

310 23

# Robert Koch.

Eine biographische Studie

von

W. Becher

Arzt in Berlin.

Mit einem Anhang: Verzeichniß der Schriften Koch's.

Dritte Auflage.

Berlin W.

G. Coniger's Verlag.

5  
X  
1609<sup>3</sup>

5 X 1609<sup>3</sup>

# Robert Koch.

Eine biographische Studie

von

W. Becher

Arzt in Berlin.

Mit einem Anhang: Verzeichniß der Schriften Koch's.

Dritte Auflage.

---

Berlin W.  
S. Coniger's Verlag.

5 X 1609 <sup>3</sup>

## Inhalt.

	Seite
Robert Koch's Leben und Studien . . . . .	1-54
Robert Koch's Schriften . . . . .	55-57
Anhang:	
1) Neue Untersuchungen über die Mikroorganismen bei infectiösen Wundkrankheiten . . . . .	59
2) Die Aetiologie der Tuberculose . . . . .	64
3) Weitere Mittheilungen über ein Heilmittel gegen Tuberculose	93

Für das Jahr 1865 hatte die Göttinger medicinische Facultät eine Preisaufgabe zur Anatomie des Nervensystems gestellt. Es gingen darauf zwei Bewerbungsschriften ein. Die eine, welche später an erster Stelle gekrönt wurde, trug als Motto die Worte „Nunquam otiosus“. Der Verfasser dieser Preisarbeit war Robert Koch aus Clausthal, — Robert Koch, dessen Namen jetzt ruhmvoll in allen Landen genannt wird, soweit die menschliche Cultur reicht.

Nunquam otiosus, mit diesem Wahrspruche leitete Koch, 21jährig, sein wissenschaftliches Schaffen ein (die Preischrift war sein Erstlingswerk), und wenn man heute ein Vierteljahrhundert später überschaut, was Koch indessen geleistet und wie er es zu Wege gebracht, so findet man sicherlich kein anderes Wort, das Koch's Arbeitsweise gleich scharf charakterisirte, als jenes „Nunquam otiosus“. Zielbewusste Arbeit ohne Rast und Ruh' ist das hervorstechendste Merkzeichen des Forschers Koch. Nicht in einer einzigen Intuition, wie etwa die Entdeckung des Gesetzes von der Erhaltung der Kraft durch Julius Robert Mayer, oder diejenige der Spectralanalyse durch Kirchhoff und Bunsen haben Koch's Entdeckungen ihren Ursprung, sondern sie bauen sich auf dem breiten Grunde genauer und emsiger wissenschaftlicher Arbeit auf. Ummächtig und langsam hat Koch jedesmal unter mühseligem Schaffen einen Stein nach dem andern zusammengetragen und aufeinander gefügt, bis sein Bau bis auf den Schlussstein lücken- und tadellos fertig gestellt war. „Das unterscheidet“, sagt Ferdinand Cohn, „die Arbeiten Koch's von denen der meisten übrigen Forscher, daß er mit ihnen nicht eher vor die Desfentlichkeit tritt, als bis sie auf den letzten Feilstrich vollendet sind. Andere Forscher fahren Bausteine auf zum Fortbaue der Wissenschaft oder sie zeichnen einen neuen Entwurf, oder sie setzen einen



neuen Flügel an, oder ein neues Stockwerk, ein neues Dach auf: aber sie stellen nur den Rohbau fertig und überlassenes anderen, den Bau zu vollenden und wohnlich zu machen. Die wissenschaftlichen Gebäude, die Koch aufgeführt hat, giebt er nicht eher aus seinen Händen, als bis er sie im Ganzen und im Einzelnen, fix und fertig zur Benutzung der Anderen, hergestellt, die dann nichts weiter zu thun haben, als in der neuen Einrichtung dieses oder jenes kleine Geräth hinzuzufügen.“

Robert Koch wurde am 11. Dezember 1843 zu Klauenthal geboren, wo seine Familie von Alters her angelesen war. Die meisten seiner Altvordern standen im Bergdienste, so auch sein Vater, der zuletzt die Stelle eines geheimen Bergrathes bekleidete.

Koch's Jugend war eine glückliche. Fröhlichen Sinnes gedieh er unter acht Brüdern im Schutze des elterlichen Hauses, dessen Wohlstand jeglicher Anlage des Knaben den Boden zur vollen Entfaltung gewährte. Die Erwerbung des Schulwissens hat Koch nicht viel Noth gemacht. In den hannoverschen Gymnasien war vor 1866 (ein treffliches Zeugniß davon giebt Ludwig Wiese's Schilderung der Zustände der Klosterschule zu Ifeld) die Schulzucht allzu gelinde, und das Klauenthaler Gymnasium machte keine Ausnahme von der Regel. Die Anforderungen an die Schüler waren gering bemessen, so daß zum Ausleben besonderer Neigungen, zu körperlichen Uebungen und fröhlichen Harzfahrten Zeit in Hülle und Fülle übrig blieb. Koch war, wie ein Mitschüler aus der Prima von ihm jüngst berichtete (vergl. „Klauenthaler Primanerleben zu Robert Koch's Zeiten“, Tägliche Rundschau Nr. 295), ein trefflicher Schulkamerad, der an allen harmlosen Streichen und den verbotenen, aber geduldeten Freuden redlich theilnahm, und obwohl seine Familie zu den ersten Honoratioren der Stadt gehörte, es mit dem Sohne des Handwerkers eben so gut hielt, wie mit demjenigen des Geheimrathes, wenn des Genossen Sinn und Art ihm nur zusagte. Jener gewissenhafte Chronist meldet auch, daß Robert Koch einer Schulverbindung Concordia ehrbares Mitglied war und noch eines Schülergesangsvereines, in welchem er nicht gerade Berühmtes leistete. Bei seinen Mitschülern stand Koch in hoher Schätzung wegen seines redlichen und freundlichen Sinnes. Eine führende Rolle aber hat er, seiner bescheidenen Art ganz entsprechend, unter ihnen niemals gespielt.

1862 verließ Koch das Klauenthaler Gymnasium mit dem Zeugniß der Reife und bezog, um Medicin zu studiren, die Landes-Universität Göttingen.

Die medicinische Fakultät der Georgia Augusta vereinigte damals einen Kreis von Männern, von denen die meisten ihren Namen an eine grundlegende Entdeckung geknüpft haben. An der Spitze der Körperschaft stand der Chemiker Friedrich Woehler, dem 1828 die künstliche Darstellung des Harnstoffes gelungen war. Es war dies das erste Beispiel, daß ein organischer und sogenannter animalischer Stoff künstlich aus unorganischen Stoffen erzeugt werden kann; ein Beispiel von fundamentaler Bedeutung, das der Chemie eine neue Welt erschloß und der Lehre von der Eigenart der Lebenskraft einen guten Theil ihres Bodens nahm. Dem Senior Woehler stand im Alter am nächsten der Physiologe Rudolf Wagner, der eifrigste Vorkämpfer des Spiritualismus, dem die Entdeckung des Keimflecks im Ei des Menschen neben anderen Funden zumeist über den Bau der Haut zu verdanken ist. Bekannt ist, welchen nachhaltigen Einfluß Wagner auf das Studium der Physiologie vermöge seines großen „Handbuches“ dieser Disciplin ausgeübt hat. Ihnen gesellt sich als ein würdiger Genosse Jacob Henle zu, „der bedeutendste Anatom unserer Zeit“, wie ihn Waldeyer nennt, der aber nicht nur als Anatom unvergänglichen Ruhm gewonnen, sondern auf die Entwicklung der medicinischen Wissenschaft als eines Ganzen mächtig eingewirkt hat. Zudem er darauf hielt, daß man die Pathologie mit der Anatomie und Physiologie in organischer Verbindung bringe und darin erhalte, bereitete er den Boden vor, auf dem die moderne Medicin gediehen ist. Seine „Allgemeine Anatomie“, seine „Pathologischen Untersuchungen“ und sein „Handbuch der rationellen Pathologie“ stellen mitjamm ein Markstein in der Geschichte der Medicin dar. Von den Thatfachen, um welche er die Wissenschaft bereichert hat, brauchen nur die Entdeckungen des Cylinderepithels des Darmcanals und des Zusammenhanges der verschiedenen Epithelformen, des Endothels der Blutgefäße, der gefensterten Gefäß-Membranen der Leberzellen, der nach ihm benannten Schleifen der Nieren-Canälchen, des Verhaltens der centralen Chylusgefäße erwähnt zu werden, um Henle's Geschicklichkeit und sein Glück im Auskünden von Neuem zu veranschaulichen.

Neben Rudolf Wagner lehrte noch Georg Meißner Physiologie, der die Kenntniß vom Bau und Leben der menschlichen Haut beträchtlich vermehrt hat. Am bekanntesten ist seine gemeinsam mit Wagner 1852 gemachte Entdeckung von dem Vorhandensein bisher unbekannter Taftkörperchen in den Gefühlswärzchen der menschlichen Haut. Auf dem nämlichen Felde wuchs der Fund, der Wilhelm Krause, dem damaligen Pathologen der Göttinger Facultät, ein dauerndes Gedenden in der Geschichte der Medicin sichert. Es ist dies die Auffindung „der terminalen Enden der einfach sensiblen Nerven“, die als „Krause'sche Körperchen“ in der anatomischen Nomenclatur Bürgerrecht gewonnen haben. Der Unterricht in der Chirurgie lag in den Händen von Wilhelm Baum, der, obwohl einer der gelehrtesten Chirurgen Deutschlands, gleich Johann Lucas Schoenlein und Robert Wilms am literarischen Schaffen kein Behagen hatte (er hat nur drei kleine Schriften hinterlassen, obwohl er es auf 83 Jahre brachte), um so nachhaltiger und ausgiebiger aber durch das lebendige Wort und das rastlose Beispiel gewirkt hat. Den Unterricht in der innern Medicin erteilte Oswald Hesse, dem eines der ersten Handbücher der Nervenkrankheiten und eine Einzeldarstellung der Leiden des Herzens und der Lunge verdankt wird und den in der Psychiatrie Ludwig Meyer, der mit Griesinger, Gudden und Westphal sich in das Verdienst der Einführung der No-restraint-Behandlung in Deutschland theilt. Ihnen schließen sich noch an die Frauenärzte Schwarz und Ludwig Wilhelm Künke, der Physiologe Herbst, der Chemiker Stromeyer, die Kliniker Albert Kraemer und Wilhelm Wiese, der Augenarzt Vohmeyer. Koch sind heranzuziehen von den Docenten der philosophischen Facultät Wilhelm Weber, der Märendecker des electrischen Telegraphen, und August Grisebach, der als einer der ersten das Problem der Mechanik des Pflanzenwachstums studirte, insofern bei ihnen die Mediciner Physik und Botanik zu hören pfliegten.

Ganz besonders ist von Koch's Lehrern aber Henle's zu gedenken, im Hinblick auf das Gebiet, das Koch nachmals zu seiner Lebensarbeit sich auserkoren hat. Henle war zugleich mit Eisenmann der Erste, der die für die Erforschung der Infectionskrankheiten grundlegende Anschauung thatkräftig verfolgte, daß „das Contagium eine mit individuellem Leben begabte Ma-

terie ist, die sich nach Art der Thiere und Pflanzen reproducirt, durch Assimilation organischer Stoffe vermehrt und parasitisch auf dem kranken Körper lebt“ und daß „der bisher noch ungefehene Leib dieser Parasiten vegetabilischer Natur sei.“ Es waren wesentlich drei Entdeckungen, auf welche Henle seine Lehre stützte. Zuerst hatte 1835 Bassi gefunden, daß die Muscardine-Krankheit der Seidenraupen einen Myceliumpilz zur Ursache hat; vier Jahre später erbrachte Schoenlein den Nachweis, daß der Erbgrind von einem später von Robert Remak als Achorion Schoenleinii bezeichnetem Pilze hervorgerufen wird; und schließlich hatte das Jahr 1841 durch Julius Vogel die Entdeckung des Soorpilzes gebracht. Diese Anschauung von der Bedeutung der Microorganismen als parasitärer Krankheitserreger wurzelte tief in Henle's Geist. Man begegnet ihr wiederholt zu ganz verschiedener Zeit in Henle's Schriften und sicherlich hat er ihr auch wohl oft in seinen Collegien Ausdruck gegeben. Darum geht man wohl kaum fehl, wenn man Henle einen besonderen Einfluß auf Koch zuspricht, in dem Sinne, daß er wohl in Koch frühzeitig Gedanken über Kleinlebewesen und Krankheit in ihrer Beziehung zu einander anregte. Sehr wahrscheinlich gemacht wird solche Anregung durch einen besonderen Umstand. Carl Flügge (jetzt in Breslau), der wie Koch in dem Bannkreise von Göttingen zum medicinischen Forscher gereift ist und gleichfalls wie Koch sich ganz dem Studium der Hygiene zuwandte, fühlte sich gedrungen, sein Handbuch der Bacterienkunde, „die Microorganismen“, dem Andenken Henle's zuzueignen, als ein Zeichen dessen, was der Verfasser und seine Discipulin Henle zu danken haben.

Robert Koch gab schon als Student Proben von nicht gewöhnlichem Talente. Zum ersten Male geschah dies, so weit Nachrichten darüber vorliegen, im Jahre 1865 gelegentlich der Preisvertheilung. Im Vorjahre hatte die Göttinger medicinische Facultät die folgende Preisaufgabe gestellt:

„Nach den Angaben von Fr. Milian u. N. sollen die Nerven des Uterus sowohl in der Nähe als in der Substanz des Organs Ganglienlos seien. Neuerdings wollen jedoch Frankenhäuser (Zen. Zeitschr. f. Med. u. Naturw., Leipzig 1864) und Kehler (Beitr. zur vergl. und experim. Geburtshunde, Gießen 1864) bei Kaninchen und anderen Säugethieren das Gegentheil gefunden

haben. Darnach würden die älteren, eines mikroskopischen Nachweises entbehrenden Befunde von Tiedemann, Rob. Lec und Snow Beck sich bestätigen und auch für den Uterus die gleichen Verhältnisse nachgewiesen sein, die wir am Herzen und Darne bereits kennen. Inzwischen bedarf die Sache einer neuen Prüfung und empfiehlt sich somit die Aufgabe: durch eine genügende Reihe von Untersuchungen festzustellen, ob und in welcher Verbreitung die Nerven des Uterus Ganglien enthalten.“

Darauffin waren zwei Bewerbungsschriften eingegangen, eine von Koch und eine zweite von seinem Clausthaler Landsmanne Adolf Polle. Beide Arbeiten wurden mit Preisen gekrönt. An erster Stelle aber diejenige von Koch. Das lateinisch abgegebene Urtheil der Facultät (die Verkündigung desselben erfolgte am 17. Juni 1865 durch den Altphilologen Friedrich Wieseler) über die beiden Preisschriften lautete:

„Quaestio de uteri nervis, ordo medicorum quam proposuit duabus in dissertationibus tractata et in utraque est ex-parte persoluta.

Commentatio verbis „nunquam otiosus“ signata plexus vaginalis originem et situm perbene exponit, sed nervos qui in uteri et vaginae parietes ducuntur gangliis praeditos esse negat.

Tractus genitalis membranas accuratius perscrutatus est auctor dissertationis in qua inscripta sunt verba „Suchet so werdet Ihr finden“ atque vaginae ganglia nervosa et corpora quae Vater detexit, investigavit. Quae de gangliorum physiologia affert, minime sufficiunt; attamen quum quaesttionis fines transeant, praetermittenda sunt.

Quae cum ita sint, utriusque dissertationis merita respiciens ordo medicorum ab universitatis curatorio ex quo opus est potestate munitus utramque dissertationem praemio ornavit.

Die Preisträger sind

Robert Koch, stud. med. aus Clausthal  
und Adolf Polle, stud. med. aus Clausthal.“

Koch's Preisschrift kam später unter dem Titel „Ueber das Vorkommen von Ganglienzellen in den Nerven des Uterus“ in den Druck. Sie umfaßt 19 Quartseiten und ist mit zwei Tafeln ausgestattet, auf denen Koch die Uterin-Vaginalgelächte von Thieren nach eigener Wahrnehmung zur Anschauung bringt; in Bezug auf die Uterinnerven des Menschen verweist er auf die Angaben von Tiedemann, mit denen er ganz übereinstimmt. In Hinsicht auf die Hauptfrage, ob die Nerven des Uterus Ganglien enthalten oder nicht, gelangte Koch zu einem negativen Ergebnis; er konnte im Gegenseite zu Frankenhäuser und Kehler nirgends in der Uterusubstanz derlei Gebilde wahrnehmen. Mit sehr viel Glück aber, wie auch die Fakultät anerkannte, ging Koch dem Ursprung und der Verbreitung der Uterinnerven nach. Er stellte zunächst fest, inwieweit der Plexus sacralis an der Bildung des Plexus der Uterinnerven theilhaftig ist. Sodann zeigt er von dem letzteren, daß er an der Seitenwand der Vagina liegt, soweit dieselbe des peritonealen Ueberzugs entbehrt und sich nach hinten auf den Mastdarm, nach vorn auf die Blase erstreckt. Zuweilen sah Koch das Geflecht sich in zwei Abtheilungen scheiden, deren eine dem Uterus und der Vagina sich zugesellte, während die andere nach dem Mastdarm und der Blase hinstrebte.

Die Göttinger medicinische Fakultät setzte viel Zutrauen in ihren Preisträger. Vier Wochen nach der Preisverkündigung, schon am 19. Juli 1865, wurde Koch, obwohl noch Student und erst 21jährig, zum Assistenten am pathologischen Museum berufen, dem damals Wilhelm Krause vorstand. Die Wahl fiel auf Koch mit Rücksicht auf den wissenschaftlichen Sinn, den er in seiner Preisarbeit an den Tag gelegt hatte. Bei der üblichen Bekanntmachung der Ernennung in den „Nachrichten von der Göttinger Universität“ wurde eigens dem Namen Koch's erläuternd hinzugefügt, „der sich bereits durch Gewinnen einer Preisaufgabe ausgezeichnet hat“.

Daß er aber nicht nur mit dem Skalpell gut umzugehen verstand und im Mikroskopiren geschickt, sondern auch in chemisch-physiologischen Dingen wohl bewandert war, erwies Koch noch im nämlichen Jahre durch eine Studie „über das Entstehen der Bernsteinsäure im menschlichen Organismus“, die im 24. Bande von Henle und Pfeufer's „Zeitschrift für rationelle



Medicin“ erschien. Angeregt wurde Koch dazu durch Georg Meißner, der bei Studien, welche er gemeinsam mit Friedrich Jolly (jetzt Professor der Psychiatrie in Berlin) betrieb, die Thatsache festgestellt hatte, daß mit Fleisch und Fett genährte Hunde constant im Harn Bernsteinsäure ausscheiden, deren Menge nach dem Nahrungsquantum variirt. Als Quellen der Bernsteinsäure waren Fett und Apfelsäure bekannt. Aus dem Fette wird die Bernsteinsäure durch Oxydation, aus der Apfelsäure durch Reduction gewonnen. Koch wurde nun, dreierlei zu erforschen betraut: zunächst, wie ist's beim Menschen um die Ausscheidung von Bernsteinsäure bestellt? sodann wie verhalten sich der Apfelsäure ähnliche Körper in Hinsicht auf den Uebergang in Bernsteinsäure? und drittens: Geht die Reaction, wie Meißner vermuthete, im Darm vor sich? Um die erste und zweite Frage zu entscheiden, experimentirte Koch an sich selbst. Er aß zuerst Fett in großen Mengen, dann sauren, äpfel-sauren Kalk und schließlich den asparaginhaltigen Spargel (Asparagin ist dem Amid des Apfelsäureradikals isomer) und bestimmte, nach welcher Zeit und in welcher Menge er Bernsteinsäure ausschied. Beeinflußt wurde die Menge von dem Umstande, ob Koch gleichzeitig Eiweiß aufnahm oder nicht. Insgesammt konnte er darthun, daß hinsichtlich der Ausscheidung von Bernsteinsäure zwischen Mensch und Hund kein Unterschied besteht. Diese wissenschaftliche Erkenntniß mußte Koch aber mit einem argen Magencatarrh zahlen; er aß, bei seinen Versuchen mit Fett täglich ein halbes Pfund Butter und das an heißen Sommertagen. Fünf Tage lang behielt der Wissensdrang die Oberhand über den schwergequälten, revoltirenden Magen, zuletzt aber blieb doch der letztere Sieger; der junge Forscher mußte am sechsten Tage seine Versuche einstellen. Ohne Gefahr hingegen für die Gesundheit waren die Experimente, die auf die Frage Antwort geben sollten, ob die Bernsteinsäurebildung im Verdauungs-canale vor sich geht. Es bedurfte dazu nur, daß Koch sauren äpfel-sauren Kalk, oder wein-sauren Kalk oder Asparagin mit künstlichem Magensaft mischte, und das Gemisch der Brutmaschine anheimgab; nur zuweilen mußte noch Eiweiß beigemischt werden. Es gelang Koch auf diesem Wege (er bemühte dabei ausgiebig den nachmals von ihm zu neuen Ehren gebrachten Brütöfen) was Meißner nur vermuthet hatte, als wahr zu erhärten.

Im Januar des Jahres 1866 brachte Koch sein akademisches Studium zu Ende; am 13. Januar bestand er das Examen rigorosum mit der Note „eximia cum laude.“\*) Drei Tage später wurde er zum Doktor promovirt. Bei der Promotionsfeier hielt er einen lateinischen Vortrag über die Bildung der Bernsteinsäure im menschlichen Organismus, („De acido succinico in corpore humano“), die er auf Meißner's Geheiß genauer studirt hatte. Von der üblichen Doctorschrift wurde bei Koch abgesehen, wahrscheinlich mit Rücksicht auf seine schon gedruckt vorliegende Preischrift über die Ganglien der Uterusnerven.

Nach Bestehen der Staatsprüfung war Koch kurze Zeit lang Hilfsarzt am allgemeinen Krankenhause in Hamburg, sodann trat er in die ärztliche Praxis ein. Er begann damit in Langenhagen im Hannoverschen. Später wurde er in die polenische Kleinstadt Rackwitz verschlagen, von wo er, nachdem er den deutsch-französischen Krieg mitgemacht, 1872 als Physikus des Kreises Bomst nach dem Städtchen Wollstein kam.

Es war kein geringer Wandel, der damit über Koch erging. Er war mit einem Schlage aus der ihm heimischen geistigen Atmosphäre der Göttinger Universität herausgerissen. Aus dem eifrigen medicinischen Forscher, der zu den besten Hoffnungen in der wissenschaftlichen Laufbahn berechtigt war, war ein einfacher Landarzt geworden. Koch brachte aber anscheinend Unmögliches zu Wege. Sicherlich ist das ärztliche Schaffen im kleinen Orte nicht gerade danach angethan, zur wissenschaftlichen Forschung anzuregen; dazu bedarf es gemeinhin, der Hilfsmittel gut eingerichteter Laboratorien, des Rathes und der Kritik sachkundiger Männer, und zuguterlegt ausreichender Muße. All deß entrieth Koch in Rackwitz und Wollstein; inmitten einer Praxis, die ihn Tag aus Tag ein auf ungelenktem Geßähr über oft holprige Wege, häufig obenein noch zur Nachtzeit übers Land führte, lag Koch mit herbem Ernst und rastlosem Eifer der wissenschaftlichen Forschung ob; so mächtig wirkte in ihm der Einfluß der Göttinger Lehrjahre fort. Die Frucht dieser mühevollen Arbeit war nichts Geringeres, als die Reform

\*) Nach einer brüßlichen Mittheilung aus den Decanats-Acten der Göttinger medicinischen Fakultät, für welche der Verfasser Herrn Professor Koenig in Göttingen zum Danke verpflichtet ist.

der bacteriologischen Forschung, deren Grundzüge Koch als practischer Arzt in Wollstein hergerichtet hat. Bei alledem bewahrte Koch Jahr aus Jahr ein strenges Stillschweigen über sein Schaffen. Niemand erfuhr, daß der Bomster Physikus dabei war, Räthsel zu lösen, an denen sich mit die erfahrensten Männer der Wissenschaft vergeblich abgemüht hatten. Geduldigen Sinnes wartete Koch, bis die Frucht zur vollen Reife gediehen war.

Erst im Sommer 1876 trat Koch mit den ersten Ergebnissen seiner bacteriologischen Studien an die Oeffentlichkeit. Seine Forschungen hatten den Milzbrand zum Vorwurfe. Im Jahre 1849 hatte zuerst Bollender und etwas später Brauell im Blute von Thieren, welche an Milzbrand eingegangen waren, stäbchenförmige Körper wahrgenommen. Seit deren Auffindung war man bestrebt gewesen, von diesen Körperchen nachzuweisen, daß sie das Contagium des Milzbrandes darstellen. Am glücklichsten war in diesem Bemühen Davaine gewesen. Durch Impfung mit frischem und getrocknetem stäbchenhaltigen Blute hatte er ganz eindeutig nachgewiesen, daß nur dann Milzbrand durch Impfung hervorgerufen werden kann, wenn das dazu verwandte Blut die stäbchenförmigen Körper enthielt. Damit war endgiltig festgestellt, daß das Auftreten von Milzbrand an diese Bacterien gebunden ist. Zugleich war auch erklärt, wie Milzbrand von kranken Thieren auf gesunde geraden Weges übergehen kann, und wie Thiere, die zu Milzbrandmaterial Zugang haben, sich inficiren können, nämlich durch die directe Uebertragung und Einverleibung der Milzbranderreger. Diese directe Uebertragung ist aber nicht in allen Fällen nachweisbar, wo Milzbrand auftritt. Oft erscheint die Seuche, ohne daß irgendwie das Vorhandensein von Milzbrandmaterial auch nur wahrscheinlich zu machen ist. Für derlei Fälle nahm Davaine die Verschleppung der Bacterien durch Insecten, die Luft und anderswie in Anspruch, eine Annahme, die er noch dadurch zu stützen suchte, daß er den Milzbrandbacillen eine überaus große Fähigkeit, äußeren Einflüssen zu widerstehen, beimah. Unter dieser Voraussetzung war scheinbar die Frage der Milzbrandverbreitung gelöst; aber nur scheinbar. Denn bei genauerer Betrachtung wies Davaine's Lehrgebäude mehrfach Lücken auf. So war es vorgekommen, daß Forscher Thiere mit bacterienhaltigem Blute impften und nach dem Eingehen der Thiere in dem Blute

derselben ganz wider ihr Erwarten keine Bacterien auffanden, obwohl die geimpften Thiere zweifellos an Milzbrand gestorben waren, und umgekehrt hatten Andere durch Impfung mit diesem bacterienfreien Blute Milzbrand hervorrufen können, bei dem sich im Blute Bacterien ganz deutlich nachweisbar vorfanden. Weiterhin war mit Recht darauf aufmerksam gemacht worden, daß der Milzbrand nicht ausschließlich von dem Contagium abhängt, vielmehr oft auch die Bodenverhältnisse für das Auftreten der Seuche mit bedeutungsvoll sind. So ist nach alter Erfahrung das endemische Auftreten des Milzbrandes an feuchten Boden, an Flußthäler, Sumpfdistricte, die Umgebung von Seen gebunden; auch kommt in Betracht, daß die Meistzahl der Milzbrandfälle immer in diejenigen Monate fällt, in denen der Boden die höchste Wärme aufweist. In einzelnen Gegenden giebt es „Milzbrandstationen“, die weithin in üblem Rufe stehen. Alle diese Einwände wider die Davaine'sche Theorie waren auch Koch aufgestoßen, und da ihm in seiner Eigenschaft als Kreis-Physikus (in dem Amtskreise Koch's trat Milzbrand häufiger auf) mehrfach Gelegenheit gegeben war, an Milzbrand gefallene Thiere zu untersuchen, nützte er sie aus, Davaine's Theorie an seinem Material einer Prüfung zu unterziehen. Er kam dabei zu dem Schlusse, daß die Lehre des Pariser Forschers nur zu einem Theile richtig war. Vor Allem hielt Davaine's Annahme von der starken Resistenz der Milzbrand-Bacillen einer genauen Probe nicht Stand, es zeigte sich vielmehr, daß man mit stäbchenhaltigem Milzbrandblute, wenn man es eintrocknen läßt, nur einige Wochen lang, und wenn es feucht gehalten wird, nur einige Tage hindurch, aber nicht mehr später, Milzbrand hervorzurufen im Stande ist. Mit dieser Erkenntniß war durchaus nicht die Hypothese Davaine's zu vereinbaren, daß Milzbrandbacillen im Boden Monate oder gar Jahre hindurch fortleben sollten, ohne ihre specifische Wirkung einzubüßen. Es blieb, um diesen Widerspruch zu lösen, nichts anderes übrig als eines von zweierlei anzunehmen, wenn einmal an der hinlänglich bewiesenen Thatsache, daß die Bollender'schen Bacillen die Ursache des Milzbrandes seien, festgehalten wurde. Man konnte einmal vermuthen, daß die Milzbrandbacillen durch Generationswechsel in einen Zustand übergehen, in welchem sie gegen abwechselndes Eintrocknen und Anfeuchten unempfindlich werden. Außerdem war



aber noch die Möglichkeit in's Auge zu fassen, daß die Bacterien als solche wohl im Laufe der Zeit unwirksam würden, daß sie aber Sporen hervorbrächten, welche die Fähigkeit besitzen, nach kürzerem oder längerem Ruhezustande zu Bacterien auszuwachsen. Nach Analogien mit früheren Beobachtungen auf verwandten Gebieten, namentlich von Ferdinand Cohn und Billroth, war die zuletzt bezeichnete Annahme die wahrscheinlichste. Es war nunmehr Koch's Bestreben, das mehrerer Jahre Arbeit erheischte, den von ihm vermutheten Entwicklungszustand der Milzbrandbacillen zu Gesicht zu bekommen. Nach vielen vergeblichen Bemühungen gelang ihm dies 1876 in so vollkommener Weise, daß zugleich mit einem Schläge die zuvor noch vielfach dunkle Milzbrandätiologie aufgeheilt und in ihren Grundzügen festgestellt war. Der springende Punkt der ganzen einschlägigen Untersuchung Koch's ist die Entdeckung, daß die Milzbrandbacillen, Sporen produciren, welche überaus resistent und zudem noch mit der Fähigkeit begabt sind, zu Bacillen auszuwachsen. Die Entwicklungsgeschichte des Bacillus des Milzbrandes stellt Koch in den folgenden drei Sätzen dar:

- 1) Im Blute und in den Gewebsflüssigkeiten des lebenden Thieres vermehren sich die Bacillen außerordentlich schnell, in derselben Weise, wie es bei verschiedenen andern Arten Bacterien beobachtet ist, nämlich durch Verlängerung und fortwährende Quertheilung.
  - 2) Im Blute des todtten Thieres oder in geeigneten andern Nährflüssigkeiten wachsen die Bacillen innerhalb gewisser Temperaturgrenzen und bei Luftzutritt zu außerordentlich langen, unverzweigten Leptothrix ähnlichen Fäden aus, unter Bildung zahlreicher Sporen.
  - 3) Die Sporen des Bacillus Anthracis entwickeln sich unter gewissen Bedingungen (bestimmte Temperatur, Nährflüssigkeit und Luftzutritt) wieder unmittelbar zu den ursprünglich im Blute vorkommenden Bacillen.
- Die in der ersten seiner Thesen niedergelegte Thatfache erhartete Koch auf dem Wege, daß er Mäuse mit Milzbrand-Substanz impfte und dann, nachdem sie der Seuche erlegen waren, ihr Blut auf die Form der Bacillen hin untersuchte. Er ging dabei in besonderer Weise vor. Nachdem die zuerst geimpfte Maus am

Milzbrand eingegangen war, entnahm er von dieser Blut oder Gewebsflüssigkeit, und impfte damit eine zweite, bis dahin gesunde Maus, mit dem von dieser gelieferten Milzbrandvirus wurde eine dritte Maus geimpft und so gleichmäßig fort, bis, wie es in einem Falle geschah, erst nach Infection von 20 Mäusen die Versuchsreihe abgebrochen wurde. Aus den verschiedenen Bildern, welche bei der mikroskopischen Einstellung der Bacillen sich darboten, ließ sich der endgiltige Schluß ziehen, daß die Bacillen sich in der Weise vermehren, daß sie sich zunächst verlängern und quertheilen. Nicht so einfach war der zweite Satz von der Sporenbildung der Bacterien darzutun. Es bedurfte dazu einer besondern Vorrichtung, die es angängig machte, die Bacillen während des entscheidenden Entwicklungsvorganges genau und dauernd im mikroskopischen Präparate zu verfolgen. Koch brachte dies in der Weise zu Wege, daß er zunächst anstatt des üblichen ebenen Objectträgers einen oben hohlgeschliffenen verwandte. Dadurch war er in den Stand gesetzt, die bacillenhaltige Substanz in einer Nährflüssigkeit — als solche wurde der Humor aqueus des Rinderauges verwandt — zur Beobachtung zu bekommen. Er manipulierte nunmehr so, daß er ein Deckgläschen an der Innenseite mit einem Tropfen Humor aqueus befeuchtete und dann auf den ausgehöhlten Objectträger auflegte, so daß der Humor-Tropfen von dem Deckglas herab in die Höhle des Objectträgers hineinhing. Zuvor war noch eine ganz geringe bacillenhaltige Milzsubstanz in den Rand des Tropfens eingetragen worden. Diese Anordnung gewährte der Luft noch hinreichend Zutritt zu der Nährsubstanz; durch eine weitere Vorrichtung wurde den Bacillen die ihr zusagende Wärmemenge zugeführt, so daß sie in der Nährflüssigkeit mit Allem, was sie zum Leben bedurften, mit Nahrung, Sauerstoff und Außenwärme, ausgestattet waren. Auf diesem Wege gelang es, die Bildung der Sporen Schritt für Schritt zu beobachten und die einzelnen Stadien des Vorganges im Bilde festzuhalten. Es blieb nun Koch noch übrig, die Entwicklung der Sporen zu Bacillen zur Anschauung zu bekommen. Dies gelang aber, wenn die bisherige Anordnung des Versuches beibehalten wurde, nicht; es waren dabei wohl Veränderungen an den Sporen wahrzunehmen, aber nicht mit ausreichender Sicherheit. Koch kam aber zu einem günstigen Resultate, sobald er in einem Punkte das Verfahren änderte. Zuvor war die sporenhaltige Masse in den am Deckglas

hängenden Tropfen eingetragen worden, so daß er sich darin vertheilte und die einzelnen Keime auseinander geschwemmt wurden. Um dies zu verhindern, brachte Koch nunmehr sporenhaltige Milzbrandmasse auf ein Deckgläschen, vertheilte sie darauf und ließ sie dann eintrocknen. Auf diese Weise waren die Keime an bestimmten Stellen fixirt. Nunmehr wurde auf die eingetrocknete Masse Humor aqueus gethan und weiterhin wie sonst verfahren, nur daß jetzt anstatt des hohlgeschliffenen der ebene Objectträger verwandt wurde. Bei dieser Anordnung des Versuches konnte ganz genau beobachtet werden, wie die Sporen der Milzbrandbacillen wiederum zu Bacillen auswuchsen. Es waren die Formveränderungen, welche der Bacillus Anthracis durchmacht, in ihrer Gesamtheit lückenlos aufgeheilt.

Es war nunmehr Koch darum zu thun, seine Beobachtungen bekannt zu geben; allein, die bloße Beschreibung dessen, was er wahrgenommen, war vielleicht nicht ausreichend, um gleichstrebende Fachgenossen zu überzeugen. Die Bacterienforschung stand damals gerade nicht in hoher Schätzung. Es war allzu oft vorgekommen, daß auch ernste und geschickte Forscher schweren Irrthümern verfallen waren und vermeintliche wichtige Entdeckungen hatten sich häufig bei genauer Prüfung als arge Täuschungen erwiesen. Die Bacterienforschung war das echte und rechte Feld der Irrungen und Wirrungen. Unter diesen Verhältnissen erschien es Koch angebracht, seine Studien zunächst einem Kreise von Sachkundigen zu unterbreiten und seine Experimente unter deren Augen zu wiederholen. Seine Wahl fiel auf den Breslauer Botaniker Ferdinand Cohn, der unter den Bacterienforschern mit in der ersten Reihe stand. Gerade Cohn ging Koch noch aus einem besonderen Grunde an. Cohn hatte 1875 die Vermuthung ausgesprochen, daß, wie bei der Gattung der Bacillen überhaupt, auch bei den Milzbrandstäbchen sich Dauersporen würden auffinden lassen, denen die Fortpflanzung der Bacillen anheimgegeben sei. Und eben diese, von Cohn nur vermutheten Sporen hatte Koch aufgefunden. Am 22. April 1876 gab Koch Ferdinand Cohn von seiner Entdeckung in einem Briefe Nachricht. Er erbat darin zugleich von Cohn die Erlaubniß, ihm seine Studien vorweisen zu dürfen. Daraufhin kam Koch am 30. April nach Breslau, und stellte dort im pflanzen-physiologischen Institut bis zum 3. Mai die in Woll-

stein betriebenen Versuche von Neuem an, so daß Andere sich aus eigener Anschauung von der Richtigkeit seiner Ergebnisse überzeugen konnten. Außer Ferdinand Cohn waren noch mit von diesem denkwürdigen wissenschaftlichen Collegium der Pathologe Julius Cohnheim, sein Assistent Carl Weigert (jetzt Professor in Frankfurt am Main), Moriz Traube und Sidam, Cohn's Gehilfe, beide selbst wohl bewährt in der Bacterienforschung, Ludwig Lichtheim (jetzt Kliniker in Königsberg) und der Physiologe Leopold Auerbach. Der Eindruck, welchen Koch's Demonstration auf die Theilnehmer machte, war tief und nachhaltig. Ein Zeugniß davon giebt eine Notiz von Wilhelm Kühne in einem Lebens-Abriß von Cohnheim. F. Cohn hatte wiederholt üble Erfahrungen gemacht, wenn Forscher zu ihm kamen, um ihm angeblich rein gezüchtete Krankheitspilze vorzulegen. Auch in dem Koch'schen Falle hatte er anfänglich wenig Vertrauen gehabt. Dies Mißtrauen schlug aber in Bewunderung um, als Koch seine Präparate demonstrirte. Silens wurde ein Bote in das pathologische Institut von Cohnheim entsandt, mit der Nachricht, die Sache von Koch „sei richtig und höchst interessant.“ Es solle einer der Pathologen hinüber kommen und sich selbst überzeugen. Darauf ging Cohnheim selbst in die botanische Anstalt und als er wieder kam, sagte er seinen Assistenten: „Nun lassen Sie alles stehen und liegen und gehen Sie zu Koch; dieser Mann hat eine großartige Entdeckung gemacht, die in ihrer Einfachheit und Exactheit der Methode um so mehr Bewunderung verdient, als Koch von aller wissenschaftlichen Verbindung abgeschlossen ist und dies alles aus sich heraus gemacht hat und zwar absolut fertig. Es ist gar nichts mehr zu machen. Ich halte dies für die größte Entdeckung auf dem Gebiete der Mikroorganismen und glaube, daß Koch uns Alle noch einmal mit weiteren Entdeckungen überraschen und beschämen wird.“

Die Aufklärung der Sporen durch Koch und deren Eigenheiten erhellte nunmehr das Dunkel, was noch über einzelne Theile der Milzbrandätiologie gelagert hatte. War es früher verwunderlich gewesen, daß man mit säbchenfreiem Milzbrandblute Thiere so inficiren konnte, daß man später in ihrem Blute Bacillen fand, so wußte man jetzt, daß diese Bacillen aus Sporen ausgewachsen waren,



die unkenntlich in der Impfsubstanz enthalten waren. Auch das Ausbrechen von Milzbrand an Orten, wo man die Existenz von lebensfähigen Milzbrandstäbchen ausschließen mußte, hatte nichts Absonderliches mehr, seitdem man erfahren, daß unter geeigneten Verhältnissen aus den leicht vergänglichen Milzbrandbacillen langlebige und sehr widerstandsfähige Sporen auskeimen und sich zu Bacillen weiter entwickeln können. Die Erkenntnis der Milzbrandätiologie, an sich eine wesentliche Bereicherung der biologischen Wissenschaft, eröffnete aber zugleich noch, und daß war sich Koch voll bewußt, der menschlichen Pathologie eine weite Aussicht. Ähnlich wie beim Milzbrande war man schon lange bei der Cholera und beim Typhus auf die Wahrnehmung gestoßen, daß sie zu den Boden-Verhältnissen in einer gewissen Beziehung stehen. Durch diese Analogie wurde der Vermuthung Raum gegeben, daß man auch bei ihnen und später bei den andern Infectionskrankheiten die Erreger in bestimmten Organismen dereinst werde auskundschaften können, eine Vermuthung, welche Koch glänzend zur Wahrheit gemacht hat, wie seine Entdeckung der Erreger der Tuberculose und der Cholera darthun. Seine Studien über den Milzbrand legte Koch im zweiten Bande von Cohn's „Beiträgen zur Biologie der Pflanzen“ unter dem Titel „Die Aetiologie der Milzbrandkrankheit, begründet auf die Entwicklungsgeschichte des Bacillus Anthracis“ nieder. Es findet sich darin, was noch nachzutragen ist, angegeben, wie man Reinculturen der Milzbrandbacillen gewinnen kann. Der Weg dazu ist die Infection der Thiere mit dem pathogenen Virus. Während dieses im Blute der Versuchsthiere kreist, kommt es zur Bildung von Reinculturen der specifischen Mikroorganismen. Nicht minder wichtig ist eine beiläufige Bemerkung Koch's bei der Erörterung der Frage, was wesentlich den Tod der an Milzbrand sterbenden Thiere bedingt. Es ist dafür die Anhäufung von Kohlensäure im Blute, herrührend von den intensiv wachsenden Bacillen, verantwortlich gemacht worden; wahrscheinlicher aber ist, so heißt es bei Koch, daß die Thiere „durch giftig wirkende Spaltproducte der von den Parasiten zu ihrer Ernährung verbrauchten Eiweißkörper getödtet werden“, eine kurze Bemerkung, die im Kerne die heutige Lehre von den Ptomainen in ihren Grundzügen enthält. Im nämlichen Bande von Cohn's „Beiträgen“ gab Koch eine Studie „Verfahren zur Untersuchung, zum Conserviren

und Photographiren der Bacterien“ bekannt, welche in mannigfacher Hinsicht einen weiteren Fortschritt auf dem Gebiet der Bacterienforschung bezeichnete. Das Studium der Bacterien, so leitete er seine Ausführungen ein, sei wesentlich durch die folgenden Eigenheiten der Bacterien erschwert: durch ihre geringe Größe, ihre Beweglichkeit, ihre einfache Form, ihren Mangel an Färbung oder stärkerem Lichtbrechungsvermögen. All das zusammen ist schuld daran, daß man den überaus kleinen, nicht scharf umrissenen Bacterien, die sich obenein noch in der lebhaftesten selbstständigen Eigenbewegung oder in unaufhörlicher, zitternder Molecularbewegung befinden, mit dem Auge nicht beizukommen vermag. „Es ist, sagt Koch, gradezu ein Ding der Unmöglichkeit, in einem Schwarm von Bacterien ein Exemplar so zu fixiren, daß man eine genaue Messung desselben vornehmen, oder eine genügende Zeichnung davon entwerfen könnte.“ Aber grade dieser Umstand, daß man außer Stande war, die Bacterien in ihrer natürlichen Gestalt und Lagerung zu conserviren und abzubilden, war ein schweres Hemmnis für die Bacterienforschung. Einmal wurde dadurch das genauere Studium der Bacterien im Einzelnen hintenangehalten, aber nicht genug daran, nahm der Fortschritt dieses Wissenszweiges als eines Ganzen Schaden, insofern bei dem Mangel einer Controlole falsche Beobachtungen und falsche Behauptungen in Hülle und Fülle aufstauten und der Schätzung der Bacteriologie eine schwere Einbuße zufügten. Allen diesen Schäden machte Koch kurzer Hand durch das Erdenken eines Verfahrens ein Ende, das die Möglichkeit darbot, die Bacterien in conservirtem Zustande genau zu studiren, und ihre Form im Lichtbilde festzuhalten. Dies Verfahren besteht nach Koch kurz zusammengefaßt darin, „daß die bacterienhaltige Flüssigkeit in sehr dünner Schicht auf dem Deckglase eingetrocknet wird, um die Bacterien in einer Ebene zu fixiren, daß diese Schicht mit Farbstoffen behandelt und wieder aufgeweicht wird, um die Bacterien in ihre natürliche Form zurückzuführen und deutlicher sichtbar zu machen, daß das so gewonnene Präparat in conservirende Flüssigkeit eingeschlossen und schließlich zur Herstellung von naturgetreuen Abbildungen photographirt wird.“ Das Verfahren ist, wie man leicht sieht, aus drei verschiedenen Manipulationen combinirt. Zuerst wird die bacterienhaltige Masse in dünner

Schicht auf dem Deckglase eingetrocknet. Dies Eintrocknen hatte Koch zuvor schon bei seinen Milzbrandstudien wesentliche Dienste geleistet. Nur mit diesem Kunstgriffe war es ihm gelungen, die Entwicklung der Dauer sporen zu Bacillen unter dem Mikroskope zur Anschauung zu bekommen. Daran schließt sich das Färben der Bacillen mit Anilinfarben an, das Koch von Carl Weigert entlehnte und dem die Eigenheit der Bacterien zu Grunde liegt, die Anilinfarben leicht in sich aufzunehmen und dauernd festzuhalten. Die Wahlverwandtschaft zwischen den Anilinfarbstoffen und Bacterien ist so groß, daß man diese Farben gleichsam als Reagens auf die Kleinlebewesen benutzen kann. Sie theilen diese Eigenschaft nur mit den Zellkernen, nur diese und die Bacterien färben sich intensiv, nicht aber, worauf es besonders ankommt, krystallinische und amorphe Niederschläge, oder feinste Fetttropfchen oder andere kleinste Körper, welche man etwa als Bacterien ansprechen könnte. Den Schluß des Verfahrens bildet das Photographiren der Bacterien, wozu Koch einen von Gustav Fritsch construirten Apparat verwandte, wie überhaupt Fritsch, sicherlich der Erfahrenste auf dem Gebiete der Mikrophotographie, neben dem Hüttendirector Janisch in Wilhelmshütte bei Seezen, Koch in der einschlägigen Technik mit Rath und That eifrig zur Hand ging. Von vornherein zeigte sich, daß der Bacterienkunde aus dem Photographiren namhafter Vortheile erwachsen würde. Es ergab sich nämlich alsbald, daß die photographische Platte das mikroskopische Bild besser oder vielmehr sicherer wiedergiebt, als es die Netzhaut des Auges zu empfinden vermag. Auf der Platte treten auch solche Formeigenheiten der Bacterien deutlich zu Tage, welche selbst ein sehr geübtes Auge im mikroskopischen Bilde zuvor nicht wahrnehmen konnte. Auf diesem Wege gelang es Koch auch mit Hilfe der Photographie mannigfach Neues über Bacterien auszufinden und dies zugleich auch andern ganz eindeutig vorzuweisen. So brachte er als erster die Geißeln der beweglichen Bacterien durch Färbung zur Anschauung, wodurch er ältere, aber angezweifelte Beobachtungen von Ehrenberg und jüngere von Cohn, Dallingier und Drysdale und Warming sicher stellte, weiterhin lehrte er die bis dahin vielfach zusammengeworfenen Spirochaeten, die Spirochaete aus dem Sumpfwasser, die aus dem Zahnfleisch, die von Obermeier beim Rückfallstypus gefundene von einander scheiden, ferner gab er genaue Bilder von lebenden Milzbrand-

bacillen, aus denen ihr Entwicklungsgang genau abzulesen war und noch anderes mehr.

Im Verlaufe aller dieser Studien war bei Koch immer mehr und mehr die Anschauung fest geworden, die auch Ferd. Cohn vertrat, daß man nicht, wie Naegeli u. A. wollten, alle Bacterien als gleichwerthig zusammenwerfen und ihnen ein unbeschränktes Variabilitäts- und Anpassungsvermögen zusprechen dürfe. Ganz anders war Koch der Ueberzeugung, daß ein jeder pathogener Mikroorganismus als eine Art für sich zu betrachten sei, der eine nirgends durchbrochene Constanz als Hauptmerkmal innewohnt. Dieser für die Theorie von den Bacterien grundlegenden Ueberzeugung gab Koch kräftigen Ausdruck in einer Kritik der Bücher von Naegeli und seinem Schüler Hans Buchner, „die niederen Pilze“ und „die Naegeli'sche Theorie“, welche er 1878 für die „deutsche medicinische Wochenschrift“ von Dr. Paul Boerner schrieb, der das Verdienst hat, Koch's Streben von Anfang an nach bestem Vermögen gefördert zu haben. Auf das Schärfste bekämpfte Koch Naegeli's Behauptung, daß ein Contagienpilz sich in einen Fäulnispilz verwandeln könne. „Es läge hier,“ sagt er, „ein Organismus vor, der in Bezug auf seine Form und Function so wandelbar ist, wie auch nicht im Entferntesten irgend ein anderes lebendes Wesen.“ An einer anderen Stelle der Kritik heißt es im Hinblick auf Koch's Milzbrandstudien: „Der Formenkreis bei denjenigen Spaltpilzen, deren Entwicklungsgang man verfolgen kann, ist ein ganz eng begrenzter. Aus einer Spore entsteht immer ein Stäbchen, und letzteres bildet entweder unter fortwährender Theilung und nach dem Answachsen zu langen Fäden wieder Sporen. Niemals tritt in den engen Kreis eine andere Form hinein; namentlich verwandeln sich die stäbchenförmigen Spaltpilze nicht in kugelförmige.“ Die Vernachlässigung des Momentes der Sporenbildung und der hohen Resistenz dieser Fruchtformen, die Naegeli auch ganz außer Acht gelassen, sei schuld an den irrigen Ergebnissen, die Naegeli zum Fundament seiner Lehre genommen. Diese herbe Koch'sche Kritik der Naegeli'schen Theorie kann einer anderen historischen würdig als Gegenstück zur Seite gestellt werden, derjenigen, die Virchow 1846 an Rokitan'sky's Handbuch der pathologischen Anatomie geübt hat.

Im nämlichen Jahre (1878) noch trat Koch mit neuen bedeut-

amen Untersuchungen vor die Oeffentlichkeit, welche die Mikroorganismen beider infectiösen Wundkrankheiten zum Vordruck hatten. Er gab davon zuerst in der vereinigten pathologischen und innern Section der Naturforscher-Versammlung zu Cassel Nachricht. Vielfach waren schon bei infectiösen Wundkrankheiten Mikroorganismen gefunden worden. Es blieb gleichwohl aber die Frage offen, ob die Krankheit und die dabei gefundenen Kleinlebewesen in der Beziehung von Ursache und Wirkung ständen. Oft waren bei unzweifelhafter Wundinfection Mikroorganismen ganz vermist worden, oft waren sie auch in nur so geringer Menge aufgefunden worden, daß man die Intensität der Erkrankung nicht gut damit in Einklang zu bringen vermochte. Ueberdies war es räthselhaft, daß man bei ganz verschiedenen Wundkrankheiten, z. B. bei Pyaemie, Erysipel, Wunddiphtherie, immer die nämlichen Mikroorganismen, nämlich Mikrococcen, wahrgenommen hatte, ein Befund, der noch dadurch auffälliger wurde, daß man bisweilen auch bei ganz anders gearteten Leiden, wie bei den Pocken und der Endocarditis, ganz gleiche Mikrococcen zu Gesichte bekam. So stand es um diese Dinge, als Koch dies Studium der Wund-Infektionskrankheiten in Angriff nahm. Vor Allem stand bei ihm fest, daß man bessere optische Hilfsmittel als bisher heranziehen müsse, um sichere Ergebnisse zu gewinnen. Daß die Wundkrankheiten eine Invasion von Parasiten zur Ursache hatten, deß war er ganz sicher, nur daß das bisher gebräuchliche Mikroskop und die üblichen Untersuchungsmethoden nicht ausreichten, die pathogenen Bacterien, die hier wirksam sind, dem Auge zu enthüllen. Was noth that, war vor Allem eine Verbesserung der mikroskopischen Technik. Manchen Fingerzeig dazu konnte Koch schon den Erfahrungen entnehmen, die er beim Photographiren der Bacterien gesammelt hatte; vor Allem nutzte er die Anilinfärbung der Bacterien, die ihm damals die wesentlichsten Dienste gethan, nunmehr noch weiterhin aus. Um aber noch andere Punkte aufzufinden, studirte er genau die physikalische Theorie der mikroskopischen Erscheinungen.

Aus den praktischen Erfahrungen und dem theoretischen Studium, nach dem er beide mit einander vereint, erwuchs Koch schließlich eine neue Untersuchungsmethode, die voll und ganz leistete, was er erstrebte. Ausgegangen ist Koch dabei von einer Wahrnehmung, die er bei seinen photographischen Versuchen gemacht hatte. Er

war, als er in Canadabalsam eingelegte Bacterien mikroskopirte, darauf aufmerksam geworden, daß das mikroskopische Bild eines gefärbten Präparates sich aus zwei ganz verschiedenen Bildern, aus einer Structur und einem Farbenbild zusammensetzt. Bei der Untersuchung eines ungefärbten Präparates gewinnt man nur ein Structurbild. Dieses Structurbild entsteht durch Diffraction der durch das Präparat gehenden Lichtstrahlen, die ihrerseits durch den Umstand bedingt ist, daß die Fasern, Kerne und andere Theile in ihrem Lichtbrechungsvermögen von demjenigen der Einschlusflüssigkeit abweichen. Färbt man nunmehr das nämliche Präparat und bringt es unter das Mikroskop, so sieht man jetzt neben dem Structurbild noch das Farbenbild. Allein das Farbenbild kommt nicht in seiner ganzen Intensität zur Geltung. Es wird wesentlich durch das gleichzeitige Auftreten des Structurbildes beeinträchtigt. Größere gefärbte Objecte nehmen bei den Schatten des Structurbildes nicht viel Schaden; kleine und kleinste Objecte aber, Punkte und Strichelchen werden durch das Structurbild ganz verdeckt und unsichtbar. Aber gerade diese kleinsten gefärbten Objecte, die mit Anilinfarben inbibirten Bacterien, kenntlich zu machen, darauf kam es wesentlich an. Es galt, eine Vorrichtung zu finden, welche im mikroskopischen, gefärbten Präparate das Structurbild zum Verschwinden brachte, so daß das Farbenbild allein das Gesichtsfeld beherrschte. Eine solche Vorrichtung fand Koch nach langem vergeblichem Suchen in dem Abbé'schen Condensor. Hingeleitet auf diesen wurde Koch durch eine Erfahrung, die er gelegentlich beim Photographiren gemacht hatte. Bekannt war die Wirkung der Blenden auf das mikroskopische Bild: eine enge Blende verdunkelt das Gesichtsfeld; dabei aber tritt die Structur des Objectes deutlicher hervor; umgekehrt wird, je mehr man die Blende erweitert, das Bild um so heller; die Erscheinungen der Structur aber nehmen an Deutlichkeit immer mehr und mehr ab. Beim Photographiren nun verwandte Koch zur Beleuchtung des Objectes nicht den üblichen Hohlspiegel, sondern anstatt dessen eine Linse oder einen Condensor mit kurzer Brennweite; davor brachte er noch Blenden von verschiedener Weite an. Wählte er zunächst eine enge Blende, so wurde das Präparat von einem schmalen, nahezu aus parallelen Strahlen bestehenden Lichtkegel getroffen; erweiterte er aber die Blendenöffnung, so wurde die



Basis des Lichtkegels, ohne daß seine Länge sich änderte, immer breiter; gleichzeitig wurde das Gesichtsfeld heller, dabei wurde die Structurzeichnung immer weniger und weniger deutlich, während das Farbenbild hingegen immer schärfer hervortrat. Am kenntlichsten, das lehrte diese Beobachtung, mußte das Farbenbild dann werden, wenn man einen Beleuchtungskegel auf das Präparat richtete, dessen Oeffnung so weit als überhaupt nur möglich gewählt war. Am besten entsprach dieser Bedingung eben der Abbé'sche Condensor, der „aus einer Linsencombination bestand, deren Brennpunkt nur einige Millimeter von der Frontlinse entfernt war. Wenn die combinirte Beleuchtungslinse also in der Oeffnung des Mikroskopisches, und zwar ein wenig tiefer als die Tischenebene sich befand, so fiel deren Brennpunkt mit dem zu beobachtenden Object zusammen und letzteres enthielt in dieser Stellung die günstigste Beleuchtung. Der Oeffnungswinkel der ausfahrenden Strahlen war so groß, daß die äußersten derselben in einer Wasserschicht fast 60° gegen die Axe geneigt waren, der gesammte wirksame Lichtkegel demnach eine Oeffnung von 120°, also eine größere Oeffnung als irgend ein anderer Condensor besaß.“ Mit diesem Condensor nun verfuhr Koch sein mit einem Hohlspiegel versehenes Mikroskop, das er noch dadurch vervollständigte, daß er zwischen Spiegel und Condensor Blenden einfügte. Untersuchte er nun mit Hilfe des Condensors und zuerst bei ganz enger Blende und dann bei immer weiterer einen gefärbten Schnitt, so nahm, je weiter er die Blende wählte, das Gesichtsfeld an Helligkeit zu; das Structurbild aber verlor immer mehr und mehr an Deutlichkeit der Contouren, es blaßte ganz ab und verschwand schließlich, während gleichzeitig das Farbenbild immer intensiver zu Tage trat, bis es das Bild im Mikroskop ganz beherrschte. Nunmehr war es leicht, Mikroorganismen deutlich zu erkennen, wo man vorher gar nichts gesehen oder nur ganz Unbestimmtes hatte wahrnehmen können. Was früher als undeutliche Stricheldchen und Punkte imponirt hatte, konnte jetzt ganz unzweifelhaft als Cocci oder Bacilli bestimmt und systematisch eingeordnet werden. Zur Veranschaulichung der Wirkung der Abbé'schen Beleuchtung hat Koch eine sehr einfache und ansprechende Vorrichtung erfunden: „Dieselbe, so schreibt er, besteht aus einem kleinen mit Canadabalsam gefüllten Glasgefäß, in welches kleine gefärbte und ungefärbte Glasperlen gethan werden.

Es sind also ähnliche Bedingungen gegeben, wie bei einem in Canadabalsam eingelegten, gefärbtem Präparat. Die gefärbten Perlen entsprechen den gefärbten Kernen oder Bacterien, die farblosen Perlen den ungefärbt gebliebenen Gewebstheilen. Sieht man nun durch das Glas auf ein dicht darunter gelegtes breites, hell vom Tageslicht beschienenes Blatt Papier, dann ist von den farblosen Perlen nichts zu sehen, die gefärbten hingegen sind deutlich und scharf zu erkennen; wird aber das Papier von dem Glase entfernt, also der die Perlen beleuchtende Strahlenkegel bei gleicher Basis länger und sein Oeffnungswinkel immer kleiner, dann tritt dieselbe Erscheinung ein, wie wenn beim Abbé'schen Beleuchtungsapparat successive engere Blendenöffnungen genommen werden; die ungefärbten Perlen fangen nämlich allmählig an, sichtbar zu werden, nehmen immer deutlichere und dunklere Umrisse an, auch die gefärbten Perlen erscheinen dunkler, zuletzt sind beide Perlenproben wenig mehr zu unterscheiden und es können farbige durch ungefärbte vollständig verdeckt werden.“

Die Anwendung des Abbé'schen Condensors erreichte eine andere Neuerung der mikroskopischen Technik, die sich auf das Objectivsystem des Mikroskops bezog. Es bedurfte, wie Koch fand, der Anwendung von Systemen, die in ihrer Objectivöffnung auf das Genaueste corrigirt waren, um mit der Abbé'schen Beleuchtung hinreichend scharfe Farbenbilder zu gewinnen. Am geeignetsten erwiesen sich ihm Oelssysteme, die Carl Zeiß in Jena nach Abbe's Angaben construirt hatte, und bei denen als Immersionsflüssigkeit ein Oel verwandt wurde, dessen Brechungsindex nahezu dem des Glases gleich war. Zum genaueren Verständniß dieser Dinge ist Einiges aus der Optik heranzuziehen. Bekanntlich erleiden Lichtstrahlen, wenn sie von einem optischen Medium in ein anderartiges übergehen, eine Abbiegung und Reflexion, durch welche ein Lichtverlust gesetzt wird. Dies kommt auch für das mikroskopische Bild in Betracht. Die Strahlen, welche den auf dem Objectiv ruhenden Schnitt durchdringen haben, stoßen zunächst das Deckglas, weiterhin passiren sie die Luftschicht zwischen Deckglas und Objectiv, dann erst dringen sie in das Mikroskop ein. Bei diesem Durchwandern verschiedener Medien, büßen die Strahlen an Lichtkraft viel ein. Diesem Verluste nun lehrte Abbé nach dem Vorgange von Amici und Stephenson sehr sinnreich begegnen, indem er die Lücke zwischen Deckglas und

Objectiv durch einen Tropfen Del ausfüllte, das so gewählt war, daß sein Brechungsindex dem des Glases entsprach. - Nunmehr nahmen die Strahlen ihren Weg durch ein homogenes Medium, die Schäden der Ablenkung und Reflexion waren beseitigt und die Lichtkraft kam ungeschmälert zur Geltung.

Indem Koch die Anwendung des Abbé'schen Condensors und diejenige der homogenen Immersion mit der Anilinfärbung der Bacterien combinirte, schuf er eine Untersuchungsmethode, die eine neue Welt erschloß und eine Zeit der bacteriologischen Forschung anheben machte. Der Abbé'sche Condensor ist gleichsam von Koch neu entdeckt worden. Die erste Mittheilung darüber stammt schon aus dem Jahre 1873. Damals veröffentlichte Abbé in dem „Archiv für mikroskopische Anatomie“ im Anschlusse an theoretische Untersuchungen zur Mikroskopie eine genaue Beschreibung des Apparates, in welcher er die Vortheile desselben genau schildert. Allein er kam damit nicht zur Geltung, einmal, weil die Histologen nach den vielen Mißerfolgen, welche sie mit neu erfundenen Beleuchtungsapparaten erfahren, gegen Jegliches ohne Wahl mißtrauisch waren, was ihnen als Condensor dargeboten wurde (Abbé freilich wollte seinen Apparat durchaus nicht so bezeichnet wissen), sodann aber auch, weil Abbé's Auslassungen, um einen Ausdruck von Fritsch zu gebrauchen, allzu „abstract“, d. i. wohl zu gelehrt für Mediciner (Abbé ist Physiker), ausgefallen waren. Erst durch Koch gewann der „Abbé“ sein Bürgerrecht in der mikroskopischen Technik. Koch war es auch, der mit der Hilfe von Gustav Fritsch der medicinischen Welt — es geschah 1878 im Kreise der Berliner physiologischen Gesellschaft — zuerst die Kenntniß der Vorrichtung vermittelte.

Die erste Frucht, welche die von Koch combinirte Untersuchungsmethode zeitigte, war der wichtige Nachweis, daß die Wundinfectionskrankheiten parasitärer Natur sind. Er gelangte zu diesem Ergebnisse auf dem Wege des Thierversuches. Als Versuchsobjecte dienten ihm Mäuse, die er schon bei seinen Milzbrandstudien erprobt hatte, und Kaninchen. Durch die Einspritzung und Impfung mit putriden Substanzen gelang es bei diesen Thieren, sechs ganz verschiedene Wundinfectionskrankheiten hervorzurufen, die mit ganz charakteristischen klinischen Erscheinungen einhergingen und den entsprechenden Erkrankungen beim Menschen durchaus ähnlich

sahen. Von einer jeden dieser künstlich hervorgerufenen Krankheiten konnte Koch darlegen, daß sie in der Form und ihren Eigenschaften genau bestimmbar und constant auftretende Bacterienarten zur Ursache haben und daß sie schließlich auch alle Merkmale der Uebertragbarkeit an sich tragen. Koch bezeichnete diese Affectionen als Mäusesepticämie, Septicämie der Kaninchen, Mäusegangrän, Pyaemie und Phlegmone bei Kaninchen und Erysypelas des Kaninchenohrs. Die Erreger derselben sind theils Bacillen, theils Mikrococcen.

Als das wesentlichste Resultat seiner Untersuchungen will Koch aber zweierlei angesehen wissen; einmal den Nachweis, „daß einer jeden der untersuchten Infectionskrankheiten eine constante, nicht nur durch physiologische Wirkung auf den infectirten Organismus, sondern auch durch Größe, Gestalt, Wachsthum wohl characterisirte Bacterienform entspricht und — zweitens, daß dadurch die Berechtigung, ja sogar die Nothwendigkeit gegeben ist, ebenso viele bestimmte Arten von pathogenen Bacterien zu unterscheiden.“

Einige sporadisch in Wollstein aufgetretene Recurrenzfälle gaben Koch 1879 die Gelegenheit, auch an den Erregern des Rückfallfiebers seine bacteriologische Kunst zu üben. Im Jahre 1873 hatte Otto Obermeier, damals Assistent an der Virchow'schen Charité-Abtheilung, im Blute von Recurrenzkranken als erster kurz vor dem Eintritt des Fieberanfalles und während desselben Spiralfäden wahrgenommen, welchen Befund alsbald Weigert, Litten, Engel und Birch-Hirschfeld bestätigen konnten. Diese Spirilla Obermeieri, wie man sie später nannte, züchtete Koch in ähnlicher Weise wie zuvor die Milzbrandbacillen. Gleichzeitig betrieb er Versuche, Recurrenz auf Thiere zu übertragen; es gelang ihm bei Affen, während Mäuse, Kaninchen, Schafe und Schweine sich dawider immun erwiesen. Um die nämliche Zeit hatte Carter, von Koch dazu veranlaßt, aber unabhängig von ihm, dasselbe Experiment wie Koch ausgeführt und mit dem gleichen Erfolge.

Ein Mann, der Arbeiten wie die Milzbrandstudien und diejenigen über die Wundinfectionskrankheiten gefertigt, durfte nicht gut dauernd in der einsamen Stellung eines ländlichen Physikus bleiben. In dieser Erkenntniß betrieben Koch's Breslauer Freunde, vor Allem Ferdinand Cohn und Cohnheim, 1879 die Berufung Koch's nach Breslau in die Stelle eines Gerichtsarztes. Allein



Koch's Breslauer Aufenthalt währte nicht lange. Die Arbeit des Gerichtsarztes war nicht nach seinem Geschmack, überdies war ihr Ertrag zu gering für die Lebenshaltung der Koch'schen Familie. Koch kehrte darum wieder in sein Wollsteiner Physikat zurück, das man ihm offen gelassen hatte.

Aber es währte nur noch einige Monate, bis Koch an den rechten Platz kam. Prof. Finkelnburg, der dem Reichsgesundheitsamt seit dessen Einrichtung als ordentliches Mitglied angehörte, schied im August 1880 aus seiner Stellung aus, um in seine Bonner Professur zurückzukehren. Zum Ersatz für ihn wurde nicht ohne das Zutun Cohnheim's Koch in das Gesundheitsamt berufen, zu welchem er schon zuvor als außerordentliches Mitglied in Beziehung gestanden hatte.

Mit Koch's Eintritt in das Gesundheitsamt wurde in dessen Arbeiten die bacteriologische Richtung vorherrschend, während früher, wenn von vereinzelt Untersuchungen, wie über die Verbreitungsweise des *Micrococcus contagiosus* und den Einfluß der Bewegung auf niedere Organismen abgesehen wird, die Bacterienforschung nahezu ganz vernachlässigt war. Ja, einzelne Arbeitszweige des Amtes, wie die Medicinalstatistik, wurden nunmehr — man kann sagen, nicht gerade zum Schaden der medicinischen Wissenschaft — sogar von dem Uebergewichte der Bacteriologie in dem Maße zurückgedrängt, daß späterhin darüber bittere Klage geführt wurde. Vorerst aber schlossen sich alle verfügbaren Kräfte des Amtes Koch an, so daß dieser alsbald einen trefflichen Stab von Gehilfen und Mitarbeitern um sich zählte. Sogar Hygieniker von Ruf, wie Wolffhügel, ein Schüler Bettenkofer's, der Koch im Range gleichstand, gesellte sich ihm freiwillig zu. Die Mitglieder und Hülfсарbeiter des Gesundheitsamtes und die dahin commandirten Militärärzte wurden die ersten Schüler Koch's; mit ihnen gemeinsam erprobte er seine Methoden an den practischen Aufgaben der Hygiene; eng verbunden war damit, daß die Koch'sche Methodik noch im Einzelnen weiter ausgestaltet wurde. Es war ein rüstiges und fruchtbares Schaffen, das damals im Laboratorium des Gesundheitsamtes herrschte. Allmählig wurde dieses sogar zu der ersten und vornehmsten Pflanzstätte der bacteriologischen Forschung, und es fiel ihm alsbald eine doppelte Aufgabe zu; zunächst das bacteriologische Wissen nach Kräften zu erweitern, sodann aber auch die

Kenntniß der bacteriologischen Methoden der ärztlichen Welt zu vermitteln. Ärzte aus aller Herren Länder haben sich hier die Elemente der Bacterienkunde angeeignet.

Daß aber unter der regen Lehrthätigkeit im Laboratorium die Forschung nicht litt, beweist die große Reihe hervorragender Arbeiten, die Koch und seine Gehilfen Wolffhügel, Gaffky, Loeffler, Hüppe und Knorre bis zum Jahre 1881 über Milzbrand, Septicämie, Immunität und Desinfection von dort her bekannt gaben.

Ganz besonders zu gedenken aber ist einer Schrift Koch's aus dem Jahre 1881: „Zur Untersuchung von pathogenen Mikroorganismen“ betitelt, in welcher er die von ihm erdachten Methoden ausführlich und im Zusammenhange darstellt, ein Werk, das gleichsam die Bibel der Bacteriologen geworden ist. In demselben giebt Koch von einer grundlegenden Neuerung in der bacteriologischen Technik, welche er erfunden hat, die erste Nachricht. Es handelt sich um die durchsichtigen festen Nährböden, deren Einführung durch Koch dem Bacterienforscher eine ganze Welt neuer Erscheinungen enthüllte. Bis dahin hatte man zweierlei Nährböden verwerthet, entweder flüssige und zugleich durchsichtige oder feste, die immer undurchsichtig waren. Beiden hafteten schwere Mängel an. In dem flüssigen Nährsubstrat schwammen die Keime wild und regellos durcheinander, so daß schon dadurch ihr Studium unter dem Mikroskope unmöglich war und die festen undurchsichtigen boten wohl der Fixirung und Isolirung der Keime keine Schwierigkeit, allein, weil sie undurchsichtig waren, waren sie von vornherein von der mikroskopischen Beobachtung ausgeschlossen. Einen glücklichen Griff that Koch, indem er aus beiden Arten von Nährböden einen dritten combinirte, der fest und zugleich durchsichtig war. Er brachte dies zu Wege, indem er die schon gebräuchlichen „flüssigen“ Nährböden durch den Zusatz durchsichtiger, erstarrungsfähiger Mittel in feste verwandelte.“ Als Nährflüssigkeit benutzte Koch zuerst die einfache Rinderbouillon — als erstarrende Substanz die Gelatine, welche den Nährlösungen zugesetzt, dieselben ganz durchsichtig läßt. Später wurde des Verfahren, was die Nährflüssigkeit angeht, mannigfach verändert; auch lernte Koch aus dem Blutserum einen sehr brauchbaren, durchsichtigen, festen Nährboden herstellen. Das Wesen der Neuerung blieb immer dasselbe, und ebenso sein Nutzen,

der vornehmlich zweifacher Art ist; einmal gelingt es auf den festen, durchsichtigen Nährböden leicht, die einzelnen Keime zu isoliren und wirkliche Reinculturen zu gewinnen; dazu kommt aber noch der unschätzbare Vortheil, daß man damit die Culturen hinsichtlich ihrer biologischen und formalen Eigenschaften auf das Genaueste mikroskopisch erforschen kann. Aus den festen durchschnittlichen Nährböden erwuchs in der weiteren Entwicklung dieser Methode das Koch'sche „Platten-Verfahren“, das einen der Grundpfeiler der bacteriologischen Forschung darstellt.

Während die ärztliche Welt noch ganz dabei war, die Koch'sche Gabe der neuen Methodik des Mikroorganismenstudiums sich zu eigen zu machen, trat Koch mit einer epochemachenden Entdeckung an die Oeffentlichkeit. Es handelte sich um nichts Geringeres, als die Auffindung der Ursache der Tuberculose, eines Leidens, an dem nicht weniger als ein Siebentel aller Menschen zu Grunde geht. Koch wies diese Ursache in einem Bacillus auf; wie er diesen ausmittelte, das gehört zu den interessantesten Capiteln der medicinischen Forschung.

Daß die Tuberculose eine Infektionskrankheit sei, war schon seit langer Zeit von einzelnen medicinischen Forschern behauptet worden. Allein solcher Annahme widersprach scheinbar die klinische Erfahrung; es war zumeist, wenn Jemand tuberculös erkrankte, garnicht herauszubringen, woher der subponirte Ansteckungsstoff stammte, den er in sich aufgenommen haben sollte. Schon mehr deuteten vereinzelt anatomische Beobachtungen darauf hin, zumal solche, die bei Sectionen von Patienten, die an Miliartuberculose gestorben, gemacht wurden. Es kommen dafür besonders Berichte von Buhl in Betracht, wonach eine jede allgemeine Tuberculose von einem schon bestehenden Herd ihren Ausgang nimmt, Beobachtungen, welche durch Funde von Tuberculose des Ductus thoracicus bei Miliartuberculose durch Bonfice und von Venentuberculose durch Weigert noch gestützt wurden. In deren Sinne konnte die Miliartuberculose als eine Selbstinfection mit Tuberkelvirus gedeutet und zu Gunsten der Infektionstheorie der Tuberculose ins Feld geführt werden.

Der besten Succurs aber erhielt diese Lehre von Seiten der experimentellen Pathologie; das Thierexperiment gab den besten Fingerzeig.

Tuberculose künstlich zu erzeugen, ist schon gegen Ende des vorigen Jahrhunderts, aber immer vergeblich, versucht worden. Der Erste, der damit glücklich zu Stande kam, war Hermann Klencke, dessen wissenschaftlichen Arbeiten über seinen culturhistorischen Romanen und seinen gemeinverständlichen Schriften zur Gesundheitspflege vergessen worden sind. Klencke gelang es 1843, durch Verimpfen von Tuberkeln vom Menschen, und zwar durch Einbringen der Tuberkelmassen in die Halsvenen bei Kaninchen eine weitverbreitete Tuberculose der Lungen und der Leber herbeizuführen. Seine Experimente fanden aber nicht hinreichend Beachtung, und so kam es, daß später Villemin, auf Grund zahlreicher und planmäßiger Versuche, den Ruhm gewann, der Begründer der experimentellen Tuberculose genannt zu werden. Wo Villemin stehen geblieben war, setzten Cohnheim und Salomonson ein. Sie erwiesen durch ganz einwandfreie Methoden (der springende Punkt derselben ist die Impfung in die vordere Augenkammer von Kaninchen, welche den Proceß der Tuberkelbildung und das Fortschreiten der Tuberculose Schritt für Schritt zu verfolgen gestattet und jegliche Täuschung ausschließt), daß „die verschiedensten tuberculösen Substanzen einen specifischen und einheitlichen Infektionsstoff enthalten“, daß also die Tuberculose durchaus den Infektionskrankheiten beizuzählen ist.

Ueber die Beschaffenheit des Infektionsstoffes der Tuberculose aber war mit diesem Nachweise noch nichts vorausgesetzt. Es konnte ein Parasit sein, ein Kleinlebewesen, das von außen in den Organismus eindrang; es war aber auch zu erwägen, ob das tuberculöse Virus nicht etwa in einer Substanz bestand, die unter abnormen Bedingungen im Körper aus dessen eigenen Bestandtheilen sich bildete. Nach seinen früheren Erfahrungen beim Milzbrand und den Wundinfektionskrankheiten galt Koch die parasitäre Natur der Tuberculose für das Wahrscheinlichste. Der Weg, der einzuschlagen war, um jenen vermutheten Organismus aufzufinden und seine Bedeutung für den Proceß der Tuberkelbildung klarzustellen, war Koch schon vorgezeichnet. Es war der nämliche, den er zuvor bei seinen Milzbrandstudien und noch mehr bei seinen Forschungen über die Wundinfektionskrankheiten gegangen war.

Das Erste war, dem Mikroorganismus auf die Spur zu

kommen und ihn im tuberculösen Gewebe sinnfällig zur Anschauung zu bringen. Vor Allem war die Existenz eines der Tuberculose eigenthümlichen, nur bei ihr und sonst nirgends vorkommenden Mikroorganismus zu beweisen, und zugleich von diesem unzweideutig darzutun, daß er beim tuberculösen Proceß hinreichend stark auftritt, um die Veränderungen, welche das Gewebe durch ihn erleidet, erklärlich zu machen. An zweiter Stelle bedurfte es, diesen Mikroorganismus zu isoliren und in Reinculturen zu züchten. Und schließlich war, um endgiltig dieses Kleinlebewesen als die Ursache der Cholera aufzuweisen, nothwendig, mit Culturen desselben oder mit Substanzen, welche es enthielten, an Thieren Tuberculose hervorzurufen.

Koch trat, ausgestattet mit all' dem Rüstzeug, das er für die bacteriologische Forschung erfunden, und das sich ihm bisher bewährt, an den ersten Theil seiner Aufgabe, die Ausmittelung des specifischen Erregers, heran. Allein, trotz Abbé und der homogenen Immersion, und trotz der erprobten Färbmethoden war lange Zeit all sein Bemühen vergeblich. Die bisher gebräuchliche Färbetechnik war nicht stark genug, die vermutheten Bacterien kenntlich zu machen, obwohl Koch zu Anfang gerade solche Objecte zur Untersuchung zog, in welchen der Infectionstoff mit Sicherheit zu erwarten war. Es mußten bei den Infectionsträgern der Tuberculose noch besondere Verhältnisse obwalten, außer denen, welche man gemeinhin an den Bacterien kannte, und es bedurfte darum einer Abänderung des bisher üblichen Verfahrens der Färbung, um hier zu einem Ergebnisse zu kommen. Der erste Schritt dazu geschah, indem Koch, auf frühere Erfahrungen gestützt, den Farblösungen, welche er benutzte, Alkalien hinzusetzte. Er kam auf diesem Wege schon ein gutes Stück vorwärts. Den ganzen Erfolg aber erzielte er erst, als er seine Schritte nach einem Verfahren von Weigert der Doppelfärbung unterzog. Zuerst wurden die Präparate mit einer Methylenblaulösung behandelt; dann färbten sich sowohl die Bacillen, als auch die Zellkerne blau; an solchen Präparaten waren aber die Bacillen nicht deutlich zu erkennen. Nunmehr wurden die schon blau gefärbten Objecte in eine Besuwinlösung gebracht, diese nun verdrängte aus den Zellkernen und deren Zerfallsproducten den blauen Farbstoff und färbte sie braun. In den Bacillen aber haftete die blaue Farbe so fest, daß die Besuwinlösung ihnen nichts mehr anhaben

konnte; sie behielten die blaue Färbung ganz bei. „Ich begann, so erzählt Koch die Geschichte seiner Entdeckung des Tuberkelbacillus, meine Untersuchungen mit solchen Objecten, in denen der Infectionstoff mit Sicherheit zu erwarten war, wie z. B. in frisch entwickelten, noch grauen Tuberkeln der Lunge von Thieren, welche drei bis vier Wochen nach der Impfung getödtet waren. Aus solchen in Alkohol gehärteten Lungen wurden Schnitte angefertigt und nach den für den Bacteriennachweis bewährtesten Methoden untersucht. Auch wurden graue Tuberkel zerquetscht, auf Deckgläsern ausgebreitet, getrocknet und dann auf das Vorhandensein von Mikroorganismen geprüft. Alle Bemühungen, in diesen Präparaten Bacterien oder andere Mikroorganismen aufzufinden, blieben ohne Erfolg. Da sich bei früheren Versuchen, die Bacterien möglichst kräftig und von dem umgebenden Gewebe differencirt zu färben, herausgestellt hatte, daß der Zusatz von Alkalien zu den Farblösungen in gewissen Fällen wesentliche Vortheile bietet, so wurde auch dieses Verfahren angewendet. Von den gebräuchlichsten Anilinfarben verträgt das Methylenblau den reichlichsten Zusatz von Alkalien, weswegen gerade dieser Farbstoff gewählt wurde, und zu einer wässerigen Lösung desselben soviel Kalilauge hinzugefügt wurde, daß kein Niederschlag entstand und die Flüssigkeit eben noch klar blieb. Zur Herstellung dieser Mischung wurde 1 cem einer concentrirten alkoholischen Methylenblaulösung mit 200 cem destillirten Wassers gemengt, umgeschüttelt und unter wiederholtem Schütteln noch 0,2 cem Kalilauge hinzugesetzt. Als mit dieser Farblösung Deckglaspräparate 24 Stunden hindurch behandelt wurden, zeigten sich in der Tuberkelmasse zum ersten Male sehr feine stabchenförmige Gebilde, welche, wie die weiteren Untersuchungen ergaben, sich vermehren und Sporen bilden können, also zu derselben Gruppe von Organismen wie die Milzbrandbacillen gehören. In Schnittpräparaten war es ungleich schwieriger, diese Bacillen zwischen den dicht gehäuften Kernen und Detritusmassen zu erkennen, und es wurde deswegen nach dem Vorgange von Weigert, welchem es gelungen war, die Milzbrandbacillen in einer anderen Farbe als die sie umgebenden Gewebsbestandtheile zu färben, versucht, durch ähnliche differencirende Farbreactionen die Tuberkelbacillen deutlicher sichtbar zu machen. Diese Absicht wurde dann auch durch die Anwendung einer wässerigen Besuwinlösung erreicht, mit welcher die



blau gefärbten Deckglas- und Schnittpräparate so lange behandelt wurden, bis sie dem bloßen Auge rein braun gefärbt erschienen. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte sich dann, daß nur die vorher blau gefärbten Zellkerne und deren Zerfallsproducte die braune Farbe angenommen hatten, daß aber die Tuberkelbacillen schön blau gefärbt geblieben waren und sich in Folge dessen sehr deutlich von ihrer Umgebung abhoben; so daß sie selbst in dicht gehäuften Kernmassen gut zu erkennen waren.“

Die durch dieses Verfahren sichtbar gemachten Bacterien beschreibt Koch mit den folgenden Worten: „Sie haben eine stabchenförmige Gestalt und gehören also zur Gruppe der Bacillen. Sie sind sehr dünn und ein viertel bis halb so lang als der Durchmesser eines rothen Blutkörperchens beträgt, mitunter können sie auch eine größere Länge, bis zum vollen Durchmesser eines Blutkörperchens, erreichen. Sie besitzen in Bezug auf Gestalt und Größe eine auffallende Aehnlichkeit mit den Leprabacillen. Doch unterscheiden sich letztere von ihnen dadurch, daß sie ein wenig schlanker und an den Enden zugespitzt erscheinen. Auch nehmen die Leprabacillen bei dem Weigert'schen Kernfärbungsverfahren den Farbstoff an, was die Tuberkelbacillen nicht thun.“

Die von Koch erdachte Technik der Tuberkelbacillen-Färbung wurde später durch Ehrlich, Weigert, Rindfleisch, B. Fraenkel, Ziehl und Neelsen im Einzelnen modificirt und in dem Grade vereinfacht, daß jetzt die Doppelfärbung ohne Unterbrechung vorgenommen wird und ein hinreichend geschulter Untersucher, ein Deckglaspräparat in wenigen Minuten zum Mikroskopiren herzurichten vermag.

Koch's nächste Arbeit war, nachzuweisen, daß der von ihm entdeckte Bacillus ein ganz regelmäßiger constanter Befund bei tuberculösen Veränderungen darstellt, daß er überall dort vorkommt, wo Tuberculose besteht, und nirgend sonst wo. In diesem Sinne studirte Koch zunächst von den tuberculösen Affectionen des Menschen die Milieretuberculose, die Lungenphthise, tuberculöse Zungengeschwüre, Tuberculose des Harn- und Geschlechtsapparates und des Gehirnes, weiterhin scrophulöse Drüsen, tuberculöse Gelenke und Knochen und schließlich den Lupus; sodann von tuberculösen Thierleiden die Perlsucht des Kindes, die Tuberculose des Pferdes, des Schweines, der Ziege und des Schafes, des Huhnes, des Affen, die spontane Tuberculose

des Meerschweinchen und Kaninchen und endlich die künstlich erzeugte Tuberculose der Thiere. Die Summe der einzelnen Präparate, die zu durchmustern waren, beläuft sich auf viele Hunderte.

Eine andere Frucht, welche diese Untersuchungen noch zeitigten, war eine genaue Kenntniß vom Bau des Tuberkels, in der besonderen Hinsicht, auf die Vertheilung der Bacillen darin, und die Beziehungen der letzteren zu den einzelnen Bestandtheilen dieses Gebildes und ganz vornehmlich zu den Riesenzellen, welche vor der Entdeckung des Tuberkelbacillus für das wesentliche Kennzeichen des Tuberkels gegolten hatten — eine Kenntniß, die auch der pathologischen Anatomie sehr zu gute kam. Der bedeutamste Gewinn aber dieser Studien Koch's mit war die Erfahrung, daß die vielfache Scheidung nunmehr hinfällig wurde, welche man früher zwischen die verschiedenen Erkrankungen, bei denen Tuberkel wahrzunehmen sind, statuiert hatte; alle jene oben genannten Affectionen gehören, wie Koch ausgekündet hat, ihrem Wesen nach zusammen. Zu trennen hatte man fortan nur Tuberkeln, in denen die von Koch zuerst gesehenen Bacillen sich finden, die echten Tuberkeln, von den anderen, wo jene Gebilde fehlen. Einzelne Forscher hatten nämlich Tuberkelbildung an Thieren hervorrufen können mit Material, dem es ganz sicher an tuberculösem Virus gefehlt hatte. Durch diese Experimente war die Tuberculosefrage in arge Wirrungen gerathen. Nunmehr war das Dunkel, das über diesen Versuchen lagerte, durch das von Koch aufgefundenene Unterscheidungsmerkmal mit einem Schlage aufgehellt.

An den Nachweis des Tuberkelbacillus hatte Koch, um den Forderungen der Bacteriologie zu genügen, die Isolirung der Bacillen anzuschließen, sie in Reinculturen darzustellen und schließlich durch Infection Tuberculose an Thieren zu reproduciren. Für die Isolirung der Tuberkelbacillen und die Gewinnung von Reinculturen bedurfte es eines neuen, durchsichtigen festen Nährbodens. Den parasitischen Bacterien der Tuberculose genügte keine von den gebräuchlichen Nährgelatinen. Koch überwand aber diese Schwierigkeit, indem er das bei etwa 70° erstarrte Blutserum als Nährsubstrat benutzte, das den Tuberkelbacillen wohl zusagte und gleichzeitig alle Vortheile der Gelatinen zu eigen hat.

Seine Infections-Versuche schied Koch in zwei Gruppen. In die eine rechnete er alle Experimente, in denen Thiere (Koch experi-

mentirte an Hunderten von Meerschweinchen und Kaninchen in den verschiedensten Variationen) mit tuberkelbacillenhaltigen Gewebestückchen inficirt wurden. Die andere umfaßt ausschließlich Versuche mit Reinculturen der Tuberkelbacillen, die den Thieren entweder in die vordere Augenkammer geimpft oder in die Bauchhöhle injicirt wurden. In allen Versuchen wurde ein positives Resultat erzielt; alle inficirten Thiere, ohne auch nur eine Ausnahme, erkrankten an Tuberculose. Besondere Bedeutung, weil ganz einmüthig, hatten die Infectionen mit Reinculturen. Sie stellen den Schlüsselstein zu dem Nachweise dar, daß die Tuberculose den von Koch entdeckten Bacillus zur Ursache hat.

Die erste Nachricht von seiner Entdeckung gab Koch am 24. März 1882 im Kreise der von du Bois-Reymond geleiteten Berliner physiologischen Gesellschaft. Einen ausführlichen Bericht erstattete er sodann 1884 unter dem Titel „Die Aetiologie der Tuberculose“. Schon die erste Mittheilung Koch's von seinem Funde erregte die Begeisterung der medicinischen Welt. Was vor allem an seiner Untersuchung bewundert wurde, das war die Eigenheit, daß sie bis in die kleinste Einzelheit fertig an die Deffentlichkeit trat. Niemand konnte auch der eifrigste Späher die kleinste Lücke wahrnehmen.

„Ich habe selten in meinem Leben eine reinere Freude empfunden, als beim Empfange dieser Nachricht“, so äußerte sich Kohlhorn, als er zuerst von Koch's Entdeckung hörte. Nicht drastisch gab der Leipziger Kliniker Wagner seiner Bewunderung des Koch'schen Fundes Ausdruck. Er hatte vor, in den Osterferien gemeinsam mit Professor Weigert von Leipzig nach Berlin zu reisen, um sich von Koch den Tuberkelbacillus zeigen zu lassen. Durch irgend einen Umstand veranlaßt, ging Weigert einen Tag früher als Wagner nach Berlin. Er sprach aber nicht bei Koch vor, ehe Wagner in Berlin eingetroffen war, sondern ging mit diesem gemeinsam am zweiten Tage seines Berliner Aufenthaltes in das Observatorium. Hier demonstrirte nun Koch den Kollegen Wagner, geriet in schier kindliche Freude. Weigert gab seiner Erregung nicht so lebhaft Ausdruck, da sah ihn Wagner mißtrauisch an und sagte: „Sie haben die Bacillen schon gestern gesehen! Sie freuen sich nicht genug!“

Uebrigens hat Koch die Tuberkelbacillen bei einer bestimmten Art der Zubereitung der Gewebsschnitte auch im ungefärbten Präparate wahrgenommen. Das Gleiche war zur selben Zeit auch Baumgarten (damals in Königsberg) gelungen, freilich konnte er nicht so ausgiebige Beweise für die specifische Natur der Bacillen beibringen wie Koch.

Neue Arbeit und neue Erfolge brachte Koch das Jahr 1883. Nach zehnjähriger Ruhepause drohte den Grenzen Europas wieder einmal das Gespenst der Cholera. Im Juni 1883 kam aus Damiette die Nachricht von dem Ausbruche der Seuche, die rasch über ganz Aegypten sich ausbreitete. Die deutsche Regierung hielt es für geboten, eine sachkundige Commission zur Erforschung der Cholera auszusenden. Führer dieser Abordnung konnte kein Anderer sein als Koch, der durch Aufhellung der Aetiologie der Tuberculose als der echte und rechte Seuchenforscher sich erwiesen hatte. Als Gehilfen wurden ihm die Stabsärzte Gaffky und Fischer und der Chemiker Tressow beigegeben.

Die Cholerafrage hatte übrigens Koch schon von jeher lebhaft interessiert. Schon in seinen ersten Bacterienstudien, denjenigen über Milzbrand (1876), tritt uns Koch mit Erörterungen zur Aetiologie der Cholera entgegen. „Bei solchen Betrachtungen (über Analogien zwischen Milzbrand und Cholera), heißt es dort, regt sich unwillkürlich die Hoffnung, daß auch das Typhus- und Cholera-Contagium in Form von Kugelbakterien oder ähnlichen Schizophyten aufzufinden sein müsse.“ Aber schon damals war es Koch gewiß, daß die Ermittlung eines pathogenen Mikroorganismus gerade bei der Cholera sich am schwierigsten gestalten werde; besonders um deswillen, weil Typhus und Cholera nicht auf Thiere übertragbar sind, so daß man des wichtigen Beweismittels und der Controle der Impfung dabei würde entathen müssen. Practisch in Angriff genommen hatte Koch die Choleraforschung schon im Jahre zuvor. Er hatte sich zu diesem Ziele aus Indien, wo die Seuche einheimisch ist, Choleraadarm kommen lassen.

Am 16. August ging die Commission unter Koch's Führung nach Alexandrien ab. Am 24. desselben Monats traf sie dort ein. Von der ägyptischen Regierung, insbesondere vom Khedive, auf's Beste unterstützt, richtete sich die Abordnung alsbald im griechischen Hospitale für ihre Forschungen ein. Es waren



zwei Zimmer zu ebener Erde, in denen die Commission ihren Arbeiten oblag. Das eine wurde für das Mikroskopiren hergerichtet, in dem andern wurden die Culturversuche betrieben. Zu Anfang wurden in beiden Räumen auch die Versuchsthiere untergebracht. Später aber wurde in einem andern Theile des Hospitals für sie Raum geschaffen. Arbeitsmaterial wurde den Forschern sogleich in reicher Fülle dargeboten. Sie bekamen binnen kurzer Frist zehn Choleraleichen zur Section. Wichtig war, daß die Leichen meistens unmittelbar nach dem Tode oder doch wenige Stunden später secirt werden konnten. Geschieht die Section erst nach Tagen, so greifen Leichen-Erscheinungen Platz, welche das Bild der reinen krankhaften Veränderungen trüben. Zu diesem Leichenmaterial kamen noch die Dejectionen von zwölf an Cholera erkrankten Patienten.

Beim Eintreffen der Abordnung in Alexandrien war die Cholera dort schon im Erlöschen begriffen. Es war danach vorzusehen, daß die Commission ihre letzte Aufgabe, die Ermittlung der Krankheitsursache, in Alexandrien nicht mehr werde lösen können. Aber ein wichtiger Fingerzeig zum wenigsten, in welcher Richtung die Choleraforschung vorzubringen habe, erwuchs aus den Studien in Alexandrien. „Im Blute von Choleraleichen, so berichtet Koch, in Lungen, Niere, Milz und Leber konnten keine organisirten Infectionstoffe nachgewiesen werden. Im Inhalte des Darmes hingegen und in den Dejectionen kamen außerordentlich viele und den verschiedensten Arten angehörige Mikroorganismen vor. Dagegen ergab der Darm selbst ein sehr wichtiges Resultat. Es fanden sich nämlich in allen Fällen bis auf einen (es handelte sich hier um eine Nachkrankheit) eine bestimmte Art von Bacterien in den Wandungen des Darmes! Diese Bacterien sind stabförmig und gehören also zu den Bacillen, sie kommen in Größe und Gestalt den bei der Ruhrkrankheit gefundenen Bacillen nahe. In denjenigen Fällen, in denen der Darm mikroskopisch die geringsten Veränderungen zeigt, waren die Bacillen in die schlauchförmigen Drüsen der Darm schleimhaut eingedrungen und hatten daselbst, wie die Erweiterung des Lumens der Drüse und die Ansammlung von mehrkernigen Rundzellen im Innern der Drüse beweisen, einen erheblichen Reiz ausgeübt. Vielfach hatten sich die Bacillen auch hinter dem Epithel der Drüse einen Weg gebahnt

und waren zwischen Epithel und Drüsenmembran hineingewuchert. Außerdem hatten sich die Bacillen in reicher Menge an der Oberfläche der Darmzotten angesiedelt und waren oft in das Gewebe derselben eingedrungen. In den schweren, mit blutiger Infiltration der Darm schleimhaut verlaufenen Fällen fanden sich die Bacillen in sehr großer Anzahl und sie beschränkten sich dann auch nicht allein auf die Invasions der schlauchförmigen Drüsen, sondern gingen in das umgebende Gewebe, in die tieferen Schichten der Schleimhaut und stellenweise sogar bis zur Muskelhaut des Darmes. Auch die Darmzotten waren in solchen Fällen reichlich von Bacillen durchsetzt. Der Hauptsitz dieser Veränderungen befindet sich im untern Theile des Dünndarmes.“

Diese Bacillen nun wurden in allen frischen Cholerafällen gefunden, bei anderen Affectionen aber begegnete man ihnen niemals. Es konnte danach kein Zweifel mehr darüber obwalten, daß sie in irgend welcher Beziehung zum Cholera processen stehen. Man konnte einmal meinen, daß sie die Ursache der Cholera seien und die Schuld an den Verheerungen im Darne trügen; möglich war aber immerhin auch, daß die Darmveränderungen das Ursprüngliche waren, und diese nur den Boden abgaben, auf dem die Bacterien sich eingenistet haben. Nach Analogien aber mit anderen Infectionskrankheiten tritt Koch für die erstere Annahme ein. Nur bedürfte es, um sie zur Gewißheit zu erheben, noch zweierlei, zunächst die Bacterien zu isoliren und in Reinculturen zu züchten, sodann durch Infectionsversuche an Thieren die Cholera zu reproduciren.

Daß die Infectionsversuche ohne positives Ergebnis bleiben würden, stand von vornherein zu befürchten im Hinblick auf die ältere Erfahrung, daß die Cholera auf Thiere nicht übertragbar ist. Allein gleichwohl mußte das Experiment vorgenommen werden. Man versuchte es nacheinander mit Mäusen, die man von Berlin mitgenommen hatte, mit Affen, Hunden, Hühnern, die mit Cholera dejectionen gefüttert wurden, aber immer vergebens. Nicht besser erging es, wenn man auch Reinculturen zur Infection benutzte. Auch die Mischung des Cholera virus mit Erde und Wasser und die Einführung der Massen in den Mastdarm fruchtete nichts.

Trotz dieses Mißerfolges dürfte die Commission mit dem bis dahin Erreichten wohl zufrieden sein. Hatte man doch gefunden,

daß bei der Cholera stets eigenartige Mikroorganismen auftreten, denen man sonst nirgendwo begegnet. Es war damit die sichere Aussicht eröffnet, daß man in absehbarer Zeit der ersten Bedingung, welche bei der Erforschung einer Infectionskrankheit zu erfüllen ist, der Ermittlung eines specifischen Kleinlebewesens ganz werde genügen können. Vorerst galt es der Spur weiter zu folgen, und an jenen Darmbacillen Eigenschaften auszukunden, die ihre Beziehungen zur Cholera ganz aufhellten.

In Alexandrien konnte aber die Kommission in der Lösung ihrer Aufgabe nicht weiter gelangen. In den größeren Städten Egyptens war mittlerweile die Cholera ganz erloschen; und auf dem flachen Lande bot sich den Forschern keine Aussicht, Sectionen von Choleraleichen zu erlangen. Es blieb daher nichts anderes übrig, als zur Fortführung der Untersuchung nach Indien weiter zu gehen, wo ausreichende Gelegenheit zum Cholera Studium gegeben war.

Auf Koch's Antrag willigte die Reichsregierung in die Reise der Cholera-Kommission nach Indien ein. Bevor die Abordnung aber dorthin ging — der Chemiker Treskow konnte zuvor, weil seine Arbeit entbehrlich geworden war, nach Deutschland zurückkehren, stattete sie noch den Quarantäne-Anstalten des rothen Meeres einen Besuch ab. Zuvor schon waren die einschlägigen Einrichtungen in der Nähe von Alexandrien, in Sabari und Mex besichtigt. Besonders günstig war der Umstand, daß neuerdings gerade den von Djeddha kommenden Mekkapilgern geboten worden war, in Tor Quarantäne zu halten. Die deutschen Forscher konnten aus diesem Grunde das Quarantäne-Dreieck in seiner vollen Blüthe aus eigener Anschauung kennen lernen. Sie überzeugten sich bei der Ankunft eines Pilgerschiffes, daß die Ueberwachung der Wanderer durch Pilger Thor und Thor offen steht. Der Besuch der Quarantäne nahm die letzten Oktobertage und die erste Woche des November in Anspruch. Am 30. Oktober ging die Kommission von Saira nach Suez, Tags darauf fuhr sie nach Tor, um am 2. November nach El Bedj weiter zu gehen. Am 7. November trat sie wiederum in Suez ein. Für einen Theil der Fahrt hatte der hülfsbereite Khedive der Abordnung seinen Dampfer „Damanhur“ überlassen.

Zu Anfang hatte Koch im Sinne, seine Cholera-Studien in

Bombay fortzuführen; aber von sachkundigen Engländern berathen, kam er davon ab und seine endgiltige Wahl fiel auf Calcutta. Am 13. November ging die Commission von Suez mit dem englischen Dampfer „Clare Buchanan“ dorthin ab, am 11. Dezember in Calcutta einzutreffen. Auf dem Wege dorthin war man in Colombo und Madras an's Land gegangen, um über Cholera-Dinge Informationen einzuholen.

In Calcutta wurden Koch und seine Gehilfen auf das Freundlichste empfangen und in ihrer Arbeit auf das Ausgiebigste unterstützt. Es wurden ihnen im Medical College Hospital Arbeitsräume mit Gas- und Wasserleitung, und auch sonst gut hergerichtet, zugewiesen. Leichenmaterial wurde bereitwillig und ausreichend beschafft. Die Sectionen durften alsbald nach dem Tode vorgenommen werden. Schon am Tage, nachdem man mit der Laboratoriums-Einrichtung zu Stande gekommen war, wurden drei Choleraleichen eingeliefert. Bis zum Ende der ersten Januarwoche 1884 hatte die Commission an weiterem Material neun Leichen und acht Depektionen von Cholerafranken in ihrem Besitze. Bei der Durchforschung desselben kam Koch in seinen Forschungen ein gutes Stück weiter. Er berichtet darüber unterm 7. Januar 1884 an die Reichsbehörde:

„In meinem Berichte vom 17. September v. J. mußte ich es noch unentschieden lassen, ob diese (in der Darmschleimhaut von Cholerafranken aufgefundenen) Bacillen, nicht wie so viele andere Bacterien, zu den regelmäßigen Parasiten des menschlichen Darmes gehören und nur unter dem Einflusse des Krankheitsprocesses der Cholera in die Schleimhaut des Darmes einzudringen vermögen. Es fehlte damals noch an hinreichenden Merkmalen, um diese Bacillen von sehr ähnlich geformten andern Darmbacillen unterscheiden zu können. Dieser Mangel ist nun aber glücklich beseitigt. Denn mit Hilfe der im Gesundheitsamte ausgebildeten Methoden, welche sich auch bei dieser Gelegenheit vorzüglich bewährt haben, gelang es, aus dem Darminhalte der reinsten Cholerafälle die Bacillen zu isoliren und in Reinculturen zu züchten. Die genaue Beobachtung der Bacillen in ihren Reinculturen führte dann zur Auffindung von einigen sehr charakteristischen Eigenschaften bezüglich ihrer Form und ihres Wachsthums in Nährgelatine, wodurch sie mit Sicherheit von anderen Bacillen zu unterscheiden sind. Damit



waren nun aber die Mittel an die Hand gegeben, um die Frage definitiv zu entscheiden, ob diese Bacillen zu den gewöhnlichen Bewohnern des Darms gehören oder ob sie ausschließlich im Darm von Cholerafranken vorkommen.

Zuerst wurden mit Hilfe der Gelatineculturen ebenfalls die Bacillen in den Dejectionen der Cholerafranken und im Darminhalt der Choleraleichen nachgewiesen, und zwar gelang dies in sämmtlichen hier untersuchten Fällen. Dann aber wurde der Darminhalt anderer Leichen in gleicher Weise untersucht, und es stellte sich heraus, daß die Bacillen des Cholera Darmes stets fehlten. Bis jetzt sind acht Leichen von an Pneumonie, Dysenterie, Phtisis, Nierenleiden Verstorbenen untersucht. Ferner wurde der Darminhalt von verschiedenen Thieren, sowie andere bacterienreiche Substanzen darauf geprüft, aber bislang nirgendswo den Cholera bacillen gleichende Bacterien angetroffen. Wenn sich dieser Befund auch im weiteren Verlaufe als ein ganz constanter herausstellen sollte, dann wäre damit ein sehr wichtiges Resultat gewonnen. Denn, wenn diese mit specifischen Eigenschaften begabten Bacillen ganz ausschließlich dem Cholera proceß angehören, dann würde der ursprüngliche Zusammenhang zwischen dem Auftreten dieser Bacterien und dem Cholera proceß kaum noch einem Zweifel unterliegen können, selbst wenn die Reproduction der Krankheit an Thieren nicht gelingen sollte.“

Beiläufig berichtigte Koch noch einen Irrthum, welcher der französischen Cholera-Commission widerfahren war. Dieselbe war im Blute von Cholerafranken auf Gebilde gestoßen, welche sie als die Erreger des Leidens ansprechen zu müssen glaubte. Koch konnte aber aus der Beschreibung der französischen Aerzte darthun, daß ihre angebliche Choleraerreger nichts Anderes waren als Blutplättchen, die schon zuvor andere Choleraforscher irrtümlich hatten.

Der Beginn des neuen Jahres (1884) sollte schließlich die endgültige Lösung der Frage nach der Choleraursache bringen. Im Verlaufe des Monats Januar mehrten sich immer mehr und mehr die Beweise, daß jene, von Koch zuerst in der Darmschleimhaut gesehenen Bacterien thatsächlich die Erreger der Cholera sind. Am 2. Februar konnte Koch von seiner **Entdeckung des Komma bacillus** — so nannte Koch den Mikroorganismus nach seiner

eigenthümlichen Form — nach Deutschland Kunde geben. Sein Bericht darüber, der historisches Interesse hat, lautet in seinen wesentlichen Theilen:

„Die in meinem letzten Berichte, vom 7. Januar cr., noch unentschieden gelassene Frage, ob die im Cholera Darm gefundenen Bacillen ausschließlich der Cholera angehörige Parasiten sind, kann nunmehr als gelöst angesehen werden.

Es war anfangs außerordentlich schwierig wegen der ungleichen Verhältnisse, unter welchen die pathologischen Veränderungen im Cholera Darm sich darbieten, und wegen der großen Zahl der stets im Darm vorhandenen Bacterien das Richtige herauszufinden. In den meisten Fällen erfolgt nämlich der Tod nicht auf der eigentlichen Höhe des Cholera proceßes, sondern in der sich unmittelbar daran schließenden Reactionsperiode, in welcher so bedeutende Veränderungen in der Beschaffenheit des Darms und seines Inhaltes eintreten, daß es unmöglich ist, aus solchen Fällen allein eine klare Vorstellung von dem Cholera proceß zu gewinnen. Erst wenn man eine Anzahl von uncomplicirten Fällen zu seciren und frische Erkrankungsfälle damit zu vergleichen Gelegenheit gehabt hat, gelingt es, einen richtigen Einblick in die pathologischen Verhältnisse der Cholera zu gewinnen. Aus diesem Grunde war es geboten, in der Deutung der in Bezug auf die Cholera bacillen erhaltenen Befunde die größte Vorsicht walten zu lassen und so lange mit einem bestimmten Urtheil über ihr causales Verhältniß zur Cholera zurückzuhalten, bis die volle Ueberzeugung davon gewonnen war.

Im letzten Bericht konnte ich schon gehorjamt mittheilen, daß an den Bacillen des Cholera Darmes besondere Eigenschaften aufgefunden wurden, durch welche sie mit aller Sicherheit von anderen Bacterien zu unterscheiden sind. Von diesen Merkmalen sind folgende die am meisten charakteristischen: Die Bacillen sind nicht ganz geradlinig wie die übrigen Bacillen, sondern ein wenig gekrümmt, einem Komma ähnlich. Die Krümmung kann mitunter sogar so weit gehen, daß das Stäbchen fast eine halbkreisförmige Gestalt annimmt. In den Reinculturen entstehen aus diesen gekrümmten Stäbchen oft s-förmige Figuren und mehr oder weniger lange, schwach wellenförmig gehaltene Linien, von denen die ersteren zwei Individuen und die letzteren einer größeren Zahl der Cholera bacillen entsprechen,



die bei fortgesetzter Vermehrung im Zusammenhange geblieben sind. Sie besitzen außerdem Eigenbewegung, welche sehr lebhaft und an besten in einem am Deckglas suspendirten Tropfen Nährlösung zu beobachten ist; in einem solchen Präparat sieht man die Bacillen mit großer Geschwindigkeit nach allen Richtungen durch das mikroskopische Gesichtsfeld schwimmen.

Ganz besonders charakteristisch ist ihr Verhalten in Nährgelatine, in welcher sie farblose Colonien bilden, welche anfangs geschlossen sind und so aussehen, als ob sie aus stark glänzenden, kleinen Glasbrocken zusammengesetzt sind. Allmählig verflüssigen diese Colonien die Gelatine und breiten sich dann bis zu einem mäßigen Umfange aus. In Gelatineculturen sind sie daher durch dies eigenthümliche Aussehen mit großer Sicherheit mitten zwischen anderen Bacteriencolonien zu erkennen und können von diesen auch leicht isolirt werden. Außerdem lassen sie sich auch ziemlich sicher durch die Cultur in hohlen Objectträgern nachweisen, da sie sich immer an den Rand des Tropfens der Nährflüssigkeit begeben und daselbst in ihren eigenthümlichen Bewegungen und nach Anwendung von Anilinfärbungen an der kommaähnlichen Gestalt erkannt werden können.

Bis jetzt sind 22 Choleraleichen und 17 Cholerafranke in Calcutta zur Untersuchung gelangt. Alle diese Fälle wurden sowohl mit Hilfe der Gelatinecultur, als auch in mikroskopischen Präparaten, meistens zugleich auch noch durch die Culturen in hohlen Objectträgern auf das Vorhandensein der specifischen Bacterien geprüft, und ausnahmslos konnten die kommaähnlichen Bacillen nachgewiesen werden.

Dieses Resultat, zusammengenommen mit dem in Egypten erhaltenen, berechtigt zu dem Schlusse, daß diese Bacterienart regelmäßig im Cholera Darm vorkommt.

Zur Controle wurden dagegen ganz in derselben Weise untersucht: 28 andere Leichen (davon 11 Dysenterien), ferner Ausleerungen eines Falles von einfacher Diarrhoe, von Dysenterie und von einem Geunden nach überstandener Cholera, dann noch verschiedene gesunde, sowie an Darmschwären und Pneumonie gestorbene Thiere, schließlich auch mit putriden Massen verunreinigtes Wasser (verschiedene Proben von städtischer Spülhaube, Wasser aus stark verunreinigten Sumpfen, Sumpfschlamm, unreines Flußwasser). Es gelang aber

nicht ein einziges Mal, weder im Magen oder Darm der Menschen — und Thierleichen, noch in den Ausleerungen oder in den an Bacterien überaus reichen Flüssigkeiten die Cholera bacillen nachzuweisen. Da durch Arsenikvergiftung ein der Cholera sehr ähnlicher Krankheitsproceß bewirkt werden kann, so wurde auch ein solcher Versuch angestellt und ein Thier nach Arsenikvergiftung auf das Vorkommen der Komma bacillen in den Verdauungsorganen geprüft, aber ebenfalls mit negativem Erfolge.

Aus diesen Resultaten ist nun weiter der Schluß zu ziehen, daß die kommaähnlichen Bacillen ganz allein der Cholera eigenthümlich sind. Was nun das Verhältniß dieser Bacterien zur Cholera betrifft, so kann dasselbe, wie in einem früheren Berichte bereits gehorjamst auseinander gesetzt wurde, entweder ein derartiges sein, daß diese specifische Art von Bacterien in ihrem Wachsthum durch den Cholera proceß lediglich begünstigt wird und sich deswegen in so auffallender Weise mit der Cholera combinirt, oder daß die Bacterien die Ursache der Cholera sind und die Krankheit nur dann entsteht, wenn diese specifischen Bacterien ihren Weg in den Darm des Menschen gefunden haben. Die erstere Annahme ist indessen aus folgenden Gründen nicht zulässig. Es mußte nämlich vorausgesetzt werden, daß ein Mensch, wenn er cholerafrank wird, diese Art von Bacterien bereits in seinem Verdauungskanal hat, und daß ferner, da diese besonderen Bacterien sowohl in Aegypten als auch in Indien, zwei ganz getrennten Ländern, in einer verhältnißmäßig großen Zahl von Fällen ausnahmslos constatirt wurde, überhaupt jeder Mensch dieselben besitzen muß. Dies kann aber nicht der Fall sein, denn, wie bereits angeführt wurde, sind die Komma ähnlichen Bacillen niemals außer in Cholerafällen gefunden. Selbst bei Darm affectionen, wie Dysenterie und Darmkatarrh, in welchen die Cholera besonders häufig hinzutritt, fehlten sie. Auch ist zu berücksichtigen, daß, wenn diese Bacterien so regelmäßig im menschlichen Körper vorhanden wären, sie doch gewiß schon früher das eine oder andere Mal beobachtet wären, was ebenfalls nicht der Fall ist.

Daß also die Vegetation dieser Bacterien im Darm nicht durch die Cholera bewirkt sein kann, so bleibt nur noch die zweite Annahme übrig, daß sie die Ursache der Cholera sind. Daß dies

aber in der That so ist, dafür spricht noch eine Anzahl anderer Thatfachen in untrüglicher Weise. Vor allem ihr Verhalten während des Krankheitsprocesses. Ihr Vorkommen beschränkt sich auf dasjenige Organ, welches der Sitz der Krankheit ist, auf den Darm. Im Erbrochenen konnten sie bisher nur zweimal nachgewiesen werden und in beiden Fällen ließ das Aussehen und die alkalische Reaction der erbrochenen Flüssigkeit erkennen, daß Darminhalt und mit diesem die Bacterien in den Magen gelangt waren. Im Darm selbst verhalten sie sich folgendermaßen. In den ersten Ausleerungen der Kranken finden sich, so lange sie noch eine säculente Beschaffenheit haben, nur wenige Cholerabacillen; die dann folgenden wässerigen, geruchlosen Ausleerungen dagegen enthalten die Bacillen in großer Menge, während dann gleichzeitig alle übrigen Bacterien fast vollkommen verschwinden, so daß die Cholerabacillen in diesem Stadium der Krankheit nahezu eine Reincultur im Darm bilden. Sobald der Choleraanfall aber abnimmt und die Ausleerungen wieder säculent werden, verschwinden die kommaähnlichen Bacterien in den Ausleerungen allmählig wieder und sind nach dem vollständigen Uebergehen der Krankheit überhaupt nicht mehr zu finden. Ganz ähnlich ist auch der Befund in den Choleraleichen. Im Magen wurden keine Cholerabacillen angetroffen. Der Darm verhielt sich verschieden, je nachdem der Tod noch während des eigentlichen Choleraanfalles oder nach demselben eingetreten war. In den frischesten Fällen, in denen der Darm eine gleichmäßige hellrothe Färbung zeigt, die Schleimhaut noch frei von Blutergüssen ist und der Darminhalt aus einer weißlichen, geruchlosen Flüssigkeit besteht, finden sich die Cholerabacillen im Darm in ganz enormen Massen und nahezu rein. Ihre Vertheilung entspricht ganz genau dem Grade und der Ausbreitung der entzündlichen Reizung der Darmschleimhaut, indem sie gewöhnlich im oberen Theil des Darms nicht so zahlreich sind, aber nach dem unteren Theil des Dünndarms hin zunehmen. Tritt dagegen der Tod später ein, dann finden sich die Zeichen einer bedeutenden Reaction im Darm. Die Schleimhaut ist dunkel geröthet, im unteren Theil des Dünndarms von Blutergüssen durchsetzt und oft in den oberflächlichsten Schichten abgestorben. Der Darminhalt ist in diesem Falle mehr oder weniger gefärbt und in Folge der nur wieder eintretenden massenhaften Entwicklung von Fäulnisbacterien von putriden Beschaffenheit

und stinkend. Die Cholerabacterien treten in diesem Stadium im Darminhalt immer mehr zurück, sind aber in den schlauchförmigen Drüsen und oft auch in deren Umgebung noch eine Zeit lang ziemlich reichlich vorhanden, ein Umstand, der zuerst auf das Vorkommen dieser eigenthümlichen Bacterien im Darm der ägyptischen Cholerafälle aufmerksam gemacht hatte. Sie fehlen in solchen Fällen vollständig, welche nach überstandenen Choleraanfall an einer Nachkrankheit sterben.

Die Cholerabacterien verhalten sich also genau so wie alle anderen pathogenen Bacterien. Sie kommen ausschließlich in der ihnen zugehörigen Krankheit vor; ihr erstes Erscheinen fällt mit dem Beginn der Erkrankung zusammen, sie nehmen an Zahl dem Ansteigen des Krankheitsprocesses entsprechend zu und verschwinden wieder mit dem Ablauf der Krankheit. Ihr Sitz ist ebenfalls der Ausbreitung des Krankheitsprocesses entsprechend, und ihre Menge ist auf der Höhe der Krankheit eine so bedeutende, daß ihre verderbliche Wirkung auf die Darmschleimhaut dadurch erklärt wird. Es wäre allerdings noch zu wünschen, daß es gelingen möchte, mit diesen Bacterien eine der Cholera analoge Krankheit an Thieren künstlich zu erzeugen, um ihr ursächliches Verhältniß zur Krankheit auch ad oculus zu demonstriren. Dies ist jedoch noch nicht gelungen, und es muß auch fraglich erscheinen, ob es jemals gelingen wird, weil allem Anscheine nach Thiere für die Choleraeinfektion unempfindlich sind. Könnte irgend eine Thierspecies an Cholera erkranken, dann hätte dies in Bengalen, wo während des ganzen Jahres und über das ganze Land hinweg der Choleraeinfektionsstoff verbreitet ist, irgend einmal in zuverlässiger Weise beobachtet werden müssen. Aber alle darauf gerichteten Erkundigungen sind negativ ausgefallen.

Dennoch kann die Beweiskraft der vorhin angeführten Thatfachen durch das Nichtgelingen des Thierexperimentes nicht abgeschwächt werden. Auch bei anderen Infectionskrankheiten tritt uns dieselbe Erscheinung entgegen, so z. B. beim Abdominaltyphus und bei der Septica, zwei Krankheiten, denen ebenfalls spezifische Bacterien zukommen, ohne daß es bisher gelungen ist, diese Krankheiten auf Thiere zu übertragen, und doch ist die Art und Weise des Vorkommens der Bacterien in diesen Krankheiten eine solche, daß unabweislich die Bacterien als die Ursache der Krankheit angesehen werden müssen. Dasselbe gilt auch von den Cholerabacterien.



Uebrigens hat das weitere Studium der Cholera-bakterien noch mehrere Eigenschaften derselben erkennen lassen, welche sämmtlich mit dem, was über die Cholera-ätiologie bekannt ist, in Einklang stehen, mithin als weitere Bestätigung für die Richtigkeit der Annahme, daß die Bacillen die Choleraursache sind, dienen können.

Am bemerkenswerthesten in dieser Beziehung ist die wiederholt gemachte Beobachtung, daß in der Wäsche der Cholera-kranken, wenn sie mit den Dejectionen beschmutzt war und während 24 Stunden im feuchten Zustande gehalten wurde, die Cholera-bacillen sich in ganz außerordentlicher Weise vermehrten. Es kann dieses Verhalten eine Erklärung für die bekannte Thatsache geben, daß die Cholera-wäsche so häufig die Veranlassung zur Infection solcher Personen abgiebt, welche damit zu thun haben. Durch diese Beobachtung aufmerksam gemacht, wurden weitere Versuche angestellt und gefunden, daß dieselbe Erscheinung eintritt, wenn Cholera-dejectionen oder Darminhalt von Cholera-leichen auf der feucht gehaltenen Oberfläche von Leinwand, Fließpapier und ganz besonders auf der Oberfläche feuchter Erde ausgebreitet wird. Nach 24 Stunden hatte sich regelmäßig die ausgebreitete dünne Schleimschicht vollständig in eine dichte Masse von Cholera-bacillen verwandelt. Eine weitere sehr wichtige Eigenschaft der Cholera-bakterien ist die, daß sie nach dem Eintrocknen so rasch absterben, wie kaum eine andere Bacterienart. Gewöhnlich ist schon nach dreistündigem Trocknen alles Leben in ihnen erloschen.

Es hat sich ferner noch ergeben, daß ihr Wachsthum nur in alkalisch reagirenden Nähesubstanzen regelrecht erfolgt. Schon eine sehr geringe Menge freier Säure, welche das Wachsthum anderer Bacterien noch nicht merklich beeinflusst, hält sie in der Entwicklung auffallend zurück.

Im normal functionirenden Magen werden sie zerstört, was daraus hervorgeht, daß wiederholt bei Thieren, welche anhaltend mit Cholera-bacillen gefüttert und dann getödtet waren, weder im Magen noch im Darmcanal die Bacillen nachgewiesen werden konnten. Diese letztere Eigenschaft zusammen mit der geringen Widerstandsfähigkeit gegen das Eintrocknen giebt eine Erklärung dafür, daß, wie es die tägliche Beobachtung lehrt, bei dem unmittelbaren Verkehre mit den Cholera-kranken und deren Producten so selten eine Infection erfolgt. Es müssen offenbar, damit

die Bacillen in den Stand gesetzt werden, den Magen zu passiren und dann im Darm den Cholera-proceß hervorzurufen, noch besondere Umstände zu Hülfe kommen. Vielleicht können die Bacillen unbeschädigt durch den Magen gehen, wenn die Verdauung gestört ist, wofür die in allen Cholera-epidemien und auch hier in Indien regelmäßig gemachte Beobachtung spricht, daß besonders häufig solche Menschen an Cholera erkranken, welche sich eine Indigestion zugezogen haben oder sonst an Verdauungsstörungen leiden. Vielleicht aber befähigt auch ein besonderer Zustand, in welchem diese Bacterien versetzt werden und welcher dem Dauerzustande anderer Bacterien analog sein würde, dieselben, den Magen unbeschädigt passiren zu können.

Es ist allerdings nicht wahrscheinlich, daß die Veränderung in der Production von Dauersporen besteht, da solche Sporen erfahrungsgemäß viele Monate, selbst Jahre lebensfähig bleiben, während sich das Cholera-gift nicht länger als ungefähr drei bis vier Wochen wirksam erhält. Trotzdem ist es sehr wohl denkbar, daß irgend eine andere Form von Dauerzustand existirt, in welcher die Bacillen einige Wochen in getrocknetem Zustande am Leben bleiben können, und in welchem sie auch im Stande sind, der zerstörenden Wirkung der Magenverdauung zu widerstehen.

Die Umwandlung in einen solchen Zustand würde dem entsprechen, was Pettenkofer als Reifung des Cholera-Infectionsstoffes bezeichnet hat. Bis jetzt ist es noch nicht gelungen, einen solchen Dauerzustand der Cholera-bacillen zu entdecken.

Der strengen Kritik gegenüber wies Koch's Beweisführung noch eine Lücke auf. Es fehlte noch der Nachweis, daß durch die Infection mit Cholera-virus an Thieren Cholera reproducirt werden kann. Allein bei genauerer Einsicht ist leicht zu erkennen, daß es Unmögliches verlangen hieße, wollte man streng auf dieser Forderung bestehen. Von jeher war bekannt, daß Thiere für Cholera unempfindlich sind. Noch niemals hat man in Bengalen, wo die Seuche einheimisch ist und Mensch und Thier oft recht einträchtig mit einander haufen, Thiere an Cholera erkranken sehen. Es gelang aber Koch, den Mangel des Thierexperimentes noch in Indien durch eine einzelne Beobachtung bis zu einem gewissen Grade auszugleichen.

Bekannt war schon, daß nicht selten in Indien kleine Cholera-



epidemien um sogenannte Tanks, kleine von Hütten umgebene Teiche, aus denen die Ummohner ihren Wasserbedarf entnehmen und in welchen sie baden und ihre Kleider waschen, sich gruppieren. Koch erhielt nun, während er noch in Calcutta war, die Kunde, daß in einer der Vorstädte eine solche Choleraepidemie ausgebrochen sei. Er wandte seine Aufmerksamkeit nunmehr dem nächstgelegenen Tank zu, dessen Wasser auf das Genaueste bacteriologisch untersucht wurde. Mit Hilfe der Nährgelatinecultur konnten aus den Wasserproben ganz zweifellos Cholera bacillen in größerer Menge gewonnen werden. Bei einer genauen Umfrage stellte sich heraus, daß man die mit Cholera dejectionen beschmutzten Kleider des ersten in jenem Stadtviertel der Cholera Erlegenen in diesem Tank gereinigt hatte; dabei waren, so schließt Koch, Cholera bacillen in den Tank gebracht worden, die sich dort vermehrt hatten; theils alsbald, theils später wurde nun diesem Tank Trinkwasser entnommen, das ganz natürlich bisweilen Kommabacillen bergen mußte. Die Leute, welche es genossen, mußten unter ungünstigen Umständen an Cholera erkranken. In diesem Sinne durfte diese Beobachtung für das Äquivalent eines Infectionsversuches genommen werden.

Beiläufig erwähnt sei, daß Koch späterhin in Berlin die Gelegenheit hatte, die Wirkung der Infection mit Cholera culturen am Menschen in einem Falle zu beobachten. Es waren 1884 im Gesundheitsamte Cholera curse für Medicinalbeamte eingerichtet worden, um diese zur frühzeitigen Erkennung einer etwaigen Cholera Invasiön in den Stand zu setzen. Einer der Theilnehmer an diesen Curse ging mit Cholera culturen unvorsichtig um; darauf erkrankte er unter den Erscheinungen der Cholera, zu einer Zeit, wo in Berlin sonst nirgends ein Fall von Cholera zur Beobachtung kam. In seinen Dejectionen wurden reichlich Kommabacillen aufgefunden.

Späterhin aber brachte Koch auch einen Weg heraus, Thiere und zwar Meerschweinchen, mit Cholera bacillen zu inficiren. Wesentlich war für das Gelingen des Versuches die Auffindung eines Kunstgriffes, der darin bestand, die Bacillen vor der Einwirkung des sauren Magensaftes zu bewahren und sie zu längerem Verweilen im Darmcanal zu zwingen. Diese beiden Vorbedingungen erfüllte Koch (Versuche von Nicati und Rietsch wiesen ihn zum Theil darauf hin), indem er die Meerschweinchen einer eigenen Vorbehandlung unterwarf, ehe er sie mit den Kommabacillen

inficirte. Zunächst wurde ihnen eine Lösung von kohlenstoffsaurem Natron in den Magen gebracht, von solcher Menge und solcher Concentration, daß der Mageninhalt nicht mehr sauer, sondern neutral oder alkalisch reagirte. Sodann wurde den Thieren eine Quantität Opiumtinctur in die Bauchhöhle injicirt, durch welche die Bewegung des Darmes auf das geringste Maß herabgesetzt wurde. So vorbehandelten Thieren wurden Aufschwemmungen von Cholera bacillen in Bouillon in den Magen gebracht. Schon am Tage darauf begannen sie zu fränkeln und schon nach zweimal 24 Stunden gingen die Thiere ein. Bei der Section war anatomisch ganz das Bild der Cholera wahrzunehmen. In der wässrigen Flüssigkeit des Dünndarms ließen sich Cholera bacillen in reichlicher Menge nachweisen.

Allein die Cholera-Commission hatte es sich nicht an Forschungen über die Cholera genug sein lassen; gelegentlich hatte sie auch andere medicinische Fragen, für deren Beantwortung gerade der ägyptische und indische Boden Besonderes versprach, in Angriff genommen; so die Aetiologie der Dysenterie, die perniciöse Anämie, das Auftreten des Distomum haematobium u. a. m. Ihr besonderes Augenmerk aber richtete die Commission aller Orten auf die hygienischen Einrichtungen. Die reiche Fülle des Materials, das die Commission heimbrachte, ist weiteren Kreisen erst aus dem Berichte kenntlich geworden, den Dr. Gaffky unter der Mitwirkung von Koch im dritten Bande der „Arbeiten aus dem Reichsgesundheitsamte“ 1887 erstattet hat.

Im Anfang Mai 1884 traf die Cholera-Commission wiederum in Berlin ein. Es waren nicht gewöhnliche Ehren, mit denen sie empfangen wurde. War man sich doch voll bewußt, daß es galt, einen Mann auszuzeichnen, der ein Räthsel gelöst, das zwei Menschenalter lang, seitdem 1829 zum ersten Male die Cholera in Europa eingebrochen war, die Medicin und die Staatsverwaltung eifrig beschäftigt hatte.

Allein die Vermehrung der wissenschaftlichen Erkenntniß war nicht die einzige Frucht, die Koch's Indienfahrt gezeitigt hatte. Er hatte auch ausgiebige Erfahrungen darüber gesammelt, wie man ehesten durch practische Maßnahmen einer erneuten Verbreitung der Cholera über ihre indische Heimstätte hinaus begegnen könnte. Ueberdies verlangte der tiefere Einblick in das Wesen der

Cholera gebieterisch, daß man die Anschauungen, die man davon gehegt, umformte und der neu gewonnenen besseren Kenntniß anpasse. Der erste Vorkämpfer der älteren Anschauung war Pettenkofer, der Altmeister der deutschen Hygiene, dessen Cholera-theorie auf breit angelegten epidemiologischen Studien aufgebaut ist.

Nach Pettenkofer ist für die Verbreitung der Cholera am bedeutsamsten der Boden. Er ist die Stätte, an welcher unter gewissen Bedingungen das Choleragift entsteht. Ohne geeigneten Boden gebe es kein Choleragift. Das Choleragift seinerseits entstehe durch Reifung subponirter Cholerakeime. Pettenkofer faßt seine Lehre in dem folgenden Vergleiche kurz zusammen: Es erzeugt „der Cholerakeim (x) auf Grund der örtlichen und zeitlichen Disposition des Bodens (y) das Choleragift (z), wie der Hefepilz (x) aus der Zuckerlösung (y) das Gift des berauschenden Alkohols hervorgehen läßt.“ Das Choleragift wird durch die Luft dem Menschen zugeführt und durch die Athmung ihm einverleibt. Eine directe Uebertragung der Seuche von Mensch zu Mensch kommt nicht vor.

Anders Koch, dessen Anschauungen ganz und gar auf der Basis der Bacteriologie ruhen. Im Mittelpunkt seiner Theorie steht im Gegensatz zu der Pettenkofer'schen der Mensch. Er stellt seine Lehre kurz so dar: „Die Cholera ist eine in gewissen Gebieten Indiens, namentlich in Niederbengalen, dem eigentlichen Gangesdelta endemische Krankheit, welche von dort aus zeitweise zu uns eingeschleppt wird. Ihre Ursache ist ein speciischer Bacillus. Derselbe geht vom Menschen durch die Vermittelung feuchter Zwischenträger, namentlich des Trinkwassers, wieder auf den Menschen über, wird mit der Nahrung aufgenommen und veranlaßt durch seine Entwidlung im Darne die Cholera. Begünstigend ist für sein Eindringen und seine Vermehrung wahrscheinlich noch eine gewisse Vorbereitung des Darmcanals, eine individuelle Disposition, welche vielleicht in einer Abstumpfung der Magensäure und Trägheit der Darmbewegungen zu suchen ist.“

Die Staatsregierung hatte im Hinblick auf die practischen Maßnahmen zur Verhütung der Cholera-Invation ein besonderes Interesse daran, die widersprechenden Anschauungen von sachkundigen Männern prüfen zu lassen. Einen solchen Areopag stellte die „Conferenz zur Erörterung der Cholerafrage“ dar, welche am 26. und 29. Juli 1884 unter Virchow's Vorsitz im Reichs-

gesundheitsamte tagte. An der Conferenz, welcher Koch seine Lehre ausführlich vortrug, nahmen noch theil: Bardeleben, Bergmann, Coler, Eulenberg, B. Fraenkel, Gaffky, A. Hirsch, Leyden, S. Neumann, Pistor, Schubert, Skrzyszka, Strud und Wolffhügel. An dieselbe schloß sich im Mai 1885 eine zweite Conferenz an, zu welcher auch Pettenkofer entboten war, in der eine Cholera-epidemie auf neuer Grundlage festgestellt wurde.

Im Jahre 1885 trat in Koch's äußerem Leben ein Wandel ein; er schied aus dem Reichsgesundheitsamte aus, um die neu begründete Professur für Hygiene und Bacteriologie an der Berliner Universität zu übernehmen. Gleichzeitig wurde er mit der Leitung des nach seinen Plänen in den Räumen der vormaligen Gewerbeakademie neu hergerichteten hygienischen Institutes beauftragt. Die Berufung in die Professur bezeichnet aber keineswegs etwa erst den Anfang von Koch's Lehrthätigkeit; er hat vielmehr schon vorher im Laboratorium des Gesundheitsamtes ausgiebig zu lehren gehabt. War doch lange Zeit hindurch jenes Laboratorium die einzige Stätte, wo die neueren bacteriologischen Methoden zu erlernen waren. Die Liste der Aerzte, welche zu diesem Ende in dem Koch'schen Laboratorium vor sprachen, weist nicht weniger als 63 Namen auf. Es sind unter ihren Trägern Italiener, Franzosen, Engländer, Norweger, Russen, Serben, Amerikaner, Indier und Japaner. Ihnen sind noch die 146 Aerzte beizugesellen, welche zu den sogenannten Cholera-Cursen nach Berlin entsandt wurden.

Koch viel zahlreicher wurde naturgemäß Koch's Hörerkreis, als er an die Spitze der selbstständigen und großen Hygiene-Anstalt der Universität trat, zu welcher der Zugang viel leichter war, als zu dem Laboratorium des Gesundheitsamtes. Jetzt sind Schüler Koch's über alle Culturländer hin zerstreut. Von seinen Gehilfen und Mitarbeitern sind viele in akademische Stellen berufen worden und die meisten haben sich in ihrer Wissenschaft hervorgethan. Nur an die Leistungen Einzelner soll hier erinnert werden. An erster Stelle sind Koch's älteste Mitarbeiter zu nennen: Loeffler, Hüppe und Gaffky; zunächst Loeffler, dem die Entdeckung der Erreger des Kozbacillus, der Diphtherie, der Schweinepeste und des Rauschlaufes zu verdanken ist, sodann Hüppe, der die Fructificationsvorgänge an den Cholera-bacillen wahrnahm und die Bacillen der Milchsäure und Butter-säuregährung auffand, und schließlich Gaffky,



der die Typhusbacillen züchten lehrte und an ihnen zuerst Sporen entdeckte; weiterhin ist noch Fischer's zu gedenken, der die Kenntniß der Leuchtbacillen vermehrt hat, und schließlich Fraenkel's Kitafatos und Behring's, die neuerdings mit weitausschauenden Forschungen über Diphtherie-Immunität und Tetanus-Immunität an die Oeffentlichkeit getreten sind.

Seit der Entdeckung des Tuberkelbacillus hatte sich Koch andauernd mit Studien zur Bekämpfung der Tuberculose beschäftigt. An die Oeffentlichkeit ist von diesen Studien Jahre hindurch nichts gedrungen. Nur aus einer kurzen beiläufigen Notiz in einer Denkschrift des Gesundheitsamtes war zu erkennen, daß Koch rastlos daran arbeitete, auf dem Grunde seiner Entdeckung des Tuberkelbacillus eine Therapie der Tuberculose aufzubauen. „Zahlreiche, von Dr. Koch und Dr. Gaffky angestellte Versuche, heißt es dort (1886), durch Anwendung von entwicklungshemmenden Mitteln die Tuberkelbacillen im Thierkörper an der Vermehrung zu hindern, sind ebenso erfolglos geblieben, wie von den Genannten im Vereine mit Professor Dr. Fraenzel im königlichen Charité-Krankenhaus an Menschen angestellte entsprechende Versuche.“

Nach achtfähriger Arbeit erst, in deren Verlauf es gar oft schien, als ob alles Mühen vergeblich wäre, gelangte Koch zu einem befriedigenden Ergebnis. Vorerst betrieb er seine Versuche der Tuberculose-Heilung an Thieren. Ueber die günstigen Resultate, welche er dabei erzielte, gab er in der ersten allgemeinen Sitzung des 10. internationalen medicinischen Congresses am 4. August 1890 die erste Kunde.

„Ich habe“, so berichtete er, „im Laufe der Zeit eine sehr große Zahl von Substanzen darauf geprüft, welchen Einfluß sie auf die in Reinculturen gezüchteten Tuberkelbacillen ausüben, und es hat sich ergeben, daß gar nicht wenige Stoffe im Stande sind, schon in sehr geringer Dosis das Wachstum der Tuberkelbacillen zu verhindern. Mehr braucht ein Mittel natürlich nicht zu leisten. Es ist nicht nöthig, wie irriger Weise noch vielfach angenommen wird, daß die Bacterien im Körper getödtet werden müßten, sondern es genügt, ihr Wachstum, ihre Vermehrung zu verhindern, um sie für den Körper unschädlich zu machen.“

Als solche in sehr geringer Dosis das Wachstum hemmende Mittel haben sich erwiesen, um nur die wichtigsten anzuführen, eine Anzahl ätherischer Oele, unter den aromatischen Verbindungen

$\beta$ -Naphthylamin, Para-Toluidin, Erylidin, einige der sogenannten Theerfarben, nämlich Fuchsin, Gentianaviolett, Methylenblau, Chinolingelb, Anilingelb, Auramin, unter den Metallen Quecksilber in Dampfform, Silber- und Goldverbindungen; ganz besonders fielen die Cyan-Goldverbindungen durch ihre alle anderen Substanzen weit überragende Wirkung auf; schon in einer Verdünnung von 1 zu 2 Millionen halten sie das Wachstum der Tuberkelbacillen zurück.

Alle diese Substanzen blieben aber vollkommen wirkungslos, wenn sie an tuberculösen Thieren versucht wurden.

Trotz dieses Mißerfolges habe ich mich von dem Suchen nach entwicklungshemmenden Mitteln nicht abschrecken lassen und habe schließlich Substanzen getroffen, welche nicht allein im Reagenzglas, sondern auch im Thierkörper das Wachstum der Tuberkelbacillen aufzuhalten im Stande sind. Alle Untersuchungen über Tuberculose sind, wie Jeder, der damit experimentirt, zur Genüge erfahren hat, sehr langwierig; so sind auch meine Versuche mit diesen Stoffen, obwohl sie mich bereits fast ein Jahr beschäftigen, noch nicht abgeschlossen, und ich kann über dieselben daher nur soviel mittheilen, daß Meerschweinchen, welche bekanntlich für Tuberculose außerordentlich empfänglich sind, wenn man sie der Wirkung einer solchen Substanz aussetzt, auf eine Impfung mit tuberculösem Virus nicht mehr reagiren, und daß bei Meerschweinchen, welche schon in hohem Grade an allgemeiner Tuberculose erkrankt sind, der Krankheitsproceß vollkommen zum Stillstand gebracht werden kann, ohne daß der Körper von dem Mittel etwa anderweitig nachtheilig beeinflusst wird.“

Den Thierversuchen auf dem Fuße folgten Heilversuche an tuberculösen Menschen, und auch bei ihnen bewährte sich die Wirkung der Substanz, in den Grenzen, in welchen sie Koch beim Thierexperiment hatte eintreten sehen. Bis zum 14. November 1890 waren die Normen der Behandlung so weit festgestellt, daß Koch sein Mittel den Klinikern darreichen konnte, damit sie es weiter, je in seinem Sonderfache erprobten. Noch sind diese Versuche in vollem Flusse. Ihr Endergebnis ist erst nach geraumer Zeit, die nach Monaten oder gar Jahren mißt, abzuwarten. Pathologische Proceße von der Schwere der Tuberculose brauchen lange Zeit, ehe sie zur Heilung tendirende Veränderungen eingehen. Auf welchem Wege Koch seine Errungenschaft gewonnen, hat er noch



nicht mitgetheilt; nur das eine versicherte er, daß sein Weg die Aussicht darbiete, auch anderen Infectionskrankheiten bereinst zu begegnen. Soviel aber steht fest, daß Koch's Erfindung eine neue Epoche der therapeutischen Wissenschaft einleitet.

Um sich ganz seiner wissenschaftlichen Forschung zu widmen, hat Koch seine Professur niedergelegt, die ihm Zeit und Mühe zur Arbeit allzusehr beschränkte. Jetzt ist man dabei, für Koch eine eigene Anstalt herzurichten, welche die Heimstätte jeglicher Forschung zur Bekämpfung der Infectionskrankheiten werden soll.

Um Koch als Forscher und Mensch zu characterisiren, seien hier die Worte hergesetzt, mit denen Dr. von Gohler Koch vorzüglich gekennzeichnet hat:

„Seine Forscherkraft und seine Wahrheitsliebe wird nur erreicht von seiner Uneigennützigkeit und seiner Liebe zur Menschheit, und ich glaube, unser Vaterland kann glücklich sein, einen solchen Sohn sein eigen zu nennen.“

## Robert Koch's Schriften.

1865.

- 1) Ueber das Vorkommen von Ganglienzellen an den Nerven des Uterus. Göttingen. 19 S. 4. 2. Taf. Vergl. Henle's Referat in Henle und Pfeufer's Zeitschrift. 3. Reihe, Band 27, S. 125.
- 2) Ueber das Entstehen der Bernsteinsäure im menschlichen Organismus. Zeitschrift für rationelle Medicin. Herausgegeben von Henle und Pfeufer. 3. Reihe, 24. Band, S. 264—274. Vergl. Meißner's Referat in Henle und Pfeufer's Zeitschrift. 3. Reihe, Band 27, S. 300 und in Virchow-Hirsch's Jahresbericht.

1876.

- 3) Die Aetiologie der Milzbrandkrankheit, begründet auf die Entwicklungsgeschichte des *Bacillus anthracis*. Cohn's Beiträge zur Biologie der Pflanzen. Band 2, Heft 2.

1877.

- 4) Verfahren zur Untersuchung, zum Conserviren und Photographiren der Bacterien. Ibidem.

1878.

- 5) E. v. Raegli, Die niederen Pilze in ihren Beziehungen zu den Infectionskrankheiten und der Gesundheitspflege, München 1877 und Dr. Hans Buchner, Die Raegli'sche Theorie der Infectionskrankheiten in ihren Beziehungen zur medicinischen Erfahrung. Leipzig 1877. Deutsche medicinische Wochenschrift 1878 Nr. 1 und 2.
- 6) Neue Untersuchungen über die Mikroorganismen bei infectiösen Wundkrankheiten. Deutsche medicinische Wochenschrift Nr. 43 und Tageblatt der Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte (Cassel).
- 7) Untersuchungen über die Aetiologie der Wandinfectionskrankheiten. Leipzig, Vogel.

1879.

- 8) Zur weiteren Kenntniß des *Febris recurrens* und der *Spirochaeten*. Aus einem Briefe an Herrn Prof. Ferd. Cohn. Deutsche medicinische Wochenschrift Nr. 16.
- 9) Die Uebertragung der *Recurrens-Spirochaeten* auf Affen. Deutsche medicinische Wochenschrift Nr. 25.

1881.

- 10) Zur Untersuchung von pathogenen Mikroorganismen. Mittheilungen aus dem kaiserlichen Gesundheitsamt, Band 1, Berlin.
- 11) Zur Aetiologie des Milzbrandes. Ibidem.
- 12) Ueber Desinfection. Ibidem.
- 13) Mit Wolffhügel, Untersuchungen über die Desinfection mit heißer Luft. Ibidem.
- 14) Mit Gaffky und Loeffler, Versuche über die Verwerthbarkeit heißer Wasserdämpfe zu Desinfectionszwecken. Ibidem.
- 15) Entgegnung auf den von Dr. Grawig in der Berliner medicinischen Gesellschaft gehaltenen Vortrag über die Anpassungstheorie der Schimmelpilze. Berliner klinische Wochenschrift Nr. 52.

1882.

- 16) Die Aetiologie der Tuberculose. Berliner klinische Wochenschrift Nr. 15. Vergl. E. du Bois-Reymond Archiv S. 190.
- 17) Ueber die Aetiologie der Tuberculose. Verhandlungen des Congresses für innere Medicin. I. Congress. Wiesbaden, Bergmann.
- 18) Ueber die Milzbrandimpfung. Eine Entgegnung auf den von Pasteur in Genf gehaltenen Vortrag. Cassel und Berlin, Fischer.

1883.

- 19) Kritische Besprechung der gegen die Bedeutung der Tuberkelbacillen gerichteten Publicationen. Deutsche medicinische Wochenschrift Nr. 10.
- 20) Die neuen Untersuchungsmethoden zum Nachweis der Mikrokosmen in Boden, Luft und Wasser. XI. Deutscher Aerztetag. Aerztliches Vereinsblatt 1883 S. 243—350.
- 21/23) Berichte der deutschen wissenschaftlichen Commission zur Erforschung der Cholera. 1. bis 3. Bericht. Deutscher Reichsanzeiger Nr. 211, 241, 267.

1884.

- 24/27) Berichte der deutschen wissenschaftlichen Commission zur Erforschung der Cholera. 4. bis 7. Bericht. Deutscher Reichsanzeiger Nr. 18, 36, 63, 79.
- 28) Ueber die Cholera-bakterien. Deutsche medicinische Wochenschrift Nr. 45.
- 29) Conferenz zur Erörterung der Cholerafrage. Deutsche medicinische Wochenschrift Nr. 32. Berliner klinische Wochenschrift Nr. 31, 32, 32a.
- 30) Die Aetiologie der Tuberculose. Mittheilungen aus dem kaiserlichen Gesundheitsamte. Band 2. Berlin, Hirschwald.
- 31) Mit Gaffky und Loeffler, Experimentelle Studien über die künstliche Abschwächung der Milzbrandbacillen und Milzbrandinfection durch Fütterung. Ibidem.

1885.

- 32) Conferenz zur Erörterung der Cholerafrage. Zweites Jahr. Deutsche medicinische Wochenschrift Nr. 37a. Berliner klinische Wochenschrift Nr. 37a und 37b.

1887.

- 33) Bericht über die Thätigkeit der zur Erforschung der Cholera im Jahre 1883 nach Aegypten und Indien entsandten Commission unter Mitwirkung von R. Koch, bearbeitet von G. Gaffky. gr. 8. Berlin, Springer. Arbeiten aus dem kaiserlichen Gesundheitsamte Band 31.
- 34) Bericht über die Untersuchungen des Berliner Leitungswassers in der Zeit vom 1. Juni 1885 bis 1. April 1886. 14. S. Berlin, Springer.

1888.

- 35) Die Bekämpfung der Infectionskrankheiten, insbesondere der Kriegsepidemien. Rede. gr. 8. Berlin, Hirschwald.

1890.

- 36) Ueber bacteriologische Forschung. Vortrag. gr. 8. Berlin, Hirschwald. (Berichte des X. internationalen medicinischen Congresses.)
- 37) Weitere Mittheilungen über ein Heilmittel gegen Tuberculose. Deutsche medicinische Wochenschrift Nr. 43a.
- 38) Mit Flügge, Zeitschrift für Hygiene. Leipzig, Veit.

Quellen.

- Nachrichten von der Göttinger Universität.
- Programme der Göttinger Universität.
- Fraenkel, Carl, Grundriß der Bacterienkunde.
- Flügge, Die Mikroorganismen.
- Cohnheim, Gesammelte Abhandlungen.
- Petri, Ueber die Methoden der modernen Bacterienforschung.
- Loeffler, Vorlesungen über die geschichtliche Entwicklung der Lehre von den Bacterien.
- Preboehl, Geschichte der Tuberculose.
- Johne, Geschichte der Tuberculose.
- Reinculturen.
- Cohn, F., Beiträge zur Biologie der Pflanzen.
- Hofmann, Friedrich Boehler.
- Rose, C., Wilhelm Baum.
- Waldener, Jacob Henle.
- Gaefer, Geschichte der Medicin.
- Biographischer Lexikon bewährter Aerzte.
- Deutsche Biographie.
- Das kaiserliche Gesundheitsamt 1886.

## Anhang.

### I.

#### Neue Untersuchungen über die Mikroorganismen bei infectiösen Wundkrankheiten.

Nach seinen Mittheilungen in der Section für pathologische Anatomie und für innere Medicin auf der 51. deutschen Naturforscher-Versammlung zu Cassel von Dr. Koch, Kreisphysikus in Wollstein.

(Deutsche medicinische Wochenschrift 1878, Nr. 43.)

Vielfach sind bei infectiösen Wundkrankheiten Mikroorganismen gefunden. Gleichwohl berechtigen diese Befunde noch nicht zu der Annahme, daß die Wundinfectionskrankheiten lediglich durch das Eindringen der Mikroorganismen in den Körper und ihre Vermehrung in demselben bedingt werden, mit einem Worte, also parasitäre Krankheiten sind. Denn es wird mit Recht gegen die Beweisraft jener Befunde geltend gemacht, daß gar nicht selten in Fällen von unzweifelhaft infectiösen Wundkrankheiten die Mikroorganismen vermisst, in anderen ebenfolchen Fällen in zu geringer Zahl gefunden werden, um die Krankheits Symptome oder den tödtlichen Ausgang der Krankheit zu erklären. Auch erscheint es ganz räthselhaft, daß bei den verschiedensten Arten der Wundinfectionskrankheiten, z. B. Pyämie, Erysipel, Wunddiphtheritis, stets dieselben Mikroorganismen, nämlich Mikroccoen, auftreten und, was die Sache noch complicirter macht, daß bei puerperalen Erkrankungen, bei Pocken, bei Endocarditis, bei verschiedenen infectiösen Thierkrankheiten, dieselben ganz gleichgeformten Mikroccoen gefunden wurden.



Um nun zu sehen, ob diese Einwände gegen die parasitäre Erklärung der Wundinfectionskrankheiten in der That berechtigt sind oder nicht, ob sie vielleicht den unvollkommenen Untersuchungsverfahren und daraus resultirenden mangelhaften Ergebnissen ihre Entstehung verdanken, wurden an Thieren Versuche angestellt, welche darauf hinausgingen, durch Einspritzungen und Impfungen mit putriden Substanzen künstliche Wundinfectionskrankheiten zu erzeugen und das in dieser Weise gewonnene Material nach einem verbesserten Verfahren zu untersuchen. Durch Application von faulendem Blut, Fleischinfus, macerirten Hautstückchen, thierischen Excrementen gelang es, sechs ganz verschiedene Wundinfectionskrankheiten bei Kaninchen und Mäusen hervorzurufen, welche makroskopisch die größte Ähnlichkeit mit den analogen Erkrankungsformen des Menschen besitzen und nach ihren Symptomen als Pyämie, Septicämie, Phlegmone, Gangrän und Erysipel bezeichnet werden müßten.

Daß diese Krankheiten aber, wenn auch künstliche, so doch unzweifelhafte Infectionskrankheiten sind, folgt mit voller Gewißheit daraus, daß von dem zuerst erkrankten Thiere gewonnenes Blut, Eiter oder Gewebsjaft, in kleinster Menge auf ein anderes Thier verimpft, ausnahmslos genau dieselbe Krankheit hervorruft und das einmal durch die erste Infection erhaltene Contagium mit ganz constanter Wirkung in beliebig vielen Generationen im Thierkörper fortgepflanzt werden kann. So wurde beispielsweise eine durch Einspritzung von faulendem Blut bei Mäusen hervorgerufene Septicämie durch unglaublich geringe Mengen von Infectionstoff auf ein zweites Thier, von diesem auf ein drittes und so weiter durch siebenzehn Generationen übertragen. Es genügte in diesem Falle, ähnlich wie bei Milzbrand, mit der Messerspitze ein kaum sichtbares Tröpfchen Blut von einem unmittelbar vorher gestorbenen Thiere aufzunehmen oder auch nur das subcutane Bindegewebe mit der Messerspitze zu berühren und ein zweites Thier am Ohr oder Schwanz zu impfen und es mit absoluter Sicherheit binnen 40—60 Stunden zu tödnen. Die Section der so getödteten Thiere hatte immer dasselbe Ergebnis, nämlich außer Milzanschwellung keine makroskopisch erkennbaren Veränderungen der inneren Organe.

In ähnlicher Weise konnte bei Kaninchen eine mit keilförmigen metastatischen Herden in Lunge und Leber, mit Milzanschwellung und Peritonitis verlaufende Pyämie, von einem Thier auf das

andere durch subcutane Einspritzung einer sehr geringen Menge Blut (bis zu  $\frac{1}{10}$  Tropfen) übertragen werden. Ebenso ließ sich bei Kaninchen Phlegmone, wie sie oft nach Einspritzung mit faulendem Blut bei diesen Thieren entsteht, durch ein kleines Quantum des Absceßinhaltes (das Blut des kranken Thieres ist in diesem Falle wirkungslos) auf andere Kaninchen verpflanzen.

Auch eine ziemlich schnell von der Impfstelle sich ausbreitende und tödtlich verlaufende Gewebs-Necrose (Gangrän) wurde bei Mäusen durch Einspritzung mit faulendem Blut erhalten und später durch successive Impfung auf eine größere Zahl von Versuchsthieren übertragen.

Ferner entsteht bei Kaninchen durch Einspritzung mit faulendem Fleischinfus ein durch Milzanschwellung, Ecchymosen am Darm, Fehlen metastatischer Herde, charakterisirter septicämischer Prozeß, der durch subcutane Injection mit Blut des inficirten Thieres von einem Kaninchen auf das andere und auch auf Mäuse verpflanzt werden kann. Schließlich wurde noch in einem Falle am Ohr eines Kaninchens durch Impfung mit Mauseth eine erysipelatöse nur mit langsam sich ausbreitender Rötung und Schwellung verlaufende Entzündung erhalten.

Wenn nun die an diesen künstlichen Infectionskrankheiten gestorbenen Thiere frisch oder mit den bekannten Hilfsmitteln (Anwendung von Säuren, Alkalien, Hämatoxylin- und Anilinfärbung) untersucht wurden, dann ergab sich dasselbe Resultat wie bei den menschlichen Wund-Infectionskrankheiten. Es konnten nämlich nur in einzelnen Fällen Mikroorganismen nachgewiesen werden. In der Mehrzahl und besonders in dem zur Weiterimpfung benutzten Blut und Eiter waren sie gar nicht oder doch nicht mit Sicherheit zu erkennen.

Als aber eine andere Untersuchungsmethode angewandt wurde, die im Wesentlichen darin besteht, daß die Objecte mit Anilinfarben, welche von den fraglichen Mikroorganismen bekanntlich mit Vorliebe aufgenommen werden, behandelt und dann mit den stärksten Immersionsystemen unter Benutzung des Abbé'schen Beleuchtungsapparates, der bei richtiger Verwendung das Erkennen der kleinsten gefärbten Körper ermöglicht, untersucht wurden, da änderte sich die Sachlage vollständig. In denselben Präparaten, in denen vorher gar keine oder wenig charakteristische Bacterien zu sehen waren,

zeigte dieses neue Verfahren in überraschender Weise selbst die kleinsten Bacterienformen mit einer solchen Klarheit und Schärfe des Bildes, daß sie mit Leichtigkeit zu erkennen und von anderen gefärbten Objecten im Präparate ganz sicher zu unterscheiden waren. Aber noch mehr leistet diese Untersuchungs-Methode. Nicht allein gestattet sie, was bis jetzt ein frommer Wunsch war, vereinzelte und zerstreute Bacterien in den Geweben nachzuweisen, sondern, was das Wichtigste zu sein scheint, mit Hilfe ihrer sind die Größen-Verhältnisse und die Formen der in die Gewebe eingedrungenen Bacterien mit solcher Genauigkeit zu bestimmen, daß es nicht schwer erfällt, die pathogenen Bacterienformen, welche man bislang fast nur unter dem Bilde der aus Mikrococcen zusammengesetzten Zoogloa kannte, nach Größe und Gestalt zu differenziren.

Auch in dem zur Infection gebrauchten Blute und Eiter, sowie in den erkrankten Organen der an den geschilderten künstlichen Infectionskrankheiten gestorbenen Thiere wurden nun vermittelt der verbesserten Untersuchungsmethode ausnahmslos Bacterien und zwar in so bedeutender Anzahl gefunden, daß man über ihre Bedeutung als Erreger dieser Krankheiten nicht im Zweifel sein kann. Von hervorragender Wichtigkeit ist aber noch, daß einer jeden der künstlichen Infectionskrankheiten eine ganz constante durch Größe, Gestalt und eigenthümliche Wachsthum-Verhältnisse wohl charakterisirte Bacterienform entspricht. So kommen bei der zuerst erwähnten Septicämie der Mäuse im Blut zahllose außerordentlich kleine Bacillen vor, die in die weißen Blutkörperchen eindringen und dieselben zerstören. Niemals gehen diese Bacillen in größere Stäbchen, Mikrococcen oder andere Formen über, so oft man sie auch von Thier zu Thier verimpft und mit derselben Gesetzmäßigkeit, mit welcher das verimpfte Blut eines solchen septicämischen Thieres immer wieder dieselbe Septicämie und keine andere Krankheitsform erzeugt, mit derselben Constanz enthält auch das Blut der an dieser Krankheit gestorbenen Thiere eine beispiellose Menge gleichmäßig geformter kleiner Bacillen und niemals andere Bacterienformen. Ebenso regelmäßig wurden bei der infectiösen Gewebs-Necrose Mikrococcen von mittlerer Größe gefunden, die stets in Kettenform verbunden sind; bei der Septicämie der Kaninchen ein großer, eiförmig gestalteter Mikroccoccus; bei der Pyämie der Kaninchen ein sehr viel kleinerer, die rothen Blutkörperchen

umspinnender Mikroccoccus; bei der Phlegmone ein außerordentlich kleiner, in Zoogloa-Haufen am Rande der Abscesse wuchernder Mikroccoccus; schließlich beim Erysipel des Kaninchenohrs ein netzförmig an der Knorpeloberfläche sich ausbreitender und sternförmige Figuren bildender Bacillus. Diese Untersuchungen beweisen mithin, daß es außer dem Recurrens und dem Milzbrand auch noch eine Reihe anderer Infectionskrankheiten giebt, deren Entstehungsweise bisher räthselhaft war, die mit Hilfe vervollkommener Methoden sich aber als parasitäre Krankheiten erweisen. Sie lehren uns daher, daß auch die theils unsicheren, theils negativen Befunde bei der Untersuchung der menschlichen Wund-Infectionskrankheiten das Fehlen von Mikroorganismen und ihre Bedeutungslosigkeit für diese Krankheiten nicht beweisen können, sondern, daß diese Untersuchungen mit besseren Hilfsmitteln wieder aufzunehmen sind und höchst wahrscheinlich zu ähnlichen Ergebnissen wie bei den künstlich an Thieren erzeugten Wund-Infectionskrankheiten führen werden. Als das wesentlichste Resultat muß indessen der Nachweis angesehen werden, daß einer jeden der untersuchten Infectionskrankheiten eine constante, nicht nur durch physiologische Wirkung auf den infectirten Organismus, sondern auch durch Größe, Gestalt, Wachsthum wohl charakterisirte Bacterienform entspricht und daß dadurch die Berechtigung, ja sogar die Nothwendigkeit gegeben ist, eben so viele bestimmte Arten von pathogenen Bacterien zu unterscheiden.

Im Anschluß an diese Ausführungen und zur Bestätigung derselben wurden den Mitgliedern der Section über eine jede der besprochenen Infectionskrankheiten ein oder mehrere entsprechende Präparate mit Zeis'schen Mikroskopen, die mit dem Abbé'schen Beleuchtungs-Apparate versehen waren, demonstrirt. Außerdem wurden einige Milzbrandpräparate vorgelegt, in denen Gewebe aber ungefärbt geblieben waren, um zu zeigen, daß in zweifelhaften Fällen die Färbung als sicheres Reagens zur Unterscheidung der Bacterien von Bestandtheilen thierischer Gewebe benutzt werden kann.

II.

**Die Aetiologie der Tuberculose.**

Nach einem in der physiologischen Gesellschaft zu Berlin am 24. März cr. gehaltenen Vortrag von Dr. Robert Koch, Regierungsrath im Kaiserlichen Gesundheitsamt.

(Berliner klinische Wochenschrift 1882, No. 15.)

Die von Willemin gemachte Entdeckung, daß die Tuberculose auf Thiere übertragbar ist, hat bekanntlich vielfache Bestätigung, aber auch anscheinend wohlbegründeten Widerspruch gefunden, so daß es bis vor wenigen Jahren unentschieden bleiben mußte, ob die Tuberculose eine Infectionskrankheit sei oder nicht. Seitdem haben aber die zuerst von Cohnheim und Salomonsen, später von Baumgarten ausgeführten Impfungen in die vordere Augenkammer, ferner die Inhalationsversuche von Tappeiner und Anderen die Uebertragbarkeit der Tuberculose gegen jeden Zweifel sicher gestellt und es muß ihr in Zukunft ein Platz unter den Infectionskrankheiten angewiesen werden.

Wenn die Zahl der Opfer, welche eine Krankheit fordert, als Maßstab für ihre Bedeutung zu gelten hat, dann müssen alle Krankheiten, namentlich aber die gefürchtetsten Infectionskrankheiten, Pest, Cholera u. s. w., weit hinter der Tuberculose zurückstehen. Die Statistik lehrt, daß ein Siebentel aller Menschen an Tuberculose stirbt und daß, wenn nur die mittleren, produktiven Altersklassen in Betracht kommen, die Tuberculose ein Drittel derselben und oft mehr dahinträuft. Die öffentliche Gesundheitspflege hat also Grund genug, ihre Aufmerksamkeit einer so mörderischen Krankheit zu widmen, ganz abgesehen davon, daß noch andere Verhältnisse, von denen nur die Beziehungen der Tuberculose zur Persucht erwähnt werden sollen, das Interesse der Gesundheitspflege in Anspruch nehmen.

Da es nun zu den Aufgaben des Gesundheitsamtes gehört, die Infectionskrankheiten vom Standpunkte der Gesundheitspflege aus, also in erster Linie in Bezug auf ihre Aetiologie, zum Gegenstand von Ermittlungsarbeiten zu machen, so erschien es als eine dringende Pflicht, vor Allem über die Tuberculose eingehende Untersuchungen anzustellen.

Das Wesen der Tuberculose zu ergründen, ist schon wiederholt versucht, aber bis jetzt ohne Erfolg. Die zum Nachweis der pathogenen Microorganismen so vielfach bewährten Färbungsmethoden haben dieser Krankheit gegenüber im Stich gelassen, und die zum Zwecke der Isolirung und Züchtung des Tuberkel-Virus angestellten Versuche konnten bis jetzt nicht als gelungen angesehen werden, so daß Cohnheim in der soeben erschienenen neuesten Auflage seiner Vorlesung über allgemeine Pathologie „den directen Nachweis des tuberculösen Virus als ein bis heute noch ungelöstes Problem“ bezeichnen mußte.

Bei meinen Untersuchungen über die Tuberculose habe ich mich anfangs auch der bekannten Methoden bedient, ohne damit eine Aufklärung über das Wesen der Krankheit zu erlangen. Aber durch einige gelegentliche Beobachtungen wurde ich dann veranlaßt, diese Methoden zu verlassen und andere Wege einzuschlagen, die schließlich auch zu positiven Resultaten führten.

Das Ziel der Untersuchung mußte zunächst auf den Nachweis von irgend welchen, dem Körper fremdartigen, parasitischen Gebilden gerichtet sein, die möglicherweise als Krankheitsursache gedeutet werden können. Dieser Nachweis gelang auch in der That durch ein bestimmtes Färbungsverfahren, mit Hülfe dessen in allen tuberculös veränderten Organen charakteristische, bis dahin nicht bekannte Bacterien zu finden waren. Es würde zu weit führen, den Weg, auf welchen ich zu diesem neuen Verfahren gelangte, zu schildern, und ich will deswegen sofort zur Beschreibung desselben übergehen.

Die Untersuchungsobjecte werden in der bekannten, für Untersuchungen auf pathogene Bacterien üblichen Weise vorbereitet und entweder auf dem Deckglas ausgebreitet, getrocknet und erhitzt, oder nach Erhärtung in Alkohol in Schnitte zerlegt. Die Deckgläschen oder Schnitte gelangen in eine Farblösung von folgender Zusammensetzung: 200 ccm destillirten Wassers werden mit 1 cm einer



concentrirten alkoholischen Methylenblau-Lösung vermischt, umgeschüttelt, und erhalten dann unter wiederholtem Schütteln noch einen Zusatz von 0,2 cm einer 10% Kalilauge. Diese Mischung darf selbst nach tagelangem Stehen keinen Niederschlag geben. Die zu färbenden Objecte bleiben in derselben 20 bis 24 Stunden. Durch Erwärmen der Farblösung auf 40° C. im Wasserbade kann diese Zeit auf 1/2 bis 1 Stunde abgekürzt werden. Die Deckgläschen werden hierauf mit einer concentrirten wässrigen Lösung von Vesuvin, welche vor jedesmaligem Gebrauche zu filtriren ist, übergossen und nach ein bis zwei Minuten mit destillirtem Wasser abgespült. Wenn die Deckgläschen aus dem Methylenblau kommen, sieht die ihnen anhaftende Schicht dunkelblau aus und ist stark überfärbt; durch die Behandlung mit dem Vesuvin geht die blaue Farbe derselben verloren und die erscheint schwach braun gefärbt. Unter dem Mikroskop zeigen sich nun alle Bestandtheile thierischer Gewebe, namentlich die Zellkerne und deren Zerfallproducte, braun, die Tuberkelbakterien dagegen schön blau gefärbt. Auch alle anderen bis jetzt von mir darauf hin untersuchten Bacterien, mit Ausnahme der Leprabacillen, nehmen bei diesem Färbungsverfahren eine Farbe an. Der Farbencontrast zwischen dem braun gefärbten Gewebe und den blauen Tuberkelbakterien ist so auffallend, daß letztere, welche oft nur in sehr geringer Zahl vorhanden sind, trotzdem mit der größten Sicherheit aufzufinden und als solche zu erkennen sind.

Ganz ähnlich sind die Schnitte zu behandeln. Sie werden aus der Methylenblau-Lösung in die filtrirte Vesuvin-Lösung gebracht, bleiben darin 15 bis 20 Minuten und werden dann in destillirtem Wasser so lange gespült, bis die blaue Farbe geschwunden und eine mehr oder weniger stark braune Tinctio zurückgeblieben ist. Hiernach entwässert man sie mit Alkohol, hellt sie in Nelkenöl auf und kann sie sofort in dieser Flüssigkeit mikroskopisch untersuchen oder auch schließlich in Canadabalsam einlegen. In diesen Präparaten erscheinen ebenfalls die Gewebsbestandtheile braun und die Tuberkelbacterien lebhaft blau gefärbt. Uebrigens sind die Bacterien nicht etwa ausschließlich mit Methylenblau zu färben, sondern sie nehmen mit Ausnahme von braunen Farbstoffen auch andere Anilinfarben unter der gleichzeitigen Einwirkung von Alkalien auf, doch fällt die Färbung bei Weitem nicht so schön aus wie mit Methylenblau. Ferner kann bei dem angegebenen Färbungsverfahren die

Kalilösung durch Natron oder Ammoniak ersetzt werden, woraus zu schließen ist, daß nicht etwa dem Kali an sich dabei eine wesentliche Rolle zufällt, sondern, daß es nur auf die stark alkalische Beschaffenheit der Lösung ankommt. Dafür spricht auch, daß durch einen noch stärkeren Kalizusatz die Bacterien noch an Stellen gefärbt werden können, wo sie mit einer weniger kalihaltigen Lösung nicht mehr zum Vorschein kommen. Doch schrumpfen die Gewebstheile des Schnittpräparates und verändern sich unter dem Einfluß stärkerer Kalilösungen so sehr, daß Letztere nur ausnahmsweise von Vortheil sein werden. Die durch dieses Verfahren sichtbar gemachten Bacterien zeigen ein in mancher Beziehung eigenthümliches Verhalten. Sie haben eine stäbchenförmige Gestalt und gehören also zur Gruppe der Bacillen. Sie sind sehr dünn und ein viertel bis halb so lang, als der Durchmesser eines rothen Blutkörperchens beträgt, mitunter können sie auch eine größere Länge, bis zum vollen Durchmesser eines Blutkörperchens, erreichen. Sie besitzen in Bezug auf Gestalt und Größe eine auffallende Aehnlichkeit mit den Leprabacillen. Doch unterscheiden sich Letztere von ihnen dadurch, daß sie ein wenig schlanker und an den Enden zugespitzt erscheinen. Auch nehmen die Leprabacillen bei dem Weigert'schen Kernfärbungsverfahren den Farbstoff an, was die Tuberkelbacillen nicht thun. An allen den Punkten, wo der tuberculöse Proceß in freischem Entstehen und in schnellem Fortschreiten begriffen ist, sind die Bacillen in großer Menge vorhanden; sie bilden dann gewöhnlich dicht zusammengedrängte und oft bündelartig angeordnete kleine Gruppen, welche vielfach im Innern von Zellen liegen und stellenweise ebensolche Bilder geben, wie die in Zellen angehäuften Leprabacillen. Daneben finden sich aber auch zahlreiche freie Bacillen. Namentlich am Rande von größeren käsigen Heerden kommen fast nur Schaaren von Bacillen vor, die nicht in Zellen eingeschlossen sind.

Sobald der Höhepunkt der Tuberkeleruption überschritten ist, werden die Bacillen seltener, finden sich nur noch in kleinen Gruppen oder ganz vereinzelt am Rande des Tuberkelherdes neben schwach gefärbten und mitunter kaum noch erkennbaren Bacillen, welche vermuthlich im Absterben begriffen oder schon abgestorben sind. Schließlich können sie ganz verschwinden, doch fehlen sie vollständig nur selten und dann auch nur an solchen Stellen, an denen der tuberculöse Proceß zum Stillstand gekommen ist. Wenn in dem tuberculösen

Gewebe Riesenzellen vorkommen, dann liegen die Bacillen vorzugsweise im Innern dieser Gebilde. Bei sehr langsam fortschreitenden tuberculösen Processen ist das Innere der Riesenzellen gewöhnlich die einzige Stätte, wo die Bacillen zu finden sind. In diesem Falle umschließt die Mehrzahl der Riesenzellen einen oder wenige Bacillen und es macht einen überraschenden Eindruck, in weiten Strecken des Schnittpräparates immer neuen Gruppen von Riesenzellen zu begegnen, von denen fast jede einzelne in dem weiten von braungefärbten Kernen umschlossenen Raum ein oder zwei einzige, fast im Centrum der Riesenzellen schwebende, blaugefärbte Stäbchen enthält. Oft sind die Bacillen nur in kleinen Gruppen von Riesenzellen, selbst nur in einzelnen Exemplaren anzutreffen, während gleichzeitig viele andere Riesenzellen frei davon sind. Dann sind die bacillenhaltigen, wie aus ihrer Größe und Lage zu schließen ist, die jüngeren Riesenzellen, die bacillenfreien dagegen die älteren und es läßt sich annehmen, daß auch die letzteren ursprünglich Bacillen umschlossen, daß diese aber abgestorben oder in den bald zu erwähnenden Dauerzustand übergegangen sind. Nach Analogie der von Weis, Friedländer und Laulanie beobachteten Bildung von Riesenzellen um Fremdkörper, wie Pflanzenfasern und Strongyluseier, wird man sich das Verhältniß der Riesenzellen zu den Bacillen so vorstellen können, daß auch hier die Bacillen als Fremdkörper von den Riesenzellen eingeschlossen werden und deswegen ist selbst dann, wenn die Riesenzelle leer gefunden wird, alle übrigen Verhältnisse aber auf tuberculöse Processen deuten, die Vermuthung gerechtfertigt, daß sie früher einen oder mehrere Bacillen beherbergt hat und diese zu ihrer Entstehung Veranlassung gegeben haben.

Auch ungefärbt in unpräparirtem Zustande sind die Bacillen der Beobachtung zugänglich. Es ist dazu erforderlich, von solchen Stellen, welche bedeutende Mengen von Bacillen enthalten, z. B. von einem grauen Tuberkelknötchen aus der Lunge eines an Impftuberculose gestorbenen Meerschweinchens ein wenig Substanz unter Zusatz von destillirtem Wasser oder besser Blutserum zu untersuchen, was, um Strömungen in der Flüssigkeit zu vermeiden, am zweckmäßigsten im hohlen Objectträger geschieht. Die Bacillen erscheinen dann als sehr feine Stäbchen, welche nur Molecularbewegung zeigen, aber nicht die geringste Eigenbewegung besitzen.

Unter gewissen später zu erwähnenden Verhältnissen bilden die

Bacillen schon im thierischen Körper Sporen und zwar enthalten die einzelnen Bacillen mehrere, meistens 2—4 Sporen, von ovaler Gestalt, welche in gleichmäßigen Abständen auf die Länge des Bacillus vertheilt sind.

In Bezug auf das Vorkommen der Bacillen bei den verschiedenen tuberculösen Erkrankungen des Menschen und der Thiere konnte bis jetzt folgendes Material untersucht werden:

I. Vom Menschen: 11 Fälle von Miliartuberculose. Die Bacillen wurden in den Miliartuberkeln der Lungen niemals vermist; oft waren allerdings in solchen Knötchen, deren Centrum keine Kernfärbung mehr annimmt, auch keine Bacillen mehr zu finden, dann waren sie aber am Rande des Tuberkels noch in kleinen Gruppen vorhanden und in jüngeren, noch nicht im Centrum verkästen Knötchen in um so größerer Menge zu finden. Sie konnten außer in den Lungen auch in den Miliartuberkeln der Milz, Leber und Niere nachgewiesen werden. Sehr reichlich fanden sie sich in den grauen Knötchen der Pia mater bei Meningitis basilaris. Auch die bei mehreren Fällen untersuchten verkästen Bronchialdrüsen enthielten zum Theil dichte Schwärme von Bacillen und darunter viele sporenhaltige, zum Theil in das Drüsengewebe eingebettete Tuberkel mit einer von epitheloiden Zellen umgebenen Riesenzellen im Centrum und im Innern der Riesenzelle einige Bacillen.

12 Fälle von käsiger Bronchitis und Pneumonie (in 6 Fällen Cavernenbildung). Das Vorkommen der Bacillen beschränkte sich meistens auf den Rand des käsig infiltrirten Gewebes, war daselbst aber mehrfach ein sehr reichliches. Auch im Innern der infiltrirten Lungenparthien trifft man bisweilen auf Bacillennester. Ungemein zahlreich finden sich die Bacillen in den meisten Cavernen. Die bekannten kleinen käsigen Bröckchen im Caverneninhalt bestehen fast ganz aus Bacillenmassen. Unter den Bacillen, welche in den käsig erweichten Herden und in den Cavernen sich befinden, wurden einige Male zahlreiche mit Sporen versehene angetroffen. In größeren Cavernen kommen sie mit anderen Bacterien vermischt vor, waren aber leicht von diesen zu unterscheiden, weil bei der angegebenen Färbungsmethode nur die Tuberkelbacillen die blaue Tinction behalten, die anderen Bacterien, wie schon erwähnt wurde, eine braune Farbe annehmen.

Ein Fall von solitärem, mehr als Haselnuß großen Tuberkel

des Gehirns. Die käsige Masse des Tuberkels war von einem zellenreichen Gewebe eingeschlossen, in welches viele Riesenzellen sich eingebettet fanden. Die meisten Riesenzellen enthielten keine Parasiten, aber stellenweis traf man Gruppen von Riesenzellen, von denen jede einen oder auch zwei Bacillen enthielt.

Zwei Fälle von Darmtuberculose. In den Tuberkelknötchen, welche sich um die Darmgeschwüre gruppirten, konnten die Bacillen besonders gut nachgewiesen werden und zwar fanden sie sich auch hier wieder vorzugsweise zahlreich in den jüngsten und kleinsten Knötchen. In den zu diesen beiden Fällen gehörigen Mesenterialdrüsen waren die Bacillen ebenfalls in großer Menge vorhanden.

Drei Fälle von frisch extirpirten scrophulösen Drüsen. Nur in zweien derselben konnten in Riesenzellen eingeschlossene Bacillen nachgewiesen werden.

Vier Fälle von fungöser Gelenkentzündung. In zwei Fällen wurden ebenfalls nur in vereinzelt kleinen Gruppen von Riesenzellen Bacillen gefunden.

II. Von Thieren: Zehn Fälle von Perlsucht mit verkalkten Knoten in den Lungen, mehrfach auch im Peritoneum und einmal am Pericardium. In sämmtlichen Fällen fanden sich die Bacillen und zwar vorwiegend im Innern von Riesenzellen, welche in dem die käsigen Massen umschließenden Gewebe sich befinden. Die Vertheilung der Bacillen ist meistens eine so gleichmäßige, daß unter zahlreichen Riesenzellen kaum eine zu finden ist, welche nicht einen oder mehrere, mitunter bis zu 20 Bacillen umschließt. In einem dieser Fälle konnten die Bacillen zugleich in den Bronchialdrüsen und in einem zweiten in den Mesenterialdrüsen nachgewiesen werden.

Drei Fälle, in denen die Lungen von Kindern nicht die bekannten verkalkten, mit höckeriger Oberfläche versehenen Knoten der gewöhnlichen Perlsucht, sondern glattwandige, mit dickbreitiger Masse gefüllte, kuglige Knoten enthielten. Gewöhnlich wird diese Form nicht zur Tuberculose gerechnet, sondern als eine Bronchieectasis aufgefaßt. Auch in der Umgebung dieser Knoten fanden sich Riesenzellen und in diesen die Tuberkelbacillen.

Eine verkäste Hals-Lymphdrüse vom Schwein enthielt ebenfalls die Bacillen.

In den Organen eines an Tuberculose gestorbenen Huhnes, und zwar sowohl in den Tuberkelknoten des Knochenmarks, als in

den eigenthümlichen großen Knoten des Darms, der Leber und Lunge befanden sich große Mengen von Tuberkelbacillen.

Von drei spontan an Tuberculose gestorbenen Affen wurden die mit unzähligen Knötchen durchsetzten Lungen, Milz, Leber, Niere und die verkästen Lymphdrüsen untersucht und überall in den Knötchen oder deren Umgebung die Bacillen gefunden.

Von spontan erkrankten Thieren kamen noch neun Meer-schweinchen und sieben Kaninchen zur Untersuchung, welche ebenfalls sämmtlich in den Tuberkelknötchen die Bacillen aufwiesen.

Außer diesen Fällen von spontaner Tuberculose stand mir noch eine nicht unbedeutende Zahl von Thierchen zur Verfügung, welche durch Impfung mit den verschiedensten tuberculösen Substanzen inficirt waren, nämlich mit grauen und verkästen Tuberkeln menschlicher Lungen, mit Sputum von Phthisikern, mit Tuberkelmassen von spontan erkrankten Affen, Kaninchen und Meer-schweinchen, mit Massen aus verschiedenen sowohl verkalkten, als auch käsigen perlsüchtigen Rinderlungen, und schließlich auch durch Weiterimpfung der in dieser Weise erhaltenen tuberculösen Affectionen. Die Zahl der so inficirten Thiere belief sich auf 172 Meer-schweinchen, 32 Kaninchen und 5 Katzen. Der Nachweis der Bacillen mußte sich in der Mehrzahl dieser Fälle auf die Untersuchung der immer in großer Menge vorhandenen Tuberkelknötchen der Lunge beschränken. In diesen wurden die Bacillen nicht ein einziges Mal vermisst; oft waren sie außerordentlich zahlreich, mitunter auch sporenhaltig, aber nicht selten sind sie in den angefertigten Präparaten auch nur in wenigen, jedoch unzweifelhaften Exemplaren aufzufinden.

Bei der Regelmäßigkeit des Vorkommens der Tuberkelbacillen muß es auffallend erscheinen, daß sie bisher von Niemandem gesehen sind. Doch erklärt sich dies daraus, daß die Bacillen außerordentlich kleine Gebilde und meistens so spärlich an Zahl sind, namentlich wenn sich ihr Fortkommen auf das Innere der Riesenzellen beschränkt, daß sie schon aus diesem Grunde ohne ganz besondere Farbenreactionen dem aufmerksamsten Beobachter entgehen müssen. Wenn sie sich aber auch in größeren Mengen beisammen finden, sind sie mit feinkörnigem Detritus in einer Weise untermengt und dadurch verdeckt, daß auch dann ihr Erkennen im höchsten Grade erschwert ist.

Uebrigens existiren einige Angaben über Befunde von Mikro-



organismen in tuberculös verändertem Gewebe. So erwähnt Schüller in seiner Schrift über scrophulöse und tuberculöse Gelenkleiden, daß er constant Mikroccoen gefunden habe. Zweifellos muß es sich dabei, ebenso wie bei den von Klebs in Tuberkeln gefundenen kleinsten beweglichen Körnchen, um etwas Anderes, als die von mir gesehenen Tuberkelbacillen, welche unbeweglich und stäbchenförmig sind, gehandelt haben. Ferner hat Aufrecht, wie er in dem ersten Heft seiner pathologischen Mittheilungen berichtet, unter einer Anzahl von Kaninchen, welche er mit perlsüchtigen oder tuberculösen Substanzen inficirt hatte, bei drei von diesen Thieren im Centrum der Tuberkelnötchen neben zwei verschiedenen Mikroccoenarten auch kurze stäbchenförmige Gebilde gefunden, deren Längendurchmesser den Querdurchmesser nur um die Hälfte übertraf. Die Tuberkelbacillen sind aber mindestens fünf Mal so lang als dick, oft noch viel länger im Verhältniß zur Dicke, außerdem kommen sie bei reiner Tuberculose niemals mit Mikroccoen oder anderen Bacterien vermengt im Tuberkel vor. Es ist deswegen außerordentlich unwahrscheinlich, daß Aufrecht die wirklichen Tuberkelbacillen gesehen hat; wäre es der Fall, dann hätte er auch im menschlichen Tuberkel und in der Perlsüchtlung die Bacillen nachweisen müssen und es hätte ihm das auffallende Verhältniß zwischen Bacillen und Riesenzellen nicht entgehen können. — Auf Grund meiner zahlreichen Beobachtungen halte ich es für erwiesen, daß bei allen tuberculösen Affectionen des Menschen und der Thiere constant die von mir als Tuberkelbacillen bezeichneten und durch charakteristische Eigenschaften von allen anderen Mikroorganismen sich unterscheidenden Bacterien vorkommen. Aus diesem Zusammenreffen von tuberculöser Affection und Bacillen folgt indessen noch nicht, daß diese beiden Erscheinungen in einem ursächlichen Zusammenhange stehen, obwohl ein nicht geringer Grad von Wahrscheinlichkeit für diese Annahme sich aus dem Umstande ergibt, daß die Bacillen sich vorzugsweise da finden, wo der tuberculöse Proceß im Entstehen oder Fortschreiten begriffen ist, und dort verschwinden, wo die Krankheit zum Stillstand kommt.

Um zu beweisen, daß die Tuberculose eine, durch die Einwanderung der Bacillen veranlaßte und in erster Linie durch das Wachsthum und die Vermehrung derselben bedingte parasitische Krankheit sei, mußten die Bacillen vom Körper isolirt, in Rein-

culturen so lange fortgezüchtet werden, bis sie von jedem etwa noch anhängenden, dem thierischen Organismus entstammenden Krankheitsprodukt befreit sind, und schließlich durch die Uebertragung der isolirten Bacillen auf Thiere dasselbe Krankheitsbild der Tuberculose erzeugt werde, welches erfahrungsgemäß durch Impfung mit natürlich entstandenen Tuberkelstoffen erhalten wird.

Mit Uebergehung der vielen Vorversuche, welche zur Lösung dieser Aufgabe dienten, soll auch hier wieder die fertige Methode geschildert werden. Das Princip derselben beruht auf der Verwerthung eines festen durchsichtigen Nährbodens, welcher auch bei Bruttemperatur seine feste Consistenz behält. Die Vortheile dieser von mir in die Bacterienforschung eingeführten Methode der Reincultur habe ich in einer früheren Publication ausführlich auseinandergesetzt. Das durch dieselbe die Lösung der gewiß nicht einfachen Aufgabe, die Tuberkelbacillen rein zu cultiviren, erreicht wurde, ist mir ein neuer Beweis für die Leistungsfähigkeit dieser Methode. Serum von Kinder- oder Schafsblood, welches möglichst rein gewonnen ist, wird in durch Wattenpfropf verschlossene Reagensgläschen gefüllt und sechs Tage hindurch täglich eine Stunde lang auf 58° C. erwärmt. Durch dieses Verfahren gelingt es, wenn auch nicht immer, so doch in den meisten Fällen, das Serum vollkommen zu sterilisiren. Dann wird es auf 65° C. mehrere Stunden hindurch und zwar lange erwärmt, bis es eben erhartet und fest geworden ist. Das Serum erscheint nach dieser Behandlung als eine bernsteingelbe, vollkommen durchsichtige oder nur schwach opalescirende, fest gallertartige Masse und darf, wenn es sich mehrere Tage lang in Bruttemperatur befindet, nicht die geringste Entwicklung von Bacteriencolonien zeigen. Geht die Erhitzung über 75° hinaus, oder dauert sie zu lange, dann wird das Serum undurchsichtig. Um eine große Fläche zur Anlage der Culturen zu erhalten, läßt man das Serum bei einer möglichst geneigten Lage der Reagensgläser erstarren. Für solche Culturen, welche der unmittelbaren mikroskopischen Untersuchung zugänglich gemacht werden sollen, wird das Serum in flachen Uhrgläschen oder in hohlen Glaslögchen zum Erstarren gebracht.

Auf dieses erhartete Blutserum, welches einen durchsichtigen, bei Bruttemperatur fest bleibenden Nährboden bildet, werden die tuberculösen Substanzen, und zwar in folgender Weise, gebracht.

Der einfachste Fall, in welchem das Experiment fast ohne Ausnahme gelingt, ist gegeben, wenn ein soeben an Tuberculose gestorbenes oder ein zu diesem Zwecke getödtetes tuberculöses Thier zur Verfügung steht. Zuerst wird die Haut mit kurz vorher ausgeglühten Instrumenten über Brust und Bauch zur Seite gelegt. Mit einer ebenfalls ausgeglühten Scheere und Pincette werden alsdann die Rippen in der Mitte durchschnitten, die Vorderwand des Brustkorbes, ohne daß die Bauchhöhle dabei eröffnet wird, entfernt, so daß die Lungen zu einem großen Theil freigelegt sind. Die Instrumente sind nun nochmals mit andern eben desinficirten zu vertauschen, einzelne Tuberkelnötchen oder Partikelchen derselben von der Größe eines Hirsekornes mit der Scheere schnell aus dem Lungengewebe herauszupräpariren und sofort mit einem kurz vorher ausgeglühten, in inen Glasstab eingeschmolzenen Platindraht in das Reagensglas auf die Fläche des erstarrten Blutsersum zu übertragen. Selbstverständlich darf der Wattenpfropf nur möglichst kurze Zeit gelüftet werden. In dieser Weise werden eine Anzahl Reagensgläser, etwa sechs bis zehn an der Zahl, mit Tuberkelsubstanz versehen, weil selbst bei der vorsichtigsten Manipulation nicht alle Gläser frei von zufälligen Verunreinigungen bleiben.

Lymphdrüsen, die in beginnender Verkäsung sich befinden, eignen sich eben so gut zu diesem Experiment wie Lungentuberkel; weniger gut dagegen der Eiter aus geschmolzenen Lymphdrüsen, welcher meistens nur sehr wenige oder gar keine Bacillen enthält.

Schwieriger ist die Cultur der Bacillen unmittelbar aus menschlichen tuberculösen Organen oder aus perlsüchtiger Lunge. Ich habe Objecte dieser Art, deren Entnahme aus dem Körper ich nicht selbst mit den vorher erwähnten Vorsichtsmaßregeln besorgen konnte, sorgfältig und wiederholt mit Sublimatlösung abgewaschen, dann die oberflächlichen Schichten mit ausgeglühten Instrumenten abgetragen und die Impffsubstanz aus einer Tiefe genommen, von der sich erwarten ließ, daß Fäulnisbakterien bis dahin noch nicht gedrungen sein konnten.

Die in der geschilderten Weise mit Tuberkelsubstanz versehenen Reagensgläschen kommen in den Brutapparat und müssen dauernd bei einer Temperatur von 37 bis 30° C. gehalten werden. In der ersten Woche ist keine merkliche Veränderung zu bemerken. Tritt eine solche ein und bilden sich schon in den ersten Tagen etwa von der Impffsubstanz ausgehend oder gar entfernt von derselben schnell

um sich greifende Bacterienwucherungen, die sich gewöhnlich als weiße, graue oder gelbliche Tropfen, oft auch unter Verflüssigung des festen Blutsersum, zu erkennen geben, so handelt es sich um Verunreinigungen, und das Experiment ist mißglückt.

Die aus dem Wachsthum der Tuberkelbacillen hervorgehenden Culturen erscheinen dem unbewaffneten Auge zuerst in der zweiten Woche nach der Ausfaat, gewöhnlich erst nach dem zehnten Tage, als sehr kleine Pünktchen und trocken aussehende Schüppchen, welche, je nachdem die Tuberkelmasse bei der Ausfaat mehr oder weniger zerquetscht und durch reibende Bewegungen mit einer größeren Fläche des Nährbodens in Berührung gebracht wurde, das ausgelegte Tuberkelstückchen in geringerem oder weiterem Umkreise unlagern. Wenn sich nur sehr wenige Bacillen in dem Ausfaatmaterial befanden, dann gelingt es kaum, die Bacillen aus dem Gewebe frei zu machen und unmittelbar auf dem Nährboden zu bringen. In diesem Falle entwickeln sich ihre Colonien im Innern des ausgelegten Gewebsstückchens, und man sieht, wenn dasselbe transparent genug ist, z. B. Stückchen, welche scrophulösen Drüsen entnommen sind, bei durchfallendem Lichte dunklere, bei auffallendem Lichte dagegen weißlich erscheinende Punkte auftreten. Mit Hilfe einer schwachen, ungefähr 30 bis 40fachen Vergrößerung sind die Bacillencolonien schon gegen Ende der ersten Woche wahrzunehmen. Sie erscheinen als sehr zierliche, spindelförmige und meistens S-förmige, aber auch in anderen ähnlichen Figuren gekrümmte Gebilde, welche, wenn sie am Deckglas ausgebreitet, gefärbt und mit starken Vergrößerungen untersucht werden, nur aus den bekannten, äußerst feinen Bacillen bestehen. Bis zu einem gewissen Grade schreitet im Laufe von drei bis vier Wochen das Wachsthum dieser Colonien fort, sie vergrößern sich zu platten, den Umfang eines Mohnkornes meistens nicht erreichenden schuppenartigen Stückchen, welche dem Nährboden lose aufliegen, niemals selbstständig in denselben eindringen, oder ihn verflüssigen. Die Colonie der Bacillen bildet außerdem eine so compacte Masse, daß das kleine Schüppchen von dem starren Blutsersum mit einem Platindraht im Zusammenhange leicht abgehoben und nur unter Anwendung eines gewissen Druckes zerbröckelt werden kann. Das überaus langsame Wachsthum, welches nur bei Bruttemperatur zu erreichen ist, die eigenthümliche schuppenartige, trockene und feste

Beschaffenheit dieser Bacillencolonien findet sich bei keiner anderen bis jetzt bekannten Bacterienart wieder, so daß eine Verwechslung der Culturen von Tuberkelbacillen mit denjenigen anderer Bacterien unmöglich und schon bei nur geringer Uebung nichts leichter ist, als zufällige Verunreinigungen der Culturen sofort zu erkennen. Das Wachstum der Colonien ist, wie gesagt, nach einigen Wochen beendigt und eine weitere Vergrößerung tritt wahrscheinlich aus dem Grunde nicht ein, weil die Bacillen jeder Eigenbewegung entbehren und nur durch den Wachstumsproceß selbst auf dem Nährboden verschoben werden, was bei der langsamen Vermehrung der Bacillen natürlich nur in sehr geringen Dimensionen erfolgen kann.

Um nun eine solche Cultur im Gange zu erhalten, muß sie einige Zeit nach der ersten Ausfaat, ungefähr nach 10 bis 14 Tagen, auf einen neuen Nährboden übertragen werden. Dies geschieht so, daß einige Schüppchen mit dem geglühten Platindraht abgenommen werden und in ein frisches, mit sterilisirtem, erstarrten Blutsrum versehenes Reagenzglas übertragen, daselbst auf dem Nährboden zerdrückt und möglichst ausgebreitet werden. Es entstehen dann in dem gleichen Zeitraum wieder schuppenartige, trockene Massen, welche zusammenfließen und je nach der Ausdehnung der Ausfaat einen mehr oder weniger großen Theil der Blutsrumfläche überziehen. In dieser Weise werden die Culturen fortgesetzt.

Die Tuberkelbacillen lassen sich auch noch auf anderen Nährsubstraten übertragen, wenn letztere ähnliche Eigenschaften wie das erstarrte Blutsrum besitzen. So wachsen sie beispielsweise auf einer mit Agar-Agar bereiteten, bei Brutwärme hart bleibenden Gallerte, welche einen Zusatz von Fleischinfus und Pepton erhalten hat. Doch bilden sie auf diesem Nährboden nur unförmliche kleine Brocken, niemals so charakteristische Vegetationen, wie auf dem Blutsrum. — Ursprünglich habe ich die Tuberkelbacillen nur aus den Lungentuberkeln von Meerſchweinchen kultivirt, die mit tuberculösen Substanzen inficirt waren. Die aus verschiedenen Quellen abstammenden Culturen hatten also eine Art Zwischenstufe, den Körper der Meerſchweinchen, zu passiren. Hierbei hätte es aber, ebenso wie bei der Uebertragung einer Cultur von einem Reagenzglas in ein anderes, leicht zu Irrthümern kommen können, wenn zufällig andere Bacterien mit verimpft wurden, oder wenn etwa bei den Versuchsthieren, was gar nicht selten ist, spontane Tuberculose auftritt.

Um diese Fehlerquellen zu vermeiden, bedurfte es besonderer Maßregeln, welche sich aus den Beobachtungen über das Verhalten der diese Versuche am meisten gefährdenden spontanen Tuberculose ergaben. Unter Hunderten von eben angekauften Meerſchweinchen, welche gelegentlich anderer Versuche zur Section kamen, habe ich nicht ein einziges tuberculöses gefunden, die spontane Tuberculose kam immer nur vereinzelt und niemals vor Ablauf von drei bis vier Monaten vor, nachdem die Thiere sich mit tuberculös inficirten in dem nämlichen Raume befunden hatten. Bei Thieren, welche spontan tuberculös erkrankt waren, fanden sich ausnahmslos die Bronchialdrüsen ungemein vergrößert und eitrig geschmolzen, meistens auch in der Lunge ein großer käsiger Herd mit weit vorgeschrittenem Zerfall im Centrum, so daß es einige Male ganz wie in menschlichen Lungen zu echter Cavernenbildung gekommen war. Die Tuberkelentwicklung in den Unterleibsorganen war hinter derjenigen in den Lungen weit zurück. Die Schwellung der Bronchialdrüsen und der Beginn des Processes in den Athmungsorganen lassen keinen Zweifel darüber, daß die spontane Tuberculose dieser Thiere eine Inhalationstuberculose ist, welche aus der Aufnahme einiger weniger oder möglicherweise nur eines einzelnen Infectionskeimes entstanden ist und deswegen sehr langsam verläuft. Ganz anders verhält sich die Impftuberculose. Die Impfstelle befand sich bei den Thieren am Bauch, in der Nähe der Inguinaldrüsen. Diese schwellen auch zuerst an und gaben damit ein frühes und untrügliches Kennzeichen für das Gelingen der Impfung. Die Tuberculose verlief, weil von vornherein eine größere Menge des Infectionsstoffes einverleibt wurde, unvergleichlich schneller als die spontane Tuberculose, und bei der Section dieser Thiere wurden die Milz und Leber stärker tuberculös verändert gefunden, als die Lunge. Es ist deswegen durchaus nicht schwierig, die spontane Tuberculose von der Impftuberculose bei den Versuchsthieren zu unterscheiden. Mit Berücksichtigung aller dieser Verhältnisse ließ sich wohl annehmen, daß, wenn mehrere eben angekaufte Meerſchweinchen in gleicher Weise mit dem gleichen Material geimpft und von anderen Thieren getrennt in einem besonderen Käfig gehalten wurden, und dann sämmtlich gleichzeitig und schon nach kurzer Frist in der geschilderten, für Impftuberculose charakteristischen Weise



erkrankten, daß dann die Entstehung der Tuberculose nur auf die Wirkung der verimpften Substanz zurückzuführen ist.

In der angedeuteten Weise wurde denn auch verfahren und allen Cautele (vorhergehende Desinfection der Impfstelle, Benutzung von kurz vorher geglähten Instrumenten) mit der auf ihre Virulenz zu prüfenden Substanz jedesmal vier bis sechs Meerschweinchen geimpft. Der Erfolg war ein durchweg gleichmäßiger; bei sämtlichen Thieren, welche mit frischen tuberkelbacillenhaltigen Massen geimpft wurden, war die kleine Impfwunde fast immer schon am folgenden Tage verklebt; sie blieb etwa acht Tage lang unverändert, dann bildete sich ein Knötchen, welches sich entweder vergrößerte, ohne aufzubrechen, oder, was meistens der Fall war, sich in ein flaches, trockenes Geschwür verwandelte. Schon nach zwei Wochen waren die auf der Seite der Impfwunde gelegenen Leistenröhren, bisweilen auch die Achselröhren, bis zu Erbsengröße geschwollen. Von da ab magerten die Thiere schnell ab und starben nach vier bis sechs Wochen oder wurden, um jede Combination mit etwas später eintretender spontaner Tuberculose auszuschließen, getödtet. In den Organen aller dieser Thiere, und zwar vorzugsweise in der Milz und Leber, fanden sich die bei Meerschweinchen so sehr charakteristischen, bekamten tuberculösen Veränderungen. Daß in der That bei dieser Versuchsanordnung die Infection der Meerschweinchen nur durch die verimpften Substanzen bewirkt wurde, geht auch noch daraus hervor, daß in mehreren Versuchsreihen mit Impfung einer scrophulösen Drüse, fungöser Massen von einem Gelenk, in welchen beiden Fällen keine Tuberkelbacillen aufgefunden werden konnten, ferner nach Verimpfung von Lungentuberkeln eines Affen, welche zwei Monate lang trocken, und mit eben solchen, welche einen Monat lang in Alkohol aufbewahrt gewesen waren, auch nicht ein einziges von den geimpften Thieren erkrankte, während die mit bacillenhaltigen Massen geimpften ausnahmslos vier Wochen nach der Impfung schon hochgradig tuberculös waren.

Von solchen Meerschweinchen, welche durch Impfung mit Tuberkel aus der Affenlunge, mit Miliartuberkeln aus Gehirn und Lunge vom Menschen, mit käsigen Massen aus phthisischer Lunge, mit Knoten aus den Lungen und vom Peritoneum perlsüchtiger Kinder inficirt waren, wurden nun in der früher geschilderten Weise Culturen der Tuberkelbacillen ausgeführt. Es stellte sich heraus, daß

ebenso wie das Krankheitsbild, welches die aufgezählten verschiedenen Substanzen beim Meerschweinchen hervorrufen, immer das gleiche ist, so auch die erhaltenen Bacillenculturen sich nicht im Geringsten von einander unterscheiden. Im Ganzen wurden 15 solcher Reinculturen von Tuberkelbacillen gemacht, und zwar 4 von Meerschweinchen, welche mit Affentuberculose inficirt waren, 4 von mit Perlsucht, 7 von mit menschlichen tuberculösen Massen inficirten Meerschweinchen. Um aber auch jeden Einwand auszuschließen, daß durch die vorhergehende Verimpfung der tuberculösen Massen auf Meerschweinchen eine Aenderung in der Natur der Bacillen, möglicherweise ein Gleichwerden der bis dahin verschiedenen Organismen bewirkt sei, wurde versucht, die Tuberkel-Bacillen unmittelbar aus den spontan tuberculös erkrankten Organen von Menschen und Thieren zu cultiviren. Dieser Versuch gelang mehrfach, und es wurden Reinculturen erhalten aus zwei menschlichen Lungen mit Miliartuberkeln, aus einer eben solchen mit käsiger Pneumonie, zweimal aus dem Inhalte von kleinen Cavernen phthisischer Lungen, einmal aus verkästen Mesenterialdrüsen und zweimal aus frisch exstirpirten scrophulösen Drüsen, ferner zweimal aus perlsüchtiger Kinderlunge und dreimal aus den Lungen von spontan an Tuberculose erkrankten Meerschweinchen. Auch diese Culturen gleichen einander vollkommen und ebenso denen, welche auf dem Umwege der Verimpfung auf Meerschweinchen erhalten waren, so daß an der Identität der bei den verschiedenen tuberculösen Processen vorkommenden Bacillen nicht gezweifelt werden kann. In Bezug auf diese Reinculturen habe ich noch zu erwähnen, daß Klebs, Schüller und Toussaint ebenfalls Mikroorganismen aus tuberculösen Massen gezüchtet haben. Alle drei Forscher fanden, daß die Culturflüssigkeiten nach der Infection mit Tuberkelstoff schon nach zwei bis drei Tagen sich trübten und zahlreiche Bacterien enthielten. Bei den Versuchen von Klebs traten schnell bewegliche kleine Stäbchen auf, Schüller und Toussaint erhielten Mikrococccen. Ich habe mich wiederholt davon überzeugt, daß die Tuberkelbacillen in Flüssigkeiten nur sehr kümmerlich wachsen, dieselben auch niemals trübe machen, weil sie ganz unbeweglich sind, und wenn ein Wachstum stattfindet, dies sich erst im Verlaufe von drei bis vier Wochen zu erkennen giebt. Die genannten Forscher müssen es daher mit anderen Organismen als mit den Tuberkel-Bacillen zu thun gehabt haben.

Bis dahin war durch meine Untersuchungen also festgestellt, daß das Vorkommen von charakteristischen Bacillen regelmäßig mit Tuberculose verknüpft ist, und daß diese Bacillen sich aus tuberculösen Organen gewinnen und in Reinculturen isoliren lassen. Es blieb nunmehr noch die wichtige Frage zu beantworten, ob die isolirten Bacillen, wenn sie dem Thierkörper wieder einverleibt werden, den Krankheitsproceß der Tuberculose auch wieder zu erzeugen vermögen.

Um bei der Lösung dieser Frage, in welcher der Schwerpunkt der ganzen Untersuchung über das Tuberkelvirus liegt, jeden Irrthum auszuschließen, wurden möglichst verschiedene Reihen von Experimenten angestellt, welche wegen der Bedeutung der Sache einzeln aufgezählt werden sollen.

Zunächst wurden Versuche mit einfacher Verimpfung der Bacillen in der früher geschilderten Weise angestellt.

1. Versuch. Von sechs eben angekauften und in einem und demselben Käfig gehaltenen Meerschweinchen wurden vier am Bauch mit Bacillen-Cultur geimpft, welche aus menschlichen Lungen mit Miliartuberkeln gewonnen und 54 Tage lang in fünf Umzuchtungen cultivirt waren. Zwei Thiere blieben ungeimpft. Bei den geimpften Thieren schwellen nach 14 Tagen die Inguinaldrüsen, die Impfstellen verwandelten sich in ein Geschwür und die Thiere magerten ab. Nach 32 Tagen starb eines der geimpften Thiere. Nach 35 Tagen wurden die übrigen getödtet. Die geimpften Meerschweinchen, sowohl das spontan gestorbene, als die der getödteten, wiesen hochgradige Tuberculose der Milz, Leber und Lungen auf; die Inguinaldrüsen waren stark geschwollen und verkäst, die Bronchialdrüsen wenig geschwollen. Die beiden nicht geimpften Thiere zeigten keine Spur von Tuberculose in den Lungen, der Leber oder Milz.

2. Versuch. Von acht Meerschweinchen wurden sechs mit Bacillen-Cultur geimpft, welche, aus der tuberculösen Lunge eines Affen abstammend, 95 Tage lang in acht Umzuchtungen cultivirt war. Zwei Thiere blieben zur Controlle ungeimpft. Der Verlauf war genau derselbe wie im ersten Versuch. Die sechs geimpften Thiere wurden bei der Section hochgradig tuberculös, die beiden ungeimpften gesund gefunden, als sie nach 32 Tagen getödtet wurden.

3. Versuch. Von sechs Meerschweinchen wurden fünf mit

Cultur geimpft, die von perküchtiger Lunge herrührte, 72 Tage alt und sechsmal umgezüchtet war. Die fünf geimpften Thiere zeigten sich, als nach 34 Tagen sämtliche Thiere getödtet wurden, tuberculös, das ungeimpfte gesund.

4. Versuch. Eine Anzahl Thiere (Mäuse, Ratten, Igel, ein Hamster, Tauben, Frösche), über deren Empfänglichkeit für Tuberculose noch nichts bekannt ist, wurden mit Cultur geimpft, welche von tuberculöser Lunge eines Affen gewonnen und 113 Tage lang außerhalb des Thierkörpers fortgezüchtet war. Vier Feldmäuse, welche 53 Tage nach der Impfung getödtet wurden, hatten zahlreiche Tuberkelknötchen in der Milz, Leber und Lunge, ebenso verhielt sich ein gleichfalls 53 Tage nach der Impfung getödteter Hamster. In diesen vier ersten Versuchsreihen hatte die Verimpfung von Bacillen-Culturen am Bauch der Versuchsthiere also eine ganz genau ebenso verlaufende Impftuberculose hervorgebracht, wie wenn frische tuberculöse Substanzen verimpft gewesen wären.

In den nächstfolgenden Versuchen wurde die Impffsubstanz in die vordere Augenkammer von Kaninchen gebracht, um zu erfahren, ob auch bei dem so modificirten Impferfahren das künstlich cultivirte Tuberkelvirus denselben Effect haben würde, wie das natürliche.

5. Versuch. Drei Kaninchen erhalten ein kleines Bröckchen einer Cultur (von käsiger Pneumonie menschlicher Lunge abstammend und 89 Tage lang fortgezüchtet) in die vordere Augenkammer. Es entwickelte sich schon nach wenigen Tagen eine intensive Iritis, die Hornhaut wurde bald trübe und gelbgrau gefärbt. Die Thiere magerten sehr schnell ab, wurden nach 25 Tagen getödtet und ihre Lungen von zahllosen Tuberkelknötchen durchsetzt gefunden.

6. Versuch. Von drei Kaninchen erhält eines eine Injection von reinem Blutsrum in die vordere Augenkammer, die beiden anderen eine Injection mit dem nämlichen Blutsrum, mit welchem aber einige Bröckchen von einer Cultur (aus Versuchslungen abstammend und 91 Tage lang fortgezüchtet) verrieben sind. Bei den beiden letzten Kaninchen traten dieselben Erscheinungen wie im vorigen Versuch ein. Schnell verlaufende Iritis und Trübung der Cornea. Nach 28 Tagen werden die Thiere getödtet. Das erste, mit reinem Blutsrum infectirte Kaninchen ist vollkommen gesund, die Lungen der beiden anderen Thiere sind mit unzähligen Tuberkelknötchen gleichsam übersäet.

7. Versuch. Von vier Kaninchen erhält das erste reines Blutserum in die vordere Augenkammer, dem zweiten wird die Kanüle der Spritze, welche Blutserum mit Zusatz von Bacillen-Cultur (von Affentuberculose abstammend, 132 Tage lang fortgezüchtet) enthält, in die vordere Augenkammer geführt, der Stempel aber nicht bewegt, so daß nur eine minimale Menge der Flüssigkeit in den Humor aqueus gelangen kann. Dem dritten und vierten Kaninchen werden von dem mit der Bacillen-Cultur versetzten Blutserum mehrere Tropfen in die vordere Augenkammer injicirt. Bei den beiden letzten Thieren entwickelte sich wieder Iritis, Panophthalmitis und es folgt sehr schnelle Abmagerung.

Bei dem zweiten Kaninchen dagegen bleibt das Auge anfangs unverändert, aber im Verlauf der zweiten Woche entstehen einzelne weiß-gelbliche Knötchen auf der Iris in der Nähe der Einstichstelle, und es entwickelt sich, von da ausgehend, eine regelrechte Iristuberculose. Auf der Iris entstehen immer neue Knötchen, sie faltet sich, allmählig trübt sich dann die Cornea und die weiteren Veränderungen entziehen sich der Beobachtung. Nach 30 Tagen werden diese vier Thiere getödtet. Das erste ist vollkommen gesund, beim zweiten finden sich, außer den erwähnten Veränderungen am Auge, die Lymphdrüsen am Kiefer und neben der Ohrwurzel geschwollen und von gelbweißen Herden durchsetzt, die Lungen und übrigen Organe sind noch frei von Tuberculose. Die beiden letzten Kaninchen haben wieder unzählige Tuberkeln in den Lungen.

8. Versuch. Sechs Kaninchen werden mit Cultur, welche von menschlicher Lunge mit Miliartuberkeln abstammt und 105 Tage lang fortgezüchtet ist, in derselben Weise wie im vorhergehenden Versuch, das zweite Thier nur durch Einstich in die vordere Augenkammer ohne Injection inficirt. Es entwickelt sich bei allen sechs Thieren Iristuberculose, bei einigen auch eine über die Nachbarschaft der Impfstelle sich langsam ausbreitende Infiltration der Conjunctiva mit Tuberkelknötchen.

Das Resultat dieser Versuche mit Impfung in die vordere Augenkammer war, wenn möglichst geringe Mengen von Tuberkelbacillen eingeführt wurden, ein ganz dem von Cohnheim, Salomonson und Baumgarten erhaltenen entsprechendes. Ich begnügte mich damit aber noch nicht, sondern stellte noch fernere Versuche an mit Injection der Bacillen-Culturen in die Bauchhöhle

oder direct in den Blutstrom und suchte schließlich auch noch solche Thiere, deren Infection mit Tuberculose nicht leicht gelingt, durch den künstlich gezüchteten Infectionsstoff tuberculös zu machen.

9. Versuch. Von zwölf Meerschweinchen erhielten zehn Blutserum, welches mit Bacillen-Cultur (Affentuberculose abstammend und 142 Tage gezüchtet) versetzt war, in die Bauchhöhle injicirt. Dem elften wurde reines Blutserum in die Bauchhöhle injicirt, und das zwölfte, welches eine ganz frische, bedeutende Witzwunde am Bauche hatte, blieb ohne Einspritzung.

Von den Thieren, welche die Injection erhalten hatten, starben je eins nach 10, 13, 16, 17, 18 Tagen. Die übrigen wurden am 25. Tage nebst den Controlthieren getödtet. Bei den zuerst gestorbenen war das große Netz stark verdickt, zusammengeballt und mit einer dicken gelblichweißen Masse infiltrirt. Unter dem Mikroskop stellte sich diese Masse als aus zahllosen Tuberkelbacillen bestehend heraus, welche fast sämmtlich mit sehr deutlichen Sporen versehen waren. Die später gestorbenen resp. getödteten Thiere dieser Reihe hatten, außer der Infiltration des Netzes, bereits Tuberkeleruptionen in Milz und Leber. Die Controlthiere wurden vollkommen gesund befunden.

10. Versuch. Eine Anzahl weißer Ratten war zwei Monate lang fast ausschließlich mit den Leichen tuberculöser Thiere gefüttert. Von Zeit zu Zeit wurde eine Ratte getödtet und untersucht. Einige Male wurden vereinzelte kleine graue Knötchen in den Lungen dieser Thiere gefunden, die meisten waren ganz gesund geblieben. Auch einfache Impfungen mit tuberculösen Substanzen und mit Culturen aus denselben hatten keinen Effect bei diesen Thieren gehabt, obwohl sie wiederholt versucht wurden. Nachdem die Fütterung mit tuberculösen Massen mehrere Wochen aufgehört hatte, erhielten 5 von diesen Ratten eine Injection mit Bacillen-Cultur (von Affentuberculose und 142 Tage gezüchtet) in die Bauchhöhle. Fünf Wochen später wurden dieselben getödtet und in den Lungen, sowie in der stark vergrößerten Milz dieser Thiere zahllose Tuberkelknötchen gefunden. Dieser Versuch ist nicht rein, weil die Fütterung mit tuberculösen Massen vorhergegangen war, aber ich erwähne ihn deshalb, weil es gelungen war, bei Ratten, welche allen Infectionsstoffen gegenüber sich mindestens ebenso resistent verhalten wie Hunde,



durch die Injection der Bacillen-Culturen eine regelrechte Tuberculose zu erzeugen.

11. Versuch. Von 12 Kaninchen erhielten 2  $\frac{1}{2}$  ccm reines Blutsrum in die Ohrvene injicirt. 4 Kaninchen erhielten in derselben Weise Blutsrum mit Cultur (von Affentuberculose und 178 Tage fortgezüchtet), 3 Kaninchen Blutsrum mit Cultur (aus menschlicher phthisischer Lunge abstammend und 103 Tage fortgezüchtet) und die 3 letzten Blutsrum mit Cultur (von Versuchtlungen abstammend und 121 Tage lang gezüchtet). Für jede dieser Gruppen wurde eine besondere Spritze benutzt. Die beiden ersten Kaninchen blieben munter und kräftig, alle übrigen magerten rapide ab und fingen schon in der zweiten Woche an, schwer zu athmen. Nach 18 Tagen starb das erste Thier (Einspritzung mit Cultur phthisischer Lunge), nach 19 Tagen das zweite und dritte (beide hatten Einspritzungen mit Cultur von Affentuberculose erhalten), nach 21 Tagen das vierte (Einspritzung mit Cultur von Versuch), nach 25 Tagen das fünfte (mit Cultur von Phthisis injicirt), nach 26 und 27 Tagen das sechste und siebente (mit Cultur von Affentuberculose injicirt), am 30. und 31. Tage 2 weitere Thiere. Das letzte und die beiden Controlthiere wurden am 38. Tage nach der Injection getödtet.

In dem Verhalten der Lunge und der übrigen Organe der mit verschiedenen Culturen injicirten Thiere konnte kein Unterschied wahrgenommen werden. Bei sämtlichen Thieren fanden sich zahllose Miliartuberkel in den Lungen. Auch die Leber und die Milz von allen diesen Thieren enthielten außerordentlich viele Tuberkel, doch waren dieselben bei den zuerst gestorbenen nur mikroskopisch klein; bei den später gestorbenen hatten sie sich schon so weit entwickelt, daß sie makroskopisch sichtbar wurden, und bei einem Kaninchen zeigten sich auch im Netz, im Zwerchfell und im Mesenterium viele mit bloßem Auge erkennbare Miliartuberkel. Die beiden Controlthiere wurden bei der Section ohne jede Tuberkelablagerung in irgend einem Organ gefunden.

12. Versuch. Zwei ausgewachsene kräftige Katzen erhielten eine Injection in die Bauchhöhle mit Blutsrum, welches mit Cultur (von Affentuberculose erhalten und 162 Tage lang fortgezüchtet) verrieben war. Die eine starb nach 19 Tagen. Das Netz war mit einer dicken weißlichen Masse infiltrirt und stellenweise über einen Centimeter dick. Der seröse Ueberzug der Därme und das

Peritoneum hatten ihren Glanz verloren, die Milz war stark vergrößert. Die Infiltration des Netzes bestand ebenso wie bei den Meerschweinchen, welche eine Injection mit Bacillencultur in die Bauchhöhle erhalten hatten, aus dichten, größtentheils in Zellen eingebetteten Massen von Tuberkelbacillen. Zu einer makroskopisch erkennbaren Tuberkeleruption war es noch nicht gekommen; aber mikroskopisch ließen sich zahllose Tuberkel in Lunge, Leber und Milz nachweisen. Die zweite Katze wurde nach 43 Tagen getödtet und es fanden sich bei derselben sehr zahlreiche hirsekorngroße Tuberkelnötchen in den Lungen, Milz und Netz, verhältnismäßig wenige in der Leber.

13. Versuch. Einer mehrere Jahre alten Hündin wurden zwei Cubiccentimeter Blutsrum, welchem Cultur (von menschlicher Miliartuberculose abstammend und 94 Tage fortgezüchtet) beigemischt war, in die Bauchhöhle injicirt. In den ersten beiden Wochen nach der Injection war an dem Thiere keine Veränderung zu bemerken, dann verlor es an Munterkeit, fraß weniger und vom Ende der dritten Woche an zeigte sich eine deutliche Aufreibung des Leibes. Zu Anfang der fünften Woche wurde es getödtet. In der Bauchhöhle befand sich ein ziemlich reichlicher Erguß einer klaren, schwachgelblichen Flüssigkeit. Das Netz, Mesenterium und Mutterbänder waren mit sehr vielen Tuberkelnötchen besetzt, ebenso die Oberfläche des Darms und der Blase. Die vergrößerte Milz, die Leber und Lungen enthielten zahllose Miliartuberkel. Von den Injectionstellen war nichts mehr zu erkennen und nirgends eine Spur von käsigem Eiter.

Es bedarf wohl kaum der Erwähnung, daß die zu allen diesen Versuchen benutzten Spritzen vor jedem Gebrauche durch einstündiges Erhitzen auf 160 bis 170° C. sicher desinficirt waren. Vielfach wurden die Tuberkelnötchen, welche sowohl durch Impfung als durch Injection mit den Bacillenculturen erhalten waren, mikroskopisch untersucht und vollkommen identisch gefunden mit den gewöhnlichen spontan oder nach Impfung mit tuberculösen Massen bei diesen Thieren entstandenen Tuberkeln. Sie hatten ganz dieselbe Anordnung der zelligen Elemente und waren auch vielfach mit Riesenzellen versehen, welche ebenso wie diejenigen der spontanen Tuberkel Bacillen einschlossen. Ferner wurden aus den Tuberkeln, welche vermittelt der Bacillenculturen erhalten waren, von Neuem

die Bacillen in Reinculturen isolirt und mit diesen sowohl als mit den Tuberkeln Impfvorversuche angestellt, welche ganz dasselbe Resultat wie Impfungen mit menschlichem Tuberkel oder Versuchslunge ergaben. Also auch in dieser Beziehung verhielten sich die durch Infection mit Culturen erhaltenen Tuberkel wie die natürlich vorkommenden.

Blickt man auf diese Versuche zurück, so ergiebt sich, daß eine nicht geringe Zahl von Versuchsthieren, denen die Bacillenculturen in sehr verschiedener Weise, nämlich durch einfache Impfung in das subcutane Zellgewebe, durch Injection in die Bauchhöhle oder in die vordere Augenkammer, oder direct in den Blutstrom beigebracht waren, ohne nur eine Ausnahme tuberculös geworden waren und zwar hatten sich bei ihnen nicht etwa einzelne Knötchen gebildet, sondern es entsprach die außerordentliche Menge der Tuberkel der großen Zahl der eingeführten Infectionskeime. An anderen Thieren war es gelungen, durch Impfung möglichst geringer Mengen von Bacillen in die vordere Augenkammer ganz dieselbe tuberculöse Trübs zu erzeugen, wie sie in den bekannten für die Frage der Impftuberculose ausschlaggebenden Versuchen von Cohnheim, Salomonson und Baumgarten nur durch echte tuberculöse Substanz erhalten war.

Eine Verwechslung mit spontaner Tuberculose oder eine zufällige unbeabsichtigte Infection der Versuchsthier mit Tuberkel-Virus ist in diesen Experimenten aus folgenden Gründen ausgeschlossen. Erstens kann weder die spontane Tuberculose noch eine zufällige Infection in einem so kurzen Zeitraume diese massenhafte Eruption von Tuberkel veranlassen. Zweitens blieben die Controlthiere, welche in derselben Weise wie die injicirten Thiere behandelt wurden, nur mit dem einzigen Unterschiede, daß sie keine Bacillencultur erhielten, gesund. Drittens kam bei zahlreichen zu anderen Versuchszwecken in derselben Weise mit anderen Substanzen geimpften und injicirten Meerschweinchen und Kaninchen niemals dieses typische Bild von Miliartuberculose vor, welches nur dann entstehen kann, wenn der Körper auf einmal mit einer großen Menge von Infectionskeimen gewissermaßen übersättigt wird.

Alle diese Thatsachen zusammengenommen berechtigen zu dem Ausspruche, daß die in den tuberculösen Substanzen vorkommenden Bacillen nicht nur Begleiter des tuberculösen Processes, sondern die

Ursache desselben sind, und daß wir in den Bacillen das eigentliche Tuberkel-Virus vor uns haben.

Damit ist auch die Möglichkeit gegeben, die Grenzen der unter Tuberculose zu verstehenden Krankheit zu ziehen, was bisher nicht mit Sicherheit geschehen konnte. Es fehlte an einem bestimmten Kriterium für die Tuberculose, und der Eine rechnete dazu Miliartuberculose, Phthisis, Scrophulose, Pellsucht u. s. w., ein Anderer hielt vielleicht mit ebensoviel Recht alle diese Krankheitsprocesse für different. In Zukunft wird es nicht schwierig sein, zu entscheiden, was tuberculös und was nicht tuberculös ist. Nicht der eigenthümliche Bau des Tuberkel, nicht seine Gefäßlosigkeit, nicht das Vorhandensein von Riesenzellen wird den Ausschlag geben, sondern der Nachweis der Tuberkelbacillen, sei es im Gewebe durch Farbenreaction, sei es durch Cultur auf erstarrtem Blutserum. Dies Kriterium als das maßgebende genommen, müssen nach meinen Untersuchungen Miliartuberculose, käfige Pneumonie, käfige Bronchitis, Darm- und Drüsentuberculose, Pellsucht des Kindes, spontane und Impftuberculose bei Thieren für identisch erklärt werden. Ueber Scrophulose und fungöse Gelenkaffectionen sind meine Untersuchungen zu wenig zahlreich, um ein Urtheil zu ermöglichen. Jedenfalls gehört ein großer Theil der scrophulösen Drüsen- und Gelenkleiden zur echten Tuberculose. Vielleicht sind sie ganz mit der Tuberculose zu vereinigen. Der Nachweis von Tuberkelbacillen in den verkästen Drüsen eines Schweines, in den Tuberkelknötchen eines Huhnes läßt vermuthen, daß die Tuberculose auch unter den Hausthieren eine größere Verbreitung hat, als gemeinlich angenommen wird, und es ist sehr wünschenswerth, auch nach dieser Richtung hin das Verbreitungsgebiet der Tuberculose genau kennen zu lernen.

Nachdem die parasitische Natur der Tuberculose somit festgestellt ist, müssen zur Vervollständigung der Aetiologie noch die Fragen beantwortet werden, woher die Parasiten stammen und wie sie in den Körper gelangen. In Bezug auf die erste Frage ist es nothwendig, zu entscheiden, ob der Infectionsstoff nur unter Verhältnissen, wie sie im thierischen Körper gegeben sind, sich entwickeln, oder ob er, wie z. B. die Milzbrandbacillen, auch unabhängig vom thierischen Organismus an irgend welchen Stellen in freier Natur seinen Entwicklungsgang durchmachen kann.

Es ergab sich nun in mehreren Versuchen, daß die Tuberkel-

bacillen nur bei Temperaturen zwischen 30 und 41° C. wachsen. Unter 30° fand ebenso wie bei 42° innerhalb drei Wochen nicht das geringste Wachsthum statt, während beispielsweise Milzbrandbacillen noch bei 20° und zwischen 42° und 43° C. kräftig wachsen. Schon auf Grund dieser Thatsache kann die aufgestellte Frage entschieden werden. Im gemäßigten Klima ist außerhalb des Thierkörpers keine Gelegenheit für eine mindestens zwei Wochen anhaltende gleichmäßige Temperatur von über 30° C. geboten. Es folgt daraus, daß die Tuberkelbacillen in ihrem Entwicklungsgang lediglich auf den thierischen Organismus angewiesen, also nicht gelegentliche, sondern echte Parasiten sind, und nur aus dem thierischen Organismus stammen können.

Auch die zweite Frage, wie die Parasiten in den Körper gelangen, ist zu beantworten. Die weit überwiegende Mehrzahl aller Fälle von Tuberculose nimmt ihren Anfang in den Respirationswegen und der Infectionsstoff macht sich zuerst in den Lungen oder in den Bronchialdrüsen bemerklich. Es ist also hiernach sehr wahrscheinlich, daß die Tuberkelbacillen gewöhnlich mit der Athemluft, an Staubpartikeln haftend, eingeathmet werden. Ueber die Art und Weise, wie dieselben in die Luft kommen, kann man wohl nicht in Zweifel sein, wenn man erwägt, in welchen Umfassen die im Caverninhalt vorhandenen Tuberkelbacillen von Phthisikern mit dem Sputum ausgeworfen und überall hin verschleppt werden.

Um über das Vorkommen der Tuberkelbacillen im phthisischen Sputum eine Anschauung zu gewinnen, habe ich wiederholt die Spata von einer großen Reihe von Phthisikern untersucht und gefunden, daß in manchen derselben keine, aber ungefähr in der Hälfte der Fälle ganz außerordentlich zahlreiche Bacillen, darunter auch sporenhaltige, vorhanden waren. Nur beiläufig sei bemerkt, daß in einer Anzahl Proben von Sputum nicht phthisisch Kranker die Tuberkelbacillen niemals gefunden wurden. Mit solchem frischen, bacillenhaltigen Sputum geimpfte Thiere wurden ebenso sicher tuberculös, als wie nach Impfung mit Milchartuberkeln. Aber auch nach dem Eintrocknen verloren derartige infectiöse Spata ihre Virulenz nicht. So wurden vier Meerschweinchen durch Impfung mit zwei Wochen altem, trockenen Sputum, ferner vier Meerschweinchen durch Impfung mit vier Wochen lang trocken aufbewahrtem Sputum und weitere vier Meerschweinchen durch acht Wochen hindurch trocken ge-

haltenes Sputum ganz in derselben Weise tuberculös, wie nach Infection mit frischem Material. Demnach läßt sich wohl annehmen, daß das am Boden, Kleibern u. s. w. eingetrocknete phthisische Sputum längere Zeit seine Virulenz bewahrt und, wenn es verstäubt in die Lungen gelangt, daselbst Tuberculose erzeugen kann. Vermuthlich wird die Haltbarkeit der Virulenz von der Sporenbildung der Tuberkelbacillen abhängen und es ist in dieser Beziehung wohl zu berücksichtigen, daß die Sporenbildung, wie wir an einigen Beispielen gesehen haben, bereits im thierischen Organismus selbst und nicht, wie bei den Milzbrandbacillen, außerhalb desselben vor sich geht.

Auf die Verhältnisse der erworbenen oder ererbten Disposition, welche in der Aetiologie der Tuberculose unzweifelhaft eine bedeutende Rolle spielen, jetzt schon eingehen zu wollen, würde zu sehr in das Gebiet der Hypothese führen. Nach dieser Richtung hin bedarf es noch eingehender Untersuchungen, ehe ein Urtheil gestattet ist. Nur auf einen Punkt, welcher zur Erklärung mancher räthselhaften Erscheinungen dienen kann, möchte ich aufmerksam machen; das ist das überaus langsame Wachsthum der Tuberkelbacillen. Dasselbe bewirkt höchst wahrscheinlich, daß die Bacillen nicht, wie beispielsweise die ungemein schnell wachsenden Milzbrandbacillen, von jeder beliebigen kleinen Verletzung des Körpers aus zu infectiren vermögen. Wenn man ein Thier mit Sicherheit tuberculös machen will, dann muß der Infectionsstoff in das subcutane Gewebe, in die Bauchhöhle, in die vordere Augenkammer, kurz an einen Ort gebracht werden, wo die Bacillen Gelegenheit haben, sich in geschützter Lage vermehren und Fuß fassen zu können. Infectionen von flachen Hautwunden aus, welche nicht in das subcutane Gewebe dringen, oder von der Cornea gelingen nur ausnahmsweise. Die Bacillen werden wieder eliminirt, ehe sie sich einmisten können.

Hieraus erklärt sich, weshalb die Sectionen von tuberculösen Leichen nicht zur Infection führen, auch wenn kleine Schnittwunden an den Händen mit tuberculösen Massen in Berührung kommen. Kleine schwache Hautschnitte sind eben keine für das Eindringen der Bacillen geeigneten Impfwunden. Aehnliche Bedingungen werden sich auch für das Fasten der in die Lungen gerathenen Bacillen geltend machen. Es werden wahrscheinlich besondere, das Einmisten der Bacillen begünstigende Momente, wie stagnirendes Secret, Entblößung der Schleimhaut von schützenden Epithel u. s. w., zu Hülfe



kommen müsse, um die Infection zu ermöglichen. Es wäre sonst kaum zu verstehen, daß die Tuberculose, mit der wohl jeder Mensch, namentlich an dicht bevölkerten Orten, mehr oder weniger in Berührung kommt, nicht noch häufiger inficirt, als es in Wirklichkeit geschieht.

Fragen wir nun danach, welche weitere Bedeutung den bei der Untersuchung der Tuberculose erhaltenen Resultaten zukommt, so ist es zunächst als ein Gewinn für die Wissenschaft anzusehen, daß es zum ersten Male gelungen ist, den vollen Beweis für die parasitische Natur einer menschlichen Infectionskrankheit, und zwar der wichtigsten von allen, vollständig zu liefern. Bisher war dieser Beweis nur für Milzbrand erbracht, während von einer Anzahl den Menschen betreffenden Infectionskrankheiten, z. B. von Recurrens, von den Wundinfectionskrankheiten, Lepra, Gonorrhoe, nur das gleichzeitige Vorkommen der Parasiten mit dem pathologischen Proceß bekannt war, ohne daß das ursächliche Verhältniß zwischen diesen beiden erwiesen werden konnte. Es läßt sich erwarten, daß die Aufklärungen, welche über die Aetiologie der Tuberculose gewonnen sind, auch für die Beurtheilung der übrigen Infectionskrankheiten neue Gesichtspunkte ergeben, und daß die Untersuchungs-Methoden, welche sich bei der Erforschung der Tuberculose-Aetiologie bewährt haben, auch bei der Bearbeitung anderer Infectionskrankheiten von Nutzen sein werden. Ganz besonders möchte dies Letztere für Untersuchungen über diejenigen Krankheiten gelten, welche, wie Syphilis und Rog, mit der Tuberculose am nächsten verwandt sind und mit ihr zusammen die Gruppe der Infections-Geschwulstkrankheiten bilden.

In wie weit die Pathologie und Chirurgie die Kenntnisse über die Eigenschaften der Tuberculose-Parasiten verwerthen können, ob beispielsweise der Nachweis der Tuberkel-Bacillen im Sputum zu diagnostischen Zwecken benutzt werden kann, ob die sichere Bestimmung mancher local-tuberculöser Affectionen auf die chirurgische Behandlung derselben von Einfluß sein wird, und ob nicht möglicher Weise auch die Therapie aus weiteren Erfahrungen über die Lebensbedingungen der Tuberkel-Bacillen Nutzen ziehen kann, das Alles zu beurtheilen, ist nicht meine Aufgabe. Meine Untersuchungen habe ich im Interesse der Gesundheitspflege vorgenommen, und dieser wird auch, wie ich hoffe, der größte Nutzen daraus erwachsen.

Bisher war man gewöhnt, die Tuberculose als den Ausdruck

des socialen Glends anzusehen und hoffte von dessen Besserung auch eine Abnahme dieser Krankheit. Eigentliche, gegen die Tuberculose selbst gerichtete Maßnahmen kennen deswegen die Gesundheitspflege noch nicht. Aber in Zukunft wird man es im Kampf gegen diese schreckliche Plage des Menschengeschlechts nicht mehr mit einem unbestimmten Etwas, sondern mit einem faßbaren Parasiten zu thun haben, dessen Lebensbedingungen zum größten Theil bekannt sind und noch weiter erforscht werden können. Der Umstand, daß dieser Parasit nur im thierischen Körper seine Existenzbedingungen finden und nicht, wie die Milzbrandbacillen, auch außerhalb desselben unter den gewöhnlichen natürlichen Verhältnissen gedeihen kann, gewährt besonders günstige Ausichten auf Erfolg in der Bekämpfung der Tuberculose. Es müssen vor allen Dingen die Quellen, aus denen der Infectionsstoff fließt, so weit es in menschlicher Macht liegt, verschlossen werden. Eine dieser Quellen, und gewiß die hauptsächlichste, ist das Sputum der Phthisiker, um dessen Verbleib und Ueberführung in einen unschädlichen Zustand bis jetzt nicht genügend Sorge getragen ist. Es kann nicht mit großen Schwierigkeiten verknüpft sein, durch passende Desinfectionsverfahren das phthisische Sputum unschädlich zu machen und damit den größten Theil des tuberculösen Infectionsstoffes zu beseitigen. Gewiß verdient daneben auch die Desinfection der Kleider, Betten u. s. w., welche von Tuberculösen benutzt wurden, Beachtung. — Eine andere Quelle der Infection mit Tuberculose bildet unzweifelhaft die Tuberculose der Hausthiere, in erster Linie die Perlsucht. Damit ist auch die Stellung gekennzeichnet, welche die Gesundheitspflege in Zukunft der Frage nach der Schädlichkeit des Fleisches und der Milch von perlsüchtigen Thieren einzunehmen hat. Die Perlsucht ist identisch mit der Tuberculose des Menschen, und also eine auf diesen übertragbare Krankheit. Sie ist deswegen ebenso wie andere vom Thier auf den Menschen übertragbare Infectionskrankheiten zu behandeln. Mag nun die Gefahr, welche aus dem Genuß von perlsüchtigem Fleische oder Milch resultirt, noch so groß oder noch so klein sein, vorhanden ist sie und muß deswegen vermieden werden. Es ist hinlänglich bekannt, daß milzbrandiges Fleisch von vielen Personen und oft lange Zeit hindurch ohne jeden Nachtheil genossen wird, und doch wird Niemand daraus den Schluß ziehen, daß der Verkehr mit solchem Fleisch zu gestatten sei. — In Bezug auf die Milch perlsüchtiger Kühe ist es

bemerkenswerth, daß das Uebergreifen des tuberculösen Processes auf die Milchdrüse von Thierärzten nicht selten beobachtet ist, und es ist deswegen wohl möglich, daß sich in solchen Fällen das Tuberkelvirus der Milch unmittelbar beimischen kann. — Es ließen sich noch eine Anzahl weitere Gesichtspunkte über Maßregeln aufstellen, welche auf Grund unserer jetzigen Kenntnisse über die Aetiologie der Tuberculose zur Einschränkung dieser Krankheit dienen könnten, doch würde eine Besprechung derselben hier zu weit führen. Wenn sich die Ueberzeugung, daß die Tuberculose eine exquisite Infectionskrankheit ist, unter Aerzten Bahn gebrochen haben wird, dann werden die Fragen nach der zweckmäßigsten Bekämpfung der Tuberculose gewiß einer Discussion unterzogen werden und sich von selbst entwickeln.

III.

**Weitere Mittheilungen über ein Heilmittel gegen Tuberculose.**

Von Professor R. Koch, Berlin.

(Deutsche medicinische Wochenschrift 1890, Nr. 46a.)

In einem Vortrage, welchen ich vor einigen Monaten auf dem internationalen medicinischen Congresse hielt, habe ich ein Mittel erwähnt, welches im Stande ist, Versuchsthiere unempfindlich gegen Impfung mit Tuberkelbacillen zu machen und bei schon erkrankten Thieren den tuberculösen Krankheitsproceß zum Stillstand zu bringen. Mit diesem Mittel sind inzwischen Versuche am Menschen gemacht, über welche im Nachstehenden berichtet werden soll.

Eigentlich war es meine Absicht, die Untersuchungen vollständig zum Abschluß zu bringen und namentlich auch ausreichende Erfahrungen über die Anwendung des Mittels in der Praxis und seine Herstellung in größerem Maßstabe zu gewinnen, ehe ich etwas darüber veröffentlichte. Aber es ist trotz aller Vorsichtsmaßregeln zu viel davon, und zwar in entstellter und übertriebener Weise, in die Oeffentlichkeit gedrungen, so daß es mir geboten erscheint, um keine falschen Vorstellungen auskommen zu lassen, schon jetzt eine orientirende Uebersicht über den augenblicklichen Stand der Sache zu geben. Allerdings kann dieselbe unter den gegebenen Verhältnissen nur kurz ausfallen und muß manche wichtige Fragen noch offen lassen.

Die Versuche sind unter meiner Leitung von den Herren Dr. A. Libberz und Stabsarzt Dr. E. Pfuhl ausgeführt und zum Theil noch im Gange. Das nöthige Krankenmaterial haben zur Verfügung gestellt Herr Professor Brieger aus seiner Poliklinik, Herr Dr. W. Levy in seiner chirurgischen Privatklinik, Herr Geheimrath Fraenzel und Herr Oberstabsarzt R. Köhler im

Charité-Krankenhaus und Herr Geheimrath v. Bergmann in der chirurgischen Universitätsklinik. Allen diesen Herren, sowie deren Assistenten, welche bei den Versuchen behülflich gewesen sind, möchte ich an dieser Stelle für das lebhafteste Interesse, welches sie der Sache gewidmet, und für das uneigennützigste Entgegenkommen, das sie mir bewiesen haben, meinen tiefgefühlten Dank aussprechen. Ohne diese vielseitige Mithülfe wäre es nicht möglich gewesen, die schwierige und verantwortungsvolle Untersuchung in wenigen Monaten so weit zu fördern.

Ueber die Herkunft und die Bereitung des Mittels kann ich, da meine Arbeit noch nicht abgeschlossen ist, hier noch keine Angaben machen, sondern muß mir dieselben für eine spätere Mittheilung vorbehalten.

Das Mittel besteht aus einer bräunlichen klaren Flüssigkeit, welche an und für sich, also ohne besondere Vorsichtsmaßregeln, haltbar ist. Für den Gebrauch muß diese Flüssigkeit aber mehr oder weniger verdünnt werden, und die Verdünnungen sind, wenn sie mit destillirtem Wasser hergestellt werden, zerseßlich; es entwickeln sich darin sehr bald Bacterienvegetationen, sie werden trübe und sind dann nicht mehr zu gebrauchen. Um dies zu verhüten, müssen die Verdünnungen durch Hitze sterilisirt und unter Watteverschluß aufbewahrt, oder, was bequemer ist, mit 0,5 procentiger Phenollösung hergestellt werden. Durch öfteres Erhitzen sowohl, als durch die Mischung mit Phenollösung scheint aber die Wirkung nach einiger Zeit, namentlich in stark verdünnten Lösungen, beeinträchtigt zu werden, und ich habe mich deswegen immer möglichst frisch hergestellter Lösungen bedient.

Vom Magen aus wirkt das Mittel nicht; um eine zuverlässige Wirkung zu erzielen, muß es subcutan beigebracht werden. Wir haben bei unseren Versuchen zu diesem Zwecke ausschließlich die von mir für bacteriologische Arbeiten angegebene Spritze benutzt, welche mit einem kleinen Gummiballon versehen ist und keinen Stempel hat. Eine solche Spritze läßt sich leicht und sicher durch Auspülen mit absolutem Alkohol aseptisch erhalten, und wir schreiben es diesem Umstande zu, daß bei mehr als tausend subcutanen Injectionen nicht ein einziger Absceß entstanden.

Als Applicationsstelle wählten wir, nach einigen Versuchen mit anderen Stellen, die Rückenhaut zwischen den Schulterblättern und

in der Lendengegend, weil die Injection an diesen Stellen am wenigsten, in der Regel sogar überhaupt keine örtliche Reaction zeigte und fast schmerzlos war.

Was nun die Wirkung des Mittels auf den Menschen anlangt, so stellte sich gleich beim Beginn der Versuche heraus, daß in einem sehr wichtigen Punkte der Mensch sich dem Mittel gegenüber wesentlich anders verhält, als das gewöhnlich benutzte Versuchsthier, das Meerfischweinch. Also wiederum eine Bestätigung der gar nicht genug einzuschärfenden Regel für den Experimentator, daß man nicht ohne Weiteres vom Thierexperiment auf das gleiche Verhalten beim Menschen schließen soll.

Der Mensch erwies sich nämlich außerordentlich viel empfindlicher für die Wirkung des Mittels, als das Meerfischweinch. Einem gefunden Meerfischweinch kann man bis zu zwei Cubikcentimetern und selbst mehr von der unverdünnten Flüssigkeit subcutan injiciren, ohne daß dasselbe dadurch merklich beeinträchtigt wird. Bei einem gefunden erwachsenen Menschen genügt dagegen 0,25 ccm, um eine intensive Wirkung hervorzubringen. Auf Körpergewicht berechnet ist also  $\frac{1}{1500}$  von der Menge, welche beim Meerfischweinch noch keine merkliche Wirkung hervorbringt, für den Menschen sehr stark wirkend.

Die Symptome, welche nach der Injection von 0,25 ccm beim Menschen entstehen, habe ich an mir selbst nach einer am Oberarm gemachten Injection erfahren; sie waren in Kürze folgende: Drei bis vier Stunden nach der Injection Ziehen in den Gliedern, Mattigkeit, Neigung zum Husten, Athembeschwerden, welche sich schnell steigerten; in der fünften Stunde trat ein ungewöhnlich heftiger Schüttelfrost ein, welcher fast eine Stunde andauerte; zugleich Uebelkeit, Erbrechen, Ansteigen der Körpertemperatur bis zu  $39,6^{\circ}$ ; nach etwa 12 Stunden ließen sämtliche Beschwerden nach, die Temperatur sank und erreichte bis zum nächsten Tage wieder die normale Höhe; Schwere in den Gliedern und Mattigkeit hielten noch einige Tage an, ebenso lange Zeit blieb die Injectionsstelle ein wenig schmerzhaft und geröthet.

Die untere Grenze der Wirkung des Mittels liegt für den gefunden Menschen ungefähr bei 0,01 ccm (gleich einem Cubikcentimeter der hundertfachen Verdünnung), wie zahlreiche Versuche ergeben haben. Die meisten Menschen reagirten auf diese Dosis nur noch



mit leichten Gliederschmerzen und bald vorübergehender Mattigkeit. Bei einigen trat außerdem noch eine leichte Temperatursteigerung ein bis zu 38° oder wenig darüber hinaus.

Wenn in Bezug auf die Dosis des Mittels (auf Körpergewicht berechnet) zwischen Versuchsthier und Mensch ein ganz bedeutender Unterschied besteht, so zeigt sich doch in einigen anderen Eigenschaften wieder eine ziemlich gute Uebereinstimmung.

Die wichtigste dieser Eigenschaften ist die specifische Wirkung des Mittels auf tuberculöse Prozesse, welcher Art sie auch sein mögen.

Das Verhalten des Versuchsthiers in dieser Beziehung will ich, da dies zu weit führen würde, hier nicht weiter schildern, sondern mich sofort dem höchst merkwürdigen Verhalten des tuberculösen Menschen zuwenden.

Der gesunde Mensch reagirt, wie wir gesehen haben, auf 0,01 ccm gar nicht mehr oder in unbedeutender Weise. Ganz dasselbe gilt auch, wie vielfache Versuche gezeigt haben, für kranke Menschen, vorausgesetzt, daß sie nicht tuberculös sind. Aber ganz anders gestalten sich die Verhältnisse bei Tuberculösen; wenn man diesen dieselbe Dosis des Mittels (0,01 ccm) injicirt,\*) dann tritt sowohl eine starke allgemeine, als auch eine örtliche Reaction ein.

Die allgemeine Reaction besteht in einem Fieberanfall, welcher meistens mit einem Schüttelfrost beginnend, die Körpertemperatur über 39°, oft bis 40 und selbst 41° steigert; daneben bestehen Gliederschmerzen, Hustenreiz, große Mattigkeit, öfters Uebelkeit und Erbrechen. Einige Male wurde eine leichte icterische Färbung, in einigen Fällen auch das Auftreten eines mäsigen Exanthems an Brust und Hals beobachtet. Der Anfall beginnt in der Regel 4—5 Stunden nach der Injection und dauert 12—15 Stunden. Ausnahmsweise kann er auch später auftreten und verläuft dann mit geringerer Intensität. Die Kranken werden von dem Anfall auffallend wenig angegriffen und fühlen sich, sobald er vorüber ist, verhältnismäßig wohl, gewöhnlich sogar besser wie vor demselben.

Die örtliche Reaction kann am besten an solchen Kranken beobachtet werden, deren tuberculöse Affection sichtbar zu Tage liegt,

\*) Kindern im Alter von 3—5 Jahren haben wir ein Zehntel dieser Dosis, also 0,001, sehr schwächlichen Kindern nur 0,0005 ccm gegeben und damit eine kräftige, aber nicht besorgnißerregende Reaction erhalten.

also z. B. bei Lupuskranken. Bei diesen treten Veränderungen ein, welche die specifisch antituberculöse Wirkung des Mittels in einer ganz überraschenden Weise erkennen lassen. Einige Stunden, nachdem die Injection unter die Rückenhaut, also an einem von den erkrankten Hauttheilen im Gesicht u. s. w. ganz entfernten Punkte gemacht ist, fangen die lupösen Stellen, und zwar gewöhnlich schon vor Beginn des Frostanfalls an zu schwellen und sich zu röthen. Während des Fiebers nimmt Schwellung und Röthung immer mehr zu und kann schließlich einen ganz bedeutenden Grad erreichen, so daß das Lupusgewebe stellenweise braunroth und nekrotisch wird. An schärfer abgegrenzten Lupusherden war öfters die stark geschwollene und braunroth gefärbte Stelle von einem weißlichen fast einen Centimeter breiten Saum eingefaßt, der seinerseits wieder von einem breiten lebhaft gerötheten Hof umgeben war. Nach Abfall des Fiebers nimmt die Anschwellung der lupösen Stellen allmählich wieder ab, so daß sie nach 2—3 Tagen verschwunden sein kann. Die Lupusherde selbst haben sich mit Krusten von aussickerndem und an der Luft vertrocknetem Serum bedeckt, sie verwandeln sich in Borsten, welche nach 2—3 Wochen abfallen und mitunter schon nach einmaliger Injection des Mittels eine glatte rothe Narbe hinterlassen. Gewöhnlich bedarf es aber mehrerer Injectionen zur vollständigen Beseitigung des lupösen Gewebes, doch davon später. Als besonders wichtig bei diesem Vorgange muß noch hervorgehoben werden, daß die geschilderten Veränderungen sich durchaus auf die lupös erkrankten Hautstellen beschränken; selbst die kleinsten und unscheinbarsten im Narbengewebe versteckten Knötchen machen den Proceß durch und werden in Folge der Anschwellung und Farbveränderung sichtbar, während das eigentliche Narbengewebe, in welchem die lupösen Veränderungen gänzlich abgelaufen sind, unverändert bleibt.

Die Beobachtung eines mit dem Mittel behandelten Lupuskranken ist so instructiv und muß zugleich so überzeugend in Bezug auf die specifische Natur des Mittels wirken, daß jeder, der sich mit dem Mittel beschäftigen will, seine Versuche, wenn es irgend zu ermöglichen ist, mit Lupösen beginnen sollte.

Weniger frappant, aber immer noch für Auge und Gefühl wahrnehmbar, sind die örtlichen Reactionen bei Tuberculose der Lymphdrüsen, der Knochen und Gelenke u. s. w., bei welchen An-

Schwellung, vermehrte Schmerzhaftigkeit, bei oberflächlich gelegenen Theilen auch Röthung sich bemerklich machen.

Die Reaction in den inneren Organen, namentlich in den Lungen, entzieht sich dagegen der Beobachtung, wenn man nicht etwa vermehrten Husten und Auswurf der Lungenkranken nach den ersten Injectionen auf eine örtliche Reaction beziehen will. In derartigen Fällen dominirt die allgemeine Reaction. Gleichwohl muß man annehmen, daß auch hier sich gleiche Veränderungen vollziehen, wie sie beim Lupus direkt beobachtet werden.

Die geschilderten Reactionsercheinungen sind, wenn irgend ein tuberculöser Proceß im Körper vorhanden war, auf die Dosis von 0,01 cem in den bisherigen Versuchen ausnahmslos eingetreten, und ich glaube deswegen nicht zu weit zu gehen, wenn ich annehme, daß das Mittel in Zukunft ein unentbehrliches diagnostisches Hülfsmittel bilden wird. Man wird damit im Stande sein, zweifelhafte Fälle von beginnender Phthisis selbst dann noch zu diagnostizieren, wenn es nicht gelingt, durch den Befund von Bacillen oder elastischen Fasern im Sputum oder durch die physikalische Untersuchung eine sichere Auskunft über die Natur des Leidens zu erhalten. Drüsenaffektionen, versteckte Knochentuberculose, zweifelhafte Hauttuberculose und dergleichen werden leicht und sicher als solche zu erkennen sein. In scheinbar abgelaufenen Fällen von Lungen- und Gelenkstuberculose wird sich feststellen lassen, ob der Krankheitsproceß in Wirklichkeit schon seinen Abschluß gefunden hat, und ob nicht doch noch einzelne Herde vorhanden sind, von denen aus die Krankheit, wie von einem unter der Asche glimmenden Funken, später von Neuem um sich greifen könnte.

Sehr viel wichtiger aber als die Bedeutung, welche das Mittel für diagnostische Zwecke hat, ist seine Heilwirkung.

Bei der Beschreibung der Veränderungen, welche eine subcutane Injection des Mittels auf lupös veränderte Hautstellen hervorruft, wurde bereits erwähnt, daß nach Abnahme der Schwellung und Röthung das Lupusgewebe nicht seinen ursprünglichen Zustand wieder einnimmt, sondern, daß es mehr oder weniger zerstört wird und verschwindet. An einzelnen Stellen geht dies, wie der Augenschein lehrt, in der Weise vor sich, daß das kranke Gewebe schon nach einer ausreichenden Injection unmittelbar abstirbt und als todte Masse später abgestoßen wird. An anderen Stellen scheint

mehr ein Schwind oder eine Art von Schmelzung des Gewebes einzutreten, welche, um vollständig zu werden, wiederholter Einwirkung des Mittels bedarf. In welcher Weise dieser Vorgang sich vollzieht, läßt sich augenblicklich noch nicht mit Bestimmtheit sagen, da es an den erforderlichen histologischen Untersuchungen fehlt. Nur soviel steht fest, daß es sich nicht um eine Abtötung der im Gewebe befindlichen Tuberkelbacillen handelt, sondern, daß nur das Gewebe, welches die Tuberkelbacillen einschließt, von der Wirkung des Mittels getroffen wird. In diesem treten, wie die sichtbare Schwellung und Röthung zeigt, erhebliche Circulationsstörungen und damit offenbar tiefgreifende Veränderungen in der Ernährung ein, welche das Gewebe je nach der Art und Weise, in welcher man das Mittel wirken läßt, mehr oder weniger schnell und tief zum Absterben bringen.

Das Mittel tödtet also, um es noch einmal kurz zu wiederholen, nicht die Tuberkelbacillen, sondern das tuberculöse Gewebe. Damit ist aber auch sofort ganz bestimmt die Grenze bezeichnet, bis zu welcher die Wirkung des Mittels sich zu erstrecken vermag. Es ist nur im Stande, lebendes tuberculöses Gewebe zu beeinflussen; auf bereits todes, z. B. abgestorbene käsige Massen, nekrotische Knochen u. s. w., wirkt es nicht; ebensowenig auch auf das durch das Mittel selbst bereits zum Absterben gebrachte Gewebe. In solchen toden Gewebsmassen können dann immerhin noch lebende Tuberkelbacillen lagern, welche entweder mit dem nekrotischen Gewebe ausgestoßen werden, möglicherweise aber auch unter besonderen Verhältnissen in das benachbarte noch lebende Gewebe wieder eindringen könnten.

Gerade diese Eigenschaft des Mittels ist sorgfältig zu beachten, wenn man die Heilwirkung desselben richtig ausnutzen will. Es muß also zunächst das noch lebende tuberculöse Gewebe zum Absterben gebracht, und dann alles aufgeboten werden, um das todte sobald als möglich, z. B. durch chirurgische Nachhülfe, zu entfernen; da aber, wo dies nicht möglich ist, und nur durch Selbsthülfe des Organismus die Aussonderung langsam vor sich gehen kann, muß zugleich durch fortgesetzte Anwendung des Mittels das gefährdete lebende Gewebe vor dem Wiedereinwandern der Parasiten geschützt werden.

Daraus, daß das Mittel das tuberculöse Gewebe zum Ab-

sterben bringt und nur auf das lebende Gewebe wirkt, läßt sich ungezwungen noch ein anderes, höchst eigenthümliches Verhalten des Mittels erklären, daß es nämlich in sehr schnell gesteigerten Dosen gegeben werden kann. Zunächst könnte diese Erscheinung als auf Angewöhnung beruhend gedeutet werden. Wenn man aber erfährt, daß die Steigerung der Dosis im Laufe von etwa drei Wochen bis auf das 500fache der Anfangsdosis getrieben werden kann, dann läßt sich dies wohl nicht mehr als Angewöhnung auffassen, da es an jedem Analogon von so weitgehender und so schneller Anpassung an ein starkwirkendes Mittel fehlt.

Man wird sich diese Erscheinung vielmehr so zu erklären haben, daß anfangs viel tuberculöses lebendes Gewebe vorhanden ist, und dementsprechend eine geringe Menge der wirksamen Substanz ausreicht, um eine starke Reaction zu veranlassen; durch jede Injection wird aber eine gewisse Menge reactionsfähigen Gewebes zum Schwinden gebracht und es bedarf dann verhältnismäßig immer größerer Dosen, um denselben Grad von Reaction wie früher zu erzielen. Daneben her mag auch innerhalb gewisser Grenzen eine Angewöhnung sich geltend machen. Sobald der Tuberculöse so weit mit steigenden Dosen behandelt ist, daß er nur noch ebensowenig reagirt, wie ein Nichttuberculöser, dann darf man wohl annehmen, daß alles reactionsfähige tuberculöse Gewebe getödtet ist. Man wird alsdann nur noch, um den Kranken, solange noch Bacillen im Körper vorhanden sind, vor einer neuen Infection zu schützen, mit langsam steigenden Dosen und mit Unterbrechungen die Behandlung fortzusetzen haben.

Ob diese Auffassung und die sich daran knüpfenden Folgerungen richtig sind, das wird die Zukunft lehren müssen. Vorläufig sind sie für mich maßgebend gewesen, um danach die Art und Weise der Anwendung des Mittels zu construiren, welche sich bei unseren Versuchen folgendermaßen gestaltete:

Um wieder mit dem einfachsten Falle, nämlich mit dem Lupus zu beginnen, so haben wir fast bei allen derartigen Kranken von vornherein die volle Dosis von 0,01 ccm injicirt, dann die Reaction vollständig ablaufen lassen und nach 1—2 Wochen wieder 0,01 ccm gegeben, so fortfahrend, bis die Reaction immer schwächer wurde und schließlich aufhörte. Bei zwei Kranken mit Gesichtslupus sind in dieser Weise durch drei bezw. vier Injectionen die lupösen Stellen

zur glatten Vernarbung gebracht, die übrigen Lupuskranken sind der Dauer der Behandlung entsprechend gebessert. Alle diese Kranken haben ihr Leiden schon viele Jahre getragen und sind vorher in der verschiedensten Weise erfolglos behandelt.

Ganz ähnlich wurden Drüsen-, Knochen- und Gelenktuberculöse behandelt, indem ebenfalls große Dosen mit längeren Unterbrechungen zur Anwendung kamen. Der Erfolg war der gleiche wie bei Lupus; schnelle Heilung in frischen und leichteren Fällen, langsam fortschreitende Besserung bei den schweren Fällen.

Etwas anders gestalteten sich die Verhältnisse bei der Hauptmasse unserer Kranken, bei den Phthisikern. Kranke mit ausgesprochener Lungentuberculose sind nämlich gegen das Mittel weit empfindlicher, als die mit chirurgischen tuberculösen Affectionen behafteten. Wir mußten die für Phthisiker anfänglich zu hoch bemessene Dosis von 0,01 ccm sehr bald herabsetzen und fanden, daß Phthisiker fast regelmäßig noch auf 0,002 und selbst 0,001 ccm stark reagirten, daß man aber von dieser niedrigen Anfangsdosis mehr oder weniger schnell zu denselben Mengen aufsteigen kann, welche auch von den anderen Kranken gut ertragen werden. Wir verfahren in der Regel so, daß der Phthisiker zuerst 0,001 ccm injicirt erhielt, und daß, wenn Temperaturerhöhung danach eintrat, dieselbe Dosis so lange täglich einmal wiederholt wurde, bis keine Reaction mehr erfolgte; erst dann wurde auf 0,002 gesteigen, bis auch diese Menge reactionslos vertragen wurde, und so fort immer um 0,001 oder höchstens 0,002 steigend bis zu 0,01 und darüber hinaus. Dieses milde Verfahren schien mir namentlich bei solchen Kranken geboten, deren Kräftezustand ein geringer war. Wenn man in der geschilderten Weise vorgeht, läßt es sich leicht erreichen, daß ein Kranker fast ohne Fiebertemperatur und für ihn fast unmerklich auf sehr hohe Dosen des Mittels gebracht werden kann. Einige noch einigermaßen kräftige Phthisiker wurden aber auch theils von vornherein mit großen Dosen, theils mit forcirter Steigerung in der Dosirung behandelt, wobei es den Anschein hatte, als ob der günstige Erfolg entsprechend schneller eintrat. Die Wirkung des Mittels äußerte sich bei den Phthisikern im allgemeinen so, daß Husten und Auswurf nach den ersten Injectionen gewöhnlich etwas zunahmten, dann aber mehr und mehr geringer wurden, um in den günstigsten Fällen schließlich ganz zu verschwinden; auch verlor der Auswurf seine



eitrige Beschaffenheit, er wurde schleimig. Die Zahl der Bacillen (es sind nur solche Kranke zum Versuch gewählt, welche Bacillen im Auswurf hatten) nahm gewöhnlich erst dann ab, wenn der Auswurf schleimiges Aussehen bekommen hatte. Sie verschwanden dann zeitweilig ganz, wurden aber von Zeit zu Zeit wieder angetroffen, bis der Auswurf vollständig wegblieb. Gleichzeitig hörten die Nachtschweisse auf, das Aussehen besserte sich, und die Kranken nahmen an Gewicht zu. Die im Anfangsstadium der Phthisis behandelten Kranken sind sämmtlich im Laufe von 4—6 Wochen von allen Krankheitsymptomen befreit, so daß man sie als geheilt ansehen konnte. Auch Kranke mit nicht zu großen Cavernen sind bedeutend gebessert und nahezu geheilt. Nur bei solchen Phthisikern, deren Lungen viele und große Cavernen enthielten, war, obwohl der Auswurf auch bei ihnen abnahm und das subjective Befinden sich besserte, doch keine objective Besserung wahrzunehmen. Nach diesen Erfahrungen möchte ich annehmen, daß beginnende Phthisis durch das Mittel mit Sicherheit zu heilen ist.\*) Theilweise mag dies auch noch für die nicht zu weit vorgeschrittenen Fälle gelten.

Aber Phthisiker mit großen Cavernen, bei denen wohl meistens Complicationen, z. B. durch das Eindringen von anderen eitererregenden Mikroorganismen in die Cavernen, durch nicht mehr zu beseitigende pathologische Veränderungen in anderen Organen u. s. w. bestehen, werden wohl nur ausnahmsweise einen dauernden Nutzen von der Anwendung des Mittels haben. Vorübergehend gebessert wurden indessen auch derartige Kranke in den meisten Fällen. Man muß daraus schließen, daß auch bei ihnen der ursprüngliche Krankheitsproceß, die Tuberculose, durch das Mittel in derselben Weise beeinflusst wird, wie bei den übrigen Kranken, und daß es gewöhnlich nur an der Möglichkeit fehlt, die abgetödteten Gewebs-

\*) Dieser Ausspruch bedarf allerdings noch insofern einer Einschränkung, als augenblicklich noch keine abschließenden Erfahrungen darüber vorliegen und auch noch nicht vorliegen können, ob die Heilung eine definitive ist, Recidive sind selbstverständlich vorläufig noch nicht ausgeschlossen. Doch ist wohl anzunehmen, daß dieselben ebenso leicht und schnell zu beseitigen sein werden, wie der erste Anfall.

Andererseits wäre es aber auch möglich, daß nach Analogie mit anderen Infektionskrankheiten die einmal Geheilten dauernd immun werden. Auch dies muß bis auf Weiteres als eine offene Frage angesehen werden.

massen nebst den secundären Eiterungsprocessen zu beseitigen. Unwillkürlich wird da der Gedanke nachgerufen, ob nicht doch noch manchen von diesen Schwerkranken durch Combination des neuen Heilverfahrens mit chirurgischen Eingriffen (nach Art der Empyemoperation), oder mit anderen Heilfactoren zu helfen sein sollte. Ueberhaupt möchte ich dringend davon abrathen, das Mittel etwa in schematischer Weise und ohne Unterschied bei allen Tuberculösen anzuwenden. Am einfachsten wird sich voraussichtlich die Behandlung bei beginnender Phthisis und bei einfachen chirurgischen Affectionen gestalten, aber bei allen anderen Formen der Tuberculose sollte man die ärztliche Kunst in ihre vollen Rechte treten lassen, indem sorgfältig individualisirt wird und alle anderen Hülfsmittel herangezogen werden, um die Wirkung des Mittels zu unterstützen. In vielen Fällen habe ich den entschiedenen Eindruck gehabt, als ob die Pflege, welche den Kranken zu Theil wurde, auf die Heilwirkung von nicht unerheblichem Einfluß war, und ich möchte deswegen der Anwendung des Mittels in geeigneten Anstalten, in welchen eine sorgfältige Beobachtung der Kranken und die erforderliche Pflege derselben am besten durchzuführen ist, vor der ambulanten oder Hausbehandlung den Vorzug geben. Inwieweit die bisher als nützlich erkannten Behandlungsmethoden, die Anwendung des Gebirgsklimas, die Freiluftbehandlung, specifiße Ernährung u. s. w. mit dem neuen Verfahren vortheilhaft combinirt werden können, läßt sich augenblicklich noch nicht absehen; aber ich glaube, daß auch diese Heilfactoren in sehr vielen Fällen, namentlich in den vernachlässigten und schweren Fällen, ferner im Reconvalescenzstadium im Verein mit dem neuen Verfahren von bedeutendem Nutzen sein werden.\*)

Der Schwerpunkt des neuen Heilverfahrens liegt, wie gesagt, in der möglichst frühzeitigen Anwendung. Das Anfangsstadium der Phthisis soll das eigentliche Object der Behandlung sein, weil sie diesem gegenüber ihre Wirkung voll und ganz entfalten kann. Deswegen kann aber auch garnicht eindringlich genug darauf hingewiesen werden, daß in Zukunft viel mehr, als es bisher der Fall war, seitens der praktischen Aerzte alles aufgegeben werden muß, um die Phthisis so frühzeitig als möglich zu diagnosticiren.

\*) In Bezug auf Gehirn-, Kehlkopf- und Milchartuberculose stand uns zu wenig Material zu Gebote, um darüber Erfahrungen sammeln zu können.

Bislang wurde der Nachweis der Tuberkelbacillen im Sputum mehr als eine nicht uninteressante Nebensache betrieben, durch welche zwar die Diagnose gesichert, dem Kranken aber kein weiterer Nutzen geschafft wird, die deswegen auch nur zu oft unterlassen wurde, wie ich noch wieder in letzter Zeit an zahlreichen Phthisikern erfahren habe, welche gewöhnlich durch die Hände mehrerer Aerzte gegangen waren, ohne daß ihr Sputum auch nur einmal untersucht war. In Zukunft muß das anders werden. Ein Arzt, welcher es unterläßt, mit allen ihm zu Gebote stehenden Mitteln, namentlich mit Hülfe der Untersuchung des verdächtigen Sputums auf Tuberkelbacillen die Phthisis so früh als möglich zu constatiren, macht sich damit einer schweren Vernachlässigung seines Kranken schuldig, weil von dieser Diagnose und der auf Grund derselben schleunigst eingeleiteten specifischen Behandlung das Leben des Kranken abhängen kann. In zweifelhaften Fällen sollte sich der Arzt durch eine Probeinjection die Gewißheit über das Vorhandensein oder Fehlen der Tuberculose verschaffen.

Dann erst wird das neue Heilverfahren zu einem wahren Segen für die leidende Menschheit geworden sein, wenn es dahin gekommen ist, daß möglichst alle Fälle von Tuberculose frühzeitig in Behandlung genommen werden, und es gar nicht mehr zur Ausbildung der vernachlässigten schweren Formen kommt, welche die unerlöschliche Quelle für immer neue Infectionen bisher gebildet haben.

Zum Schlusse möchte ich noch bemerken, daß ich absichtlich statistische Zahlenangaben und Schilderung einzelner Krankheitsfälle in dieser Mittheilung unterlassen habe, weil diejenigen Aerzte, zu deren Krankenmaterial die für unsere Versuche benutzten Kranken gehörten, selbst die Beschreibung der Fälle übernommen haben, und ich ihnen in einer möglichst objectiven Darstellung ihrer Beobachtungen nicht vorgreifen wollte.



5x1609<3>

Freie Universität Berlin



3923787 188