[RR. Istituti Clinici di Perfezionamento di Milano.]
Klinik der Gewerbekrankheiten.
(Direktor: Prof. L. Devoto.)

Staubinhalation und Lungentuberkulose.

Experimentelle Untersuchungen.

Von

Dr. D. Cesa-Bianchi,
Privatdozenten und I. Assistenten der Klinik.

Die Statistiken, sowie die klinische Erfahrung haben seit geraumer Zeit den schädlichen Einfluß festgestellt, welcher durch den Staub oder genauer gemeint in staubigen Räumen auf die Atmungsorgane ausgeübt wird, indem dadurch das Auftreten von beinahe sämtlichen Krankheiten des Respirationsapparates und hauptsächlich der Lungentuberkulose begünstigt wird. Insbesondere ist der sich in den Industriewerken entwickelnde, am intensivsten mechanisch wirkende Staub, welcher, wie es bei vielen Gewerben der Fall ist, längere Zeit und gewohnheitsmäßig inhaliert, seine hochschädigende Wirkung auf die Atmungsorgane entfaltet und somit mit der größten Häufigkeit den günstigen Boden für die Tuberkelinfektion vorbereitet.

Diese Tatsache ist an und für sich so bekannt und wird so häufig durch die tägliche klinische Erfahrung bestätigt, daß es wohl überflüssig und daher als unnötig erachtet werden kann, den experimentellen Nachweis der Erscheinung zu liefern, wenn wir nicht durch diesen letzteren außer einer eingehenderen Aufklärung des Krankheitsvorganges gleichzeitig das verschiedene Verhalten des verschiedenartigen Staubes bezüglich der Lungentuberkulose und hauptsächlich die Wirkungsweise des eingeatmeten Staubes feststellen könnten.

Nach diesen Betrachtungen und hauptsächlich aus dem Grunde, weil ich durch diese Untersuchungen manche Tatsachen deutlichst wahrgenommen habe, welche, meiner Ansicht nach, die mannigfaltige Frage der Infektionswege der Tuberkulose berühren, erachte ich es für zweckmäßig, meine Ergebnisse kurz mitzuteilen.

Ich gehe nun sogleich auf die Schilderung über, nur möchte ich erwähnen, daß, ausgenommen die neuesten Untersuchungen von Wainwright und Nichols über den Kohlenstaub und von Ripert über den Schiefersteinstaub, ähnliche Versuche in der Literatur gar nicht vorhanden oder wenigstens sehr spärlich sind; die eben angedeuteten Untersuchungen der genannten Autoren haben übrigens zu sehr abweichenden Resultaten geführt.

Meine Untersuchungen zielten dahin, genau festzustellen, bis zu welchem Punkte und unter welchen Bedingungen der in den Industriewerken sich entwickelnde Staub (oder wenigstens die wichtigsten Arten desselben) fähig ist, den Boden vorzubereiten und die Entwicklung einer Lungentuberkulose zu begünstigen, wenn er in größeren Mengen und längere Zeit hindurch eingeatmet wird.

Unter den verschiedenen Fabrikenstaubarten habe ich nämlich solche bevorzugt, welche eine vorwiegend mechanische Wirkung entfalten; denn es war a priori zu vermuten, daß dieselben die schwersten Verletzungen der Luftwege in ganz besonderer Weise herbeiführen können. Bei der Auswahl der verschiedenen Staubtypen habe ich ferner darauf geachtet, die gewöhnlichsten aufzusuchen, welche eine verschiedengradige mechanische Wirkung im Verhältnis zu der Form, der Härte und der Größe ihrer Teilchen zeigen. Mit den unschädlichen beginnend und stufenweise auf die schädlichsten übergehend, habe ich der Reihe nach folgende Staubarten meinen Versuchen unterzogen: Talk, Gips, Thomasschlacken, Kohlenstaub (Anthrazit), Zement, Perlmutter und Schleifsand. Als Versuchstiere habe ich vorerst Meerschweinchen und Kaninchen, nachträglich ganz ausschließlich Meerschweinchen in Anwendung gebracht, weil diese letzteren eine besondere Empfindlichkeit für die Tuberkelinfektion zeigen und ferner, weil die spezifischen und namentlich die tiefgreifenden, chronisch verlaufenden Lungenläsionen, die Kavernenbildung, bei denselben sehr schwer experimentell hervorgerufen werden können. Laut den übereinstimmenden Angaben der Autoren ist zwar das Meerschweinchen kein zur experimentellen Hervorrufung der Lungentuberkulose geeignetes Versuchstier; die Kavernenbildung stellt ferner einen ausnahmsweise vorkommenden Befund bei den tuberkulösen Meerschweinchen dar; indem diese Versuchstiere gewöhnlich an einer mehr oder weniger allgemeinen Infektion frühzeitig, d. h. vor der Bildung der Kavernen zugrunde gehen;

nach Roemer kann bei den Meerschweinchen die experimentelle Kavernenbildung sogar nur durch sukzessiv wiederholte massive Inokulationen des Tuberkelvirus hervorgerufen werden; nur ausnahmsweise bilden sich Lungenkavernen bei den ein einziges Mal eingepflichten Meerschweinchen. Bei Kaninchen ist das Verhalten verschieden; die häufigste, sogar konstante, nach irgend welchem Einimpfungswege sich einstellende Läsion ist bei diesen Versuchstieren die Lungentuberkulose, welche miliar mit zahlreichen punktförmigen Herden, sowie als kaseöse Pneumonitis oder endlich mit Bildung von mehr oder weniger zahlreichen und ausgedehnten Kavernen aufzutreten pflegt.

Aus diesen Gründen und damit der Nachweis des von den eingeatmeten Staubarten entfalteten, das Auftreten und die weitere Entwicklung einer Lungentuberkulose begünstigenden Einflusses deutlicher und sicherer sein konnte, habe ich bei meinen Versuchen das Meerschweinchen bevorzugt. Die Inhalation der verschiedenen Staubarten habe ich mit einem der gewöhnlichen Lüftungsapparate ausgeführt; dabei habe ich stets dafür gesorgt, daß die Lufterneuerung reichlich oder wenigstens in dem Maße geschah, daß das Untersuchungsergebnis in keiner Weise alteriert werden konnte und gleichzeitig achtete ich darauf, daß die zur Inhalation bestimmte Luft stets mit dem zu untersuchenden Staube sozusagen gesättigt blieb. Der Kürze halber werde ich hier von der Beschreibung der von mir gebrauchten Apparate absehen, nämlich aus dem Grunde, weil außer einigen kleinen Änderungen, betreffend die Einstellung der Lüftungseinrichtung und die Verteilung des zu inhalierenden Staubes dieselben den ähnlichen Apparaten entsprechen, welche von anderen Autoren bei der experimentellen Untersuchung der durch Staubeinatmung hervorgerufenen Lungenpathologie angewendet worden sind. Den Versuchstieren wurden die Staubarten (stets die gleichen für dieselben Tiere) täglich 2 bis 4 Stunden lang und im ganzen während 8 bis 10 Wochen inhaled. Mit einer ersten Reihe von Voruntersuchungen habe ich feststellen wollen, ob die verschiedenen Staubarten, in den angegebenen Verhältnissen und während des erwähnten Zeitraumes inhaled, an und für sich Verletzungen des Atmungsapparates hervorrufen können, um was für Läsionen es sich handelt und die Wichtigkeit derselben. Die Resultate dieser Voruntersuchungen (ich beschränke mich darauf, dieselben kurz zusammenzufassen, weil sie meinen hauptsächlichen Gegenstand nicht direkt betreffen und ferner, weil ich dieselben bereits in einer anderen Mitteilung auseinandergesetzt habe) sind derart, daß, wenn sie in ihrem Ganzen für die humane Pathologie appliziert werden könnten, würde die Wichtigkeit des Staubes als ursprüngliches Moment von Erkrankungen des Atmungsapparates bedeutend vermindert werden. Dies ist aber nicht

der Fall; denn, auch abgesehen von den wesentlichen Unterschieden der beiden Organismen, können wir gar nicht in Vergleich setzen, was in einem der stürmischen und zeitlich beschränkten Inhalation unterzogenen Meerschweinchen vorgeht und den Erscheinungen, welche in einem, seinem Gewerbe wegen der täglichen und jahrelang fortgesetzten Einatmung irgend einer Fabrikenstaubart ausgesetzten Arbeiter auftreten.

Die Tatsache ist jedenfalls diese: In normalen Verhältnissen, d. h. in kräftigen, gut genährten Tieren, deren Atmungswege unverletzt sind, bewirkt der tägliche, 2 bis 4 Stunden andauernde und während 8 bis 10 Wochen und mehr fortgesetzte Aufenthalt in dem Inhalationsraum keine schweren Lungenverletzungen oder wenigstens keine Veränderungen, welche das Leben des Versuchstieres gefährden können; und zwar, die stets nicht zahlreichen Meerschweinchen, welche namentlich in den ersten Versuchstagen an akuten Lungenerkrankungen und insbesondere an lobärer Pneumonitis zugrunde gehen, ausgenommen (denn es ist deutlich, daß in diesen Fällen der Faktor Staub in zweiter Linie nach dem neuen, infektiösen, überwiegenden Faktor kommt), bleiben die Versuchstiere, wenn sie gut genährt werden, meistens in einem ziemlich guten Zustande und häufig zeigen dieselben nur eine geringe Gewichtsverminderung gegenüber den Kontrolltieren.

Die Resultate gestalten sich sehr verschieden, wenn die Atmungswege in irgend einer Weise verändert sind. Ich möchte hier absehen von der mehr oder weniger vollständigen Ausschaltung der Nasenluftwege, bei welcher die Meerschweinchen nur durch den Mund atmen können, und infolgedessen fast immer in kurzer Zeit sterben wegen der zu heftigen Bauchfellreizung, die durch die Einverleibung einer großen Menge von Staubeilchen herbeigeführt wird. Aber auch geringe, auf ein einziges Nasenloch beschränkte Hindernisse sind zuweilen genügend, um in den meisten Fällen das mehr oder weniger rasche Auftreten von akuten Bronchien- und Lungenentzündungen, von Pneumonitis und Bronchopneumonitis zu verursachen, wodurch die Versuchstiere endlich zugrunde gehen.

Wenn aber die experimentellen Versuche anscheinend den Nachweis liefern, daß in normalen Verhältnissen und namentlich bei unverletzten Luftwegen die Meerschweinchen die sogar intensive und über 2 Monate andauernde Inhalation der wichtigsten und gefährlichsten Fabrikenstaubarten ziemlich gut aushalten, so ist damit doch nicht gesagt, daß diese in den oben geschilderten Bedingungen inhalierten Staubarten durchaus ganz indifferent sind, d. h. daß sie an und für sich nicht imstande sind, Lungenveränderungen hervorzurufen.

Durch die genaue histologische Untersuchung der Lungen und der Schleimhaut der Luftwege — wie ich bereits in einer anderen Mitteilung

hervorgehoben habe — konnte in diesen Fällen keine charakteristische, chronische Entzündung weder der Schleimhaut der kleinen Bronchien, noch der Lungenalveolen usw. konstatiert werden; jedoch wird der durch die fortgesetzte Staubinhalation in den Versuchstieren hervorgerufene *Locus minoris resistentiae* des Lungenparenchyms genügend durch die große Empfindlichkeit dieser Tiere für die Tuberkelinfektion oder durch die große Leichtigkeit derselben mit einer Lungentuberkulose behaftet zu werden, nachgewiesen, wie aus den nachfolgend zu schildernden Versuchen hervorgeht.

In dieser zweiten Untersuchungsreihe habe ich der Tuberkelinfektion in den verschiedensten experimentellen Verhältnissen eine Anzahl von Meerschweinchen ausgesetzt, welche vorher der Inhalation der oben erwähnten Fabrikenstaubarten unterzogen worden waren und welche im Augenblick der Infektion sich in einem ausgezeichneten allgemeinen Zustande befanden.

Um die Tuberkelinfektion hervorzurufen, habe ich zwei verschiedene Stämme von menschlicher Tuberkulose gebraucht: Beide Stämme waren mäßig virulent und künstlich durch Austrocknung und Wärme abgeschwächt. Magen und Darm ausgeschlossen, wurden von mir alle möglichen Infektionswege versucht, nämlich: die Luftwege, die subkutane Injektion, die Inokulation in das Bauchfell, in die Adern und in die Luftröhre. Es scheint mir überflüssig, noch hervorheben zu müssen, daß in jedem Falle nicht nur der abgeschwächte Tuberkelvirus angewendet, sondern derselbe stets in sehr geringen Mengen einverleibt wurde und sogar in Mengen, welche auch normalen Kontroll-Meerschweinchen gegeben wurden; und der dadurch hervorgerufene tuberkulöse Prozeß zeigte immer einen sehr langsamen Verlauf ohne in den meisten Fällen das Versuchstier zu töten.

Für jede der verschiedenen untersuchten Staubarten habe ich folgende Versuche ausgeführt: Eine Gruppe von 12 kräftigen Meerschweinchen (Gewicht im Durchschnitt 500 ^{gram}) wurde zu den oben geschilderten Bedingungen der täglichen 2 bis 4 Stunden langen und 8 bis 10 Wochen andauernden Inhalation der ausgewählten Staubart ausgesetzt. Zwei dieser Meerschweinchen wurden dann in normale Raumverhältnisse gebracht und als Kontrolle zur Seite gelegt; die übrigen aber wurden der Tuberkelinfektion ausgesetzt, indem denselben eine einzige Injektion in die Ader, subkutan oder ins Bauchfell oder in die Luftröhre von verschiedenen großen Mengen von abgeschwächten Tuberkelbazillen, zwischen $\frac{1}{10}$ und $\frac{1}{100}$ einer normalen Öse, jede in 1 ^{ccm} physiologischer, steriler Kochsalzlösung gemacht wurde. Gleichzeitig wurde mit demselben Tuberkelvirus, in den gleichen Mengen und durch die gleichen Einverleibungswege eine ebenso

große Anzahl von normalen Meerschweinchen ungefähr gleichen Gewichts als Kontrolle infiziert.

Ich möchte noch hervorheben, daß ich in einigen Fällen den Versuch gemacht habe, den Tuberkelvirus durch Inhalation zu verabreichen; dabei ging ich wie folgt vor: Eine kleine Menge von abgetrockneten und im Mörser verriebenen Tuberkelbazillen wurde mit einer bestimmten Menge der zu untersuchenden Staubart innig vermischt. Die Inhalation wurde in einem dazu geeigneten, den anderen ähnlichen Lüftungsapparat ausgeführt. Selbstverständlich war dieser Apparat nicht mit Einrichtung für Luftwechsel versehen, aber hermetisch geschlossen und leicht sterilisierbar.

Da ich aber durch die Einverleibung des Tuberkelvirus per inhalationem keine nennenswerten Vorteile erzielte und angesichts der nicht geringfügigen Gefahr des Versuchers bei diesem Vorgang (auch trotz aller Vorsichtsmaßregeln) habe ich bald diesen Inhalationsweg verlassen, um ausschließlich die anderen, oben angegebenen Verabreichungswege zu benützen.

Alle die oben geschilderten Versuche wurden selbstverständlich für jede Staubart und häufig sogar mehrmals für ein und dieselbe Staubart wiederholt, indem die Versuchsbedingungen jedesmal in zweckmäßiger Weise, hauptsächlich betreffend die Menge und den Einverleibungsweg des Tuberkelvirus modifiziert wurden.

Die Resultate können wie folgt zusammengefaßt werden:

Die der Inhalation der verschiedenen Staubarten ausgesetzten und wieder in normale Raumverhältnisse gebrachten Meerschweinchen zeigten sogar nach geraumer Zeit keine wichtige Erscheinung. Ihr Verhalten gleicht dem der normalen Meerschweinchen. Einige Versuchstiere wurden zu verschiedenen Zeitpunkten getötet und außer spärlichen, meistens in Heilung begriffenen Entzündungen der Bronchienschleimhaut, zuweilen mit einer mäßigen Anschwellung der peribronchialen Ganglien verbunden, war bei der Sektion nichts Nennenswertes zu finden.

Die Kontrolltiere, d. h. diejenigen, welche ohne vorhergehende Staubinhalation der Tuberkelinfektion und in den gleichen Verhältnissen der Menge und der Art des Virus, sowie der Einverleibungswege ausgesetzt worden waren, blieben fast alle noch lange Zeit am Leben. Nur wenige gingen nach etwa 2 Monaten spontan zugrunde und in diesem Falle zeigten dieselben verbreitete, tuberkulöse Veränderungen, welche meistens die Lymphganglien, Milz, Leber und sehr selten und niemals ausschließlich die Lungen betrafen.

Die übrigen, oft nach mehreren Monaten getöteten, und sich noch in gutem Zustande befindenden Meerschweinchen zeigten auch bei der Sektion keine Spur der durchgemachten Tuberkelinfektion oder ausschließ-

lich spezifische Läsionen, stets das Lymphsystem betreffend, mit einem chronischen Verlauf und Ausgang in Sklerose oder Verkäsung.

Bemerkenswert ist noch, daß in den anderen Kontrolltieren, in welchen die Einverleibung des abgeschwächten Tuberkelvirus durch die Luftröhre ausgeführt worden war, eine typische Lungentuberkulose mit deutlichen Veränderungen so gut wie niemals auftrat. Diese Läsionen im Vergleich zu der geringen Menge und der schwachen Virulenz des gebrauchten Virus fehlten ganz oder zeigten überhaupt die Merkmale eines beschränkten Vorganges mit schleppendem Verlauf und zuweilen auch einer schon ausgeheilten Erkrankung.

In ganz anderen Verhältnissen befanden sich aber schon nach wenigen Wochen die der vorausgehenden Inhalation der verschiedenen Staubarten und nachträglich der Tuberkelinfektion ausgesetzten Meerschweinchen. Sie gingen fast alle an einer schweren Lungentuberkulose zugrunde. Jedoch zeigte die Erkrankung einen Verlauf und Charaktere, welche verschieden je nach den verschiedenen Tieren sich gestalteten und es war mir nie möglich, genau oder wenigstens mit einer gewissen Sicherheit zu bestimmen, ob irgend eine Beziehung zwischen dem Verlauf der Erkrankung, den verschiedenen Staubarten und dem Einverleibungswege des Tuberkelvirus vorhanden war.

In einigen Versuchstieren zeigte die tuberkulöse Erkrankung einen raschen Verlauf; die Tiere gingen in einem ziemlich kurzen Zeitraum (etwa 1 Monat) zugrunde und bei der Sektion fand man meistens eine diffus miliare oder pneumonische, mit einer mehr oder weniger vollständigen Verkäsung des behafteten Lungenparenchyms verbundene Lungentuberkulose. In den meisten Fällen zeigte aber die Erkrankung einen viel langsameren Verlauf. Die Tiere fielen einer fortschreitenden Abzehrung anheim und starben erst nach 2 oder 3 Monaten und mehr nach der Infektion.

Der Befund der Sektion in diesen Fällen besteht fast nur in Kavernererscheinungen, welche im ganzen Lungenparenchym zerstreut sind, zuweilen zusammenfließen und somit breite Kavernen bilden, welche durch die Bronchien und die Luftröhre zuweilen nach außen münden und in vielen Fällen beinahe einen ganzen Lungenlappen besetzen.

Die Kavernenveränderungen sind in allen Lungensektionen zu beobachten; d. h. es ist mir nicht gelungen, obwohl ich in einigen Fällen die Kavernen nur an den Lungenspitzen oder in den Oberlappen vorfand, eine ausgesprochene Neigung dieser Läsion in den Lungenspitzen zu konstatieren.

In einigen Meerschweinchen, insbesondere wenn dieselben durch die Luftröhre infiziert wurden, fand ich auch eine enorme Anschwellung der

peribronchialen und mediastinalen Lymphdrüsen, nebst einer mehr oder weniger vorgeschrittenen Verkäsung; mit anderen Worten, es hat sich in diesem Falle — nebst der Lungenläsion — eine tuberkulöse Mediastinitis entwickelt, welche oft so tiefgreifend war, daß bemerkenswerte Zirkulationsstörungen der größeren mediastinalen Gefäße folgten.

Gegenüber diesen schweren, spezifischen Veränderungen des Atmungsapparates, stehen in dieser Gruppe der Versuchstiere, die gleichfalls tuberkulösen, jedoch spärlichen und meistens sehr begrenzten Läsionen der übrigen Organe und namentlich des Lymphsystems, ohne daß der verschiedene Einverleibungsweg des Tuberkelvirus irgend einen Einfluß dabei hatte.

Dies sind kurz zusammengefaßt die hauptsächlichsten Resultate meiner Versuche. Da ich aber in vielen Fällen bemerkenswerte Unterschiede in den verschiedenen Versuchstieren wahrgenommen hatte, erachte ich es für zweckmäßig, hier aus den Protokollen die Einzelheiten einiger der wichtigsten und charakteristischen Fälle, die ich beobachten konnte, wiederzugeben.

Meerschweinchen Nr. 301. Gewicht 520 ^{grm}. Unter den geschilderten Bedingungen etwa 2 Monate lang Inhalation von Zementstaub. Am 18. II. wird in die Luftröhre $\frac{1}{100}$ T.B.-Öse in 1 ^{ccm} physiologischer Lösung injiziert. Fortschreitende Abzehrung. Stirbt am 11. III. Sektionsbefund: Miliäre Lungentuberkulose in sämtlichen Lappen verbreitet. Die kleinen Tuberkelherde sind viel zahlreicher und oft in den unteren Lappen zusammenfließend. (Fig. 1.) Beträchtliche tuberkulöse Mediastinitis; die angeschwollenen und teilweise verkästen Drüsen umhüllen und drücken die größeren Bronchien, sowie die mediastinalen Gefäße. In Milz- und Leberparenchym bestehen kleine und wenige Tuberkelherde.

Meerschweinchen Nr. 235. Gewicht 460 ^{grm}. Inhalation von Thomas-Schlacken während 50 Tagen. Am 7. III. wird $\frac{1}{10}$ T.B.-Öse in 1 ^{ccm} physiologischer Lösung endovenös injiziert. Tod am 13. IV. Sektionsbefund: Lungentuberkulose, beschränkt in den oberen Lappen beider Lungen. (Fig. 2.) Keine Zeichen der Tuberkulose in den anderen Organen.

Meerschweinchen Nr. 232. Gewicht 460 ^{grm}. Inhalation von Zementstaub während fast 2 Monaten. Am 28. II. endovenöse Injektion von $\frac{1}{10}$ T.B.-Öse. Nach 18 Tagen geht das Tier in tiefster Kachexie zugrunde. Sektionsbefund: Diffuse, beiderseitige Lungentuberkulose, am stärksten in den unteren Lappen unter dem Typus einer käsigen Pneumonie (Fig. 3); Lymphdrüsen im Lungenhilus beträchtlich vergrößert.

Meerschweinchen Nr. 314. Gewicht 500 ^{grm}. 45 Tage lang andauernde Inhalation von Schleifsand. Am 18. II. $\frac{1}{50}$ T.B.-Öse in die Luftröhre. Stirbt nach einem Monat. Sektionsbefund: Käsig, tuberkulöse Pneumonie, welche beinahe das ganze Lungenparenchym überzieht. (Fig. 4.) Negativer Befund in den anderen Organen.

Meerschweinchen Nr. 763. Gewicht 690 ^{grm}. Inhalation von Zementstaub während über 2 Monaten. Am 7. III. wird subkutan in die rechtsseitige Leistengegend $\frac{1}{10}$ T.B.-Öse injiziert. Stirbt am 10. V. in tiefster Kachexie. Der Sektionsbefund ist sehr interessant: Mäßige Anschwellung und Verkäsung der rechtsseitigen Leistenlymphdrüsen; keine tuberkulöse Läsion in den anderen Organen; die Lungen allein zeigen, entsprechend des rechtsseitigen oberen Lappens, eine maiskorngroße Kaverne (Fig. 5) und eine sehr große Kaverne in der linken Lunge, welche fast den ganzen unteren Lappen besetzt. (Fig. 6.) Im übrigen zeigt das Lungenparenchym zahlreiche, kleine, verkäste Herde; Hilusdrüsen angeschwollen aber nicht verkäst.

Meerschweinchen Nr. 467. Gewicht 400 ^{grm}. Etwa 2 Monate lang Inhalation von Kohlenstaub (Anthracit). $\frac{1}{50}$ T.B.-Öse in die Luftröhre. Geht nach 35 Tagen zugrunde. Sektionsbefund: Beiderseitige, hauptsächlich die unteren Lappen besetzende Lungentuberkulose mit Bildung von zahlreichen, kleinen, oft zusammenfließenden Kavernen. (Fig. 7.) Hilusdrüsen angeschwollen und schwärzlich gefärbt.

Meerschweinchen Nr. 406. Gewicht 550 ^{grm}. Während 2 Monaten Inhalation von Zementstaub. Am 18. II. $\frac{1}{50}$ T.B.-Öse in die Luftröhre. Stirbt am 4. IV. Sektionsbefund: Diffuse Lungentuberkulose nebst Bildung von kleinen, zahlreichen, oft zusammenfließenden Kavernen; fast vollständige Sklerose des Lungenparenchyms. (Fig. 8.) In der Milz und in der Leber sind kleine verkäste Herde vorhanden.

Meerschweinchen Nr. 593. Gewicht 615 ^{grm}. Während 50 Tagen Inhalation von feinstem, gepulverter Perlmutter (Typus Mississippi¹⁾) $\frac{1}{20}$ T.B.-Öse in die Luftröhre. Stirbt nach 40 Tagen. Sektionsbefund: Zahlreiche, zusammenfließende Kavernen, welche den ganzen linksseitigen unteren Lappen besetzen (Fig. 9); ähnliche, jedoch leichtere Veränderungen in der rechten Lunge. In den anderen Organen besteht keine nennenswerte Läsion.

Meerschweinchen Nr. 748. Gewicht 555 ^{grm}. Während über zwei Monaten Inhalation von Schleifsand. Am 7. XII. endovenöse Injektion von $\frac{1}{100}$ T.B.-Öse. Stirbt nach 3 Monaten. Sektionsbefund: Beiderseitige Lungentuberkulose mit Bildung einer breiten Kaverne, welche den ganzen rechten, oberen Lappen besetzt. (Fig. 10.) Einzelne verkäste Tuberkel in der Leber und in der Milz.

Meerschweinchen Nr. 761. Gewicht 650 ^{grm}. Während 3 Monaten Inhalation von Zementstaub. $\frac{1}{10}$ T.B.-Öse in die Luftröhre. Stirbt nach kaum 15 Tagen. Sektionsbefund: Miliare, diffuse Lungentuberkulose, beträchtliche Anschwellung der mediastinalen Lymphdrüsen nebst Druck der größten Bronchien und der mediastinalen Gefäße. (Fig. 11.)

Meerschweinchen Nr. 758. Gewicht 580 ^{grm}. Etwa 2 Monate lang Inhalation von Zementstaub. Am 9. XII. $\frac{1}{50}$ T.B.-Öse in die Luftröhre. Stirbt am 3. II. Auch in diesem Falle ist der Sektionsbefund sehr interessant:

¹ Ich habe drei verschiedene Typen von gepulverter Perlmutter versucht: Mississippi, die feinste, Egyptische und Lingah, welch' letztere die größte ist. Die Resultate sind immer gleich gewesen.

7

8

9

10

11

12

Nach Spaltung der Brusthöhle ist über dem Herzen eine enorme, weißliche Geschwulst zu beobachten, welche eine fleischige Beschaffenheit zeigt und den größten Teil der Brusthöhle besetzt. (Fig. 12.) Ist mit der Herzbasis innig verwachsen und umhüllt sämtliche Organe des vorderen und hinteren Mediastinums (Gefäße, Nerven und Bronchien), die Speiseröhre ausgeschlossen. Die Querschnitte dieser Geschwulst zeigen im Zentrum zahlreiche Verkäsungsherde. (Fig. 13.) Es handelt sich also um eine typische, tuberkulöse Mediastinitis, welche angesichts ihrer Größe und des auf die größeren Gefäße, sowie auf die Bronchien ausgeübten Druckes die Zirkulation und die Atmung beträchtlich hindern sollte. Die Lungen zeigen mäßige, tuberkulöse Veränderungen, welche in den oberen Lappen begrenzt sind; miliare Tuberkel in dem Milz- und Leberparenchym.

Meerschweinchen Nr. 152. Gewicht 600 grm. Während 2 Monaten Inhalation von Schleifsand. Endovenöse Injektion von $\frac{1}{10}$ T.B.-Öse. Tod nach 25 Tagen. Sektionsbefund: Diffuse, miliare Lungentuberkulose, tuberkulöse Mediastinitis, welche der des vorigen Falles ähnlich, aber viel kleiner ist. (Fig. 14.)

Im vorstehenden habe ich im einzelnen einige der interessantesten Fälle, welche ich bei meinen Versuchen beobachtete, geschildert. Der Kürze halber und um Wiederholungen zu vermeiden verzichte ich auf eine nähere Beschreibung anderer ähnlicher Fälle.

Bevor ich von meinen allgemeinen Betrachtungen über diese Befunde auf die Schlußfolgerungen übergehe, möchte ich einige Einzelheiten der zahlreichen, für jede Versuchsgruppe ausgeführten Kontrollen kurz erwähnen:

Meerschweinchen Nr. 760. Gewicht 620 grm. Am 9. XII. subkutane Injektion von $\frac{1}{10}$ T.B.-Öse. Am 4. I. befindet sich das Tier in ausgezeichnetem Zustande. Gewicht 705 grm; ist trächtig; Ende des Monats wirft es normale Kleine. Wird in sehr gutem Zustande am 7. III. getötet. Der Sektionsbefund — außer einigen verkästen Leistendrüssen — ist negativ.

Meerschweinchen Nr. 763. Gewicht 590 grm. Am 9. XII. endovenöse Injektion von $\frac{1}{10}$ T.B.-Öse. Am 4. I. befindet sich das Tier in sehr gutem Zustande (Gewicht 680 grm); in den ersten Tagen des Monats März wird es getötet. Sektionsbefund negativ.

Meerschweinchen Nr. 759. Gewicht 555 ^{grm}. Am 9. XII. peritoneale Injektion von $\frac{1}{10}$ T.B.-Öse. Das Verhalten gleicht dem des vorhergehenden Versuchstieres. Sektionsbefund negativ.

Meerschweinchen Nr. 276. Gewicht 610 ^{grm}. Am 1. II. $\frac{1}{10}$ T.B.-Öse in die Luftröhre. Das Tier befindet sich nachher in einem guten Zustande. Körpergewicht erhöht. Wird am 2. V. getötet. Sektionsbefund: Kleine fibröse Knötchen in den oberen Lappen beider Lungen. Histologisch werden solche Knötchen als Tuberkel in sklerotischer Metamorphose betrachtet. Nichts Bemerkenswerthes in den anderen Organen.

Die Resultate der anderen Kontrollversuche waren stets die gleichen, so daß ich es als überflüssig erachte, dieselben hier eingehender zu beschreiben.

Aus dem im vorstehenden Auseinandergesetzten ergibt sich in deutlicher Weise, daß die experimentelle, fortgesetzte Inhalation von verschiedenen Staubarten oder wenigstens derjenigen, welche eine stärkere mechanische Wirkung entfalten, an und für sich keine schweren Veränderungen der Luftwege und namentlich des Lungenparenchyms hervorrufen kann; jedoch ist diese Inhalation imstande, die Widerstandsfähigkeit des Lungengewebes gegen die Infektionsträger beträchtlich zu vermindern: sie bereitet den günstigen Boden für die weitere Entwicklung der Infektionskeime vor. Meine Versuche bezüglich der tuberkulösen Infektion sind die beweiskräftigsten; jedoch ist wohl anzunehmen, daß diese Erscheinung nicht dem Tuberkelbacillus allein zukommt, vielmehr, daß dieselbe auch durch alle Infektionskeime hervorgerufen werden kann, welche die Atmungsorgane angreifen.

Ich möchte aber insbesondere die Aufmerksamkeit auf eine wichtige Tatsache lenken: Bei den Meerschweinchen, welche noch lange Zeit hindurch durch fortgesetzte Staubinhalationen dieser Tuberkelinfektion ausgesetzt werden, betreffen die spezifischen, experimentell hervorgerufenen Läsionen stets und beinahe ausschließlich die Lungen und die dazu gehörenden Lymphorgane, und dies geschieht nach irgend welchem Einverleibungswege des Tuberkelvirus. In wenigen Fällen habe ich zwar neben den fast immer schweren Lungenläsionen auch tuberkulöse Veränderungen in anderen Organen und namentlich in der Leber und in der Milz, welche übrigens sehr beschränkt waren, beobachten können.

Bei den normalen Meerschweinchen, wie bekannt, und wie ich außerdem in einigen Kontrolltieren konstatieren konnte, bilden nach irgend einem Einverleibungsweg die spezifischen Lungenläsionen echte Ausnahmen. Sie treten nie, wenigstens bei den hier angewendeten Versuchsbedingungen, ausschließlich auf. In dem größten Teil der normalen Meerschweinchen tritt mehr oder weniger rasch eine universelle Tuberkulose auf, welche

zuerst die Lymphorgane und dann die Leber, die Milz, die serösen Häute und nur selten die Lungen angreift, ohne daß bei den gewöhnlichen Versuchsbedingungen eine diffuse Lungentuberkulose und noch weniger eine Kavernenbildung zustande kommen.

Mit anderen Worten, bei der experimentellen Hervorrufung einer Lungentuberkulose findet man bedeutende Schwierigkeiten, wenn man dazu normale Meerschweinchen benützt; während dieselbe in den Kaninchen sehr leicht hervorgerufen wird und bei diesen Tieren die häufigste und schwerste tuberkulöse Läsion die der Lunge ist.

Die vorher der Staubinhalation ausgesetzten Meerschweinchen werden immer von einer schweren und fast immer tödlichen Lungentuberkulose befallen. Diese Tatsache ist leicht erklärlich, wenn die Infektion durch den Luftweg beigebracht wurde, in welchem Falle, wie bekannt, die Tuberkelbazillen mit Leichtigkeit und sehr schnell in die Lungen gelangen können und dadurch in dem Parenchym tuberkulöse Läsionen hervorrufen, welche nachträglich durch die Lymphwege hindurch sich weiter entwickeln und sämtliche Organe angreifen können; die Erklärung wird aber schwerer, wenn die künstliche Infizierung der Versuchstiere durch andere Wege stattgefunden hat: subkutan, peritoneal, endovenös.

Es sind aber gerade diese Fälle, welche am wichtigsten sind, um die schädliche, durch die inhalierten Staubarten gegebene Einwirkung auf die Luftwege zu bestätigen. Dadurch wird in deutlicher Weise nachgewiesen, daß diese Staubarten die Widerstandsfähigkeit des Lungenparenchyms verringert und dadurch das Auftreten und die weitere Entwicklung einer spezifischen Erkrankung der Atmungsorgane begünstigt haben. Der Sektionsbefund in diesen Fällen kann zwar nur dadurch erklärt werden, daß es sich um eine Verminderung der Widerstandsfähigkeit des Lungengewebes handelt, welche infolge der kontinuierlichen Staubinhalation allmählich zustande kam; denn es ist wohl bekannt, daß der Tuberkelbacillus im allgemeinen schwerere Läsionen dort hervorruft, wo er einen kleineren Widerstand seitens der Organe und der Gewebe findet als bei seiner Eindringungsstelle.

Es ist also ganz deutlich, daß die durch die fortgesetzte Inhalation der gewöhnlichsten Fabrikstaubarten hervorgerufenen Läsionen (obwohl an und für sich leicht und unbedeutend) vielleicht das wichtigste Hilfsmittel zum Auftreten einer Lungentuberkulose darstellen, sogar in den Fällen, wo der spezifische Keim nicht durch die Luftwege in den Organismus gelangt. In den mitgeteilten Fällen handelt es sich zweifelsohne um tuberkulöse Läsionen, welche nicht nur makroskopisch, sondern auch histologisch und bakterioskopisch nachgewiesen wurden. Nur wenige Worte möchte ich noch über diese letzten Tatsachen beifügen, näm-

lich über die verschiedenartige, von den verschiedenen Staubtypen entfaltete Wirkung; ich muß aber sogleich erklären, daß diesbezüglich meine Versuche keine sicheren und wichtigen Ergebnisse geliefert haben. Außer dem Kalk- und Gipsstaub haben die übrigen von mir benützten Staubarten, obwohl ihre mechanische Wirkung eine sehr verschiedene war, stets die gleichen Resultate gegeben: d. h. sämtliche Staubarten haben in gleicher Weise den Boden und die Entwicklung der tuberkulösen Erkrankung vorbereitet.

Diese Konstatierung, welche übrigens im Widerspruch zu der klinischen Erfahrung und sogar zu der Logik steht, ist nicht so zu verstehen, daß sämtliche untersuchten Staubarten in gleicher Weise gefährlich sind; im Gegenteil beweist sie wenigstens aus diesem Gesichtspunkte die unvermeidliche Unzulänglichkeit der angestellten Versuche. Aus technischen Gründen sind bei diesen Untersuchungen zwar die Tiere einer stürmischen Inhalation von großen Staubmengen, Mengen, welche bedeutend größer waren, als dies in den staubigsten Fabrikwerken der Fall ist, ausgesetzt worden. Es ist somit leicht verständlich, daß die Staubkonzentration bei den Versuchen die mechanische Wirkung ganz in den Hintergrund gestellt hat, welche letztere von den einzelnen Staubarten direkt abhängig ist.

Von derselben Tatsache hängen gewiß die stets positiven Sektionsbefunde, welche ich mit dem Zementstaub gewonnen habe, ab, während in der Praxis bekanntlich die Neigung besteht, dieser Staubart keine Wichtigkeit als disponierendes Moment der Lungentuberkulose zuzuerkennen.

Trotz dieser unvermeidlichen Mängel bei den geschilderten Versuchen habe ich jedoch durch dieselben in deutlichster Weise nachgewiesen, welche große Wichtigkeit die kontinuierliche Inhalation der gewöhnlichen Fabrikenstaubarten als begünstigendes Moment für das Auftreten und für die rasche Entwicklung eines tuberkulösen Prozesses in den Atmungsorganen besitzt.

Literatur-Verzeichnis.

- Bachmeister, *Verhandl. d. 20. deutschen Kongr. f. innere Medizin.* Wiesbaden 1911.
- Derselbe, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1911. Nr. 27.
- Derselbe, *Mitteilungen a. d. Grenzgebiet der Medizin und Chirurgie.* 1911. Bd. XXIII.
- Bruyant, *Compt. rend. Soc. de Biol.* 1911. T. LXXI. p. 143.
- Cobbet, *Journ. of Pathol. and Bakt.* 1910. Vol. XIV.
- W. N. Derevenko, *Arbeiten a. d. pathol.-anat. Institut zu Tübingen.* 1911. Bd. VII.
- Devoto e Cesa-Bianchi, *Il Ramazzini.* 1911. — *Atti III Congr. Malatt. prof.* Torino 1911.
- Jurghelinnas, *Tesi di Kiew.* 1911.
- Kretz, *13. Versammlung der deutschen patholog. Gesellschaft,* Leipzig 1909.
- Liebermeister, *Ziegler's Beiträge.* Bd. L.
- Stumpf, *82. Versammlung deutscher Naturforscher u. Ärzte.* Königsberg 1910.
- Wainwright u. Nichols, *Amer. Journ. Med. Sc.* 1905. Vol. CXXX.
-