

(Aus dem Institut „Robert Koch“, Behandlungsstelle für Lungenkranke.)

## Pathologisch-histologische Studien in bezug auf den Calmetteschen Tuberkelbacillus (B.C.G.).

Von  
Claus Schilling.

Mit 14 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 10. April 1930.)

Bei der großen Bedeutung, die den Versuchen *Calmettes* und derer, die mit seinem B.C.G.-Stamme arbeiten, allseitig beigelegt werden, lag es nahe zu untersuchen, ob sich auch im *histologischen* Bilde der Reaktionen auf die Einverleibung dieses abgeänderten Tuberkelbacillus Verschiedenheiten gegenüber der „normalen“ Tuberkuloseentwicklung ergeben. Insbesondere interessierte es, zu untersuchen, welchen Einfluß eine *Vorbehandlung* mit B.C.G. auf das histologische Bild des Ablaufs einer nachfolgenden Impfung mit voll virulenter Tuberkelbacillen hat.

Die Anlage des Versuches ist folgende:

Meer- schweinchen Nr.	infiziert in Blutadern = i. v. bzw. ins Herz = i. c.) mit:	nach . . . Tagen i. v. infiziert mit virulenten Tuberkel- bacillen	nach weiteren . . . Tagen	also . . . Tagen nach der ersten Infektion
getötet				
I. 1	B.C.G. i. v.	—	—	7
2	B.C.G. i. c.	—	—	15
3	B.C.G. i. c.	—	—	17
4	B.C.G. i. v.	—	—	21
5	B.C.G. i. v.	—	—	28
6	—	Inf.-Kontrolle	—	7
7	—	„ „	—	7
8	—	„ „	—	7
9	B.C.G. i. v.	14	7	21
II. 10	B.C.G. i. v.	—	—	47
11	B.C.G. i. v.	—	—	61
12	—	Inf.-Kontrolle	—	14
13	B.C.G. i. v.	47	14	61
III. 20	B.C.G. i. v.	—	—	47
21	B.C.G. i. v.	—	—	69
22	—	Inf.-Kontrolle	—	22
23	B.C.G. i. v.	47	22	69
IV. 30	B.C.G. i. v.	—	—	69
31	B.C.G. i. v.	—	—	69
32	—	Inf.-Kontrolle	—	29
33	B.C.G. i. v.	47	29	76

Bei dem Meerschweinchen 9 (Serie I) konnte die Vorbehandlung mit B.C.G. 14 Tage, bei 13 (II) 23 (III), und 33 (IV) 47 Tage allergisierend wirken. Die virulente Infektion hatte bei diesen Tieren 7, 14, 22 bzw. 29 Tage Zeit zur Entwicklung.

Die Bacillen wurden im Achatmörser mit NaCl-Lösung verrieben bis zur möglichst gleichmäßigen Verteilung, dann in Mengen von etwa 1—2 mg in die Blutbahn eingespritzt.

Die in Blutadern bzw. ins Herz mit sehr großen Bacillenmengen war gewählt worden, um möglichst starke Reaktionen zu erzielen, und um eine Ansiedelung der Bacillen in den Lungen, also eine möglichst leicht feststellbare Lokalisation zu bewirken. Deshalb habe ich die mikroskopischen Untersuchungen auch auf die Lungen beschränkt und nur gelegentliche Befunde in anderen Organen erwähnt.

Im mikroskopischen Präparate der zu den Einspritzungen verwendeten B.C.G.-Emulsion sieht man bei Färbung nach *Ziehl-Neelsen* die rot gefärbten Stäbchen, Körnchenreihen und Körnchen in einer sehr zarten, blaßblau gefärbten Grundsubstanz (aus der Nährbouillon stammend) liegen, meist einzeln, aber auch in kleinen oder größeren Häufchen von höchstens etwa 20—50 Bacillen locker gelagert. Mit den kompakten Klumpen, wie sie weiter unten (unter Ia) beschrieben werden, haben diese lockeren Häufchen keine Ähnlichkeit.

In der blaßblauen Grundsubstanz sieht man hier und da Gebilde, die an Stäbchen erinnern; doch können sie nicht mit Sicherheit als Tuberkelbacillen, die ihre Säurefestigkeit verloren haben, angesprochen werden (s. hierzu S. 465, b).

Die *Gesamtheit der Lungenbefunde* bei den Meerschweinchen ergibt folgendes:

### 1. *Wirkung der B.C.G.-Infektion allein.*

a) Die eingespritzten Tuberkelbacillen finden sich stets in mehr oder weniger geschlossenen Gruppen, Haufen oder Klumpen; selbst in den „jüngsten“ Präparaten (Meerschweinchen 1, 7 Tage p. inf.) sieht man sie zu 10—20 in anscheinend vorgebildeten Lücken, zwischen Zellen, liegen und nur ganz ausnahmsweise findet man Gruppen von 2—4, noch seltener einen einzelnen Bacillus im Gewebe. In „älteren“ Präparaten (2, 15 Tage p. inf., 3, 17 Tage p. inf.) aber begegnet man größeren, aus einem dichten Filz von gleichmäßig (nach *Ziehl*) tief rot gefärbten Bacillen bestehenden Klumpen (s. Abb. 1 und 2).

Diese Tatsache scheint dafür zu sprechen, daß vielleicht einzelne B.C.G.-Bacillen und kleine Häufchen vom Gewebe, in das sie abgelagert werden, aufgelöst und aufgesaugt werden können, daß aber andere Bacillen oder Bacillenhäufchen, auch Bacillenemboli der Capillaren, zu großen, aus reinen Bacillen bestehenden Klumpen auswachsen, daß

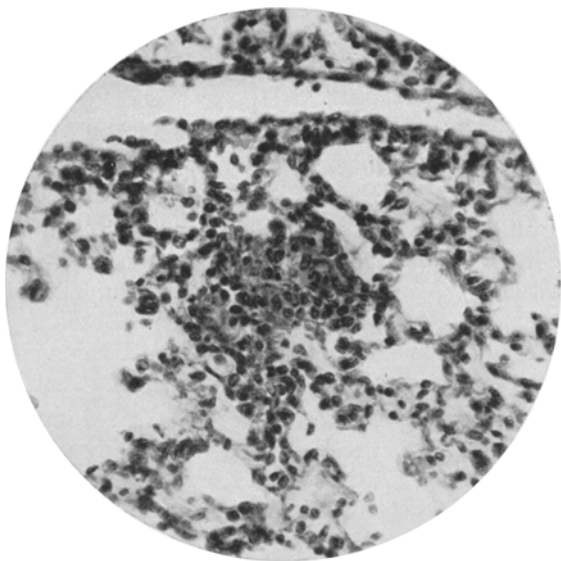


Abb. 1. Meerschweinchen 1.

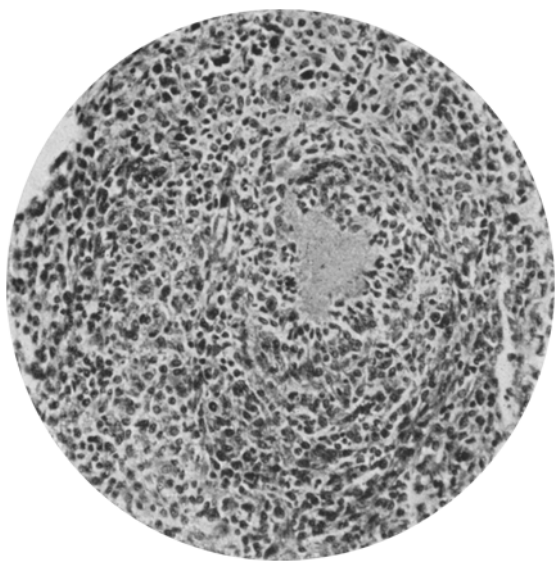


Abb. 2. Meerschweinchen 2.

*sich die Bacillen also im Tierkörper noch vermehren.* In den Fällen kürzesten Verweilens der Bacillen im Körper (1, 7 Tage, 2, 15 Tage, 3, 17 Tage) sind die Klümpchen nur klein, bei Meerschweinchen 2 mit schwachem

Trockensystem eben wahrnehmbar; bei Meerschweinchen 11 (61 Tage) aber misst ein Klumpen etwa 100 Mikra in der Länge und etwa 25 in der Breite. Es ist mir nicht zweifelhaft, daß die ins Gewebe aufgenommenen *Bacillen sich vermehrt haben*.

Im Innern der großen Klumpen findet sich Pigment, feine dunkelbraune Stippchen und Körnchen, ebenso in vielen Zellen, die die Reaktionszone um jene Klumpen, also den Tuberkel bilden. Das Pigment in den Klumpen kann nur aus den Bacillen entstanden sein, da Zellen oder Zellreste in diesen Klumpen fehlen. Es liegt nahe anzunehmen, daß auch ein Teil des in den Epithelien und anderen Zellen liegenden Pigments aus Tuberkelbacillen stammt, deren assimilierte und in Pigment umgewandelte Reste darstellend; ein anderer Teil mag eingeatmeter Kohlenstaub sein.

b) In den ältesten Fällen (Meerschweinchen 23 und 33) kann man feststellen, daß ein mehr oder weniger großer Teil der Tuberkelbacillen seine Säurefestigkeit verloren hat. In einzelnen Klumpen (33, s. Abb. 3) z. B. kann man deutlich sehen, daß die Randzone der im Inneren leuchtend roten Klumpen einen stark violetten (rotblauen) Farbton hat. In dieser Randzone liegen vereinzelt deutlich blau gefärbte Stäbchen. Und in einem anderen Präparate ist ein Bacillenklumpen zum größeren Teile rein blau gefärbt.

Daraus muß geschlossen werden, daß die B.C.G.-Bacillen, nachdem sie eine Periode der Vermehrung durchgemacht, später ihre Säurefestigkeit verlieren; daß dieser Verlust in den einzelnen Herden nicht gleichmäßig und gleichzeitig abläuft, ist verständlich.

c) An die Bacillenklumpen lagern sich vorwiegend polymorphkernige Leukocyten an. Daß sie als Phagocyten wirken, d. h. Tuberkelbacillen aufnehmen und weitertragen, wie dies *Robert Koch* in seinen ersten Veröffentlichungen beobachtet hat, war in meinen Präparaten nicht der Fall. Diese Anlagerung Polymorphkerniger, die sich auch in dem oft hohen Gehalt an solchen Zellen in den benachbarten Schichten des Tuberkels kundtut, ist zum Teil als einfache mechanische Reaktion auf die Einlagerung der Bacillen ins Gewebe bzw. in die Capillaren, zum Teil sicher auch als Chemotaxis, durch von den Bacillen abgegebene Stoffe bewirkt, aufzufassen.

d) Die erste Reaktion des Gewebes auf die Einlagerung einzelner B.C.G.-Bacillen und größerer Klümpchen besteht in der Entwicklung eines *Granuloms*, vorwiegend aus Epithelioidzellen bestehend. Da, wo Capillaren ein kleines Granulom durchziehen, hat man den Eindruck, daß das Endothel dieser Capillaren die Epithelioidzellen liefert.

Da diese Wucherung der epithelialen Zellen das wichtigste Kennzeichen der Tuberkelbildung darstellt, so wird man nicht bestreiten können, daß die *B.C.G.-Bacillen die Bildung echten „tuberkulösen“ Gewebes verursachen*. Dies ist auch von anderen Untersuchern einwandfrei festgestellt.

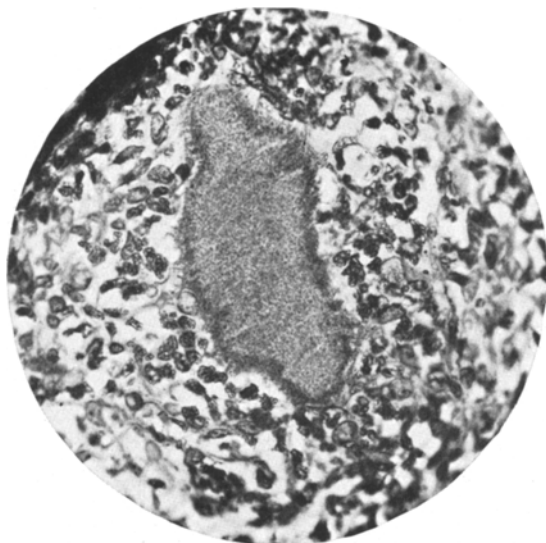


Abb. 3. Meerschweinchen 33.

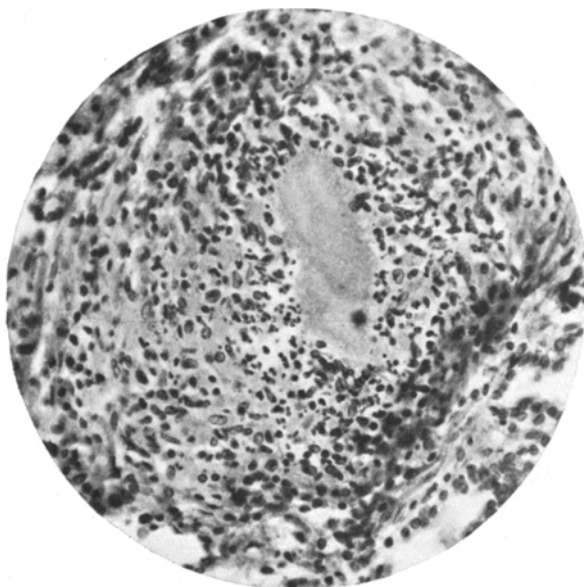


Abb. 4. Meerschweinchen 33.

e) Sehr stark und frühzeitig antwortet das durch das Granulom verdrängte Bindegewebe mit Neubildung von Zellen (Abb. 7), die sich konzentrisch dem Granulom anlagern und eine Kapsel bilden. Diese

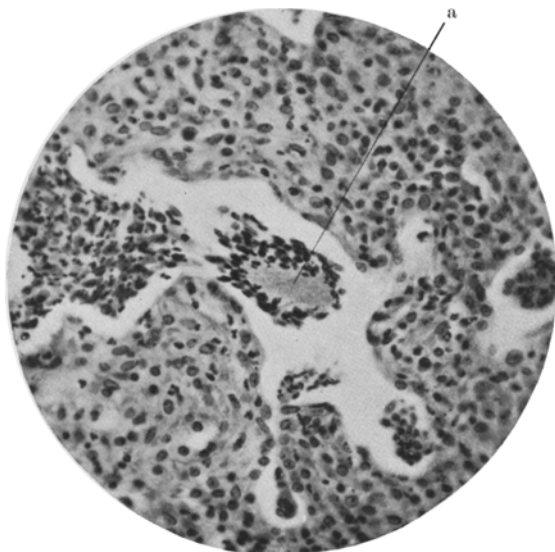


Abb. 5. Meerschweinchen 3. Bei a Bacillenhaufen in einem Blutgefäß, umgeben von vielgestaltigkernigen Leukocyten.

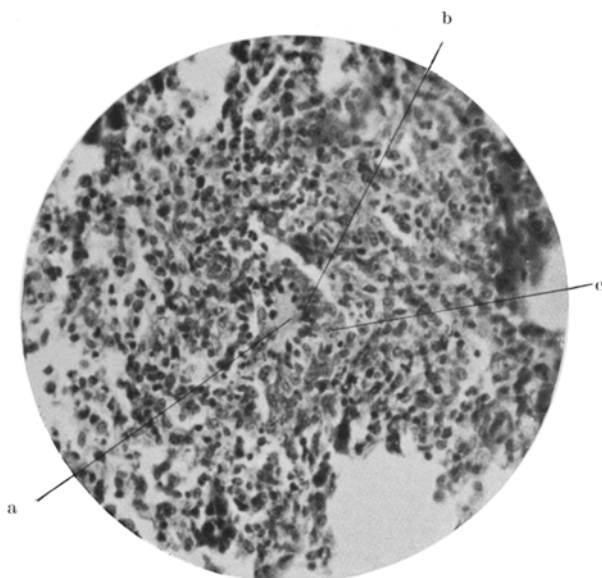


Abb. 6. Meerschweinchen 1. Bei a ein kleiner Bacillenhaufen, umgeben von polymorphkernigen Leukocyten b; bei c Epitheloidzellen.

Bindegewebswucherung fehlt nur bei den jüngsten Granulomen, später ist sie, mehr oder weniger stark ausgebildet, überall vorhanden.



Abb. 7. Meerschweinchen 2. Granulom im Herzmuskel mit starker Bindegewebskapsel.

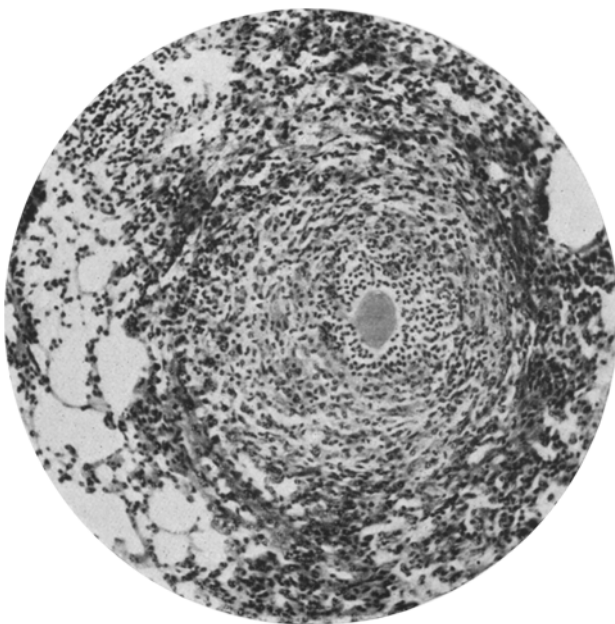


Abb. 8. Meerschweinchen 23.

f) Ein negatives Kennzeichen ist das fast völlige Fehlen der Erscheinung von Zelltod (Nekrose) in den Granulomen: es sind so gut wie ausschließlich polymorphkernige Leukocyten, die in verschiedenen Stadien der Auflösung angetroffen werden; die Mehrzahl der Epitheloidzellen ist auch nach  $2\frac{1}{2}$  Monaten noch gut erhalten.

g) Auffallend ist ferner das fast gänzliche Fehlen von Riesenzellen. Nur hier und da sieht man solche mit 4—6 Kernen. (Bei der Tuberkulose der Meerschweinchen sind Riesenzellen nicht so häufig zu finden wie beim Menschen.)

Kennzeichnend ist im weiteren Verlauf (10, 47 Tage p. inf.; 11, 61 Tage p. inf.) die starke Umwandlung in fasriges Bindegewebe in der Peripherie wie auch im Zentrum, bei völlig fehlender Nekrose des letzteren. Die Knötchen sind bis auf Reste epitheloiden Gewebes mit einigen polymorphkernigen Leukocyten, Lymphzellen und spärlichen Kerntrümmern, sklerosiert. Das Bindegewebe der Kapsel enthält Blut-Capillaren und diese ziehen auch, von Bindegewebsstreifen begleitet, in das Innere des Granuloms hinein (Organisation). Und in den ältesten Präparaten (31, 21, 30, 69 Tage p. inf.) sind in vielen Schnitten entweder überhaupt keine erkennbaren Reste der Granulome mehr vorhanden, oder es finden sich ganz vereinzelt Herde, bestehend aus einer dichten Bindegewebskapsel, das ein nicht genau zu bestimmendes Gewebe umschließt (Abb. 11). Tuberkelbacillen waren darin nicht zu finden. Ob die etwas vermehrte Zahl der Lymphknötchen im Lungengewebe, die neben Lympho- auch einige Epitheloidzellen enthalten, als Reste der B.C.G.-Granulome zu deuten sind, wage ich nicht zu behaupten.

Sicher ist, daß die *Rückbildung der Granulome* nach etwa 2 Monaten eine *sehr weitgehende* sein kann. Das Fehlen von Herden bei den Meerschweinchen 20, 21, 30 und 31 ist so gleichmäßig, daß man nicht umhin kann, dieses Fehlen als eine restlose, schnell verlaufende Aufsaugung zu deuten.

Daß jedoch in den bereits stark bindegewebig umgewandelten Granulomen noch unresorbierte (vielleicht noch lebende?) Tuberkelbacillen in großen Klumpen enthalten sein können, und daß in diesen Anzeichen von Nekrose fast völlig fehlen können, zeigt ein Blick auf Abb. 9 Meerschweinchen 33, 76 Tage p. inf.: gut erhaltene Epitheloidzellen und polymorphkernige, sehr wenige kompaktkernige Leukocyten, nur ganz wenig Kerntrümmer.

Bei dem 17 Tage nach der intravenösen Infektion mit B.C.G. getöteten Meerschweinchen ist in Schnitten der *Niere* ein Tuberkel getroffen: auch hier starke Vermehrung der Epitheloidzellen und der polymorphkernigen Leukocyten, ohne Vermehrung der Lymphzellen und ohne Nekrose. Deutliche Kapselbildung durch Bindegewebe. Im



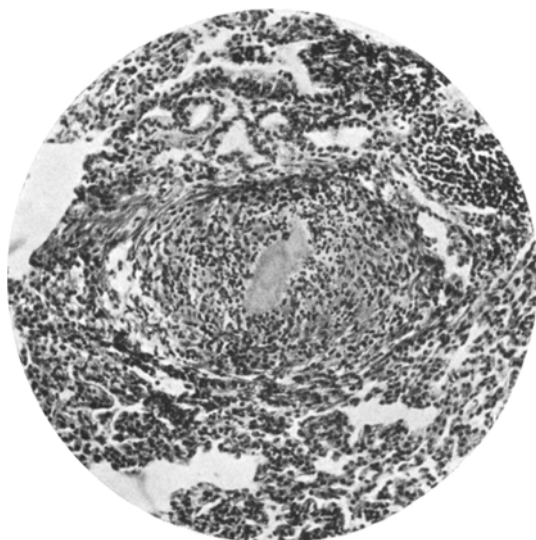


Abb. 9. Meerschweinchen 33.

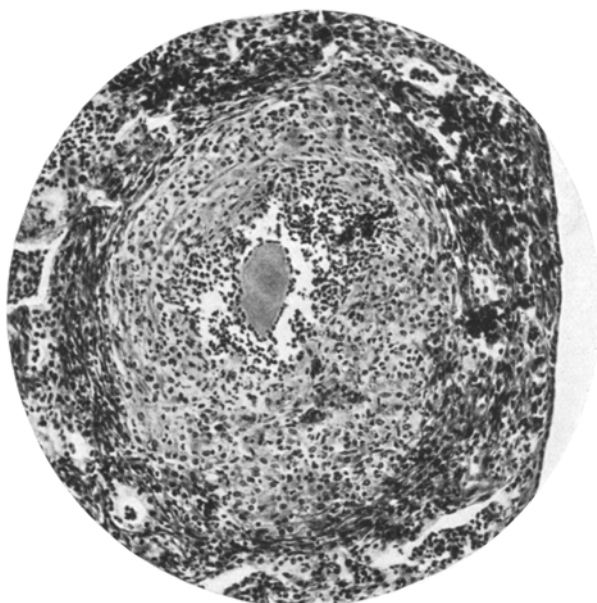


Abb. 10. Meerschweinchen 23.

Tuberkel kein Bindegewebe, keine Gefäße. Geringe Beteiligung der Umgebung.

Die starke Beteiligung der polymorphkernigen und ihre Hinfälligkeit, die sich in Pyknose und Zerfall ihrer Kerne kenntlich macht, tritt auch bei einem Tuberkel hervor, der bei demselben Tier (3) unmittelbar unter dem *Epicard* gefunden wurde; die Epitheloidzellen des Tuberkels aber zeigen keine Zeichen des Absterbens.

Gleicher Befund bei einem Nieren- und einem Milztuberkel und besonders deutlich einem Knötchen in der Herzmuskulatur von Meerschweinchen 2 (intracardial infiziert, Abb. 7) 15 Tage p. inf. getötet.

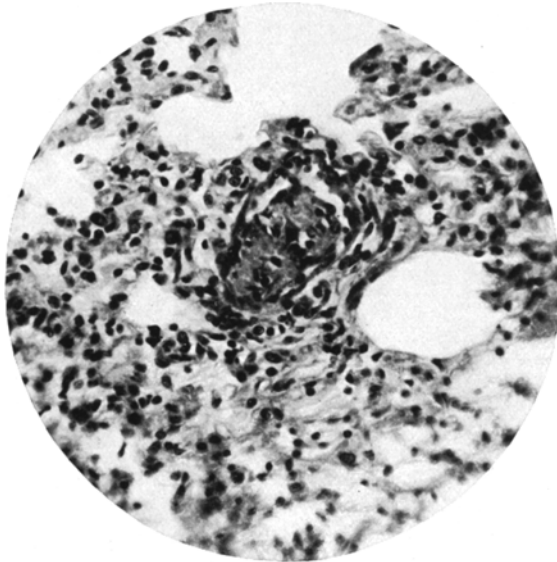


Abb. 11. Meerschweinchen 21.

## 2. Wirkung der Infektion mit virulenten Tuberkelbacillen allein.

Die echten, durch Einspritzung lebender virulenter Tuberkelbacillen unseres bovinen Stammes S. 4 i. v. in den Lungen erzeugten Granulome, weichen in keinem Punkte von dem „klassischen“ Tuberkel, wie sie z. B. *Baumgarten* beschrieb, ab. Besonders an den jüngsten Granulomen (Meerschweinchen 7 und 8, 7 Tage p. inf.) treten folgende Merkmale im Vergleich mit den gleichaltrigen B.C.G.-Granulomen hervor. a) Die Bacillen liegen in kleinen Gruppen, aber sehr oft auch zu 2 oder 3 und einzeln im Gewebe. In den älteren Tuberkeln findet man sie einzeln, hier und da in kleinen Gruppen, niemals aber als kompakte große Klumpen, wie bei den B.C.G.-Versuchen.

Daraus erscheint der Schluß berechtigt, daß die Vermehrung der echten Tuberkelbacillen im Gewebe nur eine verhältnismäßig geringe ist, daß niemals eine so starke Vermehrung zu dichten großen Verbänden

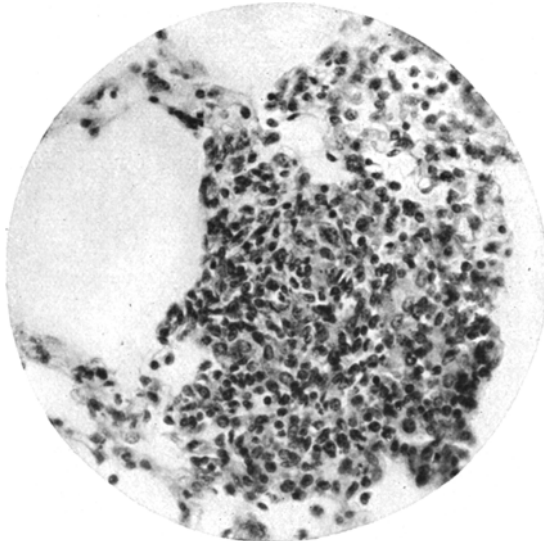


Abb. 12. Meerschweinchen 8.

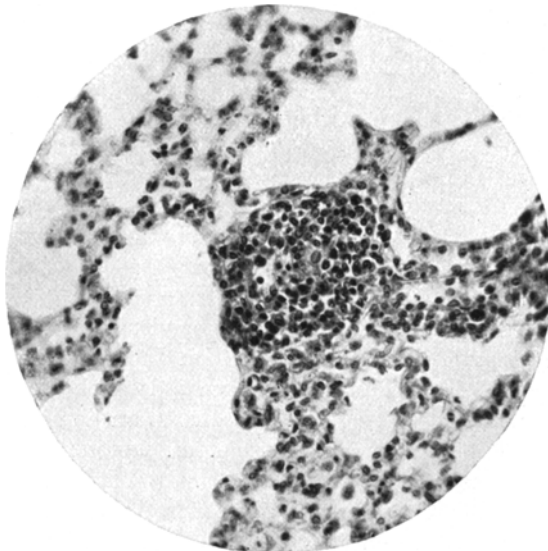


Abb. 13. Meerschweinchen 8.

erfolgt, wie bei den B.C.G.-Bacillen. Schon *Robert Koch* ist es aufgefallen, wie gering oft die Zahl der in den tuberkulösen Granulomen auffindbaren Bacillen ist, und jeder Histologe kann dies bestätigen. Im Vergleich

z. B. zu Lepromen ist der Bacillengehalt eines echten Tuberkels stets ein sehr geringer.

b) An dem Aufbau der echten Tuberkel beteiligen sich die Lymphzellen und besonders die polymorphkernigen Leukocyten nur in sehr geringem Grade. In den jüngsten Granulomen, 7 Tage p. inf., ist hier und da ein Lymphocyt oder ein Polymorphkerniger zu sehen. Da wo in älteren Präparaten größere Mengen von Lymphzellen an den Rändern des Tuberkels zu finden sind, ist die Möglichkeit sehr naheliegend, daß der Tuberkel sich in einem Lymphknötchen, wie sie in der Meerschweinchenlunge in großer Zahl vorhanden sind, entwickelt habe.

c) Um so deutlicher tritt bei den echten großen Tuberkeln die Zusammensetzung aus großkernigen Epitheloidzellen zutage. Die Lymphzellen sind reichlich vertreten, während die polymorphkernigen Leukocyten entschieden zurücktreten.

d) Recht ungleichmäßig ist bei den echten Tuberkeln die Beteiligung des Bindegewebes, die Kapselbildung: bald nur angedeutet, bald deutlich ausgebildet.

e) Ebenso ist die Nekrose auch in den 3—4 Wochen alten Tuberkeln verschieden weit vorgeschritten, stets aber an den massenhaften Kernfragmenten gut nachweisbar.

### 3. *Wirkung der Superinfektion mit virulenten Tuberkelbacillen, nach Vorbehandlung mit B.C.G.*

Bei der Superinfektion, erst B.C.G. und dann virulente bovine Tuberkelbacillen, mußte man darauf gefaßt sein, daß sich die Produkte der primären von denen der Superinfektion nicht unterscheiden ließen. Auf Grund der Beobachtungen bezüglich der Tuberkelbacillengehaltes der Granulome haben wir nur solche Neubildungen als primäre, als Folgen der B.C.G.-Bacillen angesehen, in denen wir die hierfür charakteristischen Klumpen von Bacillen fanden. Davon lassen sich andere tuberkulöse Gewebe dadurch unterscheiden, daß sie nur sehr wenige, verstreut liegende Tuberkelbacillen enthalten.

Die Produkte der ersten Infektion sind bei Meerschweinchen 33 (primär B.C.G. in Blutadern, nach 47 Tagen sekundär bovine Tuberkelbacillen in Blutadern, 76 Tage nach der primären, 29 Tage nach der sekundären Einspritzung getötet) sehr charakteristisch; der auf S. 463 u. f. gegebenen Beschreibung ist nichts hinzuzufügen.

Dagegen besteht ein sehr bedeutender Unterschied in bezug auf die Produkte der Superinfektion: bei Meerschweinchen 32 (getötet 29 Tage nach der Infektion mit echten Tuberkelbacillen, Vergleich zu 33) finden sich zwar makroskopisch ähnliche Veränderungen wie bei 33; mikroskopisch jedoch ist bei Meerschweinchen 33 festzustellen, daß typische Tuberkel, die bei dem Vergleichstier 32 sehr deutlich ausgeprägt sind, in den vielen untersuchten Schnitten gänzlich fehlen; auch die dichtgedrängten

Haufen von Lymphzellen, zwischen denen Epitheloidzellen in wechselnder Zahl gelagert sind, ziemlich scharf gegen die normale Umgebung abgesetzt, sind verhältnismäßig selten. Das Bild wird fast ganz beherrscht von unscharf begrenzten Herden, zusammengesetzt aus den dicht mit Lymph-, Plasma- und Epitheloidzellen durchsetzten Alveolarsepten und den von großen Epithelzellen ganz oder teilweise ausgefüllten Alveolen. Es liegt eine *Entzündung* des Lungengewebes und der Lungenepithelien, eine tuberkulöse Pneumonie vor. Auffallend ist in den oft ziemlich großen, weit verzweigten Herden das so gut wie gänzliche

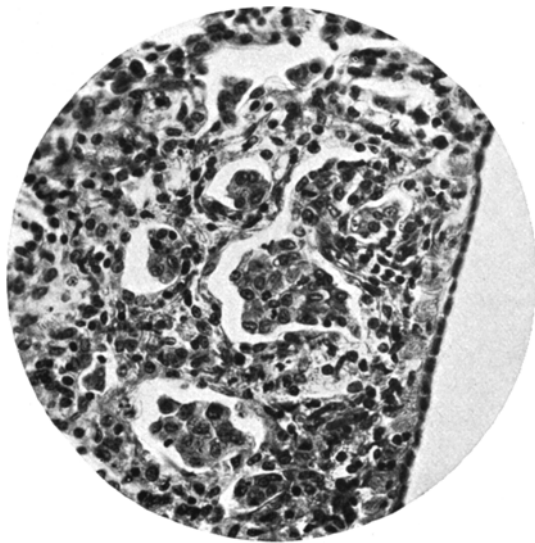


Abb. 14. Meerschweinchen 23.

Fehlen einer Nekrose. Solche entzündliche Gewebsreaktion sieht man bei dem Vergleichstier (32) nur in der unmittelbaren Umgebung der Tuberkel und nur in ganz geringer Ausdehnung.

Bei Meerschweinchen 23 (mit virulenten Bacillen 47 Tage nach der B.C.G.-Infektion geimpft, nach weiteren 22 Tagen getötet) sind die mikroskopischen Bilder ganz ähnlich denen bei 33, nur sind die Veränderungen des Zwischengewebes noch weniger weit gediehen.

Bei Meerschweinchen 13, das schon 14 Tage nach der 2. Einspritzung getötet wurde, sind interstitielle und pneumonische Erscheinungen höchstens angedeutet. Tuberkelbacillen fehlen in diesen Krankheitsprodukten ganz.

Meerschweinchen 9, das 7 Tage nach der zweiten, 21 Tage nach der ersten Einspritzung getötet wurde, zeigt wohl Herde der primären Infektion mit B.C.G., mit starker Entwicklung des Bindegewebes an

den Randteilen des Herdes und typischen Bacillenhäufen im Zentrum; aber die sekundäre, erst 7 Tage alte Einspritzung hat keine als solche erkennbare tuberkulöse Veränderungen hinterlassen; höchstens ist eine Vergrößerung der Lymphknötchen angedeutet.

Es kann also nicht bezweifelt werden, daß sich die Tuberkulose, welche sekundär als Superinfektion auf eine B.C.G.-Impfung folgt, anders entwickelt wie eine primäre. Der Unterschied ist einerseits ein zeitlicher: die tuberkulösen Veränderungen entwickeln sich offenbar langsamer als bei den Vergleichstieren; andererseits aber ist auch das pathologisch-histologische Bild ein anderes: es entstehen in der Zeit bis zum 29. Tage p. inf. keine typischen Tuberkel, sondern die Erkrankung zeigt sich in einer mehr diffusen interstitiellen Entzündung und Zellwucherung, in einer ausgedehnten Wucherung der Alveolarepithelien (Pneumonie) und in einer Wucherung der Zellen der Lungenlymphknötchen. Es besteht kein Grund, diese atypischen Veränderungen nicht auf die antigene Wirkung der B.C.G.-Bacillen zurückzuführen.

Zusammenfassend kann aus dem Vergleich der 4 Reihen geschlossen werden:

1. Die B.C.G.-Bacillen rufen bei Einspritzung in Blutadern in den Lungen von Meerschweinchen Reaktionen hervor, welche makroskopisch typischen Tuberkeln gleichen.

2. In diesen Herden vermehren sich die Bacillen und wachsen zu homogenen Klumpen heran.

3. In diesen bildet sich ein feines Pigment.

4. Neben Vermehrung der Epitheloidzellen setzt eine starke Zuwanderung von polymorphkernigen Leukocyten ein, die sich vorwiegend an den Klumpen von Tuberkelbacillen anlagern und Neigung zum Zerfall zeigen. Die Vermehrung der Lymphzellen tritt dagegen bedeutend zurück.

5. Stark ist auch die Wucherung der Bindegewebszellen, besonders an der Peripherie, wo sich eine dichte Kapsel bildet; aber auch die Mitte wird sklerotisch.

6. Dadurch kommt später eine Schrumpfung der Herde zustande; diese können anscheinend restlos verschwinden.

7. Kennzeichnend ist, daß Nekrose der Tuberkel ganz ausbleibt; nur die polynucleären Leukocyten zerfallen (Kerntrümmer).

8. Riesenzellen werden nur in sehr geringer Zahl gebildet.

3. In späteren Stadien tritt ein Verlust der Säurefestigkeit der Tuberkelbacillen ein.

9. Nach unseren Befunden kann man die B.C.G. nicht als avirulent bezeichnen; denn sie vermehren sich im Organismus, und sie rufen krankhafte Veränderungen, sogar eine wenn auch geringfügige Nekrose besonders der polymorphkernigen Leukocyten hervor. Zu einer Nekrose der Granulome kommt es aber nicht.

10. Impft man mit B.C.G. vorbehandelte Meerschweinchen in Blutadern mit virulenten Tuberkelbacillen, so tritt eine Vergrößerung (Hyperplasie) der Lymphknötchen der Lunge ein.

11. Typische Tuberkel werden innerhalb der ersten 4 Wochen nach der Superinfektion nicht gebildet.

12. Es entsteht höchstens eine verwaschen herdförmige Entzündung namentlich des Stützgewebes der Lunge, mit fortschreitender Beteiligung des Alveolarepithels (interstitielle Pneumonie).

13. Eine Vermehrung der superinjizierten Tuberkelbacillen in den pathologischen Veränderungen ist nicht festzustellen.

Danach kann an einer beträchtlichen antigenen Wirkung der B.C.G.-Bacillen gegenüber einer Nachinfektion mit virulenten Bacillen innerhalb des in unseren Versuchen gewählten Zeitraumes von 29 Tagen nicht gezweifelt werden.

Für die von uns speziell bearbeitete Fragestellung — Histologie der virulenten intravenösen Superinfektion nach intravenöser Vorbehandlung mit B.C.G. beim Meerschweinchen — fanden wir in dem Schrifttum keine Vorgänge.

*Coulaud* (Kaninchen, 15 mg B.C.G. in die Blutbahn eingespritzt) fand nach 9–10 Tagen in den Lungen kleine Granulome, deren intraalveoläre Lagerung er besonders betont; sie bestanden aus Epitheloid-, Lymph- und sehr spärlichen Riesenzellen; ferner Gefäßembolien, aus polynucleären und großen einkernigen Zellen bestehend; Schwellung der Lymphknötchen; Bacillen sehr spärlich. Diese Veränderungen bilden sich vom 40. Tage an zurück, Bacillen verschwinden ganz. Niemals Verkäsung. (Der Unterschied gegenüber unseren Versuchen beruht vielleicht darauf, daß *Coulaud* Kaninchen, wir Meerschweinchen verwendeten.)

*Zeyland* und *Piasecka-Zeyland* (Kaninchen 15–20 mg B.C.G. in die Blutbahn gespritzt) fanden — wie wir — die Knötchen zwischen die Alveolen gelagert, stets mit reichlichen Tuberkelbacillen; bei intracardialer Einspritzung ins Herz war der Kern der Granulome nekrotisch (von uns nicht beobachtet). Die Bacillenhaufen zeigten Keulenformen (aktinomycesähnlich, von uns nicht gesehen) und waren von einem Saum polynucleärer Leukoeyten umgeben. Die Fähigkeit des B.C.G.-Bacillus, sich im Tierkörper zu vermehren, wird als „très reduite“ bezeichnet (wir fanden eine deutliche Vermehrung), der B.C.G. wird als „nicht pathogen“ erklärt, obwohl die Autoren Granulome mit zentraler Nekrose beschreiben.

Die Arbeit von *Korschun* und Mitarbeitern enthält gegenüber den bereits besprochenen nichts wesentlich Neues.

*Korteweg* und *Löffler* haben die allergisierende primäre Einspritzung von B.C.G. unter die Haut gebracht — ein grundsätzlicher Unterschied gegenüber unserer Versuchsanordnung — und in die Blutbahn superinfiziert. Desgleichen *Debré* und *Paraf*. *Lange* und *Lydtin* spritzten Meerschweinchen B.C.G. in die Blutbahn; in der Mitte der danach entstehenden Knötchen beobachteten sie Veränderungen, die „an nekrotische Vorgänge in einzelnen Zellen denken ließen“. Superinfektion in die Haut oder durch Einatmung.