

Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Medizinischen Fakultät
der Karls-Universität in Hradec Králové (Vorstand: Prof. Dr. A. FINGERLAND)

Der morphologische Ablauf der Reaktion nach BCG-Impfung

Von

V. VOŘTEL

Mit 13 Textabbildungen

(Eingegangen am 17. April 1962)

In den letzten 7 Jahren haben wir systematisch Veränderungen studiert, die in verschiedenen Zeitintervallen am Einstichsort nach Injektion von BCG-Vaccine bei Kindern entstehen. Einige besondere Befunde, die wir beim Studium dieser Veränderungen gemacht haben, scheinen eine allgemeine Gültigkeit zu haben. Sie beantworten zum Teil die Frage, an welche Strukturen die Gewebsimmunität nicht nur bei BCG-Vaccination, sondern vielleicht auch in einigen weiteren Erkrankungen von Spätreaktion des Tuberkulintyps gebunden ist. Nun ist zwar aus isolierten Beobachtungen bekannt, daß am Einstichsort nach BCG-Vaccination spezifisches Granulationsgewebe entsteht (LEMMING, GORMSEN, ŽÁK u. a.). Eine planmäßige Untersuchung, die die Dynamik der morphologischen Veränderungen am Inoculationsort beim Menschen verfolgt hätte, haben wir in der Literatur nicht gefunden.

Material und Methode

Bei jedem verstorbenen Kind, bei dem wir makroskopisch Zeichen von BCG-Vaccination im Bereich des Oberarms fanden, haben wir den betroffenen Bezirk tief ausgeschnitten, so daß er Haut, Unterhautfettgewebe und Muskulatur umfaßte, und in der üblichen Weise histologisch verarbeitet. So untersuchten wir in den letzten 7 Jahren 79 Fälle (41 Knaben und 38 Mädchen) im Alter von 5 Tagen bis zu 13 Jahren, überwiegend (35) Säuglinge, die im Alter von 2—5 Monaten verstorben waren. In 46 Fällen haben wir auch die regionären axillären Lymphknoten mikroskopisch revidiert; außerdem wurden histologisch fast alle inneren Organe untersucht. Die Todesursache war jeweils verschieden und von der BCG-Impfung unabhängig (Vitium cordis congenitum (17), Pankreasfibrose (4), Enterocolitis (9), Bronchopneumonie (10), Pneumocystis (2), Volvulus, Fibroelastose des Endokards (2) usw.). Das genaue Alter der Veränderungen haben wir nur bei Kindern bis zum ersten Lebensmonat festgestellt, sonst haben wir vorausgesetzt, daß es sich mit dem Alter des untersuchten Kindes deckt.

Ergebnisse

Bis zu 24 Std nach der BCG-Vaccination wurden zwei Fälle untersucht. In diesen beiden Fällen hat sich ein am Einstichsort mit Leukocyten durchsetzter Herd gebildet (Abb. 1). Die Leukocyten sind in kleinen Gruppen auch im Unterhautfettgewebe verstreut und zum Teil infiltrieren sie auch den anliegenden quergestreiften Muskel. Zwischen dem leukocyitären Exsudat kommt es an manchen Stellen zum Zerfall der Fettzellen des Unterhautfettgewebes und an deren Stelle bilden sich Drusen aus feinen Kristallnadeln (über diese Gebilde wird später berichtet) (Abb. 2).

Eine viertägige Läsion unterscheidet sich vom oben beschriebenen Bild nur durch Zunahme histiocytärer Zellen an der Peripherie und im Zentrum des Herdes.

Einige Histiocyten an der Peripherie des Herdes nehmen die Form von Epitheloidzellen an. Die Kerne vereinzelter Histiocyten sind bizarr; es fanden sich auch zweikernige Zellen. Im Zentrum dieses Herdes ist ein körniger Zerfall des Exsudates zu erkennen. Diesen Zerfall kann man auch noch bei der 10tägigen und dreiwöchigen Läsion beobachten.

Im zerfallenen Exsudat sind sehr zahlreiche Büschel aus nadelförmigen, verschieden langen und schmalen Kristallen zu erkennen, die sich im Alkohol lösen

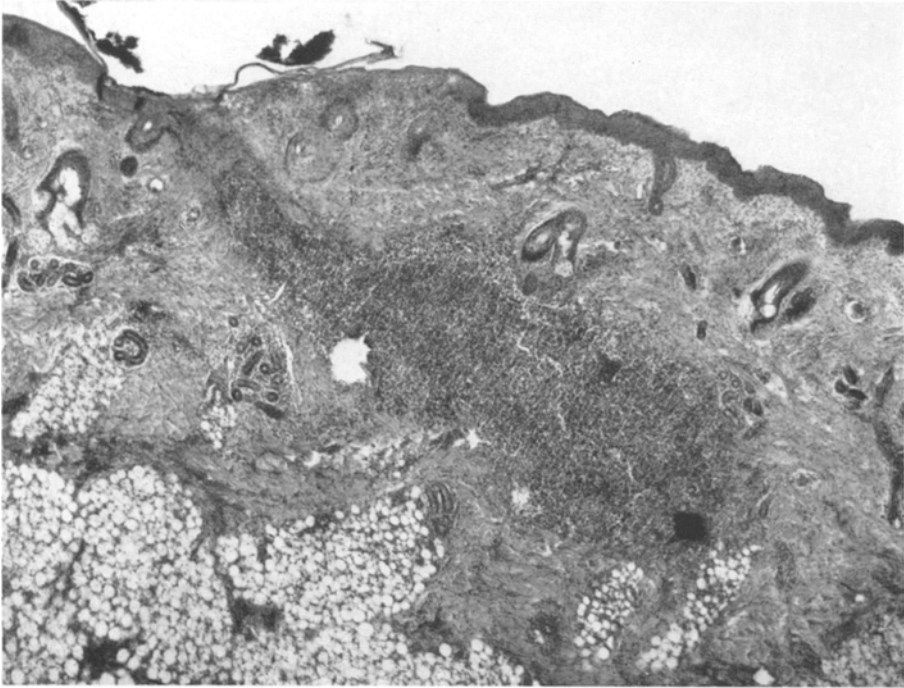


Abb. 1. Anhäufung von Leukocyten am Einstichsort nach verabreichter Vaccine vor 24 Std (225/57 5, 9 Tage, Hämatoxylin-Eosin, 100 ×)

(Abb. 2). Im nativen Präparat sind die Kristalle doppelbrechend. Die zentralen Partien einiger dieser Drusen sind sudanophil, so daß sie sich gut wie mit Sudan III so auch mit Sudan B färben, während die peripheren Anteile der Kristalle farblos sind (Abb. 3). Man kann also annehmen, daß es sich um Fettsäurekristalle handelt, die aus dem Neutralfett der Fettzellen entstanden sind. Auch in den Fettzellen des angrenzenden unverletzten Gewebes sind im polarisierten Licht oft Stränge solcher feiner Krystalle zu finden. Der zerfallende Herd ist von Granulationsgewebe umsäumt, das um die Fettsäurekristalle Riesenzellen bildet. An einigen Stellen entstehen um die Drusen riesige mehrkernige Zellen. Im Plasma einiger dieser Zellen kommen asteroide Einschlüsse vor (Abb. 4b).

Ein ausgebildetes spezifisches Granulationsgewebe fand sich in Herden von Kindern im Alter von 3 Wochen bis zu 2 Jahren insgesamt 46mal. Seine Frequenz und Verteilung in einzelnen Altersgruppen zeigt die Abb. 5. Während es in frühen Läsionen von 3 bzw. 6 Wochen bis zu 3 Monaten regelmäßig gefunden wird, kann es in späteren Monaten bereits zu einer Rückbildung kommen. Als

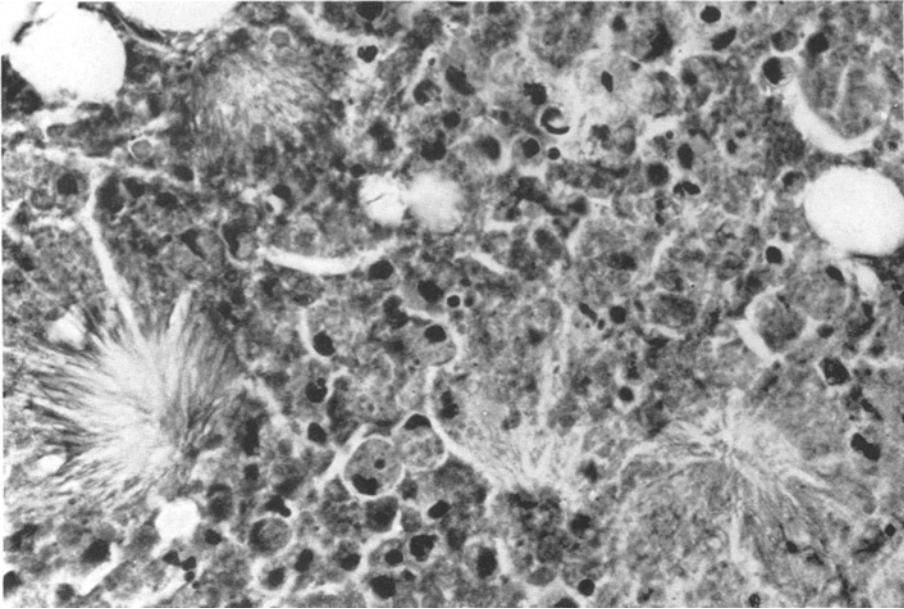


Abb. 2. Zerfallendes Exsudat mit Fettsäurekristalldrüsen (428/58 ♀, 24 Tage, Hämatoxylin-Eosin, 250 ×). (Für die Reproduktion verkleinert)

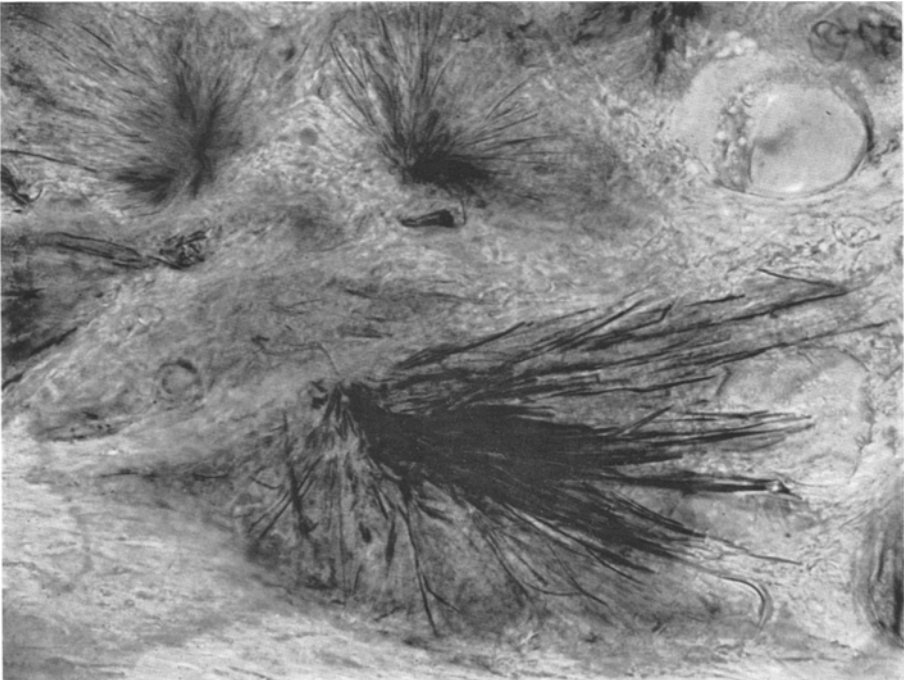


Abb. 3. Fettsäurekristalldrüsen mit Sudan III gefärbt (428/58 ♀, 24 Tage, 550 ×)

„aktiv“ haben wir dasjenige spezifische Granulationsgewebe bezeichnet, in dem es noch nicht zur Vermehrung kollagener Fasern gekommen war. Die Veränderung

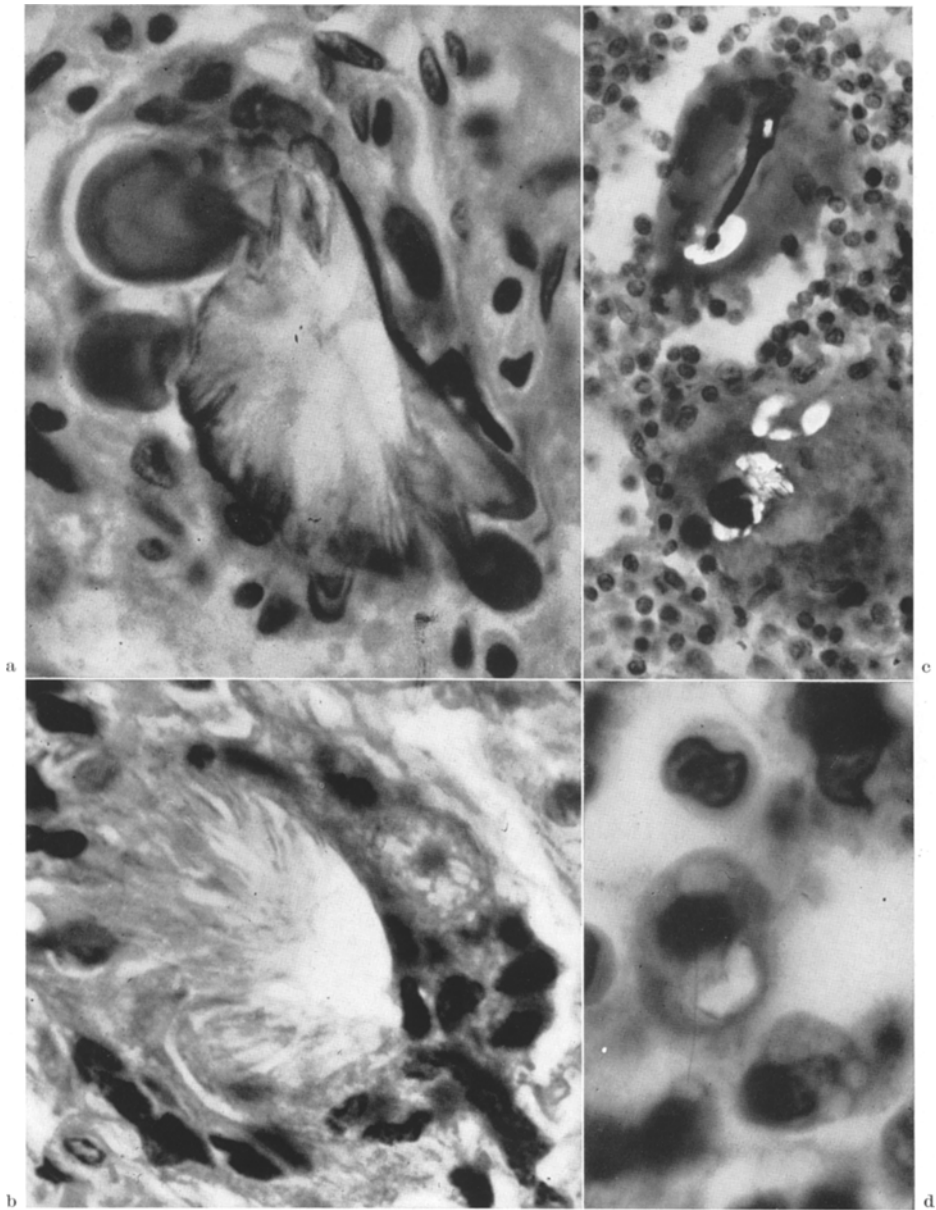


Abb. 4. a Die peripheren Anteile der Fettsäurekristalldruses imprägnieren sich mit basophiler Substanz und bilden einen Schaumann-Körper. (96/58 ♂, 4 1/2 Monate, Hämatoxylin-Eosin, 225 ×). b Eine ausgeschwemmte Fettsäurekristalldruse in einer Riesenzelle phagocytiert. Im Plasma dieser Zelle ist ein sternförmiges Gebilde (428/58 ♀, 24 Tage, Hämatoxylin-Eosin, 630 ×). c Gleichzeitiges Auftreten von Schaumann-Körpern und Kristallen in Riesenzellen (463/58 ♀, 7 Monate, polarisiertes Licht, 225 ×). d Im Plasma des Histiocyten ist ein doppeltbrechender Kristall (273/58 ♂, 4 Monate, 1080 ×, Polarisationslicht). (Für die Reproduktion auf 1/20 verkleinert)

sitzt meist im Corium und Unterhautgewebe. Eine isolierte Schädigung des Fettgewebes ohne Veränderung im Corium war selten (etwa in 1/10 der Fälle). Das Aussehen des spezifischen Gewebes unterscheidet sich in vielen Fällen nicht

von dem, wie wir es bei tuberkulösen Läsionen sehen. Eine verkäsende Nekrose kam nur in 8 Fällen bei Herden im Alter von 2—10 Monaten vor. Schon in frühen Stadien kommt es zur Vermehrung präkollagener Fasern; diese nehmen allmählich, in Abhängigkeit vom Alter der Veränderung, zu.

Im Unterschied zum gewöhnlichen tuberkulösen Granulom weist das nach BCG-Vaccination einige Besonderheiten auf. Wir fanden vor allem in 16 Fällen in den Herden Lücken nach herausgelösten *Fettsäurekristallen* oder deren Reste. Es handelte sich um 6 Wochen bis 2 Jahre alte Läsionen, deren genaueres Aussehen bereits oben beschrieben worden ist. Um diese Kristalldrusen bildet sich ein Granulom mit mehrkernigen Riesenzellen (Abb. 4b). In einigen Läsionen, in denen der Herd überwiegend das Unterhautgewebe betrifft (Abb. 6), ist die

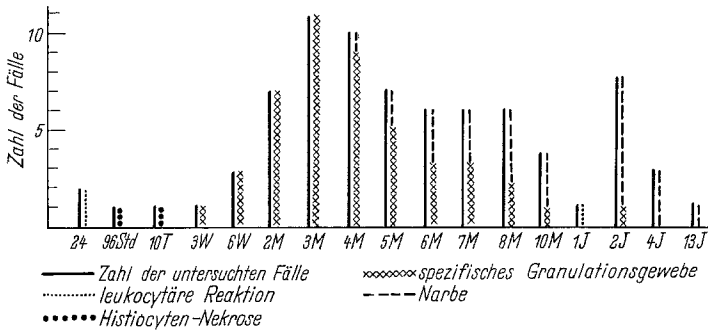


Abb. 5. Gewebereaktionsentwicklung nach BCG-Vaccination

Anwesenheit dieser Zellen um die Kristalle besonders auffallend. In späteren Läsionen (ab 2 Monaten) zeigen einige Drusen keulenförmige Anschwellung der peripheren Kristallteile (Abb. 4a). Diese färben sich mit HE graublau und weisen zugleich vermehrte saure Mucopolysaccharide auf (Färbung nach HALE). Von diesen so veränderten Drusen kann man einen fließenden Übergang bis zu den typischen *Schaumann-Körpern* finden. Die endgültige Form dieser Gebilde, von denen einige extracellulär liegen und sich intensiv mit basischen Farbstoffen färben und positive Reaktion auf Eisen und Kalk geben, ist verschieden: keulenförmig, wenn die fächerförmige Anordnung der ursprünglichen Kristalldrusen noch erhalten ist, kugelförmig oder unregelmäßig lamellär und geschichtet, wobei sich die äußeren Partien dieser Gebilde nicht nur intensiver mit HE, sondern auch bei Eisenreaktion oder nach HALE und mit basischen Farbstoffen färben. Bei der Färbung nach KÓSSA färben sich diese Gebilde intensiv schwarz. Die Frequenz dieser calcinosiderotischen Körperchen und ihre Verteilung nach dem Alter zeigt die Abb. 7. Insgesamt fanden sich diese Gebilde in 27 Fällen, das ist in weniger als $\frac{1}{3}$ der Fälle, und zwar im Alter von 2 Monaten bis zu 2 Jahren mit dem höchsten Prozentsatz im 7. Monat.

Ein seltener Befund war die Anwesenheit von unregelmäßigen groben, doppelt brechenden Kristallen nichtlipoider Beschaffenheit. Sie haben in den mit HE gefärbten Präparaten ein gelbliches Aussehen und können deshalb leicht übersehen werden. Im Polarisationslicht sind sie aber sehr gut sichtbar. Diese Kristalle finden sich in verschiedener Anzahl im Cytoplasma der Riesenzellen. Sie lösen sich in saurem Milieu auf (5% HCl oder HNO₃). Die meisten Kristalle finden sich

im Cytoplasma der Riesenzellen. In zwei Fällen fanden wir sie im Plasma einzelner Histiocyten im Randsaum der Affektion (Abb. 4d). In 5 Fällen unterschieden sich die Kristalle von den eben beschriebenen dadurch, daß es sich um feine, isolierte, nadelförmige Kristalle verschiedener Länge handelte, die gewöhnlich im Cytoplasma Langhansscher Riesenzellen gelegen waren (Abb. 9d).

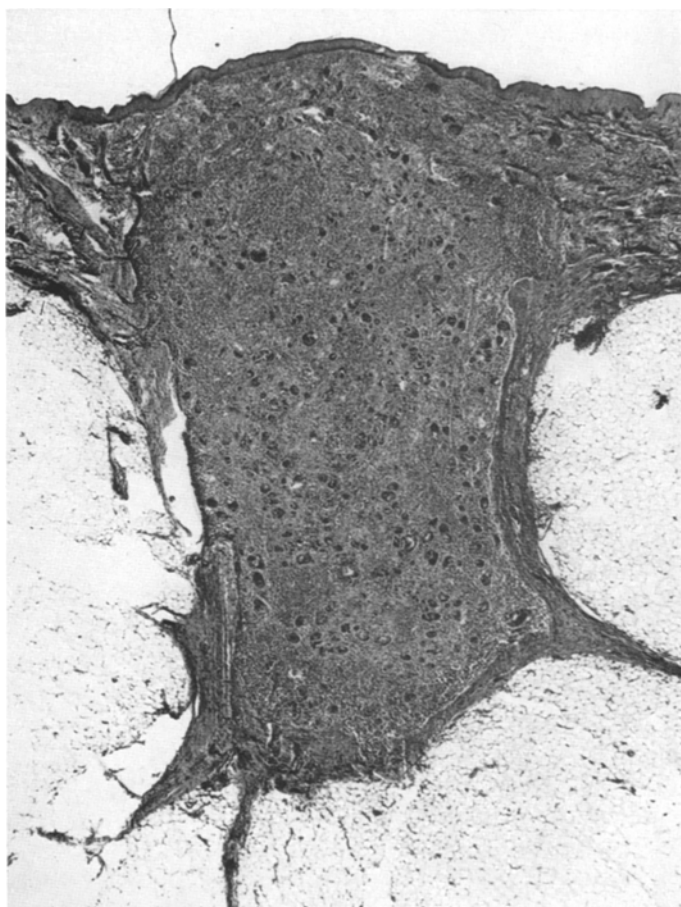


Abb. 6. Eine $4\frac{1}{2}$ Monate alte überwiegend im Unterhautgewebe gelegene Läsion. Die zahlreichen kleinen sich dunkelfärbenden Herde sind Riesenzellen mit Schaumann-Körpern (96/58 ♂, $4\frac{1}{2}$ Monate, Hämatoxylin-Eosin, $20\times$)

Da sich auch diese Kristalle in saurem Milieu auflösten, dürften wohl beide Kristallarten von derselben chemischen Beschaffenheit sein. Das Vorkommen ist aus der Abb. 8 ersichtlich. Insgesamt fanden sie sich in 18 Fällen im Alter von 6 Wochen bis zu 2 Jahren mit dem größten Prozentsatz im 7. Monat. In 14 Fällen kamen sie gleichzeitig mit Schaumann-Körpern vor und davon in 6 Fällen waren sie direkt in ihnen enthalten (Abb. 4c).

Als *regressive Veränderungen* bezeichnen wir solche, bei denen es zur Vermehrung kollagener Fasern gekommen ist und der spezifische Charakter der Veränderung entweder durch die Anwesenheit von Epitheloidknötchen (6mal),

oder durch Reste von Schaumann-Körpern (10mal) in Riesenzellen noch erkennbar war. Solche Veränderungen fanden wir in 16 Fällen im Alter von 5 Monaten bis zu 2 Jahren.

Eine bloße *Vermehrung der kollagenen Fasern* mit entzündlicher Infiltration um die Gefäße, rudimentären feinen, elastischen Fasern im Herd und Ausbildung eines Gewebskeils, der vom Inoculationsort tief in das Unterhautgewebe hineinreicht, jedoch bei Fehlen von Schaumann-Körpern oder Tuberkeln, haben wir als *Narben* nach Impfungen bezeichnet (Abb. 10). Die frühesten Narben fanden sich nach 4 Monaten, regelmäßiger vom 8. Monat an, wo sie in $\frac{1}{3}$ der Fälle vorhanden waren. Nach 4 Jahren handelte es sich stets um Narben.

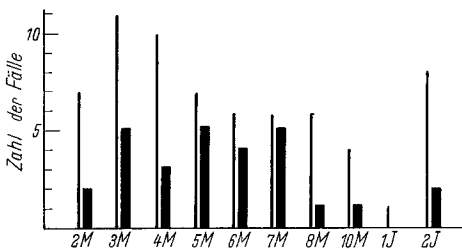


Abb. 7. Schaumann-Körper. — Zahl der untersuchten Fälle, ■ Befund von Schaumann-Körpern

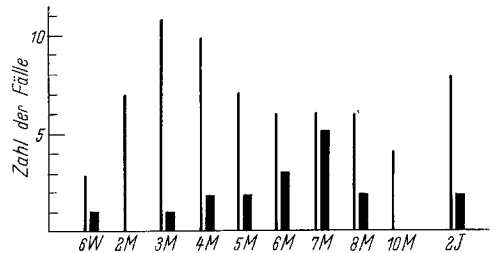


Abb. 8. Doppeltbrechende nichtlipoide Kristalle. — Zahl der untersuchten Fälle, ■ Befund von Kristallen

Ihre Verteilung nach dem Alter der Läsion und ihre Frequenz in den einzelnen Monaten zeigt umfassend Abb. 5.

Das Verhalten der Tuberkelbakterien. Tuberkelbakterien haben wir am Inoculationsort insgesamt 17mal gefunden. Bis zu 3 Wochen nach der Inoculation waren sie in allen untersuchten Fällen vorhanden. Später waren sie seltener und nach dem 5. Monat haben wir sie niemals feststellen können (s. Abb. 11). In frühen Veränderungen sind säurefeste Stäbchen sowohl im Exsudat selbst vorhanden, als auch im Cytoplasma einzelner Histiocyten phagocytiert. Die Tuberkelbakterien sind teils mehr oder minder gleichmäßig im Herd verstreut, teils bilden sie Anhäufungen, wobei sie gewöhnlich in einer Richtung liegen (wie ein Strohbund) (Abb. 9a). Einzelne Bakterien fanden sich weit vom Ort der stärksten entzündlichen Reaktion in Gewebsspalten zwischen einzelnen Fettzellen des Unterhautfettgewebes. Später (4. Tag bis 3 Wochen), wenn es zum Zerfall des Exsudates und zur Anhäufung von Histiocyten im Herd kommt, sind Tuberkelbacillen im zerfallenden Zentrum nur vereinzelt, dagegen häufig im Cytoplasma der Histiocyten an der Peripherie des Herdes zu finden. Im spezifischen Granulationsgewebe sind sie nicht nur im Cytoplasma der Histiocyten und in Epitheloidzellen, sondern auch in Riesenzellen nachweisbar ($\frac{1}{4}$ der Fälle) (Abb. 9b). Säurefeste Stäbchen kommen nicht nur im Cytoplasma der Langhansschen Riesenzellen vor, sondern auch im Cytoplasma der Fremdkörperzellen um die Drusen der Fettsäurekristalle. Die Menge der nachweisbaren Tuberkelbakterien ist von Fall zu Fall verschieden. Während sie bei einer viermonatigen Läsion diffus vorhanden waren, fanden sich bei einer sechswöchigen Läsion im ganzen Schnitt nur 10 Stäbchen. Die häufigste regressive Veränderung der Tuberkelbacillen war ihre körnige Umwandlung. In einem Fall waren sie in einer Vacuole einer

Riesenzelle phagozytiert und von einer Schicht eiweißhaltiger Substanz umgeben (Abb. 9c). In einem weiteren Fall fanden sich Stäbchen, die nicht säurefest waren und sich blau färbten.

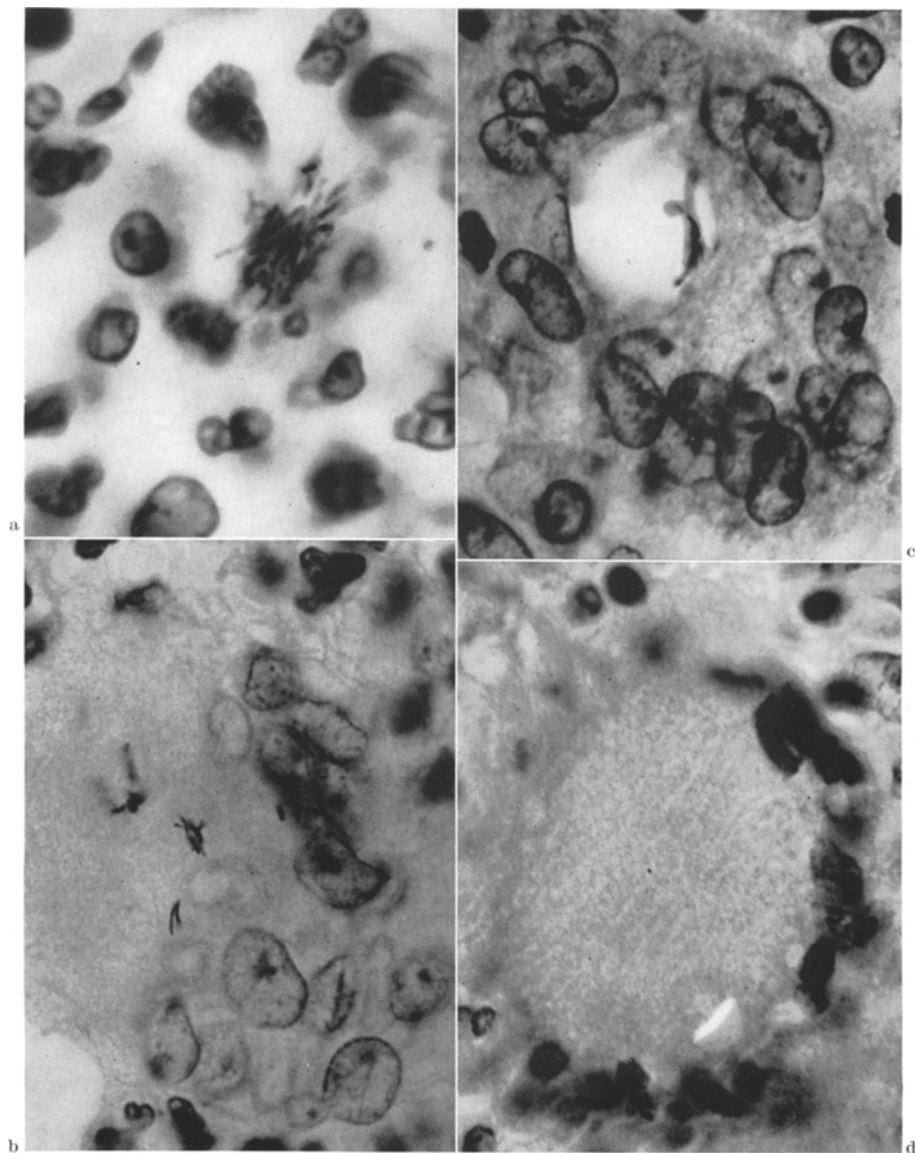


Abb. 9. a Tuberkelbacillen im Herd 18 Std nach der Vaccination (513/58 ♀, 5 Tage, Ziehl-Neelsen, 900 ×). b Tuberkelbacillen im Plasma einer Riesenzelle (71/57 ♂, 6 Wochen, Ziehl-Neelsen, 900 ×). c Die mit einer Eiweißsubstanz umhüllten Tuberkelbacillen in der Vacuole einer Riesenzelle (125/58 ♂, 2½ Monate, Ziehl-Neelsen, 1080 ×). d Im Plasma der Riesenzelle ist ein feiner nadelförmiger Kristall (1036/58 ♂, 14 Monate, Hämatoxylin-Eosin, 810 ×, Polarisationslicht).
(Für die Reproduktion auf $\frac{1}{10}$ verkleinert)

Veränderungen in den Lymphknoten. In 46 Fällen wurden histologisch die regionären Lymphknoten untersucht, in einem Fall auch die Lymphknoten des

Mediastinum und des Mesenterium. Diese Knoten waren bereits makroskopisch erheblich vergrößert. Als spezifischen Befund für Tuberkulose haben wir das Vorhandensein von Tuberkeln (10mal) und hyalinen Narben (3mal) gewertet. Die Häufigkeit und Verteilung dieser Strukturen zeigt Abb. 12. Aus dieser Abbildung geht hervor, daß mehr als $\frac{1}{4}$ der untersuchten Lymphknoten Zeichen eines tuberkulösen Prozesses aufweisen. 10mal handelte es sich um den Befund von Tuberkeln, in zwei Fällen mit zentraler Verkäsung und dreimal um hyaline Narben.

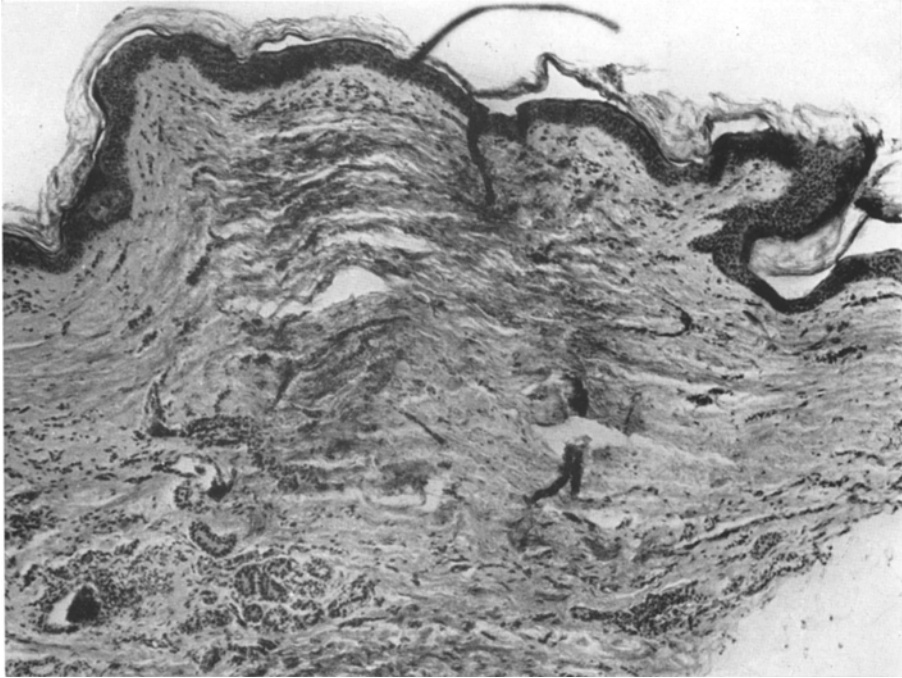


Abb. 10. Eine ausgebildete Narbe 4 Jahre nach der Impfung (658/57 ♀, 4 Jahre, Hämatoxylin-Eosin, 30mal)

Während sich Tuberkel vom 2. bis zum 8. Monat nach der Impfung fanden, sind vom 8. Monat bis zu 2 Jahren nur Narben festgestellt worden. Säurefeste Stäbchen fanden sich zweimal im 3. und im 4. Monat nach der Impfung und zwar in den Fällen, in denen gleichzeitig zentrale Verkäsung der Tuberkel aufgetreten war.

Diskussion

Die Frühreaktion des Organismus in den ersten 24 Std auf die eingebrachte Vaccine ist ausgesprochen leukocytär. Dann kommt es zur Vermehrung der Histiocyten und zur Nekrose (10 Tage) und zur Bildung des Granulationsgewebes, das aus Epitheloid- und Riesenzellen besteht (3 Wochen). Inzwischen verschwinden allmählich die Bakterien der BCG-Vaccine. Sie wurden spätestens noch nach 5 Monaten gefunden. Das Zeitverhältnis zwischen der Gewebereaktion und den histologisch nachweisbaren BCG-Bacillen ist übersichtlich auf Abb. 13 wiedergegeben.

Die Injektion, die gleichzeitig oder nur ausschließlich das Unterhautgewebe betrifft, läßt ein Granulationsgewebe entstehen, das durch die Anwesenheit von

Fettsäurekristallen und ihrer Resorptionen modifiziert ist. Die Fettsäurekristalle bilden sich bereits nach wenigen Stunden. Der Befund gleicht dem Bild der Scleroderma neonatorum mit dem Unterschied, daß es bei dieser Krankheit nicht zur Bildung von Schaumann-Körpern kommt. Derartige Einschlüsse, die wir im Zusammenhang mit Fettsäurekristallen beobachten konnten, fanden sich schon in 2 Monate alten Läsionen (2mal). Sie wiesen bis zu denen in 2 Jahre alten Läsionen eine verschiedene Form auf. Ähnliche Granulome um Fettsäurekristalle im Unterhautgewebe hat Cox et al. durch Diät bei Ratten experimentell hervorgerufen. In keinem Falle kam es aber in solchen

Lipogranulomen zur Bildung von Schaumann-Körpern, obwohl der Versuch über 2 Jahre gelaufen war. Auch bei Scleroderma neonatorum, selbst in Fällen, in denen die Affektion längere Zeit andauerte, sind keine Schaumann-Körper beschrieben worden. Wir selbst haben zum Vergleich das Aussehen verschieden alter Injektionsstellen, die die Haut und das Unterhautgewebe des Oberschenkels betrafen, bei fünf Säuglingen histologisch kontrolliert. Wir fanden aber weder Kristalle noch Schaumann-

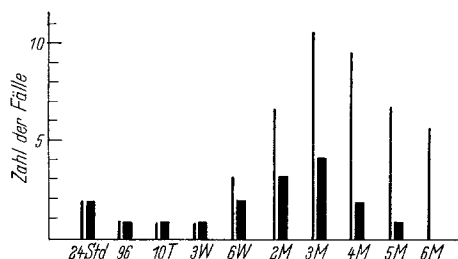


Abb. 11. Vorkommen von Tuberkelbakterien in der Haut. — Zahl der untersuchten Fälle, ■ Befund von Tuberkelbakterien

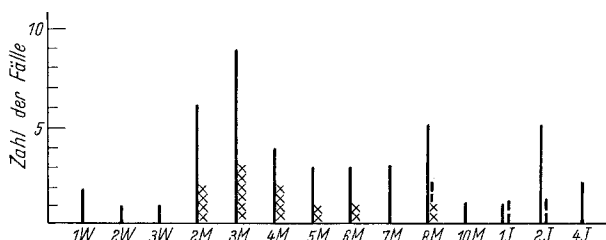


Abb. 12. Spezifisches Granulationsgewebe in Lymphknoten nach BCG. — Zahl der untersuchten Fälle, x x x Spezifisches Granulationsgewebe, - - - Narbe

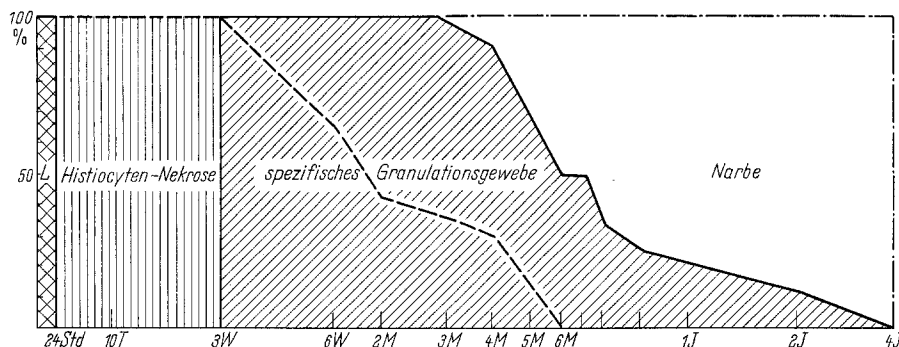


Abb. 13. Zeitverhältnis zwischen der Gewebereaktion und histologisch nachweisbaren BCG-Bacillen (---)

Körper. Man kann daher annehmen, daß das Vorhandensein von Tuberkelbacillen am Inoculationsort entscheidend und bei der Entstehung von Schaumann-Körpern unerlässlich ist. Eine unmittelbare Entstehung der Schaumann-Körper aus Tuberkelbacillen, wie sie Žák am Inoculationsort in 2—3 Jahren nach der Vaccination beim Rind beobachtet hat, konnten wir nicht finden. Daß aber alle

gefundenen Schaumann-Körper nur im Zusammenhang mit Fettsäurekristallen entstanden wären, dürfte auch nicht zutreffen. Offenbar können die Kristallisationszentren für die Bildung von Schaumann-Körpern sehr verschieden sein, vor allem sind es Fettsäurekristalle. Das häufig gleichzeitige Vorhandensein von Schaumann-Körpern und doppeltbrechenden Kristallen nichtlipoider Natur (Literatur über diese Gebilde s. WILLIAMS 1960) lassen an eine gegenseitige Beziehung denken. Die Häufigkeit beider Gebilde ist, wie Abb. 7 und 8 zeigt, fast identisch. Unsere Feststellung, daß Kristalle den Schaumann-Körpern vorausgehen und daß sich Kristalle auch im Cytoplasma von Histiocyten finden, spricht dafür, daß zunächst die Kristalle auftreten und ein Zentrum bilden, um welches es sekundär zur Ablagerung von Stoffen kommt, die die Schaumann-Körper bilden. Hinsichtlich der Genese der Schaumann-Körper, wie sie bei Sarcoidose, Tuberkulose und chronischer Berylliose gefunden werden, ist WILLIAMS derselben Meinung. Es kann auch nicht ausgeschlossen werden, daß asteroide Einschlüsse, wie wir sie in einer 3 Wochen alten Läsion fanden, als Kristallisationszentrum für die Bildung von Schaumann-Körpern in Frage kommen. Diese Ansicht stimmt mit den Befunden von SKAVLEM und RITTERHOFF und RICKER und CLARK überein, die ein oft gemeinsames Auftreten von asteroiden Inklusionen und Schaumann-Körpern erwähnen. Auch zugrunde gehende Tuberkelbakterien, wie wir sie in einer Riesenzelle phagocytiert und von eiweißartigem Saum umgeben fanden, könnten einen Ausgangspunkt für Schaumann-Körper darstellen. Eine Bildung von calcinosiderotischen Einschlüssen unmittelbar aus den Tuberkelbakterien beobachteten schon MEČNIKOFF, WELCKER, ROBB-SMITH, ŽÁK u. a.

Asteroide Einschlüsse, doppeltbrechende nichtlipoide Kristalle, Schaumann-Körper und mit eiweißartiger Substanz umgebene Tuberkelbacillen erscheinen uns als morphologisches Korrelat einer Abwehr des Organismus gegenüber der injizierten Vaccine. Der Zeitpunkt ihres Auftretens: der asteroiden Inklusionen in 3 Wochen, nicht fetthaltiger Kristalle ab 6 Wochen, Schaumann-Körper ab 2 Monaten nach der Injektion (das ist in der Zeit, in der eine spezifische Reaktion in den regionären Lymphknoten sich abspielt), steht wahrscheinlich mit dem ansteigenden Titer der Antikörper gegenüber der Vaccine in direktem Verhältnis. Auf einen Zusammenhang zwischen Schaumann-Körpern und Gewebsresistenz machen TEILUM, HUG u. a. aufmerksam. Falls diese Vermutung richtig ist, dann würde aus unserer 7. Abbildung, in der die Häufigkeit der Schaumann-Körper dargestellt ist, eine wesentliche Abnahme der Resistenz des Organismus vom 7. Monat nach der Injektion hervorgehen.

Aus dem häufigen Befallensein der regionären Lymphknoten ist zu schließen, daß es regelmäßig zu einer lymphogenen Propagation der Vaccine kommt. Wir fanden zwar diese Propagation in unserem Material nur bei einem Drittel der untersuchten Fälle, können aber das Vorhandensein von solchen Veränderungen in anderen nicht untersuchten Lymphknoten nicht ausschließen. Der zufällige Befund von herdförmigen spezifischen Strukturen in den regionären und mesenterialen Lymphknoten, in der Milz und in der Leber mit dem Nachweis von Vaccine durch histologische Untersuchung und Kultur bei einem 3½ Monate alten Säugling, der an Fibroelastose des Endokards starb, scheint uns doch auf eine hämatogene Propagation der Vaccine im Organismus hinzuweisen. Ebenso

zeugt der relativ häufige Befund von spezifischen Strukturen in den Lungen für eine Propagation der Tuberkelbakterien auf dem Blutweg und über den Ductus thoracicus. Diese unsere Befunde stimmen übrigens mit denen von GORMSEN überein, der in 50% aller untersuchten Fälle spezifische Granulome in verschiedenen Organen fand, die für eine hämatogene Aussaat der Vaccine zeugten. Auch die Versuche mit markierter BCG-Vaccine (STROM) zeigen, daß die Bakterien regelmäßig die Lymphknotenschranke überschreiten und daß es über den Ductus thoracicus zu einer hämatogenen Dissemination kommt.

Zusammenfassung

Bei 79 Kindern wurden histologisch die Veränderungen in der Haut nach BCG-Vaccination verfolgt. Die Frühreaktion ist rein leukocytär. Ein spezifisches Granulom bildet sich etwa 3 Wochen nach der Impfung. Das floride spezifische Granulationsgewebe überdauert bis zum 4. Monat, später überwiegt eine Vermehrung kollagener Fasern, so daß in manchen Fällen schon vom 8. Monat an eine Narbe entwickelt ist, die sonst regelmäßig erst nach 4 Jahren vorhanden ist.

Vom gewöhnlichen tuberkulösen Granulationsgewebe unterscheiden sich die Veränderungen nach BCG-Vaccination durch häufiges Vorhandensein von Schaumann-Körpern und nichtlipoiden Kristallen (wohl Calciumcarbonat). Die Schaumannschen Körperchen werden mit dem Zerfall von Fettzellen des Unterhautfettgewebes bzw. Fettsäurekristallen sowie mit nichtlipoiden Kristallen in Zusammenhang gebracht.

Tuberkelbacillen fanden sich am Inoculationsort 17mal und konnten bis zum 5. Monat nach der BCG-Vaccination nachgewiesen werden. Spezifische Granulome in den axillären Lymphknoten fanden sich 10mal, und zwar vom 2. bis zum 8. Monat nach der Impfung in 46 daraufhin untersuchten Fällen.

The morphological response to BCG vaccination

Summary

The cutaneous changes occurring after the vaccination with BCG were followed histologically in 79 children. The early reaction was characterized by acute inflammatory cells. A specific granuloma formed about three weeks after the inoculation. The exuberant granulomatous tissue persisted up to four months; later collagen fibers predominated, thus in many instances by the eighth month a scar had developed, which generally was first evident after four years.

The changes after BCG vaccination were distinguished from the usual tuberculous granulation tissue by the frequent Schaumann bodies and non-lipoid crystals (calcium carbonate). The Schaumann bodies were related to the destruction of fat cells of the subcutaneous adipose tissue, that is, to the fatty acid crystals as well as to non-lipoid crystals.

Tubercle bacilli were found at the site of inoculation 17 times, and could be demonstrated up to the fifth month after the BCG-vaccination. Specific granulomata were found in the axillary lymph nodes 10 times, from the second to the eighth month after the inoculation in 46 of the cases studied.

Literatur

- BRETEY, J.: Les modifications anatomopathologiques provoquées par le BCG au niveau des scarifications cutanées. *Ann. Inst. Pasteur* **68**, 452 (1942).
- BRUNNER, K.: Regionale Lymphknotenkomplikationen nach BCG-Impfung. *Schweiz. Z. Tuberk.* **17**, 121 (1960).
- CLAWSON, B. J.: Relation of allergy and lesions in animals vaccinated with BCG. *Arch. Path.* **19**, 673 (1935).
- COX, A. J., and FLOYD DE EDS: Dietary production of lipogranuloma in rats. *Amer. J. Path.* **34**, 263 (1958).
- FRIEDENSTEIN, A. J.: Die Morphologie der experimentellen BCG-Vaccination. [Original Russisch.] *Probl. Tuberk.* **1955**, Nr 5, 49.
- GORMSEN, H.: On the occurrence of epitheloid cell granulomas in the organs of BCG-vaccinated human beings. *Acta path. microbiol. scand., Suppl.* **111**, 117 (1955).
- HUG, H.: Über die Einschlüsse in den Langhansschen Riesenzellen, ihre Beziehungen zur produktiven Tuberkulose und ihre genetischen Zusammenhänge. *Schweiz. Z. Path.* **18**, 223 (1955).
- LAPORTE, R.: Histologie des lésions tuberculeuses de primoinfection dermique chez le cobaye. *C.R. Soc. Biol. (Paris)* **115**, 931 (1934).
- LEMMING, R.: An attempt to analyse the tuberculin anergy in Schaumann's disease (Boeck's "sarcoid") and uveoparotid fever by means of BCG vaccination. *Acta med. scand.* **103**, 400 (1940).
- MEČNIKOFF, I. I.: Über die phagocytäre Rolle der Tuberkelriesenzellen. *Virchows Arch. path. Anat.* **113**, 63 (1888).
- RICKER, W., and M. CLARK: Sarcoidosis — a clinicopathologic review of three hundred cases, including twenty-two autopsies. *Amer. J. clin. Path.* **19**, 725 (1949).
- SKAVLEM, J. H., and R. J. RITTERHOFF: Coexistent pulmonary asbestosis and sarcoidosis. *Amer. J. Path.* **22**, 493 (1946).
- STROM, L.: Expériences concernant l'immunité antituberculeuse effectuées à l'aide du BCG radioactif. *Sem. Hôp. Paris* **25**, 1414 (1956).
- TEILUM, G.: The nature of the double-contoured and stratified intracellular bodies in sarcoidosis (Boeck-Schaumann). *Amer. J. Path.* **25**, 85 (1949).
- WELCKER, A.: Über die phagocytäre Rolle der Riesenzellen bei Tuberkulose. *Beitr. path. Anat.* **18**, 534 (1895).
- WILLIAMS, W. J.: The nature and origin of Schaumann bodies. *J. Path. Bact.* **79**, 193 (1960).
- ŽÁK, F.: Zur Frage der Entstehung, Entwicklung und Bedeutung der Schaumann-Körper bei Tuberkulose. [Original Tschechisch.] *Acta Univ. Carol. Med. (Praha)* **1959**, Nr 7, 523.
- , and L. ŠULA: Experimental studies on the morphology of vole bacillus infection in cattle, with a contribution to the development of so-called Schaumann bodies. *Path. et Microbiol. (Basel)* **23**, 456 (1960).

Prof. Dr. V. VORTEL,

Pathologisches Institut, Fakultätskrankenhaus, Hradec Králové (ČSSR)