

Kolle und Hetsch  
**Bakteriologie**

7. Auflage

Band II

# Inhaltsverzeichnis.

## Band I.

Vorlesung:	Seite
1. Allgemeine Morphologie der pathogenen Mikroorganismen . . . . .	1
2. Allgemeine Biologie der pathogenen Mikroorganismen . . . . .	14
3. Bakteriophagie . . . . .	34
4. Allgemeines über Infektionskrankheiten. Infektionserreger und ihre Spezifität . . . . .	43
5. Immunität und Schutzimpfungen . . . . .	71
6. Antitoxine . . . . .	91
7. Bakteriolyse, Hämolyse, Zytotoxine . . . . .	105
8. Agglutinine . . . . .	117
9. Präzipitine . . . . .	131
10. Serundiagnostische Untersuchungsmethodik . . . . .	139
11. Überempfindlichkeit (Anaphylaxie) . . . . .	151
12. Allgemeines über Bakteriotherapie und Serumtherapie . . . . .	163
13. Milzbrand . . . . .	180
14. Cholera asiatica . . . . .	196
15. Typhus abdominalis . . . . .	225
16. Paratyphus und infektiöse Fleischvergiftungen . . . . .	256
17. Die bazilläre Ruhr . . . . .	273
18. Über <i>Bacterium coli commune</i> und die Darmbakterien . . . . .	289
19. Pest . . . . .	300
20. Tularämie . . . . .	327
21. Staphylokokken-Infektionen . . . . .	334
22. Maltafieber . . . . .	345
23. Meningokokken-Infektion . . . . .	350
24. Gonokokken-Infektionen . . . . .	367
25. Streptokokken-Infektionen . . . . .	377
26. Scharlach . . . . .	393
27. Pneumokokken-Infektionen . . . . .	403
28. Infektionen durch <i>Bacillus pyocyaneus</i> . . . . .	418
29. Tetanus . . . . .	422
30. Rauschbrand . . . . .	441
31. Gasödem (Gasphlegmone, Gasbrand) . . . . .	445
32. Botulismus . . . . .	461
33. Influenza. — Keuchhusten . . . . .	467
34. Septicaemia haemorrhagica der Tiere . . . . .	483

Vorlesung:	Seite
35. Schweinerotlauf . . . . .	489
36. Ulcus molle . . . . .	494
37. Diphtherie . . . . .	497
38. Aktinomykose und Streptotricheen-Erkrankungen . . . . .	530
39. Rotz . . . . .	537

## Band II.

40. Tuberkulose . . . . .	555
41. Lepra . . . . .	615
42. Allgemeines über Spirochäten und Spirochätenkrankheiten . . . . .	629
43. Rückfallfieber (Febris recurrens) . . . . .	635
44. Spirochätenkrankheiten der Tiere . . . . .	650
45. Weilsche Krankheit (Icterus infectiosus) . . . . .	660
46. Spirochäten bei Plaut-Vincentischer Angina, Stomatitis ulcerosa, Gingivitis pyorrhoeica und Alveolarpyorrhoe . . . . .	670
47. Syphilis und Framboesie . . . . .	674
48. Die chemotherapeutischen Probleme mit besonderer Berücksichtigung der Chemotherapie der Syphilis . . . . .	727
49. Die wichtigsten morphologischen und biologischen Merkmale der Protozoen	762
50. Amöbendysenterie . . . . .	782
51. Übersicht über die Morphologie und Biologie der Flagellaten, im besonderen der Trypanosomen . . . . .	791
52. Trypanosomenkrankungen des Menschen . . . . .	802
53. Trypanosomenkrankheiten der Tiere . . . . .	820
54. Malaria . . . . .	838
55. Piroplasmosen . . . . .	880
56. Kokzidienkrankheiten . . . . .	896
57. Allgemeines über sog. „filtrierbare“ Krankheitserreger . . . . .	899
58. Gelbfieber . . . . .	907
59. Pappataci- und Denguefieber . . . . .	917
60. Tollwut (Lyssa) . . . . .	922
61. Poliomyelitis acuta . . . . .	948
62. Encephalitis epidemica (lethargica) und verwandte enzephalitische Prozesse bei Menschen und Tieren, mit besonderer Berücksichtigung des Herpesvirus	959
63. Pocken . . . . .	974
64. Trachom. Molluscum contagiosum. Verrucae . . . . .	1004
65. Verruga peruviana, Oroyafieber und Bartonella-Infektion der Ratten . . . . .	1007
66. Maul- und Klauenseuche . . . . .	1011
67. Rinderpest . . . . .	1017
68. Durch filtrierbare Erreger bedingte tierische Infektionskrankheiten . . . . .	1024
69. Fleckfieber . . . . .	1035
70. Fünftagefieber . . . . .	1066
71. Infektionskrankheiten, deren Ätiologie noch ungeklärt ist . . . . .	1070
72. Durch Fadenpilze und Sproßpilze verursachte Erkrankungen . . . . .	1081
Sachverzeichnis . . . . .	1101

#### 40. Vorlesung.

### Tuberkulose.

Die Tuberkulose ist bereits in den Überlieferungen aus der vorchristlichen Epoche der medizinischen Wissenschaft in ihren Erscheinungen so zutreffend geschildert, daß an ihrem Vorkommen in den ältesten Zeiten nicht zu zweifeln ist. Eine interessante Bestätigung hat diese Auffassung durch die von *Ruffer* u. a. ausgeführten Untersuchungen an ägyptischen Mumien erfahren. In den Skeletteilen, namentlich an der Wirbelsäule, aber auch an den Weichteilen, z. B. den Psoasmuskeln, konnten mehrfach Veränderungen festgestellt werden, die sicher tuberkulösen Ursprungs waren. Als Entstehungsursache werden in den ältesten Berichten Erkältungen, Unterdrückung der Körpersekrete und Blutungen angegeben. Aber auch die Annahme, daß die Tuberkulose eine kontagiöse Krankheit sei, ist schon sehr alt; bereits in den pseudoaristotelischen „Problemen“ findet sich die Angabe, daß die Ansteckung von Person zu Person durch die Luft erfolge. Der Gedanke der Übertragbarkeit der Krankheit hielt sich, obwohl die Auffassung der Tuberkulose als einer „Dyskrasie, die zur Schwindsucht führt“ ebenso verbreitet war, unter den Ärzten stets lebendig. Die anatomischen Veränderungen wurden zuerst gegen Mitte des 17. Jahrhunderts sorgfältiger studiert, namentlich von *Sylvius*, der die Tuberkel als spezifische Krankheitsprodukte hinstellte. Im 18. Jahrhundert erwarb sich *Laënnec* um die weitere Erforschung der Tuberkulose große Verdienste; er vertrat zuerst die Einheit des Tuberkulosebegriffes und lehrte die Abtrennung der Phthisis von anderen Lungenkrankheiten. *Laënnec* erklärte auch als Erster die als „Skrofulose“ bezeichnete Affektion der Drüsen für einen tuberkulösen Prozeß. Weiterhin bestimmten *Virchows* Anschauungen die weitere Entwicklung der Lehre von der Tuberkulose, allerdings nicht im Sinne des Fortschrittes. *Virchow* wollte die käsige Pneumonie von der Lungentuberkulose scharf getrennt wissen und sprach den Produkten der Tuberkulose jede spezifische Bedeutung ab.

Experimentell wurde der Frage der Infektiosität zuerst von *Klencke* (1843) nähergetreten, der Kaninchen tuberkulöses Material in die Ohrvene spritzte und die Tiere an ausgehnter Tuberkulose erkranken sah. *Villemin* (1865) verfolgte diese Studien weiter und begründete durch größere Versuchsreihen die Auffassung, daß die Tuberkulose eine übertragbare Krankheit sei. Er untersuchte auch die einzelnen Infektionsarten genauer und kam, da er bei Tieren durch Einatmenlassen von verstäubtem Auswurf der Kranken Lungentuberkulose hervorrufen konnte, zu der Annahme, daß die Phthise durch Einatmen des Kontagiums zustande käme. Weitere wichtige Studien über die Tuberkuloseübertragung wurden dann von *Cohnheim* und *Salomonsen* ausgeführt, die nach Verimpfung tuberkulösen Materials in die vordere Augenkammer des Kaninchens unmittelbar an der Impfstelle die typischen Krankheitsprodukte, die Tuberkel, auftreten sahen.

Aber trotz der Ergebnisse aller dieser Versuche wurde die menschliche Tuberkulose nicht ohne weiteres allgemein von den Ärzten als Infektionskrankheit anerkannt. Man legte vielmehr den Hauptwert auf die ererbte Disposition, die in einer Entzündungsvorgänge besonders erleichternden Konstitutionsanomalie bestehen sollte. Ja, manche Ärzte wollten, weil sie die Tuberkulose vorwiegend in bestimmten Familien auftreten sahen, nur eine erbliche Übertragung dieser Krankheit anerkennen. Die „Skrofulose“ spielte hier ihre der weiteren Aufklärung der Tuberkuloseätiologie so lange verderbliche Rolle. Die verschiedenartigsten Krankheitsformen, bei denen die als Tuberkel bezeichneten Gebilde gefunden wurden, ließen a priori eine Einheitlichkeit aller dieser Erkrankungen unwahrscheinlich erscheinen. Namentlich konnten sich auch die Anhänger der Lehre von der infektiösen Natur der Krankheit das Auftreten von Tuberkelknötchen in Abszeßhöhlen, schwammigem Gewebe, bei Entzündungen des Brust- und Bauchfells usw. nicht als zur Tuberkulose gehörig vorstellen.

In alle diese dunklen Fragen wurde plötzlich helles Licht geworfen, als *Robert Koch* im Jahre 1882 den Tuberkelbazillus entdeckte. Dieser auch

als *Kochscher* Bazillus bezeichnete Mikroorganismus wurde von ihm bei allen Krankheitszuständen gefunden, bei denen Tuberkelbildung beobachtet wird, und es war somit erwiesen, daß sie alle der gleichen Infektion zugehörten. Es muß als ein unvergänglicher Ruhmestitel dieses Forschers angesehen werden, daß es ihm in zielbewußter Arbeit gelang, mittelst neu erfundener Färbungs- und Züchtungsverfahren in den Tuberkelbazillen die lange gesuchten Erreger der Tuberkulose nachzuweisen. Namentlich die Züchtung der Tuberkelbazillen machte *Koch* zunächst große Schwierigkeiten, weil auf den bis dahin üblichen Nährböden ein Wachstum nicht erfolgte. Schließlich gelang die Kultur auf Blutserum. Nunmehr konnte durch die Übertragung der Reinkulturen des *Kochschen* Bazillus auf Tiere auch der noch ausstehende Endbeweis für dessen ätiologische Bedeutung erbracht werden. Die Arbeit, in der *Koch* diese Forschungsergebnisse niederlegte, gehört zu den klassischen Werken und leitet zusammen mit seinen ersten grundlegenden Veröffentlichungen über Milzbrand, die Züchtungsverfahren der Mikroorganismen und die Wundinfektionskrankheiten eine neue Ära der Medizin ein.

Die Tuberkulose ist nicht nur beim Menschen eine weitverbreitete Krankheit, sondern kommt auch bei vielen Tierarten vor. Namentlich die Tuberkulose des Rindes, auch Perlsucht genannt, ist fast über die ganze Erde verbreitet; seltener und praktisch weniger wichtig ist die spontane Tuberkulose der Schweine, Pferde, Ziegen, Schafe, Hunde und Katzen. Für wissenschaftliche Studien und diagnostische Untersuchungen werden wegen ihrer hohen Empfänglichkeit Affen, Kaninchen und Meerschweinchen viel benützt. Auch unter dem Geflügel, namentlich den Hühnern, kommen nicht selten tuberkulöse Erkrankungen zur Beobachtung. Alle diese Infektionen werden durch den Tuberkelbazillus hervorgerufen. Wir werden später (S. 564) auf die Eigentümlichkeiten der Tiertuberkulose eingehen und dann auch die besonderen Merkmale besprechen, welche die Erreger der Rinder- und der Geflügeltuberkulose in kultureller Beziehung und durch ihre Tierpathogenität gegenüber dem menschlichen Tuberkelbazillus, dem sie sonst morphologisch und biologisch sehr ähnlich sind, bieten. Zunächst sei der letztere in seinen morphologischen, kulturellen und tierpathogenen Eigenschaften beschrieben.

Der **Tuberkelbazillus** ist ein unbewegliches, dünnes, schlankes Stäbchen von 1·3—3·5  $\mu$  Länge und 0·3—0·5  $\mu$  Breite. Seine Form ist meist gerade, oft auch leicht gekrümmt oder abgeknickt; die Ecken erscheinen leicht abgerundet. Er liegt meist einzeln, mitunter aber auch zu kleinen Häufchen vereinigt. Wenn Präparate aus älteren Kulturen oder aus dem Sputum von Lungenkavernen angefertigt werden, findet man bei vielen Exemplaren nicht das ganze Stäbchen gleichmäßig gefärbt, sondern mehrere farblose Stellen im Innern des Bazillus, der infolgedessen wie eine Perlschnur oder wie aus einzelnen Körnchen zusammengesetzt aussieht. Offenbar handelt es sich hier um eine Retraktion der färbbaren Substanz an bestimmten Teilen der Bazillen, die als Degenerationserscheinung aufzufassen ist. Bemerkenswert sind ferner 2—3 meist an den Enden der Bazillen gelegene, im ungefärbten Präparat stark lichtbrechende Körnchen, die ebenfalls am häufigsten in Präparaten aus Kavernensputum anzutreffen sind. Sie färben sich viel intensiver als die übrigen Teile des Bazillus und geben die Farbe bei Einwirkung von Säuren nur sehr langsam wieder ab. Man könnte geneigt sein, diese Gebilde als Sporen aufzufassen, doch kommt den Bakterien, die sie in größerer Zahl enthalten, keineswegs eine größere Resistenz zu als den körnchenfreien Tuberkelbazillen, und das spricht nach unseren bisherigen Kenntnissen über die Dauerformen der Bakterien gegen ihre Sporennatur. Der Tuberkelbazillus ist von einer wachsartigen Hüllmembran umgeben, der wahrscheinlich die große Resistenz des Bakteriums, namentlich gegen Austrocknung zuzuschreiben ist.

Die Tuberkelbazillen gehören zu den Mikroorganismen, die in morphologischer Hinsicht eine erhebliche Variabilität zeigen. In älteren Kulturen trifft man vielfach längere oder dickere Formen, als sie dem gewöhnlichen Typus entsprechen. Manche Exemplare erscheinen als lange, mitunter gabelig geteilte oder auch mehrfach verästelte Fäden. Auch knospenartige Anschwellungen an den Teilungsstellen kommen zur Beobachtung. Man hat den Tuberkelbazillus auf Grund dieser Wuchsformen zu den Streptotricheen rechnen wollen und wurde in dieser Ansicht noch dadurch bestärkt, daß *Babes* und *Levaditi* durch subdural oder in die Blutbahn injizierte Tuberkelbazillen bei Kaninchen eine strahlenpilzähnliche Wucherung entstehen sahen.

Bei der Färbung nimmt der Tuberkelbazillus die Anilinfarbstoffe viel langsamer auf als andere Bakterienarten. Man muß sehr intensiv färben, indem man entweder die Farblösung konzentrierter, als sonst üblich, anwendet und erhitzt, oder indem man sie lange Zeit einwirken läßt. Die Färbung der Tuberkelbazillen wird erleichtert, wenn man der Farblösung beizende Substanzen, Karbolsäure, Anilin, Kalilauge usw. zusetzt. Wenn aber der Farbstoff von der Leibessubstanz der Bazillen aufgenommen ist, wird er nur sehr schwer wieder abgegeben. Auf diese Erfahrung sind die besonderen Färbemethoden aufgebaut, die allgemein zur Darstellung der Tuberkelbazillen gebräuchlich sind. Sie beruhen darauf, daß alle Bestandteile der Präparate mit Ausnahme der Tuberkelbazillen die ursprüngliche Farbe bei Anwendung von Säuren oder Alkohol wieder abgeben und bei Nachfärbung mit stark verdünnten wässrigen Anilinfarben die Kontrastfarbe annehmen. Dadurch sind die „säurefesten“ bzw. „alkoholfesten“ Tuberkelbazillen, welche die ursprüngliche Färbung behalten, leicht auffindbar.

Das in der Praxis gebräuchlichste Verfahren zur Darstellung der Tuberkelbazillen ist das von *Ziehl* u. *Neelsen* angegebene. Man färbt die Präparate mit verdünntem Karbolfuchsin, das man über der Flamme bis zur Dampfentwicklung erhitzt, entfärbt einige Sekunden in 30proz. Salpetersäure oder 5proz. Schwefelsäure, bis der Ausstrich fast farblos aussieht, spült dann in 60proz. Alkohol, darauf in Wasser ab und färbt nunmehr mit 1proz. wässriger Methylenblaulösung nach, bis das Präparat mattblau gefärbt erscheint. Nach *Fraenkel* u. *Gabbet* kann man Entfärbung und Gegenfärbung auch zu einem Akt vereinigen, indem man nach der Fuchsinfärbung für 2—4 Minuten, je nach der Dicke der Schicht, eine der folgenden Lösungen anwendet: Schwefelsäure 10·0, Aqua dest. 30·0, Methylenblaupulver bis zur Sättigung, oder: Alkohol 30·0, Aqua dest. 50·0, Salpetersäure 20·0, Methylenblaupulver bis zur Sättigung.

Einfacher als das *Ziehl-Neelsensche* Verfahren und für den Praktiker völlig ausreichend ist die *Weichselbaumsche* Färbung, bei der nach Vorfärbung mit heißem Karbolfuchsin Entfärbung und Gegenfärbung gleichzeitig durch konzentrierte alkoholische Methylenblaulösung vorgenommen wird, und zwar so lange, bis für das freie Auge die rote Farbe vom Ausstrich verschwunden ist. Dieses Verfahren hat außer seiner Einfachheit noch den Vorzug, daß im Gegensatz zu den stets leuchtend rot gefärbten Tuberkelbazillen die saprophytischen säurefesten Bazillen, die in der Regel weniger alkoholfest sind, blaßrosa oder violett erscheinen.

*Konrich* hat als Differenzierungsmittel frisch bereitete 10proz. Natriumsulfitlösung empfohlen. Dieses Verfahren bietet einen entschiedenen Vorteil vor den bisherigen Methoden dadurch, daß echte Tuberkelbazillen selbst bei 24stündiger Einwirkung der Lösung nicht entfärbt werden, während alle anderen mit Karbolfuchsin tingierten Bakterien und auch Gewebestandteile rasch entfärbt werden. Selbst bei der Färbung dicker Sputumausstriche, die eine längere Differenzierung erfordern, besteht also keine Gefahr der Entfärbung der Tuberkelbazillen. Die echten Tuberkelbazillen lassen sich zudem durch diese Färbung in Anbetracht ihrer großen Resistenz gegenüber der entfärbenden Wirkung der Natriumsulfitlösung von den saprophytischen säurefesten Arten sowie den Kaltblütertuberkelbazillen und auch den von *Friedmann* aus Schildkröten gezüchteten säurefesten Bakterien abgrenzen. Die Gegenfärbung erfolgt am besten mit konzentrierter wässriger Pikrinsäurelösung.

*Gasis* stellte fest, daß sich die Tuberkelbazillen von den ihnen nahestehenden Bakterien auch dadurch unterscheiden lassen, daß sie einen sauren Anilinfarbstoff bei nachfolgender Behandlung mit Alkali festhalten. Zum Nachweis der Alkalifestigkeit hat er folgendes Färbungsverfahren angegeben: 5 *ccm* einer 1proz. Eosinlösung [1·0 *g* krist. Eosin, 5 *ccm* Alc. abs., 95 *ccm* Aq. dest.] läßt man mit einem linsengroßen Stück Quecksilberchlorids in einem Rea-

genzglase langsam unter Umschütteln kochen, bis sich das Quecksilberchlorid völlig gelöst hat. Der Farbstoff erhält dabei einen helleren Farbton und setzt sich in Schwebefällung. Mit dieser heißen Farblösung werden die Präparate 1—2 Minuten lang gefärbt. Danach Abspülen mit Wasser und Behandlung mit einer Mischung von 0,5 g Natriumhydrat + 1,0 g Kaliumjodid + 100 ccm 50proz. Alkohol so lange, bis die rote Farbe verschwindet und eine weißgrüne Farbe auftritt. Abspülen in absolutem Alkohol, dann in Wasser; Kontrastfärbung mit Methylenblau [1,0 g krist. Methylenblau, 10 ccm Alc. abs., 0,5 ccm Salzsäure, 90 ccm Aq. dest.] 2—3 Sekunden lang. Danach gründliche Wasserspülung, Trocknung und Einbettung.

Bei Anwendung eines auf 24—48 Stunden verlängerten *Gram*-Verfahrens sind *Grampositive*, nicht säurefeste Granula darstellbar. Diese Gebilde wurden zuerst von *Much* beschrieben und nach ihm auch von *Wirths*, *Schottmüller*, *Geipel*, *Liebermeister*, *Trunk*, *Gasis* u. a. neben säurefesten Stäbchen oder allein in Perlsuchtherden und bei vielen Formen der menschlichen Tuberkulose gefunden, namentlich in Tuberkuloseherden der Knochen und Gelenke, in Lupusgewebe, Eiter von kalten Abszessen und tuberkulösen Drüsen, ebenso in dem nach Anwendung von Antiformin gewonnenen Sediment solcher Krankheitsprodukte.

*Much* hält diese feinsten Körnchen, die eine verschiedene Größe haben und teils diffus zerstreut, teils in Häufchen zusammenliegen oder zu einer feinen Stäbchenform angeordnet sind (Taf. 51, Fig. 1 u. 2), für eine Entwicklungsform der Tuberkelbazillen und will experimentell den Übergang typischer Bazillen in diese Granula und dann wieder deren Übergang in säurefeste Stäbchen festgestellt haben.

Die *Muchsche* Modifikation der *Gram*-Färbung für die Darstellung dieser Granula ist folgende: 10 ccm einer gesättigten alkoholischen Lösung von Methylviolett B. N. (Grübler) werden mit 90 ccm 2proz. Phenollösung gemischt und filtriert. Vor dem Gebrauch muß die Farblösung jedesmal frisch hergestellt und filtriert werden. Sie muß dunkelviolett aussehen, sonst ist sie unbrauchbar. In der Farblösung wird das Präparat 24 oder 48 Stunden lang bei Zimmertemperatur gehalten. Man kann die Färbung aber auch beschleunigen, indem man das Präparat über der Flamme bis zum Aufkochen erhitzt und dann die gleiche Prozedur noch 3mal wiederholt, wobei jedesmal der Farbstoff erneuert wird. Ohne vorherige Wasserspülung kommt das Präparat dann für 5—10 Minuten in Jodjodkalilösung [1,0 g Jod, 2,0 g Jodkalium, Aq. dest. ad 300,0]. Dann Wasserspülung, 5proz. Salpetersäure 1 Minute lang, 3proz. Salzsäure 10 Sekunden lang, Azetonalkohol (aa) bis zur Entfärbung. Danach wiederum Wasserspülung, Kontrastfärbung mit wässriger Safraninlösung. Auf völliges Freisein von Farbstoffniederschlägen ist sorgfältig zu achten.

Sollen die Granula und die säurefesten Stäbchen gleichzeitig zur Darstellung gebracht werden, so empfiehlt sich nach *Trunk* folgende Behandlung der Präparate: Färben 2 Minuten lang unter Erhitzen bis zur Dampfbildung (oder 24—48 Stunden lang bei 37° C) mit einer frisch bereiteten und filtrierten Mischung von 3 Teilen Karbolfuchsin und 1 Teil Methylviolettlösung (1 ccm gesättigte alkoholische Lösung auf 100 ccm 2proz. Karbolwasser); Beizen 5—10 Minuten lang mit Jodjodkaliumlösung (1 : 2 : 300); Entfärben 1 Minute lang mit 5proz. Salpetersäure; Abspülen mit Azetonalkohol und dann mit Wasser; eventuell Nachfärben mit Vesuvin oder Safranin. — Empfehlenswert ist auch das von *Hermann* angegebene Verfahren, bei dem die Präparate in einer frisch bereiteten und filtrierten Mischung von 3 Teilen 1proz. Ammoniumkarbonatlösung und 1 Teil 3proz. Kristallviolett (in 96proz. Alkohol gelöst) erhitzt, einige Sekunden in 10proz. Salpetersäure und dann in 96proz. Alkohol entfärbt werden. Eine Nachfärbung ist unnötig, kann aber mit dünner Vesuvinlösung vorgenommen werden.

Die *Muchschen* Granula sind wahrscheinlich identisch oder gleichen Ursprungs mit den granulären Formen, die schon früher beschrieben wurden („Splitter“ *C. Spenglers*, *Kokkothrix Unnas* usw.), und stellen wohl Zerfallsprodukte der Bazillen dar, die sich nach Verlust ihrer säurefesten Membran nicht mehr homogen färben und deshalb gekörnt erscheinen (*Rosenblatt*). Auch *Bergel* nimmt an, daß die *Muchschen* Granula Tuberkelbazillen sind, die unter der Wirkung fettspaltender, aus den Lymphozyten stammender Fermente ihre Wachshülle und damit ihre Säurefestigkeit verloren haben. Jedenfalls ist es nicht angängig, auf Grund von Präparaten, die nur *Muchsche* Granula enthalten, die Diagnose

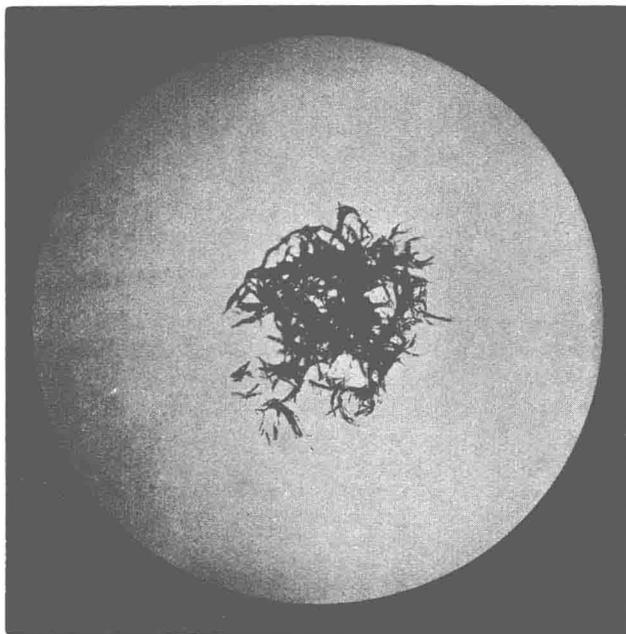
auf Tuberkulose zu stellen. Auch wenn das Antiforminverfahren (S. 583) herangezogen wurde, dem die Granula ebenso widerstehen sollen wie die typischen Tuberkelbazillen, können vereinzelte Kokken, die gelegentlich in den Gemischen lange erhalten bleiben, und Zellerfallsprodukte zu Trugschlüssen führen. Für diagnostische Zwecke ist die *Ziehlsche* oder *Konrichs* Methode allen anderen bisher angegebenen Verfahren überlegen.

Für den Nachweis von Tuberkelbazillen in Schnitten eignet sich folgende Methode: Die Schnitte der am zweckmäßigsten mit Sublimatessigsäure fixierten und in Celloidin eingebetteten Organe werden für etwa 12 Stunden in Anilinwasser-Fuchsin, darauf für 10 Sekunden in 30proz. Salpetersäure verbracht und in 60proz. Alkohol so lange gespült, bis sie nur noch mattrosa aussehen. Dann werden sie mit *Löfflerschem* Methylenblau (1:3 mit Wasser verdünnt) 5 Minuten nachgefärbt und kurz in  $\frac{1}{2}$ proz. Essigsäure differenziert. Darauf Alkohol absol., Xylol, Kanadabalsam.

Wenn man auf die genauere Darstellung der Gewebstruktur verzichten will, färbe man die Schnitte (nach *Unna*) 6–8 Stunden in Karbolfuchsin, entfärbe darauf in 25proz. Schwefelsäure und 80proz. Alkohol und bringe sie für 5 Minuten in eine 33proz. Tanninlösung, der so viel Orange zugefügt ist, als sich löst. Nach gründlicher Spülung in leicht angesäuertem destilliertem Wasser werden die Schnitte dann in 80proz., darauf in absoluten Alkohol übertragen, mit Xylol aufgehellt und schließlich in Kanadabalsam eingelegt. — Man kann die Schnitte auch mit Karbolfuchsin vorfärben und nach *Konrich* mit 10proz. Natriumsulfidlösung etwa 5 Minuten bis 1 Stunde — je nach der Dicke des Schnitts — differenzieren. Dieses Verfahren ist wegen des Wegfalls der Säure- und Alkoholeinwirkung bedeutend schonender als die früher üblichen Methoden; das Gewebe ist meist sehr gut erhalten. Die Tuberkelbazillen geben selbst nach lange dauernder Differenzierung ihre rote Farbe nicht ab. Zur Nachfärbung ist stark verdünnte wässrige Malachitgrünlösung besonders empfehlenswert.

Die **Kultivierung** des Tuberkelbazillus gelingt nicht so leicht wie die der meisten anderen pathogenen Mikroorganismen. Er vermehrt sich nur langsam und nur bei Temperaturen, die zwischen 30 und 44° C liegen. Das Temperaturoptimum liegt bei 36° C. Der Tuberkelbazillus ist ein strenger Aërobier, bei Sauerstoffabschluß vermehrt er sich nicht. Als das geeignetste Nährsubstrat bezeichnete *R. Koch* zunächst das erstarrte Blutserum. Auf ihm werden etwa 1 Woche nach dem Anlegen der Kultur feinste weiße Schüppchen sichtbar. Diese bestehen, wie Klatschpräparate zeigen, aus einzelnen, aneinander gereihten Bazillen (Fig. 76), die sich später zu feingewundenen, schleifen- oder zopfartigen Fäden zusammensetzen (Taf. 50, Fig. 3). Die Schuppen wachsen allmählich und

Fig. 76.



Klatschpräparat von einer jungen Tuberkulosekultur.

bilden schließlich nach mehreren Wochen dicke, trocken und glanzlos aussehende Borken, welche die ganze Oberfläche des Nährbodens überziehen (Taf. 50, Fig. 1). Im Kondenswasser findet kein Wachstum statt, dieses wird vielmehr von dem sich ausbreitenden Kulturrasen überbrückt, indem sich ein Häutchen über die Oberfläche hinwegzieht und am Rande des Glases gewissermaßen emporkriecht. Besonders gut gedeiht der Tuberkelbazillus auf Rinderserum, dem 2·5% Glycerin zugefügt ist. Man sterilisiert diese Mischung 4 bis 5 Stunden bei 57° C und läßt sie dann bei 90° C unter Wasserdampfatmosphäre vorsichtig erstarren. Auch auf Agar und in Bouillon von neutraler oder leicht alkalischer Reaktion wächst der Tuberkelbazillus, wenn ihnen Glycerin (3—5%) zugefügt wird. Auf Glycerinagar erfolgt das Wachstum in der Regel sogar üppiger und schneller als auf Serum. Es bildet sich hier ein zusammenhängender, anfangs weißlichgelber, später gelb oder rötlich werdender Belag, der sich stellenweise in Falten legt. In Glycerinbouillon vermehrt sich der Tuberkelbazillus, weil er ein ausgesprochenes Sauerstoffbedürfnis hat, nur an der Oberfläche des Nährmediums. Man wählt deshalb als Kulturgefäße am besten Kölbchen mit großer Bodenfläche und muß darauf achten, daß das Ausgangsmaterial auf der Oberfläche der Bouillon schwimmt. Sehr geeignet für die Anlegung von Bouillonkulturen sind daher die Häutchen von der Oberfläche des Kondenswassers. Auch hier gehen von dem übertragenen Material zunächst zarte, durchsichtige, membranartige Ausläufer aus, die sich im Verlauf mehrerer Wochen zu einer kompakten runzligen Haut verdicken (Taf. 50, Fig. 2). Beim Wachstum in Glycerinbouillon bildet der Tuberkelbazillus Säure, die dem Nährmedium eine ständig zunehmende saure Reaktion verleiht. Ebenso wie auf Glycerinagar und Glycerinbouillon läßt sich auch auf der Kartoffel eine üppige Kultur erzielen, wenn deren Oberfläche mit Glycerinwasser übergossen ist. Auf Gelatine hingegen findet, auch wenn sie mit Glycerin versetzt ist, eine nennenswerte Vermehrung der Bazillen nicht statt.

Ein dem Tuberkelbazillus besonders zusagender Nährboden ist ferner der von *Hesse* empfohlene Heyden-Agar, der folgendermaßen zusammengesetzt ist: Agar 10—20, Nährstoff Heyden 10·0, Kochsalz 5·0, Glycerin 30·0, Normallösung von Kristallsoda (26·8:100) 5 ccm, Aq. ad 1000·0. Der Hauptvorteil dieses Nährbodens besteht darin, daß andere Bakterienarten den Tuberkelbazillus auf ihm nicht so leicht überwuchern wie auf den bisher besprochenen Medien. Man sieht auf dem Heyden-Agar schon nach 1—2 Tagen kleinste Kolonien, die im Klatschpräparat die oben beschriebene charakteristische Gestalt zeigen.

Als weiterer ausgezeichnete Nährboden gilt Hirnagar. Nach der Vorschrift *Fickers* stellt man ihn in der Weise her, daß man zermahlene Hirn — die Tierart ist gleichgültig — zu gleichen Teilen mit destilliertem Wasser unter stetem Umrühren zum Kochen erwärmt,  $\frac{1}{4}$  Stunde kocht und dann koliert, bis die Kolatur leicht breiig wird. Darauf wird die Mischung mit gleichen Mengen 2·5proz. wässriger Agarlösung versetzt, 3% Glycerin hinzugefügt, abgefüllt und sterilisiert. Der Inhalt der Röhren muß stets gut gemischt bleiben und schnell erstarren, so daß Hirn- und Agarschicht sich nicht trennen können.

Daß der Tuberkuloseerreger nicht sehr anspruchsvoll in bezug auf die Nährsubstrate ist, geht daraus hervor, daß sich auch in völlig eiweißfreien Nährlösungen ein üppiges Wachstum erzielen läßt. *Proskauer* u. *Beck* sahen eine Entwicklung selbst in Substraten, die als Aschebestandteile fast nur anorganische Stoffe enthalten.

Zur Gewinnung albumosefreien Tuberkulins wird z. B. ein Nährboden verwendet, der folgendermaßen hergestellt wird: Man kocht 5·0 g Asparagin, 2·5 g Magnes. citr., 0·6 g Magnes. sulf., 5·0 g Kaliummonophosphat und 20 g Glycerin mit 1 l destillierten Wassers 2 Stunden lang im Dampftopf, neutralisiert die Lösung durch Zusatz von 10proz. Sodalösung und filtriert den entstandenen Niederschlag ab. Dann wird die Lösung nochmals gekocht und in *Erlenmeyersche* Kölbchen zu je 50 ccm abgefüllt. Letztere kommen 1 Stunde in den Autoklaven. Der dabei entstehende Niederschlag wird durch mehrmaliges Schütteln aufgelöst.

Auf die vielen Spezialnährböden, die sonst noch empfohlen worden sind, hier einzugehen, würde zu weit führen. Die kulturellen Differenzen der verschiedenen Typen werden später besprochen werden.

Die **Resistenz** der Tuberkelbazillen gegen Schädigungen äußerer Art ist im Vergleich zu der Mehrzahl der pathogenen Mikroorganismen sehr erheblich. In Kulturen pflegen sie, wenn diese vor Licht geschützt aufgehoben werden, erst in 1 bis 2 Jahren abzusterben. Auch im Sputum, in dem sie vor völliger Austrocknung längere Zeit bewahrt werden, sind sie lange haltbar; man hat im Auswurf Schwindsüchtiger noch monatelang lebens- und infektionsfähige Tuberkelbazillen gefunden. Verhältnismäßig schnell wirkt das Licht abtötend ein. Direktes Sonnenlicht vernichtet die Bazillen in wenigen Stunden, diffuses Tageslicht in wenigen Tagen, falls die Sputummassen nicht zu dick sind. Fäulnisprozessen gegenüber ist die Resistenz ebenfalls größer als die anderer Krankheitserreger; selbst auf Rieselfeldern und in Kanäljauche kann man virulente Tuberkelbazillen nachweisen. Im Wasser hält sich tuberkulöser Auswurf fast 1 Jahr lang infektionsfähig, ebenso groß dürfte die Widerstandsfähigkeit in dem mit Sputum infizierten Boden sein. Auch Kälte verträgt der Tuberkelbazillus gut, er kann selbst bei Temperaturen von  $-6$  bis  $-10^{\circ}\text{C}$  und unter Schnee wochenlang lebensfähig bleiben. Hohe Temperaturen wirken schädigend oder abtötend erst nach längerer Zeit ein.  $70^{\circ}\text{C}$  vermögen die Tuberkelbazillen 20 Minuten lang auszuhalten,  $80^{\circ}\text{C}$  5 Minuten lang. Kochhitze muß, wenn es sich um Sputum handelt, mindestens 5 Minuten lang einwirken, wenn man einer sicheren Abtötung gewiß sein will. Trockene Hitze wirkt weniger schnell als strömender Dampf. Letzterer tötet in wenigen Minuten mit Sicherheit auch die resistentesten Tuberkelbazillen ab.

Von den chemischen Desinfektionsmitteln vernichtet 5proz. Karbolsäure die Tuberkuloseerreger im Sputum, wenn sie zu gleichen Teilen mit diesem gemischt wird, erst in 24 Stunden, 10proz. Lysol in 12 Stunden. Auch Sublimat muß bei Anwendung 5prom. Lösung und gleichem Mischungsverhältnis auf Sputum zum mindesten 6 Stunden einwirken, wenn eine einigermaßen sichere Wirkung erzielt werden soll. Köpke u. Geilinger sahen auch bei diesem Mengen- und Zeitverhältnis noch Mißerfolge. Das Sublimat bringt die äußeren eiweißhaltigen Teile der Ballen zur Gerinnung und kann somit zu den im Innern befindlichen Tuberkelbazillen nur schlecht vordringen. Formalin sterilisiert nur in dünner Schicht ausgebreitetes Sputum, durch dickere Schichten dringt es infolge seiner mangelhaften Tiefenwirkung nicht hindurch.

Auf Dauerformen läßt sich die große Resistenz des Tuberkelbazillus nicht zurückführen. Am nächstliegenden scheint die Annahme zu sein, daß die wachs- und zellulosehaltige Hüllmembran die schädigenden Einflüsse fernhält.

Die vom Tuberkelbazillus gebildeten **Giftstoffe** sind mannigfacher Art. Sie gehören zum größten Teil als wasserunlösliche Substanzen dem Bakterienleib an, zum Teil sind sie aber Stoffwechselprodukte, die bei der Wucherung und Vermehrung der Bazillen ausgeschieden werden und auch in die Kulturfiltrate übergehen.

Werden Tuberkelbazillen in größeren Mengen Menschen oder Tieren in das Subkutangewebe eingespritzt, so rufen die allmählich in Freiheit gesetzten Endotoxine an der Injektionsstelle Abszesse, Nekrosen, Verkäsung und schließlich neben Fieber eine allgemeine Schädigung des Organismus hervor, die zur Kachexie führt. Die Wirkungen dieser Giftstoffe lassen sich in reiner Form experimentell am besten dadurch nachweisen, daß man abgetötete Bakterien verwendet, die durch mehrfaches Waschen von den anhaftenden Stoffwechselprodukten befreit sind. Wenn man aus den Bakterienleibern bei  $130^{\circ}\text{C}$  mit verdünnter Natronlauge einen Extrakt herstellt, entsteht (nach Aronson) bei den damit behandelten

Tieren nur Marasmus, ohne daß anatomisch irgendwelche Veränderungen tuberkulöser Natur nachweisbar wären. Besonders deutlich und schnell tritt die Gewichtsabnahme ein, wenn man den Versuchstieren Aufschwemmungen abgetöteter Tuberkelbazillen intravenös injiziert. Im Gegensatz zu den Endotoxinen wirken die giftigen Stoffwechselprodukte der Tuberkulosekulturen weniger lokal, als in erster Linie fiebererzeugend, und zwar bei tuberkulös infizierten Menschen und Tieren in wesentlich höherem Grade als bei gesunden. Diese Gifte rufen außerdem eine akute Entzündung der tuberkulösen Gewebe hervor und lassen dadurch etwaige Krankheitsprozesse deutlicher in Erscheinung treten. Wir werden auf diese Eigentümlichkeiten später bei der Besprechung der Tuberkulinwirkung zurückkommen. Nach *Hammerschlags* Untersuchungen läßt sich durch Extraktion mit Alkohol und Äther aus Tuberkulosekulturen auch ein krampfzeugendes Toxin isolieren, dem die Versuchstiere unter Krämpfen erliegen.

**Pathogene Wirkungen** entfalten die Tuberkelbazillen, wie schon erwähnt, nicht nur beim Menschen, sondern auch bei den verschiedensten Tierarten. Von den kleineren Versuchstieren sind für experimentelle Tuberkulose am empfänglichsten die Meerschweinchen; dann folgen Kaninchen, Katzen, Hunde und Ratten.

Als das brauchbarste Tier für diagnostische Untersuchungen muß das Meerschweinchen gelten. Wenn man Meerschweinchen tuberkelbazillenhaltiges Material, z. B. Stücke tuberkulöser Drüsen, in Hauttaschen bringt, treten nach etwa 14 Tagen Schwellungen der zum Gebiet der Infektionsstelle gehörigen Lymphdrüsen auf, die sich eventuell nach Durchbruch des Eiters in Geschwüre verwandeln. Auch an der Impfstelle selbst ist stets ein Geschwür vorhanden. Die Tiere nehmen ständig an Gewicht ab und erliegen je nach der Menge der einverleibten Bazillen nach 4—6 Wochen einer ausgedehnten Tuberkulose der inneren Organe. Namentlich Leber und Milz sind stark vergrößert und von größeren oder kleineren gelben Knoten durchsetzt, die zahlreiche Tuberkelbazillen enthalten. Auch in den Lungen findet man regelmäßig kleinere glashelle und größere gelbliche Knötchen und Knoten. Bei intraperitonealer Infektion verläuft der Prozeß noch schneller und zeigt die stärksten Veränderungen an den portalen Lymphdrüsen, Leber und Milz. Es finden sich hier außer den eben beschriebenen Veränderungen ausgedehnte Verwachsungen und tuberkulöse Verdickungen des Netzes. Bei intravenöser Verimpfung und Inhalation von Tuberkelbazillen sind die Lungen am stärksten befallen (Taf. 54, Fig. 1). Ähnlich, wenn auch gewöhnlich langsamer, verläuft die Impftuberkulose bei den anderen oben genannten Tierarten.

Besondere Beachtung für diagnostische Zwecke verdient noch die Impfung in die vordere Augenkammer des Kaninchens. Das tuberkelbazillenhaltige Material wird durch einen am oberen Rande durch die Kornea geführten Schnitt nach Ablauf des Kammerwassers in die vordere Kammer gebracht oder, wenn es sich um Flüssigkeiten handelt, mit einer dünnen Kanüle eingespritzt. Nach 1 bis 2 Wochen kann man die Bildung von Tuberkeln auf der Regenbogenhaut beobachten. In etwa 3 bis 4 Monaten gehen die Tiere, nachdem der Bulbus vollkommen phthisisch geworden ist, an allgemeiner Tuberkulose zugrunde.

Nach dem Grade der tuberkulösen Veränderungen an den verschiedenen Körperstellen und Organen läßt sich der Sitz der Infektionsstelle in der Regel auf Grund des *Cornetschen* Lokalisationsgesetzes ermitteln, das folgendermaßen lautet: Die Bazillen, die in einen für den betreffenden Typus empfänglichen Körper gelangen, entwickeln sich zunächst an dem Ort, wo sie in die Gewebe eingedrungen sind, und verbreiten sich von hier weiter auf dem Lymphwege; sie gelangen sodann in die nächstgelegenen Lymphdrüsen. Am Orte der Infektion braucht nicht unbedingt eine Läsion zu entstehen. Die der Eingangspforte nächstgelegenen Lymphdrüsen werden jedoch stets ergriffen, bevor es zu einer Ausbreitung der Bazillen kommt. Sie fangen die Bazillen wie ein Filter ab und halten zunächst den Gang der Erkrankung auf. Die Weiterverbreitung geht in der Weise vor sich, daß die regionär nächstgelegenen Drüsen und Organe zuerst erkranken. Daher findet

man bei der Sektion in der Nähe der Impfstelle die ältesten und vorgeschrittensten Läsionen und kann aus dem anatomischen Befund fast stets die Art der Impfung konstatieren. Wenn die Drüsenerkrankungen nicht sehr im Vordergrund stehen, oder wenn es sich nicht um Einzelherde handelt, darf man die Befunde aber nur nach sorgfältiger Abwägung aller Umstände verwerten, namentlich dann, wenn Drüsengruppen erkrankt sind, die wie die Bronchialdrüsen aus irgendwelchem Grunde eine besondere Neigung zu offensichtlicher Erkrankung zeigen (*Weichselbaum, Bartel, Römer*).

Auf weitere tierpathogene Eigenschaften des Tuberkelbazillus und namentlich auf die Unterschiede, die sich für sie bei den Erregern der menschlichen und tierischen Tuberkulose ergeben, soll später (S. 564 ff.) eingegangen werden.

Die Frage, ob die **Virulenz** der aus verschiedenen Krankheitsfällen isolierten Tuberkelbazillenstämme für den Menschen annähernd gleich ist oder ob sich bedeutende Abweichungen finden, ist in dem Sinne zu beantworten, daß Virulenzunterschiede hier ebenso wie bei anderen pathogenen Mikroorganismen vorkommen. *Vagedes* fand, als er unter möglichst gleichen Versuchsbedingungen eine größere Anzahl frisch aus menschlichem Sputum isolierter Tuberkelbazillenkulturen im Kaninchenversuch prüfte, daß sie in ihren Wirkungen große Unterschiede aufwiesen. Immerhin darf aber bei der Beurteilung derartiger Versuche die individuelle Empfänglichkeit der Tiere nicht als gleichbleibender Faktor angesehen werden, und außerdem ist es hier nicht statthaft, aus dem Ergebnis des Tierexperiments auf die Wirkungen beim Menschen bestimmte Schlüsse zu ziehen.

Eine besondere Eigentümlichkeit des Tuberkelbazillus, die in letzter Instanz auch als eine für ihn spezifische Giftwirkung aufzufassen ist, stellt die **Bildung der Tuberkelknötchen** dar, die in allen Geweben und Organen des Körpers zur Beobachtung kommen. Auch durch kleinste Fremdkörper können im tierischen Gewebe Knötchen hervorgerufen werden, die in der Art und Anordnung ihrer Zellelemente den durch den Tuberkelbazillus erzeugten Tuberkeln ähnlich sind, aber bei genauerem Studium lassen sich die letzteren doch von den „Fremdkörperchentuberkeln“ scharf trennen. Der Bau der echten Tuberkel ist viel gleichmäßiger, und ihr Inhalt verfällt zuletzt der Verkäsung, was bei den unechten Tuberkeln in ausgedehnterem Maße niemals der Fall ist. Außerdem ist natürlich der Nachweis der Tuberkelbazillen und die infektiöse Wirkung der verriebenen Knötchen im Tierversuch entscheidend.

Der echte Tuberkel ist in den jüngsten Stadien ein miliäres, grau durchscheinendes Knötchen. Seine Entwicklung beginnt, wenn die Tuberkelbazillen sich im Gewebe bis zu einem gewissen Grade vermehrt haben. Ob es sich hier ausschließlich um chemische Wirkungen handelt, oder ob die Bazillen als Fremdkörper auch mechanisch einen Reiz ausüben, steht noch nicht fest. Wahrscheinlich spielen beide Momente eine Rolle. Die Bildung des Knötchens geht nach *v. Baumgartens* Untersuchungen von den fixen Gewebeelementen (namentlich Bindegewebs- und Endothelzellen) aus, in denen man im ersten Stadium der Tuberkelentwicklung auffallend viel Kernteilungsfiguren findet. Aus ihnen entstehen große polygonale, unregelmäßig gestaltete Zellen mit bläschenförmigem Kern, sogenannte Epitheloidzellen, die zum Teil in ihrem Innern Tuberkelbazillen beherbergen (Taf. 53, Fig. 3). Der Tuberkel wächst durch Vermehrung jener fixen Gewebszellen um die Bazillenkolonie herum und findet, wenn er eine bestimmte Größe erreicht hat, schließlich an dem einengenden Druck des umgebenden Gewebes einen Widerstand. Es kommt dann, obwohl sich die Kerne noch teilen, nicht mehr zur Neubildung von Zellen. Unter den histologischen Elementen des Tuberkels fallen besonders die Riesenzellen auf, große, unregelmäßig geformte Zellen mit mehreren, meist in einer Seite des Zelleibes zusammenliegenden Kernen und häufig mehreren Tuberkelbazillen in den kernfreien Teilen. Die Riesenzellen entstehen nach *Weigert* und *Baumgarten* dadurch, daß der Protoplasmaleib der Epitheloidzellen infolge der spezifischen Giftwirkung der Tuberkelbazillen sich nicht mehr in demselben Grade teilen kann wie die Kerne. Nach der Ansicht von *Metschnikoff* und dessen Schülern geht die Bildung der Epitheloidzellen von den Wanderzellen aus, welche die Bazillen aufgenommen und weitertrans-

portiert haben. Die Riesenzellen sollen durch Verschmelzung mehrerer Epitheloidzellen zustande kommen und durch ihre Größe besonders dazu befähigt sein, phagozytär zu wirken.

Wenn der Tuberkel eine bestimmte Größe erreicht hat, beginnt von innen her der Zerfall, die Nekrose. Das Endglied der Nekrose ist die Verkäsung, durch die das Knötchen ein mehr gelbliches Aussehen erhält. Zunächst zerfallen die Kerne der Zellen, dann verliert auch das Plasma seine Färbbarkeit, das Strukturbild geht verloren. *Virchow* führte die Verkäsung auf den Mangel an Gefäßen zurück, andere Autoren halten sie für eine Koagulationsnekrose. Höchstwahrscheinlich sind aber Mangel an Gefäßen und Giftwirkung, welche die Zellen tötet, zusammen die Ursache. Schließlich erweicht das ganze Knötchen zu einem rahm-käsigen Eiterherd.

Ehe wir nun zur weiteren Besprechung der Tuberkulose des Menschen übergehen, müssen wir kurz die bei den Haustieren spontan auftretenden tuberkulösen Erkrankungen besprechen. Denn die Tuberkulose der Tiere hat einige Besonderheiten und die bei ihr gefundenen Bazillen unterscheiden sich durch ihre Pathogenität für Tiere, namentlich Rinder und Kaninchen. Von den Tuberkuloseerkrankungen der größeren Tiere hat die weiteste Ausdehnung und größte praktische Bedeutung die **Rindertuberkulose**, aber auch unter Schweinen, Schafen, Ziegen und anderen Tieren kommt Tuberkulose vor. Bei den Rindern nennt man die Krankheit „Perlsucht“, weil die mit Vorliebe an den serösen Häuten sitzenden tuberkulösen Knoten in ihrer Form und Größe den Perlen ähnlich sind. Sie sind viel größer als die menschlichen Tuberkel, aber in ihrem Bau diesen durchaus ähnlich. Die dicken, oft gestielten, infolge starker Bindegewebswucherung fibrösen Tumoren gehen früh in Verkäsung und Verkalkung über. Die Infektion verläuft langsam und läßt erst in späteren Stadien klinisch nachweisbare Veränderungen bei den Tieren erkennen.

Die Frage, ob die Tuberkulose des Rindes ätiologisch mit der des Menschen identisch ist, war schon vor der Entdeckung des Tuberkelbazillus viel umstritten, wurde aber von der Mehrzahl der Forscher in bejahendem Sinne beantwortet. Sie wurde von neuem Gegenstand des lebhaftesten allgemeinen Interesses, als *R. Koch* im Jahre 1901 durch Tierversuche nachwies, daß die Erreger beider Krankheiten verschieden seien. Die aus dem tuberkulösen Menschen gezüchteten Tuberkelbazillen verursachen beim Rinde niemals eine progrediente Tuberkulose, wie sie durch Tuberkelbazillen aus perlsüchtigen Rindern stets erzeugt wird, sondern nur eine lokale Drüsenerkrankung, die meist regressiv ist. Daraus folgerte *Koch*, daß wir auf Grund ihrer pathogenen Eigenschaften zwei Typen des Tuberkelbazillus annehmen müssen, den für Rinder pathogenen „Typus bovinus“ und den für Menschen pathogenen „Typus humanus“. Als Erreger der für den Menschen gefährlichsten Form der Tuberkulose, der Lungentuberkulose, käme der Typus bovinus des Tuberkelbazillus jedenfalls nicht in Betracht.

In den verschiedensten Teilen der Welt wurden daraufhin bei mehreren hundert Fällen von offener Lungentuberkulose aus dem Sputum Reinkulturen der Bazillen gewonnen und an Kaninchen daraufhin geprüft, ob sie zum Typus bovinus oder zum Typus humanus gehören. Nur in auffallend wenigen Fällen fanden sich, wie aus der auf S. 568 wiedergegebenen Tabelle hervorgeht, Kulturen vom Typus bovinus. *Robert Koch* hatte also zweifellos recht mit seiner Behauptung, daß es für die Bekämpfung der menschlichen Tuberkulose sehr viel wichtiger sei, die vom kranken Menschen ausgestreuten Bazillen unschädlich zu machen, als ausgedehnte Maßregeln gegen die durch Genuß der Milch oder der Butter von tuberkulösen Tieren drohenden Gefahren zu ergreifen.

Um Fehlerquellen zu vermeiden, muß man bei derartigen Versuchen dafür sorgen, daß die Phthisiker einige Tage, ehe die Kulturen aus dem Sputum gezüchtet werden, keine rohe Milch, keine rohe Butter oder rohes Fleisch genießen. Die Verunreinigung des Sputums mit

Perlsuchtbazillen, die mit der Nahrung in den Mund gelangt sein könnten, wird so ausgeschlossen.

Durch viele experimentelle Arbeiten, die zur Nachprüfung der Behauptungen *Kochs* unternommen wurden, ist der Nachweis erbracht, daß die aus dem Auswurf oder aus den Lungen tuberkulöser Menschen isolierten Tuberkelbazillen in der Kultur und Tierpathogenität gegenüber den aus perlsüchtig veränderten Organen des Rindes stammenden konstante Unterschiede zeigen.

Für den „Typus humanus“ gelten folgende Kennzeichen: 1. Die Tuberkelbazillen sind in erster Generation auf Glycerinserum leicht zu züchten und beginnen, von hier auf Glycerinbouillon von amphoterer Reaktion übertragen, nach kurzer Zeit zu wachsen, so daß nach etwa 3—4 Wochen, oft sogar schon früher, die ganze Oberfläche der Nährflüssigkeit von einer gleichmäßig dicken, faltigen Haut überzogen ist („eugonisches Wachstum“) (Taf. 50 a, Fig. 1). 2. Die Bazillen der Serumkultur zeigen schlanke Form, gleichmäßige Länge und im *Ziehl*-Präparat gleichmäßige Färbung; die aus Glycerinbouillonkulturen entnommenen und nach *Ziehl* gefärbten Bazillen weisen ebenfalls gleichmäßige Länge und Färbung und in vielen Exemplaren gekrümmte Form auf. 3. Kaninchen, denen 0·01 g Kulturmasse von Glycerinbouillon, oder junge Rinder, denen 0·05 g desselben Materials subkutan injiziert werden, lassen nach 3 Monaten eine Generalisation der Infektion vermissen.

Der „Typus bovinus“ liegt vor, wenn 1. die Kultur in erster Generation auf Glycerinserum nur spärlich wächst und auf Glycerinbouillon nur dünne Häutchen entstehen, die sich langsam ausbreiten und höchstens hier und da warzige Verdickungen zeigen („dysgonisches Wachstum“) (Taf. 50 a, Fig. 2), 2. im gefärbten Präparat von Serumkulturen plumpere, kürzere Formen überwiegen, oft so kurz, daß sie fast punktförmig aussehen, und wenn im gefärbten Ausstrich aus Glycerinbouillon Stäbchen sehr ungleicher Länge und Form sichtbar sind, die den Farbstoff bei der *Ziehlschen* Färbung ungleichmäßig aufnehmen, sodaß die Bakterienzellen stark körnig aussehen oder nur schattenhaft gefärbt sind, 3. mit 0·01 g Kulturmasse von Glycerinbouillon subkutan geimpfte Kaninchen innerhalb kurzer Zeit an generalisierter Tuberkulose erkranken und junge Rinder nach subkutaner Einspritzung von 0·05 g des gleichen Materials ebenfalls generalisierte Tuberkulose davontragen.

Die Perlsuchtbazillen sind also für den Geübten schon nach ihren morphologischen, färberischen und kulturellen Eigenschaften von den menschlichen Tuberkelbazillen meist leicht zu differenzieren. Ein besonders charakteristisches Verhalten zeigen sie aber im Tierversuch. Rinder erliegen bei intravenöser Injektion selbst kleinster Kulturmengen in wenigen Wochen einer akuten Lungentuberkulose; bei subkutaner Einverleibung entsteht eine starke Vergrößerung der regionären Lymphdrüsen und anschließend eine mit hohem Fieber einhergehende generalisierte Tuberkulose, die in etwa 6 bis 8 Wochen ebenfalls tödlich endet. Spritzt man dagegen Rindern Tuberkelbazillen unter die Haut, die aus Fällen menschlicher Tuberkulose gezüchtet sind, so tritt nur eine lokale Reaktion an der Impfstelle und eine geringe Schwellung der zugehörigen Lymphdrüsen ein, die sich später zurückbildet. Auch auf dem Wege der Inhalation und der Verfütterung von Kulturaufschwemmungen des bovinen Tuberkelbazillus läßt sich bei jungen Rindern regelmäßig eine fortschreitende Perlsuchtinfektion erzielen, während menschliche Bazillen nur eine auf die regionären Drüsen beschränkte Tuberkulose verursachen.

Bei Meerschweinchen kommen Unterschiede in der pathogenen Wirkung des Rindertuberkuloseerregers gegenüber dem menschlichen Tuberkelbazillus nicht besonders zur Geltung, weil diese Tierart auch für die menschlichen Tuberkelbazillen hoch empfänglich ist, wohl aber beim Kaninchen. Kaninchen kann man bei subkutaner Impfung mit geringen Mengen des Typus bovinus innerhalb von 4—6 Wochen unter dem Bilde generalisierter Tuberkulose töten, während die Infektion mit wesentlich höheren Dosen der menschlichen Bazillen von diesen Tieren oft überwunden wird oder nur zu geringfügigen Veränderungen ohne Tendenz zur Ausbreitung führt. Beim Schwein liegen die Verhältnisse ähnlich. Auch hier findet man, wenn man die Infektionsdosen genau bestimmt, daß die Tiere dem Typus humanus gegenüber zwar nicht unempfindlich sind, daß aber der Typus bovinus, vor allem bei Verfütterung, in wesentlich kleineren Dosen und mit größerer Regelmäßigkeit wirksam ist.

Die angeführten Unterschiede zwischen den beiden Typen des Tuberkelbazillus in den kulturellen und biologischen Eigenschaften, namentlich in der Pathogenität für Rinder und Kaninchen, sind so konstant, daß an einer Verschiedenheit der Erreger der Menschen- und der Rindertuberkulose nicht gezweifelt werden kann. Die vielfachen Einwände, die gegen diese Lehre erhoben wurden und immer wieder erhoben werden, sind nicht stichhaltig. Man muß allerdings zu den Vergleichen stets gleichaltrige und auf den gleichen Nährmedien gewachsene Kulturen verwenden und für die Infektionsversuche Tiere gleichen Alters und gleicher Rasse wählen.

Gegen die Trennung der Erreger der Säugetiertuberkulose in jene zwei Typen hat man die Ergebnisse der Immunisierung von Rindern gegen Perlsucht mit Kulturen des Typus humanus ins Feld geführt. Wie wir bei der Besprechung der Tuberkulose-Immunität noch sehen werden, kann durch Vorbehandlung mit lebenden menschlichen Tuberkelbazillen Rindern auf einige Zeit eine Resistenz gegen das Perlsuchtvirus verliehen werden. Diese Tatsache beweist aber keineswegs, daß deswegen beide Typen der Infektionserreger biologisch völlig identisch sind. Bei der Beurteilung der Frage, ob durch Impfungen eine künstliche Immunität gegen Tuberkulose erzielt ist, muß mehr, als es bisher geschehen ist, der künstlich erhöhten Resistenz, die nicht spezifisch ist, Rechnung getragen werden. Das gilt namentlich für die Untersuchungen von Möller, Friedmann u. a. Nach diesen Autoren soll eine Immunisierung gegen Säugetiertuberkulose auch durch Vorbehandlung der Tiere mit Kaltblüter-Tuberkelbazillen oder gar mit saprophytischen Mikroorganismen aus der Gruppe der säurefesten Bazillen gelingen. Bis jetzt ist noch nicht erwiesen, daß sich auf diesem Wege wahre Immunität erreichen läßt, vielmehr spricht alles dafür, daß die Infektion mit virulenten Tuberkelbazillen nur schwerer haftet oder langsamer verlaufende Krankheitsprozesse bei solchen Tieren hervorruft, bei denen infolge einer wenn auch geringfügigen Vermehrung irgendwelcher säurefester Bazillen ein gewisser Schutz besteht. Heute gilt der Satz allgemein als zutreffend, daß Immunität gegen Neuinfektion mit Tuberkulose nur bei infizierten Individuen vorhanden ist. Man bezeichnet deshalb diese Art der Immunität als „Infektionsimmunität“. Daß es sich bei den beiden Typen des Tuberkelbazillus um konstante Varietäten einer Spezies handelt, wird auch durch die mit abgeschwächten bovinen Bazillen bei Tieren erzielte Infektionsimmunität gegen den Typus humanus bewiesen. Darauf wird später (S. 605) noch zurückzukommen sein.

Bei der spontanen Tuberkulose der Rinder, Schafe und Ziegen werden fast ausnahmslos Bazillen des Typus bovinus als Erreger der Krankheit festgestellt. Beim Schwein trifft man in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ebenfalls den bovinen Typus, in seltenen Fällen aber auch den humanen Typus (engl. Kommission) oder den Typus gallinaceus. Beim Hund und nach neueren Untersuchungen auch beim Pferd wurden mehrfach humane Tuberkuloseerreger gefunden, ebenso bei verschiedenen Tieren, die in zoologischen Gärten gehalten werden; in der Regel wird aber auch hier die Tuberkulose durch bovine Bazillen hervorgerufen. Bei Tuberkulose der Hühner werden ausschließlich Bazillen des Typus gallinaceus (S. 569) als Erreger festgestellt; bei

in der Gefangenschaft gehaltenen Vögeln aber, namentlich Papageien, kommt auch der Typus *humanus* zur Beobachtung.

Die Frage nach der **Empfänglichkeit der Menschen für den Typus *bovinus*** des Tuberkelbazillus ist Gegenstand überaus zahlreicher Untersuchungen gewesen und muß bejaht werden. Es sind mehrfach aus Krankheitsprodukten des menschlichen Körpers Bazillenstämme vom Typus *bovinus* gezüchtet worden, und zwar zum weitaus größten Teil bei Tuberkulosefällen, bei denen der mutmaßliche primäre Herd der Infektion im Darmkanal oder in den Tonsillen lag. In den Mesenterialdrüsen und Halsdrüsen von Kindern findet man häufig bovine Bazillen. Auch bei Hauttuberkulose von Menschen, die oft mit Fleisch oder Ausscheidungen tuberkulöser Rinder in Berührung kommen (Schlächtern, Abdeckern usw.), wurde vielfach der Typus *bovinus* als Erreger festgestellt. Ebenso scheint der *Lupus* häufiger, als man früher annahm, durch bovine Tuberkelbazillen hervorgerufen zu werden.

Über die Häufigkeit der Befunde humaner und boviner Tuberkelbazillen bei der menschlichen Tuberkulose gibt die beifolgende Übersicht von *Möllers* (S. 568) näheren Aufschluß.

Man kann die bei Erkrankungen des Menschen nachgewiesenen bovinen Tuberkelbazillen durchweg als „zoogen“ auffassen. Für die Annahme, daß sie vielleicht von Mensch zu Mensch verbreitet werden, liegen keinerlei Beweismomente vor. Wären sie „anthropogen“, so müßten sie, wie *Kossel* mit Recht betont hat, bei jeder Lokalisation der Tuberkulose im menschlichen Körper in annähernd gleichem Prozentsatz gefunden werden; das ist aber nicht der Fall. Das häufigere Vorkommen des Typus *bovinus* bei Krankheitsfällen, bei denen der Verdauungstraktus (Mundhöhle und Magendarmkanal) die Eintrittspforte des Virus bildete, ist dadurch sehr leicht zu erklären, daß die Erreger der Rindertuberkulose in der Regel durch Nahrungsmittel, in erster Linie durch ungekochte Milch oder Milchprodukte, die von tuberkulösen Kühen stammen, in den menschlichen Körper gelangen. Übrigens werden keineswegs alle Fälle primärer Tuberkulose des Intestinaltraktes, der Mandeln und Halsdrüsen bei Kindern durch bovine Bazillen verursacht, sondern in der Regel bildet auch bei diesen Primärformen der Tuberkulose der Typus *humanus* den Infektionsstoff. Wir werden darauf später zurückkommen.

Bei Lungentuberkulose ist nur 5mal ein Befund von bovinen Tuberkelbazillen erhoben worden, 2mal von der englischen Kommission, die sie in diesen Fällen auch als Erreger der Lungenerkrankung ansah, 1mal von *Park* u. *Krumwiede*, wo sie vermutlich die Erreger waren, und 2mal von *Kossel* und *Lindemann*, wo sie neben humanen Bazillen gefunden wurden, so daß die Frage nach ihrer ätiologischen Bedeutung unentschieden bleiben mußte.

Die jetzt allgemein anerkannten Anschauungen über die Bedeutung der von tierischer Tuberkulose herrührenden Tuberkelbazillen für den Menschen lassen sich kurz dahin präzisieren, daß eine Infektion durch den Typus *bovinus* wohl möglich ist, vorwiegend bei Kindern und durch Vermittlung von Milch und Milchprodukten, die von perlsüchtigen Kühen stammen, daß aber die Bedeutung dieser Infektionen für die Verbreitung der menschlichen Tuberkulose an Bedeutung weit zurücktritt gegenüber den Gefahren, die der Typus *humanus*, der gewöhnliche Erreger der Lungenschwindsucht, mit sich bringt. Wenn die Tiertuberkulose eine große Bedeutung für die Entstehung und Verbreitung der menschlichen Phthise hätte, würde, worauf schon *Koch* damals hinwies, die primäre Darmtuberkulose eine weit häufigere Krankheit sein, da namentlich in großen Städten tuberkelbazillenhaltige Milch und Butter in großen Mengen genossen wird. Auch die Erfahrungen aus Ländern, in denen die Rindertuberkulose so gut wie gar nicht vorkommt (z. B. *Japan*) oder wo Kuhmilch zur Säuglingsnahrung nicht verwendet wird (*Grönland*), zeigen, daß die Häufigkeit der Schwindsucht und im besonderen auch der primären Darmtuberkulose darum nicht geringer ist.

Zusammenstellung der verschiedenen, bei menschlicher Tuberkulose bisher festgestellten Typen von Tuberkelbazillen. (Nach dem Stande vom 1. Januar 1927.)

Nr.	Diagnose	Gesamtzahl der untersuchten Fälle	Kinder unter 5 Jahren			Kinder von 5—16 Jahren			Erwachsene über 16 Jahre			Gesamtzahl	
			hum.	bov.	zu-sammen	hum.	bov.	zu-sammen	hum.	bov.	zu-sammen	hum.	bov.
1.	Tuberkulose der Lungen und Bronchialdrüsen	1164	58	2	60	30	—	30	1057 (+2)	3 (+2)	1062	1157 (+2)	5 (+2) = 0.43 Proz.
2.	Tuberkulose der Knochen und Gelenke	233	45 (+3)	32 (+3)	80	63	12	75	50	1	51	185 (+3)	45 (+3) = 19.6 „
3 a.	Generalisierte Tuberkulose	404	202 (+5)	23 (+5)	220	42	6	48	25 (+1)	1 (+1)	27	350 (+7)	47 (+7) = 11.6 „
3 b.	Meningitis tuberculosa	58	37	4	41	7	—	7	7	—	7	54	4 = 6.89 „
4.	Tuberkulose der Hals- und Achseldrüsen	300	29	27	56	76	27	103	65	2	67	179	121 = 40.3 „
5.	Tuberkulose der Abdominalorgane	188	52 (+1)	35 (+1)	88	18 (+1)	12 (+1)	31	36 (+3)	11 (+3)	50	117 (+5)	66 (+5) = 36.0 „
6.	Urogenitaltuberkulose	39	—	—	—	2	—	2	36	1	37	38	1 = 2.56 „
7 a.	Lupus	142	5	—	5	16	15	31	45 (+1)	10 (+1)	56	108 (+1)	33 (+1) = 22.76 „
7 b.	Tuberculosis verrucosa cutis	25	1	—	1	1	—	1	11	12	23	13	12 = 48 „
8.	Schleimhauttuberkulose (Mund und Konjunctiva)	9	—	2	2	2	2	4	2	1	3	4	5 = 55.5 „
	Zusammen	2562	429 (+9)	125 (+9)	563	257 (+1)	74 (+1)	332	1334 (+7)	42 (+7)	1383	2205 (+18)	339 (+18) = 13.3 Proz.
				22.5 Proz.			22.3 Proz.			3.05 Proz.			

Die in Klammern gesetzten Zahlen geben die Anzahl der festgestellten Mischinfektionen (human und bovin) an. Da ein Teil der Autoren keine Altersangaben gemacht hat, ist die Summe der Zahlen der einzelnen Altersgruppen kleiner als die Gesamtzahl der untersuchten Fälle. Insgesamt fehlen die Altersangaben bei 284 Fällen.