

XIX.

Histologische Untersuchungen über die Einwirkung der Zimmtsäure auf tuberculöse Kaninchen.

(Aus der chirurgischen Privatklinik von Prof. A. Landerer in Leipzig.)

Von Dr. med. Paul Richter,
früherem Assistenzarzt der Privatklinik.

Nachdem früher das Princip der therapeutischen Wirkung der Zimmtsäure, sowie der Einfluss der intravenösen Zimmtsäureinjectionen auf Blut, Blutkreislauf u. s. w., sowie ihre interessanten Beziehungen zu den Leukocyten besprochen worden sind, soll in Folgendem ein kurzer Ueberblick gegeben werden über die Resultate, welche bei Behandlung der Impftuberculose der Kaninchen erzielt worden sind. Da es sich um eine fortlaufende Reihe intravenöser Injectionen handelte, war diese Thierart die einzige, welche in Frage kommen konnte.

Die Versuchsreihe bezieht sich auf 10 Kaninchen möglichst gleicher Grösse, welchen am 12. Mai 1892 eine Aufschwemmung einer frischen Tuberkelbacillen-Reincultur (aus dem Leipziger pathologischen Institut) in Kochsalzlösung in die Ohrvenen injicirt wurde. Am 23. Mai starb das erste Thier, ohne dass die Section schon makroskopische tuberculöse Veränderungen nachwies; am 25. Mai ein zweites mit einer mässigen Menge tuberculöser Knoten in beiden Lungen, und am 1. Juni ein drittes mit einer weit verbreiteten Tuberculose beider Lungen und vereinzelt tuberculösen Heerden in der Leber; die Milz erwies sich frei. Von diesem Tage an, wo das Vorhandensein einer experimentellen allgemeinen Tuberculose bei sämtlichen Versuchsthieren sich mit einiger Wahrscheinlichkeit annehmen liess, wurde mit der Behandlung bei 6 Kaninchen begonnen; ein Thier blieb als Controlthier zurück. Benutzt wurde dieselbe Emulsion, wie sie von Landerer auch am Menschen verwandt wird (5 pCt.); allerdings wurde mit relativ höheren Dosen vorgegangen, als sie

beim Menschen rätlich sind. Angefangen wurde mit Einspritzungen von 0,1—0,2 g und dieselben 3mal wöchentlich gemacht, von der dritten Woche der Behandlung an wurden die Dosen allmählich gesteigert, bis 1,0 g erreicht war, von diesen hohen Gaben jedoch bald Abstand genommen und schliesslich durchschnittlich 0,5 zweimal wöchentlich intravenös injicirt. Am 1. December, also 6 Monate nach Beginn der Behandlung wurde dieselbe sistirt. Die Thiere, welche nach der Infection stark abmagerten und auch während des Beginnes der Behandlung sehr geringe Fresslust zeigten, vertrugen die Injection, auch die höchsten Dosen, recht gut und nahmen sämmtlich erheblich an Gewicht zu. Spontan starben 2 Thiere, ein Kaninchen, sehr schwach und elend, nach 6 Einspritzungen am 19. Tage nach Beginn der Behandlung, ein zweites $7\frac{1}{2}$ Monate nach demselben an einer acuten Pneumonie; sämmtliche anderen Thiere mussten durch Chloroform getödtet werden. Das nicht behandelte Controlthier starb, stark abgemagert, verhältnissmässig spät, nemlich erst 7 Monate nach der Infection; die Section wurde leider versäumt. Ein Rückschluss darauf, dass die ursprüngliche Infection keine allzu schwere gewesen wäre, ist daraus nicht zu ziehen; denn, wie erwähnt, starben 2 andere Thiere an ausgesprochener Tuberculose bereits am 13. und 18. Tage nach erfolgter Infection. Ungleichheiten des Verlaufs sind nie zu vermeiden, da es nicht möglich ist, besonders bei intravenöser Injection, die Menge der Bacillen auf die einzelnen Thiere ganz gleichmässig zu vertheilen.

Es folgen die Sectionsbefunde und die Resultate der mikroskopischen Untersuchung.

I. Kaninchen, gestorben 19 Tage nach Beginn der Behandlung, 39 Tage nach der Infection. Erhält, bereits sehr elend, am 18. (38.) Tage, um den Effect der Injection recht deutlich zu machen, noch 0,8 ccm injicirt.

Makroskopisch: Ueber beide Lungen verstreut zahlreiche miliare Knötchen, deutlich von einem hyperämischen Hofe umgeben. Beide Lungen sehr blutreich, in den Randpartien emphysematös. Milz vergrössert, ohne makroskopisch sichtbare Tuberkel. Leber sehr blutreich, enthält Coccidienknoten und vereinzelte Tuberkel. Nieren zeigen Stauung; Grenzschicht deutlich abgesetzt; sonst ohne Veränderungen.

Mikroskopisch: Capillaren der Lunge stark erweitert, strotzend mit Leukocyten gefüllt; dieselben liegen in vielen Gefässen besonders im Centrum angehäuft; an anderen Stellen ist die Gefässwand und das dem Gefäss benachbarte Gewebe mit Leukocyten massenhaft durchsetzt. Die Tuberkel

treten vorwiegend als tuberculöse Peribronchiten auf. Die Tuberkel zeigen sich von Zonen massenhafter Leukocyten (vorwiegend multinucleärer) umgrenzt. Eine Einwanderung von Leukocyten in die Tuberkel selbst ist vorhanden, hält sich aber in bescheidenen Grenzen. Beachtenswerth ist der geringe Gehalt der tuberculösen Herde an nekrotischem Gewebe. — Auch in dem den tuberculösen Herden benachbarten Gewebe finden sich die Alveolarsepta reichlich mit Leukocyten durchsetzt, so dass dieselben stellenweise das Gewebe fast verdecken; die Alveolarsepta erscheinen theilweise verquollen und reichlich mit Flüssigkeit durchtränkt. Daneben wieder fast normales Gewebe.

Der Bacillengehalt der tuberculösen Herde ist ein reichlicher, ohne wesentlichen Unterschied gegenüber dem der nicht behandelten Thiere.

Es handelt sich hier also wesentlich um Capillarektasie, seröse Durchtränkung und massenhafte Leukocytenanhäufung um die Tuberkel herum und in den Alveolarsepta, und man könnte dieses erste Stadium etwa bezeichnen als „Leukocytose der Lunge“.

II. Kaninchen, gut genährt und fett (hat 14 Tage vorher noch 6 lebende Jungen geworfen), wird am 98. Tage nach der Infection, am 78. nach Beginn der Behandlung, durch Chloroform getödtet.

Makroskopischer Befund: Lungen beiderseits lufthaltig, in den Randpartien hochgradiges Emphysem. Mässig zahlreiche, weissgelbliche Knötchen sind über beide Lungen verstreut. Dieselben prominiren nur wenig über die Oberfläche. Ein grosser Theil derselben ist von einem röthlichen Hof umgeben, so dass die Lunge ein marmorirtes Aussehen gewinnt. Auf dem Durchschnitt sind beide Lungen sehr succulent.

Milz, stark vergrössert, zeigt keine Tuberkelknötchen, ebenso wenig die Nieren. Vereinzelte Tuberkel in der Leber.

Mikroskopisch: Befund in vieler Beziehung ähnlich, wie beim vorigen Thiere. Die die Tuberkel umgebende Leukocytenzone, aus mehreren (bis 6—10) Schichten bestehend, ist schärfer gegen die Umgebung abgesetzt; in den Tuberkelheerd selbst, in dessen Innerem centrale Verkäsung nicht mehr zu finden ist, hat nicht nur eine sehr reichliche Leukocyteneinwanderung stattgefunden, sondern an einzelnen Stellen schieben sich bereits Capillaren in den Tuberkel hinein. In den Randpartien des Leukocytenwalls lassen sich bereits Bindegewebsspindelzellen und epitheloide Zellen, mitunter in regelmässiger, zu concentrischen Streifen sich gruppirender Anordnung, zum Theil anscheinend regellos gelagert, erkennen.

Auch hier sind die Alveolarwände zum Theil mit Leukocyten durchsetzt, gequollen und an einzelnen Stellen findet sich kernarmes Exsudat in den Alveolen. Andere Partien emphysematös. — Mässig zahlreiche Bacillen, die sich schlecht färben und ihren Farbstoff leicht wieder abgeben.

Hier ist es also bereits zu scharfer Umwallung des Tuberkels gekommen. Daneben lassen sich die Anfänge von Gefässneubildung, sowie einer Durchwachsung des Tuberkels mit Binde-

gewebe erkennen. Diese Periode liesse sich bezeichnen als: „Stadium der Umwallung“ und interstitieller Pneumonie.

III. Kaninchen, noch kräftig und gut genährt, wird am 122. Tage nach Beginn der Behandlung (letzte Injection 3 Tage vorher) mit Chloroform getödtet.

Befund. a) Makroskopisch: Milz und Nieren erweisen sich als tuberkelfrei; die Leber enthält spärliche, zum Theil verfettete Tuberkel.

Beide Lungen enthalten eine mässige Menge kleinerer und grösserer Knötchen; letztere machen den Eindruck confluirter Tuberkel; sie sind graugelblich gefärbt und fühlen sich fest an. Ein Ausstrichpräparat aus denselben ergiebt ganz vereinzelte Tuberkelbacillen. Randpartien der Lunge sind emphysematös. Die Lunge im Uebrigen überall lufthaltig, der Blutgehalt nicht vermehrt.

b) Mikroskopisch: Die Knötchen zeigen im Centrum geringe Verkäsung, es folgt darauf eine mehrfache Schicht gut erhaltener epithelioider Zellen. Die Knötchen sind von multinucleären Leukocyten durchsetzt, welche anscheinend aus der Umgebung in den Tuberkel hineingewandert sind. Die Randzone des Knötchens wird von einem Kranze jungen, fibrösen, noch zellreichen Bindegewebes gebildet, das den Tuberkel kapselartig von allen Seiten umgiebt. Von demselben dringen stellenweise vereinzelte, lang ausgezogene, spindelförmige Zellen, vereinzelt auch Stränge bereits ausgebildeten Bindegewebes, ebenso auch Capillaren in den Tuberkel hinein. Im Anschlusse an diese Schicht findet sich in der Umgebung der Tuberkel überall gesundes Lungengewebe. Bacillen wurden nur ganz vereinzelt gefunden (in vielen Präparaten nur 1—2); dieselben lagen in der dem bindegewebigen Kranze benachbarter Schicht epithelioider Zellen.

Man könnte hier von einem „Stadium der Abkapselung und Bindegewebsdurchwachsung“ sprechen.

IV. Kaninchen, in gutem Ernährungszustande, am 155. Tage nach Beginn der Behandlung durch Chloroform getödtet.

Makroskopisch ähnelt der Befund an den Lungen völlig dem vorigen. Nur ist die Zahl der Knötchen eine spärlichere und ihre Grösse geringer.

Mikroskopisch zeigen die Knötchen ebenfalls im Centrum keine Nekrose. Durchsetzt sind die Tuberkel von zahlreichen Rundzellen und von Zügen neugebildeten Bindegewebes, die von der Peripherie aus in ihn hineinstrahlen und seine Struktur undeutlich machen. Innerhalb des Tuberkels finden sich an mehreren Stellen mit rothen Blutkörperchen erfüllte Hohlräume. Nach aussen wird der Tuberkel durch eine Schicht fibrösen Bindegewebes abgeschlossen, das bedeutend zellärmer ist, als bei dem vorigen Thiere. Alveolen und interalveoläres Gewebe in der Umgebung des Tuberkels zeigen keine frisch entzündlichen Veränderungen. Dagegen finden sich die Alveolarsepten vielfach bis zum Dreifachen verdickt durch Einlagerung faserigen Bindegewebes. Ziemlich reichlich Lymphknötchen. Tuberkelbacillen wurden in keinem einzigen Präparate mehr gefunden.

Milz vergrössert, blutreich, ohne Tuberkel.

Leber zeigt an verschiedenen Stellen narbenartige Einziehungen, an

denen sich aber mikroskopisch eine ehemalige Tuberkelstruktur nicht nachweisen lässt.

V. Kaninchen, 224 Tage nach dem Beginne der Behandlung gestorben. Die Section ergibt eine doppelseitige Pneumonie beider Unterlappen. Vereinzelte Tuberkelknoten, die erweicht sind und sich unter dem Mikroskop als eitrig verändert und mit Rundzellen durchsetzt erweisen. Da das Bild der Tuberculose durch die gleichzeitige Pneumonie verwischt wird, soll hier nicht weiter auf diesen Fall eingegangen werden. — Zu gleicher Zeit starben auch andere Kaninchen an Pneumonie.

VI. Kaninchen, in ausgezeichnetem Ernährungszustande, hat viel an Gewicht zugenommen, durch Chloroform getödtet 278 Tage nach Beginn der Behandlung, 298 Tage nach der Infection.

Makroskopisch: Milz, Leber, Niere ohne Tuberkel.

Lunge in Theilen ihrer Oberlappen beiderseits luftleer. In den Unterlappen beiderseits zahlreiche weisse Knötchen, die Tuberkeln makroskopisch sehr ähnlich sind, sich unter dem Mikroskop aber als Parasitenembryonen und -Eier erweisen. Sehr starkes Emphysem, namentlich der Randpartien. Auf dem Durchschnitte in beiden Theilen des Oberlappens durch Farbe und Consistenz sich von den übrigen Partien abhebende Stellen, die an die schiefrige Induration bei menschlichen tuberculösen Prozessen erinnern, sich hart anfühlen und auf dem Durchschnitt vereinzelte Knötchen erkennen lassen.

Mikroskopisch: Die Struktur des Lungengewebes ist eigenthümlich verändert. Neben grossen Lichtungen, die anscheinend stark erweiterten Alveolen angehören, finden sich in unmittelbarer Nähe Hohlräume mit geringem Lumen, deren Wandung noch etwas infiltrirt ist; das Gewebe derselben zeigt eine starke Vermehrung von Bindegewebsfasern und Bindegewebszellen mit zum Theil länglichem Kern. Die Wandungen dieser Räume liegen oft so dicht zusammen, dass von einer wirklichen Lichtung kaum noch gesprochen werden kann und eine Wand unmittelbar der anderen anliegt oder in sie übergeht. Daneben findet sich wieder anscheinend normales Lungengewebe in reichlicher Ausdehnung. Heerde, früheren Tuberkelheerden entsprechend, finden sich nur noch spärlich; sie repräsentiren 2 Typen. Die einen gleichen noch den früher beschriebenen, mit kräftigem Bindegewebsring; das Centrum, wo von nekrotischem Gewebe durchaus nichts mehr zu erkennen ist, wird eingenommen von massenhaften Leukocyten (meist uninucleär). Vom Randwall strahlen kräftige kernarme Bindegewebszüge in den Heerd ein, verästeln sich nach verschiedenen Richtungen, so dass der Heerd dadurch in mehrere Abtheilungen zerlegt wird; Capillaren sind vorhanden, aber eher spärlicher. An anderen Stellen findet man Heerde, verhältnissmässig arm an Leukocyten, fast nur aus Bindegewebszügen bestehend, älteren Narben ähnlich. — Tuberkelbacillen sind in keinem Schnitt durch Färbung nachzuweisen.

Wir haben es hier entschieden mit Narbenbildung und Narbenschrumpfung sowohl um die Tuberkel herum, als in den

Alveolarsepten zu thun, so dass wir diese Periode bezeichnen könnten als das „Stadium der Vernarbung“.

Die Prozesse, die durch die intravenöse Injection von Zimmtsäureemulsion in tuberculösen Kaninchenlungen herbeigeführt werden, lassen sich in folgender Weise zusammenfassen. Zunächst entsteht um die tuberculösen Herde Entzündung, hauptsächlich in Capillarektasie, seröser Durchtränkung und Leukocytenanhäufung bestehend (Stadium der Leukocytose). Später findet man um die Tuberkelknötchen einen mehrfachen Leukocytenwall und zugleich beginnende Einwanderung von multinucleären Leukocyten in die Knötchen und Alveolarsepta, sowie Gefässneubildung (Stadium der Umwallung).

In einer weiteren Periode finden wir den Tuberkel von jungem Bindegewebe (vorwiegend epithelioiden Zellen) umwallt und zugleich wachsen junges Bindegewebe und Gefässe in den Tuberkel hinein (Stadium der Durchwachsung und Vascularisation).

Bacillen sind in diesem Stadium schon fast völlig verschwunden. Schliesslich sehen wir dieses junge Bindegewebe in Narbengewebe übergehen, während die übrigen Lungenpartien theils emphysematös, theils normal, theils im Zustande chronischer interstitieller Pneumonie gefunden werden (Stadium der Vernarbung und Schrumpfung).

Bacillen sind keine mehr zu finden. Die Thiere zeigen jetzt auch wieder völliges Wohlbefinden und Gewichtszunahme, nachdem sie vor der Behandlung abgenommen und im Anfang derselben einen Stillstand gezeigt haben.

Die in den späteren Stadien um grössere Tuberkelheerde herum zu beobachtenden Prozesse gleichen vollständig den bekannten Vorgängen, wenn Substanzverluste, nekrotische Partien, Fremdkörper (Glasplättchen, todtte Leberstückchen), welche keine schädlichen chemischen Einflüsse ausüben, umwallt und durchwachsen werden.

Ueberblicken wir das Resultat der mitgetheilten Behandlungsversuche tuberculös gemachter Kaninchen mit intravenösen Zimmtsäureinjectionen, so geht jedenfalls daraus hervor, dass der Verlauf der Impftuberculose unter dem Einflusse dieser Therapie ein wesentlich protrahirter ist, als gewöhnlich. Behandlungsmethoden, mit denen es gelingt, tuberculöse Kaninchen fast ein

Jahr am Leben zu erhalten, sind bisher noch nicht beschrieben, wenngleich wir weit entfernt sind, aus der Zeitdauer des Verlaufes der Tuberculose allein so weitgehende Schlüsse zu ziehen, wie Kitasato¹⁾, der in der Mittheilung seiner Versuche über die Heilwirkung des Tuberculins an tuberculösen Meerschweinchen erklärt, dass, wenn es bei richtiger und gleichmässiger Art der Infection gelänge, ein behandeltes tuberculöses Meerschweinchen länger als 11 Wochen am Leben zu erhalten, damit allein schon der heilsame Einfluss der Behandlung erwiesen wäre. —

Aber auch die Art und Weise der Impftuberculose des Kaninchens erscheint unter dem Einflusse der intravenösen Zimmtsäureinjectionen von der gewöhnlichen wesentlich verschieden. Statt des gewöhnlichen Bildes umfangreicher, allmählich einschmelzender und verkäster Knoten mit reichlichem Bacillengehalt erblicken wir nur spärliche Knötchen, deren Bacillengehalt immer mehr abnimmt, bis sich schliesslich überhaupt Bacillen durch die Färbung nicht mehr nachweisen lassen, und die statt der Neigung zur Verkäsung vielmehr gerade umgekehrt die Tendenz zu fibröser Umwandlung zeigen. Dass bei unseren behandelten Versuchsthiere die Abdominalorgane, speciell Milz und Leber, so wenig oder gar keine Tuberkel bzw. Residuen davon aufweisen, ist allerdings wohl nicht auf Rechnung der Behandlung, sondern des Modus der Infection zu setzen. Ist, im Gegensatz zum Meerschweinchen, schon bei der gewöhnlichen subcutanen oder intraperitonäalen Infection beim Kaninchen die Lunge Hauptlocalisationsort der Tuberculose, so ist es bei der intravenösen Application der Bacillen-Reinculturen in die Ohrvenen erst recht leicht erklärlich, wenn die Lungen als die erste grössere Station auf dem Blutwege mit einer so grossen Menge von Keimen überschwemmt werden, dass für eine Ansiedelung in anderen Organen nicht mehr viel übrig bleibt.

Es erinnern unsere Bilder, sowohl makroskopisch wie mikroskopisch, sehr an die Ergebnisse, wie sie Prudden, Hodenpyl und besonders Vissmann²⁾ bei der intravenösen Injection abgetödteter Tuberkelbacillen erhalten haben.

Es wird sich zunächst also fragen, ob durch die Behandlung

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene. Bd. 13.

²⁾ Dieses Archiv. Bd. 127.

eine directe Abtödtung der Tuberkelbacillen im Gewebe erzielt worden ist, ob also der Zimmtsäure ein schädigender Einfluss auf den Tuberkelbacillus selbst zukommt. A priori wäre dies ja nicht unwahrscheinlich, zumal in letzter Zeit, älteren Angaben entgegen, Troje und Tangl¹⁾ auch für das Jodoform eine directe antibacilläre Giftwirkung den Tuberkelbacillen gegenüber nachgewiesen haben, die allerdings nur ausserhalb des lebenden Thierkörpers erkannt werden konnte. Indessen haben uns Reagenzglasversuche diese Art der Wirksamkeit als nicht von Bedeutung erscheinen lassen.

Während für das Zimmtöl Behring²⁾ früher stark entwicklungshemmende Eigenschaften festgestellt hat, fanden wir, dass der Zimmtsäure und ihr verwandten Körpern bactericide Wirkungen überhaupt nicht, entwicklungshemmende nur in sehr geringem Grade zukommen. Speciell zeigten Versuche, nach Art der von Troje und Tangl angegebenen angestellt, mit Tuberkelbacillenculturen, welche Tage lang mit Zimmtsäure bestreut aufbewahrt wurden, dass nach ihrer — subcutanen — Application in den Thierkörper sowohl locale, als allgemeine metastatische Tuberculose mit sehr progressivem Verlaufe entstand.

Bemerkt sei hier, dass allerdings der ganz stricte Beweis, dass bei unseren Versuchsthieren die Bacillen auch wirklich getödtet und die Tuberkel nicht mehr infectiös waren, insofern nicht erbracht worden ist, als Uebertragungsversuche aus äusseren Gründen unterlassen werden mussten; indessen glauben wir nicht anders den Umstand deuten zu dürfen, dass, wie in den Versuchsprotokollen erwähnt, unmittelbar an die spärlichen Tuberkel sich überall gesundes functionsfähiges Lungengewebe ohne Entzündungserscheinungen anschloss und dass die Thiere nach schwerer Erkrankung sich wieder vollständig erholt haben.

Betrachten wir nun den Einfluss, welchen die intravenösen Zimmtsäureinjectionen auf das tuberculös afficirte Gewebe ausüben, so sehen wir, dass der Tuberkel selbst zunächst nicht davon betroffen wird. Nekrotische Vorgänge innerhalb des Tuberkels waren bei unseren Thieren jedenfalls spärlicher, als sie bei unbeeinflusstem Verlaufe der Tuberculose gewesen wären;

¹⁾ Arbeiten aus dem pathologischen Institut Tübingen. 1891. Bd. V.

²⁾ Zeitschrift für Hygiene. Bd. V.

ebenso fehlten Verkalkungsvorgänge, wie sie Landerer bei intravenösen Perubalsaminjectionen gesehen hat, gänzlich. Ihr Werth für eine etwa künstlich herbeigeführte Heilung des Tuberkels ist ja allerdings nicht mehr hoch anzuschlagen, seitdem Yamagiwa¹⁾ gezeigt hat, dass sie bei nicht behandelten tuberculösen Thieren, wofern nur die Tuberculose schon einige Zeit besteht, in gleicher Weise und Häufigkeit vorkommen, als beispielsweise bei Kaninchen, die mit Tuberculin behandelt worden sind. Ebenso wenig kam es im Verlaufe der Behandlung irgendwie zu eitriger Einschmelzung und schliesslicher Elimination tuberculöser Massen, wenn auch wiederholt Durchsetzung des Tuberkels mit multinucleären Zellen constatirt wurde. Das einzige, was von Veränderungen innerhalb des Tuberkels constatirt wurde, waren kleine Blutungen in denselben.

Vielmehr zeigen unsere Versuchsergebnisse, dass in der Hauptsache das in der Umgebung des Tuberkels gelegene Gewebe afficirt befunden wurde. Es wirkt die in die Blutbahn eingeführte Zimmtsäure direct nur auf das gefässhaltige Gewebe; sie erregt vermöge ihrer chemotaktischen Eigenschaften eine künstliche Entzündung, die sich in der Hauptsache in der Nachbarschaft der tuberculösen Herde localisirt und im weiteren Verlaufe durch interstitielle Pneumonie und Bildung einer dichten Umhüllung zur völligen Abkapselung des Tuberkels, zu Sistirung des Stoffwechsels in seinem Innern und damit wahrscheinlich zu Schwund und Tod der Bacillen führt.

Was die Berechtigung betrifft, Entzündungsvorgänge bei Tuberculose künstlich hervorzurufen, so muss zugegeben werden, dass die Frage noch eine controverse ist. Speciell für die Tuberculose ist Baumgarten²⁾ bei seinen Untersuchungen über die Wirkung des Tuberculins zu der Erkenntniss gekommen, dass „die Concurrenz einer acuten Entzündung caeteris paribus den Verlauf der Tuberculose deletärer zu gestalten geeignet ist“. Baumgarten fand bei seinen tuberculinisirten Kaninchen sowohl makroskopisch wie mikroskopisch erhebliche Unterschiede gegenüber den nicht behandelten Controlthieren: makroskopisch eine

¹⁾ Dieses Archiv. Bd. 129.

²⁾ Internationale Beiträge zur Medicin. Festschrift, Rudolf Virchow gewidmet. Bd. III.

weit massenhaftere Propagation der Tuberculose, mikroskopisch einen weit grösseren Bacillengehalt der einzelnen Tuberkel. Er glaubt, dass es nur die in der Umgebung der Tuberkel hervorgerufene acute Entzündung ist, welche theils durch die bewirkte grössere Feuchtigkeit und Lockerung des Gewebes, theils rein mechanisch durch die Herabsetzung der mechanischen Wachsthumswiderstände, theils durch Verstärkung des Lymphstromes der örtlichen und allgemeinen Propagation der Tuberkelbacillen-Vorschub leistet. Umgekehrt hält dagegen Ribbert¹⁾ den Einfluss der Entzündung auf die Tuberculose für einen günstigen, wenn sie sich innerhalb gewisser niedriger Grenzen hält, und glaubt einerseits, dass gerade die verstärkte Transsudation und lebhaftere Lymphströmung eine bessere Resorption der toxischen Produkte ermögliche, andererseits dass im Anschluss an die Entzündung die Lebensenergie des die Tuberkel begrenzenden Gewebes erhöht würde, eine lebhaftere Wucherung der fixen Elemente desselben stattfände und durch das Wachsthum derselben die Abkapselung der tuberculösen Herde herbeigeführt würde. Damit wäre der spontane Heilungsprozess nachgeahmt.

Ribbert ist bei diesen theoretischen Betrachtungen von den beim Tuberculin gemachten Erfahrungen ausgegangen, betont indessen ausdrücklich, dass „wahrscheinlich auch jede andere Entzündung, ja vielleicht nur eine verstärkte Hyperämie von ähnlichen Einflüssen auf den Verlauf der Tuberculose sein wird, sofern sie nur die tuberculösen Herde mit gleicher Intensität trifft“.

Unsere angeführten Therversuche geben die experimentelle Bestätigung dieser Ansicht, während sie den Baumgarten'schen Befunden völlig entgegengesetzt sind und nur die Durchsetzung der Tuberkel mit multinucleären Zellen mit ihnen gemein haben.

Die Erklärung der Differenz ergibt sich aus einem Vergleiche der Wirkungsweise beider Mittel, des Tuberculins und der Zimmtsäure. Beide beruhen zwar auf demselben therapeutischen Principe: der künstlich erzeugten acuten Entzündung in der Umgebung des Tuberkels; beiden gemeinsam ist, wie früher betont worden ist, die chemotaktische Wirksamkeit und die Herbeiführung einer allgemeinen Leukocytose. Trotzdem ist der

¹⁾ Deutsche med. Wochenschr. 1892.

Verlauf und schliessliche Ausgang der hervorgerufenen Entzündung bei beiden ein völlig verschiedener. Die Befunde am Menschen haben übereinstimmend ergeben, was Virchow bereits in seinem Vortrag über Tuberkelheilung¹⁾ ausgeführt hat, dass die nach Tuberculingebrauch einsetzende Entzündung eine stürmische ist, mit der Tendenz, käsige Gewebe zu modificiren und zum Zerfall zu bringen, und dass gerade die heftige Reizung der Umwandlung des Granulationsgewebes in der Umgebung des Tuberkels in definitives festes Bindegewebe entgegensteht, indurative Prozesse verhindert. Im Einklang damit haben die Experimentaluntersuchungen gezeigt, dass auch bei der am längsten andauernden Behandlung mit Tuberculin eine fibröse Demarcation nicht erzielt wurde, und Yamagiwa findet als einzigen greifbaren pathologisch-anatomischen Unterschied bei seinen mit Tuberculin behandelten Kaninchen eine stärkere Anhäufung von Rundzellen um die Tuberkel gegenüber den Controlthieren. Dem gegenüber steht die bei unseren Versuchsthieren hervorgerufene Entzündung mit ihrem milden, den Gesamtorganismus durchaus nicht schädigenden Verlaufe, ihrer reparativen, nicht destruirenden Tendenz, ihrer Eigenschaft, reiche Proliferation der fixen Zellen in der Umgebung des Tuberkels anzuregen und somit derbes, schwieliges Bindegewebe zu produciren.

Von den theoretisch denkbaren Möglichkeiten der Heilung des Tuberkels: Verfettung, Resorption, Vernarbung, Abkapselung sind es also die beiden letzteren Erscheinungen, welche bei unseren Versuchsthieren durch die Zimmtsäure künstlich hervorgerufen wurden und welche, ohne dass das Mittel direct auf die Bacillen selbst wirkt, auch zu einem Schwunde der letzteren führten. Es ist wohl hauptsächlich auf Grund der ungünstigen Erfahrungen mit dem Tuberculin zu setzen, wenn dem von Landerer in die Therapie der Tuberculose eingeführten Princip der künstlichen Entzündung bisher noch nicht die verdiente Anerkennung geschenkt worden ist; sowohl die angeführten Thierversuche, wie die günstigen klinischen Erfahrungen von Landerer und Anderen, lassen eine weitere Anwendung wünschenswerth erscheinen.

¹⁾ Verhandlungen der Berl. Med. Gesellschaft. 1891.