Typus gallin. zu modifizieren.

I. Besonders ausgiebige Versuche beziehen sich auf unseren Gallinaceusstamm Nr. I; die Resultate erwähnen wir im folgenden:

Die bei diesen Stammuntersuchungen nach 608 Tage während Kaninchen- und Meerschweinchenpassage gewonnene Reinkultur unterschied sich bezüglich ihrer äusseren Eigenschaften von der nicht modifizierten Stammkultur nicht.

Wenn wir die mit dem Gallinaceus-Tuberkelstamm Nr. I vollzogenen Modifikationsversuche untersuchen, so erhielten wir ziemlich gleichmässig das Resultat, dass die Reinkulturen während der Tierpassage von verschiedener Zeitdauer, der Stammkultur gegenüber keine verschiedenen Modifikationen aufwiesen; sie wurden für Meerschweinchen nicht in gesteigertem Masse pathogen, und blieben für Geflügel stets pathogen, vorausgesetzt, dass sie während der progressiven Tierpassagen ihre Entwicklungsfähigkeit nicht verloren haben, wie das bei den Hühnern 130 und 140 zu sehen war. Wohl können wir binnen 13 Tagen (in welcher Zeit diese Tiere verendeteten) über die mit sehr kleinen Dosen erfolgten Infektionen nicht urteilen, doch bewiesen unsere Erfahrungen, dass auch innerhalb dieser kurzen Zeit an der Injektionsstelle, selbst bei äusserst minimaler Dosis irgend eine Reaktion zu sehen ist, wenn in der injizierten Masse entwickelungsfähige Bazillen vom Typ. gallin. enthalten sind.

II. Die mit den Tuberkelbazillen des II. Gallinaceusstammes vollzogenen Modifikationsversuche gewähren insoferne Interesse, als wir die Versuche mit einer Reinkultur anstellten, die von einem Meerschweinchen gewonnen wurde, das mit bei 30° C entwickelten Kolonien infiziert wurde. Von den äusseren Eigenschaften dieser ursprünglichen Stammkultur haben wir bereits erwähnt, dass sie eine auffallende Ähnlichkeit mit der Kultur der humanen Stämme zeigte und bei Hühnern, nach intravenöser Infektion von 1/2 mg, als auch nach subkutaner Infektion von 1 cg eine akute Allgemeintuberkulose verursachte; bei Meerschweinchen war nach einer Dosis von 2 mg höchstens eine geringe, lokale Reaktion eingetreten.

Aus unseren Versuchen geht hervor, dass durch die 264 Tage währende Meerschweinchenpassage die den Hühnern gegenüber entfaltete pathogene Wirkung der Stammkultur — die auch ehemals den Hühnern gegenüber gedämpft war — durchaus nicht geschwächt wurde.

III. Die auf Hühner bezügliche pathogene Wirkung der III. Stammkultur suchten wir mit verschiedenen Tierversuchen zu modifizieren. Die Stammkultur zeigt die charakteristischen Eigenschaften des Typ. gallinaceus. Es soll besonders hervorgehoben werden, dass sie imstande war, in subkutanen Dosen von 1/2 cg bei Meerschweinchen eine geringe Vergrösserung des Drüsensystems — sogar auch eine disseminierte Tuberkulose der Lungen und der Milz hervorzurufen. Bei mit gemessenen Dosen der Reinkultur erfolgten Infektionen verwendeten wir die aus der tuberkulösen Drüse des Meerschweinchens (Nr. 70) gewonnene Reinkultur zur Infektion von Meerschweinchen. Die aus dem letzten Meerschweinchen dieser Passagen gewonnene Reinkultur ist auf Glyzerin-Kartoffeln etwas trocken, die jungen

Kolonien sind sogar nass; sie erhalten aber in kurzer Zeit eine trockene Oberfläche.

Die andere Versuchsserie bezieht sich auf das in der ersten Gruppe befindliche Kaninchen Nr. 367; der aus diesem Tiere gewonnene tuberkulöse Stoff wird nach 100 Tagen in das Kaninchen Nr. 730 übertragen. Die aus diesem Kaninchen gewonnene Reinkultur verdient insoferne erwähnt zu werden, als sie nach einem 213-, respektive 313 tägigen Verweilen im Kaninchen die kulturellen Eigenschaften nicht änderte. Schliesslich kann noch in bezug auf denselben Gallinaceusstamm erwähnt werden, dass nach einem 209 Tage währenden Verweilen in der Ziege der grösste Teil der eingedrunghenen lebenden Bazillen zugrunde ging, was daran ersichtlich ist, dass die Züchtungsversuche erfolglos blieben, andererseits daraus, dass die in dem von dieser Ziege geimpften Huhne 188 vorgefundenen Veränderungen (in der Milz 2, im Knochenmark 1 Tuberkel) mit der Injektion nicht unbedingt in Zusammenhang gebracht werden können, da wir an der Injektionsstelle keine Veränderung wahrgenommen haben.

Alle diese mit Gallinaceusstämmen an Warmblütern vollzogenen Modifikationsversuche waren demnach innerhalb des Versuchszeitraumes erfolglos.

### 3. Modifizierender Einfluss der Kaltblüterpassagen auf die Virulenz der Hühnertuberkelbazillen.

Wir stellten auch bezüglich der in Reptilien erreichbaren Modifikationen der Gallinaceusstämme systematische Versuche an und zwar mit vier Stämmen, mit dem I., II., V. Gallinaceusstamm und mit einem aus dem Menschen gezüchteten aviaren Stamme.

Mit den vier Stämmen impften wir im ganzen zu diesem Zwecke 3 Eidechsen, 3 Schlangen, 31 Frösche, 21 Hühner, 3 Kaninchen und 5 Meerschweinchen.

Mit unseren Gallinaceusstämmen gelangten wir zu folgenden Passage-Untersuchungen in Fröschen.

Gallinaceusstamm Nr. I. Bis zur II. Passage lebt er 164 Tage im Froschkörper, beziehungsweise in einer *Pelias berus*; andererseits in einer Passage 214 Tage lang in einem Frosche.

Gallinaceusstamm Nr. II. (Fr. Nr. 12.) In einer Passage lebt er 239 Tage in Fröschen, beziehungsweise mit einmaliger Unterbrechung in zwei Passagen 328 Tage in 2 Fröschen.

— (Fr. Nr. 13.) Bis zur II. Passage lebt er 139 Tage in Fröschen, beziehungsweise mit einmaliger Unterbrechung 230 Tage in 3 Fröschen.

— (Fr. Nr. 20.) Bis zur V. Passage (4 Frösche und 1 Schlange *Tropidonotus natrix*) lebt er im ganzen 347 Tage in Kaltblütern.

Gallinaceusstamm Nr. VIII lebt 101 Tage in einer Eidechse (*Anguis fragilis*).

Gallinaceusstamm Nr. XXI. Bis zur II. Passage (I. Pass. 158 Tage im Frosch, II. Pass. 66 Tage in einer *Tropidonotus natrix*) lebte im ganzen 224 Tage im Körper von Kaltblütern.

In folgenden Fällen haben unsere Gallinaceusstämme die verhältnismässig längste Zeit in Kaltblütern verweilt: Die Impfung wird mit Organen vollzogen.

Gallinaceusstamm Nr. I. Aus I. Passage. Die aus der Leber des nach 214 Tagen verendeten Frosches Nr. 269 subkutan geimpften Hühner Nr. 195 und 222 zeigen eine verhältnismässig milde Erkrankung.

— Aus II. Passage. Das nach 39 Tagen aus der Impfstelle der Schlange Nr. 19, Viper, subkutan geimpfte Huhn zeigt bei der Tötung nach 97 Tagen eine sehr milde Infektion — also nach einem Aufenthalt von 164 Tagen in Kaltblütern.

Gallinaceusstamm Nr. II. In IV. Passage. Das aus der Leber des Frosches Nr. 242 geimpfte Huhn Nr. 196 (I. Pass. 113 Tage im Frosch Nr. 20, II. Pass. 75 Tage im Frosch Nr. 37, III. Pass. 63 Tage im Frosch Nr. 38) nach 4 maliger 336 tägiger Froschpassage ist er bei der Tötung fett geworden, in den inneren Organen ist keine Tuberkelbildung zu sehen. Auch das in gleicher Weise geimpfte Kaninchen zeigt nur an der Impfstelle Tuberkelbildung.

— V. Passage. Schlange Nr. 29, *Coronella levis*, welche nach 34 Tagen verendet; nach 4 maliger Kaltblüterpassage. (I. Pass. 113 Tage im Frosch Nr. 20, II. Pass. 75 Tage im Frosch Nr. 31, III. Pass. 63 Tage im Frosch Nr. 38, IV. Pass. 89 Tage im Frosch Nr. 242.) Die mit ihren Organen subkutan geimpften 2 Kaninchen und 2 Meerschweinchen bleiben frei von Tuberkelbildung.

In folgenden Fällen ist es uns gelungen, unmittelbar auf Nährböden Kulturen zu gewinnen:

Gallinaceusstamm Nr. I. I. Passage. Die aus dem Frosch Nr. 178 nach 125 Tagen gezüchtete Kultur zeigt in ihren kulturellen Eigenschaften keine Abweichung von der ursprünglichen Stammkultur.

Gallinaceusstamm Nr. II. I. Passage. Die aus der Milz des Frosches Nr. 195 gewonnene Reinkultur bildet auf Glycerinkartoffeln und auf Glycerin-Agar eine trockene Oberfläche zeigende, an die Kulturen des humanen Tuberkelbazillus erinnernde Kolonien und ist nur auf Glycerin-Serum den Gallinaceusstämmen ähnlich, — geradeso wie der ursprüngliche Stamm. — Die subkutan vollzogene Impfung von 2 Meerschweinchen und 2 Hühnern weist keine wesentlich zu nennende Modifikation auf.

— II. Passage. Die nach 2 maliger Froschpassage und nach 139 Tagen aus dem Frosch Nr. 201 gezüchtete Kultur ist in ihrer ursprünglichen pathogenen Wirkung Hühnern gegenüber nicht verändert.

Gallinaceusstamm Nr. VIII. I. Passage. Ein Aufenthalt von 101 Tage in einer *Anguis fragilis* hat weder die kulturellen Eigenschaften des Stammes, noch seine pathogene Wirkung auf Meerschweinchen verändert.

Unser aus dem Menschen gezüchteter Stamm (H. XXI.) zeigt nach einem Aufenthalt von 158 Tagen im Frosche weder in seinen kulturellen Eigenschaften eine Abweichung vom ursprünglichen Stamm, noch eine Veränderung seiner ursprünglichen pathogenen Wirkung Hühnern und Kaninchen gegenüber.

In den folgenden mit Gallinaceusstämmen geimpften Kaltblütern haben wir tuberkulöse Veränderungen gefunden:

Gallinaceusstamm Nr. I. I. Passage. Im Frosch Nr. 88, der mit 0,5 cg Kultur in die Bauchhöhle geimpft wurde und nach 50 Tagen verendete; an der Oberfläche der Leber und im Mesenterium verstreut sind kleine stecknadelkopfgrosse Knötchen zu sehen mit sehr vielen säurefesten Bazillen, während solche in den übrigen Organen sehr wenige sind.

- I. Passage. Im Frosch Nr. 178, der ebenfalls mit 0,5 cg Kultur in die Bauchhöhle geimpft wurde, sind bei seinem Verenden nach 125 Tagen ähnliche, aber grössere Veränderungen zu sehen.
- In der III. Passage. Bei dem aus der Milz des Huhns Nr. 32 in die Rückentasche geimpften Frosch Nr. 56, der schon nach 3 Tagen verendete, sind an der Leber verstreut 10—12 nadelstichgrosse, gelblichgraue Knötchen unter der Leberkapsel, ebensolche Knötchen sind am Darm zu sehen vom Magen aus hinunterzu. In diesen Knötchen sind zahlreiche säurefeste Stäbchen zu sehen.

Der Gallinaceusstamm Nr. I weist nach 125 Tage während Froschpassage keine kulturelle Veränderung auf; und eine 214 Tage während einmalige Froschpassage, ferner eine 125 Tage während Frosch- und eine 39 Tage während Schlangenpassage modifizierten die den Hühnern gegenüber bekundete pathogene Wirkung in keiner wesentlichen Weise.

Mit dem Gallinaceusstamm Nr. II vollzogen wir in drei Serien Passage-Untersuchungen:

In der 1. Serie bewahrte die nach 239 tägigem Verweilen im Frosche unmittelbar ausgezüchtete Reinkultur die ursprüngliche kulturelle Beschaffenheit, wie auch die den Hühnern gegenüber entfaltete pathogene Wirkung.

In der 2. Serie war nach 139 Tage während zweifacher Froschpassage weder Reptilien, noch Warmblütern gegenüber eine Veränderung der pathogenen Wirkung zu konstatieren; auch in kultureller Beziehung nicht.

In der 3. Serie bewirkt eine 336 Tage während vierfache Froschpassage bloss in Bezug auf die pathogene Wirkung den Hühnern gegenüber eine wesentlichere Abnahme derselben.

Der V. Gallinaceusstamm zeigt nach 101 Tage während Schlangenpassage keine Veränderung.

Endlich zeigte der aus dem Menschen gezüchtete aviare Stamm, der bereits ursprünglich modifizierenden Einflüssen unterworfen war, nach 158 Tage (während der Reptilienpassage, weder in kultureller Beziehung, noch den Reptilien oder Warmblütern gegenüber) eine Veränderung der pathogenen Wirkung.

Die Zusammenstellung der Experimente zeigt, dass, wenn wir auch imstande waren, einzelne Eigenschaften der im Geflügel gewöhnlich vorhandenen säurefesten Stäbchen zu dämpfen, es doch nicht in unserer Macht stand, dieselben derart umzugestalten, dass sie eine Annäherung zu anderen säurefesten Bazillen aufgewiesen hätten. Die mit diesen Stämmen vollzogenen Modifikationsversuche waren ebenso erfolglos, wie wir dies bei unseren humanen und bovinen Tuberkelbazillenstämmen gesehen haben und so werden durch diese konformen Versuchsergebnisse nur jene Ansichten bekräftigt, wonach die bisherigen Versuche für die experimentell erreichbare Modifikation der verschiedenen säurefesten Stäbchen nicht günstig waren. Unsere zu dieser Gruppe gehörigen Versuche wurden so sehr unter Kontrolle der Reinkultur bewerkstelligt, dass die sonst bei derartigen Versuchen leicht sich einschleichenden Fehler mit grösster Gewissenhaftigkeit eliminiert wurden. Bei unserer heutigen Auffassung ist die rigoroseste Anwendung von im strengsten Sinne genommenen Reinkulturen bei der Anstellung derartiger Versuche in jeder Beziehung unerlässlich. Die Unterlassung der geringsten Kontrolle macht die gewonnenen Resultate zweifelhaft. Die stets wiederholte Betonung dieses Umstandes ist unbedingt gerechtfertigt, da wir auch aus den in allerletzter Zeit erfolgten Mitteilungen ersehen können, dass die Versuche nicht von Reinkulturen ausgingen.

Diese unsere Ansicht wird von unseren Erfahrungen noch bestätigt, die wir bei jenen Untersuchungen machten, bei denen wir bestrebt waren, die Modifikation der wesentlichen Eigenschaften einzelner säurefester Stäbchen mit einem Verfahren zu erreichen, das bisher noch nicht den Gegenstand einer systematischen Untersuchung bildete. Dieses Verfahren bezieht sich auf:

## VII. Teil.

### **Einfluss der Symbiosis auf die verschiedenen Tuberkelbazillen-Stämme.**

Die Möglichkeit einer Modifikation der verschiedenen säurefesten Bazillen wurde unter den mannigfaltigsten Einflüssen erforscht.

Es kann unser Zweck nicht sein, diese Versuche detailliert zu erläutern. Es dürfte aber angezeigt sein, zu betonen, dass nach unserer Meinung die meisten bisherigen derartigen Resultate, in denen das zu einer Gruppe gehörig säurefeste Stäbchen im Laufe der Versuche die Charakterzüge eines zu einer anderen Gruppe gehörigen säurefesten Stäbchens angenommen hätte, den eventuell zufällig sich eingeschlichenen Versuchsfehlern zuzuschreiben sind, oder wurde bereits zu Beginn mit keiner Reinkultur gearbeitet. In dem Momente, da bei den Transformationsversuchen der Beginn mit Gewebestücken, und demnach nicht mit streng genommenen Reinkulturen erfolgt, kann es sich leicht ereignen, dass die Experimente mit gemeinsamer Anwesenheit von verschiedenartigen säurefesten Stäbchen begonnen wurden; eine solche bei natürlichen Mischinfektionen vorkommende scheinbare Transformation kann uns nicht im geringsten überraschen.

Gerade die Deutsche Kommission beruft sich darauf, dass, wenn bei tuberkulösen Infektionen nebst den die gewöhnliche Krankheitsform erregenden säurefesten Bazillen auch andere, zu irgend einer anderen Gruppe gehörigen säurefesten Bazillen nachzuweisen sind, solche Fälle als Beweis der etwa im Menschen vorkommenden Bovinusinfektion nicht gelten können, da die Anwesenheit der bovinen Bazillen auch passiv sein kann. Doch ist es unklar, ob eine passive Rolle dieser akzidentell vorkommenden, auf sonstigen Gebieten sich entwickelnden säurefesten Bazillen bei den, im gegebenen Falle sichtbaren tuberkulösen Veränderungen angenommen werden kann, oder ob ihnen die nämliche Rolle in der Erregung des Krankheitsverlaufes gebührt, wie z. B. den eventuellen humanen Bazillen? Wenn wir andererseits sehen, dass aus den so gefundenen tuberkulösen Geweben ein Stamm mit solchen Eigenschaften ausgezchtet werden kann, der streng genommen zu keiner der bekannten säurefesten Gruppen eingereiht werden kann (Übergangskultur), ist es in diesem Falle notwendig, sich auf die Transformationsfähigkeit des entsprechenden Organismus zu berufen? Das wäre ja eine Erklärung, die durch die mit Reinkulturen genau ausgeführten Untersuchungen durchaus nicht gestützt wäre. Viel eher wäre daher anzunehmen, dass bei der nebeneinander, in langwährendem, innigem Zusammenhange erfolgten Entwicklung der verschieden gearteten säurefesten Bazillen eventuell verborgene Eigenschaften entfaltet werden, die bei der isolierten Entwicklung der betreffenden säurefesten Bazillen mit den uns zur Verfügung stehenden Mitteln nicht nachgewiesen werden konnten. Es ist wohl sehr schwer, diese Frage zu beantworten, doch glauben wir an die Möglichkeit. Und wir meinen,

dass die mit unserem Verfahren gewonnenen Resultate uns gerade in diesen Fragen orientieren werden.

Wenn einmal feststeht, dass beispielsweise in humanen tuberkulösen Veränderungen verschiedene (humanus, bovinus) säurefeste Bazillen gemeinsam unter natürlichen Verhältnissen vorkommen können, so lässt sich dies auch in Tieren experimentell nachahmen, und zwar zur Klärung der Frage auf noch viel vorteilhaftere Weise, indem wir die Infektionen mit von uns genau gekannten Stämmen ausführen; denn bei diesem Vorgehen können wir die Veränderungen der spezifischen Eigenschaften, die während der gemeinsamen Entwicklung zustande gekommen sind, viel genauer kennen lernen. Es ist daher nichts anderes zu tun, als die unter verschiedenen Umständen gemeinsame Entwicklung von ein oder eventuell mehreren bestimmt gekannten säurefesten Bazillen zu fördern. Bei solchen Untersuchungen können uns ganze Gruppen künstlicher Nährböden oder für säurefeste Bazillen empfindlicher Tiere zur Verfügung stehen. Als Bedingung wird — wie bereits erwähnt — die genaue Kenntnis der Eigenschaften der als Ausgangspunkt dienenden Kulturen vorausgesetzt. Weshalb erwähnen wir diese Bedingung wiederholt? Genügt es denn nicht, von den Reinkulturen auszugehen, die aus irgend einem tuberkulösen humanen oder tierischen Herde gesondert gewonnen wurden?

Die Annahme sogenannter „Übergangsstämme“ überzeugt uns davon, dass es nicht genügt, von den unmittelbar gewonnenen Reinkulturen auszugehen.

So lange uns kein Versuchsverfahren zur Verfügung steht, das mit strengster naturwissenschaftlicher Genauigkeit unbedingt zu erweisen vermag, ob irgend eine Stammkultur ausschliesslich aus humanen, bovinen oder Gallinaceus-Bazillen bestehe, können wir selbst die unter dem Namen „Reinkulturen“ allgemein verwendeten Ausgangskulturen nicht ausschliesslich als aus einer einzigen Art bestehend betrachten. Ob ferner ein so unbedingt separierendes, differenzierendes Verfahren, bei in solch naher Verwandtschaft stehenden Individuen, wie es die grosse Gruppe der säurefesten Flora ist, durchzuführen möglich wäre, ist noch sehr fraglich. Unter solchen Umständen mussten wir uns an jene ideale Form der Reinkulturen halten, die von einem einzigen entwickelungsfähigen Bazillenindividuum ausgeht. Wie wichtig diese auf wahrhaft naturwissenschaftlicher Basis stehende Bedingung ist, diesbezüglich können wir Angaben von unseren eigenen Beobachtun-

gen vorbringen. Wir erwähnen im Vorhinein, dass alle diese unsere Versuche unabhängig von den Forschungen Oehleckers erfolgten.

Oehlecker bemerkte bezüglich der sogenannten Übergangsstämme: „Es liegt nun die Vermutung nahe, dass bei solchen Kulturen eine Mischung beider Typen vorgelegen hat.“ Er bringt auf künstlichem Wege Glycerinbouillonkulturen zusammen und zwar wählte er zu diesem Behufe einen humanen Tuberkelbazillenstamm und zwei bovine Tuberkelbazillenstämme, und zwar im Verhältnisse von 50 : 1, 1 : 1 und 1 : 100 oder 1 : 50. Seine Schlussfolgerungen sind nicht überraschend, wenn er erwähnt, dass sich in dem Meerschweinchen beiderlei Stämme verbreiten können, in der Kultur hingegen vermöge der humane Bazillus den bovinen zu überwuchern, und so können die reichlichen Kulturen aus gemischten Kolonien bestehen. Er behauptet aber: „eine spärlich und zart gewachsene Bouillonkultur enthält keine Bazillen des Typus humanus, hier handelt es sich immer nur um einen reinen Typus bovinus.“ Ferner erwähnt er: „In unseren Versuchen wurde eine Perlsuchtkultur durch den Typus humanus ganz erdrückt. Nur eine auf künstlichem Nährboden besser wachsende Perlsuchtkultur (ältere Laboratoriumskultur) konnte sich teilweise dem Typus humanus gegenüber behaupten.“ Wir würden uns in Wiederholungen einlassen, wenn wir unsere ähnlichen Erfahrungen erwähnten; bei unseren derartigen Versuchen verfolgten wir andere Zwecke. Unser Hauptzweck war zu erreichen, dass die verschiedenen säurefesten Bazillen während ihrer unter denselben Verhältnissen stattfindenden Entwicklung Eigenschaften annehmen mögen, die ihnen bisher nicht eigen waren.

Wir halten es nicht für ausgeschlossen, dass es möglich sei, unter dem künstlichen Zwange der gemeinsamen Entwicklung der verschiedenen säurefesten Bazillen nach dieser Richtung hin, wenn auch kein endgültiges, definitives Resultat, so doch zumindest ermunternde Resultate zu gewinnen. Indem wir also die verschiedenen säurefesten Gruppen zu einer gemeinsamen Entwicklung gezwungen haben, war es nicht unser Zweck, die durch die gemischten Stämme erregten Veränderungen oder die morphologischen Verhältnisse der auf künstlichem Boden erreichten gegenseitigen Entwicklungsfähigkeit zu prüfen, sondern zu sehen, ob die eine gewisse Zeit hindurch und unter gewissen Umständen sich gemeinsam entwickelnden, verschiedenen säurefesten Bazillen, nachher von einander gesondert, irgend welche Annäherung zueinander zeigen.

Wir verfügen diesbezüglich insgesamt über drei Versuchsserien, die — in Anbetracht des kurzen Zeitraumes (1 Jahr), innerhalb dessen sie ausgeführt wur-

den — natürlich nicht als abgeschlossen betrachtet werden können; zu gewissen Schlussfolgerungen aber mögen sie dennoch berechtigten.

I. In der I. Versuchsserie beobachteten wir die gemeinsame Entwicklung der III. Gallinaceus-Tuberkelbazillenkultur und der Fisch-Tuberkelbazillenkultur, teils in Tieren, teils auf künstlichen Nährböden. Unsere Beobachtungen beschäftigten sich vorzüglich mit der Frage, ob wir imstande sind, den Typus gallinaceus in Kaltblütern zu einer ebenso reichlichen Entwicklung zu bringen, wie dies die Eigenschaft der Fischbazillen ist. In diesem Falle schenken wir dem Verhalten der Fischbazillen deshalb keine besondere Aufmerksamkeit, weil wir diese Stammkultur nach einer uns unbekanntem Reihe der Weiterzucht erhalten.

Das kulturelle Verhalten und die anderen Tieren gegenüber bekundete Pathogenität der III. Stammkultur des Typ. gall. war uns wohlbekannt, dennoch waren wir in dieser Serie neuerdings bestrebt, hauptsächlich ihre auf Kaltblüter geübte Wirkung kennen zu lernen.

Mit der Lebertuberkel-Emulsion des Huhnes Nr. 84, das mit den Tuberkelbazillen des Huhnes Nr. III infiziert wurde, ferner mit der III. Geflügel-Tuberkelreinkultur infizieren wir insgesamt 11 Frösche, bezüglich derer zu erwähnen ist, dass in einigen Fröschen (235 Nr.) die inneren Organe so viele kurze, säurefeste Stäbchen enthielten, dass dieser Befund des nach 144 Tagen erfolgten Exitus sehr auffallend war. Knötchen waren selbst bei intraabdomineller Infektion nicht zu finden. Die aus dieser Froschserie unmittelbar gewonnenen Reinkulturen (61 und 190) entwickelten sich im Eiskasten (8° C) nicht; bei 41° C bildeten sie reichliche, charakteristische Kolonien; ihre bekannte pathogene Wirkung unterscheidet sich dem Geflügel (Hühner) und Meerschweinchen gegenüber von der der Ausgangskultur durchaus nicht.

In der II. Froschpassage (Frösche Nr. 58 und 73) impften wir die Frösche mit 1 Tag hindurch im Frosche verweilten Geflügeltuberkelbazillen, zu denen wenige bei Zimmertemperatur entwickelte Fisch-Tuberkelbazillenkolonien gemischt waren. Mit den aus dem Frosche Nr. 58 dieser Serie gewonnenen, jetzt schon gemischten Kultur wurden die weiteren Untersuchungen vollführt. Der Frosch Nr. 58 verendet übrigens nach 76 Tagen; an den inneren Organen (Leber und Milz) sind ziemlich viele säurefeste Stäbchen zu sehen. Nach 101 Tagen werden bei dem Kontrolltiere bloss im Rückenlymphsacke säurefeste Stäbchen gefunden.

Aus dem Frosche Nr. 58 gewannen wir bei Zimmertemperatur, im Eiskasten, bei 37,5° C und 51° C unmittelbare Kulturen. Die mit diesen Kulturen ausgeführten Versuche sind noch nicht abgeschlossen. Wir konnten die Separation der einzelnen Stämme mit strenger Genauigkeit in kurzer Zeit durchführen; gegenwärtig wollen wir bloss jene Ergebnisse erwähnen, die wir mit diesen bei verschiedener Temperatur entwickelten Kolonien angestellten Versuche erhielten. Wir glauben kaum, dass es möglich wäre, bei einfacher Besichtigung dieser Kulturen aus ihrem äusseren Erscheinen beurteilen zu können, welche die gemischten und welche Reinkulturen waren.

Mit der bei 41° C unmittelbar gewonnenen Kultur werden 2 Meerschweinchen, das Huhn Nr. 159 und 4 Frösche infiziert. In den Meerschweinchen fanden wir keine Tuberkulose; das Huhn weist eine der angewendeten In-

fektionsdase entsprechende Tuberkulose auf; die Frösche verenden mit Ausnahme eines Exemplares nach 13—19 Tagen mit kurzen säurefesten Stäbchen verschiedener Menge in den inneren Organen. Mit der bei 37° C entwickelten Kultur werden wieder 2 Meerschweinchen, 1 Huhn und 3 Frösche infiziert. Die Meerschweinchen weisen bloss auf einige Drüsen sich beschränkende Schwellungen auf (Nr. 179), das Huhn zeigt eine entsprechende Form der Tuberkulose. Die Frösche verenden rasch mit auffallend blutreichen, geschwollenen Organen, mit vielen kurzen, säurefesten Stäbchen. Die mit bei 18° C entwickelten Kolonien vollzogenen Infektionen haben erwiesen, dass in den Meerschweinchen 181 und 182 nirgends eine tuberkulöse Veränderung zu sehen war; das Huhn zeigt eine beginnende, charakteristische Tuberkulose. Die Frösche verenden nach 9 bis 24 Tagen, sie sind voll langer, säurefester Bazillen. Auch die mit den nämlichen bei 18° C entwickelten Kolonien infizierten 3 Vipern verenden mit blutreichen Organen, die mit säurefesten Bazillen überfüllt sind. Die mit der einen Viper (Nr. 2) fortsetzungsweise angestellten Infektionsversuche führten zu keinem besonderen Resultate, höchstens verdienen die in der Leber und in der Bauchhöhle des Frosches Nr. 245 vorgefundenen, zahlreichen Tuberkel eine Erwähnung, deren etliche mit langen, säurefesten Stäbchen überfüllt sind. Leider war es uns nicht gelungen, aus dieser letzten Serie Kulturen zu gewinnen, demnach stehen uns jetzt bloss die aus den Fröschen Nr. 58 und 73 gewonnenen Mischkulturen zur Verfügung.

Wenn wir nun die uns bis jetzt zur Verfügung stehenden Daten prüfen, fällt es sofort auf, dass die bei 41° C und 37° C sich entwickelnden Kolonien für Frösche bedeutend mehr pathogen waren als die Ursprungskultur des Typus gallinaceus Nr. 3. Mit Fisch-Tuberkelbazillen vermochten wir bei solchen Temperaturen nie eine Entwicklung von Kolonien zu erreichen; und wenn demnach diese Kulturen auch keineswegs Fisch-Tuberkelbazillen enthielten; so müssen wir die gesteigerte Pathogenität dem vorhergehenden Verweilen in dem mit Fisch-Tuberkelbazillen infizierten Frosche, also dem Zwange der gemeinsamen Entwicklung mit den Fisch-Tuberkelbazillen zuschreiben. Es steht uns fern, von dieser Versuchsserie positive Resultate zu folgern; sind dies doch unsere ersten Experimente und ausserdem konnten wir eine Untersuchung der gesonderten Reinkulturen bisher nicht bewerkstelligen. Unsere bei 41° C entwickelten Kulturen enthielten mit ziemlicher Gewissheit bloss Bazillen des Typ. gallinaceus. Die bei 18° C entwickelte Kultur aber erregte beim Geflügel eine Tuberkulose. Mit den bei 8° C entwickelten Kulturen haben wir bis jetzt keine systematischen Versuche ausgeführt.

II. Bei der Serie der künstlichen Mischinfektion verwendeten wir gleiche Quantitäten der III. Gallinac. und einer humanen Stammkultur. Die humane Stammkultur gehört zu den für Kaninchen stärker pathogenen humanen Tuberkelbazillen XV b. Das mit den aus beiderlei Kulturen insgesamt mit 1 cg subkutan infizierte Kaninchen Nr. 437 zeigt die Form der mässigen Allgmeintuberkulose und die anatomischen Veränderungen unterschieden sich eher durch die bedeutende, käsige Reaktion der peripheren Drüsen von den durch die humane Stammkultur sonst verursachten Veränderungen. Die aus der parailiakalen Drüse dieses Kaninchens gewonnene Mischkolonie wurde zu den weiteren Infektionen verwendet. Die gewonnenen Bazillen wurden auf Glyzerin-Kartoffeln erhalten, und zwar waren bereits zu Anfang der 3. Woche kleine, punktförmige, nasse Kolonien zu sehen und nur spärlich fanden sich Kolonien vor, die kleiner und

anders gefärbt waren: Gegen Ende der 4. Woche wird die ganze Züchtungsfläche von nassen Kolonien bedeckt, von trockenen ist keine Spur zu sehen. In der Voraussetzung, dass die humanen Tuberkelbazillen durch die nassen Kolonien (Typ. gallin.) vollständig verdrängt worden sind, verwendeten wir diese nassen Teile vorsichtigerweise zur Fortzuchtung. Auf Glycerin-Kartoffeln sind bereits in der ersten Woche wieder nasse Kolonien zu sehen, davon sind abweichende Kolonien nicht wahrzunehmen; nach 3 Wochen entwickelte sich ein typischer, reichlicher Gallinaceus-Tuberkelstamm. Auch auf Glycerin-Agar ist die Kultur sehr charakteristisch. Auf Glycerin-Rindsblutserum zeigt die dünne Kulturfläche stellenweise sich hervorhebende kleine Knötchen, die zwar von nasser Oberfläche sind, nach erfolgter Färbung aber gebogene, ziemlich dicke Bazillen ergeben.

Mit jenen Glycerin-Kartoffelkolonien, die äusserlich ein der Geflügeltuberkelkultur vollkommen entsprechendes Bild gewährten, wurden 2 Meerschweinchen mit je 2 mg subkutan infiziert, die beide spontan verendeten und eine typische Allgemeintuberkulose aufwiesen. Aus dem Meerschweinchen Nr. 142 gelang es uns bloss von der Injektionsstelle eine Kultur zu gewinnen. Aus dem zweiten Meerschweinchen Nr. 186 standen uns auch aus den Lungen Kulturen zur Verfügung. Auf den aus der Injektionsstelle des Meerschweinchens Nr. 142 hergestellten Nährböden (Glycerin-Kartoffeln und Glycerin-Rindsblutserum) waren in der vierten Woche verstreut kleine stecknadelkopfgrosse, etwas gelbliche Kolonien und von denselben ganz abgesondert nasse, punktförmige, grauweisse Kolonien zu sehen. Die einzelnen Kolonien bestehen aus ganz verschiedenen säurefesten Bazillen. Ausserdem waren auf dem einen Glycerin-Kartoffelnährboden bloss alleinstehende, nasse Kolonien, auf dem anderen Glycerin-Kartoffelnährboden — mit der Lupe untersucht — bloss trockene, isolierte Kolonien zu sehen. Unter dem Mikroskope betrachtet, bestehen diese voneinander vollkommen isolierten Kolonien nicht aus identischen Bazillen, sondern es sind neben den kurzen, geraden, sich gleichmässig färbenden säurefesten Stäbchen auch dickere, verstreute, gebogene zu sehen. Die formellen Unterschiede der beiderlei säurefesten Bazillen standen im entsprechenden Verhältnis zur äusseren Form der Kolonien: In dem von der nassen Kolonie entstammenden Präparate waren in mehreren Gesichtsfeldern verschieden gestaltete, säurefeste Bazillen nicht zu sehen; höchstens sehr verstreut; in anderen Gesichtsfeldern waren sie wieder in ziemlicher Anzahl vorhanden. In den trockenen Kolonien waren schon durchschnittlich mehr kurze, gerade, säurefeste Bazillen — nebst den vorherrschenden, sonstigen säurefesten Bazillen von anderer Form — zu sehen. Die Infektionen wurden so bewerkstelligt, dass mit den vollkommen trockenen Kolonien zwei Hühner (Nr. 232 und 245) infiziert wurden, von denen sowohl das subkutan, als das intravenös infizierte eine Allgemeintuberkulose aufwies. Die in der Lunge des Huhnes Nr. 232 vorgefundene bedeutende tuberkulöse Veränderung ist als besonders seltener anatomischer Befund erwähnenswert. Mit den für Bazillen des Typ. gall. sehr charakteristischen Kolonien infizierten wir die Meerschweinchen Nr. 287 und 288 subkutan ( $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{2}$  mg) und fanden gelegentlich der nach 80 Tagen erfolgten Tötung in beiden Zeichen einer Allgemeintuberkulose. Das Tier Nr. 287, bei dem die Infektion mit einem äusserst geringen Quantum humaner Stammkultur vollzogen wurde, weist eher sich auf die Drüsen beschränkende Veränderungen auf; das Meerschweinchen Nr. 288 zeigt während des nämlichen Zeitraumes bedeutend schwerere Veränderungen. An den aus der oberflächlichen Inguinaldrüse dieses Tieres bereiteten Züch-

tungsproben sind in der 4. Woche die ersten Kulturen zu sehen, in denen bereits zu Beginn die verschieden gestalteten Kolonien gut auszunehmen sind, deren Untersuchung im Zuge ist. Mit der als Ausgangspunkt dienenden und auf nasse Typ.-Gallinac.-Kolonien hinweisenden Kultur infizieren wir subkutan das Kaninchen Nr. 186, wofür wir erhielten nebst der Kultur, die aus den dem Injektionsgebiet naheliegenden Drüsen gewonnen wurde, auch aus der Lunge auf künstlichem Nährboden sich entwickelte Kolonien, die auf künstlichem Nährboden von ziemlich gleichmässig trockenen Kolonien gebildet sind, wie sie auch unter dem Mikroskop aus gleichmässigen säurefesten Stäbchen bestehen und meist Haufen miteinander bilden. Die mit den aus beiden Nährböden gewonnenen Kulturen infizierten Hühner zeigen gelegentlich der nach 2 Monaten erfolgten Tötung keine Tuberkulose. Schliesslich zeigte das Meerschweinchen, das mit der Milz des Huhnes Nr. 232 subkutan infiziert wurde, welches zufolge der Infektion der aus dem Meerschweinchen Nr. 142 gewonnenen trockenen Kolonien tuberkulös wurde, gelegentlich der nach 67 Tagen erfolgten Tötung nebst einer geringen Verkäsung der peripheren Drüsen auch eine Schwellung sämtlicher Drüsen, und auch in den Lungen waren 6 stecknadelkopfgrosse Tuberkel mit säurefesten Bazillen zu sehen. Die von diesem Tiere aus der Inguinaldrüse, der Milz, der peribronchialen Drüse und der Lunge hergestellten Züchtungsproben stehen unter Beobachtung.

Bis jetzt stehen uns aus den mit der Mischung der III. Hühner- und der XVb humanen Stammkulturen ausgeführten Untersuchungen diese Daten zur Verfügung, aus denen in erster Reihe zu folgern wäre, dass nicht bloss diejenigen Kulturen, die äusserlich z. B. einer Hühner-Tuberkelkultur entsprechen, auch anders geartete säurefeste Bazillen enthalten können, sondern auch die ganz isoliert dastehenden kleinen Kolonien ein Gemisch von Individuen in sich bergen können, wie das — wohl äusserlich nicht — aber unter dem Mikroskop oder mittelst Tierversuchen bewiesen werden kann.

Die Untersuchung solcher isolierten, äusserlich sich als einheitlich darstellenden Kolonien ist jetzt im Zuge. Was die Tierversuche anbelangt, führten die Versuche, die mit den aus den Meerschweinchen Nr. 142 und 186 gewonnenen Kulturen angestellt wurden, nicht zu dem nämlichen Resultate, weil wir nicht imstande waren, mit den aus der Lunge und der Inguinaldrüse des letzteren Tieres entstammenden Kulturen Hühner mit Erfolg zu infizieren; mit der aus dem Meerschweinchen Nr. 142 gewonnenen Kultur war aber die Infektion erfolgreich. Es darf aber nicht vergessen werden, dass wir die künstliche Kultur aus der Impfungsstelle des letzteren Tieres erhalten haben. Es muss ferner in Anbetracht gezogen werden, dass das letztere Tier 52 Tage lebte, das Meerschweinchen Nr. 186 hingegen nach 91 Tagen verendete, welcher Zeitraum eventuell genügt hätte, dass die Gallinaceus-Tuberkelbazillen zugrunde gehen; obzwar dies unseren Erfahrungen gemäss weniger wahrscheinlich ist. Allerdings hat die Anwesenheit des Typus humanus die Verbreitung des Typ. gallin. im Körper der Meerschweinchen nicht günstig beeinflusst. Das wird auch im entgegengesetzten Sinne bestätigt durch den Infektionsversuch, der mit dem Huhne angestellt wurde, das mittelst der vom Meerschweinchen Nr. 142 gewonnenen Kulturen infiziert wurde, wo die säurefesten Bazillen meist den Charakter des Typus humanus besaßen und in der Lunge des mit der Milz des Huhnes infizierten Meerschweinchens die vorhandenen Tuberkel dennoch

auf die Anwesenheit von humanen Tuberkelbazillen deuteten, was aber noch keineswegs bewiesen ist.

III. Der Versuch mit der III. Mischinfektion erfolgte mit denselben beiden Stämmen; als Ausgangstier wurde aber die Ziege gewählt. Von den mit insgesamt 3 cg Kulturen subkutan infizierten 2 Ziegen wurde die eine nach 195 Tagen getötet, wobei wir bloss an der Injektionsstelle und in der präskapularen Drüse der entsprechenden Seite spezifische Veränderungen erhielten. Die mit dieser präskapularen Drüse subkutan infizierten Meerschweinchen Nr. 166 und 167 wurden nach 82 Tagen getötet; in beiden war das Bild einer Allgemeintuberkulose entwickelt, obzwar die Lungen davon kaum betroffen waren.

Wir waren nicht imstande die aus beiden Meerschweinchen gewonnenen Kulturen, weder bei Prüfung der entwickelten, separierten Kolonien, noch im späteren Stadium, als wir zusammenhängende Kulturflächen erhielten, von anderen sich gut entwickelnden, humanen Kulturen zu unterscheiden; selbst bei der mikroskopischen Untersuchung wagten wir nicht entschieden, auf das Vorhandensein eventuell verschiedener säurefester Bazillen zu schliessen. Als wir wieder mit der aus dem Meerschweinchen Nr. 166 gewonnenen Kultur 2 Kaninchen subkutan infizierten, wiesen die in demselben nach 93 Tagen vorgefundenen Veränderungen auf die Anwesenheit sonstiger für Kaninchen stärker pathogener säurefesten Bazillen. Die Züchtungsversuche aus den Organen beider Kaninchen (Nr. 1106 und 1107) sind im Zuge. Die mit der aus dem Meerschweinchen Nr. 167 gewonnenen Kultur infizierten Kaninchen zeigten nichts Erwähnenswertes. Diese Form der Infektion konnte auch durch die nicht modifizierte, ursprünglich humane Stammkultur hervorgerufen werden. Auch die aus dem Organ dieser Tiere bewerkstelligten Züchtungsversuche sind im Zuge.

Wenn wir endlich die Kulturen prüfen, die aus der präskapularen Drüse der als Ausgang dienenden Ziege gewonnen wurden, so ist zu ersehen, dass auf Glycerin-Kartoffeln zu allererst nach 4 Wochen nasse, weisslich-graue Kolonien auftraten, dann später von denselben separiert, in Form isolierter Kolonien, graue, etwas färbige kleine Anlagen. Diese bestanden auch unter dem Mikroskop — wie es bei dem anderen Versuche der Fall war — aus unterscheidbaren Bazillen. Sowohl die trockenen als die nassen Kolonien wurden zu weiteren Übertragungen verwendet und es gelang uns, äusserlich einerseits ganz an die humane, andererseits ganz an die Gallinaceus-Tuberkulose erinnernde Kulturen zu gewinnen. Besonders die an eine Hühner-Tuberkelkultur erinnernde Kolonien waren von anderen ganz typischen Gallinaceus-Stammkulturen nicht zu unterscheiden. Die humane Stammkulturen nachahmenden Kolonien waren aber — obzwar sie eine trockene Oberfläche besaßen — dennoch leichter zu emulgieren und unter dem Mikroskope waren beiderlei Bazillen zu unterscheiden.

Das mit trockenen Kolonien infizierte Geflügel weist eine Allgemeintuberkulose auf; von den Meerschweinchen jedoch, die mit von der Hühner-Tuberkelkultur nicht unterscheidbaren Kolonien subkutan infiziert wurden, zeigt das Tier 273 eine Allgemeintuberkulose, die mit der subkutanen Infektion in Zusammenhang steht. Die in dem mit  $\frac{1}{2}$  cg infizierten Meerschweinchen Nr. 289 vorgefundenen Veränderungen entsprechen eventuell der Wirkung der bezüglich dieses Tieres eine gesteigerte pathogene Wirkung aufweisende Geflügel-Tuberkelkultur; die Kulturen stehen uns aber bis jetzt nicht zur Verfügung.

Auf Grund der Ergebnisse, die uns infolge dieser Versuche zur Verfügung stehen, können wir unsere vorher ausgesprochene Ansicht

bezüglich der scheinbaren Reinkulturen nur bekräftigen und ist es nur begreiflich, dass wir, indem wir die Möglichkeit einer Transformation eines säurefesten Individuums zu erforschen suchen, besonderes Gewicht nicht auf die sogenannten, sondern wahrhaft als solche sicherweisenden Reinkulturen legen die, wie schwer immer es auch zu erreichen sei, dennoch nur durch die Isolierung der entwicklungsfähigen säurefesten Individuen — und nicht durch das Arbeiten mit Kolonien in realer Weise zu klären ist.

### Schlussfolgerungen.

Aus unseren Untersuchungen ist deutlich zu ersehen, dass nicht bloss die verschiedenen säurefesten Gruppen, sondern auch die im engeren Sinne genommenen, unter natürlichen Verhältnissen lebenden säurefesten Bazillen von einander verschiedene Eigenschaften aufweisen können, die sich sowohl in den äusseren Entwicklungsverhältnissen als in den natürlichen Lebensverhältnissen manifestieren können. Wir konnten das mit naturwissenschaftlicher Genauigkeit nicht bloss bezüglich der vom Menschen gewonnenen Tuberkelstammkulturen, sondern auch in bezug auf die säurefesten Bazillen der Perlsucht- und der Hühnertuberkulose beweisen.

Die genaue Analyse unserer humanen Tuberkelstammkulturen erwies, dass unter denselben Bazillen vorkommen können, welche alle jene charakteristischen Eigenschaften besitzen, wie die unter natürlichen Verhältnissen in anderen Tieren sich entwickelnden säurefesten Bazillen, wie wir dies in einem Falle von Bazillen des Typus gallin. nachwiesen.

Wir konnten uns im weiteren Verlaufe unserer Untersuchungen, welche die Modifikation der Eigenschaften der verschiedenen säurefesten Bazillen bezweckten, überzeugen, wie schwer es hält, einzelne wahrhaft wesentliche Eigenschaften dieser Bazillen kennen zu lernen. Wir konnten uns ferner davon überzeugen, wie leicht relativ die unter den heutigen Lebensverhältnissen erworbenen Eigenschaften der verschiedenen säurefesten Gruppen zu dämpfen sind. Diese unsere Erfahrung bezieht sich insbesondere auf die spezifische pathogene Wirkung der verschiedenen säurefesten Bazillen. Natur-

lich konnten wir die humanen Tuberkelstammkulturen nach dieser Richtung hin nicht unmittelbar untersuchen, doch prüfen; wir haben derartige Erfahrungen bei anderen säurefesten Gruppen gewonnen.

Die spezifisch pathogene Wirkung jedoch ist für die vom praktischen Standpunkte uns näher interessierenden säurefesten Bazillen — bei dem heutigen naturwissenschaftlichen Stande — charakteristisch. Zahlreiche diesbezügliche Untersuchungen überzeugten uns, dass diese spezifische Wirkung abgestumpft werden könne; wenn sie aber innerhalb einer so kurzen Versuchsfrist vermindert werden kann, so ist die Annahme berechtigt, dass die verschiedenen säurefesten Bazillen dieser Eigenschaft schliesslich auch beraubt werden können, und zwar in dem Sinne, dass diese Eigenschaft im Lebenslaufe des entsprechenden säurefesten Bazillus nicht mehr nachzuweisen ist. Ob nun diese ihrer spezifischen pathogenen Wirkung beraubten säurefesten Stäbchen im Laufe ihrer ferneren Entwicklung diese Eigenschaft zurückgewinnen können oder nicht, ist einstweilen eine unge löste Frage. Die Phylogenesis der säurefesten Bazillen spricht wohl dafür, dass diese fragliche Eigenschaft wieder erlangt werden könne; der strenge positive Beweis fehlt jedoch.

Die verschiedenen (praktisch wichtigeren) säurefesten Bazillen zeigen im grössten Teile ihres auf Nährböden fortgesetzten Entwicklungsganges als ausserordentlich charakteristische Eigenschaft die Säurefestigkeit. Säurefeste Stäbchen, die dieser Eigenschaft stets beraubt blieben, kennen die Forscher — zumindest unter den praktisch wichtigeren säurefesten Bazillen — nicht; und dennoch, wenn die spezifische pathogene Eigenschaft vermindert, eventuell ganz behoben werden kann, so dürfte auch diese Eigenschaft der verschiedenen Tuberkelbazillen modifiziert werden können, obzwar diese Eigenschaft schon eine Eigenschaft der ganzen Gruppe bildet und keine im engeren Sinne genommene Fähigkeit, wie es die spezifische pathogene Wirkung ist.

Das Aufhören der speziellen pathogenen Wirkung als einer im engeren Sinne genommenen charakteristischen Eigenschaft, die Verminderung, eventuell das Verschwinden der säurefesten Fähigkeit als allgemeiner charakteristischer Gruppeneigenschaft würden das Kriterium des Rückschlages der verschiedenen säurefesten Stäbchen an den Ausgangstamm bilden.

Ob durch systematische modifizierende Versuche die Forschung je zu diesem Punkte gelangen wird? Eine wichtige Frage ist es

schliesslich, ob sich die spezifischen pathogenen Eigenschaften austauschen oder aneignen lassen?

Nicht nur die Forschungen anderer, sondern auch unsere eigenen Versuche überzeugten uns davon, dass die Aneignung oder Übertragung neuer spezifischer Eigenschaften zu bewirken in naturwissenschaftlichem Sinne noch niemandem gelungen ist.

So lange uns transformierende Versuche, welche mit nach der von uns beschriebenen Methode ausgeführten Reinkulturen bewerkstelligt wurden, nicht als schlagende Beweise zur Verfügung stehen, bis dahin beweisen Versuche, wie sie auch in unserer Arbeit zu finden sind, dass sich die praktisch wichtigeren säurefesten Gruppen im Haushalte der Natur von einander stets entfernen.

