

V.

Aus der Königl. Universitäts-Poliklinik für Lungenleidende zu Berlin
(Director: Geh.-Rath Prof. Dr. Max Wolff).

**Ueber die Wirkung des Tuberculins auf tuberculosefreie
Meerschweinchen und den Ablauf der Tuberculose am
tuberculinvorbehandelten Thier.**

Von

Dr. Felix Klopstock,

Assistenten der Poliklinik.

Ueber den Einfluss wiederholter Tuberculininjectionen auf tuberculosefreie Thiere liegen bereits Untersuchungen vor. In den letzten Jahren ist die Wirkung von Tuberculinreinjectionen insbesondere von dem Gesichtspunkte der Anaphylaxie studirt worden. Abgeschlossene Ergebnisse sind keinesfalls vorhanden, zumal bei den zahlreichen Tuberculin- und Tuberkelbacillenpräparaten durch Wechsel in der Höhe der Dosis, dann des Intervalls zwischen den einzelnen Injectionen, weiter durch verschiedene Anwendung des Tuberculins (subcutan, intravenös, intraperitoneal, in den Herzmuskel und in die Orbita) und Ausführung an verschiedenen Thierarten derartige Versuche mannigfach variirt werden können.

Ich selbst habe hierüber auf Veranlassung meines Chefs, Herrn Geheimraths Professor Dr. M. Wolff, Experimente an Meerschweinchen mit Alttuberculin Koch angestellt, die auf den Juni 1910 zurückgehen und über die ich bisher aus äusseren Gründen nicht berichtet habe. Sie sollten in der Hauptsache klarstellen, ob sich bei fortgesetzter subcutaner Zufuhr von Tuberculin, derjenigen Anwendungsform des Tuberculins, die wir diagnostisch und therapeutisch verwerthen, irgend welche Erscheinungen ausbilden, die mit anaphylaktischen in Vergleich gesetzt werden können, oder charakteristische Organveränderungen auftreten, und nebenher ergeben, ob bei monatelang tuberculinvorbehandelten Meerschweinchen der Ablauf einer experimentellen Tuberculose ein anderer ist, als bei nicht vorbehandelten Thieren.

I.

Die grosse Widerstandsfähigkeit gesunder Meerschweinchen gegen einmalige hohe Tuberculindosen ist bekannt. Ich selbst bin in meinen Versuchen bis zu einer Erstdosis von 5 cem reinem Alttuberculin gegangen und habe, abgesehen von einem rasch wieder ablaufenden Fieberanstieg und vorübergehenden leichten Allgemeinerscheinungen, wie Unruhe und Verminderung der Fresslust, keine Folgen gesehen. Ruppel und Rickmann berichten, dass „ein gesundes Meerschweinchen 8 bis

10 cem Alttuberculin ohne jede Allgemeinreaction verträgt und selbst bedeutend grössere Mengen vertragen würde, wenn es nicht durch die zufälligen, nicht specifischen Beimengungen des Tuberculins, wie z. B. durch Peptone, Albumosen und Glycerin, geschädigt werden würde“. „Ein gereinigtes Tuberculin-Trockenpräparat, welches in einer Menge von 0,01g tuberculöse Meerschweinchen mit absoluter Sicherheit tödtete, wurde von gesunden Meerschweinchen in Mengen von 0,5 g anstandslos vertragen. Diese Menge von 0,5 g unseres gereinigten Präparates entspricht einer Menge von 50 cem Alttuberculin.“

Trotz dieser Widerstandsfähigkeit gegen hohe Tuberculindosen ist die einen Temperaturanstieg auslösende Dosis auch bei gesunden Thieren eine sehr kleine. Röpke berichtet, dass Meerschweinchen, wenn sie über 350 g wogen, 0,1 cem reactionslos vertrugen, unter diesem Gewicht jedoch bereits nach 0,1 cem einen Temperaturanstieg zeigten, und gesunde Thiere von 600 g Gewicht nach Einverleibung von 0,2 cem Tuberculin fieberten. — Die Temperaturcurve des Meerschweinchens ist eben ausserordentlich leicht beeinflussbar und schwankt auch bei gesunden Thieren um über 1 Grad (nach Novotny zwischen 37,6 und 38,9). Nach unseren Erfahrungen sind Ernährungszustand der Thiere, körperliche Bewegung, Nahrungsaufnahme für die Temperatur von Einfluss. Es sei auch darauf hingewiesen, dass 2 cem steriler Nährbouillon subcutan injicirt bei gesunden Meerschweinchen regelmässig Fieber bis zu 40 Grad hervorruft (Röpke, Fraenkel und Bierotte)! Temperatursteigerungen nach Tuberculininjectionen bei gesunden Meerschweinchen haben mit einer echten Tuberculinüberempfindlichkeit nichts zu thun.

Nach einmaligen, direct in das Herz ausgeführten Injectionen von 0,5 cem Tuberculin beschreibt Joseph ein dem anaphylaktischen Symptomencomplex sehr ähnliches Vergiftungsbild. Es steht zur Frage, wieviel von den Erscheinungen der intracardialen Injection an sich, der plötzlichen Einbringung einer Glycerinbouilloneiweisslösung in den Kreislauf zuzuschreiben, und wieviel als specifische Tuberculinwirkung aufzufassen ist.

II.

Ich komme nun zu der Wirkung wiederholter Injectionen von Tuberculinpräparaten. Es liegen hierüber Untersuchungen vor von Calmette, Petit und Breton, Marie und Tiffenau, Nicolle und Abt, Simon, Orsini, Baldwin, Wolff-Eisner, Krause, Kraus und Volk, Schittenhelm und Weichardt.

Calmette, Petit und Breton bemerkten, dass die Einführung einer geringen Dosis Tuberculin in die Randader des Ohres das gesunde Kaninchen gegen eine 16 Stunden später erfolgte Einträufelung von Tuberculin sensibilisire. Nach einem Zeitraum von 48 Stunden verschwindet die Sensibilisirung.

Marie und Tiffenau sensibilisirten Kaninchen durch Einführung eines präcipitirten Tuberculins gegen eine nachfolgende Injection der gleichen Substanz in das Gehirn.

Nicolle und Abt konnten mit einem nach Vaughan hergestellten Bacillenpräparat bei subcutaner oder intraperitonealer Einführung Meerschweinchen und Kaninchen gegen eine zweite intracerebrale Injection sensibilisiren.

Simon hat bei seinen Versuchen, eine active Tuberculinanaphylaxie zu erreichen, Bacillenemulsion bei wechselnder Dosis und wechselndem Intervall benutzt. Neben eigenthümlichen, 5–8 Tage anhaltenden hohen Temperatursteigerungen hat er keine Reaction gesehen.

Orsini hat an Meerschweinchen Versuche mit Reinjectionen angestellt und hierbei Alttuberculin und eine Reihe anderer Tuberculinpräparate benutzt. Es zeigte sich, dass eine erste intraperitoneale Einführung von Alttuberculin gegen eine zweite, nach einem gewissen Zeitabstande erfolgende Injection (30 Tage) sensibilisirte, sobald die Injection wieder in die Bauchhöhle erfolgte. Von 21 derartig behandelten Thieren gingen 14 = 67 pCt. zu Grunde. Die Thiere, bei denen die Reinjection subcutan erfolgte, blieben am Leben. Thiere, die in kurzen Zwischenräumen 5 Injectionen von 2 ccm Alttuberculin intraperitoneal erhielten und dies gut vertrugen, gingen zu Grunde, wenn nach Ablauf eines Monats eine erneute intraperitoneale Injection von 2 ccm erfolgte.

Die wesentlichsten Ergebnisse Baldwin's sind folgende: Eine charakteristische Anaphylaxie kann bei Meerschweinchen durch die reine durch Wasser von 50 Grad Celsius ausgezogene Eiweisssubstanz des Tuberkelbacillus hervorgerufen werden. Intradurale toxische Injectionen durch das Foramen opticum erzeugen alle Zeichen des anaphylaktischen Shocks mit Dyspnoe und Paralyse. Intravasculäre Injectionen haben denselben Effect; die Symptome sind jedoch weniger typisch. Intraperitoneale Einspritzungen haben ein negatives Ergebniss. Eine einzelne Injection von Tuberkelbacilleneiweiss von 0,0008g Trockengewicht genügt, um ein normales Meerschweinchen zu sensibilisiren; wahrscheinlich ist eine geringere Dosis nothwendig. Sensibilisirte Meerschweinchen, welche eine toxische Injection überleben, bekommen eine zeitlich beschränkte, erhöhte Resistenz gegenüber weiteren Injectionen. Die Temperatur ist nach toxischen Injectionen nicht regelmässig erhöht oder herabgesetzt. — Die Sensibilisirung ist sowohl mit dem filtrirten Bacillenauszug, als auch mit dem gewaschenen Rückstand TR möglich. Injectionen von TO sind wirkungsvoller als mit dem Filtrat. Alttuberculin giebt unsichere Resultate.

Wolff-Eisner berichtet über Versuche an Kaninchen mit Alttuberculin, zerriebenen und abgetödteten Tuberkelbacillen. Bei seinen Experimenten mit Alttuberculin erhielten Kaninchen wiederholt in 8–14tägigen Abständen intravenös 0,1 g Tuberculin. Deutliche Empfindlichkeit und Tuberculinreactionen traten erst nach 8 Injectionen auf. In seinen Schlussätzen sagt er: „Es ist möglich, durch geeignete Vorbehandlung gesunder Thiere, zunächst Kaninchen, typische Tuberculinempfindlichkeit hervorzubringen. Es gelingt, ohne lebende Tuberkelbacillen das typische Bild der Tuberculose nebst der typischen Giftempfindlichkeit experimentell hervorzurufen.“ Seinen Versuchen muss jedoch entgegengehalten werden, dass genaue Versuchsprotokolle nicht mitgetheilt sind und Versuche mit Alttuberculin nur an 2 Kaninchen angestellt zu sein scheinen, und die Darstellung seiner Resultate in den Schlussätzen weit über das hinausgeht, was als experimentelles Ergebniss mitgetheilt wurde.

Kraus und Volk machten die Beobachtung, dass gesunde Meerschweinchen, die längere Zeit mit Alttuberculin vorbehandelt wurden, sich intracutan ebenso verhielten, wie gesunde.

Allen K. Krause hat ausgedehnte Versuche angestellt, die eine Fortsetzung der Versuche Baldwin's bedeuten, und kommt zu folgenden Resultaten: Meerschweinchen können gegen Tuberkelbacilleneiweiss auf jedem parenteralen Wege, auf dem ihnen eine genügende Quantität zugeführt werden kann, sensibilisirt werden. Die Ueberempfindlichkeit kann mit gleicher Leichtigkeit auf dem Wege der Peritonealhöhle, der Haut, des subcutanen Gewebes und des subduralen Raumes, wahrscheinlich auch auf intravenösem Wege erreicht werden. — Acute Anaphylaxie kann durch postorbitale und intravenöse Injection ausgelöst werden. Bei genügend empfindlichen

Meerschweinchen können intraperitoneale Einspritzungen eine graduelle starke Intoxication hervorbringen. — Es ist wahrscheinlich, dass jedes der gewöhnlichen Derivate des Tuberkelbacillus Meerschweinchen sensibilisiren kann. Experimente zeigen, dass Wasserextract, die „Extractemulsion“, TR, Alttuberculin und der gekochte Glycerinextract gegen sich selbst und gegeneinander sensibilisiren können. Jedes der obigen Derivate, das Eiweiss enthält, kann gleicherweise ein sensibilisirtes Thier vergiften. Unfiltrirte Präparate sind für toxische Injectionen in der täglichen Arbeit die zweckmässigsten, aber auch der filtrirte Extract kann tödtliche acute Anaphylaxie bei genügend empfindlichen Thieren auslösen. — Ueberempfindlichkeit kann man durch diejenige Menge Bacilleneiweiss erhalten, die 0,0005 g Trockengewicht entspricht. Die geringste toxische Dosis (Extractemulsion) beträgt 0,0099 g Trockengewicht; die geringste letale Dosis 0,016 g Trockengewicht. — Die kürzeste Incubationszeit betrug 6 Tage, die längstbeobachtete Dauer der Ueberempfindlichkeit war 286 Tage. Es ist wahrscheinlich, dass die Sensibilisirung das ganze Leben dauert, wie es bei der Serumüberempfindlichkeit der Fall ist (Rosenau und Anderson). Die Incubationsperiode war am kürzesten, wenn das Thier durch postorbitale Injection sensibilisirt war. — Vor dem 21. Tage nach dem Beginn der Behandlung ist die Sensibilisirung ungleichmässig und unbeständig. Nach dieser Zeit nimmt sie mit grosser Regelmässigkeit zu. Die Grösse der sensibilisirenden Dosis steht in keiner Beziehung zu der Länge der Incubationsperiode.

Die geringe Empfindlichkeit nichttuberculöser Hunde gegen Tuberkelbacilleneiweiss haben Schittenhelm und Weichardt festgestellt. Es genügt nach ihrer Auffassung die natürliche Cytolyse des Serums unvorbehandelter Hunde nicht, um rasch eine grössere Menge des Giftes in Freiheit zu setzen. Versetzten sie jedoch 0,01 g zwischen Fliesspapier getrocknetes frisches Tuberkelbacilleneiweiss mit 0,1 ccm Tuberculoseserum Höchst und 0,5 frischem Complementserum, so gewannen sie ein Gift, das in der verwandten Dosis bei ihren Versuchsthieren unter Niedergang der Temperatur und Leukocytenzahl soporöse Erscheinungen hervorrief.

Es ist mithin zusammenfassend zu sagen, dass es einer Reihe Untersuchern geglückt ist, gesunde Meerschweinchen gegen Tuberculinpräparate zu sensibilisiren und auch die Erscheinungen der acuten Anaphylaxie auszulösen; insbesondere hat der intraperitoneale und intraorbitale Weg ein positives Ergebniss gezeitigt. Ausgedehnte Untersuchungen über subcutane Reinjectionen von Alttuberculin sind nicht vorhanden.

Ich habe an insgesamt 21 Meerschweinchen Versuche mit Alttuberculin angestellt und durch Wechsel der Grösse der Anfangsdosis, der Höhe der weiteren Dosen, Höhe der Gesamtdosis, des Intervalls zwischen den Dosen die Versuche mannigfach variirt. Bei 6 Thieren ist eine Anfangsdosis unter 0,5 ccm Tuberculin gewählt worden (2, 4, 6, 26, 27, 28); wiederum bei 6 Thieren geht die Anfangsdosis über 1 ccm Tuberculin hinaus (14, 16, 17, 23, 24, 25); bei etwa einem Drittel der Thiere sind steigende Dosen gewählt worden, während bei den übrigen immer die gleiche Dosis wieder injicirt wurde. Die Gesamtdosis schwankt zwischen 2,9 und 26 ccm Tuberculin. Das Intervall zwischen den Injectionen ist nur bei 3 Thieren unterhalb einer Woche, bei etwa 9 Thieren sind die Injectionen in regelmässig wöchentlichen Abständen geschehen, bei dem Rest der Thiere ist ein Zwischenraum von 14 Tagen und mehr gewählt worden. Es wurden zumeist kräftige, ausgewachsene Thiere von über 500 g Gewicht verwandt. Es gelangte ausschliesslich Alttuberculin der Höchster Farbwerke zur Verwendung.

Bevor ich auf den Ablauf der Experimente im Einzelnen eingehe, muss ich noch Einiges über die Zeichen sagen, die eine Einwirkung des Tuberculins auf die Meerschweinchen anzuzeigen im Stande sind. Als solche kommen in Betracht:

1. Veränderung des Allgemeinbefindens: Etwa anhaltende Unruhe, Abnahme der Fresslust, Kauen, Putzen, Würgen, Lähmungserscheinungen, schliesslich die Zeichen des ausgesprochenen anaphylaktischen Shocks.

2. Das Verhalten der Temperaturcurve. Die Temperatur kann nur in beschränktem Maasse herangezogen werden, einmal, weil, wie bereits ausgeführt, auch bei gesunden, nicht vorbehandelten Meerschweinchen bereits nach Injectionen von kleinen Tuberculindosen Temperatursteigerungen auftreten, zweitens, weil auch indifferente Stoffe den Meerschweinchenkörper für eine Fieberreaction auf Tuberculin sensibilisiren können. Röpke hat gezeigt, dass Thiere, die subcutan 2 ccm Milch und 2 ccm Kochsalzlösung und 24 Stunden später 0,1 ccm Tuberculin erhielten, regelmässig einen hohen Temperaturanstieg aufwiesen. Novotny beobachtete nach subcutaner Vorbehandlung mit 2 ccm Normalmeerschweinchenserum und Reinjection von 0,2 ccm Alttuberculin Temperaturen bis 40,1; dasselbe trat nach subcutaner Vorbehandlung mit normalem Menschenserum und Reinjection von 0,2 ccm Alttuberculin ein. Ebenso wenig wie beim Meerschweinchen Injection von Serum eines Tuberculösen und nachfolgende Tuberculininjection eine geeignete Versuchsanordnung zum Nachweis der passiven Anaphylaxie ist, sind etwa Fiebersteigerungen bei fortgesetzten Tuberculininjectionen im Sinne einer wirklichen Tuberculinüberempfindlichkeit zu verwerthen. Ich habe unter diesen Umständen von regelmässigen Temperaturmessungen abgesehen.

3. Das Verhalten der Gewichtscurve. Meine Thiere sind in 2- bis 4wöchigen Abständen gewogen worden.

4. Locale Erscheinungen an der Injectionsstelle, die eventuell als locale anaphylaktische Erscheinungen gedeutet werden könnten. Auch sie sind bei der Verwendung von concentrirtem Alttuberculin kaum verwerthbar. Subcutane Injection grösserer Quantitäten von Alttuberculin (über 1 ccm) rufen gewöhnlich eine gewisse traumatische Hautreaction hervor, die zu einer umschriebenen Hautnekrose führen kann. Häufigkeit der Injection in derselben Gegend, Oberflächlichkeit der Einspritzung und Grösse der Dosis sind für das Entstehen der Nekrose maassgebend.

5. Exitus und Sectionsergebniss.

Der Ablauf meiner Experimente war im Einzelnen folgender:

Meerschweinchen 1. Gewicht 700 g.

Tag der Injection	8. 6.	17. 6.	22. 6.	29. 6.	5. 7.	10. 7.	18. 7.
Höhe der Dosis	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0
Tag der Injection	25. 7.	3. 8.	10. 8.	17. 8.	25. 8.	4. 9.	12. 9.
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1,5	1,5	1,5	1,5	2,0
Tag der Injection	20. 9.	27. 9.	10. 10.	18. 10.	25. 10.	2. 11.	
Höhe der Dosis	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	

Bemerkungen: Gewicht und Allgemeinbefinden unverändert. Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar.

Meerschweinchen 2. Gewicht 675 g.

Tag der Injection	8. 6.	11. 6.	14. 6.	17. 6.	20. 6.	23. 6.	28. 6.
Höhe der Dosis	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Tag der Injection	4. 7.	8. 7.	18. 7.	25. 7.	3. 8.	10. 8.	
Höhe der Dosis	0,1	0,1	0,5	0,5	0,5	0,5	

Bemerkungen: Exitus am 19. 8. nach etwa einwöchiger Kränklichkeit. — Section: In der Bauchgegend, entsprechend den Injectionsstellen, ein kleiner subcutaner Abscess. Haut stellenweise etwas borkig belegt. Milz leicht vergrössert, von etwas weicher Consistenz, deutliche Pulpaschwellung. Leber etwas vergrössert, von gelbbrauner Färbung (mikrosk. Fettinfiltration). Uebrige Organe ohne Befund.

Meerschweinchen 3. Gewicht 750 g.

Tag der Injection	9. 6.	17. 6.	22. 6.	29. 6.	5. 7.	10. 7.	18. 7.
Höhe der Dosis	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0
Tag der Injection	25. 7.	3. 8.	10. 8.	17. 8.	25. 8.	5. 9.	12. 9.
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1,5	1,5	1,5	1,5	2,0
Tag der Injection	20. 9.	27. 9.	10. 10.	18. 10.	25. 10.	2. 11.	
Höhe der Dosis	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	

Bemerkungen: Gewicht und Allgemeinzustand unverändert. Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar.

Meerschweinchen 4. Gewicht 650 g.

Tag der Injection	9. 6.	14. 6.	17. 6.	20. 6.	23. 6.	28. 6.	3. 7.
Höhe der Dosis	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Tag der Injection	8. 7.	13. 7.	18. 7.	25. 7.	3. 8.	10. 8.	17. 8.
Höhe der Dosis	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0	1,0
Tag der Injection	25. 8.	5. 9.	12. 9.	20. 9.	27. 9.		
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1,0	1,5	1,5		

Bemerkungen: Exitus am 7. 10. nach langsam zunehmender Kränklichkeit und Gewichtsabnahme. — Section: Schleimhaut des unteren Dünndarms und Colons leicht geschwollen und geröthet. Deutliche Injection der Serosa. Die übrigen Organe ohne Befund.

Meerschweinchen 5. Gewicht 660 g.

Tag der Injection	11. 6.	17. 6.	22. 6.	29. 6.	5. 7.	10. 7.	18. 7.
Höhe der Dosis	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0
Tag der Injection	25. 7.	3. 8.	10. 8.	17. 8.	25. 8.	5. 9.	12. 9.
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1,5	1,5	1,5	1,5	2,0
Tag der Injection	20. 9.	27. 9.	10. 10.	18. 10.	27. 10.		
Höhe der Dosis	2,0	2,0	2,0	2,9	2,0		

Bemerkungen: Auffallende Apathie und Abmagerung in den letzten zwei Wochen. Exitus am 28. 10. — Section: In der Bauchgegend entsprechend den Injectionsstellen einige kleine Hautnekrosen, kein Abscess oder Phlegmone. Kleine Sugillation am Peritoneum (Peritoneum durch eine der Injectionen offenbar verletzt). In der Peritonealhöhle ein kleines Blutgerinnselchen. Serosa des Darms, besonders des unteren Dünndarms und Colon ascendens injicirt. Die übrigen Organe ohne Befund.

Meerschweinchen 6. Gewicht 510 g.

Tag der Injection	11. 6.	14. 6.	17. 6.	20. 6.	23. 6.	28. 6.	3. 7.
Höhe der Dosis	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Tag der Injection	8. 7.	13. 7.	18. 7.	25. 7.	3. 8.	10. 8.	17. 8.
Höhe der Dosis	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0	1,0
Tag der Injection	5. 9.	12. 9.	20. 9.	27. 9.	10. 10.	17. 10.	25. 10.
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5

Bemerkungen: Allgemeinzustand unverändert.

Meerschweinchen 7. Gewicht 750 g.

Tag der Injection	11. 10.	18. 10.	25. 10.	2. 11.	10. 11.	
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	
Tag der Injection	19. 11.	28. 11.	6. 12.	14. 12.	23. 12.	
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	

Bemerkungen: Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar.

Meerschweinchen 8. Gewicht 850 g.

Tag der Injection	11. 10.	18. 10.	25. 10.	2. 11.	10. 11.
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Tag der Injection	19. 11.	28. 11.	6. 12.	14. 12.	23. 12.
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

Bemerkungen: Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar.

Meerschweinchen 9. Gewicht 600 g.

Tag der Injection	11. 10.	18. 10.	25. 10.	2. 11.	10. 11.
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Tag der Injection	19. 11.	28. 11.	6. 12.	14. 12.	23. 12.
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

Bemerkungen: Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar.

Meerschweinchen 10. Gewicht 550 g.

Tag der Injection	3. 11.	10. 11.	19. 11.	28. 11.	6. 12.
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Tag der Injection	14. 12.	23. 12.	2. 1.	10. 1.	18. 1.
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

Bemerkungen: Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar.

Meerschweinchen 11. Gewicht 500 g.

Tag der Injection	3. 11.	10. 11.	19. 11.	28. 11.	6. 12.
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Tag der Injection	14. 12.	23. 12.	2. 1.	10. 1.	18. 1.
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

Bemerkungen: Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar.

Meerschweinchen 12. Gewicht 500 g.

Tag der Injection	3. 11.	10. 11.	19. 11.	28. 11.	6. 12.
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Tag der Injection	14. 12.	23. 12.	2. 1.	10. 1.	18. 1.
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

Bemerkungen: Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar.

Meerschweinchen 14. Gewicht 350 g.

Tag der Injection	15. 11.	29. 11.	15. 12.	30. 12.	17. 1.	31. 1.
Höhe der Dosis	3,0	3,0	2,0	2,0	2,0	3,0

Bemerkungen: Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar.

Meerschweinchen 16. Gewicht 700 g.

Tag der Injection	25. 11.	10. 12.	23. 12.	17. 1.	31. 1.
Höhe der Dosis	5,0	2,0	2,0	2,0	3,0

Bemerkungen: Exitus am 1. 2. 12 innerhalb 24 Stunden nach der Injection, ohne vorangegangene charakteristische Erscheinungen. — Section: Schleimhaut und Serosa des unteren Ileums und Colon descendens stark injicirt. Dünndarm wie Colon stark mit Kothmassen gefüllt. Alle übrigen Organe ohne Befund.

Meerschweinchen 17. Gewicht 650 g.

Tag der Injection	28. 12.	13. 1.	31. 1.
Höhe der Dosis	2,0	2,0	3,0

Bemerkungen: Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar.

Meerschweinchen 23. Gewicht 450 g.

Tag der Injection	3. 2.	17. 2.	3. 3.
Höhe der Dosis	1,0	2,0	2,0

Bemerkungen: 5. 3. Thier kränklich und apathisch. Keine charakteristischen Erscheinungen. 6. 3. Exitus. — Section: Peritonitis fibrinopurulenta. Kein Abscess oder Phlegmone an der Injectionsstelle. Peritoneum nicht durch die in die Bauchdecken gegebene Injection durchbohrt.

Meerschweinchen 24. Gewicht 460 g.

Tag der Injection	3. 2.	17. 2.	3. 3.
Höhe der Dosis	1,0	2,0	2,0

Bemerkungen: 5. 3. Thier kränklich und apathisch. 6. 3. Exitus. — Section: Peritonitis fibrinopurulenta (wie bei 23). Die übrigen Organe ohne Befund.

Meerschweinchen 25. Gewicht 450 g.

Tag der Injection	3. 2.	17. 2.	3. 3.	20. 3.
Höhe der Dosis	1,0	2,0	2,0	2,0

Bemerkungen: Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar.

Meerschweinchen 26. Gewicht 380 g.

Tag der Injection	14. 4.	28. 4.	12. 5.	26. 5.	23. 6.
Höhe der Dosis	0,2	2,0	2,0	2,0	2,0

Bemerkungen: Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar.

Meerschweinchen 27. Gewicht 390 g.

Tag der Injection	14. 4.	28. 4.	12. 5.	26. 5.	23. 6.
Höhe der Dosis	0,2	2,0	2,0	2,0	2,0

Bemerkungen: Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar.

Meerschweinchen 28. Gewicht 400 g.

Tag der Injection	14. 4.	28. 4.	12. 5.	26. 5.	23. 6.
Höhe der Dosis	0,2	2,0	2,0	2,0	2,0

Bemerkungen: Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar.

Die Ergebnisse meiner Versuche sind somit folgende:

1. Von 21 Thieren haben 15 Thiere fortgesetzte subcutane Tuberculinzufuhr gut vertragen. Allgemeinzustand der Thiere und Gewicht sind unverändert geblieben; trotz monatelanger Behandlung ist ein wesentlicher Einfluss nicht nachweisbar gewesen. Bei 6 Thieren ist im Laufe der Behandlung der Exitus erfolgt (2, 4, 5, 16, 23, 24). 2, 4, 5 gingen nach langsam zunehmender Abmagerung zu Grunde. 16, 23 und 24 starben innerhalb 3×24 Stunden nach der letzten Tuberculinjection.
Bei 2 ergab die Section eine leichte Schwellung der Milz, Fettinfiltration der Leber, einige Hautstellen borkig belegt. — Bei 4, 5, 16 war das Sectionsergebniss ein ähnliches: leichter Darmkatarrh, auffallend starke Injection der Serosa, insbesondere des unteren Dünndarmabschnittes und des Colons; die übrigen Organe ohne Befund. — Bei 23 und 24 war ein überraschender Befund vorhanden: eine serös-eitrige Peritonitis. Die Section konnte eine Infection durch die Injection ausschliessen. Entsprechend der Einstichstelle waren im subcutanen und intramuskulären Gewebe kein Abscess oder eine Phlegmone vorhanden. Das Peritoneum war nicht durchbohrt.
2. Alle Thiere, die bei einem regelmässigen Intervall von einer Woche mit gleicher Dosis behandelt wurden (10×1 cem), sind leben geblieben. Die zu Grunde gegangenen Thiere sind entweder solche, denen steigende Dosen injicirt worden sind (2, 4, 5), oder solche, bei denen das Intervall mindestens 14 Tage betrug. Die Mehrzahl aber auch dieser Thiere blieb unverseht.
3. Unmittelbare Folgen wiederholter subcutaner Tuberculinjection sind nicht beobachtet worden. Die Unruhe der Thiere nach einer

Injection ging bald vorüber, irgend welche charakteristischen Bewegungen oder Lähmungserscheinungen fehlten. Die Erscheinungen des anaphylaktischen Shocks sind niemals zur Beobachtung gelangt.

4. Als locale Folgen der Injection sind wiederholt umschriebene Hautnekrosen, mehrfach auch trotz aller Vorsicht Abscesse beobachtet worden. Die localen Erscheinungen sind, wie bereits betont, nicht im Sinne eines örtlichen anaphylaktischen Symptoms verwerthbar.

Wesentliches Ergebniss ist somit die grosse Widerstandsfähigkeit der Thiere gegen wiederholte subcutane Tuberculin-injectionen und der Untergang einiger Thiere unter nicht charakteristischen klinischen Erscheinungen.

Bei den im Laufe der Behandlung verstorbenen Thieren hat, wie bereits betont, die Section dreimal einen übereinstimmenden Befund ergeben (einen leichten Darmkatarrh und auffallend starke Injection der Serosa des unteren Darmabschnittes). Die Todesfälle liegen zeitlich auseinander. Es kann nicht eine gemeinsame Darminfection eine Rolle spielen. Bei den nichtbehandelten Thieren des Stalles gelangten Darmerkrankungen nicht zur Beobachtung. Das Sectionsergebniss bei diesen Thieren erinnert wohl an Befunde, die man bei den an acuter Anaphylaxie verstorbenen Thieren gehabt hat. Neben der Lungenblähung ist ja eine auffallend starke Hyperämie der Bauchorgane ein Kennzeichen des Todes an Anaphylaxie.

Wolf-Eisner beschreibt schon starke Hyperämie des Darms nach Injection von artfremdem Eiweiss.

Rosenau und Andersen sahen bei Meerschweinchen nach dem anaphylaktischen Shock Dünndarmgeschwüre auftreten.

Schittenhelm und Weichhardt sensibilisirten Hunde mit an und für sich ungiftigem Eiereiweiss und sahen dann bei der ReInjection schwere intestinale Erscheinungen. Die Hunde erbrachen unter heftigen Würgebewegungen. Sie bekamen StuhlDrang und setzten stark blutigen dünnflüssigen Koth ab. Bei der Section zeigte sich der Darm angefüllt mit einer blutig schleimigen Flüssigkeit. An der Darm-schleimhaut und den darunter gelegenen Schichten fanden sich zahlreiche miliare Hämorrhagien, die ihnen ein geröthetes gesprenkeltes Aussehen verliehen (Enteritis anaphylactica).

Weitere Erfahrungen über das Auftreten von Darmerkrankungen nach fortgesetzter parentaler Eiweisszufuhr sind meines Wissens nicht vorhanden. Ich möchte die Möglichkeit eines Zusammenhangs der Darmaffection mit den subcutanen Tuberculininjectionen bei den zu Grunde gegangenen Thieren in einem solchen Sinne nicht ausschliessen.

Bei Thier 2 ist die Möglichkeit des Todes an irgend einer intercurrenten Infection gegeben.

Thier 23 und 24 gingen schliesslich an einer acuten Peritonitis im Anschluss an die letzte Injection von 2 cem Alttuberculin zu Grunde. Ein Zusammenhang der Peritonitis mit der subcutan und intramusculär erfolgten Injection in die Bauchdecken konnte die Section nicht nachweisen. Es ist dies ein auffälliges und kaum erklärliches Resultat.

Eine Peritonitis nach Reinjectionen von artfremdem Eiweiss ist nicht bekannt.

Es muss schliesslich hervorgehoben werden, dass man die Todesfälle nicht ohne Weiteres dem Tuberculin selbst zuschreiben darf, sondern nur berechtigt ist, sie auf ein Gemenge von Glycerin, Albumosen, Peptonen, spezifischen Bestandtheilen = Alttuberculin zu beziehen.

III.

Bei einer Reihe meiner Versuchsthiere (1, 3, 4, 5, 6) habe ich geprüft, ob sich unter dem Einfluss anhaltender Tuberculinbehandlung mittelst der Complementbindungsprobe nachweisbare Antikörper bilden. Bei der Vornahme dieser Untersuchungen gebrauchte ich die übliche Technik. Das zu untersuchende Serum wurde in der Menge von 0,1 ccm verwendet. Als Tuberculinmenge wurde 0,025 und 0,05 gewählt. Complement war 0,05 ccm frisches Meerschweinchenserum. Als hämolytisches System diente $\frac{1}{2}$ ccm einer 5proc. Hammelblutkörperchen-Kochsalzlösung plus $\frac{1}{2}$ ccm eines Kaninchenserus, dessen Titer 1 : 2000 betrug, in der Verdünnung 1 : 750.

Versuche am 13. 8. 1910 (Serum der Meerschweinchen 4, 5, 6) und am 25. 10. 1910 (Serum der Meerschweinchen 1 und 3).

Tuberculin	Serum	Complement	Hämol. Syst.	
0,025	—	0,05	1 ccm	Lösung
0,05	—	0,05	1 "	do.
0,025	0,1	0,05	1 "	do.
0,05	0,1	0,05	1 "	do.
—	0,1	0,05	1 "	do.
—	—	0,05	1 "	do.

In keinem der Fälle war eine Hemmung der Hämolyse nachweisbar; Tuberculinbehandlung tuberculosfreier Meerschweinchen führt nicht zu einer Bildung von Tuberculinantikörpern.

IV.

Ich komme nun zu der zweiten Frage, deren Beantwortung Aufgabe meiner Experimente war. Hat bei Meerschweinchen eine lange fortgesetzte Vorbehandlung mit Tuberculin einen Einfluss auf eine spätere experimentelle Tuberculoseinfection?

Auch hierüber liegen bereits Untersuchungen vor.

Slatinéau und Danielopolu theilen mit, dass das Tuberculin die Meerschweinchen gegen Tuberkelbacillen überempfindlich mache. Die mit Koch'schem Alttuberculin vorbehandelten Thiere reagirten nach intracerebraler Einführung von Tuberkelbacillen mit schweren Allgemeinerscheinungen und erlagen früher, als die Controlthiere.

Deyke und Much haben sich bei ihren Versuchen zur Immunisirung gegen Tuberculose nur zweimal des Alttuberculins bedient (achtmalige, kurz aufeinanderfolgende Injectionen von 0,01 Tuberculin Höchst) und in beiden Fällen eine völlige immunisatorische Unwirksamkeit des Alttuberculins erhalten. Ihre weiteren Versuche sind mit Tuberkelbacilleneinweissstoffen, Mischungen von Natin und Tuberkelbacilleneiweiss und Lecithinauflösungen von Tuberkelbacillen (Tb. L.) angestellt. Während sich das Eiweiss immunisatorisch ohne Wirkung zeigte, haben sie mit jener Mischung und mit Tb. L. bei einer grösseren Reihe von Thieren eine Immunisirung erhalten.

Much und Leschke haben durch Vorbehandlung mit Säureaufschliessungen des Tuberkelbacillus eine weitgehende Immunisirung auslösen können.

Wolff-Eisner berichtet, dass seine vorbehandelten Thiere die Kraft erlangten, Millionen injicirter todtter Tuberkelbacillen bis auf ganz vereinzelt Exemplare schon innerhalb 14 Tagen völlig aufzulösen.

Krause, über dessen Versuche ich ja bereits berichtet habe, hat folgende Ergebnisse: Sensibilisirung nicht tuberculöser Meerschweinchen mit Tuberkelbacilleneiweiss verändert nicht ihre Resistenz gegen eine experimentelle Tuberculoseinfection. Sensibilisirung und relative Immunität (vermehrte Resistenz) gegen eine Infection können bei denselben Thieren zusammentreffen. Die Resistenz gegen eine Infection ist zu der Zeit, in welcher die Thiere unter dem Einfluss des anaphylaktischen Shocks stehen, merklich herabgesetzt. Es handelt sich jedoch nicht bei seinen Experimenten um fortgesetzt mit Alt-Tuberculin behandelte Thiere.

Es sind von mir insgesamt 11 monatelang tuberculinvorbehandelte Thiere einer Infection mit Tuberkelbacillen ausgesetzt worden. Die Infection erfolgte durch subcutane Injection von 1 ccm einer Tuberkelbacillenaufschwemmung, die sich bereits in anderen Versuchsreihen als virulent erwiesen hatte, in die Gegend der Leistenbeuge. Sechs weitere Meerschweinchen wurden als Controlthiere benutzt.

Meerschweinchen 1.

Vorbehandlung vom 8. 6. bis 2. 11. 1910. Gesamtdosis Tuberculin 24 ccm. Infection am 9. 11. 1910. Exitus am 2. 1. 1911.

Section: In der rechten Inguinalfalte eine käsige Drüse, in der linken Inguinalfalte und der rechten Axilla mehrere geschwollene Drüsen mit käsigen Einsprengungen. Milz stark vergrössert, mit geringen fibrinösen Auflagerungen, von leicht marmorirtem Aussehen, mit einzelnen stecknadelkopfgrossen Herden. Leber von normaler Grösse. braunroth mit wenigen gelbweissen miliaren Herden. Die Lungen weisen sehr zahlreiche käsige Herde auf, die zumeist von miliarer Grösse sind.

Meerschweinchen 3.

Vorbehandlung vom 9. 6. bis 2. 11. 1910. Gesamtdosis Tuberculin 24 ccm. Infection am 9. 11. 1910. Exitus am 14. 3. 1911.

Section: In den über bohnergrossen Inguinaldrüsen käsige Herde. Milz ziemlich stark vergrössert mit einigen infarctartigen Herden. Leber ganz durchsetzt von käsigen Herden, die zum Theil gallig imbibirt sind. Das dazwischenstehende Lebergewebe unregelmässig gefärbt und von unebener Oberfläche. Lungen mit einzelnen stecknadelkopfgrossen bis miliaren weissen Knötchen.

Meerschweinchen 6.

Vorbehandlung vom 11. 6. bis 2. 11. 1910. Gesamtdosis Tuberculin 17,2 ccm. Infection am 9. 11. 1910. Exitus am 8. 1. 1911.

Section: Inguinaldrüsen stark vergrössert, rechts bis zu Haselnussgrösse, mit käsigen Herden. Milz ziemlich stark vergrössert mit einzelnen submiliaren Knötchen. Leber leicht vergrössert, von braunrother Farbe mit feinen grauweissen Pünktchen und fleckweise etwas blasser verfärbten Partien. Beide Lungen von sehr zahlreichen grauweissen wie hyalinen Herden durchsetzt, die fleckweise zusammenstehen und ineinander übergehen. Dazwischen einzelne käsige Herde bis zu miliarer Grösse.

Meerschweinchen 7.

Vorbehandlung vom 11. 10. bis 23. 12. 1910. Gesamtdosis Tuberculin 10 ccm. Infection am 30. 12. 1910. Exitus am 17. 2. 1911.

Section: In der linken Bauchmuskulatur oberhalb der Leistenbeuge ein etwa bohnergrosser Abscess mit käsigem Eiter. Inguinaldrüsen bis Bohnengrösse mit käsigen Einsprengungen. Milz mässig stark vergrössert, von im Allgemeinen braunrother Farbe und mit einigen unregelmässig begrenzten infarctartigen Herden weiter mit ganz vereinzelt, gerade sichtbaren Tuberkeln. Leber mit zahlreichen käsigen hirsekorn- bis erbsengrossen Herden. Beide Lungen sind von dicht aneinanderstehenden, zumeist etwa hirsekorngrossen Tuberkeln durchsetzt.

Meerschweinchen 8.

Vorbehandlung vom 11.10. bis 23.12. 1910. Gesamtdosis Tuberculin 10ccm. Infection am 30. 12. 1910. Exitus am 28. 1. 1911.

Section: Inguinaldrüsen stark vergrössert, mit stecknadelkopf- bis erbsengrossen käsigen Herden. Milz stark vergrössert, dunkelroth mit infarctartigen Herden. Leber dunkelbraunroth mit ziemlich dicht nebeneinanderstehenden stecknadelkopfgrossen käsigen Einsprengungen. Die Lungen weisen ganz vereinzelt, etwa miliare hyaline Knötchen auf.

Meerschweinchen 9.

Vorbehandlung vom 11.10. bis 23.12. 1910. Gesamtdosis Tuberculin 10ccm. Infection am 30. 12. 1910. Exitus am 10. 3. 1911.

Section: Inguinaldrüsen mit erbsengrossen käsigen Herden. Milz stark vergrössert, mit ziemlich zahlreichen kleinen Tuberkeln und unregelmässigen Partien hellerer Färbung. Die Leber weist mässig zahlreiche, käsige, gallig imbibirte Herde bis zu Bohnengrösse auf. Die Lungen sind von dicht zusammenstehenden, stellenweise confluirenden käsigen Herden wechselnder Grösse durchsetzt.

Meerschweinchen 10.

Vorbehandlung vom 3. 11. 1910 bis 18. 1. 1911. Gesamtdosis Tuberculin 10 ccm. Infection am 26. 1. 1911. Exitus am 14. 3. 1911.

Section: Inguinaldrüsen beiderseits mit käsigen Einsprengungen. Milz mässig vergrössert, frei von infarctartigen Herden, mit ganz vereinzelt feinen Tuberkeln. Leber mit unregelmässiger Oberfläche von im Allgemeinen braunrother Farbe mit etwas helleren, unregelmässig begrenzten Partien; ganz vereinzelt käsige Einsprengungen und gerade sichtbare Tuberkel. Lungen von dicht zusammenstehenden stecknadelkopf- bis kleinererbsengrossen weissen bis grauweissen Herden durchsetzt.

Meerschweinchen 11.

Vorbehandlung vom 3. 11. 1910 bis 18. 1. 1911. Gesamtdosis Tuberculin 10 ccm. Infection am 26. 1. 1911. Exitus am 16. 3. 1911.

Section: Inguinaldrüsen beiderseits von über Kirschgrösse mit käsigen Herden. Milz stark vergrössert, mit vereinzelt kleinen infarctartigen Partien. Leber von sehr unregelmässiger, auf der unteren Fläche höckeriger Oberfläche mit gallig imbibirten käsigen Einsprengungen. Die Lungen weisen nur vereinzelt, theils mehr hyaline, theils mehr käsige Knötchen auf.

Meerschweinchen 12.

Vorbehandlung vom 3. 11. 1910 bis 18. 1. 1911. Gesamtdosis Tuberculin 10 ccm. Infection am 26. 1. 1911. Exitus am 17. 3. 1911.

Section: Inguinaldrüsen theils verkäst, theils mit käsigen Einsprengungen. Milz mässig vergrössert, mit grossen infarctartigen Herden, die die Hälfte der Oberfläche einnehmen. Leber ganz durchsetzt von unregelmässig begrenzten, vielfach confluirenden, theils gelbweissen, theils gallig gefärbten Herden. In den Lungen nur vereinzelt stecknadelkopfgrosse, theils hyaline, theils weiss erscheinende Tuberkel.

Meerschweinchen 14.

Vorbehandlung vom 15. 11. 1910 bis 31. 1. 1911. Gesamtdosis Tuberculin 15 cm. Infection am 10. 2. 1911. Exitus am 5. 10. 1911.

Section: Inguinaldrüsen mit nur wenigen käsigen Einsprengungen. Milz sehr stark vergrössert, von dunkelbraunrother Färbung, mit einzelnen weissen infarctartigen Herden und ausserdem miliaren Knötchen. Leber von gelbbraunrother Farbe, leicht höckeriger Oberfläche mit käsigen Herden durchsetzt, die sie theils fein gesprenkelt erscheinen lassen, theils bis zu Kirschkerndgrösse gehen und vereinzelt gallig imbibirt sind. Lungen mit zahlreichen hyalinen Knötchen, die theilweise confluiren. Bronchialdrüsen mit käsigen Einsprengungen.

Meerschweinchen 17.

Vorbehandlung vom 28. 12. 1910 bis 31. 1. 1911. Gesamtdosis Tuberculin 7 cm. Infection am 10. 2. 1911. Exitus am 12. 5. 1911.

Section: Rechte Inguinaldrüse von fast Pflaumengrösse, mit bröckligem, käsigem Eiter gefüllt. Die anderen Inguinaldrüsen und Axillardrüsen mit käsigen Einsprengungen. Milz mässig stark vergrössert, mit leicht marmorirtem Aussehen und einzelnen deutlich abgrenzbaren grauweissen Knötchen. Mesenterium von kirschkerngrossen käsigen Herden durchsetzt. Leber mit sehr zahlreichen submiliaren grauweissen Knötchen. Lungen mit wenig zahlreichen, theils mehr hyalinen, theils mehr käsigen Tuberkeln von etwa miliarer Grösse.

Controlthiere: Meerschweinchen 13.

Infection am 9. 11. 1910. Exitus am 4. 2. 1911.

Section: Inguinaldrüsen bis zu Haselnussgrösse, verkäst. Milz stark vergrössert mit miliaren und submiliaren Tuberkeln und grossen unregelmässig begrenzten infarctartigen Herden. Leber von leicht höckeriger Oberfläche mit sehr zahlreichen gelbweissen bis gallig grünen Herden von unregelmässiger Figur und wechselnder Grösse. Lungen von miliaren Tuberkeln und käsigen Herden durchsetzt.

Meerschweinchen 18.

Infection am 30. 12. 1910. Exitus am 13. 3. 1911.

Section: Inguinaldrüsen theils verkäst, theils mit käsigen Einsprengungen. Milz stark vergrössert, mit mässig zahlreichen, feinen Tuberkeln. Leber mit theils gelbweissen, theils gallig imbibirten Herden von wechselnder Grösse und unregelmässiger Gestalt. Die Lungen sind von zahlreichen stecknadelknopf- bis erbsengrossen käsigen Herden durchsetzt.

Meerschweinchen 19.

Infection am 30. 12. 1910. Exitus am 18. 2. 1911.

Section: Inguinaldrüsen beiderseits bohnengross, verkäst. Milz sehr stark vergrössert, von zahlreichen weissen infarktartigen Herden durchsetzt. Leber von hellbraunröthlicher Färbung, dicht durchsetzt von weissen Herden, die Stecknadelspitze- bis Hanfkorndgrösse haben und stellenweise dicht zusammenstehen, Lungen mit zahlreichen weissen Knötchen; im rechten Unterlappen unregelmässig geformte, grössere käsige Herde, Lungengewebe ringsum derb, luftleer, marmorirt.

Meerschweinchen 20.

Infection am 26. 1. 1911. Exitus am 18. 3. 1911.

Section: Inguinaldrüsen von Bohnengrösse, theils verkäst, theils mit käsigen Einsprengungen. Milz mit grossen infarktartigen Herden. Leber von zahlreichen käsigen Partien von ungefähr Erbsengrösse durchsetzt. Lungen mit mässig zahlreichen theils mehr hyalinen, theils mehr käsigen Knötchen.

Meerschweinchen 21.

Infection am 26. 1. 1911. Exitus am 13. 3. 1911.

Section: Inguinaldrüsen von Bohnengrösse, verkäst. Milz von unregelmässig geformten, weissen infarctartigen Herden durchsetzt, zwischen denen neben unveränderten hämorrhagisch inficirte Partien stehen. Leber mit sehr zahlreichen, bis zur Hanfkorngrösse gehenden weissen Einsprengungen. Beide Lungen von sehr zahlreichen Tuberkeln durchsetzt.

Meerschweinchen 22.

Infection am 10. 2. 1911. Exitus am 4. 3. 1911.

Section: Inguinaldrüsen kirschkerngross, käsig. Milz leicht vergrössert, mit zahlreichen submiliaren Tuberkeln. Leber von zahllosen meist Stecknadelkopfgrösse aufweisenden weissen Herden durchsetzt, die der Leber ein fein geflecktes Aussehen geben. Lungen mit nur ganz vereinzelt submiliaren Knötchen. Eine Bronchialdrüse verkäst.

Das Ergebniss dieser Versuche ist somit folgendes: Auch eine monatelang fortgesetzte Tuberculinbehandlung gewährt keinen Schutz gegen eine spätere experimentelle Tuberculoseinfection. Der Ablauf der Tuberculose der vorbehandelten Thiere ist der gewöhnliche und nicht von dem der Controlthiere verschieden. Das Sectionsergebniss, die Localisation der Tuberculose und die Art der tuberculösen Erkrankung stimmt mit dem der gewöhnlichen experimentellen Meerschweinchentuberculose überein. Nur bei Thier 14 war der Ablauf der Tuberculose ein etwas verzögerter.

V.

Bei einer Reihe meiner Versuchsthiere habe ich weiterhin untersucht, ob die Tuberculinvorbehandlung die Tuberculinempfindlichkeit des inficirten Thieres beeinflusst, d. h. ob die inficirten, vorbehandelten Meerschweinchen die gleiche Tuberculinempfindlichkeit besitzen, wie nicht vorbehandelte tuberculoseinficirte Thiere. Ich habe mich hierbei der subcutanen Injection von 1 ccm Alttuberculin bedient, die nach allen Erfahrungen bei tuberculoseinficirten Meerschweinchen als mehrfach tödtliche Dosis anzusehen ist.

Meerschweinchen 3.

Vorbehandlung vom 9. 6. bis 2. 11. 1910. Infection am 9. 11. 1910. Injection von 1 ccm Tuberculin am 26. 11. 1910. Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar. Exitus am 14. 3. 1911 an allgemeiner Tuberculose.

Meerschweinchen 6.

Vorbehandlung vom 11. 6. bis 2. 11. 1910. Infection am 9. 11. 1910. Injection von 1 ccm Tuberculin am 19. 11. 1910. Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar. Exitus am 8. 1. 1911 an allgemeiner Tuberculose.

Meerschweinchen 8.

Vorbehandlung vom 11. 10. bis 23. 12. 1910. Infection am 30. 12. 1910. Injection von 1 ccm Tuberculin am 27. 1. 1911. Exitus am 28. 1. 1911.

Meerschweinchen 11.

Vorbehandlung vom 3. 11. 1910 bis 18. 1. 1911. Infection am 26. 1. 1911. Injection von 1 ccm Tuberculin am 15. 3. Exitus am 16. 3. 1911.

Meerschweinchen 14.

Vorbehandlung vom 15. 11. 1910 bis 31. 1. 1911. Infection am 10. 2. 1911. Injection von 1 ccm Tuberculin am 28. 2. 1911. Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar. Exitus am 5. 10. 1911.

Meerschweinchen 17.

Vorbehandlung vom 28. 12. 1910 bis 31. 1. 1912. Infection am 10. 2. 1911. Injection von 1 ccm Tuberculin am 25. 3. Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar. Exitus am 12. 5. 1911.

Es haben somit 4 von 6 Thieren auf der Höhe der tuberculösen Infection 1 ccm Tuberculin subcutan ohne wesentliche Reaction vertragen, d. h. sind nicht innerhalb 2×24 Stunden gestorben. Die Vorbehandlung mit Tuberculin hat bei einer Reihe von Thieren zu einer Aufhebung der Tuberculinempfindlichkeit geführt, während die Resistenz gegenüber den Tuberkelbacillen nicht verändert worden ist.

Herabsetzung der Tuberculinempfindlichkeit und Resistenz gegen Tuberkelbacillen gehen nicht etwa parallel: Deyke und Much erhielten durch Vorbehandlung mit Tb. L. ein Thier, das gegen Tuberculose immun, aber in hohem Grade tuberculinempfindlich war. In gleicher Weise erzeugten Much und Leschke durch Vorbehandlung mit den Säureaufschliessungen des Tuberkelbacillus weitgehend immune, aber tuberculinhochempfindliche Thiere. Vorbehandlung mit Alttuberculin ruft dagegen Herabsetzung der Giftempfindlichkeit, aber keine Immunität gegen Tuberculose hervor.

VI.

Letzter Gegenstand meiner Untersuchungen war, ob bei tuberculose-infectierten tuberculinvorbehandelten Thieren complementbindende Stoffe im Serum nachweisbar sind. Die Untersuchung erfolgte in gleicher Weise, wie sie in III beschrieben worden ist.

Versuche am 2. 12. 1910 (Serum der Thiere 1 und 6) und am 13. 1. 1911 (Serum der Thiere 7, 8, 9).

Tuberculin	Serum	Complement	Hämolyt. Syst.	
0,025	—	0,05	1 ccm	Lösung
0,05	—	0,05	1 "	do.
0,1	—	0,05	1 "	do.
0,025	0,1	0,05	1 "	do.
0,05	0,1	0,05	1 "	do.
0,1	0,1	0,05	1 "	do.
—	0,1	0,05	1 "	do.
—	—	0,05	1 "	do.

Wiederum war in keinem Falle eine Bildung von Antikörpern nachweisbar.

Ich kann die Resultate dieser Versuchsreihen wie folgt zusammenfassen:

1. Wiederholte subcutane Injectionen von Alttuberculin bei einer Anfangsdosis von 0,1 bis 5 ccm, bei einer Gesamtdosis bis zu 26 ccm, bei einem Intervall von $\frac{1}{2}$ bis 4 Wochen rufen bei der überragenden Mehrzahl der Meerschweinchen (15 von 21 Thieren) keine wesentliche Reaction hervor. Bei einer Minderzahl (6 von 21 Thieren) erfolgte der Exitus. Bei 3 von diesen Thieren ergab die Section einen leichten Darmkatarrh und starke Injection der Serosa des unteren Darmabschnitts, während bei 2 Thieren der Tod an einer Peritonitis erfolgte.

2. Auch monatelange Vorbehandlung mit Tuberculin erhöht nicht die Resistenz gegenüber einer experimentellen Tuberkelbacilleninfection.

Die vorbehandelten Thiere erliegen der Infection, ohne dass im Ablauf der Tuberculose und dem Sectionsergebniss ein Unterschied gegenüber den Controlthieren bestände. Die Tuberculinempfindlichkeit der vorbehandelten, später inficirten Thiere ist jedoch wesentlich herabgesetzt. 4 von 6 Thieren vertrugen auf der Höhe der tuberculösen Infection subcutane Injection von 1 cem Alttuberculin.

3. Wiederholte Tuberculingaben rufen bei gesunden Meerschweinchen keine Antikörperbildung hervor. Tuberculinvorbehandelte tuberculoseinficirte Meerschweinchen weisen keine mittels der Complementbindungsprobe nachweisbare Antikörper auf.

Nachtrag.

In der Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 70, H. 1, die erst nach Abschluss meiner Arbeit erschienen ist, sucht Geibel aus dem Landmann'schen Laboratorium den Nachweis zu führen, dass Tuberculin auch für den gesunden Organismus nicht gleichgültig ist. Er zeigt in der That, dass die Landmann'schen Präparate Tuberculol B und C auf Meerschweinchen eine Giftwirkung entfalten können, ist jedoch nicht berechtigt, von diesen Präparaten, die nach anderer Methodik durch fractionirte Destillation entfetteter, zerkleinerter Tuberkelbacillen hergestellt sind, irgend welche Schlüsse auf die Giftwirkung von Alttuberculin Koch zu ziehen.

Literatur.

- Baldwin, Studies from the Saranac laboratory for the study of tuberculosis. 1904 bis 1910.
Calmette, Petit und Breton, Compt. rend. soc. biol. 1907.
Deycke und Much, Beitr. z. Klinik d. Tuberc. Bd. 15.
Joseph, Beitr. z. Klinik d. Tuberc. Bd. 17.
Krause, Allen K., Studies from the Saranac laboratory for the study of tuberculosis. 1911.
Kraus und Volk, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 6.
Marie und Tiffman, Compt. rend. soc. biol. 1908.
Much und Leschke, Beitr. z. Klinik d. Tuberc. Bd. 20.
Novothy, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 3.
Orsini, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 5.
Röpke, Beitr. z. Klinik d. Tuberc. Bd. 18.
Rosenau und Anderson, Hyg. Labor. Bullet. Washington 1907.
Ruppel und Riekman, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 6.
Schittenhelm und Weichardt, Deutsche med. Wochenschr. 1911.
Dieselben, Münch. med. Wochenschr. 1910. No. 34.
Dieselben, Centralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels. 1910.
Simon, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 4.
Slatineau und Danielopolu, Compt. rend. soc. biol. 1909.
Wolff-Eisner, Folia serolog. 1910.
Derselbe, Centralbl. f. Bakteriolog. 1904.
-