

(Aus dem Institut für pathologische Anatomie der I. Universität in Moskau [Direktor: Prof. A. I. Abrikossoff] und aus dem Institut für Hauttuberkulose [Luposorium] in Moskau [Direktor: Priv.-Doz. M. M. Bremener].)

## Die Tuberkulose der Haut und ihre Wechselbeziehungen zur Tuberkulose der inneren Organe. (Experimentelle Untersuchung.)

Von

Privatdozent S. S. Wail.

Mit 12 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 4. November 1929.)

Die Klinik der Hauttuberkulose (Lupus) des Menschen erheischt vom Standpunkte der Entstehung dieser Erkrankung und ihrer Beziehung zur allgemeinen Tuberkuloseinfektion des Körpers große Beachtung. Die Frage, ob eine primäre Infektion mit Tuberkulose durch die Haut möglich ist, muß bejaht werden, allerdings mit der Einschränkung, daß solche Fälle im Schrifttum als sehr selten bezeichnet werden. Die Haut ist augenscheinlich viel weniger empfänglich für eine primäre Tuberkuloseerkrankung als z. B. die Lungen oder der Darm, und stellt unter normalen Bedingungen einen für die Entwicklung der Tuberkelbacillen wenig geeigneten Boden dar. Nach den herrschenden Anschauungen, die von Tuberkulosespezialisten, wie Dermatologen geteilt werden, ist eine Veränderung der Empfänglichkeit der Haut gegenüber der Tuberkulose notwendig, damit sich der Lupus entwickeln kann, weshalb eine Reihe von Forschern die Hauttuberkulose für eine allergische Krankheit ansieht<sup>1</sup>.

Es ist also anzunehmen, daß sich der Lupus in einem Organismus, der schon vorher von Tuberkulose befallen war, entwickelt, wobei es sich häufiger um eine endogene Ausbreitung, als um eine exogene Reinfektion handelt. Aus diesem Grunde muß ein Lupuskranker vor allem als Tuberkulosekranker im weiten Sinne des Wortes angesehen werden. Wenn wir in Betracht ziehen, in welcher Weise die allgemeine Tuberkuloseinfektion bei den Lupuskranken verläuft, so nehmen diese eine Sonderstellung ein. Vor allem fällt in diesen Fällen ein recht gutartiger

---

<sup>1</sup> Bremener, M. und I. Schimanko: Die Allergie der Haut und die allergischen Krankheiten (russ.). Moskau 1929.

und sehr chronischer Verlauf der Krankheit auf. Trotz häufig umfangreicher Hautveränderungen zieht sich die Krankheit bei diesen Kranken lange hin und sie bleiben lange am Leben, ohne Verfallserscheinungen zu zeigen oder ihre Arbeitsfähigkeit zu verlieren. Es kommt nur selten vor, daß solche Kranke in einer Heilanstalt an Tuberkulose sterben. Im Moskauer Luposorium fanden im Laufe von 8 Jahren nur drei Sektionen derartiger Fälle statt<sup>1</sup>. Bei keinem dieser Kranken wurde eine tuberkulöse Erkrankung der Lungen in Form einer sekundären Erkrankung gefunden. In einem Falle lag keine Tuberkulose der inneren Organe vor; in den beiden anderen Fällen wurde das Bild einer Miliar-tuberkulose gefunden. In zwei Fällen wurde eine Erkrankung der Nieren in Form einer chronischen Glomerulonephritis festgestellt; der dritte Fall ist für die in der vorliegenden Arbeit angeschnittene Frage besonders beachtenswert.

Es handelte sich um einen Kranke, der mit bedeutenden geschwürig-tuberkulösen Veränderungen der Haut und der Schleimhäute des Gesichts, der Nase, des weichen und harten Gaumens, des Rachens und des Kohlkopfes aufgenommen wurde. Die Krankheit dauerte 6 Jahre. Im Luposorium wurde der Kranke der Lichtbehandlung unterworfen; die Hautveränderungen nahmen bedeutend ab, bis zu fast völligem Ausheilen. Gleichzeitig nahmen die allgemeinen Verfallserscheinungen und die Schwäche zu und es traten Durchfälle auf. Tod. Die Sektion ergab tuberkulöse Geschwüre im Darm und das Bild der Miliar-tuberkulose.

Der allgemeine Verlauf des Lupus und der Tuberkulose der inneren Organe bei dem beschriebenen Kranke bildet keine Ausnahme. Die Untersuchung der Lungen bei den Lupuskranken im Moskauer Luposorium durch Dr. V. *Vladimirskij*<sup>2</sup> ergab, daß die Lupuserkrankung in leichten Fällen einer abgeschlossenen Lungentuberkulose des ersten Stadiums ungünstig verläuft, während er bei umfangreichen abgeschlossenen Lungenveränderungen des zweiten Stadiums und bei aktiver Lungentuberkulose einen günstigen Verlauf nimmt.

Ich hatte mir das Studium der experimentell hervorgerufenen Haut-tuberkulose zur Aufgabe gemacht, konnte aber natürlich nicht bei der Beobachtung der Hautveränderungen allein stehenbleiben. Die Schädigungen der inneren Organe waren für mich von großem Interesse, besonders infolge der bereits vorhandenen, oben dargelegten klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde beim Menschen.

Wurden die Meerschweinchen in die Bauchhöhle durch Überimpfung von Lupusknötchen, welche den Kranke zum Zwecke der Biopsie ausgeschnitten worden waren, infiziert, so konnte ich bei allen Tieren einen ganz eigenartigen Verlauf der Tuberkulose beobachten<sup>3</sup>. Die Lebensdauer der Tiere nach der Infizierung ist verhältnismäßig recht lang

<sup>1</sup> Wail: Über die Veränderungen der inneren Organe bei an Lupus gestorbenen Kranke (russ.). Moskov. med. Z. 1927, Nr 12.

<sup>2</sup> *Vladimirskij*, V.: Trudy Moskov. Luposoria (russ.) 1926, Lief. 2.

<sup>3</sup> Frankf. Z. Path. 37; Vopr. Tbk. (russ.) 1928, Nr 6.

(6—8—12 Monate). Bei der Sektion der eingegangenen Meerschweinchen zeigte sich das Bild einer vorwiegend oder rein produktiv verlaufenden Tuberkulose aller befallenen Organe. Die Neigung der Knötchen zur Verkäsung ist nur sehr gering. Zuweilen beschränkt sich die Tuberkuloseinfektion auf die Milz und das lymphatische System, in den meisten Fällen wird außerdem noch eine Tuberkulose der Lungen und der Leber ange troffen. In der Leber findet man außer den Knötchen eine bedeutende Wucherung der Gallengänge. In den Lungen liegt meist eine produktive tuberkulöse Erkrankung vor, wobei in 14 Fällen (von der Gesamtzahl von 80 Versuchen) eine bedeutende Wucherung des Epithels der Bronchiolen in Form von „adenomartigen“ Wucherungen beobachtet wurde. In einigen Fällen entwickelte sich in derartig veränderten Lungen auf metaplastischem Wege Knochengewebe<sup>1</sup>.

Auf Grund der Ergebnisse meiner Versuche nahm ich an, daß es sich augenscheinlich um eine Infektion der Meerschweinchen mit herab gesetztem tuberkulösem Virus handelt. Ferner hatte ich den Eindruck, daß kein Grund zur Annahme vorliegt, es käme hier eine besondere Art von Tuberkelbacillen oder die geringe Anzahl derselben im Impf material in Betracht. Ich sprach die Annahme aus, daß die Virulenz dieser Tuberkelbacillen herabgesetzt ist, weil sie vorher in der Haut, einem für ihre Entwicklung ungünstigen Nährboden, gewachsen waren. Die Untersuchung von Tieren, denen Kulturen gewöhnlicher Tuberkel bacillen in die Haut eingeführt worden waren, bestätigte in vollem Maße diese Annahme.

Zur Infizierung der Meerschweinchen in die Haut wurde verschiedenes Impfmaterial benutzt: Kulturen von Tuberkelbacillen von verschiedener Virulenz, Gewebemulsionen aus den Lupusknötchen, Emulsion aus den Herden von Hauttuberkulose der Meerschweinchen und Kulturen der Tuberkelbacillen, die aus den inneren Organen von mit Lupusgewebe infizierten Meerschweinchen ausgesondert worden waren (Dr. *Ludvinovskij*). Die Gesamtzahl der Versuche betrug 108.

Seit *Koch* haben viele Forscher Tiere mit Tuberkulose infiziert<sup>2</sup> und bei ihnen speziell Erkrankungen der Haut hervorgerufen<sup>3</sup>. Einige Forscher untersuchten sowohl die primären tuberkulösen Herde der Haut, wie die Entwicklung der Hauttuberkulose bei tuberkulösen Tieren.

*Grüneberg*<sup>4</sup> erforschte, von den ersten Stunden nach der Infizierung an, die nach Einführung der Tuberkelbacillen in die Haut aufgetretenen Veränderungen. Drei Stunden nach der Infizierung bisher gesunder Meerschweinchen wurde eine Durchsetzung der Gewebe mit Leukocyten

<sup>1</sup> Zbl. Path. 44.

<sup>2</sup> *Lewandowsky*: Die Tuberkulose der Haut 1926.

<sup>3</sup> Siehe Schrifttumverzeichnis in der Arbeit von *Podvysockaja* und *Linnikowa*. Sammlung der Arbeiten des Loposoriums in Leningrad 1927 (russ.).

<sup>4</sup> *Grüneberg*: Krkh.forschg 5, H. 5 (1928).

beobachtet, aus deren Anhäufung sich später ein Absceß entwickelte. Im Corium wird eine Infiltration mit lymphoiden, epitheloiden Zellen gefunden. Nach Durchbruch des Abscesses bildet sich eine Geschwür, dessen Boden aus lymphoiden, epithelioiden Zellen, Fibroblasten und Leukocyten besteht (10 Tage nach der Infektion). Schon bald nach der Infektion konnte *Grüneberg* mit der Hilfe der *Ziehl-Neelsenschen* Färbung keine Tuberkelbacillen mehr nachweisen, sondern fand nur *Muchsche* Granula. Bei tuberkulösen Tieren rief die Einführung der Tuberkelbacillen in die Haut eine außerordentlich lebhafte entzündlich-proliferative Reaktion hervor, wobei sich an der Stelle der intracutanen Infizierung ein typisches tuberkulöses Granulom bildete. Leider ist die Beobachtungsdauer bei den Versuchen *Grünebergs* nur sehr kurz (im ganzen 10 Tage, nur in einem Falle 19 Tage). Außerdem beschränkt er sich auf das Studium der in der Haut der Tiere auftretenden Veränderungen.

Mich beschäftigten weniger die Anfangsstadien der Veränderungen, da ich den chronischen Verlauf der Hauttuberkulose darstellen und untersuchen wollte. Deswegen schildere ich gleich die in der Haut bei voll entwickelter tuberkulöser Erkrankung zu beobachtende Veränderungen.

Diese Veränderungen stellen ein Bild mit fast gesetzmäßigen Besonderheiten dar. Vor allem fällt die sehr geringe Zahl der Tuberkelbacillen in den Schnittpräparaten auf. In den meisten Fällen kann man nur mit Mühe und nur bei Durchsicht zahlreicher Schnitte des zu untersuchenden Gewebsstückes Tuberkelbacillen finden. Es kommt nicht selten vor, daß man die Bacillen bakterioskopisch gar nicht feststellen kann. Die Tatsache, daß in Lupusgewebe Tuberkelbacillen vorhanden sind, unterliegt jedoch keinem Zweifel, da die Einführung einer Emulsion solchen Gewebes in die Bauchhöhle eines Meerschweinchens stets eine tuberkulöse Erkrankung des Tieres zur Folge hat.

Aus den Lupusknötchen gelingt es Tuberkelbacillus zu züchten. In letzter Zeit wurden auch im Moskauer Luposorium derartige Kulturen erzielt. Die Eigenart des Granuloms bei Lupus besteht in guter Gefäßversorgung und sehr geringer Neigung zu käsigem Zerfall. Dieser wird bei Lupus überhaupt sehr selten beobachtet und ist meist sehr gering.

Die Veränderungen erinnern demnach in vieler Beziehung an die Hauttuberkulose des Menschen.

Der Zeitpunkt des Auftretens der Veränderungen und der Verlauf der Krankheit ist in hohem Maße von der individuellen Reaktion des Tieres abhängig. Hiervon konnten wir uns überzeugen, indem wir den gleichen Versuch gleichzeitig an mehreren Meerschweinchen vornahmen. Und doch zeigt die allgemeine Entwicklungsdynamik der Krankheit und der Charakter der anatomischen Veränderungen in jeder Versuchsreihe gemeinsame charakteristische Eigenschaften, so daß man Grundtypen der beobachteten Schädigungen aufstellen kann.

2—3 Wochen nach der Impfung in die Haut mit virulenten Tuberkelbacillen, die gewöhnlich in großer Menge in Form einer leicht trüben Emulsion mit der Spritze eingeführt, oder ebenfalls als Emulsion in die skarifizierte Hautoberfläche eingerieben wurden, beobachtete ich entweder die Entstehung eines mit einer Borke bedeckten Geschwürs oder über die Hautoberfläche erhabener grauen Knötchen an der Impfstelle (Abb. 1). Zuweilen ist das Geschwür nicht von einer Borke bedeckt, dabei sind seine Ränder ziemlich glatt, der Boden von grünlich-grauer Farbe und mit einem geringen eiterähnlichen Sekret überzogen (Abb. 2). Benachbarte Lymphknoten bis zur Größe einer kleinen Erbse vergrößert. Die *histologische* Untersuchung zeigte in der Haut die typische Struktur des tuberkulösen Granuloms, die allerdings in den verschiedenen Fällen verschieden ausgeprägt war. Epidermis entweder verdünnt, oder ganz zerstört, wobei ihrer Oberfläche die gewöhnliche Borke aufsitzt. Unter der Borke in der Oberflächenschicht des Coriums eine bedeutende Infiltration mit vielkernigen Leukocyten, tiefere Schichten des Coriums durchweg mit einer An-

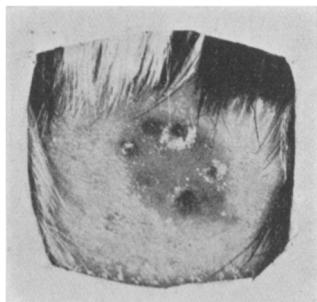


Abb. 1.

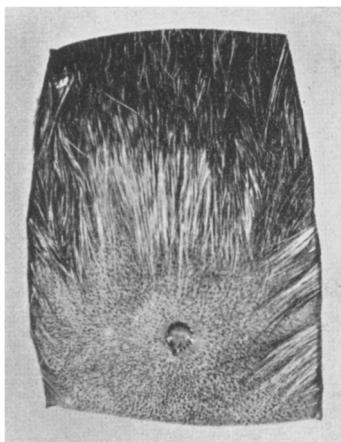


Abb. 2.

häufung epithelioider, lymphoider und *Langhansscher* Riesenzellen durchsetzt (Abb. 3). Zuweilen die Epidermis ihrem Aussehen nach unverändert, aber unmittelbar unter ihr oder in tiefer gelegenen Schichten einzelne Knötchen aus epithelioiden Zelle mit vereinzelten *Langhansschen* Riesenzellen. In anderen Fällen das Bild eines Geschwürs, dessen Boden typisches tuberkulöses Granulationsgewebe enthielt. Tuberkelbacillen können, wenn auch meist in sehr geringer Anzahl, nachgewiesen werden, benachbarter Lymphknoten tuberkulös verändert: bedeutende Bezirke ihres Gewebes von aus epithelioiden Zellen bestehenden Knötchenkonglomeraten durchsetzt (Abb. 4). Käsiger Zerfall sowohl in der Haut, wie in der Drüse fast nie beobachtet. Bei der Sektion der in diesem Krankheitsstadium getöteten Tiere erwies sich, daß die inneren Organe nicht von Tuberkulose befallen waren.

Wir haben hier also das Bild eines primären tuberkulösen Symptomenkomplexes, der aus einer primären Hauterkrankung und aus Tuberkulose des Nachbarlymphknoten besteht. Beachtenswert ist, daß die Tuberkulose von Anfang an vorwiegend produktiv verläuft. Der weitere Verlauf der Hauterkrankung besteht meist in der Entwicklung und Ausbreitung des tuberkulösen Granuloms, was in verschiedener Art vor sich gehen kann.

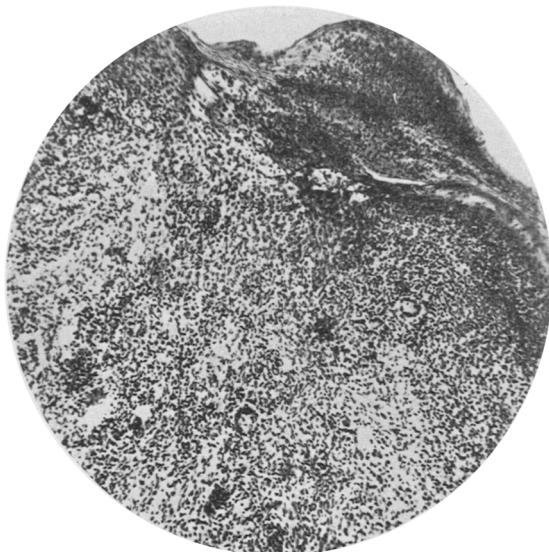


Abb. 3.



Abb. 4.

In einem Teil der Fälle bleibt das Bild des Geschwürs lange bestehen, wobei zwei Formen möglich sind. Entweder ist die Oberfläche des Geschwürs von einer Borke bedeckt, unter welcher in der Oberflächenschicht

des Coriums eine Infiltration mit Polynuclearen und eine Durchtränkung des Gewebes mit seröser Flüssigkeit besteht; erst in den tieferen Schichten findet sich das gewöhnliche tuberkulöse Granulom. Oder die exsudative Erscheinungen fehlen ganz und der Boden des Geschwürs ist mit Granulationsgewebe aus epithelioiden, lymphoiden und *Langhansschen* Riesenzellen bedeckt.

Die zweite Art des Verlaufs der Hauttuberkulose besteht darin, daß sich die Erkrankung diffus auf der Oberfläche und in die Tiefe ausbreitet. Die Epidermis kann unverändert aussehen, sehr häufig jedoch ist sie stark verdickt, besteht aus zahlreichen Schichten und bildet in die Tiefe eindringende massive Stränge. Das vorwiegend aus epithelioiden Zellen bestehende Granulom nimmt die ganze Breite des Coriums von der Epidermis bis zur Muskelschicht ein. Zuweilen findet man fast ausschließlich epithelioiden Zellen, zuweilen sind sie mit lymphoiden und Riesenzellen untermischt. In einigen Fällen, wenn die Erkrankung das Unterhautzellgewebe erfaßt, findet man ein Bild, das demjenigen des sog. Oleogranuloms sehr ähnlich ist.

Wir sehen eine Nekrobirose und Nekrose der Fettzellen, zwischen denen Granulationsgewebe aus epithelioiden und Riesenzellen eingebettet ist. Innerhalb der letzteren Einschlüsse in Form von Fetttröpfchen. In einigen Fällen kleine Bezirke von käsigem Zerfall innerhalb eines solchen Granuloms. Zuweilen beschränkt sich die tuberkulöse Veränderung nicht nur auf die Haut und das Unterhautzellgewebe, sondern auch auf die Oberfläche der subcutanen Muskelschichten, während in den tiefer gelegenen Muskelfasern eine starke Vermehrung der Kerne beobachtet wird, so daß im Querschnitt jede Muskelfaser von einer Rosette aus Kernen umgeben erscheint.

Der dritte Typus des Verlaufs der Hauttuberkulose besteht in der Entwicklung vereinzelt gelegener Knötchen.

Epidermis meist unverletzt und verdickt. Im Corium Knötchen aus epithelioiden und *Langhansschen* Riesenzellen verstreut (Abb. 5). Diese Knötchen häufig um die Haarscheiden gruppiert und nicht selten in der Tiefe des Coriums gelegen, wobei zwischen ihnen und der Epidermis unverändertes Bindegewebe liegt. Zuweilen bestehen die Knötchen nicht aus epithelioiden, sondern aus lymphoiden Zellen, wobei einzelne Riesenzellen entweder unmittelbar unter der Epidermis oder zwischen den Fasern des Coriums in der Tiefe vereinzelt liegen.

In allen beschriebenen Arten der tuberkulösen Hautveränderungen sind doch gemeinsame, das pathologisch-histologische Bild kennzeichnende Züge vorhanden, die in manchem dem menschlichen Lupus entsprechen. Vor allem verläuft der Vorgang vorwiegend produktiv und fast ohne käsigem Zerfall und zeigt eine Neigung zu fibröser Umwandlung. Ferner fällt die gute Gefäßversorgung des Granuloms und die geringe Anzahl von Tuberkelbacillen auf.

Der weitere Verlauf der Hauttuberkulose kann ebenfalls verschiedenartig sein. In den einen Fällen bleibt die Veränderung in Form kleiner Geschwüre oder einer Gruppe von Knötchen an der Infektionsstelle sehr lange unverändert. In anderen Fällen kommt es zu einer Ausbreitung



Abb. 5.

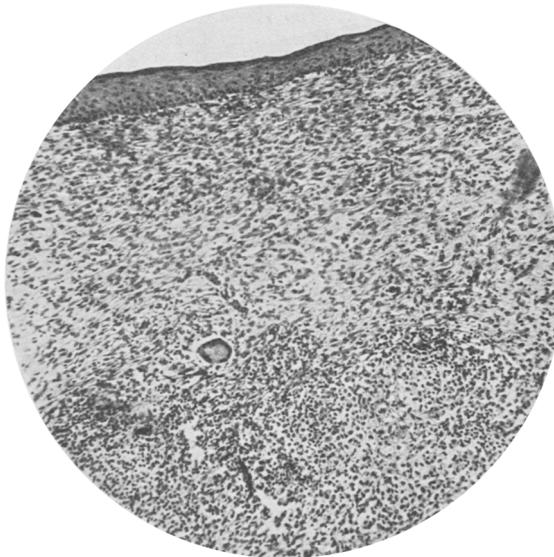


Abb. 6.

der Erkrankung an der Oberfläche und in die Tiefe. In den Fällen, wo sich bald nach der Infektion keine Geschwüre bildeten, kann man zuweilen später die Entstehung großer Geschwüre beobachten. In der dritten

Gruppe der Fälle schließlich, tritt eine Vernarbung des tuberkulösen Herdes ein. Mikroskopisch kann man die allmähliche Entwicklung von Bindegewebe um die Knötchen beobachten. Die Zahl der epithelioiden Zellen nimmt ab, während die der lymphoiden steigt. Vereinzelte Riesenzellen können innerhalb der Anhäufungen lymphoider Zellen liegen (Abb. 6). Ferner findet man eine sehr gute Gefäßversorgung des Granulomgewebes, darauf das Auftreten zahlreicher Fibroblasten und die allmähliche Entwicklung eines sehr zellarmen Narbengewebes.

Die infizierten Tiere wurden nach verschieden langer Zeit getötet

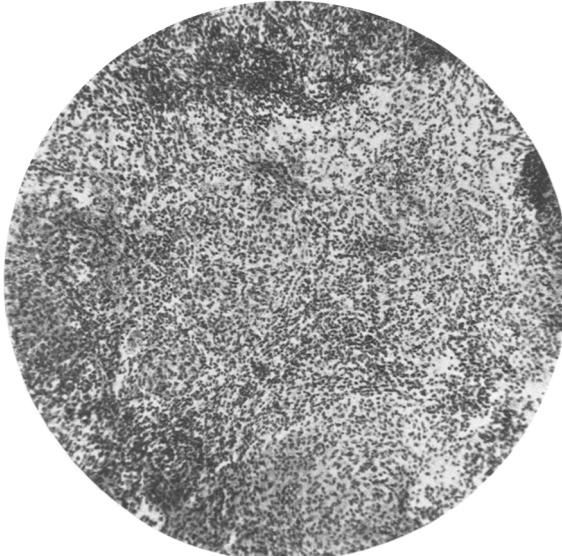


Abb. 7.

und seziert. In den ersten Wochen und Monaten (1 und 2) findet man bei der makroskopischen und gewöhnlichen histologischen Untersuchung meist keine tuberkulöse Erkrankung der inneren Organe. Auch bei einer Reihe von Tieren, die 3—4 Monate nach der Infizierung getötet wurden, waren die inneren Organe ebenfalls nicht von Tuberkulose befallen. Bei anderen Tieren, die nach diesem Zeitraum und später getötet wurden oder von selbst eingingen (meist 4—6—8 Monate nach der Infizierung) konnte ich vor allem Tuberkulose der Milz (Abb. 7), der Leber und der Lymphknoten nachweisen. Die Lebensdauer und der Charakter der Veränderungen der genannten Organe entsprechen dem Bilde, welches bei Einführung von Lupusgewebe in die Bauchhöhle beschrieben wurde. Es wird eine fast rein produktive Form der Tuberkulose mit sehr geringer Neigung zu käsigem Zerfall beobachtet. In der Leber lag das Bild einer Wucherung der Gallengänge vor, in den Lungen fanden sich „adenom-

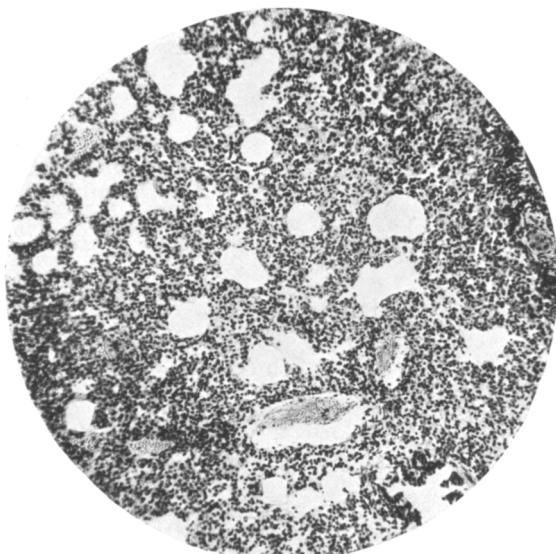


Abb. 8.

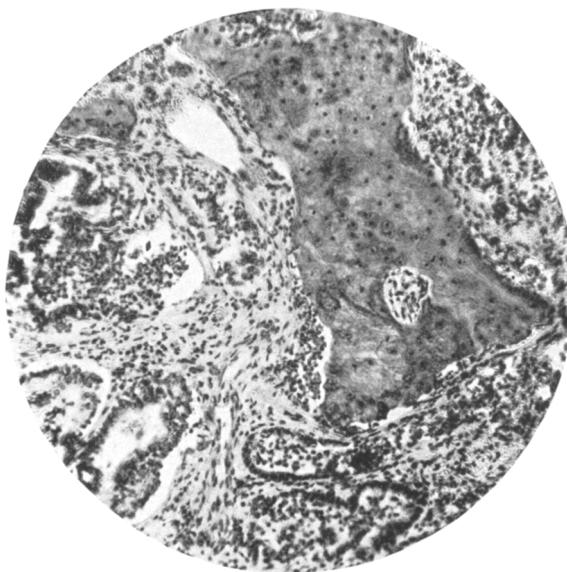


Abb. 9.

ähnliche“ Wucherungen des Epithels der Bronchien, Verdickung der interalveolären Septa, Cirrhose des Lungengewebes (Abb. 8). Wie bei den Tieren, denen die Emulsion aus Lupusgewebe in die Bauchhöhle

eingespritzt worden war, beobachtete ich auch bei den beschriebenen Versuchen in einzelnen Fällen in dem gewucherten Zwischengewebe der von der Tuberkulose befallenen Lunge eine metaplastische Entwicklung von Knochengewebe (Abb. 9), oft mit Knochenmark. Die mikroskopische Untersuchung der Lymphknoten zeigt das Bild einer Sklerose, die Entwicklung zahlreicher polynukleärer Zellen; diese Veränderungen erinnern etwas an das Bild der Lymphogranulomatose.

Die beschriebenen Versuche bestätigten die oben ausgesprochene Annahme, daß die Eigentümlichkeiten des Tuberkuloseverlaufs bei mit Lupusgewebe geimpften Tiere nicht von der Menge der eingeführten Stäbchen abhängt. Ich führte sehr große Mengen Tuberkelbacillen in die Haut ein und erzielte die gleichen Veränderungen in den inneren Organen. Dabei gingen die Meerschweinchen, denen ungefähr die gleiche Menge (und sogar eine viel geringere) von Tuberkelbacillen in die Bauchhöhle eingeführt worden war, nicht nach 6—8 Monaten und mehr, sondern schon nach 1—1½ Monaten ein und wiesen große Knoten in der Milz, eine ausgebretete Tuberkulose der Lungen, Leber und Lymphknoten mit großen Herden käsigen Zerfalls auf. Augenscheinlich spielt die primäre Lokalisation der Tuberkulose in der Haut, die ein ungünstiger Nährboden für die Tuberkelbacillen ist, wodurch die Virulenz der Bacillen herabgesetzt wird, eine große Rolle.

Bei einer Reihe von Meerschweinchen wurden den Tuberkuloseherden der Haut Stückchen entnommen und in Form einer Emulsion in physiologischer Kochsalzlösung gesunden Meerschweinchen in die Bauchhöhle eingeführt, genau wie wir es mit dem Lupusgewebe vom Menschen machten. Diese Impfung rief eine in bezug auf die Lebensdauer und die krankhafte Veränderungen ungefähr gleiche Erkrankung der Tiere hervor, wie die gleichartige Infektion mit Lupusgewebe. Im Gegensatz hierzu verursacht eine den Vergleichstieren in die Bauchhöhle eingeführte Emulsion der von der Tuberkulose befallenen Leber und Milz (von Meerschweinchen mit Hauttuberkulose) bald nach der Infizierung den Tod der Tiere; die Klinik und die pathologische Anatomie unterscheiden sich hierbei in hohem Maße von dem Bilde, welches wir nach der gleichen intraperitonealen Infizierung der Tiere aber mit tuberkulösem Material aus der Haut, einerlei ob vom Menschen oder vom Versuchstiere, beobachteten.

Gleichartige Versuche wurden auch an Kaninchen und Affen angestellt. Bei vier von fünf Kaninchen bildeten sich an der Einführungsstelle der Bacillen Geschwüre, welche ihrem Aussehen, dem histologischen Bilde und dem Zeitpunkt ihres Auftretens nach den an Meerschweinchen beobachteten sehr nahe stehen. Zwei Kaninchen wurden 2½ und 3 Monate nach der Infizierung getötet, an ihren inneren Organen ließ sich keine Tuberkulose nachweisen. Die zwei anderen Kaninchen gingen nach 4 und 5 Monaten ein. Bei beiden ergab die Sektion Tuberkulose

der Milz, der Leber und der Lymphknoten, und zwar eine rein produktive Form ohne Neigung zu käsigem Zerfall.

Drei Affen (Meerkatzen) wurden infiziert. Bei allen drein entwickelten sich Schädigungen der Haut von typisch tuberkulösem Charakter. Zwei Affen gingen nach 4 und 5 Monaten an zufälligen Erkrankungen (Pneumonie, akute Gastroenteritis) ein. Bei der Sektion fand sich keine Tuberkulose der inneren Organe. Beim dritten Affen bildete sich einen Monat nach der Infizierung ein erbsengroßes Infiltrat in der Haut, später entwickelte sich an der gleichen Stelle eine ganze Reihe ziemlich großer Knötchen. Die Biopsie und mikroskopische Untersuchung zeigten das Bild einer tuberkulösen Erkrankung auch des Unterhautzellgewebes mit käsigem Zerfall des Granulomgewebes. Die bakterioskopische Untersuchung ergab in den Herden des käsigen Zerfalls recht zahlreiche Bacillen. Stücke dieser Haut wurden in 0,85% Kochsalzlösung zerrieben und Meerschweinchen in die Bauchhöhle eingespritzt, wonach die Tiere 4—5½ Monate lebten und dann an einer rein produktiven Tuberkulose der Lungen, Milz und Lymphknoten ohne käsigen Zerfall eingingen. Durch diesen Versuch wird noch einmal bestätigt, daß die Eigentümlichkeiten des Tuberkuloseverlaufs bei den Tieren die mit Herden von Hauttuberkulose geimpft wurden, augenscheinlich nur in geringem Maße von der kleinen Anzahl der hierbei eingeführten Bacillen abhängen, da die Zahl der Stäbchen in der Haut des Affen recht bedeutend war. Der Affe wurde 7 Monate nach der Infizierung getötet. Es konnte weder bei der makroskopischen noch bei einer sorgfältigen histologischen Untersuchung Tuberkulose der inneren Organe festgestellt werden.

An 28 Meerschweinchen wurde 1, 2 und 3 Monate nach der Infizierung die *Pirquetsche* Probe vorgenommen. Bei einer 25%igen Verdünnung fiel sie fast immer positiv aus. Etwa zwei Drittel der Tiere reagierte auf eine 12%ige und etwa ein Fünftel der Tiere auf eine 5%ige Verdünnung des Tuberkulins. Bei zwei Meerschweinchen schließlich, fiel die *Pirquetsche* Probe bei einer 2½%igen Verdünnung positiv aus. Die gleiche Empfindlichkeit der *Pirquetschen* Reaktion gegenüber zeigt auch die Haut von Iupuskranken Menschen.

Besonders wichtig erschien es festzustellen, wie bald in den oben beschriebenen Versuchen der Hautinfektion die Verallgemeinerung in den inneren Organen eintritt. Wie schon erwähnt, wurde bei vielen Tieren, die 3—4 Monate nach der Infizierung getötet wurden, bei der Sektion und der gewöhnlichen histologischen Untersuchung keine Tuberkulose der inneren Organe gefunden. Von einigen dieser Tiere nahm ich Stückchen der Lunge, Leber und Milz, verrieb sie mit physiologischer Kochsalzlösung und spritzte die Emulsion den Vergleichsmeerschweinchen in die Bauchhöhle. Fünf von diesen Meerschweinchen gingen an Tuberkulose ein. In den Organen, die in Form einer Emulsion als Impfmaterial dienten, waren also Tuberkelbacillen enthalten. Daraufhin wurden die

Organe nochmals aufs sorgfältigste histologisch untersucht und in drei Fällen konnten in den Lungen und der Leber deutliche tuberkulöse Herde, die allerdings in sehr geringer Anzahl vorhanden waren, festgestellt werden. In der Lunge, wie in der Leber wurden bei der Durchsicht zahlreicher Schnittpräparate nur vereinzelte Knötchen gefunden. In einem Falle konnte bei der Untersuchung vieler Schnitte jedes Leberstückchen (8 Stückchen aus verschiedenen Teilen des Organs wurden untersucht) nur ein einziges Knötchen nachgewiesen werden. Die in

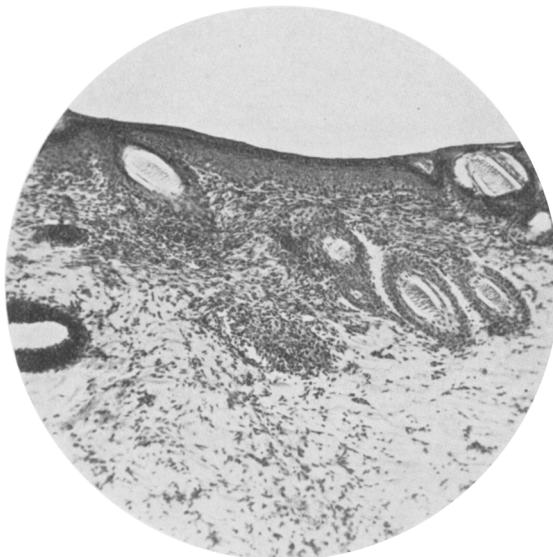


Abb. 10.

diesen Fällen gefundenen Knötchen waren typisch gebaut und bestanden aus epitheloiden Zellen und *Langhansschen* Riesenzellen; in einigen von ihnen fanden sich Tuberkelbacillen, und zwar 1—2 auf ein Knötchen. Ein Teil der Stäbchen liegt innerhalb dieser Riesenzellen.

Das letzte und bemerkenswerteste Ergebnis der beschriebenen Versuche besteht in der Wechselbeziehung zwischen der *Stärke* der Erkrankung und der Entwicklung der allgemeinen Tuberkulose. Wie ich bereits erwähnte, kann die Hautveränderung mehr oder weniger ausgebreitet sein und eine verschieden lange Zeit bestehen. Bei der Sektion der getöteten Tiere fiel mir auf, daß in den meisten Fällen, wo schwere Hautveränderungen vorhanden waren, die inneren Organe verhältnismäßig lange Zeit nach der Infektion unverändert bleiben, oder nur in geringem Maße von der Tuberkulose befallen werden. In Fällen jedoch, wo die Hauttuberkulose leicht verlief und schnell verheilte (Abb. 10), war die Tuberkulose der inneren Organe viel stärker ausgeprägt mit weitläufigen



Abb. 11.

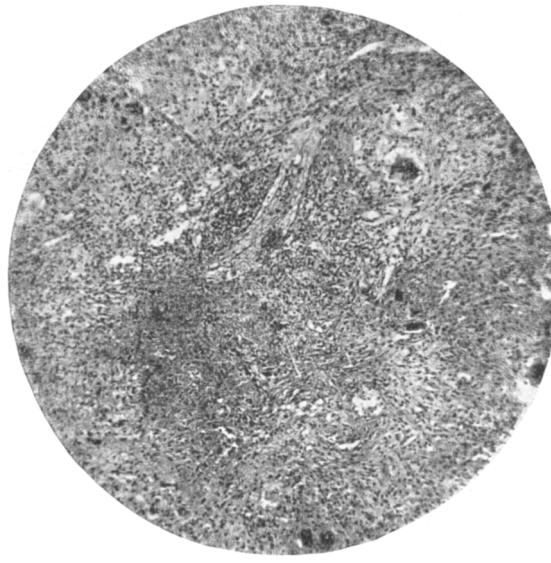


Abb. 12.

käsigen Zerfallbezirken in Lunge (Abb. 11) und Milz (Abb. 12) und die Generalisation trat bedeutend früher ein. Ohne mich weiter auf eine Erörterung der Ursachen und des Mechanismus dieser Wechsel-

beziehungen einzulassen, stelle ich diese Beobachtung als bemerkenswerte Tatsache hin. Die Untersuchungen auf diesem Gebiete werden fortgesetzt.

Die Ergebnisse dieser experimentellen Untersuchung gestatten nachstehende Schlußfolgerungen:

1. Die Impfung von Meerschweinchen, Kaninchen und Affen in die Haut mit Tuberkulose ruft eine tuberkulöse Hauterkrankung hervor, dessen histologisches Bild sehr an den Lupus des Menschen erinnert (produktiver Charakter, gute Gefäßversorgung, geringe Anzahl von Bacillen, wenig ausgesprochener käsiger Zerfall des Granuloms).

2. Die intracutan geimpften Tiere leben noch lange (6—8 bis 12 Monate), auch wenn ihnen eine verhältnismäßig große Menge von Tuberkelbacillen in die Haut eingeführt worden war. Bei Impfung gleicher Bacillenmengen in die Bauchhöhle oder unter die Haut gehen die Tiere viel schneller ein (nach  $1\frac{1}{2}$ —3 Monaten).

3. Die mit einer Emulsion der tuberkulösen Hautherde in die Bauchhöhle geimpften Tiere lebten länger als die, welche mit einer Emulsion aus den von der Tuberkulose befallenen inneren Organe infiziert wurden.

4. Bei Impfung in die Haut tritt die Generalisation der Tuberkulose recht früh ein, aber der Prozeß schwelt gewissermaßen nur, so daß man bei in den ersten Monaten nach der Impfung getöteten Meerschweinchen, bei der Sektion in den inneren Organen entweder keine oder erst beginnende Tuberkulose feststellen kann. Im darauffolgenden Zeitabschnitt beginnt die tuberkulöse Erkrankung der inneren Organe (vor allem der Lungen, Milz, Lymphknoten), die vorwiegend produktiv mit geringer Neigung zu käsigem Zerfall, aber Vernarbung verläuft.

5. Bei ausgesprochenen tuberkulösen Hautveränderungen sind die entsprechenden Veränderungen der inneren Organe geringer als in den Fällen, wo die primären tuberkulösen Veränderungen der Haut nur leicht waren und schnell verheilten.