

VIII.

Wirkung todter Tuberkelbacillen und des Tuberculin auf den thierischen Organismus ¹⁾.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Berlin.)

Von Dr. Wm. Vissman aus Louisville Ky. U. S. A.

Dass auch todte Tuberkelbacillen auf den thierischen Organismus einzuwirken vermögen, berichtete zuerst Koch ²⁾, welcher nach der Injection in das Unterhautgewebe aseptische Eiterung auftreten sah. Weitere und eingehendere Angaben stammen von Prudden und Hodenpyle ³⁾ in New York, welche auch intravenös injicirten und dann ganz andere specifische Veränderungen zunächst in den Lungen und später auch in der Leber beobachteten.

Schon am fünften Tage nach der Impfung wurden in den Lungen tuberkelähnliche Bildungen bemerkbar, die bis zur dritten Woche die einzig nachweisbare Veränderung darstellten. Von der dritten bis fünften Woche an zeigten sich auch in der Leber derartige Gebilde, sehr selten in der Milz, während alle anderen Organe stets normal befunden wurden. Besonders hervorzuheben ist hierbei, dass diese Knötchen niemals verkästen.

Um nun die Entstehung der Miliar- und Submiliartuberkel zu studiren und die angeführte Arbeit von Prudden und Hodenpyle nachzuprüfen, wurde eine Anzahl verschiedener Experimente ausgeführt, deren Ergebniss im Folgenden mitgetheilt werden soll.

Eine Reincultur von Tuberkelbacillen wurde in einem Reagenzröhrchen zunächst 5 Minuten in destillirtem Wasser gekocht, am nächsten Tage, nachdem das Wasser erneuert, 2 $\frac{1}{4}$ Stunden im Koch'schen Dampfapparat auf 100° C. erhitzt. Nach dem

¹⁾ Inaug.-Dissert. Berlin 1892.²⁾ Deutsche med. Wochenschrift. 1891. No. 8.³⁾ New York med. Journal. June 1891.

Abkühlen wurden die Colonien in dem noch vorhandenen Wasser verrieben, wodurch eine milchige Suspension entstand, die als Impfmateriel diente.

Die Injection wurde in die Ohrvene von Kaninchen gemacht, was bei einzelnen der Versuchsthiere nicht vollständig glückte. Ein Theil der Suspension gelangte in das Unterhautgewebe und regelmässig entstanden hier Abscesse. Culturversuche mit dem Inhalte dieser Abscesse auf Glycerinagar und Gelatine ergaben kein Wachsthum; auch eine kleine, in das Unterhautgewebe gebrachte Eitermasse bedingte nur eine Röthung der Haut, welche allmählich schwand, ebenso wie der Eiter selbst. Irgend welche krankhafte Veränderungen in den inneren Organen liessen sich bei der Obduction nicht nachweisen.

Der Sectionsbefund war im Grossen und Ganzen bei allen intravenös geimpften Thieren derselbe.

Nach etwa 5 Wochen zeigte sich das folgende Bild:

Beide Lungen sehr blass und frei beweglich. Einige hepatisirte Lobuli und mehrere grauweisse Knötchen von Mohnsamen-grösse liessen sich nachweisen.

Die blass graurothe Milz war nicht vergrössert und zeigte keine Abnormität, dagegen fand sich die Leber stark vergrössert, hatte dunkelbraunrothe Färbung und enthielt mehrere gelbweisse Heerde.

An den Nieren fand sich makroskopisch keine Veränderung.

In den Acinis und hauptsächlich in der Gefässscheide der Leber zeigten sich mehrere kleine, runde und unregelmässig geformte Heerde, die mit unbewaffnetem Auge nicht sichtbar waren.

Diese Heerde hatten ein etwas verdichtetes Centrum, in welchem selten Riesenzellen, immer jedoch mehrere Epithelioidzellen, d. h. Zellen mit grossen hellen runden Kernen und schwachgekörntem Zellleib, bald mit spitzen, bald mit stumpfen Ausläufern, vorhanden waren. An der Peripherie dieser Heerde lagen zahlreiche Rundzellen von wechselnder Grösse, bald grösser, bald kleiner, als farblose Blutkörper. Vielfach sahen diese Gebilde Leukocyten täuschend ähnlich. Sehr selten konnten in den Schnitten Tuberkelbacillen nachgewiesen werden, und wenn es der Fall war, nur als kümmerliche Reste. In manchen Fällen sah

man perlschnurartige Gebilde, hin und wieder auch Bacillen, deren Pole sich färbten, während die Mitte ungefärbt blieb, und manchmal zeigten sich kleine gefärbte Pünktchen von der Grösse der einzelnen Perlschnurglieder über das Präparat verstreut. Ob diese letzteren Farbstoffpartikelchen oder Reste von zerfallenen Tuberkelbacillen waren, muss dahingestellt bleiben, obwohl es wahrscheinlich ist, dass man es mit Trümmern ehemaliger Tuberkelbacillen zu thun hatte.

An vielen Stellen war die Gefässscheide stark mit bald grösseren, bald kleineren Rund- und Spindelzellen durchsetzt; auch sah man hier Zellen mit grossen Kernen und schwachgekörntem Protoplasma, welches, mehr oder weniger, bald spitze, bald stumpfe Ausläufer aufwies. Die Wand der Arteria hepatica war vielfach mit Rundzellen infiltrirt.

Die erwähnten grauen Knötchen in der Lunge zeigten im Ganzen denselben mikroskopischen Bau, wie die in der Leber. Ein Unterschied bestand hauptsächlich darin, dass die Rundzellen in grösserer Zahl vorkamen, besonders auch im Centrum der Neubildung.

Ausser diesem Befunde sah man bei der mikroskopischen Untersuchung der Schnitte aus der Lunge das perivasculäre und peribronchiale Bindegewebe stark gewuchert und mit runden, sternförmigen und Spindelzellen durchsetzt. Dabei erschienen die Bronchien an verschiedenen Stellen verengt. Auch hier waren die Arterienwände stark verdickt und mit Rundzellen durchsetzt; die einzelnen Schichten waren nicht mehr genau von einander zu trennen, besonders gingen Media und Adventitia ohne Grenze in einander über, und ebenso die letztere in das umliegende Bindegewebe. Durch diese Verdickung der Wände und vielleicht auch durch die Wucherung des perivasculären Bindegewebes wurde das Lumen der Gefässe vielfach sehr verengt, manchmal sogar fast verschlossen.

Ausser den bis jetzt beschriebenen machten sich im Parenchym der Lungen noch andere sehr schwere Veränderungen bemerkbar. An einzelnen Stellen waren die Alveolenwände theilweise verschwunden, so dass mehrere Alveolen zu einem Hohlraum sich vereinigten. An anderen zeigten sich die Wandungen der Alveolen stark verdickt und mit zahlreichen Rund- und

Spindelzellen stark durchsetzt, wodurch auch die Lumina der Alveolen hier und da sehr verengt, hin und wieder ganz obliterirt waren. Das hieraus resultirende Bild war dem nicht unähnlich, welches man bei Drüsenschnitten zu sehen gewohnt ist. Die Epithelien der Alveolen zeigten sich dicht an einander gedrängt und von faserigem Gewebe rings umgeben. In nicht lufthaltigen Theilen konnte man manchmal in ganzen Lobulis keine Alveolenwände erkennen. Ein solcher Lungenabschnitt sah aus, als wäre er zusammengesetzt nur aus kleinen und grossen, runden, stern- und spindelförmigen Zellen. Diese letzteren beiden Zellarten liessen bald kleine stumpfe, bald lange spitze Ausläufer erkennen.

Die Pleura war über diesen Stellen nicht verändert.

Bei Prüfung mikroskopischer Präparate der Nieren machten sich keine Knötchen bemerkbar, wie man sie in der Lunge und Leber sah, doch fanden sich zahlreiche kleine Hämorrhagien in vielen Glomerulis und in dem interstitiellen Gewebe. Die Gefässwände zeigten sich wenig verändert, in ihrer Umgebung lagen wenig zahlreiche Rundzellen¹⁾.

In den späteren Stadien des Prozesses ist es nicht mehr möglich, Tuberkelbacillen oder auch nur Ueberreste von ihnen in den Geweben nachzuweisen. Allmählich verschwinden die zelligen Elemente aus den Knötchen und gehen über in faseriges Gewebe.

Die Milz zeigt im Verlaufe des Prozesses keine wesentliche Veränderung.

Um nun die Entstehung der verschiedenen Veränderungen genau kennen zu lernen, und um andererseits festzustellen, ob dieselben durch den Reiz der Tuberkelbacillen als Fremdkörper hervorgerufen werden, oder durch die Einwirkung der in den Tuberkelbacillen vorhandenen Albuminate bedingt sind, wurde eine Reihe von Untersuchungen in folgender Weise ausgeführt.

Nach Buchner²⁾ verlieren die Albuminate sterilisirter Pneumobacillen ihre pyogene Wirksamkeit, wenn sie mit basischen Anilinfarbstoffen in Verbindung gebracht werden. Diese

¹⁾ Die ausführlichen Protocolle über die Sectionsbefunde finden sich in meiner Inaug.-Dissert. Berlin Mai 1892.

²⁾ Berliner klin. Wochenschrift. 1890. No. 30.

Thatsache wurde für die folgenden Experimente verworthen. Einerseits war zu erwarten, dass man injicirte gefärbte Bacillen in den Geweben leicht wieder finden würde, dann aber sollte auch nachgewiesen werden, ob der Buchner'sche Satz auf Tuberkelbacillen angewandt werden könne.

Es wurde also eine Reincultur von Tuberkelbacillen in folgender Weise behandelt: Die Bacillenculturen wurden mit einer Platinnadel von ihrem Nährboden abgehoben und in ein Röhrchen mit stark fuchsinhaltigem Anilinwasser gebracht, und dieses dann auf zwei Stunden in einem Koch'schen Dampfapparat auf 100° C. erhitzt; sodann wurden sie auf ein Filter gegossen und so lange mit destillirtem Wasser überspült, bis dieses ungefärbt abfloss. Jetzt wurde das Filtrat wiederum in ein Reagenzglas übergeführt und mit destillirtem Wasser versetzt. Die dadurch erhaltene dunkelrosa aussehende Suspension blieb dann über Nacht stehen und kam am anderen Morgen auf zwei Stunden in den Dampfapparat. Nach dem Abkühlen wurde diese Flüssigkeit zu den Injectionen verwandt.

Die Sectionsbefunde aller mit dieser Suspension geimpfter Thiere ergaben sieben Wochen nach der Injection dasselbe Krankheitsbild, wie die mit ungefärbten todtten Bacillen behandelten.

Es wurde darauf eine Reihe von Thieren mit einer Suspension geimpft, welche auf folgende Weise hergestellt war:

Die Condensationsflüssigkeit von zwei Glycerinagarculturen von Tuberkelbacillen wurde abgegossen, und in diese Flüssigkeit wurden mit einer ausgeglühten Platinnadel die Colonien von Bacillen eingebracht. Darauf wurde das Röhrchen mit einem Wattepfropf versehen und 50 Stunden in einem Koch'schen Dampfapparat auf 100° C. erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Inhalt des Glases mit einer ausgeglühten Platinnadel umgerührt und die darin enthaltenen Klümpchen möglichst fein zertheilt. Von der so erhaltenen milchigen Suspension erhielten zwei Kaninchen je 0,5 g in die Ohrvene gespritzt; der Rest der Flüssigkeit wurde am nächsten Tage auf ein Filter gegossen und mehrmals mit siedend heissem, destillirtem Wasser überspült und in ein Reagenzglas gebracht. Darauf wurde die Masse mit Wasser etwa 5 Minuten gekocht und die so erhaltene Suspension zur Injection in die Vene verwandt.

Eine nach zwei Wochen vorgenommene Obduction ergab, dass die in den inneren Organen vorhandenen Veränderungen von den oben beschriebenen in keiner Weise abwichen.

Da sich bei allen bisher untersuchten Fällen herausgestellt hatte, dass die Knötchen, welche die sterilisirten Tuberkelbacillen hervorzurufen im Stande sind, genau dieselbe Struktur aufweisen, wie frische Tuberkeln, mit dem einzigen Unterschiede, dass die durch lebende Bacillen verursachten nach einiger Zeit in ihrem Centrum zu verkäsen beginnen, während die hier in Frage stehenden in faseriges Gewebe übergingen, so lag der Gedanke nahe, die Verkäsung werde hervorgerufen durch die Stoffwechselprodukte der Bacillen.

Um Gewissheit hierüber zu bekommen, wurden einige Thiere, welche schon mit todtten Bacillen geimpft waren, mit Koch'schem Tuberculin behandelt, und zwar mit verschiedenen grossen Mengen und Zeitabständen bis zu 0,04 g täglich.

Unter dieser Behandlung haben alle Thiere nicht im Geringsten abgenommen, sind auch in ihrem Wachsthum nicht zurückgeblieben.

Die Veränderungen in den Organen waren nur darin von denen bei den früher untersuchten Thieren verschieden, dass die Milz eine leichte Schwellung aufwies, welche ihren Grund in einer Hyperplasie der Follikel hatte. Eine Verkäsung oder Fettmetamorphose in den durch die todtten Bacillen hervorgerufenen Neubildungen liess sich bei diesen Thieren ebenso wenig nachweisen, wie bei den nicht mit Tuberculin behandelten.

Man kann also aus diesen Experimenten den Schluss ziehen, dass der todtte Tuberkelbacillus als ein stark reizender Fremdkörper auf den thierischen Organismus wirkt. In das Unterhautgewebe injicirt, verursacht er vermöge seiner chemotaktischen Eigenschaften einen Abscess. Wird er dagegen durch die Ohrvene in die Blutbahn gebracht, so übt er zunächst einen starken Reiz auf die Bindegewebelemente aus, und zwar nicht allein auf die der Alveolenwände, sondern auch auf die der Gefässwände (Art. pulm.). Im weiteren Verlauf zeigen sich dieselben Einflüsse auch in dem Bindegewebe der Leber, obwohl nicht in so hohem Grade; noch schwächer ist die Einwirkung auf die Nieren, und in der Milz liess sich keine Veränderung

nachweisen. Wird ein Thier ausserdem noch mit Tuberculin behandelt, so zeigt sich eine Hyperplasie der Follikel der Milz.

Die in der Lunge und der Leber durch den Reiz der todtten Tuberkelbacillen hervorgerufenen Veränderungen haben in den ersten Wochen nach der intravenösen Injection eine so grosse Aehnlichkeit mit jungen Tuberkeln, dass es vollkommen unmöglich war, beide von einander zu unterscheiden. Es sind diese Knötchen zusammengesetzt aus grossen und kleinen Rundzellen und Epithelioidzellen, zwischen die hier und da eine Riesenzelle eingesprengt liegt. Tuberkelbacillen sind in diesem frühen Stadium noch nachzuweisen; sie liegen meistens zwischen, manchmal aber auch in den Zellen. Diese Knötchen unterscheiden sich von ächten Tuberkeln nur dadurch, dass sie in den späteren Stadien keine Neigung zeigen, im Centrum zu verkäsen, sondern an Stelle der Zellen ein faseriges Gewebe sich bildet.

Da nun Tuberkelbacillen, trotzdem sie getödtet und damit ihrer Stoffwechsels- und Fortpflanzungsfähigkeit beraubt sind, dennoch Veränderungen in dem Gewebe hervorrufen können, die den frischen Tuberkeln in ihrer Struktur vollständig gleichen, und da ferner die Elemente dieser Knötchen sich in ihren späteren Stadien zu Fasern umbilden, so darf man wohl mit Virchow¹⁾ annehmen, dass ein Tuberkel eine Neubildung sei, die aus Bindegewebe hervorgeht.

Diese Neubildung entsteht dadurch, dass der Tuberkelbacillus als reizender Fremdkörper eine Wucherung der bindegewebigen Elemente verursacht, und dass die jungen Zellen durch lange Einwirkung seiner giftigen Stoffwechselprodukte getödtet werden, wodurch Verkäsung erzeugt wird.

Wir haben bei den Beschreibungen der Sectionsbefunde gesehen, dass die Bacillen aus den Knötchen allmählich verschwinden, dass aber, so lange noch Reste von ihnen vorhanden sind, die Rundzellen einen hervorragenden Antheil an der Bildung der Knötchen nehmen. Hieraus ergibt sich als sehr wahrscheinlich, dass der Reiz ein chemischer ist, und dass ferner das Reizmittel in dem Bacillenkörper vorhanden sein muss und nur durch Zerfall desselben frei wird. Alsdann fangen die Bindegewebssele-

¹⁾ Cellularpathologie. IV. Aufl. S. 559,

mente an zu wuchern; es bilden sich durch den chemischen Einfluss Zellen, die bewegungsfähig sind, wie solche schon Virchow¹⁾ beobachtete. Durch die chemotaktischen Eigenschaften der Zerfallsprodukte sammeln sich diese Zellen in grösseren oder kleineren Haufen an.

Da die Gefässwände demselben Reiz ausgesetzt sind, wie die übrigen Gewebe, so tritt auch hier eine Wucherung der bindegewebigen Elemente auf, und es ergibt sich an vielen Stellen dasselbe Bild, das Heubner²⁾ als bezeichnend für die Arteriitis syphilitica beschrieben hat.

IX.

Ueber circumscripte Bindegewebshyperplasien oder Bindegewebsspindeln (Nodules hyalins von Rénaut) in den peripherischen Nerven des Menschen.

Von Prof. Fr. Schultze in Bonn.

In dem 2. und 3. Hefte des 128. Bandes dieses Archivs hat Herr Professor Langhans in Bern in eingehender und ausführlicher Weise Veränderungen in den peripherischen Nerven bei Cachexia thyreopriva des Menschen, sowie bei Cretinismus beschrieben, welche mit denjenigen, welche auch ich selbst früher beim Menschen gesehen und beschrieben habe, offenbar identisch sind. Es sei mir darum gestattet, an diese Mittheilungen von Langhans einige Bemerkungen zu knüpfen.

Ausser Rump, dessen nicht ausreichend klare Beschreibung in einem Falle von multiplen Neuromen aus dem Jahre 1879 herrührt (s. d. Archiv Bd. 80. S. 177), und ausser Varaglia, dessen Beschreibung mir nur nach demselben kurzen Referate, wie Langhans, im Neurol. Centralblatt 1885 (nicht 1887) zugänglich ist, der aber wohl jene Gebilde vor sich gehabt hat, wie sie Thomsen im 109. Bande dieses Archivs als Derivate veränderter Ganglienzellen beschrieb und abbildete, — ausser diesen beiden Autoren hat, wie ich erst vor Kurzem ersehe, Rénaut im Jahre 1881 die gleichen Gebilde bei den Einhufern beschrieben, wie Langhans, Oppenheim und Siemerling, Rosenheim, Stadelmann, Joffroy und Achard, Holschewnikoff, Arnold, Trzebinski und ich beim Menschen.

¹⁾ Cellularpathologie. IV. Aufl. S. 360.

²⁾ Dieluetische Erkrankung der Hirnarterien. Leipzig 1874.