

ZB MED - Informationszentrum Lebenswissenschaften

Die Tuberkulose

Cornet, Georg

1907

ZB MED - Informationszentrum Lebenswissenschaften

Shelf Mark: Ui VI 1958 -1-

2. Kapitel. Der Tuberkelbazillus.

[urn:nbn:de:hbz:38m:1-129164](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:hbz:38m:1-129164)

2. Kapitel.

Der Tuberkelbazillus.

Im lebenden Zustande und ungefärbt läßt sich der Tuberkelbazillus nur sehr schwer erkennen. Um die feineren Details seiner Struktur, seiner Beziehung zur Umgebung zu beobachten, ist es notwendig, ihn zu färben.

Färbemethoden.

Der Tuberkelbazillus färbt sich zwar auch in einfacher wässriger oder alkoholischer Lösung (Lichtheim, Giacomi, Baumgarten), aber viel schwerer als andere Bakterien. Er macht das Vorhandensein einer Beize und eine intensivere Einwirkung der Farblösung, sei es durch längere Dauer der Färbung oder durch Erwärmung, nötig. Dafür hält er die aufgenommene Farbe gegen starke Säuren und Alkohol länger als andere Bakterien und länger als das Gewebe zurück („Säure-, Alkoholfestigkeit“). In der Art behandelt treten die Bazillen schon deutlich auf dem entfärbten hellen Grunde hervor (neuerdings von Waldvogel wieder empfohlen). Doch bedient man sich häufig der letzterwähnten Eigenschaft, um durch Gegenfärbung von Gewebe und anderen Bakterien den Bazillus noch deutlicher sichtbar zu machen.

Die ursprüngliche oben erwähnte Färbemethode Kochs (siehe Seite 17) wurde von Ehrlich alsbald wesentlich verbessert und findet mit einigen von Weigert und Rindfleisch angegebenen Modifikationen noch heute sehr häufige Verwendung.

Zur Bereitung der Ehrlichschen Farblösung mischt man 5 cm^3 reines Anilinöl mit 100 cm^3 destillierten Wassers, filtriert die Mischung nach energischem Schütteln durch ein angefeuchtetes Filter; der gewonnenen wasserklaren Flüssigkeit wird nun tropfenweise eine gesättigte, alkoholische Lösung von Methylviolett oder besser Fuchsin (20 g Farbstoff: 100—150 g Alkohol) zugesetzt, bis leichte Opaleszenz eintritt (nach Weigert auf 100 cm^3 Anilinwasser 11 cm^3 gesättigter Farblösung).

Die Ehrlichsche Methode hat den Nachteil, daß die schnelle Zersetzung des Anilinwassers immer frische Zubereitung der Farblösung erheischt, ein Übelstand, dem auch durch Zusatz von 10 cm^3 absoluten Alkohols nur für kurze Zeit abgeholfen wird.

Einen wesentlichen Fortschritt bedeutete daher die von Ziehl eingeführte Karbolfuchsinlösung, die wegen ihrer nahezu unbegrenzten Haltbarkeit allgemeine Verbreitung fand.

Die Bereitung geschieht durch Verreiben von 1 g Fuchsin in 10 g absoluten Alkohols und Zusatz dieser Mischung zu 100 g 5%iger wässriger Karbollösung. Erst bei monatelangem Stehen scheiden sich öltartige Massen ab, die durch Filtration beseitigt werden.

In anderer Richtung vereinfachte Rindfleisch die Methode, indem er durch Erwärmen der Farblösungen die vorher erforderliche Zeit der Farbeinwirkung von 12—24 Stunden auf Minuten reduzierte.

Von den verschiedensten Autoren werden noch eine große Anzahl mehr oder minder wichtige Modifikationen der Färbung angegeben, die zum Teil zweifellos gute Resultate liefern; deren Aufzählung muß ich mir aber unter Hinweis auf die einschlägige Literatur von Unna, Czaplewski, Heim u. A. versagen.

Unter den zahlreichen Stoffen, die für die Färbung noch Verwendung fanden, seien nur einige erwähnt: Borfuchsin (Lubinoff), Chloroformfuchsin (Ahrens), Sublimatlösungen von Anilinfarben (Nastinkoff und Pewsner), Sudan III (Marion Dorset) — für die Beize: Terpentinöl (Prior), Thymol (Brieger), Aldehyde (Ehrlich) — für Entfärbung: unterschweflige Säure (Peters), 2% salzsaures Anilin (Kühne), Eau de Javelle (Rondelli & Buscalioni), 5—10% Kaliumperkarbonat oder Wasserstoffsuperoxyd (Ad. Müller), ferner konzentrierte, alkoholische Lösung von Pikrinsäure, welche durch Gelbfärbung des Gewebes die Gegenfärbung erspart (Tarchetti).

Für den Erfolg bleibt immer die Hauptsache, daß man eine oder ein paar erprobte Methoden fleißig übt und vollkommen beherrscht. Als einfach und zuverlässig hat sich zum Nachweis von Tuberkelbazillen folgender, wohl vielfach geübter Modus procedendi bewährt:

Von dem zu untersuchenden Materiale wird ein kleinstes Partikelchen — von Sputum aus mehreren, besonders suspekten Stellen — mittels einer kräftigen, vorher geglühten und wieder abgekühlten Platinöse auf einem reinen Deckgläschen in dünnster Schicht verrieben, das Deckglas in die Cornetsche Pinzette geklemmt, vorsichtig über einer Flamme getrocknet und das Präparat durch dreimaliges, langsames Ziehen durch die Flamme auf dem Glase fixiert. Man tropft alsdann konzentrierte Ziehlsche Lösung reichlich auf das Präparat, bis die Fläche ganz damit bedeckt ist, und bringt es durch vorsichtiges Hin und Herbewegen über der Flamme ($\frac{1}{2}$ —1 Minute) zum Dampfen (nicht kochen!). Die Farbflüssigkeit wird dann mit Wasser abgespült, das Deckgläschen in 2½% Salpetersäure ganz kurze Zeit hin und her bewegt, bis die Farbe verschwunden ist und nur einem rötlichen Schimmer Platz gemacht hat. Dann schwenkt man das Deckgläschen in 60% Alkohol, respektive zur differenzierenden Entfärbung von den anderen säurefesten Bazillen in absolutem Alkohol, spült mit Wasser ab und färbt mit verdünnter wässriger Methylenblaulösung (oder Malachitgrünlösung) $\frac{1}{4}$ —1 Minute nach. Nach nochmaligem Abspülen mit

Wasser wird das Präparat durch vorsichtiges Erwärmen oder zwischen Löschpapier getrocknet, in ein Tröpfchen Immersionsöl oder, falls man ein Dauerpräparat herzustellen wünscht, in Kanadabalsam eingebettet und auf dem Objektträger untersucht (siehe auch Schnellfärbung bei Kapitel Diagnose). Nach einzelnen Angaben bringt die Ehrlichsche Methode mehr Bazillen zur Darstellung als die von Ziehl-Neelson.

Bei Gewebsschnitten, welche eine intensive Erwärmung nicht vertragen, wird das Verfahren etwas geändert. Zur Fixation des Gewebes verwende man etwa gesättigte Sublimatlösung mit Zusatz von 5% Eisessig, weniger empfehlenswert ist Formol sowie nach d'Arrigo & Stampacchia und Borrel Alkohol (Gewebs schrumpfung). Die Einbettung geschieht in Paraffin oder Zelloidin. Man bringt die Schnitte in ein Schälchen mit Ziehlscher Lösung und stellt diese (für 1—12 Stunden) in einen auf 37° eingestellten Brutschrank. Dann überträgt man die Schnitte in Wasser, hierauf in 2¹/₂% Salpetersäure, wo sie aber kaum einen Augenblick verweilen sollen, aus dieser in 60% Alkohol, den man wiederholt wechselt, oder man vereinigt die beiden letzten Prozeduren, indem man 60% Alkohol verwendet, welchem auf 100 cm³ 20 Tropfen Salpeter- oder Schwefelsäure zugesetzt sind. Nach dem Alkoholbade wird der Schnitt im Wasser ordentlich durchspült und mit verdünnter, wässriger Methylenblau- oder Malachitgrünlösung nachgefärbt, nochmals in Alkohol gebracht und dann in Kanadabalsam eingebettet. Man erhält auf diese Weise sehr schöne Bilder, die Tuberkelbazillen rot, das umgebende Gewebe, die Zellen und Zellkerne sowie die sonstigen Bakterien, welche besonders im Sputum reichlich vorkommen, blau, respektive grün tingiert. — Sehr empfehlenswert ist auch die Gegenfärbung in Böhmers Alaunhämatoxylin (1/2—1 Minute), dann 5 Minuten Wässerung in gewöhnlichem Wasser, hierauf Alkohol, Xylol und Kanadabalsam. Bezüglich anderer Methoden verweise ich auf Cimmino und Palladino-Blandini, Martin, Kühne, Roloff, Unna, Delbanco sowie auf Dreyer (vierfache Färbung der Schnitte) u. a.

Ganz junge Bazillen sind, wie sich das in Kulturen verfolgen läßt, noch nicht so säure- und alkoholfest wie ältere Exemplare (Marmorek, Klein, Klebs). In ganz alten Bazillen sind häufig helle Lücken sichtbar, die infolge degenerativer Vorgänge in den Bazillen keine Farbe mehr aufnehmen (oder sie leicht abgeben?). Besonders findet man solche Formen in alten Kavernen. Schließlich lehnen die Bazillen sogar in toto die Farbe ab (alter Knocheneiter). In Alkohol und ähnlichen Stoffen konserviert, scheinen sie hingegen unbegrenzte Zeit ihre Färbbarkeit zu behalten. Desgleichen bewahren sie dieselbe nach den eingehenden Untersuchungen von J. Sabrazès in faulendem Sputum bis drei Jahre, am Taschentuch angetrocknet, monatelang, ebenso nach Einwirkung von Essig, Sublimat, Äther, Chloroform — hingegen durch Salpeter-, Salz- oder Schwefelsäure, übermangansaures Kali, Kreolin, Lysol wird die Färbbarkeit aufgehoben oder vermindert. — Über den Nachweis der Tuberkelbazillen im Sputum, Urin und in den Fäces, über Anreicherung etc. siehe Näheres im klinischen Teil beim Kapitel „Diagnose“.

Ursachen der spezifischen Färbung.

Das eigentümliche Verhalten der Tuberkelbazillen gegen Farbstoffe suchte man anfangs nach Ehrlich durch eine die Bazillen umgebende

Hülle zu erklären, die durch Alkali für Farben aufnahmefähig wird, dagegen für entfärbende Mineralsäuren undurchdringlich ist.

Da sich diese Annahme durch die Ziehl'schen Versuche als unhaltbar erwies, machte man Fettsubstanzen des Bazillus für dieses Verhalten verantwortlich, namentlich als Bienstock und Gottstein zeigten, daß auch andere Bakterienpräparate durch Behandlung mit Fetten säurefest werden. Selbst durch Wachstum auf fettreichen Nährböden erlangen nach Bienstock (siehe auch Grigorjew) manche Bakterien eine gewisse Säureresistenz. So ließ sich auch die Säurefestigkeit der Smegmabazillen durch ihren fettigen, talgdrüsenreichen Fundort erklären. Weber hat aus der Butter indirekt eine Bakterienart gewonnen, die auf den gewöhnlichen fettfreien Nährböden nicht säurefest ist, wohl aber auf fetthaltigen Nährböden, Butteragar, Milch säure- und sogar alkoholfest wird (identisch mit dem von Grassberger isolierten Bazillus aus der Butter).

Es gelang auch den säurefesten Bestandteil der Bazillen zu isolieren, Weyl (durch Behandlung mit NaOH), ferner Hammerschlag, Klebs, Koch, Borrel, Bulloch & Macleod, Nikitin (siehe auch Feistmantel). Helbing dagegen sucht die Säurefestigkeit nicht dem Fettgehalt, sondern Chitinkörpern zuzuschreiben. Aronson extrahierte aus den Bazillen ein Wachs, das auf Objektträger ausgestrichen, sich mit Karbolfuchsin in der Hitze färbte und die Farbe nur schwer gegen HCl-Alkohol abgab. Der von Bulloch und Macleod durch die Aronson'sche Mischung und weitere Prozeduren erhaltene Niederschlag bewahrte die aufgenommene Farbe sogar nach achttägiger Anwendung einer 25% Schwefelsäure. (Siehe zu dieser Frage noch Unna, Gibier, Borrel, Ferran, Fischer und Pappenheim, Grimme).

1. Morphologie des Tuberkelbazillus.

Im lebenden Zustande, und zwar nach Kochs Vorgang im hängenden Tropfen untersucht, gibt sich der Tuberkelbazillus als kleines Stäbchen ohne Eigenbewegung, zuweilen mit stark lichtbrechenden Körnchen, zu erkennen.

In gefärbtem Zustande, mit Ölimmersion, Abbé'scher Beleuchtung und vollkommen geöffneter Irisblende betrachtet, präsentieren sich die Tuberkelbazillen (Koch) in der Form dünner schlanker Stäbchen, in der Länge schwankend, etwa 0.0015—0.004 mm lang, also etwa $\frac{1}{4}$ — $\frac{3}{4}$ so lang wie der Durchmesser eines roten Blutkörpers, zirka 0.0003—0.0005 mm breit. Sie sind entweder gerade oder zeigen eine leichte Knickung oder Biegung und erscheinen in jungen Kulturen meist kürzer als im Auswurf oder älteren Kulturen. In letzteren und in alten Kavernen trifft man zuweilen längere, fadenförmige, auch in Ketten angeordnete Bazillen. Sie

liegen entweder einzeln oder auch vielfach in kleinen Häufchen zusammen, selbst zu großen Gruppen und Bündeln vereinigt, in selteneren Fällen und bei vorsichtiger Präparation in zopfartiger Form.

Vakuolen-Sporenbildung und Degenerationserscheinungen.

Oftmals sind die Bazillen nicht in ihrer ganzen Kontinuität gefärbt, sondern lassen in gleichmäßigen Abständen eine Anzahl farbloser, heller, häufig bikonkaver (Metschnikoff, Coppen-Jones) Stellen mit ganz feinen, gefärbten Randlinien erkennen. Da die Bazillen auch im ungefärbten Zustande stark glänzende Körperchen von ähnlichem Aussehen zeigen, hatte Koch, beide für identisch haltend, anfangs den Schluß gezogen, daß es sich nicht um „Vakuolen oder einfache Lücken im Protoplasma“, sondern um echte Sporen handle. Flügge hat solche helle Stellen mit ampullärem Typus, d. h. seitlich über die Kontur des Bazillus scheinbar hinausragend beschrieben. Derzeit ist man ziemlich allgemein geneigt, sie als den Ausdruck regressiver Metamorphose, als Vakuolen, anzusehen.

Besonders in älteren Kavernen findet man Bazillen oft in kurze, hintereinanderliegende Bröckeln zerfallen, welche zweifellos als Degenerationserscheinungen aufgefaßt werden müssen; in allen, besonders im Knochen-eiter sind zuweilen Bazillen färberisch gar nicht mehr nachweisbar, obwohl nach dem positiven Impfversuche zu schließen noch keimfähige Reste vorhanden sind.

Von Metschnikoff, Nocard und Roux, Czaplewski, Klein wurde darauf aufmerksam gemacht, daß bei sehr starker Färbung, z. B. Kochen in verdünntem Karbol- oder Anilinfuchsin und nachheriger Entfärbung, in einzelnen Bazillen kleine, runde, dunkel bis schwarz gefärbte Körperchen, häufig polständig, sichtbar werden, die denselben ein gekörntes Aussehen verleihen. Bei stärkerer Entfärbung verliert dann die Substanz des Bazillus die Farbe, während diese runden oder ovalen Körper dieselbe noch zurückhalten, so daß Ketten von kleinen, runden, rotgefärbten Körnchen, „Körnchenreihenbazillen“ von Biedert und Siegel, gebildet werden. Sie werden hauptsächlich im Kavernensputum, seltener in Kulturen gefunden und sind mit den im ungefärbten Präparate sichtbaren, stark lichtbrechenden Körnchen des Bazillus anscheinend identisch.

Babes und Czaplewski gelang es, diese Körperchen ähnlich den richtigen Sporen durch Doppelfärbung zur Anschauung zu bringen.

Für die Sporennatur dieser Gebilde würde außer der regelmäßigen Gestalt die Schwierigkeit der Färbung und die Energie sprechen, den aufgenommenen Farbstoff gegenüber Säuren zurückzuhalten (Neissersche Sporenreaktion); doch fehlen zuverlässige Angaben über ihre Auskeimung. Nach Solles' Angabe sollen aus vorspringenden Punkten am Bazillenleib junge Bazillen auswachsen, die im Winkel mit den Mutterbazillen zu-

sammenkleben oder ihnen parallel liegen und wie diese schleimig umhüllt sind. Die Darstellung gelang ihm durch Abwaschen der schleimigen Hülle einer Agarkultur mit saurer oder alkoholischer Lösung und Behandlung mit Nigrosin. Andererseits kommt ihnen wohl eine etwas erhöhte, keineswegs aber jene hohe Resistenz gegen Wärme, Austrocknung und Antiseptika zu, in der wir das spezifische Attribut der Sporen zu erblicken gewohnt sind. Durch Erhitzen auf 60 ° (eine Stunde) werden diese Körperchen ebenso wie die Bazillen getötet (Schumowski).

Wollen wir also die Sporennatur dieser Körnchen gelten lassen, so dürfen wir keinesfalls an die klassischen Dauerformen sonstiger Bazillen denken, sondern müssen Sporen von sehr geringer Widerstandsfähigkeit annehmen. (Siehe auch E. Levy.)

Piéry und Mandoul schreiben die Körnung dem Umstande zu, daß jeder Bazillus eine Kette von Chromatinkörnern enthält, welche von einer Schicht wechselnder Färbung umgeben sind. Bei intensiver Färbung der Randschicht erscheint ein homogener, andernfalls ein gekörnter Bazillus.

Hülle.

Die hohe Resistenz der Bazillen gegen Austrocknung und überhaupt gegen äußere Schädigungen sowie der Nachweis von Zellulose machen die Existenz einer umhüllenden Membran wahrscheinlich, wie sie ihnen Ehrlich schon frühzeitig zugesprochen hatte. Sie ist auch offenbar der Sitz der in den Bazillen vorhandenen fett- und wachsartigen Substanzen. Durch diese Hülle erklärt es sich ferner, daß die gefärbten Bazillen aus Kulturen ungefärbt bleibende Konturen oder Zwischenräume zeigen.

Kern.

Durch eine modifizierte Romanowskische Färbung konnte Feinberg in den Tuberkelbazillen ein an einem Ende verdicktes, kommaähnliches, rotgefärbtes Gebilde sichtbar machen, meist in der einen Hälfte des Bakterienleibes, selten in dessen Mitte gelegen, ebenso selten doppelt an beiden Polen vorhanden, dessen Deutung als Kern wohl berechtigt erscheint. Der Kern hält seine Farbe 24 Stunden gegen Alkohol, während das blaugefärbte Plasma entfärbt wird.

Zu seiner Darstellung werden die Deckglaspräparate getrocknet, zur Fixation $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde in absolutem Alkohol gelegt, dann kommen sie für 20 Minuten in die Eosin-Methylenblaulösung ($1\frac{1}{2}$ —2% wässrige Methylenblaulösung wird mehrere Tage hintereinander auf 70—80° erhitzt und dann zu 1 Teil dieser Lösung 4—6 Teile einer 1% Eosinlösung zugesetzt), das Präparat wird dann mit Wasser abgespült, getrocknet und in absolutem Alkohol entfärbt. Bei Tuberkelbazillen sind stärkere Färbungen nötig.

Unter der eingreifenden Behandlung der Trockenpräparate wird offenbar die Struktur der Bakterien gefährdet. Um dies zu vermeiden, sucht Nakanishi sie in vivo zu färben.

Er träufelt wässrige, warm gesättigte, frisch filtrierte Lösung von Methylenblau auf den Objektträger und läßt soweit eintrocknen, daß derselbe eben himmelblau ist. Dann bringt er ein Tröpfchen einer Aufschwemmung von Tuberkelbazillen auf den Objektträger. Der Farbstoff löst sich und tingiert die morphotischen Elemente in feiner Differenzierung.

So fand Nakanishi in jungen Kulturen zwei Formen von Bazillen, die einen besonders in Bouillonkultur mit typisch zelligem Bau, die anderen mit Polfärbung. Bei den ersteren ist die Membran nur schwach angedeutet, der Zelleib wenig gefärbt, der Kern, länglich oval, meist in der Mitte des Leibes liegend. Außerdem finden sich auch sanduhrähnliche Kerne oder auch zwei Kerne nebeneinander.

Die zweite Form ist schmaler, das Cytoplasma intensiver gefärbt, namentlich die beiden etwas verdickten Enden. Ein Kern ist nicht nachweisbar.

Um Überfärbungen zu vermeiden, gibt Ficker einer anderen Methode den Vorzug: Er läßt dünnste Lösungen (Methylenblau med. pur. Hoechst 1:50000 und allmählich stärker) zu der Bazillenaufschwemmung zufließen und erreicht so gleichfalls Färbung in vivo.

Pleomorphie.

Der Tuberkelbazillus tritt nicht immer in Stäbchenform auf. Schon 1884 hat Petrone Verzweigungen wahrgenommen. In alten Kulturen fanden zuerst verlängerte, aufgetriebene Formen mit lateraler Knospenbildung Nocard und Roux, Maffucci, Verzweigungen mit keulenförmiger Anschwellung Metschnikoff. Diese Befunde wurden später bestätigt und erweitert von Klein, Fischel, Dixon, Coppen-Jones, Straus, Babes, Skschivan, Hayo Bruns, Semmer, Craig, Dorset, Arthur Meyer (Marburg). Sowohl bei Hühner- als Säugetiertuberkulose begegnet man solchen Formen. Hin und wieder sind einzelne Bazillen zu längeren Fäden ausgewachsen, namentlich schön in Bouillon mit Eiweißzusatz. Es zeigen sich gabelige oder rechtwinkelige Verzweigungen nach Art der Hyphen von Mycelpilzen oder knospenartige bis 10 μ lange, seitliche Ausbuchtungen, seltener sogar sekundäre Verzweigungen. Bei der üblichen, relativ rohen Präparationsmethode werden diese Gebilde vielfach zerstört. Coppen-Jones hat die Verzweigungen besonders in 2—7 Monate alten Agarkulturen durch Schnitte oder Mazerationen in Na Cl oder in Ranviers $\frac{1}{3}$ Alkohol dargestellt.

An den Bazillenfäden sind öfters intermediäre rand- oder endständige flaschen- oder keulenähnliche Auftreibungen wahrzunehmen. Die größeren Kolben sind konzentrisch geschichtet wie bei Aktinomyces und in der Mitte oft hohl, die kleinsten strukturlos. Die Zusammensetzung des Nährbodens scheint auf die Entstehung der Verzweigungen keinen wesentlichen Einfluß zu haben; nur Skschivan spricht einen solchen

dem Kochsalz zu. Man begegnet dergleichen Gebilden außer in Kulturen hin und wieder auch im Sputum (Coppen-Jones, Marpmann, Craig).

Eigentümliche Fäden und Fadennetze, ähnlich wie sie Hinterberger als Eigentümlichkeit älterer Milzbrandbazillen beschrieben hat, beobachtete Gemelli beim Tuberkelbazillus durch Behandlung mit Kal. permangan. und Neutralrotlösung, die Kolben treten nach Färbung mit reinem Eosin deutlich hervor.

Über die Bedeutung der Zweig- und Keulenbildungen fanden manche Kontroversen statt; vielfach hat man sie als Involutionserscheinung gedeutet (Metschnikoff), neuerdings herrscht die Auffassung vor, daß sie nicht ein Zeichen von Degeneration, von Erkrankung oder Schwächung der Bazillen, sondern vielmehr von kräftiger trophischer Entwicklung sind (Arthur Meyer), zumal auch lange Fäden schon in den ersten Tagen junger Kulturen auf sauren Kartoffeln auftreten (Lubinski).

Die Keulen- und Kolbenbildung der Tuberkelbazillen beschränkt sich nicht nur auf Reinkulturen und Sputum, sondern es tritt auch völlig aktinomycesartiger Wuchs der Tuberkelbazillen im Tierkörper, bei den wenig empfänglichen Kaninchen nach Infektion mit schwach virulenten Kulturen in den ersten 2—3 Monaten auf. Babes und Levaditi beobachteten solche Formen nach subduralen Einspritzungen, Friedrich nach Injektion einer feinen Bazillenemulsion in die Karotis und in den linken Ventrikel, und Schulze nach parenchymatöser Impfung anderer Organe, namentlich Gehirn, Niere und Mamma (siehe noch Dalous u. a.).

Bedeutung der Pleomorphie.

Anfangs konnte man wohl glauben, daß es sich bei diesen seltsamen Erscheinungen um eine Verunreinigung mit Schimmelpilzen handelte (Bostroem), doch ihr Auftreten nach dem 14. und bis zum 21. Tage (Schulze), zu einer Zeit, wo nach Ribbert eingeführte Schimmelpilze schon zu grunde gegangen sind, schließt diese Auffassung von vorneherein aus. Coppen-Jones hält die Keulen- und Kolbenbildung, die er in einem Sputum rings um elastische Fasern fand, für unorganische Ablagerungen um den Tuberkelbazillus, während Gasperini sie als eine spezielle Reaktion gegen Hindernisse erklärt. Auch Lubarsch betrachtet sie als Hemmungs- mißbildung infolge mangelnden Raumes.

Systematische Stellung.

Die Faden- und Zweigbildung zeigt, daß der Tuberkelbazillus wohl nicht zu den einfachen Bakterien (Schizomyceten) gehört, sondern die parasitische Form eines Fadenpilzes darstellt. Die Keulen- und Kolbenbildung des Tuberkelbazillus deutet auf seine nahe Verwandtschaft zum Aktinomycespilz, die zuerst Fischel betonte. Der gleichen Gattung dürften auch

andere säurefeste Bazillen mit ähnlichen Formerscheinungen angehören: der Bazillus der Hühnertuberkulose (Schulze, Lubarsch), Moellers Timothee- und Grasbazillus II, der Erreger der Blindschleiehtuberkulose und der Mistbazillus (Moeller, Lubarsch), der Fischtuberkelbazillus, Butterbazillus (Rabinowitsch, Lubarsch), ferner der Bazillus der Lepra (Barrannikow) und des Rotzes (Marx). Tetanus und Diphtherie dürften durch ihre Verzweigungen (Klein) der Gruppe nahestehen, wenn auch keine Strahlenherde nachgewiesen sind (Lubarsch). Die ganze Gruppe wäre demnach als Strahlenpilze zu bezeichnen und wegen der gleichen Art der Verzweigung den Streptothricheen zuzurechnen (Lachner-Sandoval, Behla). Gegen die letztere Einteilung erhebt Lubarsch Einspruch, mangels sicheren Nachweises von Sporen, und weist den Strahlenpilzen eine eigene Stellung zwischen den Schizomyceten und Hyphomyceten an.

Ledoux-Lebard will nach Metschnikoffs Vorgang die Tuberkelbazillen als Sclerothrix bezeichnen, und sie an die Seite der Cladothrix stellen. Lutz trennt Tuberkulose- und Leprabazillen als eigenes Genus, „Coccothrix“, vom Gros der Bazillen ab, während Bataillon und Terre den Namen „Oospora Kochi“ wählen und Droba den Tuberkelbazillus als Zygomyceten bezeichnet?!

2. Biologie des Tuberkelbazillus.

A. Kultivierung.

Wenn für die allgemeinen praktischen Zwecke die spezifische Farbenreaktion zur Identifizierung der Tuberkelbazillen auch meist genügt, so ist für manche Fragen der feineren Diagnostik, besonders aber zum Studium der biologischen Verhältnisse, die Reinkultivierung außerhalb des tierischen Körpers auf künstlichen Nährböden unerlässlich. Schon Koch hatte gezeigt, daß die Tuberkelbazillen auf den gewöhnlichen Nährsubstraten, auf Gelatine etc., und bei den in der freien Natur vorhandenen Wärmegraden zu wachsen und sich zu vermehren nicht im stande sind. Nur auf schräg erstarrtem Blutserum gelang ihm zunächst die Kultivierung.

Wachstumstemperatur.

Die Temperatur, in der der Tuberkelbazillus seine Entwicklung findet, ist ziemlich engbegrenzt. Der Bazillus der Säugetiertuberkulose versagt das Wachstum bei einer Temperatur unter 29° und über 42°. Das Temperatur-Optimum aber ist 37° bis 38°. Da diese relativ hohen Temperaturen sich in der freien Natur gewöhnlich nicht oder wenigstens nicht konstant vorfinden, folgt daraus die für die Prophylaxis

so wichtige Tatsache, daß die Tuberkelbazillen nicht wie andere pathogene Bakterien, z. B. Cholera-, Typhusbazillen, in der freien Natur ihre Vegetationsbedingungen finden, sondern einzig und allein auf den tierischen Organismus mit seiner stets gleichmäßigen Temperatur von 37° bis 39° angewiesen sind. Das äußerst spärliche Wachstum, das zuweilen von der Säugetiertuberkulose unter besonderen Verhältnissen auch bei etwas niedriger Temperatur berichtet wird, fällt praktisch nicht ins Gewicht. Die Angaben über höhere Wachstumstemperatur von 43° bis 44° beziehen sich auf den Bazillus der Hühnertuberkulose. Über niedrigere Temperaturen siehe Kapitel „Virulenz“.

Als Ausgangsmaterial für Reinkulturen empfehlen sich junge, frische Tuberkel aus eben getöteten Versuchstieren. Doch gelang es schon Koch, auch aus geschlossenen Kavernen, aus Lupus etc., Kulturen anzulegen. Je weniger frisch die Leiche ist und je mehr sich in dem betreffenden tuberkulösen Herde bereits anderweitige Bakterien angesiedelt haben, die bekanntlich in offenen Kavernen stets, zuweilen auch in Miliartuberkeln (siehe Mischinfektion) sich einfinden, um so leichter mißglückt der Kulturversuch, indem die sekundären Bakterien infolge ihrer stärkeren Wachstumsenergie alsbald den Nährboden okkupieren.

Die übliche Methode, die Krankheitserreger durch das Plattenverfahren zu isolieren, wie dies bei anderen Bakterien, z. B. dem Milzbrandbazillus, mit bestem Erfolge geübt wird, versagt bei den Tuberkelbazillen, da diese in den Platten, vermutlich infolge mangelnden Luftzutrittes, ein merkbares Wachstum verweigern.

Unter Umständen lassen sich auch nach einem zuerst von Koch angegebenen Verfahren selbst aus Sputum Kulturen gewinnen, ein Modus, der jetzt vielfach Nachahmung gefunden hat.

Das Sputum, natürlich nur aus der Tiefe kommendes Sekret, wird mehrere Male mit sterilisiertem Wasser ausgewaschen und dadurch von den aus den oberen Luftwegen stammenden Bakterien befreit, hierauf aus der Mitte desselben ein Flöckchen herausgerissen und mikroskopisch untersucht. Überzeugt man sich, daß nur Tuberkelbazillen vorhanden sind, und daß es sich nicht um eine sogenannte Sekundärinfektion handelt, so wird ein zweites, ebenfalls der Mitte entnommenes Flöckchen mit guter Aussicht auf Erfolg auf den betreffenden Nährboden gebracht.

Die auf diese Weise gewonnenen Kolonien unterscheiden sich (nach Kitasato) von den aus Organteilen abgeleiteten, anfangs durch eine feuchte, glänzende und glatte Beschaffenheit. Siehe Weiteres im Kapitel Diagnose.

Serumkulturen.

Zur Aussaat reibt man das tuberkelbazillenhaltige Material mit einem kräftigen Platinspatel auf den Nährboden fest ein. Partikel von derberer Konsistenz werden zuerst zwischen sterilen Skalpellen oder Objekt-

trägern zerquetscht, um die Bazillen aus dem Gewebe freizumachen und besser auf der Serumoberfläche verteilen zu können. Sämtliche Prozeduren erfordern peinlichste Aseptik, da andernfalls nach wenigen Tagen Trübung des Kondenswassers oder rasch aufschießende Kolonien die stattgehabte Verunreinigung verraten.

Zur Herstellung des Nährbodens wird das Blut defibriert, in Reagensgläser gefüllt und mehrere Tage hintereinander bei ca. 58° sterilisiert, am besten in einer mit Wasserdampf gesättigten Atmosphäre, in der auch bei 70° die Flüssigkeit erstarren soll. Der Verschuß der geimpften Kulturen findet mit Gummikappen oder Paraffin statt.

Wachstum der Serumkulturen.

Werden die richtig beschickten Blutserumnährböden in dem auf 37° eingestellten Brutschrank belassen, so tritt zunächst keine Veränderung ein. Erst zirka vom fünften Tage an lassen sich, wie dies schon Koch geschildert hat, mit der Lupe ganz feine, mattweiße Pünktchen auf der Oberfläche wahrnehmen, welche dann zu kleinen, glanzlosen, trockenen Schüppchen auswachsen. Die Schüppchen vergrößern sich, konfluieren allmählich und bilden einen dünnen, glanzlosen, grauweißen Überzug, welcher dem Nährboden, je fester er ist, um so loser aufliegt und sich von ihm oft im umfangreichen Rasen abheben läßt.

Die Kolonien verflüssigen das Serum nicht, dringen in dasselbe nicht ein, halten sich, wenn sie bis zum Kondenswasser kommen, an der Oberfläche und bilden ein dünnes, mattes Häutchen, das sich oft auf der gegenüberliegenden Seite des Reagensröhrchens um mehrere Millimeter in die Höhe schiebt.

Jüngere Kolonien präsentieren sich bei 80facher Vergrößerung als zierliche S-förmige Figuren mit schlangenförmigen, an den Enden zugespitzten Windungen. Beim Klatschpräparat läßt sich die Konfiguration auch in gefärbtem Zustande betrachten. Die einzelnen Bazillen, oft in langen Fäden, liegen nicht direkt aneinander, d. h. sie berühren sich scheinbar nicht, sondern sind durch einen hellen, wenn auch sehr schmalen Zwischenraum getrennt, der schon von Koch als eine Binde- und Kittsubstanz gedeutet wurde, auf welcher der feste Zusammenhalt der Kolonien beruht.

Glyzerinnährböden.

Bei dem erheblichen Aufwand von Zeit, Mühe und Geschick, den Serumkulturen erforderten, wandten nur wenige Forscher diesem Gebiete ihre Tätigkeit zu. Als ein bedeutungsvoller Fortschritt für das Studium der Tuberkulose war daher die Entdeckung Nocards und Roux' 1887 zu bezeichnen, welche durch den Zusatz von Glyzerin den leicht beschaff-

baren, aber bisher für Tuberkelbazillen ungeeigneten Bouillonagar und die Bouillon in einen vorzüglichen Nährboden verwandelten. Den günstigen Einfluß des Glyzerins schrieben Nocard und Roux seiner hygroskopischen Eigenschaft, v. Lingelsheim seiner Wirkung auf die Osmose zu, doch spricht seine Ersetzbarkeit durch Lävulose und Stärke (Proskauer und Beck, Hammerschlag) mehr für seine nutritive Funktion.

Der Glyzerinagar-Nährboden wird hergestellt, indem man 1000 *g* Kalbs- oder Rindfleischwasser oder Fleischextrakt (10 : 1000) mit 10 *g* Pepton, 12 *g* Agar, 5·0 NaCl und 30—50 *g* Glyzerin kocht, filtriert und sterilisiert.

Episode der Mißverständnisse.

Eine in der Geschichte der Tuberkulose bemerkenswerte Episode der Mißverständnisse datiert aus jener Zeit, insoferne verschiedene Mitteilungen hervorragender französischer Forscher auf deutscher Seite einstimmige Opposition fanden.

Schon die Schilderungen, die Nocard und Roux von den auf Glyzerinagar gezüchteten Kulturen entwarfen, standen nicht im Einklange mit den in Deutschland gewonnenen Bildern. Auch die pathogenen Eigenschaften schienen nach den französischen Mitteilungen, besonders von Yersin, durch den Glyzerinnährboden plötzlich andere geworden zu sein, was auf deutscher Seite nicht bestätigt werden konnte. Metschnikoff züchtete Tuberkelbazillen bei 43·6°, während dieselben bei Koch jedes Wachstum bei einer Temperatur über 42° versagt hatten. Auch experimentelle Heilerfolge an Tieren durch verschiedene Mittel wurden von dort berichtet, während ich meine Tiere trotz aller „Heilmittel“ immer in der gleichen Zeit verlor, wie die nicht behandelten.

Zunächst fand sich für diese seltsamen Widersprüche bei den damals lockeren Beziehungen zwischen Berlin und Paris keine Erklärung.

Als die erste „Pariser“ Tuberkulosekultur nach Berlin kam und dem Verfasser kurz darauf im Pasteurschen Institut in Paris solche in freundlichster Weise zur Verfügung gestellt wurden, konnte man zunächst nur das fremdartige Aussehen konstatieren. Doch das Rätsel sollte bald gelöst sein.

Ribbert und besonders Rivolta hatten Unterschiede der Hühner- von der menschlichen Tuberkulose festgestellt, Maffucci dieselben genauer präzisiert und Koch die Übereinstimmung der aus Hühnertuberkulose gezüchteten Kulturen mit den aus Paris stammenden konstatiert. Nun stellte sich tatsächlich heraus, daß Nocard und Roux als Ausgangspunkt ihrer Kulturen die Tuberkulose eines Fasans benutzt hatten, während die deutschen Kulturen sich auf menschliche Tuberkulose zurückführen ließen.

Es ist für die Beurteilung der aus jener Zeit des Mißverständnisses stammenden Arbeiten, besonders von französischer Seite, wichtig, diese

Tatsachen zu kennen. Denn der Kulturen der Vogeltuberkulose bedienten sich nicht nur Nocard und Roux, sondern auch viele andere Autoren, die ihre Kulturen, statt sie selbst anzulegen, aus der Zentrale bezogen, so daß die Konfusion eine Zeitlang ziemlich weite Kreise gezogen hatte. Die ferneren Arbeiten von Maffucci, Straus und Gamaleia, außer der schon erwähnten von Koch, haben die differentiellen Merkmale der Vogel- und Säugetiertuberkulose, die wir, soweit für den vorliegenden Zweck notwendig, unten erwähnen werden, genauer studiert. Wo hier von Tuberkelbazillen schlechthin gesprochen wird, ist immer der Erreger der menschlichen Tuberkulose gemeint.

Wachstum der Glyzerinagarkulturen.

Die auf 2—6% Glyzerinagar entwickelten Kolonien bilden zum Unterschied von den oben beschriebenen Serumkulturen schon nach wenigen Tagen krümelige, unregelmäßig geformte, weiß-gelbliche, glanzlose oder mattglänzende Auflagerungen. Im weiteren Verlaufe wachsen sie zu ziemlich kräftigen, von der Oberfläche sich erhebenden Körnern oder Warzen, zum Teil mit schlangenartigen Windungen aus, oft umgeben von einem schuppenartigen Hofe. Bei reichlicher Aussaat formen sie sich zu sehr üppigen, dicken, kohärenten Vegetationen, die mit zunehmendem Alter eine mehr gelbe bis gelb-bräunliche oder rötliche Färbung annehmen und einen eigentümlich aromatischen Geruch erkennen lassen.

Über die mikroskopische Struktur der Kolonien siehe Coppen-Jones.

Um von schwach entwickelten, besonders direkt von Organteilen ausgehenden Kolonien bald zu üppigen Kulturen zu gelangen, empfiehlt es sich, die ersten 2—3 Generationen sehr frühzeitig, etwa alle 8—14 Tage auf neue Nährböden zu verpflanzen.

Um die Vorteile der Serum- und Agarkultur zu vereinigen, fangen Besançon und Griffon Blut aus der Karotis vom Kaninchen direkt in Röhrechen auf, welche mit im Wasserbade flüssig gehaltenem Glyzerinagar (6% Glyzerin, 2% Agar) beschickt sind, und mischen das Blut damit (im Verhältnis von 1 Teil Blut zu 2—3 Teilen Agar) durch öfteres vorsichtiges Neigen der Röhre. Auf diesem Nährboden werden die Kolonien nach 6 Tagen sichtbar, nach 15 Tagen ist die Oberfläche mit krümeligen, schokoladefarbenen und zusammenhängenden Massen bedeckt. Die Methode ist von den Verfassern namentlich zum Nachweis spärlicher Bazillen empfohlen.

Flüssige Nährböden.

Eine besonders reichliche Entwicklung von Tuberkelbazillen findet auf (am besten in weitbauchige Kolben gefüllter) 4—6% Glyzerinbouillon statt (Koch, Straus). Nur bedarf es der Vorsicht, die zur Aussaat benutzten Kulturpartikelchen auf der Oberfläche der Nährflüssigkeit schwimmen

zu lassen, da sie andernfalls zu Boden sinken und dann durch den Luftabschluß keine günstigen Entwicklungsbedingungen finden. Schon nach 2—3 Wochen zeigt sich bei richtiger Aussaat eine außerordentlich reiche, kräftige, dicke, trockene, zum Teil gefaltete und am Rande des Glases emporsteigende Haut in einer Üppigkeit, wie man sie sonst nicht zu sehen gewohnt ist. Diese Methode empfiehlt sich besonders dann, wenn man sehr großer Mengen von Reinkulturen in relativ kurzer Zeit bedarf. Sie findet daher auch zur Herstellung des Tuberkulins Anwendung.

Zur Bereitung von Nährbouillon eignet sich unter Glyzerinzusatz das Fleisch der verschiedenen Tiere, der Affen, Pferde, Hunde, Katzen, Ratten, besonders auch das des Herings (Hippolite Martin). Von Bonhoff wurde besonders Kalbslungenbouillon empfohlen.

Auf der Bouillon entstehen um das eingeführte Kulturmateriel feine Ausläufer, die verschmelzen, ein zartes Häutchen bilden und später zu einer dicken, runzligen, an den Glaswänden hoch sich emporschiebenden Haut auswachsen, die schließlich, von Flüssigkeit benetzt, stückweise zu Boden fällt.

Früher hielt man allgemein leichte Alkaleszenz des Nährbodens für notwendig. Nach den Untersuchungen von Sander, Ficker und Jochmann scheint aber die ursprünglich saure Reaktion für das Wachstum noch empfehlenswerter. Jochmann empfiehlt sogar einen Zusatz von 10 cm³ 1% Milchsäure auf 1 l alkalischer oder neutraler Nährsubstanz.

Vegetabilische Nährböden.

Außer diesen tierischen Nährsubstraten finden die Tuberkelbazillen auch auf vegetabilischen Stoffen ihr Fortkommen. Beispielsweise gedeihen Hühner- (Pawlowsky) und Säugetiertuberkulose bei Bluttemperatur auf Kartoffeln¹⁾, wenn diese vor dem Vertrocknen geschützt sind; begünstigt wird das Wachstum durch 5% Glyzerinzusatz, Luftzutritt und geringen Säuregrad (Sander, Tomaszewsky, Ficker, Lubinski). Glyzerinkartoffelbrühe hat sich als vorzügliches Nährmittel erwiesen, andere pflanzliche Nährböden, Mohrrüben, Kohlrabi, weißer Sommerrettig und Makkaroni gestatten eine nur geringe Entwicklung (Sander). Den auf solchen Nährböden gewachsenen Bazillen wurde, namentlich in späteren Generationen, eine geringere Virulenz sowie Pleomorphie zugesprochen. (Hoffmann u. A. — dagegen Krompecher & Zimmermann.) Siehe auch O. Meier, Phisalix.

Eiweißfreie Nährböden.

Die Tuberkelbazillen sind selbst im stande, auf eiweiß- und peptonfreien Nährböden zu wachsen und ihren eiweißhaltigen Körper aus einer vorwiegend aus anorganischen Substanzen bestehenden Mischung aufzu-

¹⁾ Namentlich holländischen Kartoffeln (Claudio Fermi).

bauen (Kühne, Proskauer & Beck, Uschinski, C. Fränkel, de Schweinitz). Selbst auf einem fast nur anorganische Stoffe enthaltenden Nährboden vermögen die Bazillen noch fortzukommen. Als solchen gaben Proskauer & Beck an:

Ammoniumkarbonat	0·35%	Magnesiumsulfat	0·25%
Monokaliumphosphat	0·15%	Glyzerin	1·5%

Die auf eiweißfreier Nährlösung gewachsenen Bazillen sollen sich nach Schumowsky in den späteren Generationen leichter entfärben.

Von den zahlreichen sonstigen Nährböden, auf welchen die Tuberkelbazillen mit Erfolg zum Wachstum gebracht werden, seien noch besonders erwähnt: Gehirnschnitte oder Mischungen von Serum, Agar mit Gehirnschubstanz (Ficker, v. Hibler), dann Kartoffelserum, Kartoffelagar (Ficker), Abkochungen von Roh-Lecithin (Marpmann), Sperma und Hodensaft (Cantani), sterilisiertes Sputum mit Agar und Serum versetzt (Ficker, Roemer, Guyot), Eier (Dorset), Loeffler Serum von Mc. Weeny. Nach Carnot wird das Wachstum durch Zusatz von 3—10 Tropfen Tuberkulin begünstigt, durch mehr als 30 Tropfen verzögert.

Die Züchtung der Tuberkelbazillen auf dem von Hesse angegebenen Nährboden mit Zusatz von Nährstoff „Heyden“ hat vorwiegend ein diagnostisches Interesse, und verweisen wir deshalb betreffs der Einzelheiten auf das Kapitel „Diagnose“.

Ganz abweichend von dem bis dahin gewohnten typischen Wachstum der Tuberkelbazillen in festen Verbänden, die auf der Bouillonoberfläche schwimmen oder sich zu Boden senken, die Bouillon selbst aber für alle Fälle klar lassen, gelang es Arloing und Courmont (1898), sogenannte „homogene“ Kulturen von Tuberkelbazillen zu gewinnen. Das Wachstum in solchen ist derart verändert, daß an Stelle der festen Verbände die Bazillen lose und in der Bouillon gleichmäßig verteilt, sich entwickeln und dieselbe trüben. Diese Kulturen gewannen bekanntlich eine besondere Bedeutung durch das Agglutinationsvermögen, auf das wir bei der Immunität und bei der Diagnose eingehender zurückkommen werden.

Homogene Kulturen. Zu ihrer Darstellung, die Schwierigkeiten und häufigen Mißerfolgen begegnet, züchteten Arloing und Courmont Tuberkelbazillen bei 38—39° auf Kartoffeln, die beim Kochen weiß geblieben waren und deren untere Partie in 6% Glyzerinwasser eintauchte. Sofern die Kulturen fett und glänzend aussahen und sich im unteren Teile der Röhren in Glyzerinwasser aufgelöste Verbände von Tuberkelbazillen fanden, impften sie letztere weiter auf 6% Glyzerin-Rinderbouillon mit 2% Pepton, nachdem sie durch vorsichtiges Neigen der Röhren und Eintauchen der Kultur in Glyzerinwasser die Lösung der Verbände befördert hatten. Durch täglich mehrmaliges Schütteln dieser Kulturen zweiter Ordnung wurde eine isolierte Entwicklung der Tuberkelbazillen erzielt. Vom 3. bis 4. Tage an zeigt sich eine Entwicklung am Boden, die fortschreitend die

ganze Bouillon trübt. Alte Kulturen klären sich wieder. Spätere Generationen gewöhnen sich immer mehr an das isolierte Wachstum, trüben schon vom 4. Tage an die Bouillon, zeigen eine geringere Säurefestigkeit (Arloing, Courmont, Eisenberg, Keller), eine geringere Virulenz und eine erhöhte Molekularbewegung, die von Arloing und Courmont als Eigenbewegung angesprochen wurde.

Für die Weiterzüchtung der homogenen Arloingschen Kultur bewährt sich nach Hawthorn besonders Peptonwasser (s. Vincent, Vasilescu).

Weitere Mitteilungen von Ferran und Auclair über homogene Kulturen von Tuberkelbazillen mit vollkommen verändertem Charakter, vollkommenem Virulenzverlust, kurz und gut vollständige Umzüchtung der Tuberkelbazillen, begegnen wohl mit Recht allgemeiner Skepsis.

B. Beweglichkeit, Lebensdauer und Resistenzfähigkeit.

Der Tuberkelbazillus hat keine Eigenbewegung. Zwar wird von Arloing & Courmont für die homogenen Kulturen und auch von Schumanowski für verschiedene Stämme Beweglichkeit der Tuberkelbazillen behauptet. Anscheinend handelt es sich aber nur um eine sehr gesteigerte Molekularbewegung (C. Fränkel). Wie das vorwiegende Oberflächenwachstum des Tuberkelbazillus zeigt, ist derselbe aërob und hat sogar ein lebhaftes Sauerstoffbedürfnis (Sander).

Ferrans Angabe, daß er eine saprophytische, bewegliche und bei gewöhnlicher Temperatur gedeihende Modifikation der Tuberkelbazillen, seinen „*Bacillus spermigenes*“ gezüchtet habe, wird durch Zupniks Arbeiten auf Verunreinigung zurückgeführt. Siehe Weiteres bei „Virulenz“ und „Umzüchtung“.

Über Lebensdauer und Resistenzfähigkeit der Tuberkelbazillen herrschen trotz vieler einschlägiger Arbeiten vielfach total falsche Anschauungen. Man begegnet bei manchen Autoren, denen die Bakteriologie etwas fern zu liegen scheint, den sonderbarsten Vorstellungen und Behauptungen: es schweben ihnen immer die Milzbrandsporen vor mit ihrer schier unverwüstlichen Existenz — die darüber einmal gelesenen Wunderdinge werden kühnlich auf den Tuberkelbazillus übertragen und die verkehrtesten und für die Prophylaxis und Therapie bedenklichsten Schlüsse daran geknüpft.

So verstößt es gegen die Elementarbegriffe der Bakteriologie, die Färbbarkeit der Bazillen als den Ausdruck ihrer Vitalität anzusehen; den die Aufnahmefähigkeit für Farben bewahren sich die Bakterien bekanntlich, selbst wenn sie jahrelang und ein Jahrzehnt im Alkohol u. s. w. aufbewahrt oder wenn sie aufgeköcht werden.

Gleichwohl erachtet z. B. seltsamerweise Wolff-Immermann die Färbbarkeit von Bazillen in einem alten Lungenherd als einen zweifellosen Beweis ihrer Virulenz und baut auf dieser imaginären Vitalität eines einzelnen Falles eine gewagte Hypothese, die Negation einer vollständigen Ausheilung und einer unglaublich langen Latenz auf.

Lebensdauer in Kulturen.

Die Lebensdauer der Tuberkelbazillen reicht nicht entfernt an die anderer, besonders sporenbildender Bakterien heran, sondern ist ziemlich eng begrenzt. Sie hängt zum Teil vom Nährboden ab und scheint um so kürzer zu sein, je rascher und üppiger das Wachstum vor sich ging. Serumkulturen halten sich zirka sechs Monate, Glycerin-agarkulturen sind oft schon nach 6—8 Wochen gänzlich oder größtenteils abgestorben, doch unterliegt dies manchen Schwankungen. Die Kulturen der Hühnertuberkulose bewahren ihre vegetativen und pathogenen Eigenschaften viel länger, nach Maffucci sogar zwei Jahre.

Resistenz gegen Austrocknen.

Praktisch von hoher Bedeutung war die Frage, wie lange Tuberkelbazillen im getrockneten Zustande am Leben bleiben, wie lange mit anderen Worten das Sputum, von den Patienten oft da und dorthin ausgeworfen und angetrocknet, für die Umgebung die Gefahr einer Ansteckung in sich birgt. In zahlreichen Untersuchungen, die sich mit dieser Frage beschäftigten, wurde das Leben und die Fortpflanzungsfähigkeit der Bazillen durch Überimpfung auf Tiere festgestellt.

Es fanden:

Schill und Fischer getrocknetes Sputum am 95. Tage noch virulent, am 179. Tage abgestorben, in einem anderen Falle am 186. Tage zum Teil, nach dem 7. Monate gänzlich abgestorben;

Sormani getrocknetes Sputum in dünnen Schichten nach 2 Monaten virulent, nach 4 Monaten abgestorben, Sputum auf Glas getrocknet am Ende des 4. Monats abgestorben, Sputum auf Tuch getrocknet nach dem 4. Monate, einmal nach dem 6. Monate abgestorben;

Toma getrocknetes Sputum bis zum 10. Monate virulent;

Sawizki getrocknetes Sputum unter natürlichen Verhältnissen nach $2\frac{1}{2}$ Monaten abgestorben;

Maffucci an Seidenfäden getrocknete Kulturen von Säugetiertuberkulose nach 2 Monaten gänzlich, von Hühnertuberkulose in derselben Zeit noch nicht ganz abgestorben;

Cadéac und Malet zerrieben getrocknete tuberkulöse Lungenstücke zu Pulver: nach 102 Tagen hatte dieses seine Virulenz verloren. Ein anderes Stück dieser Lunge hingen sie vor das Fenster und ließen es faulen und trocknen; dieses ergab erst negative Impfresultate, nachdem es 50 Tage der Luft ausgesetzt war;

Laschtschenko fand Sputum, in dicker Schicht auf Papier und Zeug eingetrocknet, nach 9 Monaten avirulent, Malassez und Vignal bei abwechselndem Antrocknen und Anfeuchten nur 12 Tage virulent;

Stone in Boston gibt an, daß er im Sputum, das drei Jahre lang getrocknet war, nicht ein Erlöschen, sondern nur eine Abnahme der Virulenz beobachtet habe. Da diese Beobachtung der Erfahrung sämtlicher anderen Autoren widerspricht und meines Wissens bisher auch von keiner anderen

Seite bestätigt wurde, dürfte der Gedanke, daß es sich um einen Versuchsfehler handelt, nicht abzuweisen sein.

Die etwas abweichenden Resultate der verschiedenen Autoren erklären sich wohl zum Teile daraus, daß man das Sputum in verschiedenen dicken Schichten eintrocknen ließ, ein Umstand, dessen Wichtigkeit schon Sormani betonte; ferner fragt es sich, ob das Sputum im Dunkeln oder im diffusen Lichte oder etwa im vollen Sonnenschein aufbewahrt war — Faktoren, über die nähere Angaben in den einzelnen Arbeiten meist fehlen.

Durchschnittlich darf man also annehmen, daß nach zirka drei Monaten getrocknetes Sputum seine Virulenz einbüßt, unter besonderen Umständen aber 6—8 Monate bewahrt.

Resistenz gegen Fäulnis.

Weniger lange als im getrockneten Zustande halten sich anscheinend die Tuberkelbazillen in flüssigen Medien, wenn sie dem Kontakte mit der freien Luft ausgesetzt sind. Als bald stellen sich Fäulnisprozesse ein, die schädigend und abtötend auf die Bazillen einwirken. Im faulenden Sputum konnten Schill und Fischer noch nach 43 Tagen virulente Tuberkelbazillen nachweisen und Galtier durch tuberkulöse Organteile, die er im Wasser $\frac{1}{2}$ —2 Monate faulen ließ, noch Tuberkulose erzeugen. Nach Sormani hält sich tuberkulöses Sputum im Wasser über zehn Monate virulent. In verschiedenen Mist- und Kompostarten können Tuberkelbazillen monatelang virulent bleiben (A. Gärtner). Jedoch ist durch geeignete Anlegung der Misthaufen, wenn die Gärung so geleitet wird, daß überall eine Temperatur von 60—70° herrscht, eine frühe Abtötung erreichbar.

Eine auffallend lange Virulenz tuberkulösen Sputums hat Musehold beobachtet. In natürlichem Spreewasser waren die Tuberkelbazillen noch am 162. Tage virulent, erst nach dem 211. Tage abgestorben, vom 107. Tage an zeigten sie eine Abschwächung. Auch in Kanaljauche, in Gartenerde bewahrten sie noch 4—7 Monate ihre Virulenz. (Siehe auch Moeller.)

In diesen Versuchen scheinen die Verhältnisse für die Fäulnis ausnehmend ungünstig gelegen zu sein, denn Falk, Baumgarten, Fischer fanden, wenn sie tuberkulöses Material der Fäulnis aussetzten, die Virulenz schon nach wenig Tagen vermindert und selbst gänzlich aufgehoben. Nach Toma halten sich im flüssigen Sputum die Tuberkelbazillen je nach der Begünstigung der Fäulnis nur 8—11 Tage virulent.

Die Überwucherung und Vernichtung der Tuberkelbazillen durch andere Bakterien ist gleichfalls für die Prophylaxis von großer Bedeutung, da hierdurch eine nennenswerte Vegetation von Tuberkelbazillen außerhalb des Körpers durch die überall vorhandenen Fäulniserreger

von vornherein ausgeschlossen ist. Wie wir bei Besprechung der Bakteriotherapie sehen werden, wurde von Cantani der Versuch gemacht, diese geringe Widerstandsfähigkeit auch therapeutisch zu verwerten.

Resistenz gegen Hitze.

Eingehend wurde auch die Einwirkung höherer Temperaturen auf Tuberkelbazillen studiert. Während sie nach Schill und Fischer in einer trockenen Hitze von 100° nach einer Stunde noch lebten, hat sie strömender Dampf nach 15 Minuten größtenteils, nach 30 Minuten sämtlich getötet. Bei frischem feuchten Sputum genügt eine 15 Minuten lange Einwirkung von strömendem Dampf, ebenso ein 5 Minuten langes Aufkochen, um die Bazillen zu vernichten. Die größere Resistenz der Tuberkelbazillen im trockenen Zustand gegen Hitze wurde auch von Grancher und Ledoux-Lebard bestätigt.

Weitere Untersuchungen in dieser Richtung von Sormani, Yersin, Forster, Bonhoff, Grancher & Ledoux-Lebard und de Man, Smith, Morgenroth, Levy & Bruns, Sladen, Bang, Galtier, Beninde & Herr, Hesse gaben nebenstehendes Resultat. (Siehe Seite 39.)

Mit diesen Ergebnissen stehen auch Heims Resultate im Einklange, daß Tuberkelbazillen im Sputum bei 70° abgetötet werden. Siehe ferner Valagussa und Ortona.

Erhöhte Alkaleszenz der Milch, die sich mit dem Fortschreiten der Eutertuberkulose steigert, sollte nach Barthel und Stenström auch einen höheren Hitzegrad zur Desinfektion erforderlich machen. Bang bestritt einen solchen Einfluß des Alkaleszenzgrades, betonte aber die Wichtigkeit der physikalischen Beschaffenheit, insofern durch Koagula einige Bazillen vor der Hitzeeinwirkung geschützt werden können, eine Erklärung, die weitere Untersuchungen von Barthel und Stenström bestätigten. Der Schaum zeigt niedrigere Temperaturen als die Flüssigkeit (Bang), ebenso auch die Oberflächenhaut der Milch (Smith). Man wird deshalb in der Desinfektionspraxis etwas höhere Grade anwenden müssen, als der Laboratoriumsversuch unbedingt verlangt, und in offenen Gefäßen höherer Temperaturen und längerer Zeit bedürfen als in geschlossenen. Im Thermophor werden nach Kobrak die Tuberkelbazillen und die anderen pathogenen Keime nach mehrstündigem Verweilen der Milch zum Absterben gebracht. In (Speise-) Fetten, beziehungsweise Ölen gehen sie nach Gottsteins und Michaëlis' Versuchen bei 87° C zu grunde.

Die vielfach zitierten Versuche von Voelsch, nach denen ein ein-, selbst zweimaliges Aufkochen der tuberkelbazillenhaltigen Flüssigkeit die Virulenz noch nicht aufheben würde, sind meiner Ansicht nach nicht beweisend, da die Versuchstiere, Kaninchen, schon nach 17 Tagen „aus Mangel an Zeit“ getötet wurden, die lokalen Herde mit käsigem Inhalte aber, wie sie Voelsch bei diesen Tieren fand, bekanntlich auch durch tote Bazillen hervorgerufen sein können.

Die Tuberkelbazillen waren nach	W. A. = Wässrige Auf- schwemmung A. Tb. = Hühnertuberkulose (Avis) M. Tb. = Säugetiertuberkulose (Mammifer.)	Bei Ein- wirkung von	In	
Morgenroth	in Milch	100°	3-5 Min.	abgetötet.
Forster	" "	95°	1 Min.	für Tiere steril.
de Man	" "	90°	2 "	" " "
Beninde und Herr	{ " " }	85°	5 Sek.	{ abgetötet.
Galtier	" "	85°	6 Min.	nicht abgetötet.
Sladen	" "	85°	5(?) "	abgetötet.
Forster	" "	80°	1 "	noch virulent.
de Man	" "	80°	5 "	für Tiere steril.
Grancher und Ledoux-Lebard	{ W. A. von M. Tb.-Kultur }	70°	1 "	{ für Nährböden und Tiere steril.
Grancher und Ledoux-Lebard	{ W. A. von A. Tb.-Kultur }	70°	1 "	{ für Nährböden steril, aber nicht für Tiere.
Sormani	Milch mit Sputum	70°	10 "	noch virulent.
de Man	" " "	70°	10 "	für Tiere steril.
Yersin ¹⁾	tub. Milzsaft von A. Tb.	70°	10 "	abgestorben.
Yersin ¹⁾	feuchte Kultur von A. Tb.	70°	10 "	"
Grancher und Ledoux-Lebard	{ W. A. von A. Tb. }	70°	15 "	{ für Nährböden und Tiere steril.
Morgenroth	in Milch	70°	10-30 Min.	getötet.
Bonhoff	Bouillonkulturen	70°	20 Min.	für Tiere steril.
Levy und Bruns	in Milch	65-70°	15-25 Min.	getötet.
Beninde und Herr	{ " " }	65°	10-15 "	{ "
Bang	" "	65°	5 Min.	"
Rullmann	" "	65°	30 "	nicht abgetötet.
Grancher und Ledoux-Lebard	{ W. A. von M. Tb. }	60°	1 "	{ für Tiere noch virulent.
Grancher und Ledoux-Lebard	{ W. A. von A. Tb. }	60°	10 "	{ noch virulent.
Grancher und Ledoux-Lebard	{ W. A. von A. Tb. }	60°	15 "	{ " "
Hesse	in Milch	60°	20 "	abgetöt. 1 Knöteh.
Smith	in Wasser und Kochsalz	60°	15-20 Min.	abgetötet.
Smith	{ in Milch }	60°	60 Min.	{ in d. Oberflächen- haut noch viru- lente Bazillen.
Bonhoff	in Bouillonkulturen	60°	20 "	für Tiere steril.
Forster	in Milch	60°	45 "	noch virulent.
Forster	im Sputum	60°	1 Std.	für Tiere steril.
Forster	in Milch	55°	3 "	noch virulent.
Forster	im Sputum	55°	6 "	für Tiere steril.

¹⁾ Yersin prüfte die Lebensfähigkeit nur auf künstlichem Nährboden, nicht durch den Tierkörper.

Eine Temperatur von 55° tötet also die Bazillen erst bei einer Einwirkung von zirka sechs Stunden, eine solche von 60° in einer Stunde, und bei 90° genügen bereits zwei Minuten, wobei sich, wie schon Maffucci gezeigt hat, die Säugetiertuberkulose als weniger resistent erweist als die Hühnertuberkulose. Eine ganz kurz dauernde Einwirkung hoher Temperaturen, wie sie beim Pasteurisieren der Milch meist stattfindet, vernichtet die Virulenz der Tuberkelbazillen erst dann, wenn die Temperaturen dem Siedepunkt naheliegen.

Der zweckmäßigste Weg für die Abtötung der Keime ist verschieden, je nachdem es sich um Milch oder Sputum handelt. Letzteres mag möglichst hohen Temperaturen, dem Auskochen, dem strömenden Dampfe zur raschen Desinfektion ausgesetzt werden; für die Milch sucht man die hohen Temperaturen zu vermeiden, um die Eiweißkörper nicht zu schädigen.

Resistenz gegen Kälte.

Der Kälte vermag der Tuberkelbazillus längere Zeit zu widerstehen. In Galtiers Versuchen hat selbst die vorübergehende Eineisung (Gefrieren) die Virulenz nicht aufgehoben.

Im Winter 1888 ließ Cornet tuberkulöses Sputum im engen Institutshofe auf Asphaltplatten eintrocknen. Wenige Tage darauf schneite es, und der Frost erreichte oft eine Temperatur von -10° ; der Schnee blieb zirka drei Wochen liegen. In der 5. Woche trat nochmals für einige Tage Schneefall ein. Jede Woche, von der 1. bis zur 6., wurden Sputumproben entnommen und auf Meerschweinchen verimpft. Jedesmal, auch nach der 6. Woche, zeigte sich das Sputum vollvirulent. Da diese Versuche zu einem anderen Zwecke unternommen wurden, fehlen genauere Temperaturbestimmungen, aber immerhin dürften sie dartun, daß Tuberkelbazillen bei niederen Außentemperaturen bis zu -10° unter einer Schneedecke ihre Vitalität bis zu 6 Wochen bewahren können.

Resistenz im Boden.

Auch im Boden vermag sich der Tuberkelbazillus längere Zeit zu halten.

Lungenpartikel einer in der Tiefe von 0.80 m eingegrabenen tuberkulösen Kaninchenleiche zeigten sich nach Galtier nach 23 Tagen noch virulent; Cadéac und Malet verimpften Teile einer tuberkulösen Lunge, nachdem sie 167 Tage eingegraben war, mit positivem Erfolge.

Wenn Schottelius 1890 mitteilte, daß er in $2\frac{1}{2}$ Jahre vergrabenen Lungen, respektive in der umgebenden humusartigen Schicht virulente Tuberkelbazillen gefunden und davon Reinkulturen (!?) angelegt habe, so begegnete diese letzte Behauptung von vornherein einer wohlberechtigten

Skepsis, da uns damals eine Methode, Tuberkelbazillen aus Fäulnisgemischen rein zu züchten, vollkommen abging. Nach Petri hielten sich in einem im Zinksarg beigesetzten tuberkulösen Kaninchen die Tuberkelbazillen bis 3 Monate 6 Tage infektionstüchtig, im Holzsarg nur bis 1 Monat 5 Tage; bei den später vorgenommenen Ausgrabungen waren sie in beiden Särgen abgestorben. Die Netztuberkel eingegrabener Meer-schweinchen erwiesen sich in den Versuchen Kleins schon nach 7 bis 8 Wochen unschädlich; nach Loesener¹⁾ hielten sich die Tuberkelbazillen bis 60 Tage sicher, nach 95 Tagen unsicher virulent. Siehe auch Loew.

Resistenz gegen Sonnenlicht.

Vom Lichte ist es seit langer Zeit bekannt, daß es keimtötende Eigenschaften besitzt. Tuberkelbazillen sterben nach Koch je nach der Dicke der Schicht, in der sie den direkten Sonnenstrahlen ausgesetzt werden, in wenigen Minuten bis einigen Stunden ab. Den gleichen Effekt erzielt man auch im diffusen Licht bei entsprechend verlängerter Einwirkung. Kulturen, welche geschützt vor direkten Sonnenstrahlen ans Fenster gestellt wurden, gingen nach 5—7 Tagen zu grunde.

Auch Straus konstatierte, daß sehr reichliche Glyzerinbouillonkulturen von Säugetier- und Hühnertuberkulose, zwei Stunden auf einem Balkon den Strahlen der Sommersonne ausgesetzt, abgestorben waren. In dünner Schicht auf Glasplatten angetrocknete Kulturen hatten unter den gleichen Verhältnissen schon nach einer halben Stunde ihre Virulenz verloren. Tuberkelbazillen auf Leinwand angetrocknet waren nach Migneco unter Einwirkung des Sonnenlichtes nach 10—15 Minuten zum Teil, nach 24—30 Stunden vollkommen abgetötet. — Auch Ransome, Delépine (Sheridan), Abba und Barelli, Cornet bestätigen die desinfizierende Kraft des Lichtes auf Tuberkelbazillen, nur nach Feltz sollen sie noch nach 140 Tagen leben. Vgl. auch noch De Renzi, Jousset, Lucibelli, Mitchell und Crouch.

Voraussetzung ist natürlich, daß die Sonne wirklich in die betreffenden Körper eindringt. Auf undurchsichtigen Objekten, in Kloakenwasser, in Gartenerde etc. wirkt sie nur auf die oberflächliche Schicht (v. Esmarch, Kędzior).

Resistenz gegen chemische Stoffe.

Das Bedürfnis, die tuberkulösen Stoffe, besonders das Sputum, durch Desinfektion unschädlich zu machen, regte alsbald zu eingehenden Studien über das Verhalten der Tuberkelbazillen gegen chemische Agentien an; vielfach knüpfte man zugleich die Hoffnung daran, auch ein Heilmittel gegen die Tuberkulose zu finden. Je nachdem der erstere oder der

¹⁾ Zeitschrift für Heilkunde. 1900, S. 47.

letztere Gesichtspunkt in den Vordergrund trat, wurde die Prüfung der Chemikalien mit Sputum oder mit Reinkulturen vorgenommen. Den Abschluß, die Probe auf das Exempel, bildete in der Regel der Tierversuch, zuweilen auch die weniger sichere Kultivierung auf toten Nährsubstraten.

Sublimat eignet sich nach Schill und Fischer zur Desinfektion von Auswurf nicht, da selbst eine 24 stündige Einwirkung einer 2‰ Sublimatlösung auf eine gleiche Menge Sputum infolge oberflächlicher Gerinnungsvorgänge sich unwirksam zeigte.

5‰ Karbolsäure $\bar{a}\bar{a}$ Sputum vernichtet nach einmaligem Umrühren die Infektionskeime in 24 Stunden, während 2½‰ Karbolsäure mit dem gleichen Teile Sputum in 24 Stunden eine Desinfektion noch nicht herbeiführt. Siehe auch Kerez, Al. Klein.

Absoluter Alkohol entfaltet, in 10facher Menge dem Sputum zugesetzt, in 24 Stunden eine zuverlässig desinfizierende Wirkung.

Formaldehyd, in 6‰ Lösung, macht bei länger dauernder Einwirkung Tuberkelkulturen steril, bei kürzerer behindert es das Wachstum.

Formoldesinfektion hat sich für angetrocknetes Sputum als wirksam, für feuchtes, selbst bei hoher Konzentration als insuffizient erwiesen (Walther, Pfuhl, Steinitz).

Tuberkelbazillen auf Löschpapier angetrocknet wurden durch Schwefeldämpfe bei Verbrennung von 30—40 g Schwefel auf 1 m³ Luft (Vallin), in Sputum und in Kulturen von Hühnertuberkulose bei Verbrennung von 60 g auf 1 m³ nach 24 Stunden (Thoinot) abgetötet, während geringere Mengen Schwefel unsichere Erfolge ergaben.

Verschiedene Chemikalien wurden noch eingehend auf ihre desinfizierende Kraft gegenüber Tuberkelbazillen geprüft, und zwar: Karbolsäure, Borsäure, Kreosot (Küssner), ätherisches Eucalyptusöl, Thymol (1 : 500), wässrige Kreosotlösung (1 : 200) etc. (Cavagnis), Salizylsäure, Brom, Kreosot etc. (Parrot und H. Martin), α - und β -Naphthol, Terpentin, Bromäthyl, Milchsäure, Kampfer etc. (Sormani und Brugnattelli).

An Kulturen von Hühnertuberkulose stellte Yersin derartige Untersuchungen an. Paul Villemin studierte die Frage, inwieweit der Zusatz von Chemikalien (er prüfte deren 114) zu Nährsubstraten die Entwicklung der Tuberkelbazillen beeinflusse, indem sie das Wachstum entweder zerstören oder die Vegetation überhaupt hindern und den Nährboden sterilisieren. Als besonders wirksam zeigten sich:

Fluorwasserstoffsäure 1 : 5000, Ammoniak, Fluoreisensilikat, Fluorkaliumsilikat, Fluornatriumsilikat, α -Naphthol, β -Naphthol, Kaliumpolysulfid, Kupfervitriol.

Nach Destrée und Gallemaerts blieb das Wachstum der Tuberkelbazillen aus, wenn das Glycerinagar enthielt:

4 ⁰ / ₀₀ Sublimat	20 ⁰ / ₀ Terpentin
4 ⁰ / ₀ Eisensulfat	20 ⁰ / ₀ Kaliumpermanganat
20 ⁰ / ₀ Zinksulfat	8 ⁰ / ₀ Kaliseife
20 ⁰ / ₀ Chlorkalk	

Die günstigen Berichte namhafter Chirurgen, wie Mosetig-Moorhof, Mikulicz, Gussenbauer, Verneuil, Terrillon, später Bruns und Trendelenburg, über die Jodoformbehandlung tuberkulöser Herde veranlaßten ein spezielles Studium der Wirkung dieses Mittels auf Tuberkelbazillen. v. Baumgarten, Rovsing, Catrin konnten experimentell eine Einwirkung nicht konstatieren. Gosselin jedoch behauptete, durch Injektion von 10⁰/₀ Jodoformäther bei Tieren eine Verzögerung des tuberkulösen Prozesses wahrgenommen zu haben.

Auch de Ruyter, v. Behring und Paul Villemin beobachteten eine nachteilige Einwirkung des Jodoforms auf das Wachstum der Tuberkelbazillen in Kulturen.

Nach Troje und Tengl riefen Tuberkelbazillen, die einer längeren Einwirkung der 15—80fachen Menge Jodoform ausgesetzt waren, bei Kaninchen eine mehr chronische Tuberkulose mit schleppendem Verlauf hervor, während sie sich nach zirka dreiwöchentlicher Einwirkung bereits als abgetötet erwiesen. Ein Einfluß von Jodoforminjektionen auf experimentell erzeugte Abszesse des Kaninchens ließ sich nicht feststellen.

Stehégoleff hat durch 5⁰/₀ Jodoformzusatz zu Glycerinbouillon die Entwicklung der Tuberkelbazillen verhindert; nach 48 Stunden hatte die Aussaat selbst auf andere Nährböden verpflanzt, ihre Entwicklungsfähigkeit verloren.

Nach Koch hemmt eine Anzahl ätherischer Öle schon in sehr geringer Dosis das Wachstum der Tuberkelbazillen; unter den aromatischen Verbindungen β -Naphthylamin, Para-Toluidin, Xylidin, einige sogenannte Teerfarben, nämlich Fuchsin, Gentianaviolett, Methylenblau, Chinolingelb, Anilingelb, Auramin, unter den Metallen Quecksilber in Dampfform, Silber- und Goldverbindungen. „Ganz besonders fielen die Cyangoldverbindungen durch ihre alle anderen Substanzen weit überragende Wirkung auf; schon in einer Verdünnung von 1 : 2 Millionen halten sie das Wachstum der Tuberkelbazillen zurück“; alle diese Substanzen blieben aber wirkungslos, wenn sie an Tieren versucht wurden.

Schlußfolgerungen der Biologie.

Fassen wir die biologischen Eigenschaften des Tuberkelbazillus kurz zusammen, so handelt es sich um einen Mikroorganismus, der nach allen bisherigen Erfahrungen zu seiner Entwicklung einer erhöhten Temperatur, etwa der Blutwärme entsprechend, bedarf und sich als echter

Parasit qualifiziert, dem unter den gewöhnlichen Verhältnissen außerhalb des tierischen Körpers die Vegetationsbedingungen fehlen. Er zeichnet sich selbst auf geeignetem Nährboden und bei entsprechender Wärme durch ein außerordentlich langsames Wachstum aus.

Seine Widerstandskraft gegen schädigende äußere Einflüsse, wohl bedingt durch die aus wachsartiger Substanz bestehende harte Schale, gibt ihm in jeder Form seiner Existenz, ob als einfacher Bazillus oder als ein solcher mit präsumierten Sporen, eine Mittelstellung zwischen denjenigen Bazillen, die keine Sporen bilden und jenen Dauerformen selbst, deren Tenazität er nicht im entferntesten erreicht; ich erinnere nur an die Sporen des Milzbrand- oder des Kartoffelbazillus (Globig).

Höheren Wärmegraden vermag er nur bis zu einem gewissen Grade zu widerstehen, schon bei 70—80° geht er in wenigen Minuten zu grunde.

Weniger empfindlich zeigt er sich gegen Kälte, selbst in gefrorenen Medien vermag er Tage bis Wochen seine Fortpflanzungsfähigkeit zu erhalten.

In hohem Grade wird er durch Sonnenlicht in seiner Existenz gefährdet, die direkte Bestrahlung tötet ihn in wenigen Minuten bis einigen Stunden, diffuses Licht in mehreren Tagen.

In getrocknetem Zustande in nicht allzu dünnen Schichten fristet er seine Existenz einige Monate bis zirka $\frac{1}{2}$ Jahr. In Konkurrenz mit anderen im gleichen Nährboden angesiedelten Keimen, z. B. Fäulnisbakterien, ist er von vornherein durch seine langsame Vermehrungsfähigkeit benachteiligt, wird leicht verdrängt und gewissermaßen erstickt — ein weiterer Grund, der seine Vegetation in der freien Natur hindert.

Zahlreiche chemische Stoffe hemmen seine Entwicklung, heben seine Keimfähigkeit, seine Virulenz auf.

Neben äußeren Einflüssen, die dem Dasein der Tuberkelbazillen ein verhältnismäßig kurzes Ziel setzen, scheinen auch innere Gründe seine Lebensdauer eng zu begrenzen. Selbst unter günstigen Bedingungen, auf totem Nährboden und in der ihm passenden Temperatur geht er auch bei Fernhaltung schädigender Einflüsse trotz sogenannter Sporenbildung in kurzer Zeit, auf Serum nach $\frac{1}{2}$ Jahr, auf Glyzerinagar nach 4 bis 6 Wochen, zu grunde, und zwar anscheinend um so schneller, je rascher und üppiger er gewachsen.

Nicht minder ist der Vitalität des Tuberkelbazillus auch im menschlichen und tierischen Organismus eine relativ enge Grenze gezogen: ist doch, wie nachgewiesen, die Mehrzahl der im phthisischen Auswurf und in den Kavernen enthaltenen Tuberkelbazillen nicht mehr entwicklungsfähig. Auch viele der im Gewebe befindlichen Bazillen dürften bereits abgestorben sein, wenigstens spricht dafür die Schwierigkeit, selbst aus bazillenreichen älteren Gewebspartikeln kräftige Kulturen zu erzielen.

3. Chemie des Tuberkelbazillus.

A. Chemische Analyse, Toxine.

Bald nach Entdeckung und Isolierung der pathogenen Bakterien wurde die Erkenntnis gewonnen, daß die pathologischen Veränderungen bei den Infektionskrankheiten in der Hauptsache nicht auf der Lebensenergie, sondern auf den Stoffwechselprodukten und der chemischen Zusammensetzung der Mikroorganismen beruhen. Diese genauer zu erforschen und wenn möglich zu isolieren, schien die nächstliegende Aufgabe. Genauere Studien ließen sich bei Tuberkelbazillen erst ermöglichen, nachdem die Schwierigkeit, die dazu notwendigen Mengen Tuberkelreinkulturen zu gewinnen, durch Einführung des Glyzerinnährbodens überwunden war. Da diese Untersuchungen in mancher Hinsicht das Verständnis für den klinischen Verlauf der Infektion eröffnen, beanspruchen sie unser besonderes Interesse und sei ihrer ausführlicher gedacht.

Die mit essigsäurehaltigem Wasser ausgewaschenen Reinkulturen von Tuberkelbazillen ergaben nach Hammerschlags Analyse einen Wassergehalt von 85·9%. Die Trockensubstanz besteht aus einem in Alkohol und Äther löslichen Bestandteil, aus Proteinstoffen, durch warmes Alkali extrahierbar, aus Kohlehydrat und Asche.

Das Alkohol-Ätherextrakt. Die Tuberkelbazillen unterscheiden sich in ihrer chemischen Zusammensetzung von anderen Bakterien durch die große Menge der in Alkohol und Äther löslichen Stoffe; bei den übrigen Bakterien 1·7—7—10·1%, bei den Tuberkelbazillen nach Hammerschlag 26·2%, Klebs 22%, de Schweinitz und Dorset 37%, R. Koch, Aronson 20—25%, Ruppel 8—10% bis zu 25—26%. Das Alkohol-Ätherextrakt besteht zu etwa 17% aus freien Fettsäuren (de Schweinitz und Dorset, Aronson) (nach Kresling ist der Gehalt des Tuberkelfettes 14·38% freie Fettsäure, 77·25% Neutralfett, zusammen 91·63%), zum größten Teil aber aus Verbindungen von Fettsäuren mit höheren wasserunlöslichen Alkoholen, also Wachs, nicht Fett, wie man früher annahm (Aronson, Ruppel). Das Tuberkelbazillenwachs ist nach Aronson zum großen Teil nicht in den Bazillen, sondern zwischen ihnen als Sekretionsprodukt vorhanden. Siehe auch Dorset und Emery.

Ruppel hat aus den Tuberkelbazillen drei fettartige Substanzen extrahiert: durch kalten Alkohol eine schmierige rote Masse mit viel freien Fettsäuren, nach deren Entfernung der Rest bei 55—60° schmilzt und sich leicht verseifen läßt; darauf durch heißen Alkohol eine völlig farblose wachsartige Masse, die bei 65° schmilzt, sehr schwer verseift und aus Fettsäureestern höherer Alkohole zu bestehen scheint; dann durch Äther ein Wachs, welches bei 65—70° schmilzt und einen bienenwachsähnlichen Geruch entwickelt. — Kresling extrahierte aus der Bakterienmasse 38·31% Fettsubstanz; als bestes Lösungsmittel fand er das Chloroform (35—36%),

dann das Benzol (34·31%), schwächer löste Äther (30·75%) und am wenigsten der Alkohol (24·76%).

Außer den in Alkohol und Äther löslichen sind auch unlösliche fettähnliche Körper im Bazillus enthalten. Klebs fand ein hochschmelzendes (über 50°), nur durch Benzol extrahierbares Fett.

Die Fettsäuren bestehen zum größten Teil aus Palmitinsäure, die bei 62° schmilzt, außerdem findet sich eine Fettsäure von sehr hohem Schmelzpunkte (102°), wahrscheinlich Arachidinsäure, und eine bei 42 bis 43° schmelzende, der Laurinsäure entsprechend.

Wie die Versuche an der isolierten Wachssubstanz zeigen, ist sie die Trägerin der spezifischen Farbreaktion (Klebs, Koch, Aronson), während die Reste der Tuberkelbazillen der Säurefestigkeit entkleidet sind. Zugleich verleiht die wachsartige Substanz den Bazillen ihre Widerstandsfähigkeit gegen äußere Schädigungen, besonders Austrocknen (Koch).

Ferner enthielt das Alkohol-Ätherextrakt nach Hammerschlag Lecithin (nach Kresling 0·160 %), außerdem eine Substanz, welche bei Kaninchen und Meerschweinchen in 1—2 Tagen den Tod unter Krämpfen herbeiführte, schließlich einen Alkohol, auf den der aromatisch-obstähnliche Geruch zurückzuführen ist.

Die elementare Zusammensetzung des in Alkohol und Äther unlöslichen Teiles war nach Hammerschlag wie folgt:

auf aschefreie Substanz berechnet:	C	51·62 %	} Eiweiß, Zellulose.
	H	8·07 %	
	N	9·09 %	
	Asche	8 00 %	

Eiweißkörper, Proteine. Nach der Extraktion durch Alkohol, Äther verbleibt ein Rest, zum größten Teile aus Proteinen bestehend, die sich mit verdünnter Lauge extrahieren lassen (Weyl, Hammerschlag). Die alkalische Lösung ist fadenziehend, ihr Hauptanteil ein Nucleoalbumin. Lösliche Eiweißkörper gewinnt man nach Ruppel besonders reichlich, wenn man gespannte Wasserdämpfe auf entfettete Bazillen einwirken läßt.

Die Bazillen, zuerst mit 1% Sodalösung extrahiert oder mit Glycerinlösungen ausgekocht, werden mit Alkohol getrocknet, entfettet, getrocknet und zerrieben. Die staubfeine Masse wird dann mit zehnfacher Menge 5% Glycerinlösung 1½—2 Stunden im Autoklaven auf 150° erhitzt und heiß filtriert.

Die Hauptmenge der in lösliche Form umgewandelten Substanzen beträgt etwa 18—20 % von der Gesamtmenge der Bazillen und besteht ausschließlich aus albumoseähnlichen Produkten, ähnlich den Atmidalbumosen (Neumeister).

Hoffmann erhielt aus Tuberkelkulturen sechs Eiweißkörper, deren Ausbeute 23% der gesamten Tuberkelbazillenmasse betrug. Durch einzelne dieser Körper konnte er ähnliche Reaktionen wie mit dem Tuberkulin hervorrufen.

Die Proteine des alkalischen Extraktes sind mit Essigsäure fällbar und im Überschuß des Fällungsmittels unlöslich (Weyl). Sie enthalten 4.4% N, 7.3% H und 51.6% C, sowie kleine Mengen von Phosphor. Bei mehrstündigem Kochen mit 3% Schwefelsäure wurde keine Abspaltung einer reduzierenden Substanz bemerkt. Weyl löste davon etwas in einer sehr verdünnten Sodalösung auf und injizierte subkutan Meerschweinchen und Mäuse. Es entstand nach drei Tagen ein Schorf, der nach weiteren vier Tagen abfiel. Diese lokale Nekrose trat bei Mäusen bereits bei einer Dosis von 0.000145—0.000195 ein. Es handelt sich also nach Weyl um ein Toxomucin mit nekrotisierender Wirkung.

Klebs isolierte ein 8—9% Phosphor enthaltendes Nuclein.

Koch stellte durch Trocknen von Kulturen, feinste Zerreißung, Ausschütteln mit Wasser und Zentrifugieren einen Bazillenverreibungsextrakt her. In solchem Verreibungsextrakt erzeugt Essigsäure eine Fällung, welche 4% Phosphor enthält, weder die Millonsche noch Xanthoproteinreaktion, sondern nur die Biuretreaktion gibt, ein Nuclein. Durch weitere Behandlung mit 1% Schwefelsäure, Alkohol etc. ließ sich ein phosphorfreier Körper isolieren, der in ammoniakalischer Lösung genuine Eiweißkörper und primäre Albumosen fällt, der von den Eiweißreaktionen nur die Biuretreaktion gibt und den Protaminen Kossels entspricht, von Ruppel Tuberkulosamin genannt. In den Tuberkelbazillen scheint dieses Tuberkulosamin an eine Nucleinsäure gebunden, von hohem Phosphorgehalt (9.42%), welche genuine Eiweißkörper fällen kann, von Ruppel als Tuberkulinsäure bezeichnet. Sie findet sich zum Teil auch in freiem Zustande in dem wässrigen Extrakte der Tuberkelbazillen. Diese Tuberkulinsäure erzeugt auch nach v. Behring die spezifisch-toxischen Wirkungen des Tuberkulins. 1.002 Tuberkulinsäure entsprechen 0.04 altem Tuberkulin = 0.0067 fester Substanz.

Eine Nucleinsubstanz mit stark toxischen Wirkungen, welche den Hauptbestandteil des Tuberkelbazillus (35—42%) bildet, stellte auch de Giaksa dar, ferner Gioffredi. Wir kommen bei den Toxinen darauf zurück.

Levene, der speziell die Beziehungen zwischen den chemischen Zusammensetzungen der Nährböden und der Tuberkelbazillen studierte, konnte drei Proteide von verschiedenen Koagulationspunkten nachweisen, von 50 bis 64°, von 72—75° und von 94—95°. Ferner hat er gleichfalls ein Nuclein, die Tuberkulinsäure, isoliert. Dabei ergaben Tuberkelbazillen in Glycerin-Peptonbouillon gewachsen, einen höheren Eiweiß- und Fettgehalt der Bazillenleiber als die in einer Nährlösung von Phosphaten und Mannit. (Proskauer, Beck.)

Sciallero berichtet von einem kalt hergestellten Ölextrakt aus den Bazillen, dessen Giftigkeit und immunisierenden Wert er untersuchte.

Hüllstoffe, Kohlehydrate. Der von Fett und löslichen Proteinstoffen befreite Rest enthält die der Hülle des Bazillus angehörigen Stoffe. Hammerschlag rechnet sie ihren Reaktionen nach zur Zellulose (siehe auch Dreyer und Marpmann), während es sich nach Nishimura um Hemizellulose handelt. Helbing, desgleichen Ruppel sprachen sich

gemäß ihren Untersuchungen dahin aus, daß die Tuberkelbazillen Chitin und demgemäß Glukosamin als Kohlehydrat enthalten, während Bendix erklärt, er habe im Tuberkelbazillus eine Pentose gefunden.¹⁾

Mineralische Bestandteile. Über die Asche liegen nur wenige Untersuchungen vor. Sie beträgt nach Hammerschlag 8% der Trockensubstanz und besteht nach De Schweinitz und Marion Dorset aus:

Natriumoxyd	13·62%
Kaliumoxyd	6·35%
Calciumoxyd	12·64%
Magnesia	11·55%
C und Kieselsäure	0·57%
P ₂ O ₅	55·23%

Chemie des Tuberkulins. Kochs Tuberkulin, dessen eingehende Würdigung wir späteren Abschnitten vorbehalten, wird hergestellt, indem Tuberkelbazillenkulturen in ihrer Nährflüssigkeit (Glyzerin-Peptonbouillon) auf dem Wasserbade bis auf ein Zehntel ihres Volumens eingedampft und dann zur Entfernung der abgetöteten Tuberkelbazillen durch Ton- oder Kieselguhrfilter filtriert werden.

Außer ungefähr 50% Glyzerin enthält das Tuberkulin zirka 10% Albumosen, ferner (nach Hunter) Extraktiv- und Farbstoffe, Mucin, anorganische Salze. Die Eiweißkörper entsprechen dem zum Nährboden verwendeten Pepton-Witte.

Tuberkulin mit Alkohol im Verhältnis von 2:3 gemischt, gibt einen weißflockigen Niederschlag. Durch mehrmalige Behandlung mit 60% Alkohol und Waschen des Niederschlages mit absolutem Alkohol erhält man nach Koch eine schneeweiße Masse als „gereinigtes Tuberkulin“, welches das wirksame Prinzip des Tuberkulins in weit höherem Grade repräsentiert, in Wasser sich leicht löst, aber hinsichtlich seiner Wirkung sehr vergänglich ist. Auch diese Masse enthält größtenteils Albumosen des Nährbodens. Sie besteht, abgesehen von zirka $\frac{1}{5}$ Aschenbestandteilen aus einem Albuminat, aus eigentümlichen (Akro)albumosen, einer Deuteroalbumose und Spuren von Pepton (Kühne). Nähere Details ersehe man aus den Untersuchungen von Koch, Proskauer und Brieger, F. Hueppe und H. Scholl, M. Hahn, Klebs, Kühne, Hunter, Krehl, Matthes, Viquerat u. a., sowie Ott.

Der tuberkulöse Käse besteht nach E. Schmoll in seiner Hauptmasse aus einem koagulierten Eiweißkörper etwa von der Zusammensetzung eines Globulin oder Albumin — im tuberkulösen Käse mit umgebender Drüsen-substanz fand Spiethoff in geringer Menge Albumosen, vermißt sie aber in reinem Käse unter 10 Versuchen 7mal.

¹⁾ Nach Cl. Fermi zeigen die Tb. B. bei Wachstum auf holländischen Kartoffeln eine saccharifizierende Wirkung.

B. Wirkung toter Bazillen. Toxine.

Abgetötete Kulturen von Tuberkelbazillen verrieben und im Wasser aufgeschwemmt, erzeugen, in großer Menge gesunden Meerschweinchen unter die Haut gespritzt, lokale Eiterung (Koch). Bereits tuberkulöse Meerschweinchen werden durch eine solche Injektion bei großer Verdünnung getötet, bei noch größerer Verdünnung und öfterer Wiederholung scheint der tuberkulöse Prozeß aber zum Stillstand zu kommen. Bekanntlich veranlaßte dieses differente Verhalten Koch, die wirksamen Stoffe durch Glyzerin aus den abgetöteten Kulturen zu extrahieren und mit dem so gewonnenen „Tuberkulin“ Heilversuche zu inauguriere.

Manche im Laufe der Krankheit auftretenden klinischen Erscheinungen, besonders Marasmus und Degeneration, finden ihre Analogie in den durch tote Bazillen experimentell hervorgerufenen marantischen Symptomen, deren Kenntnis wir Maffuccis schönen Versuchen verdanken.

Sterile Kulturen von Hühnertuberkulose, die auf Eier im Brutofen übertragen waren, führten Marasmus der Embryonen und Hühner herbei, ohne das anatomische Bild der Tuberkulose. Ebenso gingen Hühner mit nicht steriler Säugetier-, und Meerschweinchen mit Hühnertuberkulose geimpft, marastisch ohne anatomische Tuberkulose zu grunde. Der Hinweis auf die Anämie und den Marasmus der mit umschriebenen Tuberkelherden in den Drüsen, Knochen und Lungen behafteten Individuen liegt um so näher, als wir in den käsigen Massen zahlreiche in Zerstörung begriffene Bazillen finden und die Vorstellung sich aufdrängt, daß „von diesen Herden eine chemische Substanz ausgeht, die eine allgemeine Wirkung ausübt“.

Auch spontan durch ihr Alter (zirka 1 Jahr) abgestorbene oder durch 65—70° sterilisierte Tuberkelkulturen, subkutan auf Meerschweinchen verimpft, wirkten ebenso. Die Impfstelle reagierte gewöhnlich nach zwei Wochen oder später mit einem plastischen Produkt bis zur Bildung eines Abszesses. Die Bazillen zeigten sich nach 2—4 Wochen stark granuliert, verschwanden in der Folge, die Abszeßhöhle konnte ausheilen, die Tiere aber gingen nach zirka 1—6 Monaten an Marasmus ein.

Die Sektion ergab Atrophie der Organe, zahlreiche zerfallende rote Blutkörperchen, besonders in der Milz, aber keine Tuberkel, und mit dem Blute wie den Organen beschickte Nährböden blieben steril. Die progressive Abnahme der roten Blutkörper heben auch Hulot und Ramond hervor.

Die toxische Substanz, um die es sich hier handelt, wird nach Maffucci vom Tiere, welches an Marasmus stirbt, nicht vernichtet; Milzstücke von Meerschweinchen, welche an Hühnertuberkulose gestorben sind, bleiben auf künstlichem Nährboden steril, auf Meerschweinchen übertragen, führen sie den Tod an Marasmus herbei.

In der ersten Zeit war man noch geneigt, für die anatomischen Läsionen und klinischen Symptome der Infektionskrankheiten hauptsächlich die Stoffwechselprodukte der Bakterien verantwortlich zu machen. Der anderweitige Nachweis aber, daß die eitererregenden Wirkungen der Bakterienkulturen nicht auf den Zersetzungsprodukten, sondern den Eiweiß-

stoffen der Bakterienzellen, den Proteinen beruhen, legte die gleiche Vermutung auch für die Tuberkelbazillen nahe. Ihre Bestätigung fand diese Annahme in den Versuchen von Prudden und Hodenpyl, welche vermittels sterilisierter Kulturen, die sie durch wiederholtes Auswaschen und Kochen im Glyzerinwasser von den Stoffwechselprodukten möglichst gereinigt hatten, das typische Bild der Tuberkulose hervorriefen.

Auch Straus und Gamaleia zeigten, daß Stoffwechselprodukte in der abfiltrierten Bouillon von Tuberkelkulturen, Kaninchen injiziert, nur eine kleine, rasch sich wieder ausgleichende Gewichtsabnahme zur Folge hatten, ohne daß intra vitam oder, wenn die Tiere nach langer Zeit getötet wurden, irgend eine Alteration wahrzunehmen war. Nur bei bereits tuberkulösen Meerschweinchen oder Kaninchen traten nach einer solchen Injektion Erscheinungen auf, ähnlich der durch Tuberkulin hervorgerufenen Reaktion.

Die auf verschiedene Weise abgetöteten Bazillenleiber von Hühner- und menschlicher Tuberkulose, in wässriger Suspension injiziert, erzeugten die der richtigen Tuberkulose ähnlichen Veränderungen, die allgemeiner und lokaler Natur sind.

Allgemeine Wirkung.

Was die allgemeinen Veränderungen anlangt, so zeigen sich nach Straus und Gamaleia bei Injektionen sehr reichlicher toter Bazillen unmittelbar nachher zunächst keine besonderen Symptome. Erst nach einigen Tagen beginnt das Tier abzumagern und verliert während der nächsten zehn Tage 400—500 g an Gewicht. Entweder erfolgt jetzt schon der Tod, oder das Tier erleidet nach einer wenige Tage währenden Erholung neuerdings eine rapide Gewichtsabnahme und geht, nachdem es vielleicht die Hälfte seines ursprünglichen Gewichts eingebüßt, 3—4 Wochen nach der Injektion zu grunde. Der Tod ist bedingt durch eine Art von Intoxikation mit progressiver Kachexie und durch Schwächung des Herzmuskels. (Siehe auch F. Arloing.)

Bei schwächerer Einspritzung, respektive geringeren Dosen tritt der Tod langsamer, nach 2—3 Monaten, ein, oder das Tier erholt sich wieder nach einer vorübergehenden Abmagerung, zeigt aber trotz anscheinender Gesundheit eine tiefgehende, organische Modifikation und Vulnerabilität, so daß eine weitere, selbst sehr schwache Einspritzung lebender oder toter Bazillen den Tod gewöhnlich schon nach 24 Stunden zur Folge hat.

Wählt man zur Injektion nur allerkleinste Dosen (etwa 0.00005 g Trockengewicht), so bleibt jede allgemeine sowie lokale Wirkung aus und man kann, wie Straus und Gamaleia bemerken, durch Wiederholung und allmähliche Steigerung dieser kleinsten Dosen die Kaninchen an beträchtlichere Quantitäten gewöhnen ohne eine ähnliche Vulnerabilität für Reinfektion wahrzunehmen.

Lokale Wirkung.

Die lokalen Veränderungen, welche auf Injektionen toter Bazillen eintreten, wurden schon von Prudden und Hodenpyl eingehend beschrieben. In den wesentlichsten Punkten damit übereinstimmend sind auch die Befunde von Straus und Gamaleia. Letztgenannte Autoren machen den Unterschied, je nachdem die toten Bazillen in der injizierten Flüssigkeit in recht dicker Suspension enthalten waren oder in einer feinen Verteilung, derart, daß die einzelnen Bazillen möglichst voneinander getrennt waren.

Wenn man eine dicke Suspension verwendet, zeigen sich bei intravenöser Impfung, falls die Tiere in bestimmten Zeiträumen nach der Injektion getötet wurden (Prudden und Hodenpyl), 24 Stunden post injectionem in den Kapillaren der Lunge und auch der Leber reichliche, in der Milz spärliche Tuberkelbazillen; am Ende der ersten Woche konnte man bereits in der Lunge feine weißliche Knötchen beobachten, die aus einer zentralen Anhäufung von epithelioiden und Riesenzellen bestehen, durchsetzt und umgeben von massenhaften kleineren Rundzellen vom Aussehen der Leukocyten. Außerdem waren in diesen Lungenknötchen gut färbbare Tuberkelbazillen in größerer Anzahl vorhanden.

Bei den später getöteten Tieren zeigen sich diese Knötchen konsistenter und bestehen aus epithelioiden Zellen und fibrösem Gewebe.

In der dritten bis fünften Woche rufen die zahlreichen Lungenknötchen ein Bild wie bei der akuten Miliartuberkulose hervor; analoge Knötchen mit Bazillen lassen sich mikroskopisch auch in der makroskopisch normalen Leber erkennen. Keines dieser den echten Tuberkeln morphologisch ähnlichen Knötchen zeigte nach Prudden und Hodenpyl käsige Degeneration.

Bei intratrachealer Injektion abgetöteter und von den Stoffwechselprodukten möglichst befreiter Bazillen entstehen histologisch-ähnliche Verdichtungsherde, teils in der Größe von Miliartuberkeln, teils einen ganzen Lappen einnehmend. Sie liegen in den Alveolen und kleinen Bronchien. Allmählich tritt im Zentrum Nekrose und Resorption ein, während sich in der Peripherie ein gefäßreiches Granulationsgewebe bildet. Schließlich entsteht ein fibröses Knötchen (Prudden).

Anders hingegen sind die Erscheinungen, wenn man eine sehr feine Suspension von Bazillen injiziert. Es magern zwar die Tiere ebenso ab und sterben wie oben, aber bei der Autopsie vermißt man die Lungenknötchen (Straus und Gamaleia).

Die gleichen Symptome wie bei intravenöser Injektion, also progressive Abmagerung, Empfindlichkeit gegen Reinfektion und Tod, manifestieren sich, wenn auch etwas langsamer, bei intraperitonealer Einspritzung. Große Quantitäten und dicke Suspension toter Bazillen erzeugen am Peritoneum

und besonders am großen Netz Knoten mit eiterähnlicher Materie und ziemlich dicker, fibröser, vaskularisierter Membran, bei feiner Suspension ist das ganze Peritoneum und die Oberfläche von Milz, Leber, Darm mit sehr kleinen, harten, miliaren Knötchen übersät, die histologisch mit den in der Lunge gefundenen übereinstimmen.

Bei subkutaner Injektion entwickelt sich, wie schon erwähnt, ein Abszeß, welcher nach einigen Wochen aufbricht, crèmeartigen Eiter sowie gut färbbare Bazillen entleert und eine geringe Tendenz zeigt, sich zu schließen. Die entsprechenden Drüsen bleiben normal oder zeigen eine unbedeutende Schwellung, aber keine Tuberkel.

Diese histologischen Befunde fanden eine weitere Bestätigung durch die Arbeiten von Wißmann und Kostenitsch u. A. Gleiche Veränderungen riefen Masur und mit den abgetöteten Bazillen der Hühnertuberkulose Grancher und Ledoux-Lebard hervor.

Die abgetöteten Tuberkelbazillen können also im Körper mehrere Monate ihre Form, Gestalt und spezifische Färbbarkeit bewahren. Sie erzeugen lokal dieselben charakteristischen Veränderungen wie lebende Bazillen, d. h. Knötchen von der Struktur frischer Tuberkel. Nur darin ist ein Unterschied, daß die durch tote Bazillen erzeugten Knötchen in der Regel nicht verkäsen (Straus und Gamaleia, sowie Krompecher, Sternberg haben eine Verkäsung beobachtet, Intoxikationstuberkulose), sondern in faseriges Gewebe übergehen (Wißmann). Zum großen Teile mögen sie der mechanischen Reizung durch die toten Bazillen ihre Entstehung verdanken, analog den Fremdkörpertuberkeln, zweifellos spielen aber auch die chemischen Reize eine große Rolle (siehe Engelhardt und Kleber). Krompecher hat auch gefunden, daß hochvirulente Bazillen, abgetötet, Verkäsung erzeugen, minder virulente nicht. Auch bei Verwendung dichter Aufschwemmung, tritt nach Sternberg leichter Verkäsung ein. Siehe auch Goggias Versuche mit nekrotisierender Wirkung.

Ferner üben die toten Bazillen eine tiefgehende Störung in der Ökonomie des Körpers aus, indem sie zu progressiver Abmagerung, Kachexie und zum Tode führen — Erscheinungen, welche auf im Bazillenkörper enthaltene und von diesem sich langsam loslösende toxische Stoffe hinweisen. Ein fundamentaler Unterschied in der Wirkung toter oder lebender Bazillen besteht jedoch darin, daß letztere infektiös sind und die Fähigkeit haben, sich zu generalisieren und im Körper weiter zu verbreiten, während erstere nur eine lokale Tuberkulose dort hervorrufen, wo sie eingeführt werden. — Siehe noch Pannow, Stockmann.

Die Stoffwechselprodukte der Tuberkelbazillen, also auch die filtrierten Kulturen, üben eine ausgesprochene Fieberwirkung auf den Körper aus, die wir namentlich durch das alte Tuberkulin und die aus ihm hergestellten Albumosen genauer kennen lernten. Beim Gesunden tritt das

Fieber erst auf größere Dosen dieser Stoffe ein, der tuberkulöse Körper aber reagiert schon auf die hundertfach kleinere Menge mit Temperaturerhöhung.

Diesen Einfluß des Tuberkulingiftes auf die Temperatur hat Maragliano genauer studiert und sowohl eine die Temperatur steigernde als eine dieselbe herabsetzende Komponente gefunden. Erstere ist hitzebeständig, letztere wird auf 100° erhitzt unwirksam und soll dem von ihm hergestellten Toxalbumin entsprechen (siehe auch Besançon und Gouget).

In letaler Dosis rufen sowohl Tuberkulin wie jenes Toxalbumin bei Kaninchen und Meerschweinchen progrediente Hypothermie hervor. In nicht tödlicher Dosis wirkt das Toxalbumin gleichfalls erniedrigend, Tuberkulin aber erhöhend, so daß in letzterem zwei verschiedene Temperaturgifte enthalten zu sein scheinen.

Dem Tuberkulin kommt ferner eine hervorragend chemotaktische Wirkung zu.

Man hat in verschiedenster Weise versucht, die wirksame Substanz des Tuberkulosegiftes zu isolieren und in seine Komponenten zu zerlegen.

So hat v. Behring auf sechs Methoden Tuberkulosegift hergestellt und deren einheitliche Natur, wenn auch ungleiche Wertigkeit, durch den Tierversuch geprüft. „Exsikkator Tb.“ (frische Kultur in destilliertem Wasser ausgewaschen, im Exsikkator getrocknet), „Alkohol Tb.“ (Gift, welches die mit Alkohol behandelten, dann getrockneten Bazillen enthalten), „Tub.“ (das aus dem alten Tuberkulin noch durch Alkohol gefällte Gift), „Tb. F.“ dialysiert, „T. D.“ und das hochwirksame „T. Dr.“.

Ein aus den Bazillenleibern bei 130° mit verdünnter Natronlauge extrahiertes Gift tötet in 3—6 Wochen unter Kachexie ohne das anatomische Bild der Tuberkulose (Aronson).

Durch Chloroform läßt sich aus Tuberkelbazillen eine Substanz extrahieren, die bei Kaninchen intratracheal verimpft, typische fibröse Lungenentzündung erzeugt, während der ätherische Extrakt käsige Pneumonie zur Folge hat. (Auclair, Barbier.) Eine nekrotisierende Substanz hat auch schon früher Weyl durch Kochen mit Kalilauge erhalten. Die von de Giaksa hergestellte Nucleinsubstanz (siehe oben) rief bei den Tieren lokale Veränderungen hervor, sehr ähnlich, wenn auch nicht identisch mit denen der Tuberkelbazillen, und zwar mit gleicher Wirkung bei den empfänglichen wie bei den resistenten Tieren. Die Tiere reagierten auf Tuberkulin. In größerer Menge erzeugte das von de Giaksa gewonnene Toxin nach den Versuchen von Boccardi bei intravenöser Einverleibung Thromben im rechten Herzen, in der Pulmonalarterie und deren Verzweigungen — zuweilen in den Rückenmarksgefäßen —, in kleineren Dosen Kapillarthrombosen hauptsächlich der Leber. Die Autopsie ergab kleine Lungeninfarkte oder zerstreute Herde, Katarrh, Pneumonie, ferner fettige Degeneration und nekrotische Partien in Leber und Niere.

Bei subkutaner Injektion bildeten sich an der Infektionsstelle infiltrierte Knoten mit käsigem Zerfall oder fibröser Umwandlung.

Die verschiedenen Tuberkuline, das T. R. etc., wird in späteren Kapiteln besprochen werden.

Wir erhalten also lokal: Chemotaxis, Abszesse, Knötchenbildung, Nekrose, Verkäsung und fibröse Umwandlung; allgemein: Marasmus, Hypothermie, vorwiegend als Wirkung toter Tuberkelbazillen, Chemotaxis und Fieber als hauptsächliche Wirkung der Stoffwechselprodukte.

Zu einer beschleunigten Darstellung der intrazellulären Toxine bedienten sich Macfadyen und Rowland intensiver Kälte, um die Bazillen bröckelig zu machen und ihre mechanische Zerkleinerung zu erleichtern. Das daraus gewonnene wässrige Extrakt wird zentrifugiert.

4. Virulenz des Tuberkelbazillus.

Die wichtigste Eigenschaft des Tuberkelbazillus ist seine Virulenz, sowohl nach der Seite der Protiferationsenergie als des Giftigkeitsgrades. Einen Maßstab für die Virulenz bildet beim geimpften Versuchstiere die Schnelligkeit, Intensität und Ausbreitung der erzeugten anatomischen Schädigung und die allgemeinen Symptome, Marasmus, Abnahme des Gewichtes u. s. w.

Von früheren Mitteilungen über Virulenzabschwächung durch Fäulnis, Hundemagensaft, Jodoform und ähnliche Stoffe abgesehen (v. Baumgarten, Arloing u. a.), stellte Arloing die Behauptung auf, daß die Tuberkelbazillen im Lupus, in skrofulösen Drüsen und chirurgischen Fällen von Tuberkulose minder virulent als bei Lungentuberkulose seien. Die Versuche, auf die er sich stützte, waren nicht beweiskräftig, denn sie bestanden in der direkten Verimpfung solcher Organe; bekanntlich ist aber die Zahl der Bazillen im Lupus etc. erheblich geringer als bei Lungentuberkulose, so daß bei dem anerkannten Einfluß der Bazillennmenge auf das Impfergebnis dadurch allein etwaige Unterschiede genügend erklärt waren. Arloings Schlußfolgerung wurde anscheinend mit um so größerem Rechte zurückgewiesen, als die aus tuberkulösen Herden langsameren Verlaufes (z. B. Lupus) reingezüchteten Tuberkelbazillen bei weiteren Meerschweinchenversuchen wieder volle Virulenz zeigten (Cornet, Skrofulose, Seite 12).

Nach allgemeiner Anschauung kam also den Tuberkelbazillen verschiedener Herkunft eine annähernd gleiche Virulenz zu, hatten doch auch nach Koch jahrelang außerhalb des Körpers gezüchtete Tuberkelbazillen ihre pathogenen Eigenschaften für Meerschweinchen nicht verändert.

Erst später hat sich ergeben, daß bei Meerschweinchen Virulenzunterschiede überhaupt nicht deutlich zutage treten, da diese hoch empfänglichen Tiere selbst durch wenig virulente Tuberkelbazillen einer

wenn auch etwas langsamer verlaufenden, aber tödlichen Tuberkulose verfallen.

Den verschiedenen Erfolg einer tuberkulösen Infektion bei Kaninchen behalf man sich einfach mit der Annahme einer verschiedenen individuellen Disposition abzutun.

Zuerst beschäftigte sich Löte auf Kochs Veranlassung systematisch mit der Frage und fand in der Tat bei den lange (seit 1882) künstlich gezüchteten Tuberkelkulturen eine Virulenzabnahme. Dies wurde auch von Klein, Courmont & Dor und Krompecher bestätigt und von Veszprémi selbst völliger Verlust der Virulenz für Kaninchen und von Klein für Meerschweinchen konstatiert. Für die direkt aus dem Körper gewonnenen Tuberkelkulturen stellte Vagedes an 30 Kulturen menschlicher und tierischer Tuberkulose (Sputum, Drüsen etc.) eine verschiedene Virulenz für das intravenös injizierte Kaninchen fest: die einen Stämme erzeugten nur eine lokale, die anderen eine nach 1—2 Monaten zum Tode führende allgemeine Tuberkulose. Doch ließ die Versuchsanordnung von Vagedes — die Verwendung nur zweier Kaninchen für eine Kultur und auch bei diesen nicht die gleiche Dosierung — auch hier die Frage offen, wie weit die individuelle Disposition der Versuchstiere den Ausgang des Experimentes beeinflußt hatten.

Deutlich erkennbare Virulenzunterschiede ergaben auch ähnliche Versuche von Veszprémi mit sechs aus verschiedenen Fällen menschlicher Lungentuberkulose nach Meerschweinchenpassage gezüchteten Tuberkelkulturen und zwei Kulturen unbekannter Herkunft; ebenso Lartigaus Versuche. Vagedes, Veszprémi und Lartigau sind geneigt, auch eine Analogie zwischen der Höhe der Virulenz und dem Grade oder der Akuität der Erkrankung anzunehmen. Demgegenüber wollen Krompecher und Zimmermann eine annähernd gleiche Virulenz für die bei chirurgischer Tuberkulose aus dem Menschen direkt ohne Tierpassage gezüchteten Tuberkelbazillen gefunden haben; sie halten die Resultate von Vagedes und anderen wegen mangelhafter Technik für anfechtbar und schreiben den verschiedenen Impfverlauf bloß der abweichenden Disposition der betreffenden Tiere zu. Ähnlich spricht sich Moeller aus, freilich nur auf 5 Versuche gestützt.

In der Tat begegnet eine einwandfreie Virulenzvergleichung manchen Schwierigkeiten, insbesondere der einer exakten Dosierung. Die direkte Verimpfung des pathologischen Gewebes ist daher von vornherein unzulässig, da die Zahl der Bazillen in den verschiedenen tuberkulösen Herden außerordentlich schwankt. Es ist also erforderlich, Reinkulturen zu verwenden, am besten direkt aus dem Vergleichsorgane gezüchtet, da eine vorherige Tierpassage wohl bequemer und bei Mischinfektion vielleicht unvermeidbar ist, aber stets dem Zweifel begegnet, ob nicht durch die Tierpassage die Virulenz eine Veränderung, respektive Steigerung erfahren hat.

Allerdings scheint dies durch eine einmalige Passage in der Regel nicht einzutreten. (Siehe unten.) Außerdem erfordert die Auswahl nach Gewicht und Alter gleicher Tiere für jedes Vergleichsobjekt, der Impfmodus (subkutan!) sowie die Zeit, in der die Impfesultate eintreten, der Grad der pathologischen Veränderung sowie die Allgemeinerscheinungen durch Intoxikation (Gewichtsabnahme, Marasmus) sorgfältigste Beachtung. Ferner sind stets mehrere Tiere für jeden Bazillenstamm zu verwenden, um die sich aus einer verschiedenen Disposition einzelner Tiere etwa ergebende Fehlerquelle tunlichst auszuschalten, denn der pathologische Effekt ist die Resultante zwischen der Virulenz des Bazillus einerseits und der individuellen Disposition des Versuchstieres anderseits, so daß unstreitig schwachvirulente Tuberkelbazillen in einem Körper von sehr geringer Widerstandsfähigkeit noch erheblichere Veränderungen hervorrufen können als etwas stärker virulente Bazillen in einem sehr widerstandsfähigen Organismus. Man hat sich auch gegenwärtig zu halten, daß in einem tuberkulösen Herde möglicherweise Tuberkelbazillen verschiedener Virulenz zusammen vorkommen (Lartigau), wie man auch Menschen- und gleichzeitig Rinder- oder säurefeste Bazillen mehrmals gefunden hat.

Beachtenswert ist endlich, ob die Tuberkelstämme auch in den nächsten Generationen ihre Virulenzeigentümlichkeit bewahren.

Unterdessen hatten auch die Versuche von Ravenel u. a. einen Virulenzunterschied der Tuberkelbazillen menschlicher und boviner Abkunft festgestellt. (Siehe Kapitel: Bazillus der Rindertuberkulose.) Ravenel fand, daß Meerschweinchen durch beide Bazillenrassen getötet werden und im ersteren Falle nur der Verlauf um einige Tage verzögert war, daß hingegen vier mit menschlichen Tuberkelbazillen geimpfte Kaninchen, nach 6—8 Monaten getötet, keine Tuberkulose zeigten, vier Kaninchen mit boviner Tuberkulose infiziert, spontan an ausgebreiteter Tuberkulose starben. Als dann Koch die Identität beider Bazillenrassen negierte, wurden alsbald von verschiedenen Seiten (Römer u. a., siehe auch Szekelys vorzügliches Sammelreferat¹⁾) die Virulenzunterschiede bestätigt. Namentlich wirkte die hervorragende Arbeit von Kossel, Weber & Heuß klärend. Sie legten von spontan tuberkulösen Menschen, Rindern, Schweinen und Hühnern auf dem Umwege durchs Meerschweinchen Reinkulturen an und verimpften die verschiedenen Stämme in gleichen Dosen subkutan auf Rinder.

Unter den 9 aus Rinder- und Schweinetuberkulose gezüchteten Tb. B. Stämmen töteten:

4 Stämme die Rinder in 8—9 Wochen unter anhaltendem Fieber, ausgedehnten, käsigen, zum Teil erweichten oder verkalkten Infiltraten an der Impfstelle, Verkäsung der nächsten Bugdrüsen und generalisierter Tuberkulose aller Organe.

4 Stämme riefen zwar allgemeine Tuberkulose, aber mit mehr chronischem Verlaufe und teilweiser Rückbildung der örtlichen Erscheinungen hervor.

¹⁾ C. f. B., Bd. 31.

Ein Stamm aus der Lunge eines perlsüchtigen Rindes erzeugte nur Tuberkulose der Bug- und Mesenterialdrüsen, aber keine allgemeine Tuberkulose, intravenös tötete aber dieser Stamm in 16 Tagen durch Miliartuberkulose.

Von 41 Tuberkelstämmen aus menschlicher Tuberkulose, darunter 19 aus bösartiger Lungentuberkulose, haben 4 bei subkutaner Applikation nicht nur eine erhebliche Erkrankung der nächsten Bugdrüsen, sondern eine allgemeine disseminierte Tuberkulose verursacht und führten intravenös den Tod der Rinder in zirka 16 Tagen an allgemeiner Miliartuberkulose herbei.

Bei 7 Stämmen trat keine Allgemeintuberkulose, sondern nur erhebliche Infektion der Impfstelle und Bugdrüse, zum Teil der mittleren und unteren Halsdrüsen ein, mit unverkennbaren Zeichen spontaner Rückbildung.

Bei dem Reste der Stämme war und blieb der Impferfolg auf die Infektionsstelle und die nächste Bugdrüse beschränkt. Anfängliche Infiltrate bildeten sich zum Teil vollständig zurück. Bei der Schlachtung nach 4 Monaten fanden sich hin und wieder an der Impfstelle nur bindegewebige Verdickungen, in anderen Fällen daneben linsen-, erbsen-, haselnußgroße, verkäste, käsigeitrige oder verkalkte Herde. In der Bugdrüse teils keine Veränderungen, teils hirsekorn-, hanf-, pfeffer- bis bohnen große Herde ähnlicher Beschaffenheit mit noch auf Meerschweinchen virulenten Bazillen.

Auch die aus tuberkulösen Hühnern gezüchteten Hühnertuberkelstämmen zeigten nicht gleiche Virulenz.

Eine an Impfstelle und Bugdrüse entstandene gänseeigroße Schwellung ging zum Teil vollkommen zurück. Bei 3 Tuberkelstämmen zeigten die Bugdrüsen später noch linsen- bis erbsengroße, käsige, kalkige Herde.

Damit ist unzweifelhaft die verschiedene Virulenz, auch der aus tuberkulösen Menschen gezüchteten Tuberkelbazillen dargetan; denn einzelne Stämme führen subkutan zu lokaler, fortschreitender Tuberkulose, intravenös zur akuten Miliartuberkulose, andere weniger virulente erzielen nur lokale Tuberkulose wohl über die nächste Drüse hinaus, aber doch örtlich begrenzt und spontan ausheilend, und endlich schwach virulente beschränken ihren Effekt auf geringe vielleicht nicht einmal spezifische Veränderungen an der Impfstelle und nächsten Drüse, die sich allmählich zurückbilden. Siehe ähnliche Resultate von Jatta und Cosco.

Wir müssen also stets mit dem Umstande rechnen, daß diese in der Natur offenbar **sehr verbreiteten, mindervirulenten Bazillen**, ebenso wie die virulenten, durch die Atmung und auf anderen Wegen in den menschlichen Körper eindringen, daß die Tuberkulose auch lediglich, vermöge der geringen Virulenz der Bazillen, beschränkt bleibt wie bei den oben erwähnten Versuchsrindern — Tatsachen, welche für die Beurteilung der Tuberkulose hinsichtlich der **Infektion** und des **Verlaufes** von **weitesttragender** Bedeutung sind.

Morphologisch zeigen die Stämme derselben Gattung (H.Tb.B., B.Tb.B., A.Tb.B.) auch bei verschiedener Virulenz keine Unterschiede; doch sind die starkvirulenten nach Lartigau schwerer zu züchten und gehen leichter zu grunde. (Siehe auch Römer.)

Die verschiedene Virulenz der Tuberkelbazillenstämme verändert sich nicht rasch, sondern bleibt denselben nach mehrfachen Prüfungen gleichmäßig erhalten; doch kann anscheinend die Virulenz infolge namentlich mehrfacher Passage durch gewisse Tiere erhöht werden. So wurde nach Ravenel eine für Meerschweinchen virulente und Kaninchen avirulente Kultur nach Schweinepassage für Meerschweinchen und Kaninchen gleichvirulent. v. Behring und Römer verzeichnen eine wenn auch nicht konstante Virulenzsteigerung von Kulturen mittels Passage durch den Ziegenkörper (siehe dagegen Gratia) — Karlinski und Moeller durch den Meerschweinchenkörper, und zwar bezieht sich die höhere Virulenz nach mehrfachen Angaben besonders auf die Tiergattung, welche passiert wurde. Diese Verhältnisse bedürfen wohl noch eingehenderer Prüfung. Auf toten Nährboden sollen in sterilisierter Milch sehr abgeschwächte Tuberkelbazillen, nach Klein, an Virulenz zunehmen.

Auch der durch tote Bazillen hervorgerufene Effekt ist nach Krompecher verschieden, je nach dem Virulenzgrade. Hochvirulente, abgetötete Tuberkelbazillen rufen im Tierkörper tuberkulöse Veränderungen wie lebende hervor, nur durch den geringeren Umfang und den Mangel weiterer Verimpfbarkeit verschieden, während schwachvirulente tote Bazillen ein völlig negatives Resultat oder nur Marasmus ergeben können. (Siehe auch Bartel und Stein.) Aus diesen Unterschieden erklären sich wohl auch die abweichenden Angaben der Autoren über Verkäsung nach Injektion toter Bazillen.

3. Kapitel.

Histologie des Tuberkels.

Ähnlich den abgetöteten Tuberkelbazillen rufen auch die lebenden im Organismus allgemeine und lokale Veränderungen hervor. Erstere äußern sich, wenn sie mit einer gewissen Intensität zur Geltung kommen, durch Abmagerung, Fieber und Verfall des Körpers.

Letztere, die uns hier zunächst beschäftigen, sind sehr komplizierter Natur. Sie setzen sich zusammen aus dem mechanischen Reize, welchen der Tuberkelbazillus als Fremdkörper, und durch seine Lebensenergie und Vermehrung ausübt, zum Teil aus der chemischen Wirkung seiner Stoffwechselprodukte und seiner Proteine und des Stoffumsatzes, der sich aus der Ernährung des Bazillus ergibt. Abweichungen im Effekte sind bewirkt durch die Menge und durch die Virulenz des Bazillus, die sich zum Teile mit der Proliferationsenergie deckt; sie sind auch bedingt durch den Ort der Infektion.

Im allgemeinen steht fest, daß die Bazillen an sich und besonders im lebenden Zustande, ähnlich wie andere Fremdkörper, Gewebsalterationen von vorwiegend produktivem Charakter verursachen, während die Stoffwechselprodukte und die Proteine mehr entzündlich exsudative Prozesse bewirken.

In praxi lassen sich die einzelnen Komponenten nicht so strenge auseinanderhalten, da der lebende Bazillus nicht isoliert, sondern gemeinsam mit seinen Stoffwechselprodukten und mit den Proteinen einzelner, alsbald abgestorbener Bazillenindividuen zur Geltung kommt.

Je nachdem der eine oder andere dieser Faktoren überwiegt, treten sehr verschiedenartige Gewebsstörungen auf. Aus diesem Umstande erklären sich zum Teil die variablen Befunde verschiedener Autoren.

Das Verhältnis der Tuberkelbazillen zu den umgebenden Geweben hatte im allgemeinen bereits Koch dargelegt. Einen genaueren Einblick in die Entwicklung des Tuberkels verdanken wir vornehmlich den umfassenden und klassischen Untersuchungen v. Baumgartens, der nach Impfungen in die vordere Augenkammer an den in bestimmten Intervallen enukleierten Bulbi die successive histologische Genese des Tuberkels deutlich verfolgte.