

XXIX.

**Ueber die Wirkung des Koch'schen Tuberculins
auf gesunde Thiere (Kaninchen).**

(Aus der diagnostischen Klinik des Herrn Prof. Tschudnowsky
zu St. Petersburg.)

Von Dr. med. Theodor Geisler,
Privatdocenten an der k. medicinalischen Akademie zu St. Petersburg.

Vorläufige Mittheilung.

I. Pathologisch-anatomische Veränderungen.

Ungeachtet des kurzen Zeitraums, der nach der Koch'schen Mittheilung über das von ihm neuentdeckte Mittel gegen die Tuberculose verflossen ist, hat sich schon eine Menge von Veröffentlichungen über diese Frage angehäuft. Nach dem allgemeinen Enthusiasmus trat schnell eine Reaction ein; während sich einige Kliniker definitiv gegen eine weitere Anwendung des Mittels aussprechen, sind andere der Meinung, dass es, in Folge seiner zweifellos specifischen Einwirkung auf tuberculöses Gewebe, doch grosse Dienste leisten könne, dass es aber vorläufig im Laboratorium gründlicher geprüft werden müsse. Allgemein wird aber das Bedauern ausgesprochen, dass R. Koch seine Thierexperimente bis jetzt noch nicht ausführlich veröffentlicht hat. Es wäre von grösster Wichtigkeit, zu wissen ob das Tuberculin irgend welche Veränderungen in den inneren Organen der Thiere, mit denen Koch experimentirte, verursacht hat, und ob überhaupt von ihm derartige Untersuchungen unternommen worden sind, bevor das Mittel aus dem Laboratorium der Klinik übergeben wurde. In den Mittheilungen von Koch finden wir nur eine allgemein ausgesprochene Behauptung, dass das Tuberculin, bei Gesunden angewandt, unschädlich sei, aber leider fast gar keine Thatsachen, die diese Behauptung bestätigen. Indess hat die Beantwortung dieser Frage nicht nur ein wissenschaftliches Interesse, in Betreff der pathologisch-anatomischen Ver-

änderungen, die durch verschiedene Toxine verursacht werden, sondern auch ein direct praktisches, da heut zu Tage noch solche Autoritäten, wie z. B. Professor König, eine weitere Anwendung des Tuberculins in der Klinik als sehr wünschenswerth betrachten (s. Discussion über den Vortrag des Herrn Prof. v. Bergmann während des XX. Congresses der deutschen Gesellschaft für Chirurgie zu Berlin). Wenn auch die Wirkung des Mittels auf locale Prozesse sich in vielen Fällen als besonders günstig erwiesen haben soll, so würden, glaube ich, die Chirurgen es doch in grossem Maasse nicht gebrauchen können, sobald es bewiesen wäre, dass das Tuberculin ein Gift für den Gesammtorganismus ist und auf innere Organe schädlich einwirkt.

Wenn bis jetzt auch keine genauen experimentellen Untersuchungen darüber gemacht worden sind, so fehlt es doch nicht an klinischen Beobachtungen, die diese schädliche Einwirkung vermuten lassen. So ist vielfach klinisch unter dem Einfluss des Tuberculins, ausser dem Fieber, Arhythmie, Delirium cordis, bedrohlicher Collapsus beobachtet worden (Ewald, Mosler, Kost, Wolff u. A.); weiter Störungen seitens des centralen Nervenapparates, Pleuritis, Hämoptöe und Hautblutungen; ausserdem kamen zur Beobachtung: Albuminurie, Peptonurie (Kahler), Acetonurie mit gleichzeitiger Peptonurie (Devoto aus Prof. Maragliano's Klinik), Hämaturie (Cornil, Litten, Cuffer). Baumgarten und Hansemann fanden bei Sectionen hämorrhagische Nephritis in Fällen, wo die Nieren nicht tuberculös erkrankt waren, und Virchow die allbekannten Veränderungen in den Lungen. Ich erwähne noch die Milz- und Leberschwellung, die vielfach nach Tuberculininjectionen eintritt (Ewald, v. Ziemssen, Merkel), und Icterus.

Auf Grund des oben Erwähnten unternahm ich die Untersuchung derjenigen pathologisch-anatomischen Veränderungen, die durch das Tuberculin von Koch bei gesunden Thieren hervorgerufen werden. Zu meinen Untersuchungen dienten Kaninchen.

Da die Kaninchen überhaupt sehr wenig empfindlich gegen das Tuberculin sind, so injicirte ich ihnen etwas grössere Quantitäten, als diejenigen, mit denen man gewöhnlich beim Menschen beginnt; ich nahm nehmlich 0,04 g pro dosi und injicirte einen um den anderen Tag. Im Ganzen bekam jedes Kaninchen

je 0,4 g Tuberculin, eine gar nicht grosse Quantität im Vergleich mit den hohen Dosen (0,5 — 1,0 g der Originalflüssigkeit), die von Prof. Baumgarten und Dr. Gramatschikoff¹⁾ bei Kaninchen in zwei- bis dreitägigen Intervallen injicirt wurden.

Nach Einführung meiner Dosen reagirten die Kaninchen sichtbar gar nicht. 24 Stunden nach der letzten Injection (10.) wurden sie durch einen Stich in die Oblongata getödtet. Der grösseren Genauigkeit wegen wurde auch ein gesundes Kaninchen getödtet, das die ganze Zeit hindurch sich unter denselben Bedingungen mit den übrigen befand, aber keinen Injectionen unterworfen wurde, um durch den Vergleich von Präparaten, die aus seinen Organen erhalten wurden, mit denjenigen der übrigen Thiere genauer die in letzteren gefundenen Veränderungen abschätzen zu können. Der Untersuchung wurden Herz, Leber, Nieren und Milz unterzogen, diejenigen Organe also, die im Allgemeinen am meisten unter dem Einflusse der in den Organismus gelangenden Gifte leiden, und in denen auch die klinische Beobachtung gewisse Veränderungen in Folge von Tuberculin-injectionen vermuthen liess.

Die Organe wurden nicht in frischem Zustande untersucht, sondern es wurden kleine Stücke in Müller'sche Flüssigkeit gelegt, die anfangs jeden Tag, dann aber wöchentlich ein Mal gewechselt wurde. Nach genügender Härtung wurden die Stücke in 90° und darauf in 70° Alkohol übertragen, was vollständig genügte, um gute Schnittpräparate zu erhalten. Zur Färbung wurde Carmin-Alaun nach Grenacher oder Hämatoxylin nach Friedländer (manchmal auch Hämatoxylin nach Boehmer) gebraucht; Doppelfärbung mit Hämatoxylin-Eosin. Der Färbung wurden nur Schnittpräparate unterworfen; Stücke in toto wurden nicht gefärbt. Ein Theil der Präparate wurde ausserdem mit Essigsäure, ein anderer mit Aether bearbeitet, um die körnige Beschaffenheit der Zellen näher zu bestimmen. Mikroskop von Hartnack, Obj. 7, Oc. 3.

Leber. Wenn wir die aus der Leber des gesunden Thieres erhaltenen Schnittpräparate mit denjenigen injicirter Kaninchen vergleichen, so bemerken wir sofort einen bedeutenden Unter-

¹⁾ Berliner klinische Wochenschrift. 1891. No. 19.

schied. Während in der Controlleber die Grenzen der Leberzellen ganz klar zu unterscheiden sind, die Kerne sich intensiv färben und das Protoplasma in geringem Maasse körnig erscheint, finden wir in der Leber der injicirten Thiere, dass die körnige Beschaffenheit der Zellen in sehr reichlichem Maasse vorhanden ist; stellenweise sind die Leberzellen gar nicht zu unterscheiden; die Kerne sind hier entweder ungefärbt und gar nicht zu sehen, oder färben sich sehr schwach. Man findet auch ziemlich viel Zellen mit zwei Kernen. Alle diese Veränderungen sind hauptsächlich in den peripherischen Theilen der Acini zu sehen. Neben den so veränderten Theilen sieht man auch Stellen von ganz gesundem Gewebe. Das interlobuläre Bindegewebe bietet keine besonderen Veränderungen dar. Die capillaren Blutgefässen sind bedeutend erweitert.

Nach Bearbeitung der Schnittpräparate mit Aether verschwand die körnige Beschaffenheit des Protoplasma nicht; durch Essigsäure wurden die Präparate etwas heller.

Wir sehen hier also nach der Tuberculininjection eine parenchymatöse (körnige) Degeneration des Lebergewebes, wobei die Leber selbst hyperämisch erscheint.

Herz. In Präparaten aus dem Herzen des gesunden Thieres unterscheiden wir ganz klar die Muskelfasern mit ihrer Querstreifung; die Kerne sind intensiv gefärbt. Bei den injicirten Thieren sind die Muskelfasern etwas dicker, geschwollen, von stark körniger Beschaffenheit; die Querstreifung der Muskelfasern ist schwer zu unterscheiden; die Kerne färben sich nicht so gut, wie in den Präparaten aus dem Controlherzen. Die Capillargefässen des Herzens sind erweitert.

Wir haben hier also die Erscheinungen einer trüben Schwellung und einer körnigen Degeneration des Herzmuskels nebst einer Hyperämie desselben.

Nieren. In den Nieren erhielten wir unter dem Einfluss des Tuberculins Folgendes: Die Knäuel sind hyperämisch; bisweilen findet man Stellen, wo die Bowman'sche Kapsel ganz leer ist. Das Epithel der Harnkanälchen bietet die Erscheinungen einer trüben Schwellung dar; die Kerne färben sich im Allgemeinen schwach. Das Lumen der Kanälchen ist im Vergleich mit denjenigen aus den gesunden Nieren erweitert. Das

interstitielle Gewebe ist unverändert. Die capillaren Blutgefässen sind erweitert. Wir haben hier also, ausser der Hyperämie, dieselben Veränderungen, die wir in der Leber und im Herzen fanden.

Milz. In der Milz fanden wir, ausser den Erscheinungen einer Hyperämie, keine anderen Veränderungen vor.

Wenn ich jetzt die Ergebnisse meiner Untersuchungen kurz zusammenfasse, so erlaube ich mir die Meinung zu äussern, dass das Tuberculin sogar für so wenig empfindliche Thiere, wie Kaninchen, als Gift zu betrachten ist. Das Mittel verursacht bei ihnen eine Reihe von Veränderungen in inneren Organen, obgleich es in relativ kleinen Dosen, auf welche die Thiere nicht einmal sichtbar reagirten, eingeführt wurde. Was für Veränderungen sind wir daher im Recht in den Organen des gegen das Tuberculin so empfindlichen Menschen zu erwarten? Die von mir gefundenen Veränderungen erinnern sehr an diejenigen, die durch einige organische und anorganische Gifte und durch einige Fermente hervorgerufen werden. Hierher gehören u. A. diejenigen Stoffe, auf die Prof. Dr. Tschudnowsky in seiner Vorlesung über die Entdeckung Koch's am 23. November vor. Jahr. und auf dem letzten Pirogoff'schen Congress in Moskau als auf solche hinwies, die bei gesunden Thieren eine ähnliche Reaction, wie sie bei mit Tuberculin injicirten tuberculösen Kranken beobachtet wird, bewirken. Diese Stoffe sind folgende: Hydronaphthilamin, Pepsin, Chymosin, Invertin, Diastase, Emulsin, Myrosin und Pyrogenetin. Sie erzeugen alle eine hohe Temperatursteigerung. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen, die durch Hydronaphthilamin hervorgebracht werden, sind von R. Stern¹⁾, für die übrigen Stoffe von H. Hildebrandt²⁾ untersucht worden. Ersterer fand Hyperämie der Lungen, Leber und Nieren, Lungenödem, Ecchymosen; letzterer fettige Degeneration des Herzmuskels, parenchymatöse Veränderungen in der Leber, Stauungen in den Nieren und Trübung des Nierenepithels.

Wir sehen also, dass das Tuberculin, abgesehen von seiner specifischen Wirkung auf tuberculöse Kranke, bei gesunden

¹⁾ Dieses Archiv Bd. 115.

²⁾ Dieses Archiv Bd. 121.

Thieren ähnliche pathologisch-anatomische Veränderungen bewirkt, wie sie unter dem Einflusse der oben genannten Stoffe beobachtet werden.

II. Das Tuberculin als immunisirendes Mittel.

Neben den pathologisch-anatomischen Untersuchungen stellte ich noch Versuche an zur Beantwortung der Frage, in welchem Grade die mit Tuberculin behandelten Thiere gegen eine spätere Infection immun werden. Die Frage ist in der Literatur theilweise schon besprochen worden. Erstens ist die Hypothese Rindfleisch's zu erwähnen, welcher die Wirkung des Tuberculins in letzter Linie auf die Immunisirung zurückführt. Prof. Kosturin und N. Krainsky¹⁾ fanden, dass Injectionen von Tuberkelextracten bis zu einem gewissen Grade die weitere Entwicklung der Tuberkulose verhindern und den Thieren möglicher Weise eine gewisse Immunität gegen eine spätere Infection verleihen können. Andererseits kam Dr. P. Popoff²⁾ in Prof. Babuchin's Laboratorium in Moskau zu dem Schluss, dass das Tuberculin die Thiere (er experimentirte mit Kaninchen) gegen die Tuberkulose gar nicht immun macht. Endlich äussern Prof. Baumgarten und Dr. Gramatschikoff die Meinung, dass „bei den mit dem Koch'schen Mittel behandelten Thieren die noch nicht inficirten Gewebe keine Immunität gegen die Infection mit Tuberkelbacillen erlangen“.

Die Meinungen sind also in Betreff dieser Frage verschieden. Zur Klärung derselben machte ich Versuche an vier Kaninchen. Zwei von ihnen wurde im Laufe von 20 Tagen alle 2 Tage 0,04 g Tuberculin injicirt. Im Ganzen bekam also jedes Kaninchen je 0,4 g Tuberculin. Zwei Kaninchen dienten als Controlthiere.

Eine sichtbare Reaction konnte nach den Injectionen nicht beobachtet werden. Alle 4 Kaninchen befanden sich die ganze Zeit unter denselben Bedingungen. 14 Tage nach der letzten Injection wurden alle 4 Kaninchen inficirt (Reincultur). Ungefähr nach 20 Tagen konnte man bei allen gleichzeitig eine

¹⁾ Wratsch. 1891. No. 2 und Berl. klin. Wochenschr. 1891. No. 21.

²⁾ Wratseh. 1891. No. 16.

Temperatursteigerung bemerkten. An der Impfstelle fühlte man Knoten. Nach 2 Monaten wurden die Thiere getötet; die Section zeigte eine verbreitete Tuberculose. Besonders viele Tuberkel gab es in den Lungen und Nieren, weniger in der Milz; die Leber war relativ wenig getroffen.

Wir sehen hier also, dass in meinen Versuchen das Koch'sche Mittel weder die Thiere gegen die Tuberculose immun gemacht, noch die Schnelligkeit der Entwicklung der Infection verhindert hat: es erkrankten gleichzeitig alle Kaninchen, die mit Tuberculin injicirten und die Controlthiere.

Die Gesamtergebnisse meiner Untersuchungen berechtigen mich, folgenden Schluss zu ziehen: Angenommen, dass der Weg, den Koch wählte und der ihn zur Entdeckung seines Mittels führte, der allein richtige ist, so können wir gegenwärtig ein Mittel von so complicirter Natur, dessen Constanze, so viel wir nach den kurzen Veröffentlichungen über seine Zubereitung urtheilen können, von dem Erfinder selbst nicht garantirt werden kann, — ein Mittel, welches sich als ein starkes Gift erweist, indem es eine Reihe von Veränderungen in inneren Organen verursacht, — zu therapeutischen Zwecken nicht gebrauchen.

Meine pathologisch-anatomischen Präparate demonstrierte ich Herrn Prof. Tschudnowsky und dem Prosector am pathologisch-anatomischen Institut, Herrn J. Burzeff.

Erklärung zu Tafel VI¹⁾ (Experimentelle Untersuchung über die Regeneration des Sehnengewebes von Dr. Viering).

- Fig. 1. Längsschnitt durch einen Sehnenstumpf. Links die Durchschneidungsstelle. Von derselben aus reichliche Einwanderung von Leukozyten bis tief in das Gewebe hinein. Oben normale und einige vergrösserte Sehnenzellen. Links unten Sehnenzellen mit kleinsten Fetttröpfchen: Fettmetamorphose (s. S. 273). Rechts unten eine circumscripte Partie degenerativer Prozesse durch Quetschung entstanden. Intercellularsubstanz diffus gelb imbibirt mit aufgelöstem Blutfarbstoff. Zellen zerbröckelt.
- Fig. 2. Oben links eine geschwollene Spindelzelle (Sehnenzelle) mit einem bereits in Mitose begriffenen und einem zweiten grossen chromatinreichen Kern. Rechts oben eine ähnliche Zelle mit eigenthümlicher Vacuolenbildung. Unten noch normale Anordnung und Grösse der Sehnenzellen. In der Mitte die ersten Anfänge mitotischer Kerntheilung. In den Lymphspalten einzelne eingewanderte Leukocyten.
- Fig. 3. Oben und unten je ein Lymphspalt im Sehnengewebe mit normalen Sehnenzellen. In der Mitte ein Spalt, in welchem Leukocyten vermischt sind mit anderen grossen chromatinreichen Zellen, von denen man nicht sagen kann, ob sie Abkömmlinge von Bindegewebs- oder Sehnenzellen oder Gefäßendothelien seien.
- Fig. 4. Längsschnitt etwas entfernter von der Durchschneidungsstelle. In der Mitte normale Anordnung der Sehnenzellen. Oben und unten sind in der sonst homogenen oder in Lamellen angeordneten Intercellularsubstanz zahlreiche kleine anfangs blasse, dann chromatinreichere Zellen aufgetaucht, ohne dass irgendwo mitotische Theilung vorhanden ist. Diese zwischen den mehr weitläufigen Reihen der normalen Sehnenzellen gelegenen Elemente halte ich für die beschriebenen „Schlummerzellen“.

¹⁾ Die Erklärung der Tafel wird nachträglich gegeben, weil durch ein Versehen eine Zeichnung (4) Aufnahme gefunden hat, welcher die Darstellung im Texte nicht entspricht.