

(Aus der Prosektur des Tuberkulosekrankenhauses der Stadt Berlin.
Ärztlicher Direktor: Dr. *Utrici.*)

Über das Verhältnis der Uferzellenspeicherung und Serumüberempfindlichkeit zur experimentellen Tuberkulose.

Von
Walter Pagel und J. E. Garcia-Frias.

Mit 16 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. August 1929.)

I.

Die vorliegenden Untersuchungen beabsichtigen nicht, die bekannten Befunde von Farbstoffspeicherung in Tuberkelzellen (*Goldmann, Kiyono, Joest und Emshoff, Oppenheimer, Bowman, Ewans und Winternitz, R. H. Jaffé u. a.*) um weitere zu vermehren. Vielmehr ist *Hauptgegenstand dieses ersten Abschnittes unserer Abhandlung die gegenseitige Beeinflussung der spezifischen, tuberkulösen Umstimmung (Allergie) und der Vitalspeicherung.*

Ehe wir dieser Frage näher treten, sei in Ergänzung der oben angeführten Untersuchungen aus dem Schrifttum darauf hingewiesen, daß in unseren — ausschließlich mit *Tusche* angestellten — Versuchen zwar auch Speicherung vieler Herdzellen nachweisbar war, diese aber in Lunge, Milz und Lymphknoten niemals stärkere Grade erreichte; gleichgültig, ob die Speicherung vor, nach oder gleichzeitig mit der Infektion einsetzte. Nur in der Leber war sie ausgesprochen (Abb. 1). Hier wurden die Herdzellen besonders dann reich mit Tusche beladen angetroffen, wenn die übrigen Uferzellen (Kupfferschen Sternzellen der Leber, Sinusendothelien der Milz) weniger Farbstoff enthielten.

Nur an Stellen, wo mit besonderer Trägheit des Stoffwechsels zu rechnen ist, wie innerhalb der bei Meerschweinchentuberkulose häufigen, anämischen Leberinfarkte, erhielt sich die Tuscheablagerung innerhalb der Kupfferschen Sternzellen ebenso lange wie in den tuberkulösen Herden. Diese entstehen in der Meerschweinchenleber überwiegend in den Lymphscheiden der Pfortaderverzweigungen der Läppchenperipherie (vgl. *Stoerk, Pagel*). Für sie kommt eine Beteiligung des „Retikuloendothels“ im engeren Sinne nicht in Frage. Vielmehr geben vorwiegend Fibroplasten, zum kleineren Teile auch „Adventitial-

zellen“ den Mutterboden dieser tuberkulösen Herde ab. Doch ist nach unseren Erfahrungen für diese Zellen, sobald sie sich unter der Einwirkung von Tuberkelbacillen vermehren bzw. zu Epitheloid- und Riesenzellen umbilden, mit frühzeitigem Beginn der Speicherung zu rechnen. Diese erreicht jedoch auf der anderen Seite erst später höhere Grade und wird durch die zähe Erhaltung des Speicherstoffes gegenüber der relativ raschen Reinigung des Retikuloendothels im engeren Sinne eindrucks- voll. Besonders die Riesenzellen weisen dann ansehnliche Mengen des Speicherstoffes auf (Abb. 1 u. 2). Darauf haben früher ja schon *Kiyono* sowie *Bowman*, *Evans* und *Winternitz* hingewiesen, vor allem aber gehören diese Befunde in das Kapitel: Phagocytose durch Riesenzellen, dessen lichtvolle Bearbeitung weit zurückliegenden Bemühungen des hochverehrten *Jubilars* zu danken ist, dem diese Zeilen gewidmet sind. Aus unseren Präparaten ergibt sich für die Leber der Eindruck, daß bei Meerschweinchentuberkulose auf fortgesetzte Tuschespeicherung später in der Hauptsache die tuberkulösen Herde speichern. In anderen Organen, besonders der Milz, ist das nicht der Fall. Die Feststellung *R. H. Jaffés* u. a. ist zu bestätigen, daß mit fortschreitender Verkäsung die Speicherung nicht zunimmt. Es bleiben zwar auch im käsigen Gewebe Farbstoffkörner zurück, eine Vermehrung findet jedoch nicht statt. *Jaffé* nimmt an, daß hierfür der Gefäßmangel, nicht aber die Entartung der Zellen verantwortlich ist.

Unsere Befunde an den tuberkulösen Leberherden geben in dieser Frage keine entscheidenden Anhaltspunkte, da die Herde gewöhnlich nicht verkäsen, andererseits aber auch bei ihnen mit langdauernder lebhafter Beteiligung am Blut- und Saftstrom zu rechnen ist.

Eine Beeinflussung des Ablaufs, der Lebenszeit und der Erscheinungsform der Meerschweinchentuberkulose durch die Tuschespeicherung ergab sich — ähnlich wie in den Versuchen *Jaffés* u. a. — in keiner Weise. Lange fortgesetzte Speicherungen führten — wohl mehr infolge der gehäuften intravenösen Einspritzungen als durch die erhöhte, mit der Speicherung verbundene Stoffwechselleitung der Gewebe — zu rascherem Ende und schwereren Verlaufsformen. Besonders die typischen Gefäßveränderungen mit ihren Folgen, den großen verkäsenden Infarkten in Milz und Leber traten hier in größeren Ausmaßen in Erscheinung. Diese Erhebungen decken sich im wesentlichen mit denen von *Neustadt* und *Schlapoberski* sowie von *Nasta*, der bei Tuschespeicherung tuberkulöser Kaninchen im Gegensatz zu den Knötchenaussaaten der Kontrolltiere massive Hepatisationen der Lungen fand. Nach *Nasta* soll die Tuschezufuhr die Fähigkeit des Gewebes, das Virus zu fixieren und abzubauen, herabsetzen. So erkläre sich eine Aktivierung an sich wenig kaninchenpathogener, humarer Stämme durch Tuschespeicherung. Dieser Schluß ist noch an einem größeren

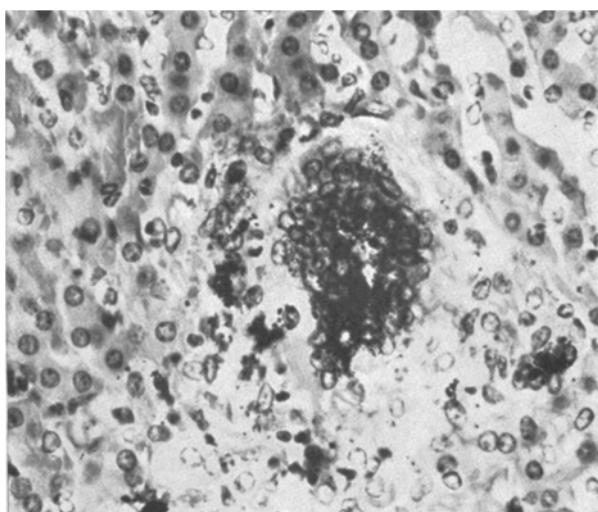


Abb. 1. Hochgradige Tuschespeicherung innerhalb einer Langhansschen Riesenzelle. Lebertuberkel. Meerschweinchen. Starke Vergr.

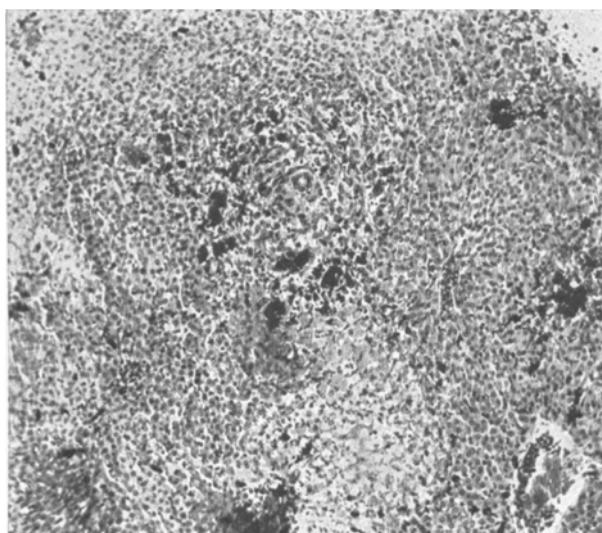


Abb. 2. Lebertuberkel eines gespeicherten Meerschweinchens im Gebiet der Glissionschen Scheiden. Zähe Erhaltung des Speicherstoffes in den Tuberkelzellen nach Reinigung des übrigen Leberparenchyms. Schwache Vergr.

Tiermaterial, als es *Nasta* zur Verfügung stand, zu belegen — dieser berichtet nur über zwei Versuchstiere mit je 8—9 Tuscheinjektionen.

Bei starker, lange fortgesetzter Speicherung sahen wir zuweilen erhebliche Steigerungen der myeloischen Gewebsreaktionen, wie sie an sich für Meerschweinchentuberkulose in allen Organen (besonders Milz, Nebennieren, Leber, Lunge) typisch sind. Im allgemeinen erfuhren diese durch die Speicherung jedoch keine Verstärkung. Wir neigen daher der Annahme zu, daß hier ein indirekter Zusammenhang zwischen der Speicherung und der Verstärkung der myeloischen Gewebsumsetzungen besteht; als Zwischenglied ist der Ablauf der Tuberkuloseinfektion einzuschalten, der durch die fortgesetzten Eingriffe und die Zufuhr körperfremder Substanz beeinflußt wurde.

Bei den geschilderten Versuchen bedienten wir uns überwiegend der intravenösen Tuschezufuhr. Nur im Anfang spritzten wir auch intraperitoneal und intrapleural ein. Es ergab sich dann das bekannte Bild der vorzugsweisen Netz- und Lymphknotenspeicherung mit der erheblichen Verlangsamung der Tuscheablagerung in den Organen. Insgesamt wurden im Laufe der Zeit etwa 100 Meerschweinchen in den Versuch gestellt.

Die Wirkung einfacher Tuschespeicherung auf den Ablauf und die Form der experimentellen Tuberkulose konnte an etwa 20 Meerschweinchen und ebensoviel Kontrollen studiert werden. In Abständen von 8 Tagen wurde vor, nach, oder gleichzeitig mit subcutaner Infektion von 0,1 mg Kulturmasse virulenter humaner Bacillen eine sterilisierte, körperwarme, 1:3 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnte Aufschwemmung von Pelikantusche in Mengen von 0,3—0,5 ccm in die Drosselvene gespritzt. Die Injektion wurde 8—10 mal wiederholt. Die Tiere wurden bis zu 2 und 3 Monaten nach der Infektion beobachtet. Über den Ablauf und die Beeinflussung länger dauernder Tuberkulosen durch Tuschespeicherung kann also nicht berichtet werden.

Das gleiche gilt auch von den Versuchen mit Milzexstirpation. Hier wurde gewöhnlich die Milz vor der Infektion und Tuschespeicherung entfernt. Die normale Milz ist wegen des Fehlens von Verwachsungen erheblich leichter herauszunehmen als die tuberkulöse. Nur in wenigen Versuchen entfernten wir die bereits tuberkulöse Milz. Der Gang unserer Versuche gestaltete sich gewöhnlich so, daß wir 8 Tage nach der Milzentfernung mit der Tuschespeicherung in oben angegebener Weise begannen und etwa 4—8 Wochen später — wie angegeben — subcutan infizierten. Über längere Beobachtungen verfügen wir hier nicht. Die gesehenen, auf Milzexstirpation zurückführbaren Veränderungen in den Organen der Tiere waren recht geringfügig. Anhäufung basophiler Zellen in der Glissonschen Kapsel der Leber, Mobilisierung von größeren Monocytenmengen, die in den Haargefäßen der Lunge, Leber und Haut in Erscheinung traten, isolierte Riesenzellenbildung in der Leber als Äquivalente von Epitheloidzellentuberkeln kehrten des öfteren bei Infektion nach gleichzeitiger Milzherausnahme und Tuschespeicherung wieder.

Die *Beeinflussung der Tuberkuloseallergie durch Tuschespeicherung* und *Milzexstirpation* wurde zunächst am *allgemeinen Verhalten des Tieres gegenüber Tuberkulin* geprüft. Es wurde untersucht, ob sich Art und Eintritt des Tuberkulinshocks bei dem gespeicherten und

entmilzten Tieren gegenüber den Kontrollen verändert zeigten. In diese Versuchsreihe wurden außer einem großen Teil der erwähnten 20 Tiere noch weitere 10 gestellt, die ad hoc auf Art und Eintritt des Tuberkulinshocks geprüft wurden. Das Alt-Tuberkulin wurde in Mengen von 0,1—0,3 ccm (also beim Kontrolltier stets wirksamen Dosen) der reinen, unverdünnten Substanz verabreicht, subcutan oder intraperitoneal, meist konzentriert. Es ergab sich hierbei *stets prompter Eintritt des Tuberkulinshocks* mit den entsprechenden anatomischen Veränderungen (ausgedehnte, oft perifokale Hyperämie und Blutungen, auch Leukocytenausschwitzungen), gleichgültig, ob nur Tuschespeicherung oder Milzextirpation oder vor oder nach der Infektion beides vorgenommen war. Zuweilen bestanden bei den gespeicherten und entmilzten Tieren stärkere Ansammlungen von Leuko- und Monocyten in den Arteriolen der Leber.

Wir erblicken in dieser Tatsache einen bemerkenswerten Unterschied der Tuberkulin-Allgemeinreaktion gegenüber der gemeinen Serumaphylaxie. Diese bleibt bekanntlich auf Speicherung und Milzextirpation hin aus (vgl. *Bieling* und *Isaac*, *Schittenhelm* und *Erhardt*, *Siegmund* u. a.). Zwar gelang uns niemals eine so vollständige Speicherung der Uferzellen, wie sie etwa bei Maus und Ratte erzielt werden konnte, vielmehr war die Speicherung bei unseren Meerschweinchen in der Leber vorwiegend fleck- und herdförmig. *Aber wir sind zum Vergleich der Verhältnisse in unseren Versuchen über den Tuberkulinshock mit denen beim anaphylaktischen Shock berechtigt, da in Parallelversuchen über Serumaphylaxie unsere Speicherungseffekte und Milzextirpationen zur Verhütung des anaphylaktischen Shocks (gegen Rinderserum) völlig ausreichten.*

Das erzielte negative Ergebnis der Tuschespeicherung und Milzentfernung in bezug auf eine Unterdrückung des Tuberkulinshocks steht im Gegensatz zu Untersuchungen von *Minami* (unter *Sata*). Mit Hilfe von Cholestearin- und Metallsalzbelastungen der Uferzellen erzielte dieser Verstärkungen, mit Benzol-, Farbstoff- oder Kongorotspeicherung Herabsetzung der Immunitätsreaktionen beim tuberkulösen Kaninchen. *Minami* stellte den Tuberkulinversuch ziemlich rasch nach der tuberkulösen Infektion an, was sehr bedenklich ist, und wählte als Maßstab der Tuberkulinwirkung den Komplementtiter und die Fieberreaktion. Diese Versuchsanordnung *Minamis* haben wir nicht nachgeprüft; es mag sein, daß sich die Abweichungen in unseren und *Minamis* Ergebnissen aus ihr erklären. Neben der Wahl des Versuchstieres (Kaninchen!), der Art der Speicherstoffe möchten wir jedoch vor allem zweierlei verantwortlich machen: 1. den Unterschied der größeren Shockwirkung nach massiven Tuberkulindosen in unseren Versuchen und den feineren von *Minami* geprüften Re-

aktionen sowie vor allem 2. die verschiedene Zeit zwischen Infektion und Tuberkulinversuch, die bei uns erheblich größer war, so daß nur an wirklich kranken Tieren die Tuberkulinwirkung erzielt wurde. In den Versuchen *Minamis* ist jedoch über den Grad der Tuberkulosekrankheit und die Tuberkulinempfindlichkeit der Tiere nichts angegeben (ähnlich auch bei *Freund*, s. u.). Endlich fanden wir in einigen Versuchen mit kleineren *Tuberkulindosen* bei subcutaner und intra-

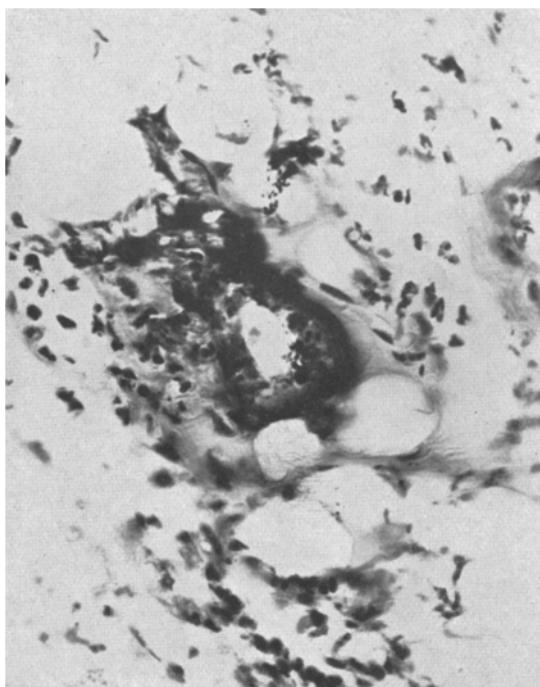


Abb. 3. Tuschespeicherung im Gebiet eines kleinen Hautgefäßes bei allgemeiner (intravenöser) hochgetriebener Speicherung in der Nähe der Tuberkulininjektionsstelle eines tuberkulösen Tieres. Starke Vergr.

peritonealer Zufuhr *keine Herabsetzung der Shockschwelle bei den gespeicherten und entmilzten Tieren gegenüber den Kontrollen.*

Die negativen Ergebnisse bei der *Allgemeinreaktion* decken sich mit unseren Befunden bei der *lokalen Tuberkulinwirkung*, der sog. *Römerschen Reaktion*.

Auch wenn bei *allgemeiner Tuschespeicherung* eine Vitalfärbung der Gefäßwandzellen in den Gebieten der kleinen Schlagadern und Haargefäß der Haut in der entzündeten Umgebung der Tuberkulinreaktion erzielt war (Abb. 3), ergab sich in diesen Versuchen *niemals eine Ab-*

schwächung der Römerschen Reaktion weder im grob anatomischen noch im histologischen Bilde. Es kam zur Ausbildung der verstärkten Reaktion, unter Umständen auch zur Entstehung eines Schorfes mit allen zugehörigen histologischen Veränderungen (Blutungen, Nekrose, später Tuberkele).

Nach *J. Freund* sind allerdings Milzentfernungen und folgende tägliche Gaben von Trypanblau und Eisenzucker intraperitoneal, bzw. intravenös in der Lage, den Eintritt der Tuberkulinüberempfindlichkeit zu hemmen. *Freund* hat jedoch nur bis zum 22. Tage nach subcutaner Infektion untersucht und hier gegenüber den unbehandelten Kontrollen den Eintritt der Hautüberempfindlichkeit vermißt. Über die Gestaltung der Tuberkulose in dieser kurzen Frist bei den hochgradig, offenbar bis an die Grenze des Tragbaren gespeicherten und ihrer Milz beraubten Tieren sagt *Freund* nichts aus. Es ist gut denkbar, daß die Ansiedlung der Tuberkelebacillen, also die Bildung des primären Komplexes, infolge dieser Maßnahmen weitgehend gehemmt wurde, und daher die Hautüberempfindlichkeit ausblieb. Ob aus *Freunds* Ergebnis ein Schluß auf die Antikörperbildung als Grundlage der Tuberkulinreaktion gerechtfertigt ist, steht dahin. Später hat er eine einmal eingetretene *Römersche* Reaktion auch nicht mehr hemmen können, was sich ungefähr mit unserem Ergebnis deckt und die grundsätzlichen Unterschiede der Tuberkulinreaktion gegenüber der lokalen Serumüberempfindlichkeit beleuchtet.

Ebenso hatte auch *lokale Tuschespeicherung* keinen hemmenden — eher einen verstärkenden — Einfluß auf die örtliche Tuberkulinreaktion.

Sub- und intracutan wurde hier die Speicherung meist so vorgenommen, daß 2—8 Tage vor Anstellung der Tuberkulinreaktion das *subcutane* Tuschedepot von 0,5 ccm Tusche (1:3 verdünnt) gesetzt, und dann das Tuberkulin zusammen mit 0,1 ccm Tusche *intracutan* verabreicht wurde. Die entstandene Quaddel wurde nach 5 Tagen histologisch untersucht. Gleichzeitig wurden jedesmal 3 Kontrollquaddeln untersucht: 1. eine solche, bei der lediglich ein Tuschedepot gesetzt war; 2. Tuschedepot und Tuberkulin beim normalen Tier und 3. die einfache Römerquaddel beim tuberkulösen Tier ohne Tusche.

Die einfache Tuberkulinreaktion beim tuberkulösen Tier bot nach 5 Tagen das Bild eines Abscesses oder auch eines Schorfes¹ mit oder ohne Blutungen am Rande, das bloße Tuschedepot hatte zu einer mäßigen Ansammlung von Leukocyten in den Gewebsspalten geführt, im übrigen bestand das typische Bild der Tuschespeicherung an den Zellen und Fasern des Gewebes (Abb. 4), Tusche und Tuberkulineinspritzung beim normalen

¹ Ob Absceß oder Schorf nach intracutaner Zufuhr von Alttuberkulin beim tuberkulösen Tier entsteht, hängt nach unserer Erfahrung vom Grade der tuberkulösen Erkrankung und der gewählten Tuberkulinverdünnung ab. Die kennzeichnende Reaktion besteht aber ebenso in der zentralen Abblässung und Nekrose wie der Absceßbildung nach 2—5 Tagen. Beides bleibt beim normalen Tier auf Tuberkulineinspritzung aus.

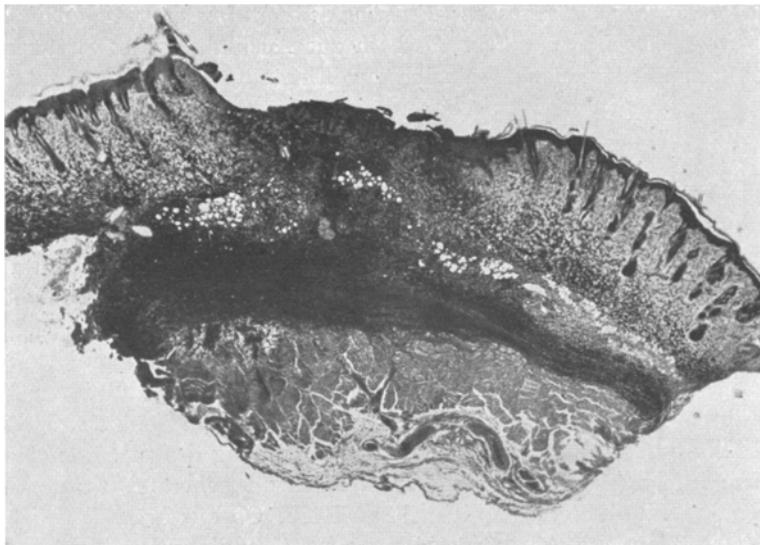


Abb. 4. Bild nach einfacher Tuschespeicherung. Keine erhebliche Leukocytenanreicherung. Nekrose an der Einstichstelle. Schwache Vergr.



Abb. 5. Bild nach Tusche- und Tuberkulineinspritzung beim *normalen* Meerschweinchen. Schwache Vergr.

Tier zeigten eine weitere, aber nicht erhebliche Anreicherung der Leukocytenausschwitzung gegenüber der bloßen Tuschespeicherung (Abb. 5). Ganz andere Bilder boten die Tuberkulintuschequaddeln beim tuberkulösen Tier (Abb. 6). Hier hatte die Leukocytenausschwitzung erheblich höhere Ausmaße erreicht, oft war Nekrose und

Schorfbildung eingetreten, die bei den Kontrollquaddeln fehlten. Bei den Versuchen dieser Reihe wurden 10 fortgeschritten tuberkulöse Tiere verwandt, die prompt auf Tuberkulin reagierten.

Die Untersuchung der Römer-Tusche-Quaddeln nach 5 Tagen erlaubte kein Urteil über eine *etwaige hemmende Wirkung der Tuschespeicherung auf die Tuberkelbildung nach Tuberkulinzufluhr*. Tritt diese doch nach unseren Erfahrungen gewöhnlich nicht vor dem 8. bis 20. Tage auf. Wir haben deswegen an zwei fortgeschritten tuberkulösen Tieren eine intracutane Tuschetuberkulinquaddel nach 14 und nach 30 Tagen untersucht. Es ergab sich hierbei das Fehlen von „tuberkulösen“ Strukturen; diese waren bei einem Teil der Kontrollen (Römer-Quaddel ohne gleichzeitige Tuschezufuhr bei tuberkulösen Tieren) ausgesprochen. Wir möchten daher den Eindruck aussprechen, daß *in der Tat die örtliche Tuschespeicherung der Entwicklung von Tuberkelzellen hinderlich ist*.

Endlich haben wir noch *Speicherung und Schicksal einer Tuscheaufschwemmung bei gleichzeitiger Tuberkelbacillenzufuhr* am *normergischen* und *allergischen* Tier untersucht. Wir glaubten zunächst, auf diese Weise am *Modell des Kochschen Grundversuchs Anhaltspunkte für den Stoffwechsel des allergischen Gewebes in seinen Unterschieden gegenüber dem normergischen zu gewinnen*.

Der *Kochsche Grundversuch* weist bekanntlich die Unterschiede in der Gewebsreaktion des normergischen (erstinfizierten) und allergischen (superinfizierten) Tieres auf. Die klassische Formulierung von *Robert Koch* wie die Mehrzahl der

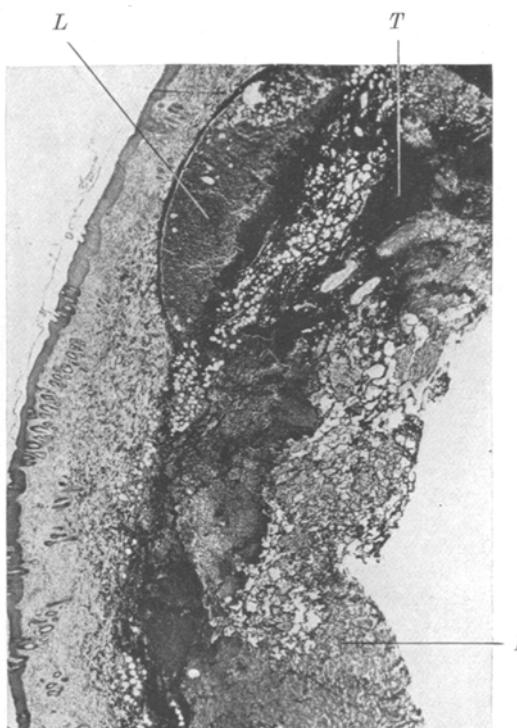


Abb. 6. Bild nach örtlicher Tuschespeicherung und Tuberkulineinspritzung beim *tuberkulösen Tier*. Ausgedehnte Abscëßbildung (L) und entzündliches Ödem in den Maschen der Subcutis (I). Bei T Tuschespeicherung, die in Stufenschnitten deutlich geringer ist als bei den Kontrollen (Abb. 5 und 6), was auf den hochgradigen Entzündungszustand bei der vorliegenden Anordnung zurückzuführen sein dürfte. Schwache Vergr.

älteren, einschlägigen Arbeiten berücksichtigt nur das — ungemein markante — makroskopische Verhalten. Über das *Gewebsbild* beim *Kochschen* Grundversuch liegen außer den früheren Untersuchungen von *Dembinsky* und *Lewandowsky* aus neuerer Zeit die Arbeiten von *Baldwin* und *Gardner*, *Pinner*, *Grüneberg* und *Kalbfleisch* vor. *Baldwin* und *Gardner* zeigen an der Lunge, *Pinner* demonstriert am Brustfell seiner Versuchstiere die Verstärkung und Beschleunigung der Reaktion bei vorhandener Allergie durch rasche Aufsaugung der Entzündungsprodukte. *Grüneberg* betont das raschere Hervortreten der Histiocyten und Gefäßwandzellen sowie echter Tuberkel beim allergischen gegenüber der mehr leukocytären Reaktion beim normergischen Tier. *Kalbfleisch* stellt den lediglich graduellen (Verstärkung oder — seltener — Abschwächung bedeutenden) Charakter der Unterschiede heraus, die in ihrem Auftreten abhängig sind von dem Bestehen einer schweren und ausgedehnten Erkrankung auf Grund der Erstinfektion. Hinzu kommen in der gründlichen, da verschiedene Körperstellen wie Bindehaut, Gekröse und Haut einbeziehenden Studie von *Kalbfleisch* zahlreiche neuartige Einzelfeststellungen hinsichtlich der verschiedenen Reaktion der Strombahn beim erst- und superinfizierten Tiere, die entsprechend der Relationspathologie *Rickers* die Grundlage der kausalen Betrachtung der Vorgänge beim *Kochschen* Grundversuch bilden sollen. So sind nach *Kalbfleisch*, um nur ein Beispiel anzu führen, die beim allergischen Tier zu beobachtenden Dauerstasen verantwortlich für das baldige Ausbleiben weiterer Leukocytenausschwitzungen und deren Ab lösung durch Abtötung des Gewebes und Verschorfung. Aus der kausalen „Relation“ der Veränderungen wie Abscesse, Nekrose usw. zu den jeweils wechselnden Reaktionen der Strombahn zieht ja auch *Kalbfleisch* den folgenschweren Schluß, daß der *Kochsche* Grundversuch nur graduelle Änderungen im allergischen Geschehen aufweisen könnte, da nur graduelle Abweichungen im Verhalten der Strombahn bei Superinfektion gegenüber der Erstinfektion feststellbar sind. Der Schluß lautet also: Beruht die Schorfbildung im *Kochschen* Versuch nur auf Steigerung des auch bei Erstinfektion feststellbaren peristatischen Zustandes, so ist auch die Verschorfung nicht etwas neues, sondern nur eine quantitative Steigerung. Denkt man diesen Schluß zu Ende, so kommt man schließlich zu so unmöglichen Annahmen wie bloß quantitativen Unterschieden zwischen Abscëß und Nekrose. Also: unterstellen wir selbst die von *Kalbfleisch* angenommenen Relationen der Gewebsveränderungen zu bloß quantitativen Unterschieden in den Strombahnveränderungen, so können wir auch dann seinem Schluß nicht folgen, daß es beim *Kochschen* Versuch kein artliches Novum, sondern nur ein gradliches Mehr oder Weniger, Länger oder Kürzer gäbe. Seine Einzelangaben über die Strombahnverhältnisse beim *Kochschen* Grundversuch verdienen höchstes Interesse und sollten auch in bezug auf ihr Verhältnis zu den Gewebsveränderungen von cellularpathologischer Seite nachgeprüft werden.

Gewöhnlich zeigt der *Kochsche* Versuch nach *unserer* Erfahrung zunächst eine starke Beschleunigung und Verstärkung der Reaktion. Die gleichen Vorgänge, die bei der Einverleibung von Tuberkelbacillen am normergischen Tier in Erscheinung treten, sind es auch, denen wir am allergischen Tier begegnen: Leukocytenausschwitzung und später Wucherung örtlicher Gewebszellen. Doch ist die Reaktion beim allergischen Tier keineswegs mit der Wiederholung und Verstärkung dieser normergischen Reizantwort erschöpft. Vielmehr liegt unseres Erachtens, abgesehen von der auch bei *Kalbfleisch* ausführlich gewürdigten *initialen Blutung*, in drei Punkten ein Novum vor: Einmal in der

Anordnung der leukocytären Erstreaktion, die beim *normergischen* Tier von vornherein einen *Absceß* darstellt, während sie das *allergische* Gewebe ganz diffus im Sinne der *Phlegmone* zu durchsetzen pflegt und nur stellenweise sowie bei relativ schwacher Erstinfektion absceßartige Verdichtungen erkennen lassen kann.

Zum zweiten liegt u. E. eine nicht nur quantitative Abweichung gegenüber dem normergischen Gewebe in dem gesetzmäßigen und sehr raschen Auftreten der *Gewebsnekrose und Schorfbildung* vor. Diese beruht auf direkter Abtötung des Gewebes. Die Nekrose, die beim normergischen Tier zur Geschwürsbildung früher oder später führt, dürfte in der Hauptsache als Folge des Absceßdurchbruches und der Ausbildung des Histiocyteninfiltrats aufzufassen sein.

Endlich, drittens, *verschwinden beim allergischen Tier* nach kurzer Zeit die eingespritzten *Bacillen* bis auf geringe Reste, während sie sich im *normergischen Gewebe* wochenlang *erhalten* und anscheinend sich wenigstens zunächst (bis zur Histiocytenwucherung) stark *vermehren*.

Sehen wir also beim *normergischen* Tier bei Verimpfung von 0,1 mg virulenter Bacillen langsame Leukocytenausschwitzung (nach 6 bis 10 Stunden), allmähliche Entwicklung eines Abscesses, der nach 12 bis 24 Stunden deutlich wird, sodann nach 5—10 Tagen die Ausbildung eines histiocytären Polsters, in dem vom 14. bis 20. Tage Epitheloidzellwucherungen im Sinne des Tuberkels abgrenzbar werden, endlich in der gleichen Zeit die Entstehung eines Geschwürs, so begegnen wir beim *allergischen* Tier bereits nach 2 Stunden diffuser Durchsetzung der Gewebsspalten mit Leukocyten, nach 5 Stunden kann man schon von einer *Phlegmone* sprechen, die sich bis zu 3 Tagen, stellenweise absceßartig, verdichten kann. Zu dieser Zeit pflegt Nekrose und Schorf schon vorhanden zu sein. Nach 6—9 Tagen folgt die mächtige Epitheloidzellenwucherung, die weniger ein diffuses Infiltrat, als Tuberkelherde bildet. Nach Abstoßung des Schorfes (10—20 Tage) rasche Überhäutung des Geschwürs, an dessen Stelle sich Epitheloidzellen-gewebe noch lange erhalten kann.

Die starke Entzündungsbereitschaft des allergischen Gewebes dem spezifischen Reiz gegenüber ließ danach auch für einen mit den Tuberkelbacillen eingespritzten Fremdstoff, wie Tusche, eine ganz andere Verarbeitung als im normergischen Gewebe erwarten.

Wir spritzten die Tuberkelbacillen statt in Kochsalz- in steriler Tuschelösung ein, so daß auf 0,1 mg Bacillenkultur 0,1 ccm 1:10 verdünnter Tuschelösung kam. Schon nach 2 Tagen ergab sich ein bemerkenswerter Unterschied in der Reizantwort: Beim *normergischen* Tier die Hauptmasse der *Tuschkörnchen* innerhalb des zu dieser Zeit schon ansehnlichen *Abscesses*, zusammen mit den säurefesten Stäbchen von weißen Blutkörperchen gefressen oder frei zwischen ihnen; beim

allergischen Tier das übliche Bild der *phlegmonösen* Durchsetzung der Gewebspalten. In diesen lagerte die eingespritzte *Tusche*, gebunden an *Bindegewebzellen* und *Fasern*. Bacillen waren — entsprechend den bekannten Verhältnissen beim *Kochschen* Grundversuch — nur ganz vereinzelt nachweisbar, *Tusche*phagocytose durch die Leukocyten nur in geringem Umfange zu erkennen.

Noch markanter der Unterschied nach 14 Tagen: Hier haben sich beim *normergischen* Tier, wo der Absceß bereits zum Aufbruch gelangt

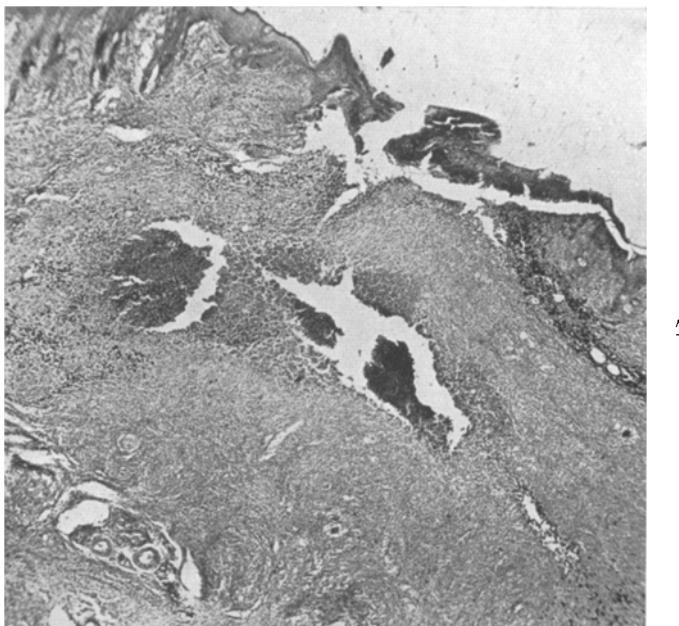


Abb. 7. *Normales Tier*. 14 Tage nach intracutaner Zufuhr von Tuberkelbacillen in *Tusche*-lösung. Nur am rechten Rande des Geschwürs haben sich spärliche Tuschemengen erhalten (T). In der Tiefe der Haut 2 *tusche*-freie Abscesse. Schwache Vergr.

ist, nur ganz *spärliche* *Tuschemengen* am Rande des Gesthwürs, zum Teil in den hier vorhandenen *Epitheloidzellen* erhalten (Abb. 7 und 8).

Ganz anders beim *allergischen* Tier! Auch nach der Geschwürsbildung *Liegenbleiben* der Hauptmengen der eingespritzten *Tusche* in den *Bindegewebsspalten*, vorwiegend in den *Epitheloidzellen* am Rande und Grunde. Auffallend ist das *geringe Vorhandensein von Tuberkeln*. Es mag sein, daß die *Tuschespeicherung* hemmend auf die *Tuberkelentwicklung* eingewirkt hat (Abb. 9 und 10).

Erheblich seltener und nur bei extrem kräftiger Schorfbildung geht beim allergischen Tier die Hauptmasse der *Tusche* in den Schorf

über und wird mit diesem demarkiert, so daß in der Tiefe nichts mehr von der Tusche übrig bleibt.

Aus alledem geht hervor, daß die Aufnahme der Tusche durch Leukocyten und die Beseitigung corpusculärer Fremdstoffe an der Impfstelle des normergischen Tieres viel intensiver ist; demgegenüber findet am allergischen Substrat nach einer kurzen Aktivperiode der Phlegmone und Nekrose ausgedehnte Speicherung des Farbstoffes durch die gereizten Bindegewebszellen statt. Diese halten ihn zäh

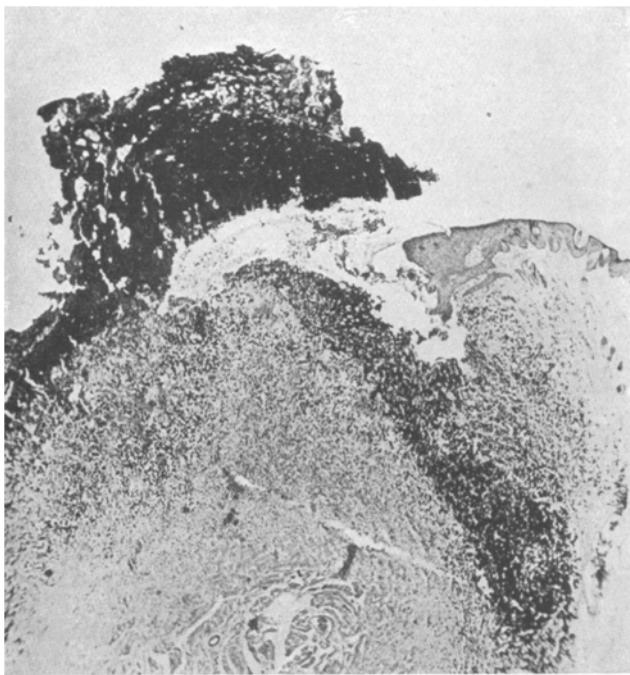


Abb. 8. *Allergisches Tier.* 14 Tage nach intracutaner Zufuhr von Tuberkelbacillen in Tuschelösung. Erhaltung ansehnlichen Tuschemengen sowohl am Rande des Geschwürs wie in dem in Abstoßung begriffener Schorf. Schwache Vergr. Parallelle Stelle zu Abb. 8.

fest und ermöglichen so das Liegenbleiben der eingespritzten Tusche. Es ist zu erwägen, ob der Tuschezufuhr selbst sowie der Förderung der Speicherung ein hemmender Einfluß auf die Entwicklung tuberkulöser Gewebsreaktionen am allergischen Gewebe zukommt.

Überblicken wir *zusammenfassend* die geschilderten Befunde, so ergibt sich eine relative *Unabhängigkeit* der experimentellen *Meerschweinchentuberkulose* in Ablauf und Erscheinungsform von der *Farbstoffspeicherung* und *Milzentfernung*. Trotz stellenweise (Leber) lebhafter Speicherung des Fremdstoffes die Bildung der typischen

verkäsenden Herde, zum Teil mit reichlichen Langhansschen Riesenzellen! Die Lebensdauer der gespeicherten Tiere ist gegenüber den ungespeicherten Kontrollen eher herabgesetzt, besonders gilt das für die gleichzeitig entmilzten Tiere. Was für die *äußere Erscheinungsform* der Tuberkulose gilt, trifft in diesem Falle auch für die *spezifische Leistung tuberkulösen Gewebes*, die *Tuberkuloseallergie* zu, soweit diese an der allgemeinen und örtlichen Tuberkulinempfindlichkeit meßbar ist. Auch hier bestehen keine den Ablauf der Reaktion grundsätzlich beeinflussenden Beziehungen.

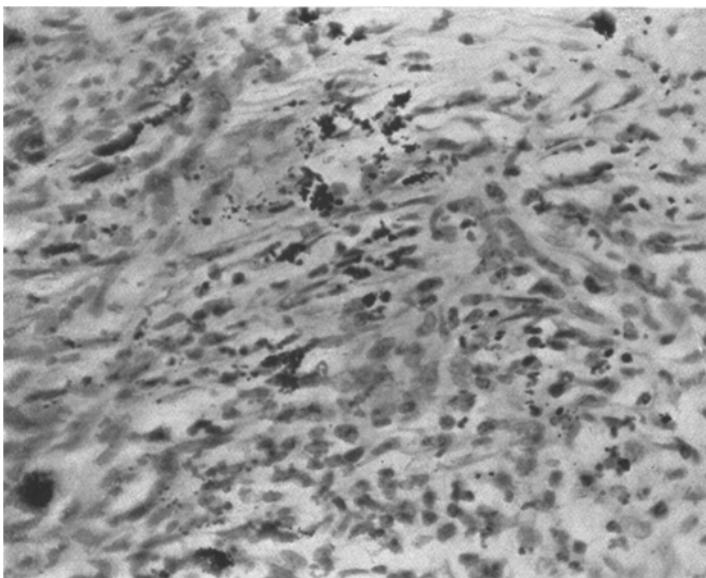


Abb. 9. Aus dem Geschwürsrande von Abb. 7 bei starker Vergr. *Ganz geringe Tuschemengen. Normergisches Tier.*

Aus alledem ergibt sich für die experimentelle Tuberkulose die vorzügliche Bedeutung des Herdes und seiner Elemente in morphologischer wie biologischer Hinsicht. Die Tuberkulose nimmt in dieser Beziehung gegenüber sonstigen akuten und chronischen Infekten eine Sonderstellung ein, bei denen die reaktiven Veränderungen und funktionellen Steuerungen der Uferzellen, des Reticuloendothels im engeren Sinne, im Vordergrunde stehen.

Nur insoweit die tuberkulöse Herdbildung Uferzellen im weiteren Sinne beansprucht, zu denen schließlich auch die Bindegewebszellen (Fibroplasten) gehören, kann von engeren anatomischen wie funktionellen Beziehungen die Rede sein. Es ist möglich, daß die beiden ange-

wandten Methoden der Speicherung mit einem grob dispersen Farbstoff und Milzherausnahme auf der einen und die Prüfung von Tuberkulinschock und Römerscher Reaktion auf der anderen Seite die Fragestellung nicht erschöpfen können, u. a. auch wegen der ungenügenden Erfassbarkeit der Uferzellen bei dem klassischen Tuberkulosetier, dem Meerschweinchen, durch Speicherung von Farbstoff.

Nur beim Kochschen Grundversuch ließ sich ein Einfluß der örtlichen Tuschespeicherung auf die Tuberkelbildung im hemmenden Sinne nicht

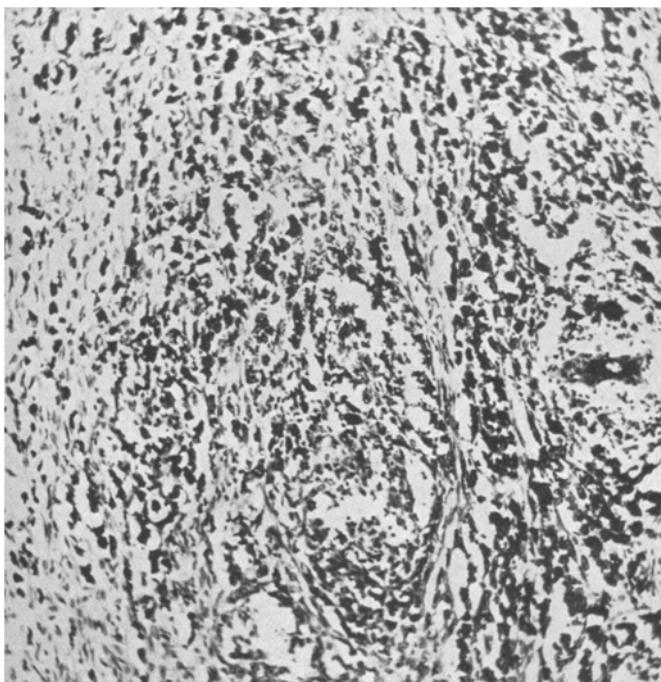


Abb. 10. Entsprechende Stelle zu Abb. 9 aus Abb. 8 bei starker Vergr. Geschwürsrand. Enorme Tuschemengen. Allergisches Tier.

ausschließen. Hier mag die sehr starke örtliche Beanspruchung der Zellen durch die unmittelbare Tuschezufuhr und die Steigerung der Speicherungsvorgänge im allergisch entzündeten Gewebe verantwortlich sein. Auf der anderen Seite bleibt aber zu bedenken, daß nur eine Teilveränderung und Teilfunktion von der schweren örtlichen Zellbelastung mit Tusche betroffen wurde. Die grundsätzliche spezifische Reaktion und Stoffwechselleistung gegenüber dem Antigen in Form rascher Nekrose trat prompt ein, ohne Rücksicht auf die starke örtliche Belastung des Gewebes mit dem Fremdstoff.

II.

Hatten uns die im Vorstehenden geschilderten Versuche überzeugend auf die grundlegenden Unterschiede im Mechanismus der Tuberkulin-überempfindlichkeit und der gemeinen Serumanaphylaxie hingewiesen — bei letzterer springt die Abhängigkeit von den Uferzellen ohne weiteres ins Auge —, so lag es nahe, etwaige gegenseitige Bedingtheiten und Beeinflussungen von Tuberkulinreaktionen und Serumshock zu untersuchen, mit anderen Worten den *Ablauf der Serumanaphylaxie beim tuberkulösen Tier* und den der *Tuberkulinreaktionen beim serumsensibilisierten, tuberkulösen Meerschweinchen* zu verfolgen. Hierbei ergaben sich — wie vorweggenommen sei — bemerkenswerte *Beziehungen*, aber *nur in der einen Richtung*, nämlich *Abhängigkeiten der Serumanaphylaxie* vom Vorhandensein oder Fehlen der *Tuberkulose*, aber *nicht umgekehrt* solche der *Tuberkuloseallergie von der Sensibilisierung bzw. Anaphylaxie*.

Seligmann, dessen Versuche wir erst kurz vor Abschluß unserer Untersuchungen im Schrifttum auffanden, war schon 1912 zum Ergebnis gekommen, daß Papainanaphylaxie bei tuberkulösen Tieren außerordentlich schwer, meist nur mit der 20—30fachen Menge der beim normalen Tier shockerregenden Dosis und auch dann nicht immer und mit den klassischen Symptomen zu erzeugen war. Aus der passiven Übertragung der Shockfestigkeit mit dem Serum tuberkulöser Tiere ergab sich für *Seligmann* die Widerlegung der Annahme, daß Komplementmangel der kranken Tiere für das Phänomen verantwortlich zu machen sei. Wie es zustande kommt, läßt *Seligmann* offen.

Wir haben zunächst mit der zur Erfolgsinjektion verwendeten Dosis von 0,3 bis zu 1 ccm, also einem Vielfachen der geringst wirksamen Gabe von Rinder- oder Menschen serum, *niemals* (bei etwa 40 ausgesprochen tuberkulösen Tieren) Shock erzielen können. Wandten wir erheblich höhere Gaben (bis zu 2 und 3 ccm) an, so trat ein shockähnlicher Zustand ein (bei 5 Tieren). Gewöhnlich erfolgte der Tod der Versuchstiere, die Öffnung zeigte den typischen Shockbefund: blasses, starre Lungen bei Hyperämie der Bauchorgane. Kontrollversuche ergaben den Ausschluß einer Wirkung der großen Flüssigkeitsmenge als solcher. Dagegen zeigten andere Kontrollversuche, daß mit solchen Serumdosens Shock auch bei Tieren erzielt werden konnte, die mit anderweitigem Antigen sensibilisiert waren, also z. B. mit Menschen serum vorbehandelte tuberkulöse Tiere erlitten bei der Erfolgsinjektion mit Rinderserum typischen Shock. Es dürfte sich hierbei um die bekannte Erscheinung der Verbreiterung der Spezifität des Antikörpers infolge massiver oder wiederholter Antigenreize handeln (Gesetz von *Magnus*; zit. *Doerr*).

Die Tuberkulose der Versuchstiere garantierte mithin ständig einen weitgehenden Schutz gegenüber der Serumanaphylaxie. Je ausgespro-

chener die Tuberkulose, desto geringer die Wirkung der Erfolgsinjektion. Im Beginn der Meerschweinchentuberkulose löst sie oft noch Shock oder Symptome aus, die als Shockäquivalente anzusprechen sind, wie Hautjucken, Unruhe, krächzenden Husten, der auf Bronchostenose schließen läßt, und ähnliches. Rasch tritt aber völlige Wiederherstellung ein. Starben die Tiere dennoch (meist am Tage nach der Erfolgsinjektion), so boten sie die Zeichen schwerer Kreislaufstörung, oft starke Hyperämien der Nebenniere, sodann des öfteren subpleural Riesenzellbildungen in den Lungenbläschen, für die sich aber ein Zusammenhang mit der tuberkulösen Erkrankung nicht abweisen ließ. Dagegen zeigte die Lunge niemals das typische Shockbild der Blähung und Blutarmut, wie es bei den nichttuberkulösen Kontrollen vorhanden war (Abb. 11), sondern Hyperämie und entsprechend oft Blutarmut in Leber und Milz (Abb. 12, 13), während bei unseren normalen Kontrollen, die einen Shock durchgemacht hatten, Hyperämie der Leber überwog (Abb. 14).

Es ergaben sich daraus die Fragen: 1. Wie weit muß die Tuberkulose entwickelt sein, um den Eintritt des Shocks zu hemmen? 2. Sind es die mit der Tuberkulose gegebenen Organveränderungen, die unspezifisch shockhemmend wirken, oder hat die Tuberkuloseallergie einen spezifischen Einfluß? Endlich 3. Wenn es nicht diese ist, die den Shock hemmt, sondern die eventuell mit der Herdbildung gegebenen unspezifischen Veränderungen der Struktur und Funktion, lassen sich diese auf eine einfache gemeinsame Formel bringen?

1. Zur Beantwortung der ersten Frage haben wir den *Grad* der *shockhemmenden Tuberkulose* austitriert. Es wurden 14 Tage vorher sensibilisierte Tiere subcutan mit 0,1 mg Bacillenkultur infiziert, und dann nach 3, 6, 8, 14, 20, 24, 30 Tagen die Erfolgsinjektion gegeben. Erst am 20. bis 24. Tage blieb der tödliche Shock aus. Zu dieser Zeit bestand außer den käsigen Primärkomplexdrüsen bereits Vergrößerung und Herdbildung in der Milz. Dabei ergaben sich sehr bemerkenswerte Unterschiede gegenüber den Verhältnissen bei der intravenösen Injektion, bei der Shockschutz trotz viel erheblicherer Ausbreitung der Tuberkulose in Form von Herden später einzutreten scheint (s. u.).

2. Schon diese Feststellung wirft Licht auf die 2. Frage nach der *Rolle der spezifischen Tuberkuloseallergie für die Hemmung des Shocks*. Genügt, wie wir fanden, der Primärkomplex, in dessen Verlauf die Allergie eintritt, nicht, den Shock zu verhindern, so ist die Shockhemmung der Allergie als solcher nicht zuzuschreiben. Ganz einwandfrei ergab sich das, wenn man kurz vor der Erfolgsinjektion, am 14. Tage nach Infektion, die intracutane Tuberkulinprüfung vornahm. Diese fiel deutlich positiv aus, der Serumshock trat aber trotzdem prompt ein und führte zum Tode. Auch sonstige Zufuhr von Tuberkulin zeitigte

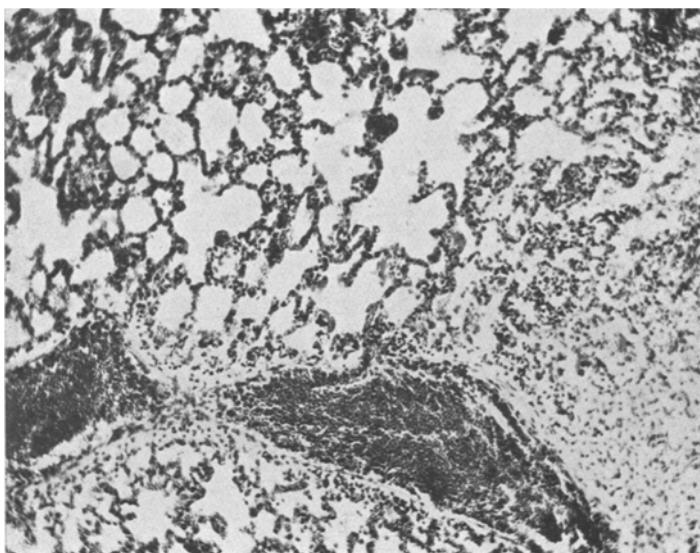


Abb. 11. Shocklunge der nicht tuberkulösen Kontrolltiere. Hochgradige emphysematöse Blähung und Blutarmut. Schwache Vergr.

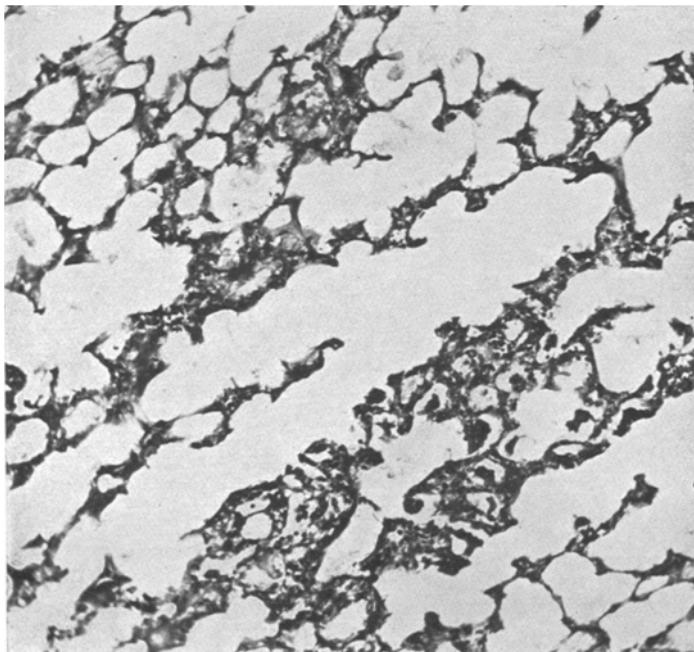


Abb. 12. Hyperämie der Lunge eines tuberkulösen Tieres nach Erfolgsinjektion im Gegensatz zur Shocklunge (Abb. 11). Schwache Vergr.

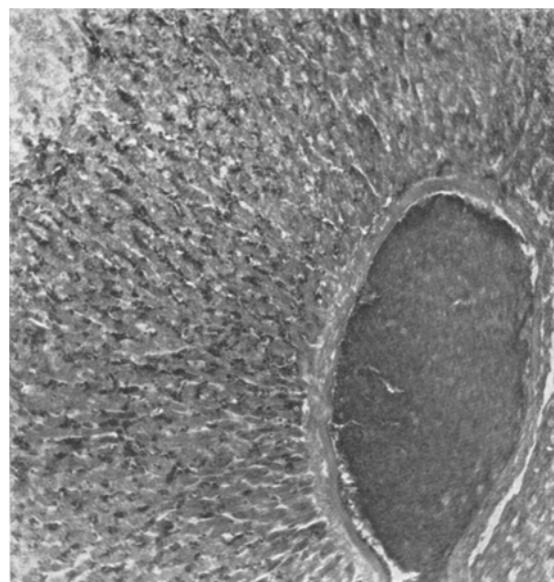


Abb. 14. Hyperämie der Leber eines nicht tuberkulösen Meerschweinchens nach dem Tode im anaphylaktischen Schock.

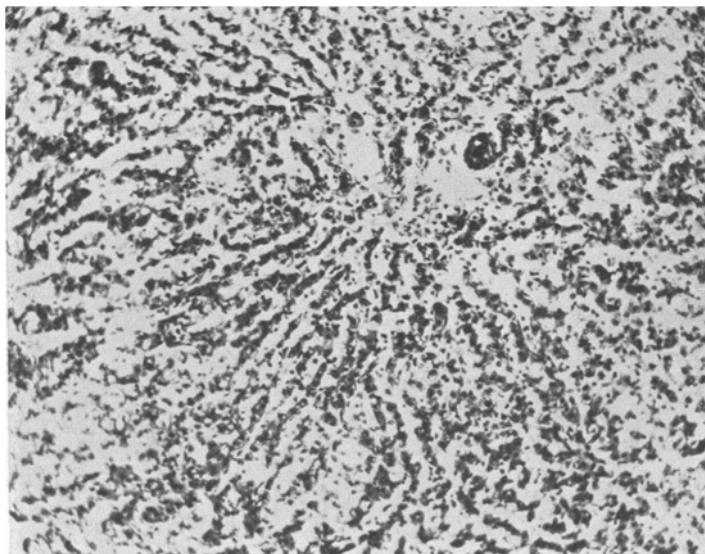


Abb. 13. Blutarme Leber eines tuberkulösen Tieres nach der Erfolgsinjektion.

keine Veränderungen in Art und Grad des Shocks. Es mußten mithin *unspezifische Momente* sein, die der *Shockhemmung* bei Meerschweinchentuberkulose zugrunde liegen.

3. Die dritte Frage nach der *Art dieser Veränderungen* versuchten wir durch *passive Übertragung* mit den *verschiedensten Substanzen* vom shockfesten Tier auf normale sensibilisierte Meerschweinchen zu klären. Wir verwandten zur passiven Erzeugung von Shockfestigkeit zunächst eine *reine Bacillenaufschwemmung* in Kochsalzlösung, die teils intravenös, teils intraperitoneal 3 normalen, mit Rinderserum vorbehandelten Tieren eingespritzt wurde. Alle 3 Tiere bekamen typischen anaphylaktischen Shock.

Bei Übertragung von *Serum* shockfester Tiere waren die Erfolge schon besser. Aber es kamen auf 2 wirksame Übertragungen 2 Versager. Wir injizierten 0,5 ccm Serum von Tieren, die ein- oder mehrere mal eine Erfolgsinjektion mit Rinderserum überstanden hatten, normalen, mit Rinderserum sensibilisierten Tieren intravenös und gaben bei diesen nach 3 bis 4 Tagen die Erfolgsinjektion.

Ähnlich war das Ergebnis bei intravenösen Einspritzungen von *Tuberkulin*.

Viel sicherer dagegen gestaltete sich die passive Übertragung des Schutzes gegen die Serumerfolgsinjektion, wenn *Brei tuberkulöser*, insbesondere *käsiger Organe* (verkäste Lymphknoten u. dgl.) verwendet wurde. Hier trat in der überwiegenden Mehrzahl (von 11 Tieren bei 9) der Schutz ein. Den Extrakt der Organe stellten wir steril in der Organquetsche für Gewebskulturen her und verwandten die getrübte Aufschwemmung, nicht die klare, beim Zentrifugieren überstehende Flüssigkeit. Wir führten den Organextrakt vorwiegend intraperitoneal, aber auch intravenös bei normalen, mit Rinderserum sensibilisierten Tieren ein und gaben 4 Tage danach die Erfolgsinjektion.

Schutz konnte bei den Extraktversuchen nur dann erzielt werden, wenn der Extrakt etwas getrübt war, also eine grob disperse Lösung von Gewebsbestandteilen darstellte. Der Shock trat nicht ein, wenn statt dessen das klare, durch Berkefeld-Filter gegangene Filtrat wirksamer Organextrakte verwendet wurde.

Ferner war bei den Extraktversuchen die bemerkenswerte Tatsache festzustellen, daß in gleicher Weise hergestellte *Extrakte der Organe normaler Tiere im allgemeinen keinen Schutz* ausübten. Zuweilen (von 6 Beobachtungen zweimal) trat allerdings auch nach Übertragung normalen Organextraktes Schutz ein, niemals aber so regelmäßig wie bei Verwendung tuberkulöser Organe.

Überblicken wir diese Ergebnisse, so erweist sich der *Shockschutz bei Tuberkulose* zunächst als *unabhängig von der tuberkulösen Allergie*. Es ist daher gut denkbar, daß auch andere herdbildende Krankheiten

des Meerschweinchens shockhemmend bei der Serumaphylaxie wirken können. Man denke auch an die von *Seligmann* zitierten Versuche von *Hartoch* und *Sirenskij* mit Trypanosomeninfektionen. Versuche, die wir mit *Phosphorvergiftung* bei sensibilisierten Tieren gemacht haben, sind bisher negativ verlaufen. Auch wenn bereits ausgedehnte Lebernekrosen und beginnende Furchungen der Leber vorhanden waren, trat prompt der anaphylaktische Shock nach der Erfolgsinjektion ein. Wir verwandten eine 50- bzw. 100fach verdünnte Glycerinphosphorlösung nach Vorschrift des Deutschen Arzneibuches.

Zum zweiten scheint sich nach unseren Erfahrungen bei der passiven Übertragung der Schluß aufzudrängen, daß die *Gegenwart verkästen, nekrotischen Gewebes* von *besonderer Wirksamkeit* ist, daß also die Shockhemmung vorwiegend auf die *Anwesenheit abgebauter Eiweißkörper* im Kreislauf zu beziehen ist, wie sie ja beim tuberkulosekranken Tier vorauszusetzen und mit Pepton-, Casein- oder Tuberkulinzufluhr, aber auch auf das vegetative System wirkender Stoffe, wie *Gynergen*, mit dem Erfolg der Shockhemmung beim normalen Tier nachzuahmen ist. Daß käsiges Gewebe solche Stoffe reichlich enthält, haben uns Stickstoffbestimmungen gelehrt.

Für den Erfolg der passiven Übertragung scheint in der Tat dieser Faktor von ausschlaggebender Bedeutung zu sein. Ob er aber überhaupt die shockhemmende Wirkung beim tuberkulösen Tier erklären kann, bleibt fraglich. Denn wir sahen auch bei intravenös infizierten Tieren, bei denen Verkäsungen in nennenwertem Umfange noch nicht nachweisbar waren, den Shock ausbleiben. Allerdings haben wir diese Tiere auch nicht auf das Vorhandensein abgebauter Eiweißkörper in den Geweben oder im Kreislauf untersucht. Auf der anderen Seite ist unmittelbar erweislich, daß die *Zahl der vorhandenen Herde und ihre Größe*, also die räumliche Ausdehnung und Verbreitung der Tuberkulose *ebensowenig irgendwelche Bedeutung* hat wie die *Beanspruchung des einen oder anderen Organs, etwa der Lunge als Shockorgan oder der Milz usf.* Darauf deutet der unbestreitbare Unterschied in der Empfänglichkeit für den Shock, den *subcutan* mit 0,1 mg Tuberkelbacillen infizierte Tiere gegenüber *intravenös* mit 0,01 mg infizierten nach 20—24 Tagen zeigen. Letztere bieten nach dieser Zeit ausgedehnte Herdaussaaten über Milz, Lunge, Leber und beginnende Verkäsung der trachealen Lymphknoten dar. Demgegenüber finden wir bei den *subcutan*, obschon mit der 10fach größeren Menge infizierten Tieren lediglich den Primärkomplex (meist nur die Komplexdrüse) an der Eintrittspforte, Herde der Milz, spärliche Infarktchen der Leber sowie entweder gar keine oder nur ganz spärliche stecknadelspitzen-große glasige Tuberkel der Lunge. *Trotz dieses großen Unterschiedes in der Herdausbreitung* sind die *subcutan* infizierten Tiere mit der

offenbar verzögerten Verallgemeinerung ihrer Tuberkulose in bezug auf den Shockschutz *erheblich besser gestellt als die intravenös infizierten Tiere mit der raschen Herdausbreitung ihrer Tuberkulose.* Bei diesen tritt der Shock oder doch deutliche Äquivalente desselben ein, während bei jenen die Erfolgsinjektion gänzlich reaktionslos zu bleiben pflegt. Nach diesen Befunden kann man sich versucht fühlen, die *Art der tuberkulösen Durchseuchung* — unabhängig von der anatomischen Ausbreitung — als wichtigen *Faktor* für den *Eintritt des Shockschutzes* vorauszusetzen. Man hat aber hierbei festzuhalten, daß — wie oben berichtet — der Eintritt der mit Tuberkulin prüfbaren Allergie keinen Einfluß auf ihn hat. Die 10fach höhere Bacillendosis, welche die subcutan infizierten Tiere erhalten hatten, mag beim raschen Auftreten des Shockschutzes mitgewirkt haben. Jedenfalls beweist der Versuch, daß letzterer von der *räumlichen Herdausdehnung* und der *Beanspruchung von Lunge und Milz unabhängig* ist.

Jedenfalls drängt sich uns für diese frischen Tuberkulosen der Eindruck auf, als bedinge *lediglich die Durchseuchung*, etwa eine durch ihre Entstehung hervorgerufene Aktivität und Wucherung des Mesenchyms einschließlich der Uferzellen, die Hemmung des Shocks. Letzten Endes mag auch der Schutz durch die passive Übertragung und die Zufuhr von niederen Stufen des Eiweißabbaus einer solchen Mesenchymreizung zuzuschreiben sein, und es ist mit alledem — dessen sind wir uns bewußt — natürlich nur eine Umschreibung und keine letztgültige Auflösung der Vorgänge gegeben. Wir wollten damit nur einen Unterschied andeuten, der uns im Mechanismus der Shockhemmung bei der passiven Übertragung mit käsigem Gewebe und bei der aktiven Verhinderung durch die tuberkulöse Erkrankung der Tiere zu bestehen scheint.

Das geschilderte Verhalten erinnert an die von *Pagel* bei tuberkulösen Meerschweinchen festgestellte, grundlegend geänderte Verarbeitung und Ausscheidung von Metallen gegenüber normalen Meerschweinchen. Multipla der bei diesen unbedingt tödlichen Dosen wurden von tuberkulösen Tieren anstandslos vertragen. Das kam auch im Gewebsbild vor allem der Milz und Nieren zum Ausdruck. Wir konnten dieses Verhalten inzwischen auch für weitere organische Gifte, u. a. z. B. Rindergalle, bewahrheiten. Hier scheint eine *allgemeine Gesetzmäßigkeit* vorzuliegen, die zunächst nicht der Erklärung mit dem Kreisen abnormer Zerfallsprodukte käsigen Gewebes zugänglich erscheint, sondern eher an allgemeine *Änderungen der Permeabilität* und Ansprechbarkeit der Gewebe des tuberkulösen Organismus denken läßt.

Versuche, den *Shockschutz* tuberkulöser Tiere durch irgendwelche Eingriffe *rückgängig zu machen* und dadurch einen Hinweis auf das Wesen der geschilderten Phänomene zu gewinnen, haben bis jetzt zu

einem *Erfolg nicht geführt*. Wir versuchten zunächst, durch Röntgenbestrahlung einen Zustand herbeizuführen, in dem die Erfolgsinfektion Shock hervorzurufen imstande ist. Indessen trat trotz wiederholter Bestrahlung der anaphylaktische Shock niemals ein.

Als zweites wählten wir den *Zustand nach subcutaner oder intraperitonealer Injektion tödlicher Tuberkulindosen* beim tuberkulösen Tier. Wir spritzten tuberkulösen, 14 Tage vorher mit Rinderserum sensibilisierten Tieren 0,3 ccm konzentriertes Alttuberkulin, teils unter die Haut, teils in die Bauchhöhle ein und gaben 6—10 Stunden danach die Serumerfolgsinjektion, mithin zu einer Zeit, in der man die volle Entwicklung eines Tuberkulinshocks erwarten konnte. Auch hier war der anaphylaktische Shock nicht auszulösen, bzw. der durch die Tuberkulose gewährleistete Schutz aufzuheben.

Endlich wandten wir mit dem gleichen negativen Erfolge ein *Sympathicusmittel*, wie Thyreoidin und Adrenalin, an, teils in chronischer, teils in akuter Vorbehandlung, ausgehend von der Überzeugung, daß z. B. Gynergen zur Aufhebung des Shocks geführt hatte. Daran, daß Gynergen, ein Secalepräparat, in der von uns angewandten Art — Gabe von 1 ccm intravenös unmittelbar vor der Erfolgsinjektion — stets und prompt den anaphylaktischen Shock hemmte, müssen wir auf jeden Fall festhalten, auch angesichts der völlig negativen Befunde von *Hajos* und *Nemeth*. Diese Autoren geben die Anwendungsart des Gynergen nicht an und haben an Kaninchen gearbeitet.

Endlich gelang es uns auch nicht durch lange subcutane Vorbehandlung mit *Lipoidgemischen* und Extrakten sowie mit Jodkali die Rückbildung des Shockschutzes zu erzwingen. Zu diesem Vorbehandlungsverfahren waren wir durch die Beobachtung gekommen, daß zwei tuberkulöse, derart vorbehandelte Tiere auffallend schlecht eine Einspritzung von Luetikerserum vertrugen und im unmittelbaren Anschluß an sie starben. Tatsächlich starben auch die vorbehandelten und sensibilisierten Tiere einen Tag nach der Erfolgsinjektion, aber die Zeichen wieder eingetretener Shockempfindlichkeit waren nicht vorhanden.

Hatten uns die geschilderten Versuche die starke Beeinflussung des anaphylaktischen Shocks durch die Tuberkulose gelehrt, so waren nun, umgekehrt, etwaige *Beeinflussungen der Tuberkulinreaktionen durch die Serumsensibilisierung* bzw. die „*Erfolgsinjektionen*“ zu prüfen, die bei den tuberkulösen Tieren nicht zum Shock geführt hatten.

Hier ergab sich für den *Tuberkulinshock* keine merkbare *Abhängigkeit*. Selbst wenn man bei tuberkulösen Tieren, die mehrfache Serum-injektionen hinter sich hatte, die Tuberkulinzufuhr mit erneuter Seruminjektion in der gleichen Spritze verband, trat der Tuberkulin-shock in genau der gleichen Zeit und Stärke ein, wie bei den nicht mit Serum behandelten Kontrollen. Zuweilen zeitigte bei solchen Tieren

der Tuberkulinshock aber nicht das typische Bild der Lungenhyperämie, sondern die Lungen waren blaß und starr gebläht wie beim anaphylaktischen Shock. Doch war dieser Befund keineswegs häufig. Überwiegend war auch bei den serumgespritzten Tieren das klassische Bild des Tuberkulinshocks durch Tuberkulingabe zu erzielen. Auch bei längeren Behandlungen mit Rinderserum war eine Beeinflussung im Ablauf und der Erscheinungsform der experimentellen Tuberkulose nicht festzustellen. Des öfteren wirkte das Rinderserum — genau wie beim nichttuberkulösen Tier — primär toxisch und führte in 24—48 Stunden nach der ersten oder wiederholten Injektion zum Tode. Der Befund war niemals der des Serumshocks, weder bei den tuberkulösen noch bei den normalen Tieren. Es bestand starke Hyperämie der Lungen ohne sonstige bemerkenswerte Befunde.

Hinsichtlich der Beziehungen von *örtlicher Serumüberempfindlichkeit* (*Arthusschem Phänomen*) und *experimenteller Tuberkulose* war die Frage zu klären, ob das *Arthussche Phänomen* ähnlich wie der anaphylaktische Shock durch die tuberkulöse Erkrankung gehemmt wird. Das ist jedoch gewöhnlich nicht der Fall, soweit wir überhaupt beim Meerschweinchen in der Lage waren, *örtliche Serumüberempfindlichkeit* hervorzurufen, was uns nur selten und unvollkommen gelang.

Eine *gegenseitige Verstärkung* der *örtlichen Serum- und Tuberkulinüberempfindlichkeit* durch gleichzeitige intracutane Einspritzung von Tuberkulin und Serum (aa 0,1 ccm) beim tuberkulösen Tier war zuweilen feststellbar. Es kam hier stellenweise zu ausgedehnten Schorfbildungen, während die Kontrollstellen (bloße Tuberkulinreaktion ohne Serum) erheblich weniger und ohne sofortige Schorfbildung reagierten. *Beim normalen Tier bewirkte weder lokale noch allgemeine Serumsensibilisierung jemals Eintritt einer Tuberkulinüberempfindlichkeit.*

Zusammenfassung.

1. Ausgedehnte Speicherungsbilder von tuberkulösen Herdzellen mit Tusche wurden beim Meerschweinchen in der Leber erzielt. Hier wiesen die Langhansschen Riesenzellen besonders reichlich Speicherstoff auf. Meist stand die Tuschebeladung der Herdzellen im umgekehrten Verhältnis zu der der Kupfferschen Sternzellen des intakten bzw. regenerierten Lebergewebes (Reinigung des Reticuloendothels im engeren Sinne). Die Herdzellen können mithin den Speicherstoff länger festhalten.

2. Weder langdauernde Tuschespeicherung noch Milzexstirpation waren in der Lage, den Ablauf und die Erscheinungsform der experimentellen Meerschweinchentuberkulose grundsätzlich zu ändern.

3. Auch die spezifische Leistung des tuberkulösen Gewebes, gemessen an der lokalen Tuberkulinempfindlichkeit und dem allgemeinen

Tuberkulinshock, erlitt durch die Eingriffe am Uferzellenapparat keine Veränderung. Hierin tritt ein markanter Unterschied der allgemeinen und örtlichen Tuberkulinreaktion gegenüber der gemeinen Serum-anaphylaxie zutage. Anders lautende Ergebnisse (*Minami, J. Freund*) werden diskutiert und abgelehnt.

4. Auch lokale Tuschespeicherung (verbunden mit allgemeiner oder nicht) konnte die örtliche Tuberkulinreaktion nicht hemmen. Die Tuberkulintuschequaddel beim tuberkulösen Tier zeigte gegenüber einer einfachen Tuschequaddel und einer gleichartigen Tuberkulintuschequaddel beim normalen Tier eine erhebliche Vermehrung der exsudativ entzündlichen Erscheinungen.

5. Nur auf die Bildung spezifisch tuberkulösen Gewebes sowohl bei der örtlichen Tuberkulinreaktion wie beim *Kochschen* Grundversuch schien die örtliche Tuschespeicherung im Sinne der Hemmung zu wirken.

6. Die Verarbeitung von Tusche in der Unterhaut eines normalen Tieres, in die gleichzeitig mit der Tuschegabe Tuberkelbacillen gebracht wurden, ist viel rascher und stärker als im allergischen Gewebe bei gleichzeitiger Tuschezufuhr und Superinfektion mit Tuberkelbacillen. Im normergischen Gewebe wird die Hauptmasse der Tusche auf dem Wege der Absceßbildung rasch fortgeschafft, während sie im allergischen Gewebe als unspezifischer Fremdkörper liegenbleibt und fest an die ortständigen Zellen verankert wird.

7. Die experimentelle Tuberkulose garantiert einen weitgehenden Schutz gegen den anaphylaktischen Shock. Multipla der bei der Erfolgsinjektion für das normale Tier tödlichen Serumdosierung werden von tuberkulösen Meerschweinchen anstandslos vertragen. Nur ganz hohe Serumdosierungen können den Shock oder meist Shockäquivalente auslösen (*Seligmann*).

8. Das Wesen des Shockschutzes liegt nicht in der spezifischen Allergie, sondern in der Durchseuchung und Herdbildung. Doch ist der Eintritt des Shockschutzes unabhängig von der räumlichen Ausdehnung der Herde, der Stärke der tuberkulösen Verallgemeinerung, der Beanspruchung bestimmter Organe (Lunge, Milz) von tuberkulösen Herden sowie der Ausdehnung von Nekrose und Verkäsung. Starke Durchseuchung bei subcutaner Infektion mit geringerer Herdbildung ist dem Auftreten des Shockschutzes günstiger als raschere Tuberkuloseverallgemeinerung und erheblichere Herdbildung bei schwächerer intravenöser Bacillenzufuhr.

9. Die passive Übertragung des Shockschutzes auf normale Tiere gelingt am sichersten und nachhaltigsten mit Übertragung von dickem Organbrei tuberkulöser Tiere, weniger gut mit Serum, Tuberkulin, noch schlechter mit reiner Bacillenemulsion. Organbrei normaler Tiere wirkte meist nicht shockhemmend.

10. Der Shockschutz bei Meerschweinchentuberkulose scheint auf einem mit der Durchseuchung und Anwesenheit von Organherden gegebenen veränderten Kreislauf von Giftstoffen (z. B. auch metallischen wie Sanocrysin) zu beruhen, die passive Übertragbarkeit auf der Zufuhr niederer Abbaustufen von Eiweißkörpern.

11. Versuche, mit Hilfe von Röntgenbestrahlung, Erzeugung von Tuberkulinallgemeinreaktion sowie Zufuhr von Sympathicusmitteln, ferner Jodpräparaten und Lipoideextrakten den Shockschutz durch Tuberkulose rückgängig zu machen, sind mißlungen.

12. Der Tuberkulinshock tritt unabhängig von der Serumsensibilisierung und Serumerfolgsinjektion ein.

13. Die örtliche Tuberkulinreaktion kann durch gleichzeitige örtliche Serumzufuhr verstärkt werden.

14. Weder lokale noch allgemeine Serumsensibilisierung macht normale Tiere tuberkulinempfindlich.

Schrifttum.

- Baldwin und Gardner*, Reinfection in tuberculosis. Amer. Rev. Tbc. **5**, 429 (1921). — *Bieling und Isaac*, Klin. Wschr. **1922**, 1453. — *Doerr*, Allergie und Anaphylaxie. Handbuch der pathog. Mikroorganismen. 3. Aufl. 1929. I. — *Evans, Borman* und *Winternitz*, An experimental study of the histogenesis of the miliary tubercle in vitally stained rabbits. J. of exper. Med. **19**, 283 (1914). — *Freund, J.*, J. immunity **11**, 383 (1926). — *Goldmann*, Die innere und äußere Sekretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der vitalen Färbung. Dtsch. pathol. Ges. 15. Tagung 1910 und Zieglers Beitr. **7** (1896). — *Grüneberg*, Die entzündlichen Reaktionen bei Erst- und Reinjektion mit schwach virulenten Tuberkelbacillen bei Meerschweinchen. Krankheitsforschung **5** (1928). — *Hajos und Nemeth*, Z. exper. Med. **42** (1924). — *Jaffé, R. H.*, Arch. path. a. labor. med. **1**, 25 (1926); **2**, 149 (1926); **4**, 45 (1927). — *Joest und Emshoff*, Studien über die Histogenese des Lymphdrüsentuberkels und die Frühstadien der Lymphdrüsentuberkulose. Virchows Arch. **210** (1912). — *Kalbfleisch, H. H.*, Tuberkulosestudien II. Die Allergie des tuberkulösen Kaninchens nach Superinfektion des Mesenteriums, der Coniunctiva und der Cutis. Experimentelle Untersuchungen im Anschluß an den Kochschen Grundversuch. Brauers Beitr. **70**, 465 (1928). — *Kiyomo*, Die vitale Carminspeicherung. Jena: Fischer 1914. — *Lewandowsky*, Die Tuberkulose der Haut. Berlin: Springer 1916. — *Minami*, Zbl. Tbk.forschg **28**, 442ff. (1928). — *Nasta*, Influencia du blocage du système réticulo-endothélial sur l'évolution de la tuberculose expérimentale par le bacille d'origine humaine chez le lapin. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1089 (1928). — *Neustadt und Schlapoberski*, Ref. Z. Tbk. **1928**, 62. — *Oppenheimer*, Experimentelle Beiträge zur Histogenese des miliaren Lebertuberkels. Virchows Arch. **194** (1908). — *Pagel*, Meerschweinchentuberkulose und Metallvergiftung. Krkh.forschg **3**, 4/5, H. 372. — Tuberkuloseallergie und Reticuloendothel. Klin. Wschr. **1928**, 700. — Reticuloendothel. Amyloid. Tuberkulose. Zbl. Tbk.forschg **29**, H. 5/6, 257 — Tuberkuloseallergie und Serumanaphylaxie. Klin. Wschr. **1929**, 742 — Tuberkuloseallergie und Bacillenvirulenz. Dtsch. path. Ges. 24. Tagg. 1929 —. *Pinner, M.*, A note on exsudative and productive processes in pleural tuberculous infection. Amer. Rev. Tbc. **17**, 627 (1928). — *Schittenhelm und Erhardt*, Z. exper. Med. **46**, 225 (1925). — *Seligmann*, Beiträge zur Anaphylaxieforschung. Z. Immun.forschg I. Tl. Orig. **14**, 419 (1912). — *Siegmund*, Med. Klin. **23**, 1 (1927).