Über Immunität tuberkulöser Tiere gegen tuberkulöse Inhalationsinfektion.

Von

Dr. Franz Hamburger und Dr. Tamaki Toyofuku.

Wie schon R. Koch vor Jahren gezeigt hat, besitzt das tuberkulöse Meerschweinchen eine gewisse Immunität gegen neuerliche Tuberkuloseinfektionen. Diese für die Tuberkulosepathologie so ausserordentlich wichtige Tatsache war jedoch merkwürdigerweise bis vor kurzem kaum beachtet geblieben, zumal verschiedene Autoren gelegentlich Nachprüfung von Kochs Experimenten dessen Resultate nicht bestätigen konnten.

Erst Römer und F. Hamburger haben diese Frage einem neuerlichen experimentellen Studium unterzogen und kamen unabhängig voneinander zu dem gleichlautenden Resultat: tuberkulöse Meerschweinchen besitzen eine relative Immunität gegen neuerliche Tuberkuloseinfektion.

Kraus und Gross berichteten gleichzeitig, allerdings nur beiläufig, über Immunitätserscheinungen tuberkulöser Affen gegen tuberkulöse Reinfektionen, ohne freilich dieser grundwichtigen Tatsache anfangs grössere Bedeutung beizumessen.

F. Hamburger konnte die Immunität tuberkulöser Meerschweinchen gegen Reinfektionen besonders deutlich durch kutane Reinfektion dartun und verwies dabei auf die grosse Ähnlichkeit mit der spezifischen Immunität Syphilitischer gegen Reinfektionen.

Es war nun der Einwand möglich, dass diese Immunität nur eine auf die Haut oder Subkutis beschränkte sein könne, also nur eine lokale oder Organimmunität der Haut sei und keine allgemeine. Dieser Einwand wurde auch tatsächlich von privater Seite gemacht und wir versuchten, denselben in der Weise zu widerlegen, dass wir

Tier zuerst subkutan infizierten und nun einige Wochen später einer Inhalationsinfektion aussetzten. Zugleich wurden normale Tiere in ganz gleicher Weise einer tuberkulösen Inhalationsinfektion ausgesetzt. Sie dienten zur Kontrolle.

Wir können gleich vorweg nehmen, dass es unter geeigneten Versuchsbedingungen gelingt, nachzuweisen, dass subkutan infizierte Tiere nicht nur gegen kutane und subkutane, sondern auch gegen pulmonale Reinfektionen relative Immunität zeigen. Mit anderen Worten: es handelt sich um eine allgemeine und nicht um lokale oder Organimmunität.

Im folgenden Versuchsordnung und Versuchsergebnisse:

Wir nahmen die Inhalationsinfektion auf folgende Weise vor: eine gewogene Tuberkelbazillenmenge von einer 4—6 Wochen alten Agarkultur wurde mit einer gewogenen Menge sterilisierten feinen Zimmerstaubes in einem Fläschchen mit Glasperlen kräftig geschüttelt. Von diesem Bazillenstaubgemenge wurde nun ein Teil, dessen Menge nicht bestimmt wurde, auf eine Glasplatte geschüttet, die mit einer Glasflasche gedeckt wurde, deren Boden abgeschnitten war. Durch den Flaschenhals ging das Rohr eines Gebläses, mit dem man den Staub kräftig aufwirbeln konnte. In ein kleines rundes Loch in der Wand der Flasche wurde die Schnauze des Versuchstieres gepresst und so die Inhalationsinfektion vermittelt. Die Dauer der Inhalation wurde genau bestimmt und betrug gewöhnlich drei Minuten. Diese Zeit genügt erfahrungsgemäss, um eine Erkrankung mit tuberkulösen Herden in den Lungen und den Bronchialdrüsen zu bewirken.

Mehrere Wochen nach der Inhalationsinfektion wurden die Tiere getötet und sezziert.

Es konnte ausnahmslos gezeigt werden, dass die schon vorher subkutan infizierten Tiere eine viel geringere Tuberkulose der Lungen bzw. der Bronchialdrüsen zeigten als die Kontrolltiere. In einigen Fällen war die Inhalationsinfektion bei den schon tuberkulösen Tieren überhaupt wirkungslos, während das Kontrolltier eine typische Inhalationstuberkulose aufwies.

Tier 170. Am 5. II. 1910. Inhalationsinfektion (Dauer 3 Minuten, Staubbazillengemenge: T. B. = 0,013, Staub = 6,19, also T. B. : Staub ca. 1 : 500).

22. II. 20 mg A. T. intrakutan.

23. II. zweifellos positive Reaktion.

4. III. in gutem Allgemeinzustand getötet. Sektion: Bauchorgane normal. Im rechten Unterlappen ein überhirsekorngrosser,

deutlich verkäster Tuberkel; Bronchialdrüse fast erbsengross, verhärtet, von einigen verkästen Herden durchsetzt.

Tier 284. 270 g schwer, erhält am

17. I. 1910 0,005 mg T. B. subkutan in das rechte Hinterbein.

5. II. Inhalationsinfektion wie Tier Nr. 170.

22. II. 20 mg A. T. intrakutan.

23. II. intensive Tuberkulinreaktion.

4. III. getötet. Sektion: an der Infektionsstelle typische Impftuberkulose. Milz von miliengrossen Tuberkeln durchsetzt. Leber makroskopisch frei von Tuberkulose. Lunge: makroskopisch normal. Bronchialdrüse etwas vergrössert, Schnittfläche normal; histologisch konnten einige Tuberkel nachgewiesen werden.

Während also beim normalen Tier 27 Tag nach der Inhalationsinfektion eine deutliche Tuberkulose der Bronchialdrüsen nachweislich war und auch ein als Primärherd anzusehender Tuberkel in der Lunge vorhanden war, konnte in der Lunge des vorbehandelten Tieres zur selben Zeit nichts Pathologisches gefunden werden, und auch in den Bronchialdrüsen war nur mikroskopisch Tuberkulose erkennbar.

Auch in der folgenden Versuchsreihe zeigten sich ähnliche Resultate:

Tier 417a, nicht vorbehandelt, 550 g schwer, wird am 11. IV. der Inhalationsinfektion ausgesetzt (Dauer 3 Minuten T. B. = 0,023 mg, Staub = 4,45; also T. B.: Staub = ca 1 : 200).

10. V. getötet. Sektion: Leber normal, in der Milz ein fraglicher Tuberkel. In den Lungen beiderseits je 5–6 überhirsekorn-grosse Tuberkel, die schon makroskopisch deutlich verkäst, jedoch nicht erweicht sind. Bronchialdrüsen ziemlich stark geschwollen und infiltriert, ungefähr zur Hälfte verkäst, an einigen Stellen erweicht.

Demgegenüber wiesen die subkutan vorinfizierten Tiere viel geringere Veränderungen in den Lungen und Bronchialdrüsen auf, wie aus folgenden Versuchen hervorgeht:

Tier 414. 355 g schwer, erhält am

16. III. 1910 0,00001 mg T. B. subkutan in das linke Hinterbein.

30. III. deutlicher Primäraffekt, Schenkeldrüse ca. hanfkorngross.

11. IV. 340 g schwer, zeigt typische Impftuberkulose der Infektionsstelle. Inhalationsinfektion wie Tier 417a.

10. V. tot aufgefunden. Sektionsbefund.

Typische Impftuberkulose am linken Hinterbein. Milz von einigen Tuberkeln durchsetzt. Leber makroskopisch normal. In der Lunge spärliche, untermohnkorngrosse Tuberkel, die nicht verkäst

sind. Geringfügige, doch deutliche Schwellung der Bronchialdrüsen ohne Verkäsung.

Tier 401. 340 g schwer, erhält am

16. III. 1910 0,00001 mg T. B. subkutan in das linke Hinterbein.

11. IV. 410 g schwer, wohlentwickelte Impftuberkulose am linken Hinterbein. Inhalationsinfektion wie Tier 417a und 414.

10. V. getötet. Sektionsbefund: Typische Impftuberkulose der primären Infektionsstelle. Milz vergrößert, von ziemlich zahlreichen Tuberkeln durchsetzt. In der Lunge sehr viele distinkte, harte Herde, jedoch ohne Verkäsung. Bronchialdrüsen links verhärtet mit einer kleinen sicheren Verkäsung, rechts kleiner, doch auch verhärtet, etwas verkäst.

Tier 417. 290 g schwer, erhält am

16. III. 1910 0,0005 mg T. B. subkutan in das linke Hinterbein.

11. IV. 308 g schwer. Typische Impftuberkulose an der Infektionsstelle. Inhalationsinfektion wie Tier 417a, 411, 414.

10. V. tot aufgefunden. Sektionsbefund: Typische Impftuberkulose an der primären Infektionsstelle. Milz: 2 kleine Tuberkel. Leber makroskopisch normal. In der Lunge spärliche kleine Tuberkel ohne Verkäsung. Bronchialdrüsen makroskopisch völlig normal. Die drei subkutan vorbehandelten Tiere zeigten also viel geringere Veränderungen im Anschluss an der Inhalationsinfektion als das normale, nicht vorbehandelte Tier. Wir können sogar sagen, dass es gar nicht sicher ist, ob die Veränderungen in den Lungen und Bronchialdrüsen bei den vorbehandelten Tieren tatsächlich auf die Inhalationsinfektion zurückzuführen ist; denn wie folgende zwei Tiere, die nicht zur Inhalation kamen, zeigen, können die tuberkulösen Veränderungen in den Lungen und Bronchialdrüsen auch hämatogen von der subkutanen Infektionsstelle aus entstanden sein. Das Tier 413 ist Kontrolle zu 411 und 414, das Tier von 415 Kontrolle zu 417.

Tier 413. 340 g schwer, erhält am

16. III. 1910 0,00001 mg T. B. subkutan in das linke Hinterbein.

11. IV. Typische Impftuberkulose an der Infektionsstelle.

10. V. getötet. Sektionsbefund: Typische Impftuberkulose an der Infektionsstelle. In der Leber keine Tuberkel. In der Milz zahlreiche in Verkäsung. In beiden Lungen einige ganz kleine Knötchen ohne Verkäsung. Eine Bronchialdrüse ein wenig vergrößert und infiltriert, an einer Stelle einen kleinen verkästen Herd aufweisend.

Tier 415. 325 g schwer, erhält am

16. III. 1910 0,0005 mg T. B. subkutan in das linke Hinterbein.

10. V. getötet. Sektionsbefund: Typische Impftuberkulose der Infektionsstelle. Leber makroskopisch normal. Milz vergrößert, von Tuberkeln durchsetzt; in den Lungen spärliche, kleine Tuberkel, einer davon sicher verkäst; Bronchialdrüsen etwas vergrößert und verhärtet; in einer ganz kleinen Verkäsung.

Aus den hier mitgeteilten Versuchen geht also zweifellos hervor, dass subkutan infizierte Tiere nicht nur gegen kutane und subkutane Reinfektion, sondern auch gegen bronchiale Infektion eine erhöhte Widerstandsfähigkeit aufweisen. Dass diese erhöhte Widerstandsfähigkeit keiner absoluten, sondern nur einer relativen Immunität entspricht, wurde sowohl von Römer als auch von Hamburger des öfteren ausdrücklich betont. Diese Immunität ist jedoch keine auf irgend ein Organ (z. B. die Haut) beschränkte, sondern eine allgemeine, wie die im vorhergehenden mitgeteilten Versuche zeigen.

Literatur.

R. Koch, Deutsche med. Wochenschr. 1891. Nr. 3.

P. H. Römer, Diese Beiträge. Bd. XII.

Kraus und Gross, Zentralbl. f. Bakt. 1908. Bd. 47.

F. Hamburger, Wien. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 29, Diese Beiträge Bd. XII.